THESE POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR DE L'ECOLE NATIONALE SUPERIEURE DE CHIMIE DE MONTPELLIER

En Chimie Séparative, Matériaux et Procédés

École doctorale Sciences Chimiques Balard

Unité de recherche UMR 5257 - ICSM

Ligands optiquement purs pour l'extraction d'actinides

Présentée par **Nicolas FELINES**
le 6 novembre 2020

Sous la direction de **Stéphane PELLET-ROSTAING**
et **Guilhem ARRACHART**

Devant le jury composé de

Frédéric TARAN, Directeur de recherche, CEA	Rapporteur
Stéphane LE GAC, Chargé de recherche, ISCR-CNRS	Rapporteur
Florine CAVELIER, Directrice de recherche, UM-CNRS	Examinatrice
Jürgen SCHULZ, Ingénieur de recherche, IECB-CNRS	Examinateur
Stéphane PELLET-ROSTAING, Directeur de recherche, ICSM-CNRS	Directeur de thèse
Guilhem ARRACHART, Maitre de Conférence, UM-ICSM	Directeur de thèse

Remerciements :

Je souhaite tout d'abord remercier mes directeurs de thèse, Stéphane Pellet-Rostaing et Guilhem Arrachart. Je vous remercie de m'avoir donné cette opportunité de réaliser cette thèse et de m'avoir guidé tout au long de ces années. Stéphane, je voudrais te remercier pour m'avoir lancé sur ce sujet et d'avoir cru du début à la fin en la réussite de ce projet mais aussi pour les réunions passionnées et enrichissantes. Guilhem, merci d'avoir été présent et de m'avoir soutenu lors de la longue et fastidieuse séquence de synthèses dans le laboratoire mais aussi pour tous ces bons moments passés.

Je remercie aussi tous les membres du jury. Merci aux rapporteurs, Monsieur Stéphane Le Gac et Monsieur Frédéric Taran pour avoir accepté de rapporter ce travail de thèse. Mais aussi remercier Madame Florine Cavelier et Monsieur Jürgen Schulz, pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et d'avoir évalué mes travaux. Leurs remarques et questions constructives ont permis d'améliorer la qualité de ce manuscrit de thèse.

Je voudrais aussi remercier toutes les personnes du LTSM, mon laboratoire, que ce soit ceux présents ou bien ceux qui ont poursuivis leur route ailleurs. Je voudrais commencer par remercier les personnes qui étaient présentes dans le laboratoire, tout d'abord Arthur Larribau merci pour tous les moments passés à rigoler au labo et pour la bonne humeur sans faille que tu as pu apporter à mes journées. Merci aussi à Guillaume Mossand pour tous ces bons moments passés que ce soit à l'ICSM ou sur ATALANTE, de la pétanque de labo jusqu'au macdo en passant par les appels pédales inopinés mais aussi pour son aide dans le projet. Et pour finir mon dernier voisin de paillasse, Fabrice, merci pour ta patience, les discussions et le partage de tes connaissances.

Ensuite durant ma thèse j'ai eu l'opportunité et la chance d'encadrer un étudiant de master chimie, Ahmad Aidar, qui m'a apporté un soutien technique non négligeable et crucial lors de la partie synthèse de ce projet.

Ensuite je voudrais remercier toutes les personnes présentes à l'institut lors de ma thèse, j'ai eu le plaisir de côtoyer un nombre incroyable de personnes exceptionnelles et sympathiques. Je remercie également les collègues de l'institut, je pense notamment à :

Thibault (Kash-maro), Morgan (Zuzu), Jérémy, Régis, Alvaro, Robert, Carlos et Alex qui ont participé à la vie sociale dans l'institut et pour tous les bons moments passés.

Ensuite viennent les amis et pas des moindres, Thomas, Baptiste et Loulou, aussi connu sous le nom de Petits Pédestres (PP). Cette équipe d'énergumène, qui a toujours été là pour faire/dire des âneries et pour me soutenir. Les treks, les soirées raclette, karaokés, les taxis à Salérans, les gorges de la Moula tous ces souvenirs et moments, tout ce qui est cher sur cette bonne terre, sont gravés à jamais. Je voudrais aussi ajouter à ces remerciements Guillaume, que je connais depuis 28 ans maintenant, qui malgré la distance et le temps a toujours été présent avec nous d'une manière ou d'une autre.

Pour finir, un énorme merci à ma famille. Tout d'abord mes parents qui m'ont toujours soutenu dans tous les projets que j'ai souhaité réaliser. Ils ont été un support moral crucial pendant ces années de thèse mais aussi tout au long de mes années d'études (10 ans après le bac quand même…). A ma sœur, Marion, pour son soutien sa bonne humeur et toutes les rigolades et les coquecigrues, fadaises et autres boutades à chaque fois que l'on se retrouve. Et enfin tous les autres membres de ma famille qui ont toujours été présent pour moi pendant les bons comme les mauvais moments, merci pour tout ce que vous avez fait vous êtes géniaux, les meilleurs, restez les mêmes. Et enfin, Britt, tu as été présente dès le début de cette aventure et m'a toujours soutenu à 1000% dans tout ce que j'ai pu faire et je n'aurais pas pu réussir sans ton soutien. Merci.

Je voudrais finalement remercier toutes les personnes qui m'ont aidé ou ont participé de près ou de loin à cette thèse, et je souhaite une bonne lecture à celles et ceux qui vont s'aventurer à lire les pages suivantes.

INTRODUCTION 9

I. BIBLIOGRAPHIE 19

I.1. LE CYCLE DU COMBUSTIBLE[8,9] 19
I.2. RECYCLAGE DE L'URANIUM ET DU PLUTONIUM PAR LE PROCEDE PUREX[1,10–13] 21
I.3. PRINCIPE DE L'EXTRACTION 26
I.4. LES AGENTS EXTRACTANTS 30
I.5. QU'EST-CE QUE LA CHIRALITE ?[43] 38
I.6. IMPORTANCE DE LA CHIRALITE DANS L'INDUSTRIE 40
I.7. EXEMPLES D'EFFETS DE LA STEREOSELECTIVITE EN CHIMIE SEPARATIVE 45
I.8. CONCLUSION DU CHAPITRE 53
BIBLIOGRAPHIE CHAPITRE I : 55

II. SYNTHESE DU LIGAND MONOAMIDE 67

II.1. SYNTHESE DU DEHBA. 68
II.2. SYNTHESE DE LA DI-ALKYLAMINE OPTIQUEMENT PURE 79
II.3. METHODE D'ANALYSE DE LA PURETE OPTIQUE 80
II.4. STRATEGIES DE SYNTHESES POUR L'OBTENTION DE L'ALCOOL 87
II.5. FONCTIONNALISATIONS DE LA MOLECULE D'ALCOOL 99
II.6. SYNTHESE DU DEHBA OPTIQUEMENT PUR 112
II.7. CONCLUSION 117

III. INFLUENCE DE LA STEREOCHIMIE DU DEHBA LORS DE L'EXTRACTION DE METAUX. .129

III.1. PROTOCOLE DE MANIPULATION. 129
III.2. TESTS D'EXTRACTION 132
III.3. TESTS D'EXTRACTION SUR LES DIASTEREOISOMERES DU DEHBA. 137
III.4. ETUDE DE LA SPECIATION DES COMPLEXES OBTENUS. 147
III.5. CONCLUSION 152

IV. PERSPECTIVES AU-DELA DU DEHBA.....159

IV.1. MONOAMIDES DISSYMETRIQUES - INFLUENCE DE LA CHIRALITE COTE CARBONYLE. 159

IV.2. AU-DELA DES MONOAMIDES 172

IV.3. CONCLUSION 181

BIBLIOGRAPHIE CHAPITRE IV : 183

V. CONCLUSION GENERALE.....189

ANNEXES 195

TABLE DES ANNEXES :..... 195

Introduction

Introduction

La vision d'une planète dont les ressources semblent inépuisables touche à sa fin et le monde doit faire face à une concurrence mondiale croissante pour un accès sécurisé à des ressources naturelles limitées. L'une des conséquences de la démographie mondiale en pleine expansion et de l'accroissement parallèle des besoins dans les domaines de l'énergie, de la nutrition, de la santé et du développement économique, a été l'augmentation remarquable de la production des industries dont l'industrie chimique. En 2019, le fameux jour du dépassement de la terre (« earth overshoot day »), qui correspond à la date de l'année à partir de laquelle l'humanité est supposée avoir consommé l'ensemble des ressources que la planète est capable de régénérer en un an, a été atteint le 29 juillet. Passée cette date, l'humanité a puisé, de manière irréversible, dans les réserves non renouvelables de notre planète, accélérant d'autant les modifications déjà substantielles de la plupart des écosystèmes. Ces derniers sont aujourd'hui fortement appauvris, dégradés, pollués voire détruits par cette surexploitation des ressources, par l'introduction d'espèces exogènes envahissantes, par eutrophisation mais aussi par les rejets de substances toxiques. Confrontée aux bouleversements climatiques et environnementaux qui en résultent, notre population vieillissante se trouve, en outre, confrontée à la question de l'accès à une énergie inépuisable et non polluante, notamment pour la production d'électricité.

Dans le cadre des mesures engagées pour une transition énergétique raisonnée, la part des énergies dites « renouvelables » augmenterait ainsi que celle du nucléaire dont il faudra néanmoins considérer la fermeture du cycle intégrant les concepts de recyclage et de confinement des déchets « ultimes ».

Quelle que soit la source d'énergie décarbonée, l'utilisation de métaux rares, précieux et stratégiques est incontournable, ce qui nécessite le développement de procédés d'extraction ou de recyclage. Les restrictions environnementales, la santé publique et certains facteurs économiques imposent en cela une pression grandissante dans le domaine de l'optimisation d'extraction de métaux d'intérêt et les procédés de séparation utilisés. Prenant en considération ces différentes contraintes, les motivations de ces recherches sont centrées

sur le développement de nouvelles méthodes plus efficientes et sélectives pour le procédé de séparation, majoritairement réalisé par séparation liquide/liquide ou solide/liquide.

Les recherches dans ce domaine ont fortement augmenté avec l'essor de la chimie moléculaire et supramoléculaire, ce qui a découlé sur la création d'un large panel de composés chimiques pour l'extraction. De nombreux composés organiques, linéaires, cycliques ou macrocycliques, présentant simultanément une rigidité conformationnelle et des sites fonctionnels qui en font de bons candidats à la complexation sélective de cibles métalliques, ont ainsi été préparés et étudiés. Parmi eux, un nombre considérable d'édifices moléculaires comme les cryptands, éthers-couronnes, polyhétérocycles, calixarènes et autres composés polyfonctionnels, ont trouvé un intérêt certain dans les domaines de la chimie séparative. Ces composés peuvent être adaptés plus particulièrement à la chimie du retraitement du combustible nucléaire usé et du recyclage des matières valorisables relaté à travers une littérature extrêmement riche.

Actuellement, le combustible nucléaire usé est constitué d'une grande diversité d'éléments (environ un tiers de la classification de Mendeleïev) et sont présents à différents degrés d'oxydation et d'isotopies, par exemple :

- Les actinides « majeurs » qui forment 96 % du combustible usé (95 % d'U et 1 % de Pu),
- les actinides « mineurs » (neptunium, américium, curium) représentant 0.1 %,
- les produits de fission obtenus lors de l'utilisation du combustible (lanthanides, césium, strontium…) qui représentent moins de 4 % en masse du déchet nucléaire,
- et enfin les produits d'activation, provenant de la corrosion et de l'activation des éléments de structure de l'assemblage (zirconium, cobalt… représentant environ 0.001 % du combustible usé).

Le recyclage du combustible nucléaire usé est une étape extrêmement importante car elle permet dans un premier temps de recycler la matière valorisable, limiter la radiotoxicité et réduire le volume des déchets radioactifs restants.

La France, comme la Russie, l'Inde, le Japon ou encore la Chine, a fait le choix de fermer le cycle pour le recyclage du combustible nucléaire. Le procédé utilisé actuellement est le procédé PUREX (Plutonium and Uranium Refining by EXtraction) (Figure 1). La molécule mise

en jeu lors de ce procédé, la tri-n-butylphospate (TBP), diluée à 30 % dans le TétraPropylène Hydrogéné (TPH), est utilisée pour la co-extraction sélective de l'uranium et du plutonium. Cette méthode, sélective des éléments au degrés d'oxydation IV et VI, permet ainsi de discriminer l'uranium et le plutonium des autres noyaux présents (neptunium, actinides mineurs transuraniens et autres produits de fission). Une fois l'extraction des deux métaux ciblés réalisée, le plutonium est désextrait sélectivement par changement d'état rédox avec l'ajout de l'U^{IV}, en présence d'hydrazine, inhibant toute réoxydation du Pu^{III} par l'acide nitreux HNO_2 présent en phase aqueuse. Cette opération permet la réduction de Pu^{IV} en Pu^{III} qui devient non-extractible par le TBP et de ce fait peut être désextrait de manière sélective.

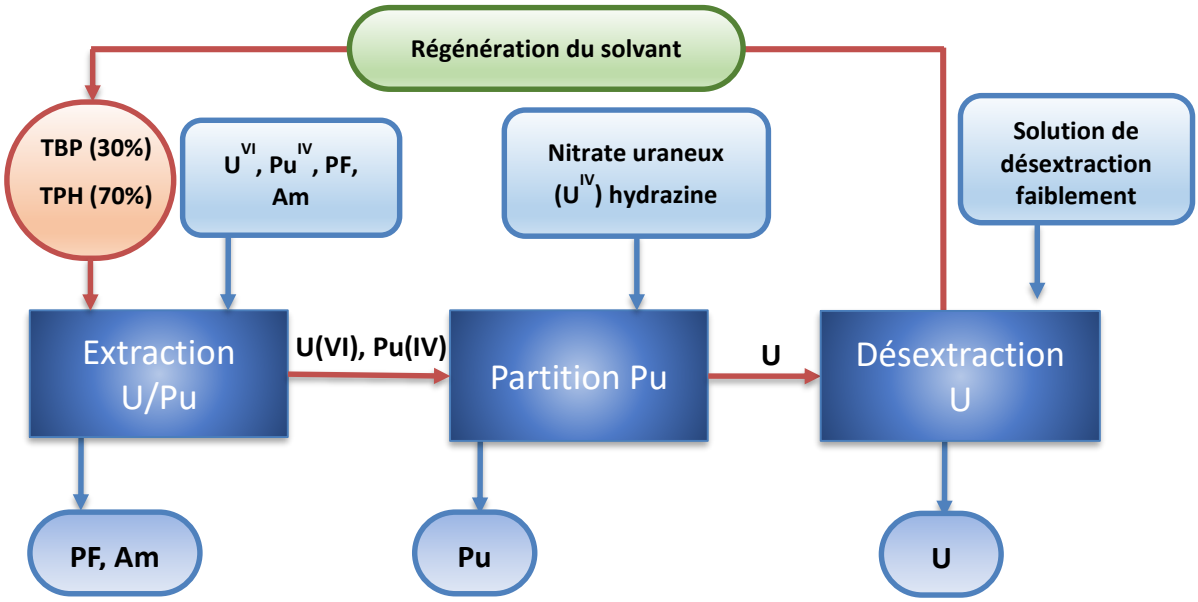


Figure 1 : schéma du procédé PUREX

Bien qu'utilisé à l'échelle industrielle et ce dans de nombreux pays, ce procédé présente néanmoins des inconvénients non négligeables liés notamment aux propriétés du TBP[1] :

- Le TBP est une molécule, dont les produits de dégradation, issus de réactions d'hydrolyse et de radiolyse, impactent les performances du PUREX en provoquant la rétention de l'uranium et du plutonium dans le solvant.
- La solubilité du TBP en solution aqueuse impose la mise en œuvre d'étapes supplémentaires pour le lavage au TPH.
- L'incinération du TBP usé génère des déchets phosphorés.

- L'étape de réduction pour la désextraction du Pu nécessite l'ajout d'U^{IV}, ce qui est contradictoire avec le but du procédé.
- L'hydrazine, utilisée comme stabilisateur pour éviter la ré-oxydation du Pu^{III} en Pu^{IV}, est désormais soumise à la réglementation REACH.

Afin de palier à ces inconvénients, des recherches ont été menées pour développer de nouvelles molécules extractantes comme alternatives au TBP. Ainsi, une famille de molécules prometteuses, les *N*,*N*-dialkylamides, aussi connus sous le nom de monoamides, a été fortement étudiée d'abord aux États-Unis puis en France durant les années 80 et présente des critères prometteurs[2–7] :

- Co-extraction de l'uranium et du plutonium en milieu fortement acide.
- Désextraction sélective sans ajout supplémentaire d'agents réducteurs.
- Incinération totale afin de réduire le volume des déchets secondaires (Principe CHON).
- Solubilité faible en solution aqueuse.
- Forte solubilité des complexes métalliques avec les diluants utilisés industriellement (TPH, n-dodécane).

Parmi eux, les dérivés « symétriques » constitués de chaînes alkyles ramifiées comme la *N*,*N*-diéthylhexylbutyramide (DEHBA) (Figure 2), ainsi que certains analogues « dissymétriques » comme la *N*-méthyl-*N*-*n*-octyl-(2-éthyl)hexanamide (MOEHA) ont été identifiés à ce jour comme les plus efficaces.

Une particularité de ces ligands, comme de très nombreux autres systèmes utilisés en extraction liquide-liquide, est que ces molécules possèdent un ou plusieurs centres stéréogènes.

Bien que peu abordée et discutée dans la littérature, la stéréochimie de ligands chiraux a cependant des effets non négligeables sur l'affinité et la sélectivité lors d'extraction, qu'il convient d'exploiter dans le cadre de la mise en œuvre des monoamides.

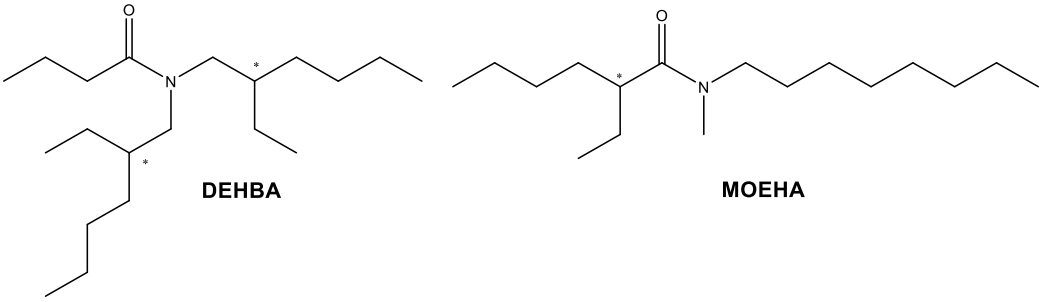


Figure 2 : Molécule de N,N-DiÉthylHexylButyrAmide (DEHBA) et de N-méthyl-N-n-octyl-(2-éthyl)hexanamide (MOEHA)

Cette thèse intitulé « Ligands optiquement pur pour l'extraction d'actinides » s'intéresse ainsi à la chimie et à la physico-chimie de *N*,*N*-dialkylamides optiquement purs pour la co-extraction de l'uranium et du plutonium.

Cette étude a pour but de vérifier l'influence éventuelle de la stéréochimie de la molécule extractante sur l'efficacité de l'extraction. Pour cela, l'étude de la molécule de DEHBA a été privilégiée, de sa synthèse à son évaluation vis-à-vis de l'extraction conjointe U/Pu. Ce composé possède deux carbones asymétriques et donc un mélange de quatre isomères (Figure 3), un couple d'énantiomères et un couple de formes mésomères.

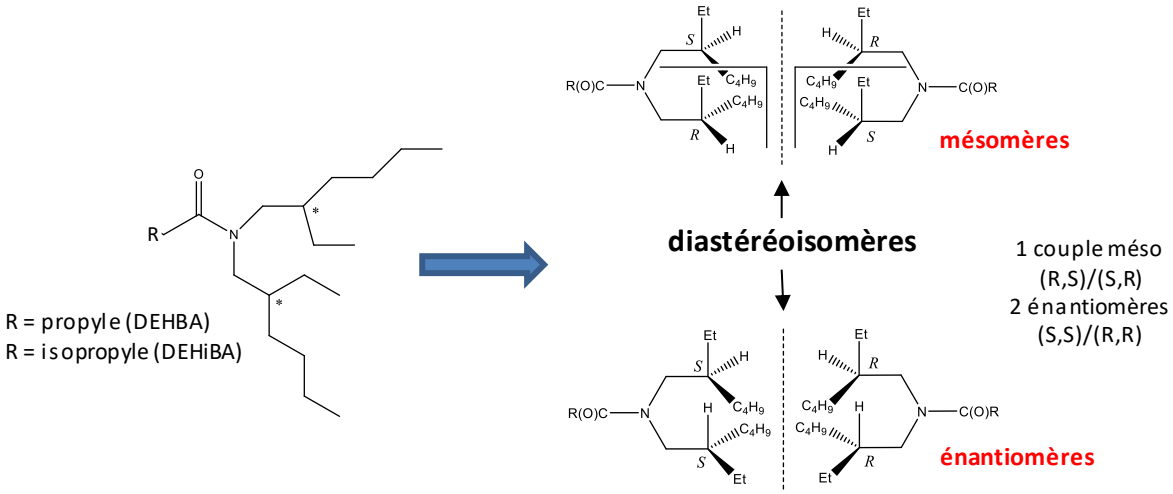


Figure 3 : Structures des différents stéréoisomères du DEHBA

Il conviendra donc de synthétiser et caractériser les deux diastéréoisomères de cette molécule pour ensuite pouvoir réaliser les tests d'extractions et enfin conclure sur l'impact de la stéréochimie sur les performances d'extractions.

CHAPITRE I : Bibliographie

I. BIBLIOGRAPHIE 19

I.1. LE CYCLE DU COMBUSTIBLE[8,9] 19

I.2. RECYCLAGE DE L'URANIUM ET DU PLUTONIUM PAR LE PROCEDE PUREX[1,10–13] 21

I.3. PRINCIPE DE L'EXTRACTION 26

I.3.1. Extraction liquide-liquide[16] 26

I.4. LES AGENTS EXTRACTANTS 30

I.4.1. Propriétés physicochimiques des monoamides 31

I.4.1.a. Solubilité[22] 31

I.4.1.b. Viscosité[24] 32

I.4.1.c. Stabilité 33

I.4.2. Complexation[6] 34

I.4.3. Les effets structuraux des monoamides sur l'extraction[24] 35

I.5. QU'EST-CE QUE LA CHIRALITE ?[43] 38

I.6. IMPORTANCE DE LA CHIRALITE DANS L'INDUSTRIE 40

I.6.1. Chiralité et médicament[44] 40

I.6.2. Influence de la chiralité dans la cosmétologie[49] 41

I.6.3. Stéréochimie et pesticide[50–52] 43

I.7. EXEMPLES D'EFFETS DE LA STEREOSELECTIVITE EN CHIMIE SEPARATIVE 45

I.7.1. Reconnaissance et séparation de molécules organiques 45

I.7.2. Extraction et séparation de métaux 47

I.7.2.a. Extraction de l'argent par les terpyridine[61] 47

I.7.2.b. Extraction du plutonium par des éthers couronne[62] 49

I.7.2.c. Extraction de métaux trivalent[65] 51

I.8. CONCLUSION DU CHAPITRE 53

BIBLIOGRAPHIE CHAPITRE I : 55

I. Bibliographie

I.1. Le cycle du combustible[8,9]

Le cycle du combustible correspond à une série d'étapes subies par l'uranium, à partir de son extraction minière jusqu'à son recyclage, avec la prise en compte du stockage des déchets « ultimes ». La France fait partie du cercle très fermé des pays présentant l'ensemble des installations nécessaires à la conversion de l'uranium et à son recyclage. L'uranium extrait des différents sites miniers, subit un total de 6 étapes lors du cycle du combustible (Figure 4) :

- **L'extraction et la concentration :** une fois extrait, l'uranium est purifié puis concentré. Le produit lors de cette étape est aussi appelé « yellow cake ».

- **L'enrichissement :** pour être utilisé comme combustible nucléaire, l'uranium235 (U^{235}) présent dans le yellow cake doit être enrichi à 3 - 5 %. Afin de procéder à son enrichissement, l'uranium sous forme d'oxyde d'uranium, doit être converti en hexafluorure d'uranium gazeux à 56 °C après une série de traitements chimiques. En France, cette étape est aujourd'hui réalisée par « ultracentrifugation », c'est-à-dire que l'isotope 238 de l'uranium va être projeté plus rapidement vers les parois extérieures de la centrifugeuse que l'isotope 235, impliquant ainsi que la partie centrale appauvrie en U^{238} et enrichie en U^{235} peut-être prélevée.

- **La fabrication du combustible :** l'uranium enrichi est de nouveau transformé en oxyde, base de la fabrication des crayons de combustibles. Pour l'uranium appauvri, celui-ci est mélangé avec de l'oxyde de plutonium (7 - 8 %) et sera utilisé comme combustible dans certaines centrales. Celui-ci est appelé « combustible MOX » (Mixed OXide).

- **L'utilisation en réacteur :** Les crayons sont mis sous forme d'assemblages et vont être utilisés dans le réacteur de la centrale pendant environ 3 ou 4 ans. La fission de l'uranium 235, va libérer de l'énergie sous forme de chaleur qui va permettre la production de vapeur et enfin d'électricité. Une fois le combustible utilisé, celui-ci est

retiré puis placé en piscine de refroidissement pendant 3 ans afin de diminuer sa radioactivité et sa puissance thermique résiduelle.

- **Le traitement du combustible usé :** lors de cette opération, les produits revalorisables tels que l'uranium et le plutonium sont séparés sélectivement des différents produits de fission présents. Le procédé mis en place pour cette séparation est appelé PUREX (Plutonium and Uranium Refining by EXtraction). Une fois co-extraits puis séparés, l'uranium et le plutonium recyclés peuvent être réintroduits dans le cycle du combustible pour être réutilisés.

- **Les déchets :** les produits ne pouvant être recyclés sont entreposés avant d'être stockés. Ces déchets radioactifs sont classés suivant deux critères : leur niveau d'activité et leur temps de demi-vie. Ils seront stockés suivant leur dangerosité.

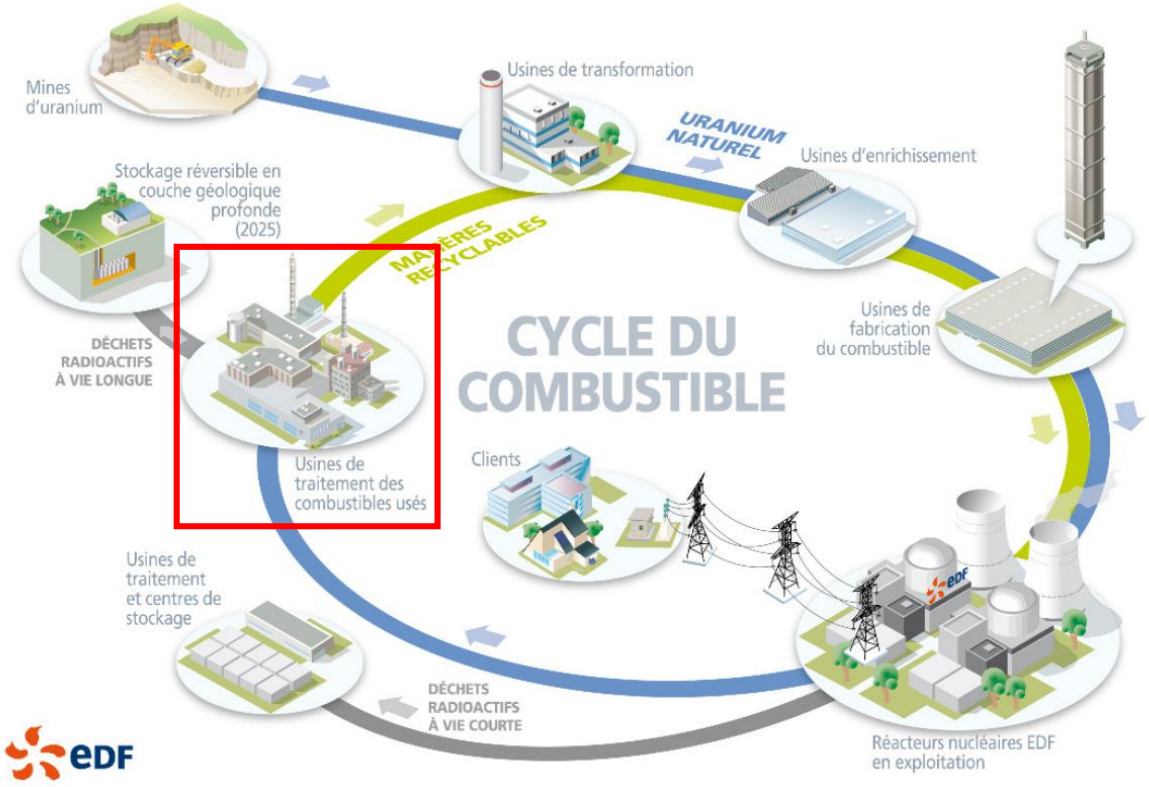


Figure 4 : Schéma simplifié du cycle du combustible utilisé pour les centrales EDF.

Dans ce manuscrit, le projet s'inscrit dans l'aval du cycle et plus précisément se concentre sur l'optimisation et la compréhension de l'étape de recyclage du combustible nucléaire.

I.2. Recyclage de l'uranium et du plutonium par le procédé PUREX[1,10–13]

Depuis l'après-guerre, le recyclage du combustible nucléaire utilisé dans les centrales est réalisé grâce au procédé appelé PUREX (Plutonium and Uranium Refining by EXtraction). Ce procédé repose sur le principe d'extraction liquide-liquide. Il a pour but de récupérer les déchets revalorisables puis de les purifier pour permettre leur réutilisation dans le cycle du combustible. Par ailleurs, il permet de conditionner les déchets non recyclables, qui sont actuellement vitrifiés et entreposés en attendant leur stockage définitif tout en essayant d'avoir un impact minimal sur l'environnement (réduction du volume et de la toxicité radiologique des déchets). Le retraitement de l'uranium et du plutonium permet à la fois de diminuer de 96 % la quantité de déchets ainsi que de retirer les éléments les plus radiotoxiques à long terme. En effet, le plutonium est l'un des principaux contributeurs de la radiotoxicité des déchets (Figure 5)[14].

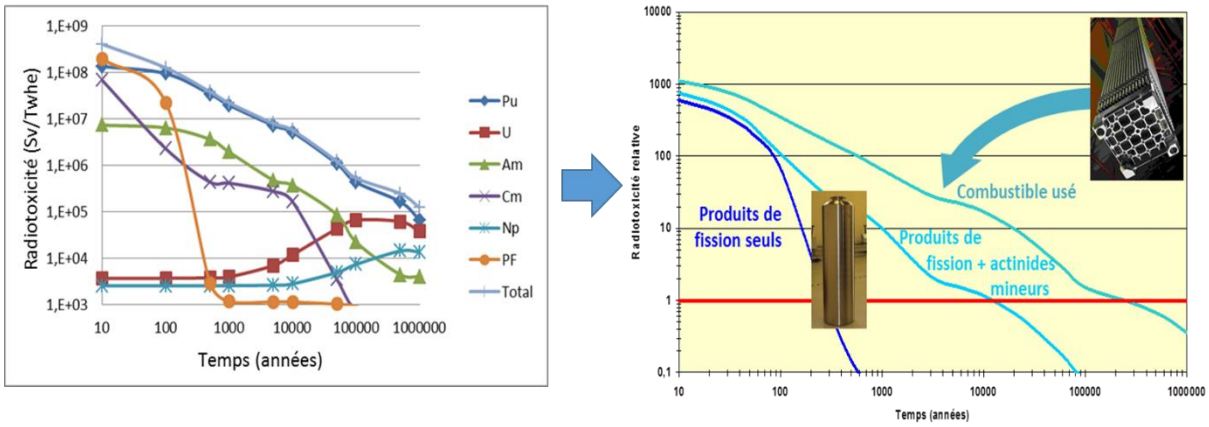


Figure 5: Contribution des différents éléments dans l'évolution de la radiotoxicité du combustible usé dans le temps et évolution de la radiotoxicité relative à la celle de l'uranium des mines en fonction de la nature du déchet ultime.

Le procédé PUREX permet de co-extraire sélectivement les actinides majeurs valorisables (U et Pu) de la phase aqueuse vers la phase organique. Les actinides mineurs ainsi que les produits de fission restent dans la phase aqueuse. Ces derniers sont ensuite concentrés puis vitrifiés, ou bien d'abord séparés sélectivement selon plusieurs stratégies basées sur des procédés adaptés (DIAMEX, DIAMEX/SANEX, GANEX ou EXAM),[10] le but étant de transmuter l'américium et le curium.

Cette opération d'extraction U/Pu est possible à l'aide d'une molécule extractante, le tri-butyl-Phosphate (TBP, Figure 6) dilué à 30 % dans le TPH (TétraPropylène Hydrogéné).

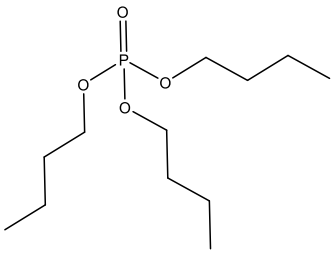


Figure 6 : Structure de la molécule de Tri-n-Butyl Phosphate.

Cette molécule permet la co-extraction de l'uranium et du plutonium avec une efficacité remarquable et des coefficients de distribution très intéressants pour les deux métaux U/Pu (D_U = 20,98 et D_{Pu} = 24,12, [TBP] = 1,1 mol.L^{-1} dans du dodécane à [HNO_3] = 4 mol.L^{-1})[15]. En effet, le TBP présente une affinité beaucoup plus élevée pour les éléments aux degrés d'oxydation +IV et +VI que pour les éléments aux autres degrés d'oxydation que l'on rencontre dans la solution nitrique de dissolution du combustible usé (Tableau 1).

Ce procédé a été utilisé par de nombreux pays pendant les 50 dernières années et est toujours utilisé de nos jours, prouvant ainsi son efficacité.

Tableau 1 : Principaux éléments présents dans la solution d'acide nitrique de dissolution du combustible usé[10].

		Degré d'oxydation					
		I	II	III	IV	V	VI
Actinides majeurs	Uranium						●
	Plutonium				●		
Actinides mineurs	Neptunium					●	●
	Américium			●			
	Curium			●			
Produits de fission	Césium	●					
	Strontium		●				
	Lanthanides			●			
	Zirconium				●		

Espèces non extractibles par le TBP | Espèces extractibles par le TBP

Dans les usines d'exploitation, l'uranium se trouve sous forme de nitrate d'uranyle ($UO_2(NO_3)_2$) avec une concentration variant de 300 à 400 g.L^{-1} le plutonium est à l'état solide sous forme de dioxyde (PuO_2). Une fois dissout, le plutonium se trouve sous la forme Pu^{IV}. Le mécanisme d'extraction est la solvatation d'un complexe non chargé et se fait de la manière suivante[13] :

$$UO_2^{2+} + 2NO_3^- + \overline{2TBP} \leftrightarrows \overline{[UO_2(NO_3)_2.2TBP]}$$

$$Pu^{4+} + 4NO_3^- + \overline{2TBP} \leftrightarrows \overline{[Pu(NO_3)_4.2TBP]}$$

Remarque : la barre supérieure représente les espèces en phase organique

Le procédé PUREX dans son ensemble peut être divisé en différentes étapes (Figure 7)[1] :

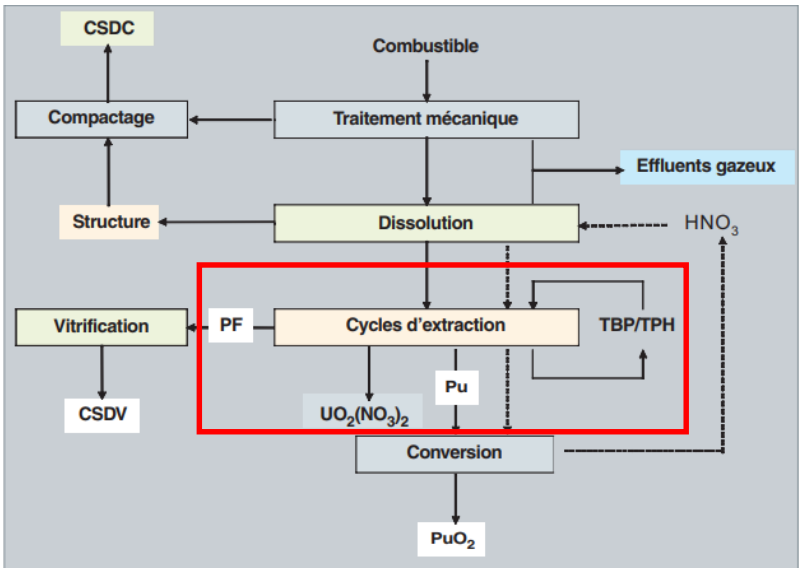
- <u>Dissolution :</u> l'objectif est de mettre en solution la totalité de l'uranium et du plutonium présents dans le combustible usé en solution avec comme réactif de l'acide nitrique concentré à chaud.

- Extraction / lavage : une étape d'extraction U et Pu dans la phase organique est réalisée avec le TBP. Une étape de lavage vient optimiser la séparation vis-à-vis des produits de fission.
- Désextraction : une désextraction sélective du Pu est mise en œuvre en réduisant le plutonium de l'état d'oxydation +IV à +III, ce qui a pour conséquence de le rendre beaucoup moins « extractible » par le TBP. L'agent réducteur utilisé est l'uranium(IV) en présence de nitrate d'hydrazine, un agent anti-nitreux qui permet d'éviter la ré-oxydation du plutonium.

Après cette étape, seul l'uranium est présent en phase organique. Il est à son tour désextrait par une phase aqueuse peu acide HNO_3 (0,01M).

Ces cycles d'extraction/désextraction permettent d'obtenir d'un côté du nitrate d'uranyle purifié et de l'autre du nitrate de plutonium purifié.

- Conversion : en fin de traitement l'uranium est sous forme de nitrate d'uranyle en solution, qui ne nécessite pas directement de conversion en oxyde compte tenu de la stabilité de cette solution. Contrairement à l'uranium, la solution de nitrate de plutonium, pour des problèmes de radiolyse et de criticité, est convertie directement en oxyde de plutonium par conversion oxalique. Le PuO_2 est alors conditionné avant son utilisation pour la fabrication de combustible de type MOX (un mélange d'oxydes d'environ 92 % d'uranium « appauvri » et de 8 % de plutonium).
- Opérations secondaires : régénération du solvant (élimination des produits de dégradation), et traitement des effluents produits tout au long du procédé (vitrification des produits de fission et actinides mineurs...).



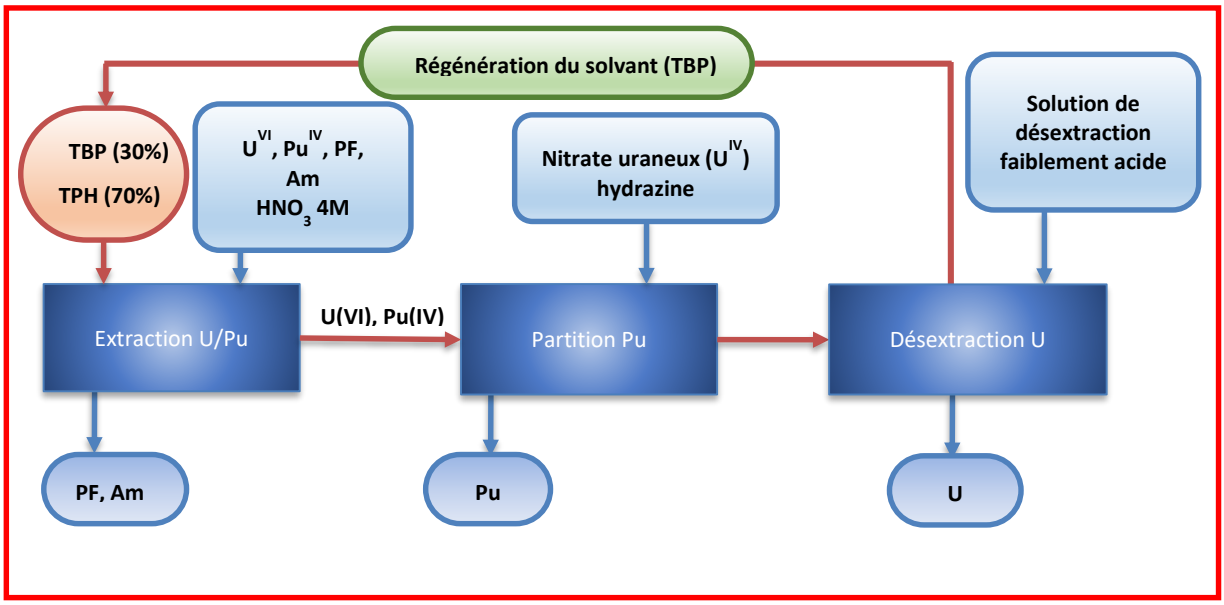


Figure 7 : Schéma global du procédé PUREX (Plutonium and Uranium Refining by EXtraction)[10].

L'efficacité de ce procédé n'est plus à démontrer. Très utilisé dans de nombreux pays, ce procédé permet le recyclage de l'uranium et du plutonium avec un degré de pureté très élevé présentant un facteur de décontamination (rapport de la teneur en impuretés avant et après traitement) de 10^7 - 10^8 et des rendements de récupération supérieurs à 99.8 %[1].

I.3. Principe de l'extraction

L'hydrométallurgie, notamment l'extraction par solvant ou l'extraction liquide-liquide, s'est fortement développée et a souvent pris le pas sur des procédés pyrométallurgiques pour la production de nombreux métaux. Parmi tous les procédés développés dans l'industrie minière pour l'extraction de métaux, l'hydrométallurgie s'est généralement montrée la plus performante des techniques.

I.3.1. *Extraction liquide-liquide*[16]

Cette technique est une méthode permettant le transfert de matière entre deux phases liquides non miscibles. D'un côté, les éléments d'intérêts (appelés solutés) sont contenus dans la phase aqueuse, cette dernière est mise en contact avec une molécule extractante ou ligand spécifique contenu dans un diluant organique non miscible à l'eau. Après agitation, l'espèce extractante permet d'extraire le plus sélectivement possible les différents éléments ciblés (Figure 8).

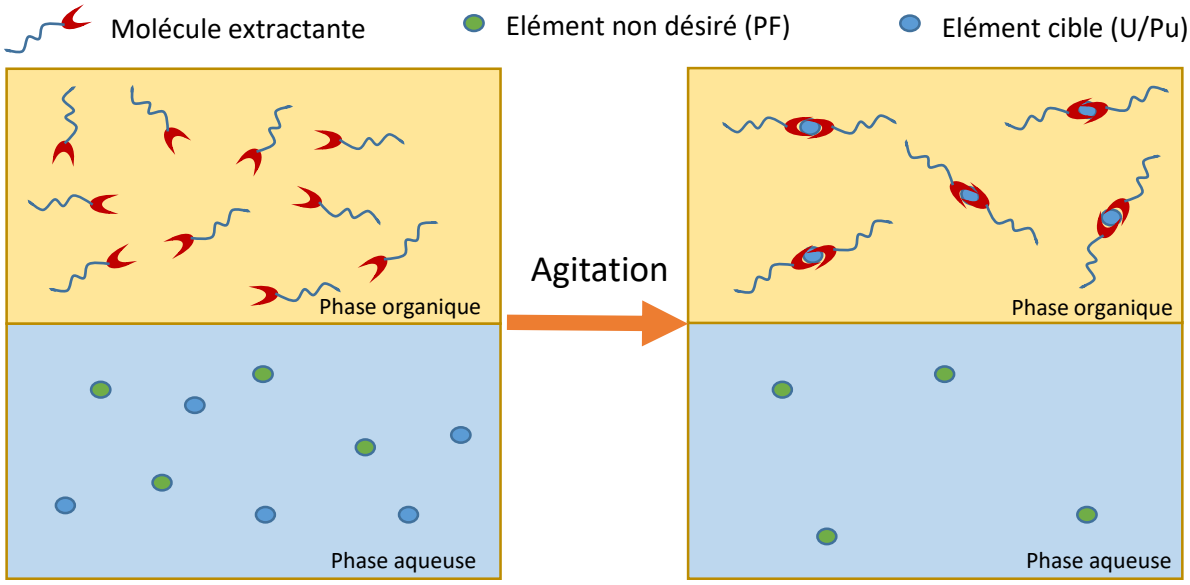


Figure 8 : Schéma général du fonctionnement de l'extraction liquide/liquide.

Le métal peut ensuite être désextrait de la phase organique, permettant le transfert des éléments de la phase organique vers la phase aqueuse. Cette étape peut se faire en réalisant un changement de degré d'oxydation ou une variation de pH.

L'extraction liquide-liquide présente des avantages considérables :

- Des performances de récupération et de purification des actinides très élevées dans le cadre du cycle du combustible.

- Une faible quantité de déchets lors de l'extraction (les différentes phases peuvent éventuellement être retraitées, réutilisées et la molécule extractante peut, elle aussi, être recyclée).

-La flexibilité au regard des caractéristiques des combustibles à traiter ou des stratégies de recyclages.

Lors de l'extraction liquide-liquide, selon les propriétés chimiques de l'extractant mis en jeu, le mode d'action et la nature des interactions entre le soluté et l'extractant, deux grands types de processus d'extraction peuvent être distingués : l'extraction compensée par échanges d'ions et l'extraction non compensée.

- **L'extraction compensée par échanges d'ions :**

Dans ce processus d'extraction, il est possible de distinguer deux types de procédés qui reposent sur une réaction chimique et l'échange de cations et/ou d'anions.

D'un côté les extractions par échanges de cations, mettent en jeu un extractant sous forme acide (acide sulfonique, carboxylique, phosphorique…). Cet échange est effectué lorsqu'un ion H^+ passe de la phase organique vers la phase aqueuse tandis que le métal passe de la phase aqueuse vers la phase organique.

La seconde façon de procéder est l'extraction par échange d'anions. Les extractants mis en jeu sont des sels d'amines lipophiles protonées ou d'ammonium quaternaires. Ces extractants réagissent avec des complexes métalliques neutres ou anioniques afin de former des paires d'ions. Ce schéma d'échange est semblable à celui des résines échangeuses d'ions.

- **L'extraction non compensée :**

Dans ce processus d'extraction on peut distinguer trois types d'extractions : les extractions simples, par solvatation ou par réaction acide-base.

- Les extractions simples, comme leur nom l'indique, correspondent à l'échange le plus banal entre les deux phases en se basant seulement sur l'affinité du soluté pour l'une des deux phases.
- L'extraction par solvatation est une classe très importante des mécanismes d'extractions non compensés. Dans ce cas, l'extraction s'effectue par des extractants solvatants neutres. Un certain nombre de composés possédant des groupements oxygénés, soufrés, azotés ou phosphorés, donneurs de doublets électroniques comme le TBP ou les monoamides, sont par exemple utilisés. Le transfert de matière est causé par une interaction chimique forte et par le fait que le soluté possède une structure différente dans chacune des phases. En effet, le cation est extrait sous forme de complexe neutre dans la phase organique par co-extraction d'un anion afin d'assurer la neutralité des composés. C'est le cas du procédé PUREX, avec le TBP utilisé comme extractant, suivant le principe d'extraction par solvatation. Lors de l'extraction du nitrate d'uranyle par deux molécules de TBP, deux anions nitrate sont aussi extraits afin de garder la neutralité de l'entité.

$$UO_2^{2+} + 2NO_3^- + \overline{2TBP} \rightleftarrows \overline{UO_2(NO_3)_2(TBP)_2}$$

- Le principe d'extraction par interaction acide-base utilise des extractants amines, basiques, donc les ions H^+ sont fortement retenus pour former des paires d'ions pour ensuite jouer le rôle d'échangeurs d'anions.

Ces extractants peuvent également être utilisés en combinaison pour aboutir, dans certaines conditions, à des systèmes synergiques dans lesquels les interactions de deux extractants du système produisent un meilleur effet que la somme des effets individuels des deux extractants considérés.

Les performances extractantes en terme d'affinité, dans des conditions données, sont évaluées par la mesure du coefficient de distribution D qui correspond au rapport de la

concentration totale de l'élément extrait M en phase organique (M_{org}) sur sa concentration dans la phase aqueuse (M_{aq}) à l'équilibre. Cette relation est établie en considérant la solution aqueuse comme « infiniment diluée ». Les activités thermodynamiques de ces constituants sont assimilées aux concentrations.

Équation 1 : Equation pour le calcul du coefficient de distribution D d'un métal M.

$$D(M) = \frac{\sum[M_{org}]}{\sum[M_{aq}]}$$

Cette grandeur est utilisée afin d'analyser la capacité extractante des molécules lors de leur développement. De manière plus industrielle, le facteur de distribution est remplacé par le facteur de décontamination (FD) :

Équation 2 : Equation permettant le calcul du facteur de décontamination FD.

$$FD = \frac{\left(\frac{Impuretés}{Produits}\right)_{initial}}{\left(\frac{Impuretés}{Produits}\right)_{final}}$$

Un deuxième calcul permet de connaitre la sélectivité de l'extraction. Le facteur de séparation $FS_{A/B}$ est égal au rapport des coefficients de distribution de l'élément extrait A et de l'élément extrait B mesurés dans les mêmes conditions.

Équation 3 : Equation permettant le calcul du facteur de séparation FS entre deux élément A et B.

$$FS_{A/B} = \frac{D_A}{D_B}$$

I.4. Les agents extractants

Les études d'optimisation concernant le remplacement du TBP ont commencé dans les années 60, en vue de développer de nouvelles molécules applicables au recyclage des combustibles irradiés. Leurs performances devront être au moins égales à celles du TBP et permettre de résoudre un certain nombre de difficultés liées à l'utilisation de cette molécule.

Différentes familles de molécules ont été étudiées et considérées comme prometteuses (Figure 9) :

- Les monoamides et diamides[17–19]
- Les organophosphorés[20]
- Les carbamides[21]

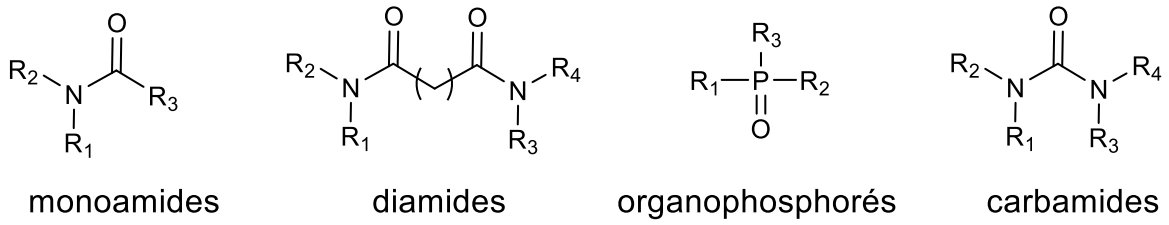


Figure 9 : Structure générale d'une molécule extractante étudiée

- Les diamides ont été principalement étudiés pour extraire tous les éléments actinides ayant des degrés d'oxydation de (III), (IV) et (VI). Une publication de *Sivaramakrishna et al.*[19] démontre l'efficacité d'extraction du plutonium grâce à des dérivés diamides contenant un centre tri-phényl pyridine avec une grande sélectivité vis-à-vis des autres éléments compétiteurs présents en solution (Am(III), Eu(III), Sr(II), Cs(I)).
- De nombreux carbamides ont été étudiés lors de la thèse de Clémence Berger[21], où il a été illustré que des molécules de cette famille étaient capables d'être aussi efficaces voire plus que certains des monoamides de références.
- La famille des organophosphorés est bien connue puisque le TBP en fait partie. De nombreuses molécules dérivées ont été synthétisées et testées afin de pallier aux inconvénients rencontrés avec l'utilisation du TBP. Ces produits présentent les mêmes caractéristiques, et des problèmes similaires sont apparus : les produits de

dégradation font diminuer l'efficacité de l'extraction et une étape redox est nécessaire pour la séparation sélective de U/Pu.

- Les extractants *N*,*N*-dialkylamides, plus communément connus sous le nom de monoamides, sont constitués d'un groupement amide polaire servant de site de chélation (hydrophile) et de chaines alkyles permettant la solubilité de la molécule dans un solvant organique (hydrophobe).

Le principal avantage des *N*,*N*-dialkylamides est la possibilité d'une extraction simultanée de l'uranium et du plutonium sans avoir besoin d'une étape de changement d'état d'oxydation pour laquelle des agents réducteurs sont utilisés (TBP). La séparation de l'uranium et du plutonium peut être obtenue par un simple ajustement du pH de la solution aqueuse. Avec ces systèmes, il est possible de co-extraire l'uranium et le plutonium à forte acidité (3 – 4 M HNO_3). Dans une seconde étape, le plutonium et l'uranium peuvent être séparés en diminuant l'acidité (désextraction sélective du Pu(IV) à 0,1 - 0,5 M HNO_3). L'extraction est possible à température ambiante tandis que pour le TBP, des températures élevées sont nécessaires.

Au-delà de bonnes performances d'extractions, pour être considéré comme un potentiel remplaçant du TBP, un certain nombre de critères doivent être remplis et être compatibles chimiquement et physiquement avec les contraintes du procédé et les installations déjà utilisées (PUREX).

I.4.1. *Propriétés physicochimiques des monoamides*

I.4.1.a. Solubilité[22]

Les monoamides présentent une très faible solubilité en milieu aqueux (10^{-5} mol.L^{-1}), tandis que leur solubilité dans les diluants organiques est très élevée (supérieure à 3 mol.L^{-1}). Ces valeurs permettent de confirmer que les monoamides, en termes de solubilité, sont plus performants que le TBP qui lui est partiellement soluble en phase aqueuse (solubilité de l'ordre de $1{,}7.10^{-3}$ mol.L^{-1} dans l'eau et de $1{,}1.10^{-3}$ mol.L^{-1} dans HNO_3 2 M)[23].

I.4.1.b. Viscosité[24]

La viscosité des monoamides est l'un des problèmes majeurs concernant cette famille de molécules. Cette caractéristique reste très influencée par le changement de certains paramètres comme illustré dans la Figure 10 :

- Température : l'augmentation de la température permet de diminuer la viscosité. (Pour DEHiBA 1M/Isane : une augmentation de la température de 20 à 50°C diminue la viscosité de 3,25 à 1,75 mPa.s)
- Concentration de soluté : l'augmentation de la concentration en nitrate d'uranyle fait augmenter la viscosité.
- L'influence de la chaîne alkyle liée au groupe carbonyle : l'augmentation de la ramification fait augmenter la viscosité (tertiobutyl (DEHDMBA) > iso-Butyl (DEHiBA)> Butyl (DEHBA), Figure 10 – gauche)
- Concentration d'extractant : l'augmentation de la concentration d'extractant fait augmenter la viscosité (Figure 10 – droite).

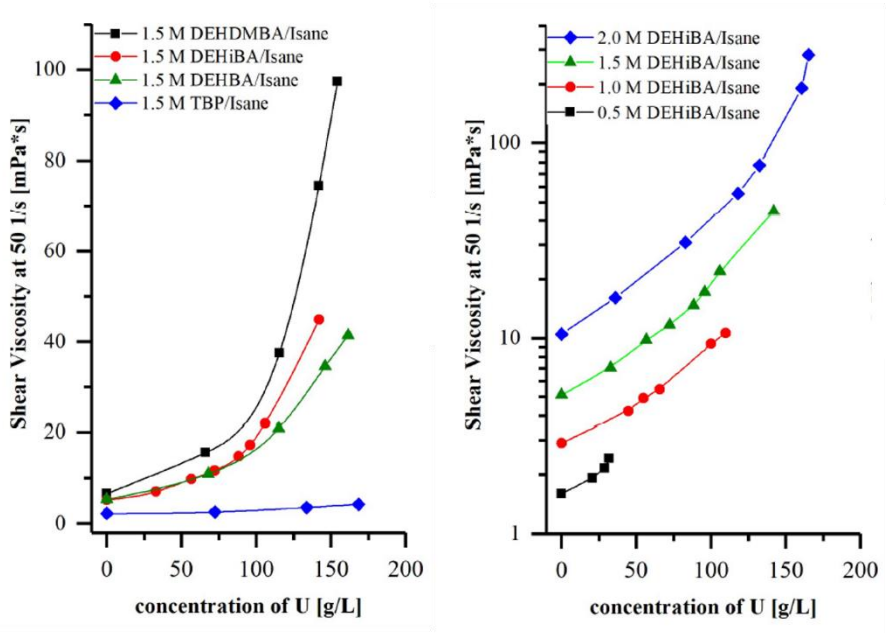


Figure 10 : Augmentation de la viscosité en fonction de la concentration en uranium dans la phase organique d'extraction. Gauche : Comparaison en fonction de la nature de l'extractant ; Droite : Comparaison en fonction de la concentration en extractant[25].

I.4.1.c. Stabilité

- **Stabilité thermique**[4,26]

Les études réalisées montrent que les amides sont généralement moins stables que le TBP. Cependant, les produits de décomposition des monoamides n'affectent pas le procédé ni l'efficacité de l'extraction. Le TBP ne suit pas le principe CHON (présence d'autres éléments que le carbone, l'hydrogène, l'oxygène et l'azote). Cela explique que le solvant ne peut pas être facilement traité par incinération et que de grandes quantités de déchets secondaires sont produites. Contrairement au TBP, l'incinération des monoamides conduit seulement à des déchets gazeux. Ainsi, les déchets secondaires seront réduits par combustion[27].

- **Stabilité hydrolytique**[4]

Les monoamides sont sensibles aux environnements fortement acides ou basiques. En effet, les amides sont principalement inertes dans l'eau. A forte acidité ou basicité, une faible hydrolyse peut se mettre en place. Une étude[4] a démontré que la fonction amide est d'autant plus stable lorsqu'elle est entourée de chaines alkyles longues. La stabilité des amides à l'hydrolyse est proche de celle du TBP, mais les produits de dégradation n'affectent pas l'efficacité de l'extraction. Les produits secondaires formés par l'hydrolyse des amides sont principalement composés de l'acide carboxylique correspondant à l'amide présent. En choisissant les bonnes chaines alkyles, il est donc possible de rendre soluble dans l'eau les produits de décomposition.

- **Stabilité radiolytique**[4,28,29]

La famille des monoamides présente une bonne résistance à la radiolyse en milieu nitrique. De plus, les produits de dégradations radiolytiques des amides, issus principalement du clivage de la liaison amide et de la liaison alkyle [30], sont majoritairement solubles dans l'eau permettant leur élimination lors de l'étape de traitement du solvant.

I.4.2. *Complexation*[6]

Les actinides tels que l'uranium et le plutonium présentent une affinité élevée pour les états d'oxydation supérieurs. Par conséquent, selon le concept HSAB (Hard and Soft Acids and Bases) ou concept acide-base de Pearson, les actinides préfèrent interagir avec les bases de Lewis dures, c'est-à-dire des donneurs d'électrons puissants. Ainsi, les systèmes *O*-donneurs sont capables d'extraire des actinides[31,32].

L'extraction avec les monoamides se réalise grâce à une délocalisation électronique entre les atomes d'oxygène et d'azote en faveur de l'oxygène (Figure 11).

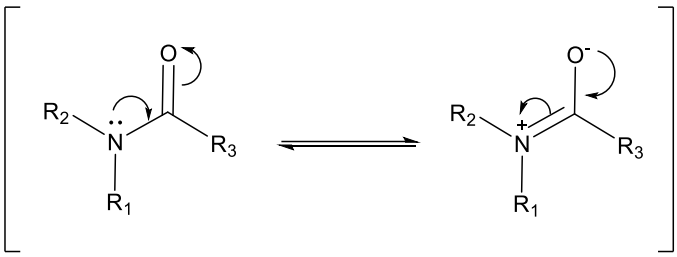


Figure 11 : Structures des deux formes de résonance d'un monoamide

Les monoamides possèdent un groupement amide polaire et deux formes de résonance qui donnent un caractère nucléophile permettant de jouer le rôle de ligand des espèces déficientes en électrons, comme par exemple les cations métalliques, le plutonium (IV) et l'uranium (VI) (Figure 12). Il a été montré dans la littérature que les monoamides interagissent toujours avec le nitrate d'uranyle par la fonction carbonyle[6,33,34].

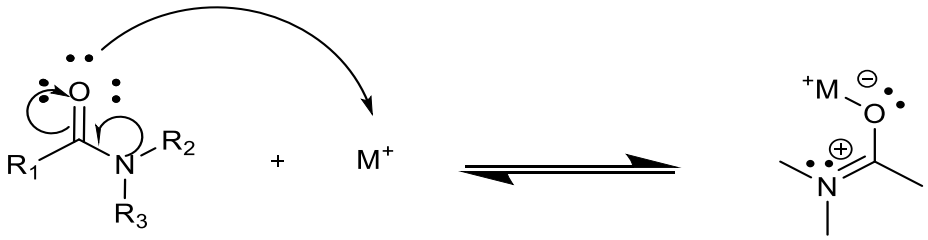


Figure 12 : Réaction de complexation générale entre un monoamide et un métal M

L'uranium à extraire en solution aqueuse se retrouve sous la forme uranyle UO_2^{2+}, forme la plus stable, et avec un degré d'oxydation +VI. Des études structurales[35] par résolution

de structure cristalline, ESI-MS et EXAFS ont été réalisées sur les complexes de nitrate d'uranyle-monoamides et ont permis de déterminer le schéma de complexation de l'uranium.

$$UO_2^{2+} + 2NO_3^- + 2\overline{\text{Amıde}} \leftrightarrow \overline{UO_2(NO_3)_2(\text{Amıde})_2}$$

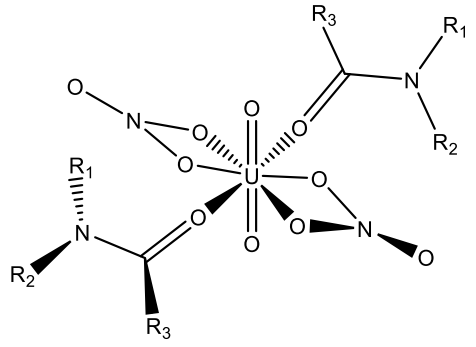


Figure 13 : Schéma général d'un complexe U^{IV}-Amide[6]

Les études relatives à la complexation des cations de plutonium, stables chimiquement sous un degré d'oxydation (IV) sont moins nombreuses. D'après la littérature[6], les complexes Pu(IV)-Amide existent essentiellement sous forme :

$$\overline{Pu(NO_3)_4(\text{Amıde})_2} \text{ et } \overline{Pu(NO_3)_4(\text{Amıde})_3}.$$

I.4.3. *Les effets structuraux des monoamides sur l'extraction*[24]

Pour assurer une extraction plus efficace et plus sélective, de nombreuses recherches scientifiques ont étudié l'influence des structures de *N*,*N*-dialkyl amides sur la performance de l'extraction de l'uranium et du plutonium, en modifiant les différents paramètres de chaines alkyles sur les molécules de monoamides.

Ces recherches ont permis de conclure que la position et la taille des substituants introduits sur la chaine alkyle, sur le côté carbonyle et du côté de l'atome d'azote, impactent les coefficients de distribution de l'extraction. Par exemple, lorsqu'une ramification est ajoutée en position α ou β de la fonction carbonyle, l'affinité pour l'uranium est augmentée mais celle pour le plutonium est réduite, permettant ainsi une augmentation du facteur de séparation. Tandis que du côté de l'azote, suivant les groupements ajoutés, ceux-ci vont impacter le facteur de séparation, notamment l'introduction d'une dissymétrie faisant augmenter seulement l'affinité pour le plutonium.

Il a été démontré que la ramification des chaines alkyles, en raison d'une gêne stérique accrue, contribue à la diminution de la formation de complexes avec les actinides (IV) plus qu'avec les actinides (VI)[36,37]. La sélectivité envers l'uranyle peut être ajustée par la ramification des substituants alkyles de l'atome Cα adjacent au carbonyle. De ce fait, les monoamides avec une chaine alkyle ramifiée conviennent à la séparation sélective de l'uranium et du plutonium, tandis que les chaines *n*-alkyles linéaires présentent une efficacité d'extraction plus élevée pour l'uranyle[38].

Les structures présentées dans la Figure 14 font parties des molécules les plus étudiées pour l'extraction U/Pu. Les valeurs données dans le tableau 2 correspondent à des extractions réalisées d'une phase aqueuse concentrée à 4 M d'acide nitrique et une concentration d'extractant de 1,4 M.

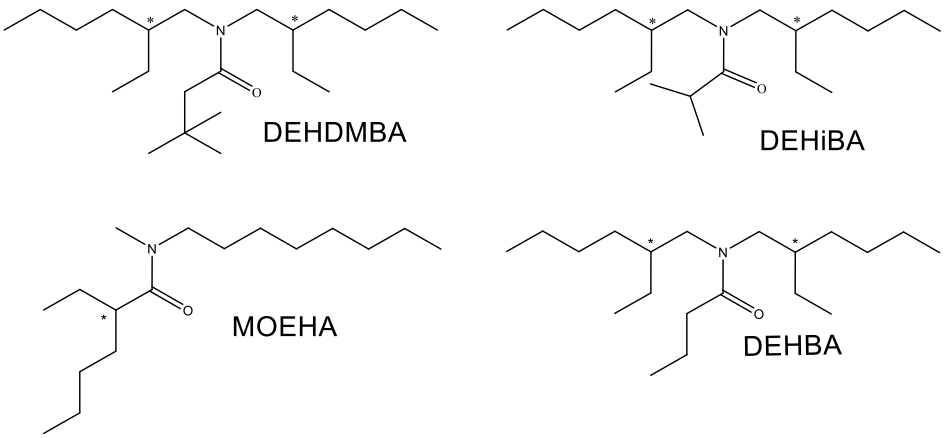


Figure 14 : Exemples de structures de différents monoamides étudiés

Tableau 2 : Valeurs des coefficients de distribution et facteurs de séparation de plusieurs monoamides ([ligand] = 1.2 M et 1,4 M dans TPH et [HNO_3] = 4 M)[7]

	D_U	D_{Pu}	$FS_{U/Pu}$
TBP (1,2M)	21	24 ,1	0,9
DEHDMBA (1,4M)	4,4	1,0	4,4
DEHiBA(0,9M)/DEHBA(0,5M)	4,0	0,74	5,4
MOEHA (1,4M)	4,1	2,2	1,9

On remarque que les coefficients de distribution des différents monoamides sont assez similaires les uns des autres, avec des performances qui permettent la co-extraction U/Pu ainsi qu'un facteur de séparation $FS_{U/Pu}$ supérieur à celui du TBP. Sur la base des travaux de *Condamines* et *Musikas*[5,6,39], le remplacement du TBP dans le procédé PUREX peut être envisagé avec le DEHBA ou le DEHiBA dilué dans un solvant aliphatique.

En extraction liquide-liquide, un très grand nombre d'extractants possèdent une ou plusieurs chaines ramifiées et plus particulièrement une chaine –(2-éthylhexyl) comme pour le di(2-éthylhexyl) phosphate (HDEHP), un échangeur cationique que l'on retrouve dans de nombreux procédés d'extraction (seul ou en synergie) ou le *N*,*N*-bis(2-ÉthylHexyl)CarbamoylNonyl phosphonate de butyle (DEHCNPB) qui est aujourd'hui l'extractant le plus performant pour récupérer sélectivement l'uranium présent dans les milieux phosphoriques. La plupart des études montrent que la ramification entraîne une modification significative des propriétés d'efficacité et de sélectivité de l'extraction[40,41].

Des études plus récentes suggèrent que ces chaines ramifiées impactent l'organisation supramoléculaire de ces molécules en lien avec les performances d'extraction[42].

Un aspect jamais abordé jusqu'à présent est le fait que ces chaines 2-éthylhexyl présentent un centre chiral (C* dans la Figure 14) et que l'arrangement spatial de ces groupements pourrait avoir un impact sur les propriétés d'extraction. La question de l'influence de la stéréochimie de la molécule extractante sur l'efficacité de l'extraction se pose. Existe-t-il un isomère plus performant que les autres, les performances sont-elles dues à une synergie de différents isomères ?

L'importance de la chiralité dans les applications du domaine du vivant ou en catalyse est avérée mais qu'en est-il en chimie séparative ? Les études portant sur ces effets sont peu nombreuses, mais elles montrent toutes un effet non-négligeable de la stéréochimie sur les performances d'extraction.

I.5. Qu'est-ce que la chiralité ?[43]

La définition de la chiralité se résume par la phrase suivante : « tout objet est chiral s'il ne peut pas se superposer à son image dans un miroir ». L'exemple le plus connu est la main humaine. En effet, l'image de la main droite dans un miroir correspond bien à la main gauche mais celles-ci ne peuvent se superposer. Le terme chiral vient d'ailleurs du mot grec signifiant « main ».

Une molécule est dite chirale si elle présente les spécificités géométriques suivantes : ne pas présenter d'axe, de centre ou de plan de symétrie. Sans que cette propriété soit nécessaire (cas des hélicènes, des allènes, des biphényles ou des molécules spiro par exemple) une molécule comportant un carbone asymétrique (centre stéréogène) est dite chirale et un carbone est dit asymétrique seulement s'il comporte quatre liaisons simples contenant des substituants différents (Figure 15).

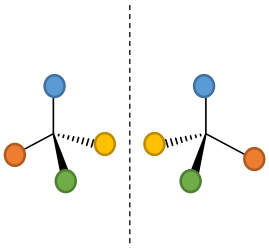


Figure 15 : Exemple général d'une molécule chirale

Si la molécule contient un seul carbone asymétrique, elle est donc chirale et possède deux énantiomères. Si la molécule contient un nombre « n » de carbones asymétriques, elle possédera 2^n isomères.

Il existe différents types d'isomères :

- Les énantiomères : comme mentionnés précédemment, ils sont l'image non superposable l'une de l'autre dans un miroir.
- Les diastéréoisomères : il y a présence de diastéréoisomères si la molécule possède au moins 2 carbones asymétriques ou une double liaison et ne sont pas l'image l'un de l'autre dans un miroir.

Lorsqu'une lumière polarisée traverse une solution optiquement active, la direction est déviée selon la loi de Biot. C'est ainsi que les énantiomères d'une molécule se différencient, on peut les nommer en conséquence (+) et (-) suivant le signe de cette rotation.

Le mélange équimolaire de deux énantiomères s'appelle mélange racémique. Les pouvoirs rotatoires spécifiques de deux énantiomères sont égaux en valeur absolue mais de signes opposés. De ce fait, le pouvoir rotatoire spécifique d'un mélange racémique est nul par compensation.

On peut distinguer les molécules chirales en les nommant avec un préfixe D- ou L- (du latin Dextro et Laevus pour droite et gauche). Une autre appellation est celle liée à la configuration absolue en trois dimensions : ces configurations, R et S (R pour rectus (droit) et S pour sinister (gauche)), sont déterminées grâce à la règle des séquences établies par Cahn, Ingold et Prelog, qui permet de classer les substituants d'un atome de carbone par ordre de priorité.

Les propriétés physico-chimiques d'un énantiomère à un autre sont très similaires. En effet, la majorité de leurs propriétés sont identiques (masse moléculaire, point d'ébullition, solubilité) les rendant difficiles à séparer. En revanche, leur configuration spatiale étant différentes, les interactions avec d'autres molécules ou groupements peuvent être différentes.

Les diastéréoisomères ne possèdent pas les mêmes propriétés physico-chimiques et peuvent donc être séparés plus facilement l'un de l'autre. Les propriétés physiques d'un mélange racémique sont souvent complètement différentes de celles des énantiomères purs, d'où leur importance.

En utilisant ces propriétés, la chiralité peut être utilisée dans différents domaines comme la parfumerie ou dans le domaine pharmaceutique. Par exemple, un isomère d'un composé peut être utilisé comme médicament tandis qu'un autre sera un poison.

I.6. Importance de la chiralité dans l'industrie

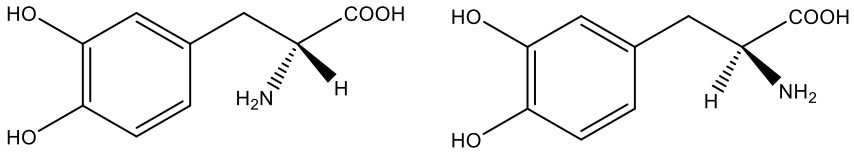
I.6.1. *Chiralité et médicament*[44]

L'importance de la chiralité dans la conception et le développement de médicaments n'est plus à démontrer. Environ 1/3 des médicaments commercialisés dans le monde sont chiraux et dans 90 % des médicaments les plus vendus, l'ingrédient actif est chiral[45–47].

Il existe de nombreux exemples de molécules chirales utilisées en tant que médicament où l'un des isomères est le seul ayant l'effet escompté, tandis que son antipode est soit inactif soit toxique. Dans le monde du vivant, les acides aminés sont uniquement présents sous leur forme L.

L'exemple d'une molécule connue de tous, l'acide ascorbique aussi connu sous le nom de vitamine C, possède deux énantiomères mais seul le L-(+)-ascorbique est actif tandis que le R-(-)-ascorbique n'a aucune action vitaminique. Un autre exemple connu est celui de l'ibuprofène, l'effet antalgique est créé par l'énantiomère (S) tandis que l'énantiomère (R) lui n'aura pas cette propriété.

Il arrive aussi qu'un énantiomère possède les effets voulus mais que son antipode soit toxique. Par exemple, la lévodopa (Figure 16) est utilisée pour le traitement de la maladie de Parkinson. L'isomère (S)-(-) est utilisé seul car l'isomère (R)-(+) est toxique, provoquant un risque d'agranulocytose (risque de diminution importante du taux des globules blancs polynucléaires dans le sang circulant). On distinguera l'énantiomère dit eutomère, correspondant au composé chiral pharmacologiquement actif, qui est le plus apte à fournir l'activité thérapeutique recherchée. Alors que l'autre énantiomère, appelé distomère possède une activité thérapeutique moins efficace, contraire ou simplement différente de celle de l'eutomère.

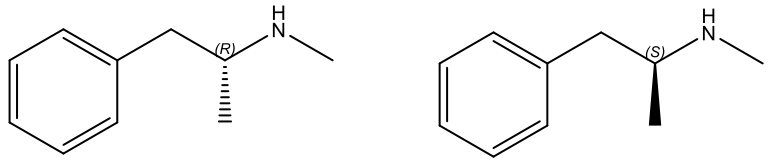


(R)-(+)-3,4-dihydroxyphénylalanine
Produit toxique

(S)-(-)-3,4-dihydroxyphénylalanine
lévodopa

Figure 16 : Enantiomères de la dihyroxyphénylalanine.

Un autre exemple très connu dans le domaine pharmaceutique, c'est le cas de la méthamphétamine[44,48]. Cette molécule possède un seul centre stéréogène et donc deux énantiomères (Figure 17). La différence entre ces deux composés est colossale car la métamphétamine est très connue pour être utilisée comme drogue mais seul l'énantiomère (S)-(+) possède un effet psychostimulant. Tandis que le second énantiomère est un vasoconstricteur qui peut être utilisé comme décongestionnant nasal.



(R)-(-)-métamphétamine
Médicament contre la toux

(S)-(+)-métamphétamine
Drogue notoire

Figure 17 : Structures des énantiomères de la métamphétamine.

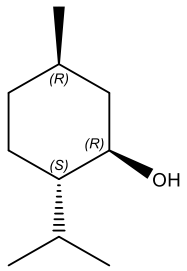
La chiralité n'est pas seulement importante dans le domaine pharmaceutique, ces dernières années, il a été démontré que la stéréochimie des molécules est aussi utile dans des domaines tels que la parfumerie voire même les pesticides.

I.6.2. *Influence de la chiralité dans la cosmétologie*[49]

Ce n'est qu'au début des années 70 que la stéréochimie dans l'industrie de la parfumerie a été reconnue comme étant cruciale. En effet, chaque énantiomère ou isomère d'une molécule possède des propriétés organoleptiques différentes.

Le plus connu des exemples est celui s'appliquant sur la molécule de menthol (Figure 18), responsable comme son nom l'indique de l'odeur de menthe dans les parfums. Lors de la synthèse de cette molécule, les scientifiques se sont rendus compte qu'elle comportait en

réalité trois centres chiraux menant à huit stéréoisomères différents. En revanche seul l'isomère (-)-menthol est à l'origine de l'odeur de menthe, démontrant l'importance de la reconnaissance spécifique de nos récepteurs olfactifs. Tandis que le (+)-menthol et le mélange racémique sont tous deux moins « rafraichissant » et présentent une odeur de moisi.

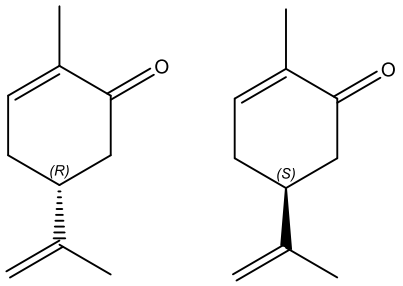


(-)-menthol

Figure 18 : Structure de la molécule de (-)-menthol.

La molécule de menthol n'est pas une exception. En réalité de nombreuses molécules comportant des centres chiraux sont dans le même cas. Un autre exemple permet de distinguer le rôle de la stéréochimie dans le cadre de cette application : la molécule de carvone (Figure 19).

Cette molécule possède un seul carbone asymétrique et donc seulement deux énantiomères. Les propriétés odorantes de ces deux isomères sont complètement différentes. Dans le cas du (-)-carvone, l'odeur obtenue est celle de la menthe glacée tandis que pour le second énantiomère, c'est une odeur de cumin qui est dégagée.



(-)-carvone (+)-carvone

Figure 19 : Structure des deux énantiomères de la molécule de carvone.

I.6.3. *Stéréochimie et pesticide*[50–52]

Le nombre de pesticides comportant un ou plusieurs carbones asymétriques augmente, et représente désormais jusqu'à 30 % des produits mis sur le marché. L'importance de la stéréochimie dans les pesticides n'a été réalisée que récemment dans l'industrie de l'agrochimie. Les énantiomères peuvent avoir des propriétés biologiques différentes à cause des interactions spécifiques avec des enzymes eux-mêmes chiraux. Pour chaque isomère, ces interactions peuvent entrainer des dégradations différentes et variables dans l'environnement, mais aussi dans certains cas une durée de vie différente.

Le cas du pesticide connu sous le nom de Dichlorprop (Figure 20) démontre une transformation énantiosélective lors de son contact avec un sol. Notamment l'énantiomère (S)-(-) montre un temps de demi-vie réduit de moitié comparé à l'énantiomère (R)-(+), passant de 8 jours à seulement 4 jours. Le phénomène est différent puisque l'énantiomère possédant la capacité herbicide est celui ne restant seulement 4 jours dans la nature, le (S)-(-). Ainsi, la présence du (R)-(+) n'a aucun impact sur l'effet herbicide mais il est le composé le plus polluant.

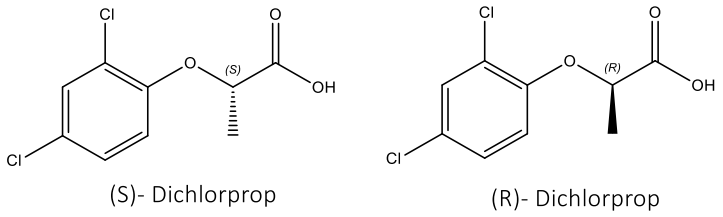


Figure 20 : Structure des deux énantiomères de la molécule de Dichlorprop.

La molécule de metolachlor[53] est constituée d'une chiralité axiale (atropoisomèrie) présente sur le cycle aromatique et d'un centre stéréogène sur la chaine alkyle. Il est apparu que seule la stéréochimie du carbone présent sur la chaine alkyle impactait la réactivité de la molécule. Effectivement, les isomères ayant le carbone S sur la chaine alkyle (que l'on notera C*S), possèdent un pouvoir herbicide dix fois plus important.

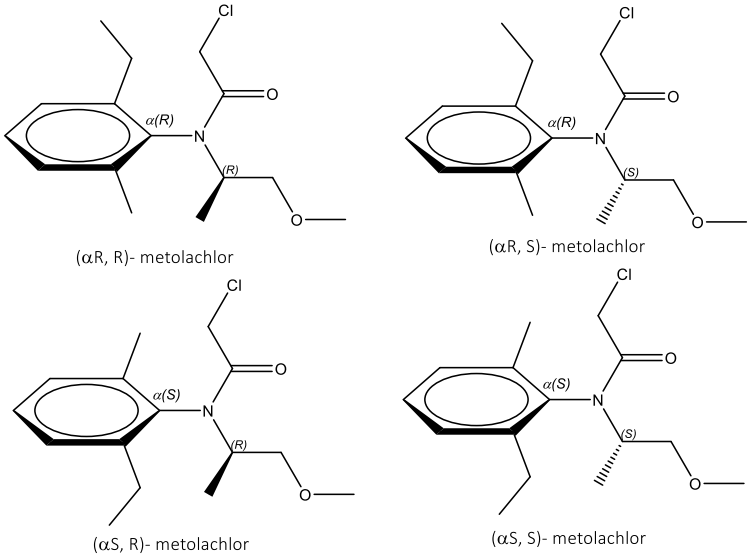


Figure 21 : Structure des quatre isomères de la molécule de metalochlor.

Des restrictions gouvernementales sur les pesticides commencent à réduire la présence des énantiomères inefficaces et polluants dans les produits commercialisés. En prenant l'exemple des deux molécules citées ci-dessus, le metalochlor en mélange de stéréoisomères a été remplacé par un produit enrichi à environ 86 % en isomères C*S alors que pour le Dichlorprop, les directives gouvernementales imposent l'utilisation de l'énantiomère R.

Il est donc essentiel pour un chimiste de synthétiser un seul énantiomère : celui qui possède l'activité recherchée (eutomère), l'autre énantiomère peut être considéré comme une impureté (distomère). Pour la synthèse de molécules chirales énantiopures, différentes méthodologies sont possibles : la synthèse à partir de produits naturels, le dédoublement des mélanges racémiques ou encore la synthèse asymétrique.

La synthèse asymétrique consiste à préparer un produit chiral non racémique à partir d'un réactif achiral. Ceci nécessite l'emploi en quantité stœchiométrique ou en quantité catalytique d'un auxiliaire chiral, de préférence énantiopur. Il est temporairement lié au substrat, à un réactif ou à un catalyseur. L'utilisation d'un catalyseur chiral est nommé catalyse asymétrique ou énantiosélective. Elle peut être enzymatique lorsque le catalyseur chiral est

un enzyme, mais la très grande majorité des réactions sont catalysées par les complexes organométalliques[54].

Le développement de la catalyse asymétrique en chimie connaît un essor considérable depuis une quarantaine d'années et a permis de nombreuses synthèses industrielles. L'attribution du Prix Nobel de Chimie en 2001 au *Dr W. S. Knowles* et au *Pr R. Noyori*, pour leurs travaux sur « les réactions d'hydrogénation catalytiques asymétriques » et au *Pr K. B. Sharpless*, pour son travail sur « les réactions d'oxydation catalytiques asymétriques » témoigne de l'importance de ce domaine de la chimie[55].

L'influence et l'importance de la stéréochimie des molécules, dans différents secteurs de l'industrie, ont été exposées. Désormais, l'intérêt se portera sur l'influence de ces molécules pour l'application dans des systèmes d'extraction liquide-liquide.

I.7. Exemples d'effets de la stéréosélectivité en chimie séparative

I.7.1. *Reconnaissance et séparation de molécules organiques*

Le principe de chiralité ouvre un accès très important à la reconnaissance de structure moléculaire mais aussi à la séparation de molécules. Les séparations chirales, et le contrôle de la pureté optique, ont une grande importance dans des domaines variés tels que : la pharmacologique, l'agrochimie, les arômes et parfums… Les méthodes de séparation sont la recristallisation fractionnée ou les méthodes chromatographiques.

Pour ces méthodes chromatographiques, le plus souvent la séparation repose sur la formation d'interactions ou de complexes diastéréoisomères labiles entre chaque énantiomère et la phase stationnaire chirale.

Ces colonnes possèdent un sélecteur chiral et vont permettre de discriminer et séparer les isomères de molécules présents dans un même mélange. Cette discrimination est directement liée à la différence de stabilité des interactions et des complexes formés entre les composés et le support. Deux énantiomères sont séparés si au moins trois interactions simultanées (dont une de nature stéréosélective) ont lieu entre un énantiomère et le sélecteur

chiral (règle des trois points d'interaction dite règle de Dalgliesh)[56]. En fonction des groupements chimiques de la molécule, différentes phases stationnaires sont utilisables (type I : acides aminés, type II : cyclodextrines, type III : polysaccharides, type IV : protéines) et à l'aide de détecteurs chiroptiques et d'un collecteur de fractions, la production d'énantiomères pur par chromatographie préparative peut être envisagée (Figure 22)[57].

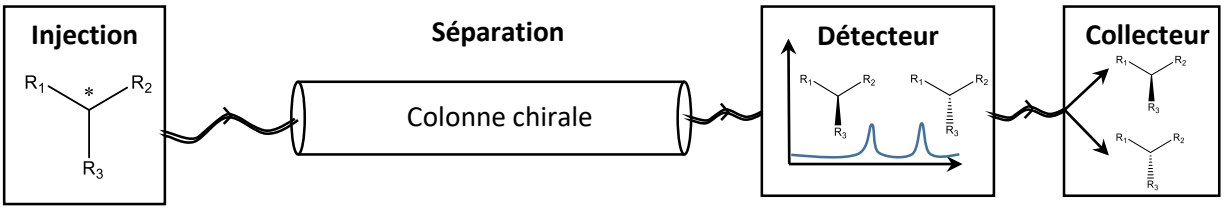


Figure 22 : Schéma de séparation d'isomères présents dans un mélange à l'aide d'une colonne chirale.

La séparation de produits chiraux peut être faite par reconnaissance moléculaire. Cela signifie qu'un récepteur est capable de reconnaitre et discriminer un isomère d'une molécule. C'est notamment le cas dans le corps humain. Par exemple, lorsque les récepteurs olfactifs permettent une séparation et une reconnaissance des isomères d'une molécule. Pour réutiliser l'exemple cité ci-dessus (I.6.2), les récepteurs de la carvone permettent de distinguer les deux odeurs caractéristiques de chaque isomère (menthe ou cumin)[58].

L'Institut des Sciences Moléculaires de Marseille, est un très bon exemple de l'utilisation de ces deux derniers aspects de la chimie de la chiralité. En effet, il propose des thématiques telles que la chimie supramoléculaire de molécules chirales, incluant la reconnaissance chirale ainsi que le design de récepteurs chiraux (cages moléculaires)[59,60] et / ou une seconde thématique basée sur la séparation chirale permettant une purification optique de molécules, en utilisant des technologies comme l'HPLC chirale ou la dynamique stéréochimique.

I.7.2. *Extraction et séparation de métaux*

I.7.2.a. Extraction de l'argent par les terpyridine[61]

Les molécules terpyridines peuvent être utilisées pour effectuer l'extraction de métaux tels que l'argent (Ag^+). *Tsukube et al.*[61] a démontré que l'introduction de deux sites chiraux sur ces molécules peut augmenter la capacité de chélation suivant l'isomère utilisé.

En effet, s'inspirant de travaux réalisés sur ce sujet, deux substituts méthyles ont été introduits de manière stéréosélective sur les composés extractants (Figure 23).

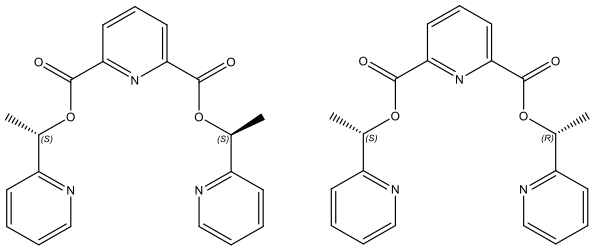


Figure 23 : Structure des deux diastéréoisomères S,S et S,R de la molécule de terpyridine.

Pour synthétiser ces molécules stéréochimiquement pures, les précurseurs réactionnels ont été synthétisés de manière optiquement pure en faisant réagir de la lipase sur les précurseurs racémiques, permettant ainsi une séparation énantiosélective de ces derniers (Figure 24).

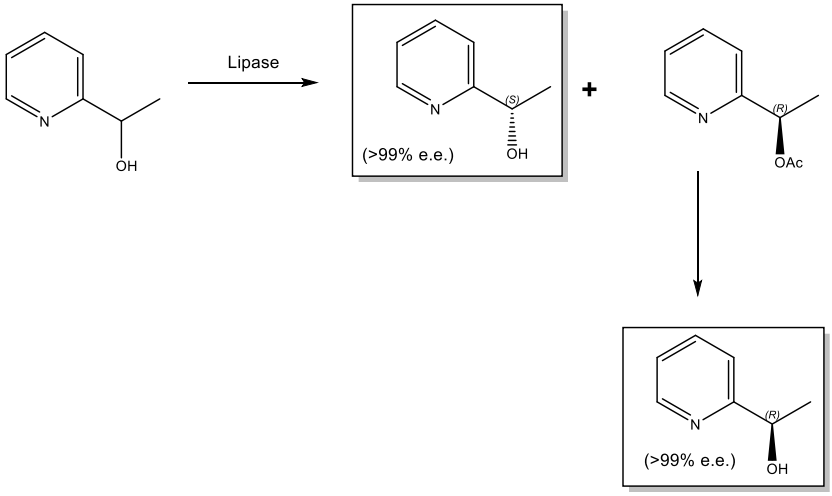


Figure 24 : Synthèse des précurseurs réactionnels pour la synthèse des ligands diastéréoisomères de la terpyridine.

Une fois les précurseurs obtenus, ils sont greffés sur la molécule de base, la Chlorure d'acide 2,6-pyridinedicarboxylique en suivant le chemin réactionnel ci-dessous (Figure 25).

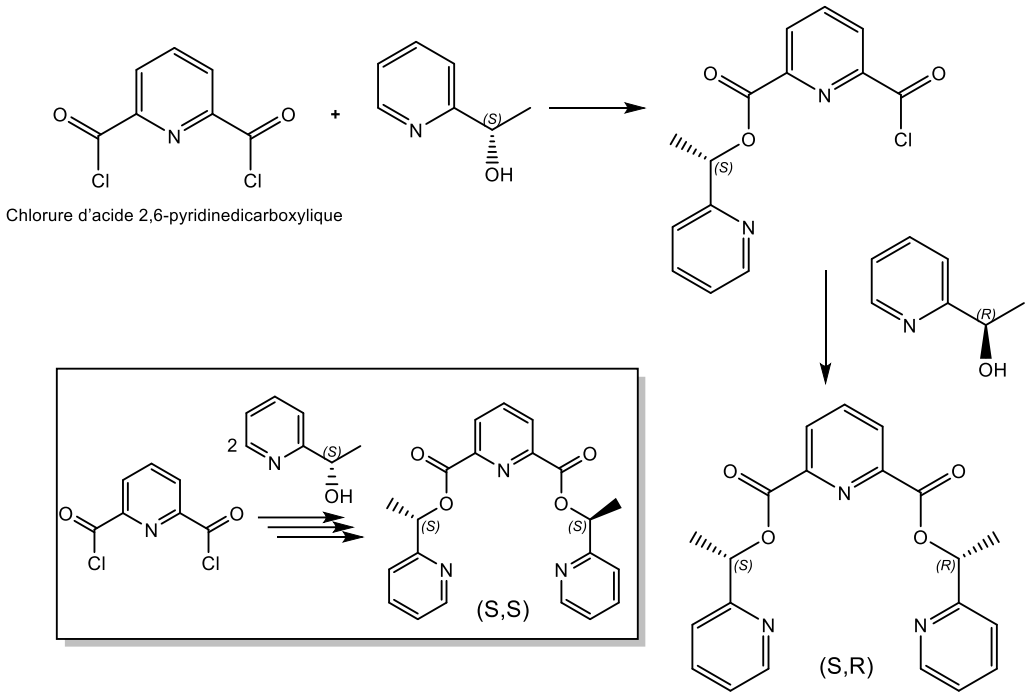


Figure 25 : Greffage des précurseurs énantiopurs pour la synthèse finale des diastéréoisomères (S,R) et (S,S) du ligand ter-pyridine.

La molécule chirale (S,R) a été préparée en couplant le précurseur (S)-pyridine, puis en faisant un second couplage avec le (R)-pyridine. De la même manière, pour la synthèse du diastéréoisomère (S,S) un greffage avec cette fois deux équivalents de précurseur (S)-pyridine est nécessaire.

Une simulation des complexes formés par les deux stéréoisomères lors de la chélation d'Ag^+ a été réalisée et montre une différence dans la structure et la stabilité des complexes. D'un côté le stéréoisomère (S,S) forme un arrangement symétrique avec les trois pyridines complexant le métal , tandis que pour l'isomère (S,R), l'arrangement se fait seulement sur deux azotes sur les trois présents sur les pyridines. Ces derniers forment une liaison avec le métal constituant ainsi un complexe asymétrique. Les calculs d'énergie des complexes ont démontré que le complexe (S,S) est plus stable de 3,46 kcal/mol.

Grâce à ces résultats, l'hypothèse de l'habilité de complexation du ligand, impactée par la stéréochimie de la molécule, est confirmée. Pour le démontrer de manière empirique, les deux diastéréoisomères ont été synthétisés et testés pour l'extraction de l'Ag^+ en solution

équimolaire en présence d'autres métaux tels que Pb^{2+}, Cu^{2+}, Ni^{2+}, Co^{2+} et Zn^{2+}. L'hypothèse formulée précédemment et les résultats des simulations obtenus ont été confirmés par les résultats de ces extractions. Un facteur 39 est appliqué entre les deux constantes d'extraction, et des K_{ex} de 50100 et de 1300 ont été déterminées respectivement pour l'isomère S,S et S,R.

Une étude plus approfondie a été réalisée en changeant l'emplacement de la chiralité sur la molécule (Figure 26) avec différents groupements, dans le but d'étudier l'impact de la position de la chiralité sur les performances d'extraction.

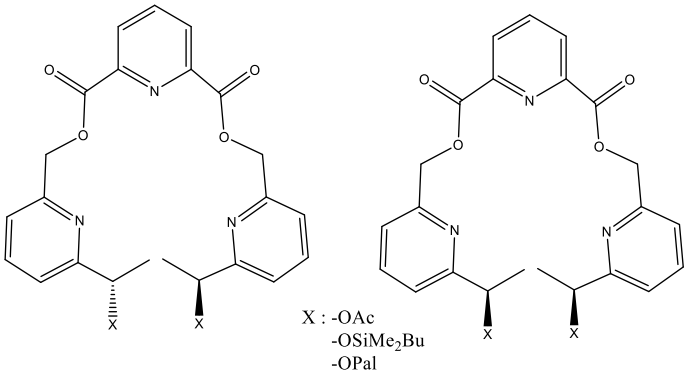


Figure 26 : Structures des différentes molécules testées pour l'extraction de l'Ag^+.

De manière surprenante, les résultats n'ont montré aucune différence dans les performances d'extraction des isomères des trois molécules ci-dessus.

Pour conclure, la stéréochimie de la molécule mais aussi l'emplacement de cette chiralité sont des facteurs importants pouvant influencer la complexation des métaux.

I.7.2.b. Extraction du plutonium par des éthers couronne[62]

Certaines études menées sur le remplacement du TBP dans le procédé de retraitement de déchets radioactifs ont montré que les molécules d'éthers couronne sont très efficaces et sélectives vis-à-vis du plutonium. Ces extractions ont notamment été mises en valeur par *Lemaire et al.*[62], en précisant que la complexation du métal se fait avec une stœchiométrie de deux macrocycles pour un atome de plutonium pour la molécule de dicyclohexano-18-crown-6 éther.

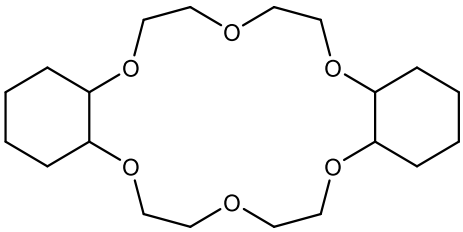


Figure 27 : Structure du macrocycle d'éther couronne utilisé

L'étude montre qu'en une seule étape, 93 % du Pu contenu dans la solution peut être séparé des autres métaux présents (U^{VI} et produits de fission), tandis que le TBP extrait 12,5 % de Pu^{IV}, 34 % de U^{VI} et 0,01 % de PF en une seule étape. Ces résultats mettent en avant la capacité d'extraction sélective et très efficace de ces macrocycles d'éthers couronne, comparés à celle obtenue avec le TBP.

Ce composé possède quatre carbones asymétriques, ce qui signifie que cette molécule extractante est en réalité un mélange d'isomères, cela soulève ainsi la question sur l'impact de chaque isomère sur l'efficacité de l'extraction. Le dicyclohexano-18-crown-6 éther contient majoritairement deux isomères : le cis-syn-cis et le cis-anti-cis (Figure 28).

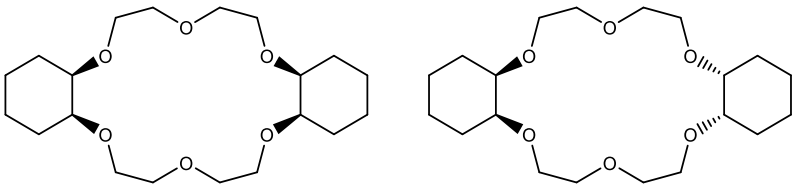


Figure 28 : Structure des deux isomères majoritaires de la molécule de dicyclohexano-18-crown-6

Le mélange des deux isomères, obtenus après la synthèse, a été purifié sur une colonne de chromatographie permettant la séparation sélective des deux isomères. Cependant cette séparation est onéreuse et chronophage. D'après un procédé décrit par *Izatt et al.*[63], la séparation des deux composés est aussi réalisable avec une recristallisation/précipitation sélective. En effet, les deux isomères ont une solubilité différente dans le $Pb(ClO_4)_2$ et OH_3ClO_4. Dans le $Pb(ClO_4)_2$, seul l'isomère *cis-anti-cis* va précipiter tandis que le second sera complètement soluble. Tandis que, lorsque le mélange est mis dans du OH_3ClO_4, c'est l'inverse

qui se passe avec une précipitation du *cis-syn-cis* et une solubilisation complète du second isomère. Ce procédé permet une séparation simple, rapide et peu onéreuse.

Une seconde technique a été étudiée par *Suryawanshi et al.*[64], en réalisant une hydrogénation sélective permettant l'obtention de l'isomère cis-syn-cis. Cette hydrogénation est catalysée par un nanocatalyseur $Ru/\gamma Al_2O_3$ ce qui permet d'obtenir l'isomère souhaité avec une conversion de 97,6 % et une sélectivité de 100 %.

Les tests d'extraction sur Pu ont été effectués. Il apparait que la sélectivité vis-à-vis du plutonium est bien plus importante lorsque l'isomère cis-syn-cis est utilisé, comparé au cis-anti-cis et au mélange de stéréoisomères. De plus, les constantes d'extraction obtenues sont respectivement de 480 pour le cis-syn-cis et de 140 pour le cis-anti-cis, ce qui confirme que l'un des isomères est presque 4 fois plus performant.

I.7.2.c. Extraction de métaux trivalent[65]

Une étude récente portant sur ce sujet a été publiée en 2019 par *Wilden et al.*[65]. Celui-ci s'intéresse à l'extraction de métaux actinides et lanthanides trivalents. Pour cela, la famille des diglycolamides est très utilisée pour l'extraction de ces métaux. L'une des molécules, la plus connue pour cette utilisation, est le TODGA (*N*,*N*,*N*',*N*',-tetraoctyl diglycolamide). De nombreux dérivés ont aussi été étudiés en faisant varier la longueur des chaines alkyles.

Lors de cette étude, la molécule utilisée est la molécule de TODGA méthylée en α de la fonction amide, obtenant ainsi le Me_2-TODGA (Figure 29)

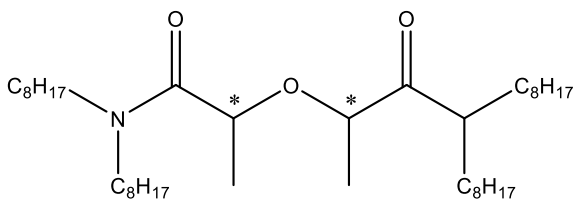


Figure 29 : Structure du Me_2-TODGA

Cette molécule possède deux carbones asymétriques, signifiant que la molécule est en réalité un mélange d'isomères. Deux diastéréoisomères de la molécule ont été synthétisés et testés pour l'extraction de Am^{3+}, Cm^{3+} et Ln^{3+}.

La synthèse des composés optiquement purs (Figure 30) est effectuée par la réaction entre une molécule énantiopure, la (S)-2-hydroxypropionate d'éthyle, avec la 2-Bromopropionate de méthyle pour ainsi former un diester. Cette molécule est obtenue avec un ratio diastéréomérique de 4 : 1. Les deux diastéréoisomères sont quantifiés puis séparés par chromatographie flash. Cette différenciation stéréogène est réalisée grâce à la vitesse de réaction de l'un des énantiomères du 2-Bromopropionate de méthyle bien supérieure à celle du second énantiomère.

Une étape de saponification est ensuite réalisée, permettant l'obtention du composé acide dicarboxylique pour finalement obtenir la molécule ciblée de Me_2-TODGA, optiquement pure, *via* une réaction *in situ* mettant en jeu la molécule de dichlorure d'acyle.

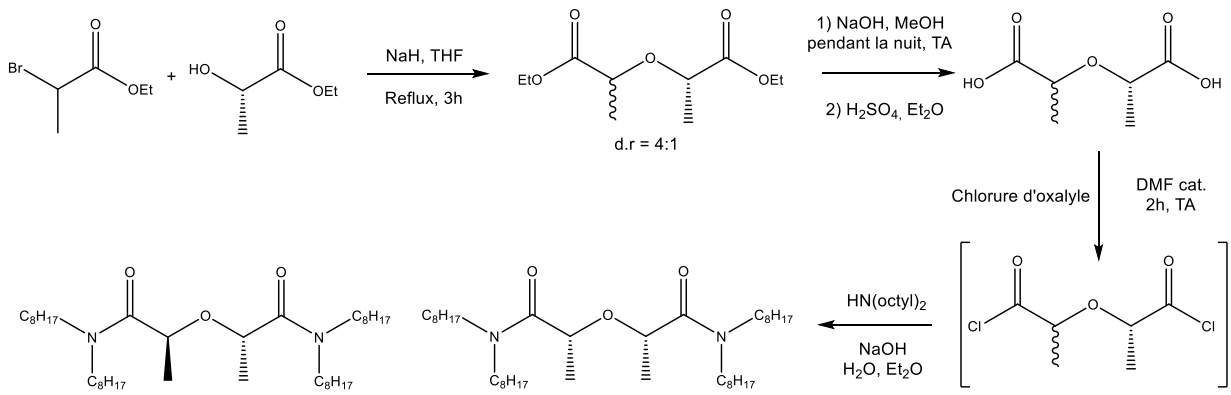


Figure 30 : Schéma réactionnel de la synthèse des diastéréoisomères de la molécule de Me_2-TODGA.

Les résultats issus de ces travaux, illustrés sur la Figure 31, mettent en évidence, l'impact de la stéréochimie de la molécule sur l'efficacité de l'extraction avec un facteur sur le coefficient de distribution allant de 5 jusqu'à 100 pour certains métaux.

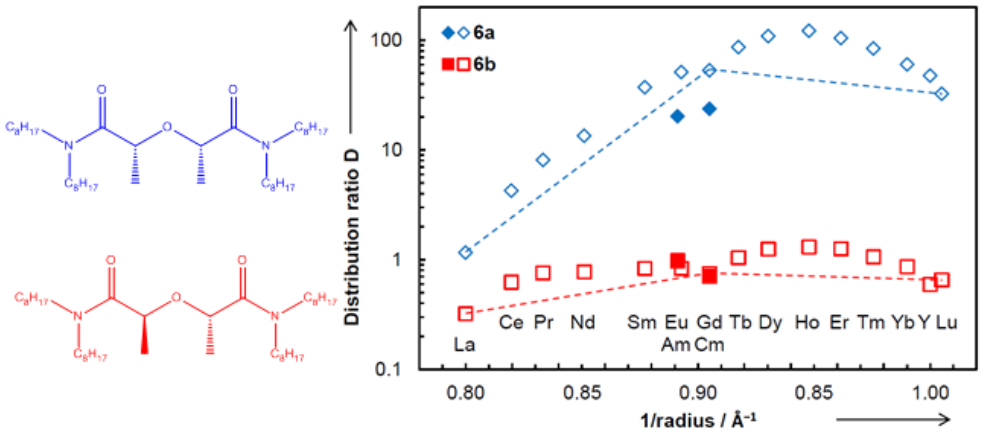


Figure 31 : Coefficients de distribution des actinides (Am et Cm en symbole plein) et lanthanides (symbole vide) obtenus lors de leurs extractions avec les diastéréoisomères du Me_2-TODGA[65].

Ces études laissent supposer que dans le cas des monoamides avec deux chaines 2-éthylhexyl, donc deux centres chiraux, l'un des diastéréoisomères pourrait montrer une affinité plus grande avec le métal et donc une efficacité plus importante comparée au second diastéréoisomère.

L'objectif de cette thèse est de démontrer que ce phénomène s'applique aux monoamides étudiés dans le cadre de la séparation U/Pu. Ces molécules, et en particulier le DEHBA, seront synthétisées stéréoselectivement pour ainsi n'obtenir que l'un ou l'autre des diastéréoisomères et leurs propriétés seront étudiées en conditions d'extraction.

I.8. Conclusion du chapitre

Le cycle du combustible ainsi que le recyclage actuel du combustible nucléaire a été présenté et détaillé afin de comprendre le fonctionnement et les limites de ce procédé. Les inconvénients du procédé sont majoritairement liés à l'utilisation du TBP comme solvant lors de l'extraction de l'uranium et du plutonium. Lors de la désextraction sélective des deux métaux extraits, une étape supplémentaire de partition est nécessaire. Elle se réalise avec l'ajout d'un agent réducteur et d'un stabilisateur. De plus, les produits de dégradation du TBP affectent les performances du recyclage en provoquant la rétention de l'uranium et du plutonium dans le solvant.

L'intérêt de trouver une molécule pouvant remplacer le TBP dans le procédé de recyclage du combustible a été établi. La famille des monoamides s'est avérée une voie prometteuse pour la co-extraction de l'uranium et du plutonium sans réaliser de changements d'oxydo-réduction. L'avantage majeur est que ce type de molécule a déjà été largement étudiée. Les propriétés physico-chimiques de ces molécules montrent que cette famille est adaptée pour le procédé déjà mis en place, grâce à sa très bonne stabilité et sa robustesse. Les résultats d'extraction montrent que les monoamides sont performants et qu'ils possèdent un facteur de séparation très adapté à ce procédé.

Les observations révèlent que les différentes molécules testées précédemment possèdent, de par la présence des chaines 2-éthylhexyl, des carbones asymétriques signifiant que les extractants utilisés sont en réalité composés d'un mélange de différents isomères (mélange de stéréoisomères).

Au travers de quelques exemples, l'impact non négligeable de la stéréochimie dans l'industrie actuelle a été exposé, du domaine pharmaceutique aux pesticides en passant par la parfumerie montrant que l'influence de la chiralité est prépondérante.

Bien que très peu décrit dans la littérature, les trois études[61,62,65] spécifiques à la chimie séparative ont démontré que la stéréochimie des molécules peut avoir un impact sur les performances d'extraction de métaux, avec des résultats impressionnants. Elles montrent qu'un isomère peut être jusqu'à 1000 fois plus performant que son antipode.

Ces différents résultats justifient l'intérêt de notre étude sur les monoamides optiquement pur, pour la séparation U/Pu.

Dans le prochain chapitre, les stratégies de synthèses seront exposées afin d'obtenir les isomères de la molécule de DEHBA diastéréoisomériquement purs.

Bibliographie Chapitre I :

1. Dinh, B. & Grandjean, S. ***Le procédé PUREX : Généralités sur les procédés de traitement***. *Le Trait. du Combust. nucléaire usé* 33–86 (1964).
2. Tsutsui, N.;Ban, Y.;Sagawa, H.;Ishii, S. & Matsumura, T. ***Solvent Extraction of Uranium with N,N-Di(2-Ethylhexyl)Octanamide from Nitric Acid Medium***. *Solvent Extr. Ion Exch.* **35**, 439–449 (2017).
3. Berlemont, R. ***Etude cinétique d 'extraction de l'uranium (VI) et du plutonium (IV) par des extractants monoamides***. (Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2015).
4. Gasparini, G. M. & Grossi, G. ***Long chain disubstituted aliphatic amides as extracting agents in industrial applications of solvent extraction***. *Solvent Extr. Ion Exch.* **4**, 1233–1271 (1986).
5. Condamines, N. & Musikas, C. ***The extraction by N,N-dialkylamides. I, HNO3, and other inorganic acids***. *Solvent Extr. Ion Exch.* **6**, 1007–1034 (1988).
6. Condamines, N. & Musikas, C. ***The extraction by N,N-dialkylamides. II. extraction of actinide cations***. *Solvent Extraction and Ion Exchange* vol. 10 (1992).
7. M.Miguirditchian;P.Baron;Moreira, S. L.;G.Milanole & C.Marie. ***Novel dissymmetric N,N-dialkylamides, the synthesis thereof and use of same***. (2018).
8. ASN-autorité de sureté nucléaire. Les étapes du cycle du combustible. 1–3 (2019).
9. EDF. ***LE CYCLE DU COMBUSTIBLE NUCLÉAIRE UTILISÉ DANS LES CENTRALES EDF***. 1–12 (2015).
10. Beauvy, M.;Berthoud, G.;Defranceschi, M.;Ducros, G.;Guérin, Y.;Latgé, C.;Limoge, Y.;Madic, C.;Moisy, P.;Santarani, G.;Seiler, J.-M.;Sollogoub, P. & Vernaz, E. ***Treatment and recycling of spent nuclear fuel, Actinide partitioning - application to waste management***. (2008).
11. Goyena, R. ***Advanced separation techniques for nuclear fuel reprocessin and radioactive waste treatment***. *Journal of Chemical Information and Modeling* vol. 53 (2019).

12. Anderson, H. H. & Larned, B. ***Solvent extraction process for plutonium***. *Journal of the American Society for Naval Engineers* vol. 39 620–622 (1960).

13. Herbst, R. S.;Baron, P. & Nilsson, M. ***Standard and advanced separation: PUREX processes for nuclear fuel reprocessing***. *Advanced Separation Techniques for Nuclear Fuel Reprocessing and Radioactive Waste Treatment* (Woodhead Publishing Limited, 2011). doi:10.1533/9780857092274.2.141.

14. Poinssot, C.;Rostaing, C.;Greandjean, S. & Boullis, B. ***Recycling the Actinides, The Cornerstone of Any Sustainable Nuclear Fuel Cycles***. *Procedia Chem.* **7**, 349–357 (2012).

15. Suresh, A.;Srinivasan, T. G. & P.R. Vasudeva Rao. ***Extraction of U (VI), Pu (IV) and Th (IV) by some trialkyl phosphates***. *Solvent Extr. Ion Exch.* 37–41 (2007) doi:10.1016/S0278-2391(86)80079-9.

16. Cote, G. ***extraction-liquide-liquide - présentation générale***. (2017).

17. Ren, P.;Yue, Y. Z.;Wang, K.;Wu, W. S. & Yan, Z. Y. ***Synthesis and characterization of N,N,N',N'-tetraalkyl-4- oxaheptanediamide as extractant for extraction of uranium(VI) and thorium(IV) ions from nitric acid solution***. *J. Radioanal. Nucl. Chem.* **300**, 1099–1103 (2014).

18. Lapka, J. L.;Paulenova, A.;Alyapyshev, M. Y.;Babain, V. A.;Herbst, R. S. & Law, J. D. ***Extraction of uranium(VI) with diamides of dipicolinic acid from nitric acid solutions***. *Radiochim. Acta* **97**, 291–296 (2009).

19. Sivaramakrishna, M.;Raut, D. R.;Nayak, S. K.;Nayak, S. K. & Mohapatra, P. K. ***Extraction of plutonium(IV) from acidic feeds using several diamides with a tri-phenyl pyridine centre***. *J. Radioanal. Nucl. Chem.* **320**, 245–253 (2019).

20. Turgis, R.;Leydier, A.;Arrachart, G.;Burdet, F.;Dourdain, S.;Bernier, G.;Miguirditchian, M. & Pellet-Rostaing, S. ***Carbamoylalkylphosphonates Type Ligand for Uranium Extraction from Phosphates Ores***. *Procedia Eng.* **138**, 258–266 (2016).

21. Berger, C. ***Optimisation de molécules extractantes pour le multi-recyclage du plutonium dans les combustibles de nouvelle génération***. (UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER, 2019).

22. Al-Jallo, H. N.;Hussain, A. A.;Halfah Mansoor, H. B.;Sameh, A. A. & Al-Saidl, S. K. ***Synthesis and Properties of Some N,N-Dialkylamides as New Extractants***. *J. Chem. Eng. Data* **29**, 479–481 (1984).

23. Wright, A. & Paviet-Hartmann, P. ***Review of Physical and Chemical Properties of Tributyl Phosphate/Diluent/Nitric Acid Systems, Separation Science and Technology***. *Sep. Sci. Technol.* **45**, 1753–1762 (2010).

24. Moreira, L. ***New monoamides synthesis for the uranium(VI) and plutonium(IV) extraction***. (2013).

25. Pleines, M. ***Viscosity-control and prediction of microemulsions***. (UNIVERSITY OF MONTPELLIER AND THE UNIVERSITY OF REGENSBURG, 2018).

26. Dagnac, T.;Guillot, J. M. & Le Cloirec, P. ***Investigation of the thermal decomposition of selected N,N-dialkylamides at low temperature***. *J. Anal. Appl. Pyrolysis* **42**, 53–71 (1997).

27. Descouls, N.;Morisseau, J.-C. & Musikas, C. ***Process for the extraction of uranium (VI) and/or plutonium (IV) present in an aqueous solution by means of N,N-dialkylamides***. (1988).

28. Drader, J. A.;Boubals, N.;Camès, B.;Guillaumont, D.;Guilbaud, P.;Saint-Louis, G. & Berthon, L. ***Radiolytic stability of: N, N -dialkyl amide: Effect on Pu(IV) complexes in solution***. *R. Soc. Chem.* **47**, 251–263 (2018).

29. Sugo, Y.;Izumi, Y.;Yoshida, Y.;Nishijima, S.;Sasaki, Y.;Kimura, T.;Sekine, T. & Kudo, H. ***Influence of diluent on radiolysis of amides in organic solution***. *Radiat. Phys. Chem.* **76**, 794–800 (2007).

30. Horne, G. P.;Zarzana, C. A.;Grimes, T. S.;Rae, C.;Ceder, J.;Mezyk, S. P.;Mincher, B. J.;Charbonnel, M. C.;Guilbaud, P.;Saint-Louis, G. & Berthon, L. ***Effect of chemical environment on the radiation chemistry of: N, N-di-(2-ethylhexyl)butyramide (DEHBA) and plutonium retention***. *Dalt. Trans.* **48**, 14450–14460 (2019).

31. Pearson, R. G. ***Hard and soft acids and bases-the evolution of a chemical concept***. *Coord. Chem. Rev.* **100**, 403–425 (1990).

32. Sarsfield, M. J. & Helliwell, M. ***Extending the Chemistry of the Uranyl Ion: Lewis Acid***

Coordination to a U=O Oxygen. *J. Am. Chem. SOC.* **126**, 1036–1037 (2004).

33. Berthon, C. & Chachaty, C. ***Nmr and ir spectrometric studies of monoamide complexes with plutonium(IV) and lanthanide(iii) nitrates***. *Solvent Extr. Ion Exch.* **13**, 781–812 (1995).

34. Rodrigues, F.;Ferru, G.;Berthon, L.;Boubals, N.;Guilbaud, P.;Sorel, C.;Diat, O.;Bauduin, P.;Simonin, J. P.;Morel, J. P.;Morel-Desrosiers, N. & Charbonnel, M. C. ***New insights into the extraction of uranium(VI) by an N,N-dialkylamide New insights into the extraction of uranium(VI) by an N,N-dialkylamide***. *Mol. Phys.* **112**, 1362–1374 (2014).

35. Acher, E.;Hacene Cherkaski, Y.;Dumas, T.;Tamain, C.;Guillaumont, D.;Boubals, N.;Javierre, G.;Hennig, C.;Lorenzo Solari, P. & Charbonnel, M.-C. ***Structures of Plutonium(IV) and Uranium(VI) with N,N-Dialkyl Amides from Crystallography, X-ray Absorption Spectra and Theoretical Calculations***. *Inorg. Chem.* **55**, 5558–5569 (2019).

36. Pathak, P. N. ***N,N-Dialkyl amides as extractants for spent fuel reprocessing: an overview***. *J Radioanal Nucl Chem* **300**, 7–15 (2014).

37. Pathak, P. N.;Kumbhare, L. B. & Manchanda, V. K. ***Structural effects in N,N-dialkyl amides on their extraction behaviour toward uranium adn thorium***. *Solvent Extr. Ion Exch.* **19**, 105–126 (2007).

38. Kumar Verma, P.;Pathak, P. N.;Kumari, N.;Sadhu, B.;Sundararajan, M.;Kumar Aswal, V. & Mohapatra, P. K. ***Effect of Successive Alkylation of N,N-Dialkyl Amides on the Complexation Behavior of Uranium and Thorium: Solvent Extraction, Small Angle Neutron Scattering, and Computational Studies***. *J. Phys. Chem.* **118**, 14388–14396 (2014).

39. Condamines, N. ***Contribution à l'étude de l'extraction d'acides minéraux et de cations actinides aux degrés d'oxydation (IV) et (VI) par des N,N-dialkylamides***. *rapport CEA-R-5519* (1990).

40. Turgis, R.;Leydier, A.;Arrachart, G.;Burdet, F.;Dourdain, S.;Bernier, G. & Miguirditchian, M. ***Solvent Extraction and Ion Exchange Uranium Extraction from Phosphoric Acid Using Bifunctional Amido-Phosphonic Acid Ligands***. *Solvent Extr. Ion Exch.* **32**, 478–491 (2014).

41. Beltrami, D.;Chagnes, A.;Haddad, M.;Varnek, A.;Mokhtari, H.;Courtaud, B. & Cote, G. ***Recovery of uranium (VI) from concentrated phosphoric acid by mixtures of new bis(1,3- dialkyloxypropan-2-yl) phosphoric acids and tri-n-octylphosphine oxide***. *Hydrometallurgy* **140**, 28–33 (2013).

42. Rey, J.;Bley, M.;Dufrêche, J. F.;Gourdin, S.;Pellet-Rostaing, S.;Zemb, T. & Dourdain, S. ***Thermodynamic Description of Synergy in Solvent Extraction: II Thermodynamic Balance of Driving Forces Implied in Synergistic Extraction***. *Langmuir* **33**, 13168–13179 (2017).

43. Kirkiacharian, S. ***Chiralité et médicaments***. *Tech. l'ingénieur* **33**, 0–18 (2005).

44. Serge KIRKIACHARIAN. ***chiralite-et-medicaments***. *Tech. l'ingénieur* (2005).

45. Agranat, I.;Caner, H. & Caldwell, J. ***Putting chirality to work: The strategy of chiral switches***. *Nat. Rev. Drug Discov.* **1**, 753–768 (2002).

46. Nerkar, A. G.;Kedar, L. S.;Gadhave, N. A. & Sanjay, S. D. ***Chiral switches: A Review***. *J. Pharm. Res.* **4**, 1300–1303 (2011).

47. Brooks, H. W.;Guida, C. W. & Daniel, G. K. ***The Significance of Chirality in Drug Design and Development***. *Curr. Top. Med. Chem.* **11**, 760–770 (2011).

48. Nishimura, T.;Takahata, K.;Kosugi, Y.;Tanabe, T. & Muraoka, S. ***Psychomotor effect differences between l-methamphetamine and d-methamphetamine are independent of murine plasma and brain pharmacokinetics profiles***. *J. Neural Transm.* **124**, 519–523 (2017).

49. Leffingwell, J. & Leffingwell, D. ***Chiral chemistry in flavours & fragrances***. *Spec. Chem. Mag.* (2011).

50. Garrison, W. ***On the issue of enantioselectivity of chiral pesticides: a green chemistry opportunity***. *R. Soc. Chem.* (2004) doi:10.1039/b414799p.

51. Garrison, W. ***An Introduction to Pesticide Chirality and the Consequences of Stereoselectivity***. *Am. Chem. Soc.* (2010).

52. Ulrich, E. M.;Goldsmith, M.-R.;Duncan, C. M. & Foreman, W. ***Chiral Pesticides: Identification, Description, and Environmental Implications***. *Rev. Environ. Contam. Toxicol.* (2012) doi:DOI: 10.1007/978-1-4614-2329-4_1.

53. Xie, J.;Zhang, L.;Zhao, L.;Tang, Q.;Liu, K. & Liu, W. ***Metolachlor stereoisomers: Enantioseparation, identification and chiral stability***. *J. Chromatogr. A* **1463**, 42–48 (2016).

54. Astruc, D. ***Organometallic chemistry and catalysis***. *Organometallic Chemistry and Catalysis* (2007). doi:10.1007/978-3-540-46129-6.

55. The Nobel Prize in Chemistry 2001. NobelPrize.org. Nobel Media AB 2020. Tue. 19 May 2020.

56. Dalgliesh, C. E. ***The optical resolution of aromatic amino-acids on paper chromatograms***. *J. Chem. Soc.* 3916–3922 (1952) doi:10.1039/jr9520003940.

57. René, A.;Vanthuyne, N.;Martinez, J. & Cavelier, F. ***(L)-(Trimethylsilyl)alanine synthesis exploiting hydroxypinanone-induced diastereoselective alkylation***. *Amino Acids* **45**, 301–307 (2013).

58. George, I.;Joris, B.;Houssier, C. & Paris, A. ***Des goûts et des odeurs Les molécules se reconnaissent***. (2003).

59. Long, A.;Colomban, C.;Jean, M.;Albalat, M.;Vanthuyne, N.;Giorgi, M.;Di Bari, L.;Górecki, M.;Dutasta, J. P. & Martinez, A. ***Enantiopure C 1 -Cyclotriveratrylene with a Reversed Spatial Arrangement of the Substituents***. *Org. Lett.* **21**, 160–165 (2019).

60. Qiu, G.;Colomban, C.;Vanthuyne, N.;Giorgi, M. & Martinez, A. ***Chirality transfer in a cage controls the clockwise/anticlockwise propeller arrangement of the tris(2-pyridylmethyl)amine ligand***. *Chem. Commun.* **55**, 14158–14161 (2019).

61. Tsukube, H.;Yamada, T. & Shinoda, S. ***Chirality technology in metal separation: Stereochemical design of Ag+ ion-specific ionophores for practical membrane separation***. *Ind. Eng. Chem. Res.* **39**, 3412–3418 (2000).

62. Lemaire, M.;Guy, A.;Chomel, R. & Foos, J. ***Dicyclohexano-18-crown-6 ether: A new selective extractant for nuclear fuel reprocessing***. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1152–1154 (1991) doi:10.1039/C39910001152.

63. Izatt, R. M.;Haymore, B. L.;Bradshaw, J. S. & Christensen, J. J. ***Facil Separation of the cis isomers of Dicyclohexyl-18-crown-6***. *Inorg. Chem.* **14**, 31–32 (1975).

64. Suryawanshi, Y. R.;Chakraborty, M.;Jauhari, S.;Mukhopadhyay, S.;Shenoy, K. T. & Send,

D. ***Selective hydrogenation of dibenzo-18-crown-6 ether over highly active monodisperse Ru/γ-Al2O3 nanocatalyst***. *Bull. Chem. React. Eng. Catal.* **10**, 23–29 (2015).

65. Wilden, A.;Kowalski, P. M.;Klaß, L.;Kraus, B.;Kreft, F.;Modolo, G.;Li, Y.;Rothe, J.;Dardenne, K.;Geist, A.;Leoncini, A.;Huskens, J. & Verboom, W. ***Unprecedented Inversion of Selectivity and Extraordinary Difference in the Complexation of Trivalent f Elements by Diastereomers of a Methylated Diglycolamide***. *Chem. Eur. J.* **25**, 5507–5513 (2019).

CHAPITRE II :

Synthèse du ligand monoamide.

II. SYNTHESE DU LIGAND MONOAMIDE 67

II.1. SYNTHESE DU DEHBA. 68

II.1.1. Amidification par activation indirecte (Figure 36) 69

II.1.2. Amidification par activation directe (Figure 39) 71

II.2. SYNTHESE DE LA DI-ALKYLAMINE OPTIQUEMENT PURE 79

II.3. METHODE D'ANALYSE DE LA PURETE OPTIQUE 80

II.3.1. Analyse par diffraction X[71] 80

II.3.2. RMN utilisant un agent de dérivation chiral (CDA) 81

II.3.3. Analyse par polarimétrie 83

II.3.4. GC-MS chirale 85

II.4. STRATEGIES DE SYNTHESES POUR L'OBTENTION DE L'ALCOOL 87

II.4.1. Utilisation de l'auxiliaire chiral pour la synthèse de la molécule 3 88

II.4.1.a. La benzyloxazolidin-2-one[75] 88

II.4.1.b. La pseudoéphédrine[73,77,78] 92

II.4.2. Autres techniques de synthèses 94

II.4.2.a. Recristallisation stéréosélective[72] 94

II.4.2.b. Hydrogénation asymétrique[79–83] 98

II.5. FONCTIONNALISATIONS DE LA MOLECULE D'ALCOOL 99

II.5.1. Synthèse du dérivé bromé 100

II.5.2. Synthèse du dérivé azoture 5 102

II.5.3. Synthèse de l'amine primaire 7 106

II.5.3.a. Synthèse directe de la (*R*) ou (*S*)-2-éthylhexylamine par réduction asymétrique[98,99] 107

II.5.4. Synthèse de l'amine secondaire 2 par N-alkylation 111

II.6. SYNTHESE DU DEHBA OPTIQUEMENT PUR 112

II.7. CONCLUSION 117

II. Synthèse du ligand monoamide

Lors de cette étude, les recherches se sont concentrées sur les monoamides connus pour être des remplaçants potentiels du TBP et notamment le DEHBA (Di-2-ÉthylHexylButyrAmide), numéroté **1**, a été largement étudié. Les monoamides ont été abordés dans le cadre du procédés PUREX, il y a plus de 30 ans. Le DEHBA fait partie des premiers composés étudiés présentant des propriétés remarquables du point de vue de l'extraction U/Pu.

La partie hydrophobe de la molécule est composée de deux chaines « 2-éthylhexyl » intégrant dans chacune un carbone asymétrique. L'existence de deux carbones asymétriques, dans le squelette de cette molécule, explique la présence de trois isomères : un couple d'énantiomères (*R,R* et *S,S*) et un composé méso achiral disposant d'un plan de symétrie de configuration absolue (*R,S* ou *S,R*) (Figure 32).

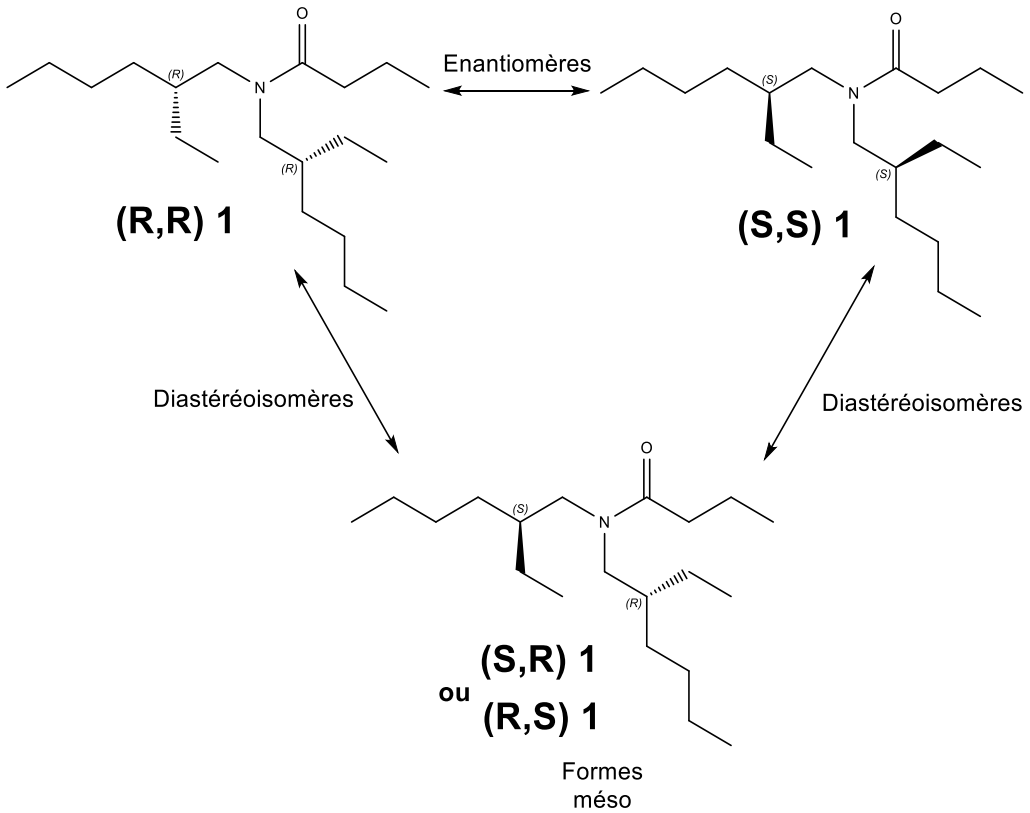


Figure 32 : Structures des stéréoisomères de la molécule de DEHBA.

Les énantiomères, étant l'image l'un de l'autre dans un miroir, sont supposés avoir la même affinité vis-à-vis du métal, puisque leur configuration spatiale est la même. Quant aux composés méso, ils possèdent un plan de symétrie.

Afin de mettre en évidence l'impact éventuel de la stéréochimie lors de l'extraction de l'uranium et du plutonium, il conviendra de synthétiser au moins deux diastéréoisomères de cette molécule pour comparer leurs efficacités d'extraction à celle du mélange de stéréoisomères. Pour accéder à ces composés énantiopurs, une étude rétrosynthétique a été menée et différents chemins réactionnels ont été identifiés et étudiés.

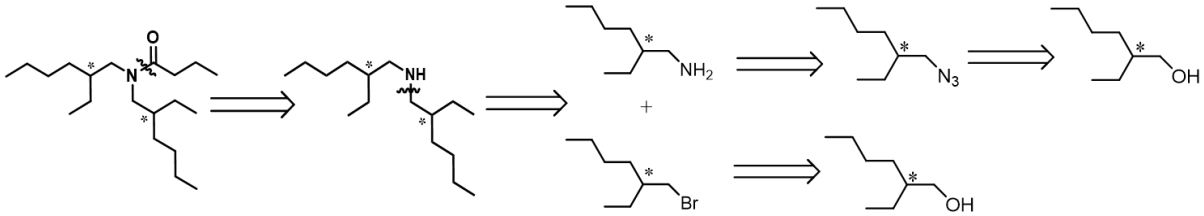


Figure 33 : Schéma rétrosynthétique général pour la synthèse du DEHBA.

II.1. Synthèse du DEHBA.

La rétrosynthèse est une analyse d'approche lors de laquelle la molécule visée est fragmentée en une série de déconnections logiques des différents morceaux de la molécule de la meilleure manière possible. Les fragments de la molécule finale, obtenus lors de cette hypothétique fragmentation, sont appelés synthons. L'obtention d'amide *N*,*N*-disubstitué peut se faire par une réaction d'amidification, entre un acide et une amine secondaire. Dans le cas du DEHBA, il apparait que les meilleurs synthons sont la bis-(2-éthylhexyl)amine, numérotée **2**, et l'acide butyrique (Figure 34).

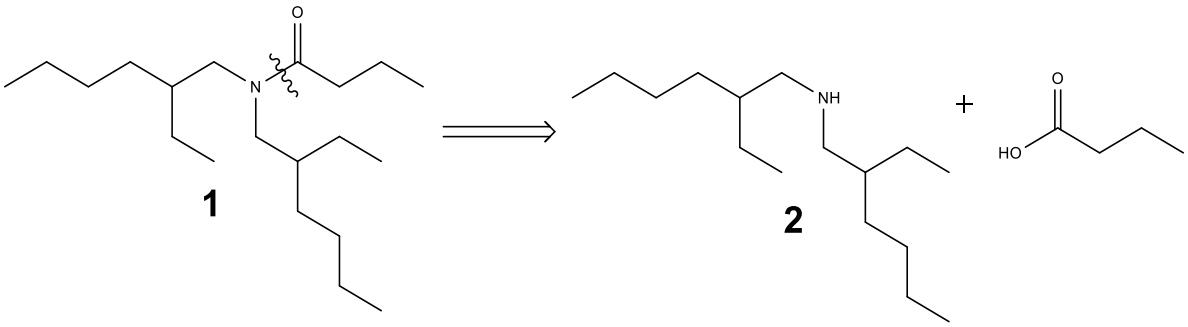


Figure 34 : Schéma rétrosynthétique du DEHBA.

La réaction type pour la préparation d'amides est souvent appelée amidification, c'est une réaction de type couplage peptidique[66,67]. En général, la conversion directe d'un acide carboxylique en amide n'est pas chose simple. Le problème majeur est la protonation de l'amine par l'acide, empêchant le couplage de se réaliser. En effet, la fonction carboxylate est faiblement électrophile tandis que l'ammonium formé n'est pas nucléophile (Figure 35).

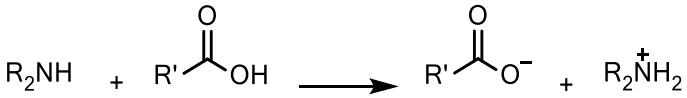


Figure 35 : Réaction acide-base entre une amine secondaire et un acide carboxylique

L'« activation » de l'acide permet d'éviter la protonation de l'amine. Pour favoriser la réaction, le groupement hydroxyle de l'acide carboxylique doit être remplacé par un groupement nucléofuge qui permet l'attaque de l'amine. De nombreuses méthodes d'activations et différentes stratégies de synthèses ont été développées dans ce but. Le choix, parmi cette longue liste, a été basé sur la simplicité de mise en œuvre, l'optimisation du rendement et la quantité de sous-produits obtenue durant la réaction.

II.1.1. *Amidification par activation indirecte (Figure 36)*

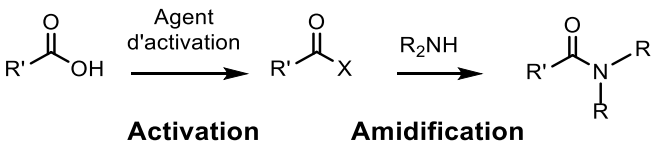


Figure 36 : Réaction d'activation suivie par l'amidification pour obtenir un N,N-dialkylamide[66,68]

Le groupement carboxyle est activé par transformation en halogénure d'acyle. Ces chlorures d'acyle (aussi appelés acides chlorés) sont simples à mettre en œuvre pour activer l'acide carboxylique, et sont très réactifs. Une grande diversité de chlorure d'acyle est disponible commercialement. Dans le cas du DEHBA, l'équivalent chloré de l'acide butanoïque est le chlorure de butyryle. Lorsque ces dérivés chlorés ne sont pas disponibles directement, la réaction peut s'effectuer en utilisant différents agents halogénants (chlorure de thionyle, trichlorure de phosphore, chlorure d'oxalyle). Le chlorure de thionyle $SOCl_2$ est utilisé en présence d'une base comme la pyridine, avec l'avantage que les sous-produits de la réaction sont gazeux et facilement éliminés du mélange réactionnel. Lorsque la réaction nécessite des conditions plus douces, le chlorure d'oxalyle $(COCl)_2$ est privilégié, car c'est un agent halogénant « doux ».

Lors de la formation de la liaison amide par l'utilisation d'un chlorure d'acyle, la production d'un équivalent d'acide chlorhydrique est observée durant la réaction, menant à la formation d'un sel avec l'amine n'ayant pas encore réagi et diminuant le rendement de la réaction (Figure 37). L'addition d'une base est requise pour neutraliser l'acide formé et éviter ainsi la conversion de l'amine en un sel non réactif. Pour cette raison, les amidifications sont réalisés dans des solvants inertes, en présence d'une base organique non-nucléophile dont le pKa est plus élevé que celui de l'amine impliquée dans le couplage lors de l'amidification (par exemple la triéthylamine ou une base inorganique comme le carbonate de potassium).

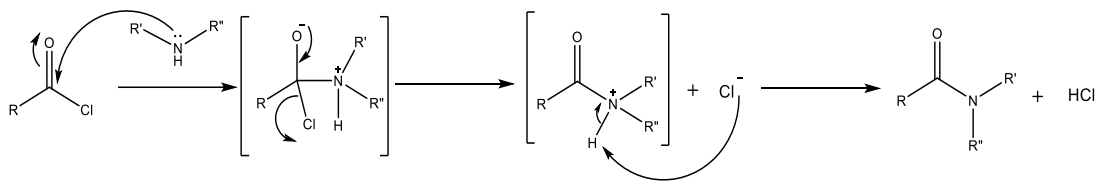


Figure 37 : Mécanisme d'amidification entre un chlorure d'acide et une dialkylamine.

Dans un premier temps, cette étape réactionnelle a été étudiée à partir de produits de départ commercialement disponibles : la bis-(2-éthylhexyl) amine **2** et le chlorure de butyryle. Le rendement obtenu en utilisant cette voie de synthèse est de 80 - 90 % et la pureté de obtenue est de 99% validant le choix des réactifs pour la réaction d'amidification (Figure 38).

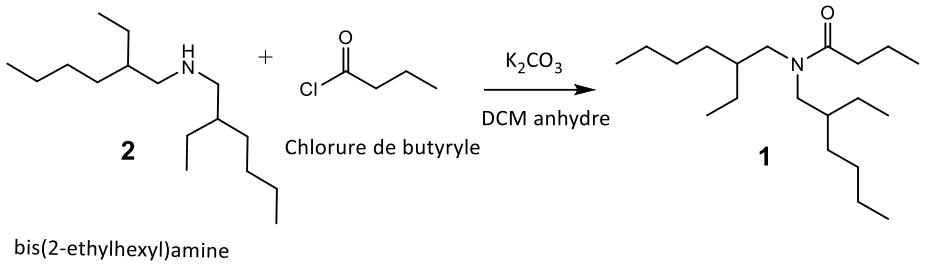


Figure 38 : Chemin réactionnel choisi pour la synthèse du DEHBA.

II.1.2. *Amidification par activation directe (Figure 39)*

D'autres voies réactionnelles d'amidifications ont été étudiées afin d'obtenir un panel de possibilités plus large. Une activation directe peut être réalisée sur l'acide carboxylique en utilisant un agent de couplage lors de la réaction[69,70].

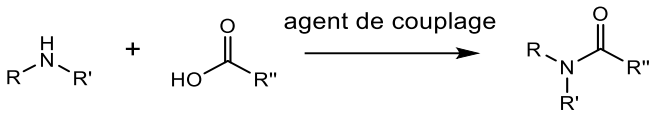


Figure 39 : Schéma réactionnel général d'un couplage peptique avec un agent de couplage.

Le choix de l'agent de couplage va dépendre de la réactivité du substrat mis en jeu. Il existe une grande variété d'agents de couplage, catégorisée en différentes familles comme les carbodiimides, fréquemment utilisés, mais aussi des sels de phosphonium, d'uronium ou d'aminium [70].

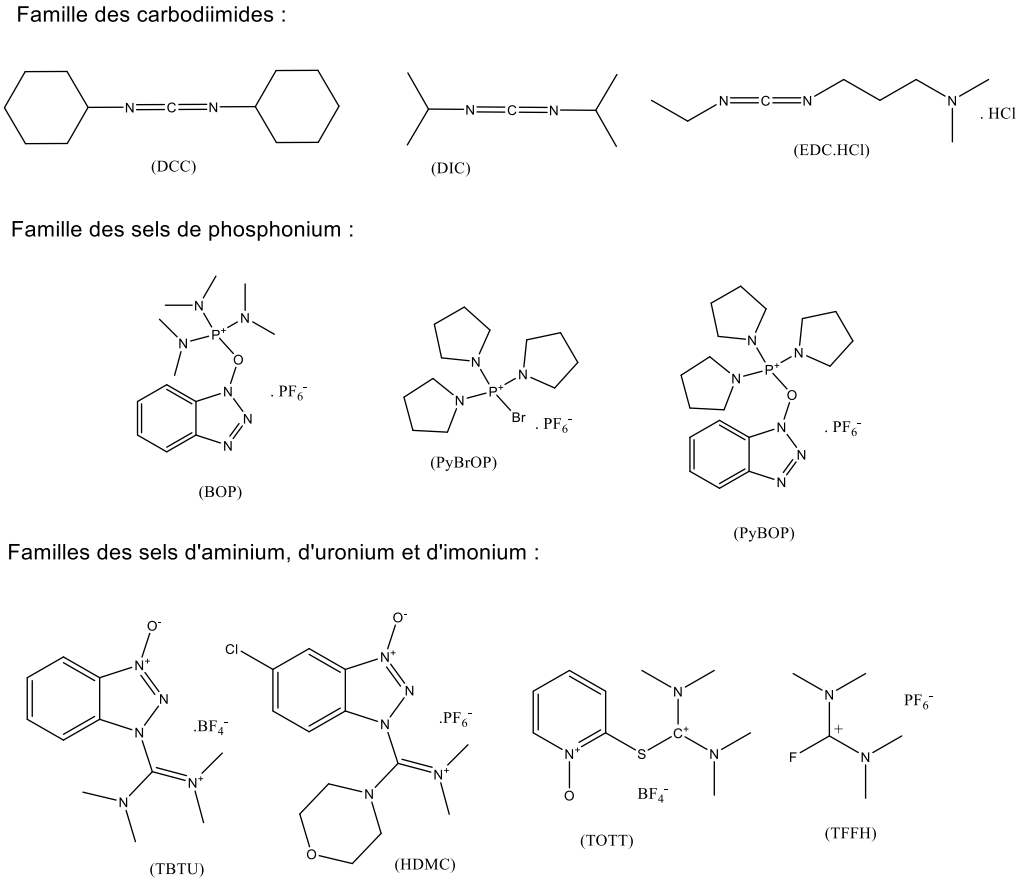


Figure 40 : Liste non-exhaustive des différentes familles d'agents de couplage et leurs structures.

Comme illustré dans la Figure 40, il existe un large choix d'agents de couplage permettant de définir le plus efficace dans l'application souhaitée.

Pour la synthèse souhaitée, le *N*,*N*-dicyclohexylcarbodiimide (DCC) est choisi car c'est un produit disponible commercialement et peu onéreux (environ 100 fois moins cher que les sels d'uronium ou de phosphonium). De plus, la bibliographie sur son utilisation est riche. La réaction utilisant le DCC comme réactif d'activation de l'acide carboxylique prévoit en outre l'ajout de Hydroxybenzotriazole (HOBt) pour favoriser la réaction. Ce nucléophile agit comme co-activateur de l'acide, et permet d'augmenter la vitesse de réaction ainsi que le rendement de la réaction.

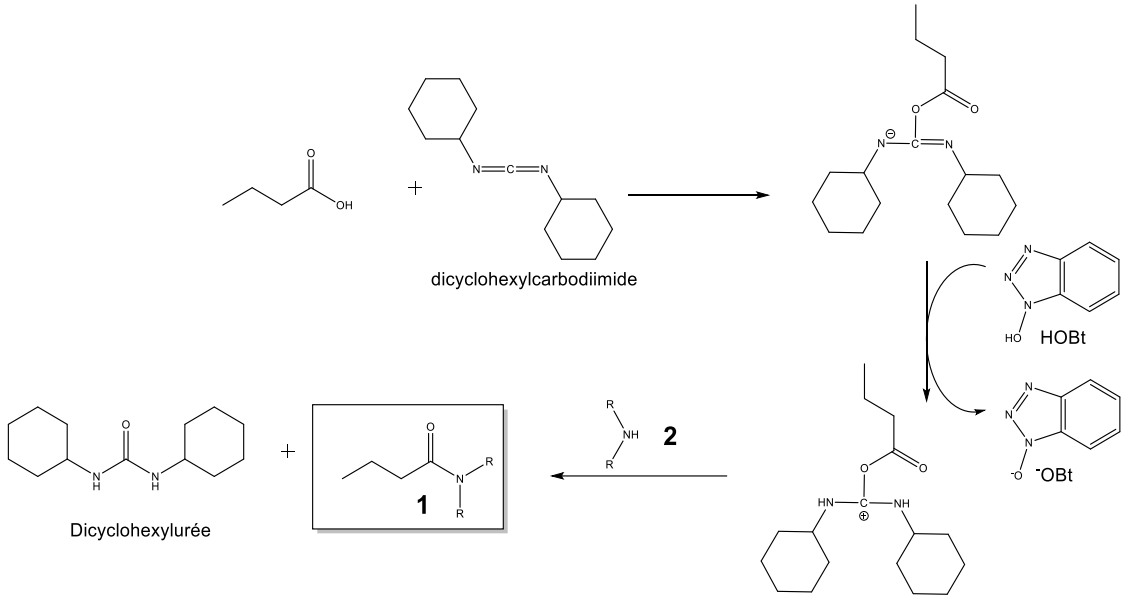


Figure 41 : Mécanisme réactionnel mettant en jeu l'utilisation de la DCC/HOBt.

Les deux voies d'accès ont été étudiées et réalisées avec succès. Les deux chemins réactionnels ont permis l'obtention de la molécule **1** avec des rendements très similaires. Le rendement obtenu par la voie directe étant de 85 % tandis qu'il est de 90 % par voie indirecte. Par souci pratique, la voie indirecte a été choisie. La mise en œuvre est plus simple et ne requiert aucune purification sur silice du produit brut, contrairement à la voie directe qui nécessite la séparation de l'amide souhaitée du dicyclohexylurée (DCU) synthétisé *in-situ*.

La molécule **1** a été caractérisée par différentes techniques analytiques :

- la spectroscopie résonance magnétique nucléaire (RMN),
- la chromatographie en phase gazeuse (GC-MS),
- la chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC).

La Figure 42 ci-dessous montre les deux spectres RMN ^{1}H obtenus avec les deux voies d'accès, directe et indirecte. Ces résultats indiquent que les deux voies de synthèse envisagées conduisent bien au produit attendu (interprétation des signaux en Annexe XIV) offrant deux options d'accès possible au DEHBA.

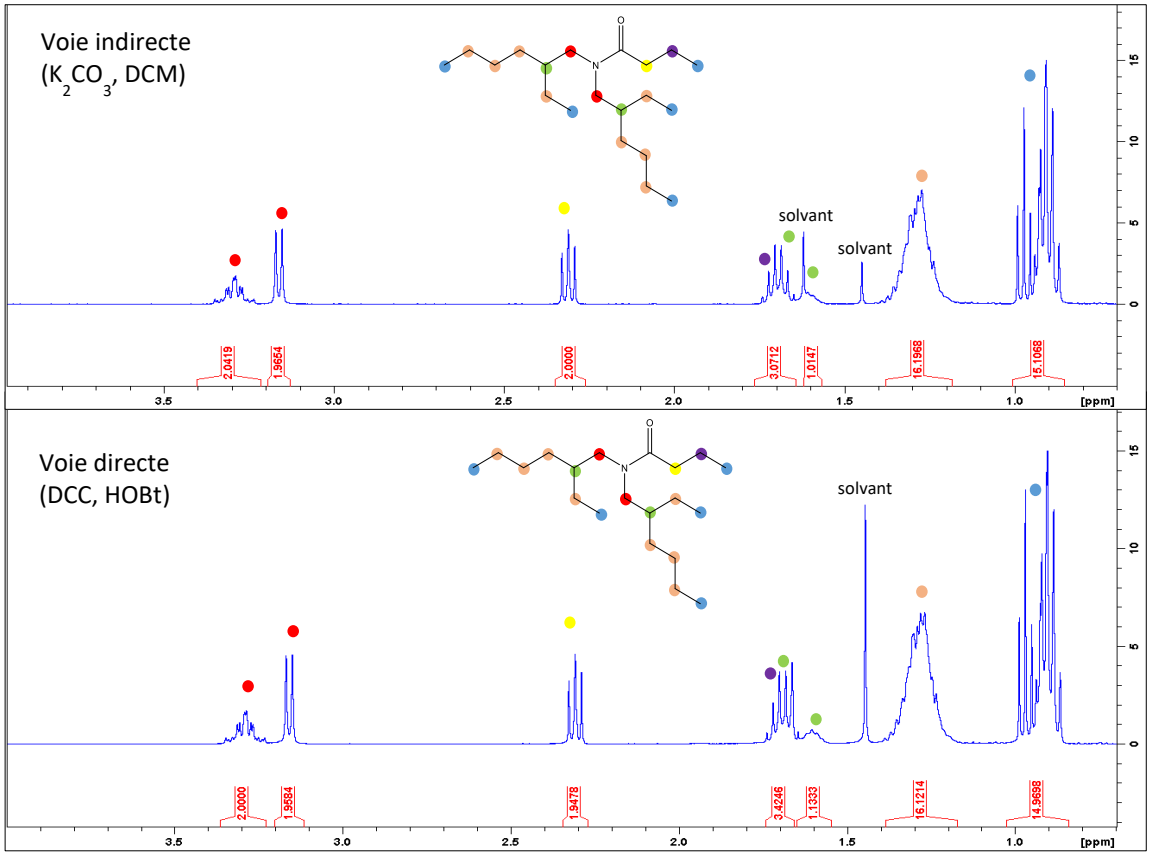


Figure 42 : Comparaison des RMN ^{1}H ($CDCl_3$) des composés en mélanges de stéréoisomères de Di-2-éthylhexyl butyramide (DEHBA) synthétisés par voie directe et indirecte.

La RMN HSQC (Heteronuclear Single Quantum Coherence Spectroscopy) permet de déterminer la corrélation entre les atomes d'hydrogènes et les atomes de carbones. De manière plus précise, cette analyse permet de savoir quel proton est directement lié à quel carbone. Cette carte 2D possède deux couleurs, comme illustré sur la Figure 43 ci-dessous, la couleur bleue indique des -CH_2 et la couleur verte correspond aux atomes -CH et -CH_3.

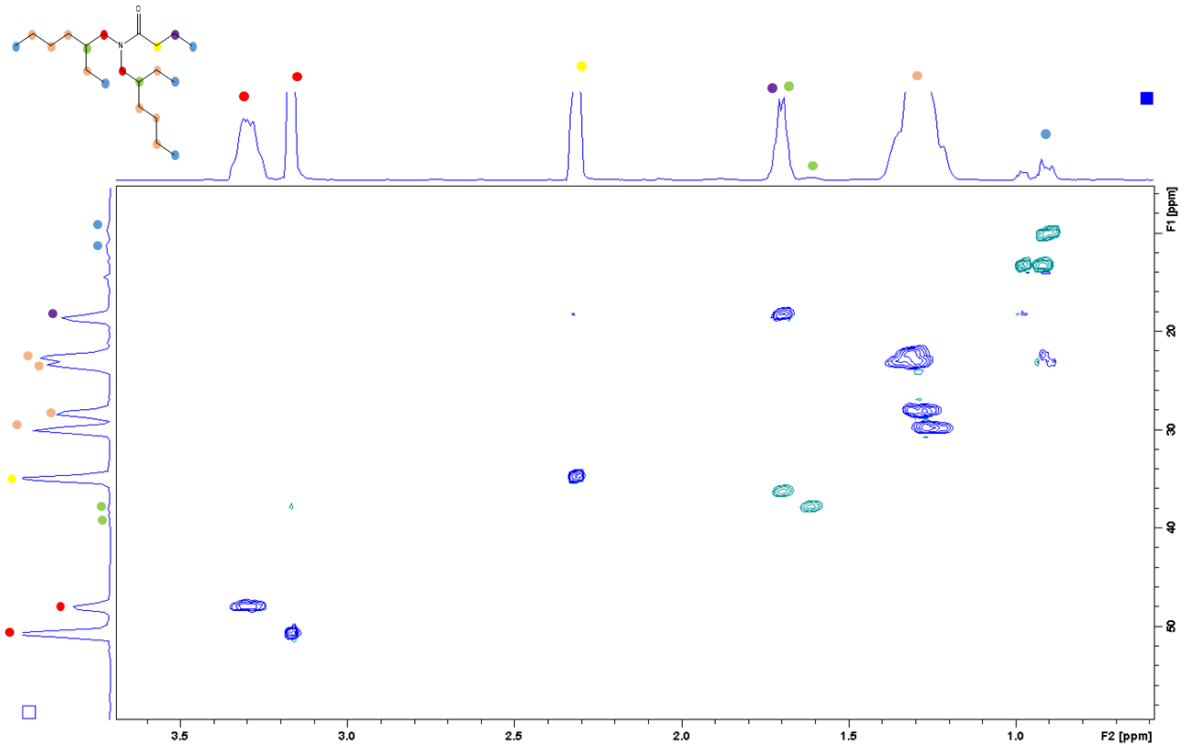


Figure 43 : RMN HSQC (couplage 1H/13C) du DEHBA mélange de stéréoisomères.

La RMN 2D obtenue en Figure 43 correspond parfaitement à la molécule souhaitée. Aucune impureté n'est détectée. Afin de voir l'évolution de la molécule en fonction de la température, des analyses RMN ^{1}H ont été faites sur une gamme de température entre -40°C et 35°C (Figure 44).

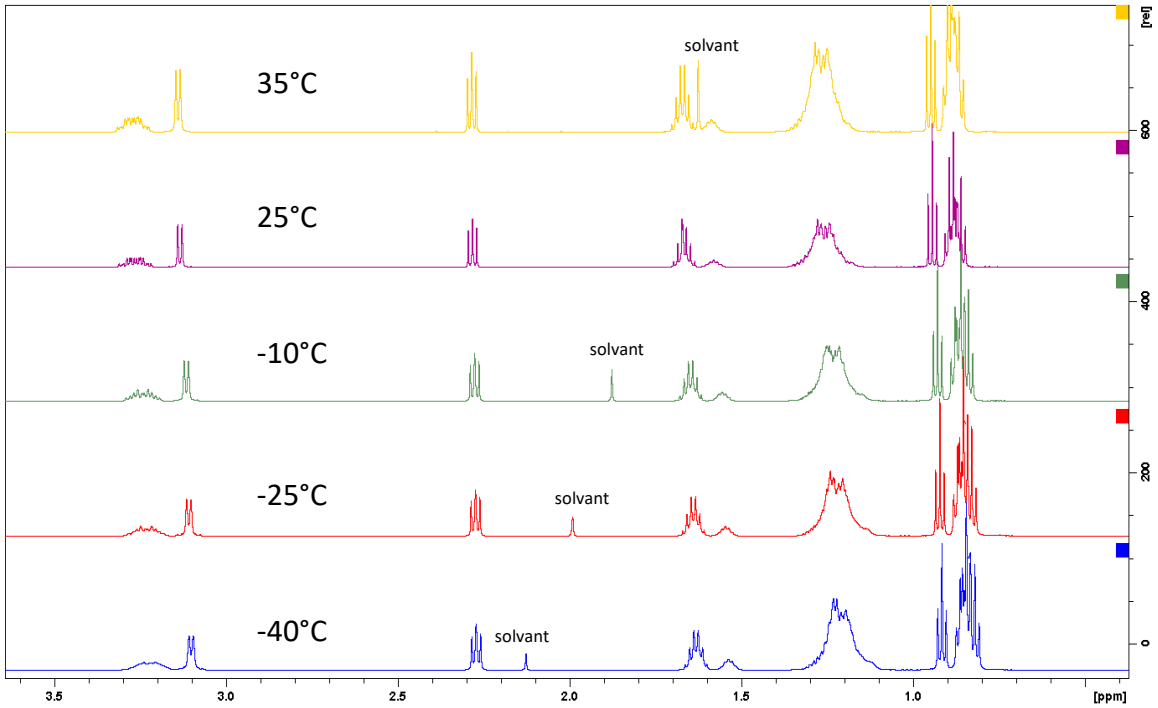


Figure 44 : RMN ^{1}H du DEHBA mélange de stéréoisomères en fonction de la température d'analyse.

Le but de ces analyses est de déterminer si la température de l'analyse permet une distinction des diastéréoisomères. La diminution de la température pourrait bloquer les conformations, ainsi le déplacement chimique des protons impliqués dans la chiralité de la molécule pourrait être différent pour chacun des diastéréoisomères.

Cependant les spectres obtenus sont identiques pour toutes les températures étudiées. On n'observe aucun réarrangement spatial en faisant varier la température entre +35°C et -40°C. Pour observer une différence il faudrait atteindre des températures beaucoup plus basses, cependant par manque de temps cette étude n'a pu être réalisée.

L'analyse par chromatographie gazeuse permet de déterminer de manière précise la pureté de la molécule analysée. La pureté est calculée en faisant un rapport des aires des pics. Cette analyse est couplée à un spectromètre de masse, et chacun des pics obtenus permet d'identifier les produits présents (protocole en Annexe V).

Équation 4 : Calcul de la pureté par le ratio de l'aire des pics.

$$Pureté\ \% = \frac{aire\ du\ pic\ du\ produit}{\sum aire\ de\ tous\ les\ pics} \times 100$$

Sur le chromatogramme de la molécule **1** (Figure 45), un seul produit majoritaire est présent à 22,13 min. Deux pics d'impuretés sont observés à 8,21 min et 19,20 min. En utilisant l'Équation 4, il est possible d'affirmer que la molécule obtenue présente une pureté de 98,7 %.

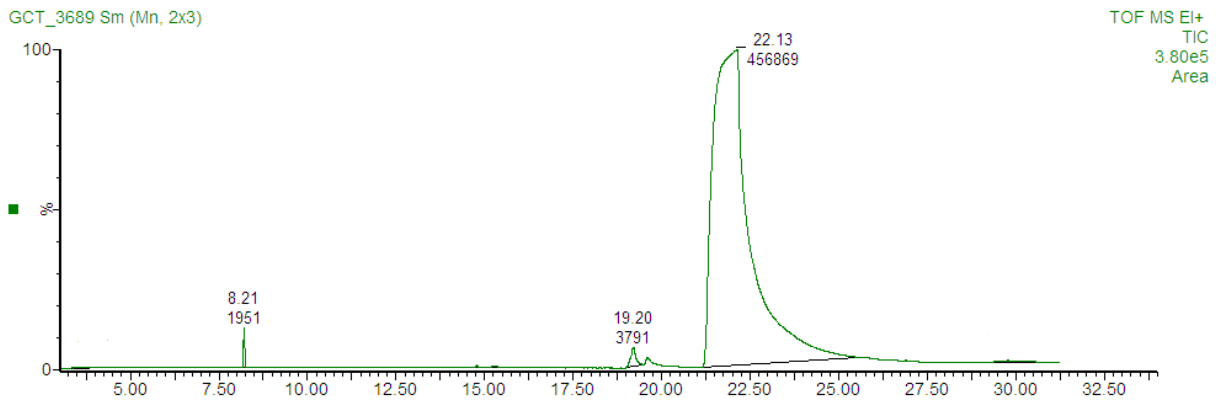


Figure 45 : Spectre GC de la molécule de mélange de stéréoisomères de DEHBA 1.

En complément de la caractérisation par GC-MS, une analyse par HRMS (High Resolution Mass Spectrometry) permet de déterminer de façon précise la masse moléculaire du produit présent dans la solution à analyser ainsi que la composition élémentaire de ce composé (Figure 46).

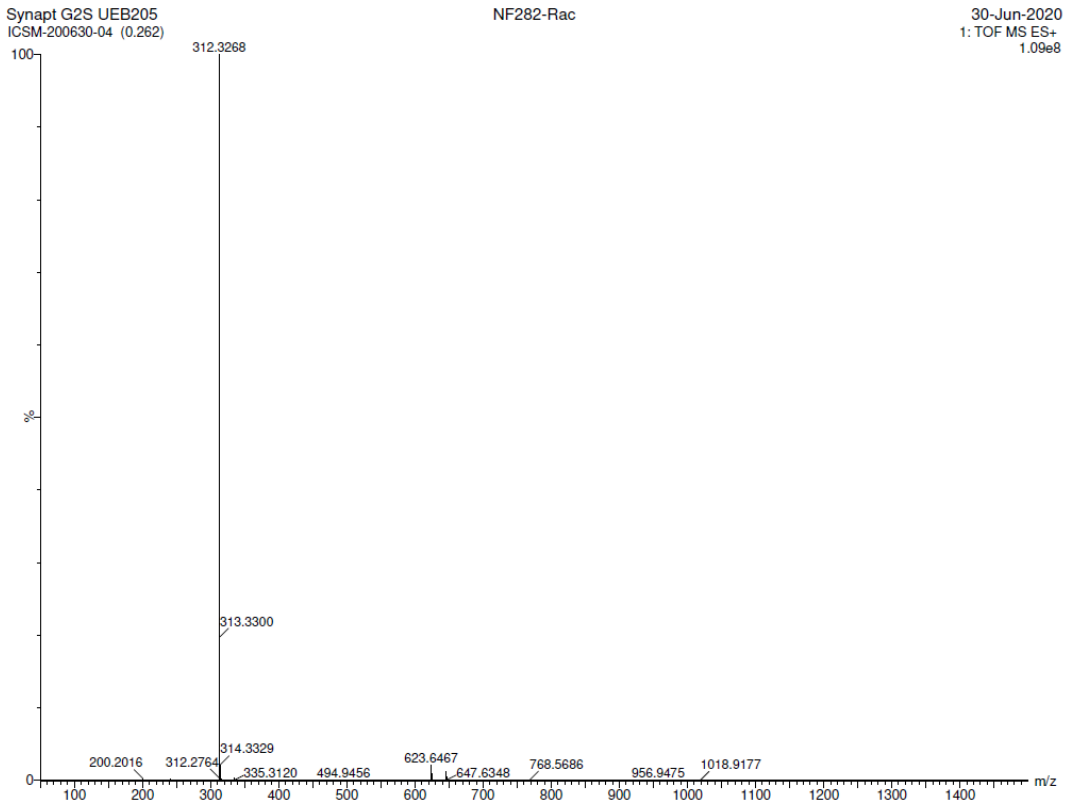


Figure 46 : Spectre HRMS de la molécule DEHBA mélange de stéréoisomères 1

La pureté du composé peut être vérifier par HPLC. Cette analyse est couplée à un spectromètre de masse afin de pouvoir attribuer les pics aux produits correspondants.

Le chromatogramme obtenu après l'analyse du composé est illustré en Figure 47, il est possible de voir que les deux produits observés par GC sont présents en HPLC.

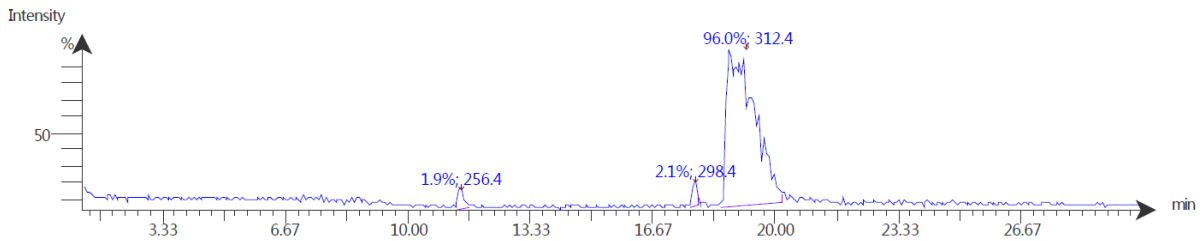


Figure 47 : Chromatogramme HPLC-MS du DEHBA mélange de stéréoisomères 1.

Cependant, la pureté obtenue est de 96%. La précision de l'analyse HPLC, dans ce cas, est plus faible que celle par GC. L'instabilité de la ligne de base fausse les intégrations. Une légère variation peut créer une différence considérable sur le résultat final. Lors des prochaines synthèses, seules les analyses par RMN, GC-MS et HRMS seront prises en compte.

A partir des différents résultats d'analyses, il est possible de confirmer que le produit synthétisé est le DEHBA car la masse du pic moléculaire présent sur le spectre HRMS correspond parfaitement avec celle du produit. L'utilisation de l'Équation 4 permet de confirmer que le produit synthétisé est pur à 98,7 %. La quantité d'impuretés est inférieure à 3 %, ce qui signifie que le produit obtenu peut être utilisé pour les tests d'extraction. En effet, une pureté supérieure à 97 % est nécessaire pour que les impuretés n'impactent pas l'extraction des métaux lors des tests.

II.2. Synthèse de la di-alkylamine optiquement pure

La molécule de départ utilisée lors de la réaction d'amidification est une *N*,*N*-dialkylamine, la bis-(2-éthylhexyl)amine **2**. L'étude s'est portée sur la synthèse de la molécule **2** énantiopure.

Une analyse rétro-synthétique (Figure 48) est étudiée de la même manière que celle faite sur la molécule de DEHBA dans la partie précédente. Cette analyse permet d'identifier la molécule de 2-éthylhexanol **3** comme étant la molécule plateforme pour la synthèse de la bis-(2-éthylhexyl)amine optiquement pure et donc pour obtenir du DEHBA optiquement pur.

La dialkylamine **2** est obtenue par *N*-alkylation de d'amine **7** et du dérivé bromé **6**. Afin d'obtenir ces deux synthons, deux chemins réactionnels différents sont nécessaires :

- Dans le premier, l'amine **7** est obtenue par réduction d'une fonction azoture **5**, elle-même obtenue par substitution nucléophile à partir de la molécule d'alcool **3**.
- Dans le second chemin réactionnel, le composé bromé **6** est utilisé lors de la N-alkylation car il est plus réactif que son homologue alcool **3**. Pour le synthétiser, une substitution nucléophile de type SN2 est utilisée à partir de l'alcool **3**.

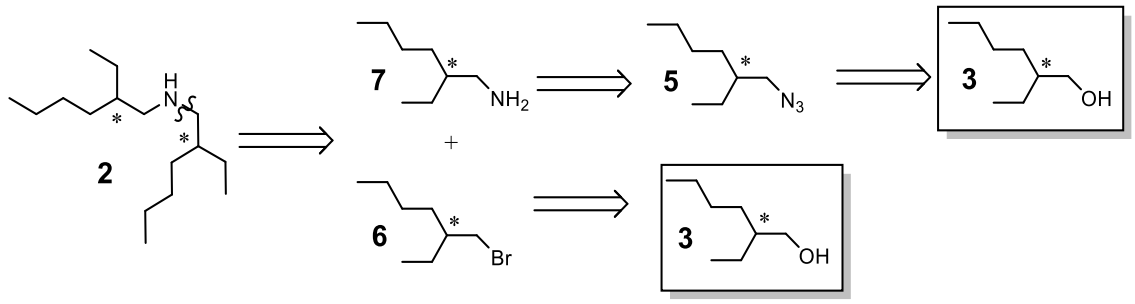


Figure 48 : Schéma rétrosynthétique de la bis-(2-éthylhexyl) amine

Le défi est d'obtenir le synthon 2-éthylhexanol **3** optiquement pur de configuration **(*R*)-3** et **(*S*)-3** (Figure 49) qui permettra de synthétiser la molécule finale **1** stéréochimiquement pure.

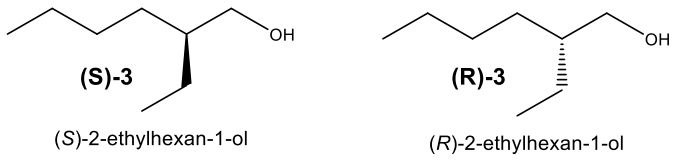


Figure 49 : Enantiomères S et R de la molécule de 2-éthylhexanol

Il conviendra de synthétiser les produits en explorant les différentes voies disponibles mais aussi de vérifier la pureté optique de l'alcool et des synthons résultants des différentes étapes réactionnelles mises en place. Dans cette optique, une recherche bibliographique a été réalisée afin d'explorer les différentes techniques pour la détermination expérimentale de la configuration absolue des énantiomères et stéréoisomères synthétisés.

II.3. Méthode d'analyse de la pureté optique

II.3.1. *Analyse par diffraction X*[71]

Une première technique exploitable pour la détermination de la configuration absolue d'une molécule est l'analyse par diffraction de rayons X sur des mono-cristaux. Celle-ci permet de distinguer les énantiomères présents dans ce même cristal. Cette technique d'analyse est très efficace sur une large variété de produits. Cependant les produits doivent être sous forme

de cristaux, afin de pouvoir être analysés. Dans notre étude, tous les produits synthétisés sont sous forme liquide ou d'huile et ne pourront donc pas être analysés par cette technique.

II.3.2. *RMN utilisant un agent de dérivation chiral (CDA)*

Les Agents de Dérivation Chiral (CDA) sont des composés eux-mêmes chiraux qui permettent la détermination de la pureté optique d'une molécule en les convertissant en diastéréoisomères. De cette manière, il est possible de quantifier les deux isomères présents en solution. Ces agents chiraux peuvent être utilisés dans différentes méthodes d'analyses comme l'HPLC, la GC-MS et la RMN.

L'exemple le plus connu est celui de l'acide de Mosher (MTPA) (Figure 50) qui permet la détermination de la pureté optique de composés contenant des fonctions alcools ou amines.

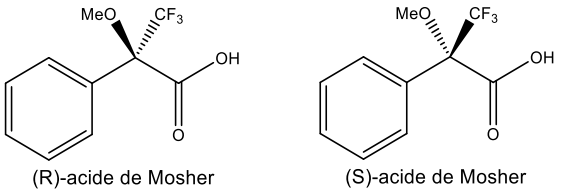


Figure 50 : Structure des deux énantiomères de l'acide de Mosher.

L'ester ou l'amide obtenu par la réaction de l'acide de Mosher avec un alcool ou une amine est analysé par RMN ou GC. Cette technique est destructive car elle nécessite le couplage entre le substrat à analyser et l'agent chiral.

Les analyses RMN ^{1}H, ^{13}C ou ^{19}F sont réalisées afin de déterminer la configuration absolue de la molécule cible. Dans les travaux de *Larpent et al.*[72], la molécule **3** citée précédemment a été synthétisée et analysée grâce au (R)-(+)-MTPA à travers la RMN ^{13}C de l'ester correspondant (Figure 51).

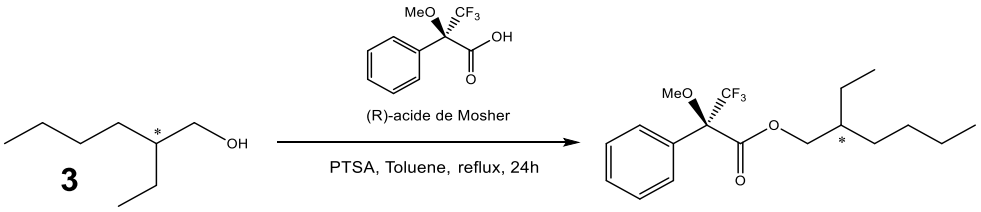


Figure 51 : Chemin réactionnel de la synthèse de l'amide de Mosher permettant d'analyser la configuration absolue de la molécule de 2-éthylhexanol.

Lors de l'analyse du composé racémique **3**, deux paires de signaux de résonance apparaissent respectivement à 30,27 - 30,18 ppm et 23,71 - 23,63 ppm correspondants aux deux carbones chiraux C* de chaque diastéréoisomère. Tandis que l'analyse du composé énantiopur **(*R*)-3** montre un seul signal de chaque paire.

Basé sur ces données bibliographiques, les analyses réalisées sur la molécule **3** racémique ainsi que les deux énantiomères **(*R*)-3** et **(*S*)-3** permettent d'obtenir les spectres RMN suivant (Figure 52):

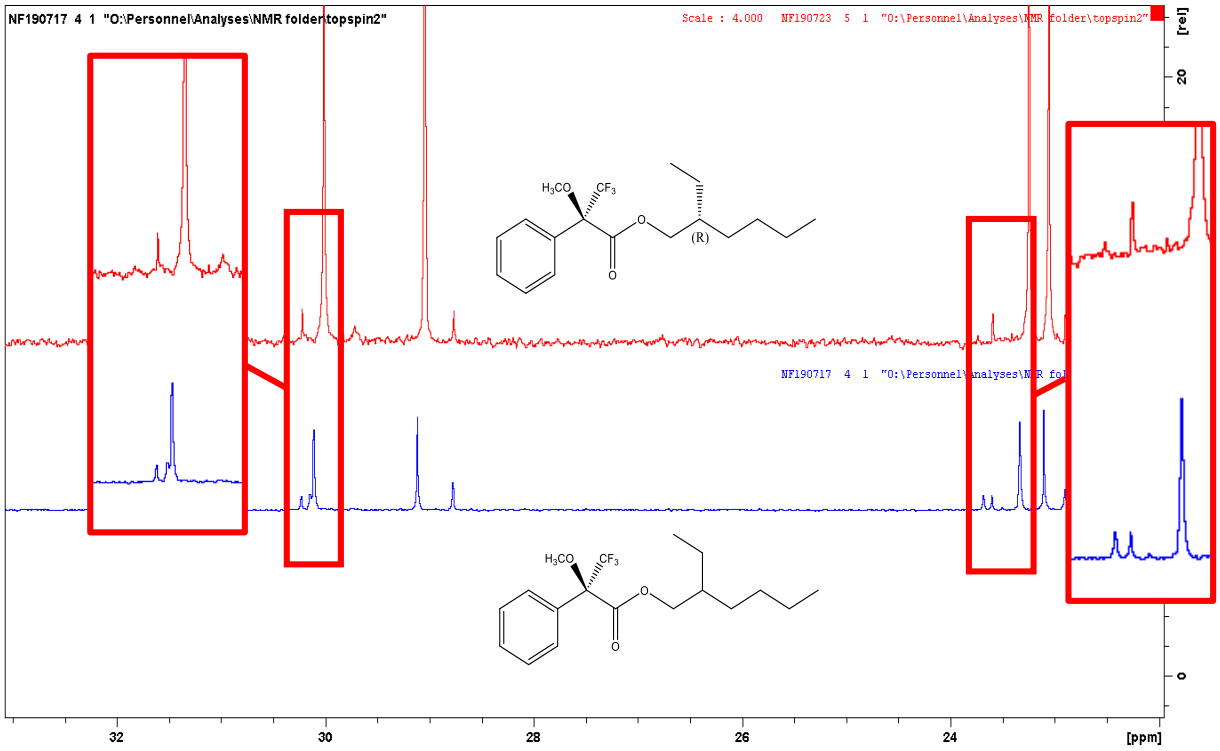


Figure 52 : Comparaison des spectres RMN ^{13}C obtenus lors de l'analyse de la molécule 3 et (R)-3 couplées avec l'acide de Mosher.

Les deux spectres RMN ^{13}C permettent de confirmer la présence de ces signaux, caractéristiques des carbones asymétriques présents sur la molécule. Ainsi, il est possible de déterminer la configuration absolue de la molécule **3** par RMN ^{13}C en utilisant le (R)-(+)-MTPA. De plus, l'excès énantiomérique (ee) peut être calculé en réalisant le ratio des aires des signaux de résonance correspondants à chaque énantiomère. Sur les analyses RMN obtenues ci-dessus (Figure 52), aucun signal du second énantiomère n'est présent. La sensibilité et la précision de cette méthode analytique est de 95 %, ce qui signifie que les produits en quantité

inférieure à 5 % dans la solution ne seront pas visibles en RMN. Pour cette raison, lors des analyses RMN, l'excès énantiomérique est toujours supérieur à 95 %.

II.3.3. *Analyse par polarimétrie*

La polarimétrie est l'une des analyses les plus simples à mettre en œuvre. L'acquisition d'un polarimètre MCP150 a permis l'analyse sur de faibles volumes compte-tenu des faibles quantités de produits disponibles. Tous les produits synthétisés lors des différentes étapes et voies de synthèses ont été analysés par ce procédé.

La polarimétrie se base sur la mesure de l'angle de rotation du plan de polarisation du faisceaux lumineux envoyé à travers une substance optiquement active (Figure 53). Le pouvoir rotatoire spécifique d'une substance est déterminé, en mettant en relation la longueur de la cuve accueillant l'échantillon (ℓ), l'angle de rotation du plan de polarisation (α) ainsi que la concentration de la solution à analyser (C).

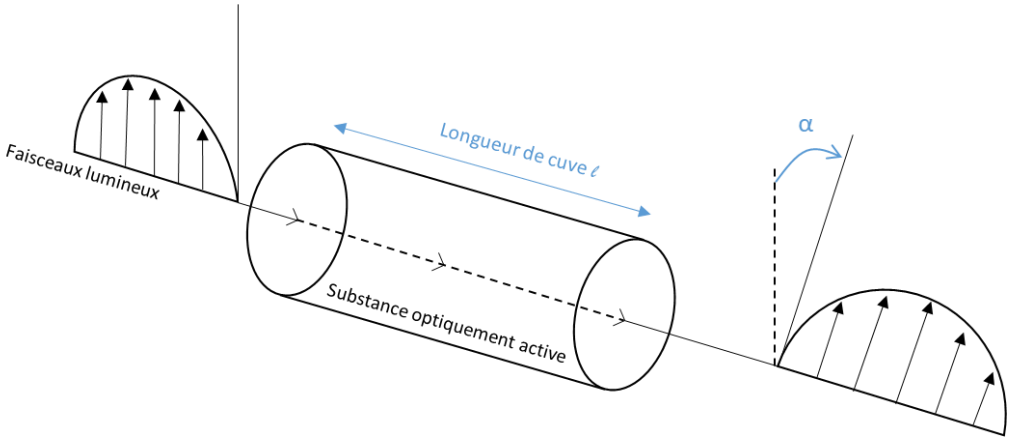


Figure 53 : Schéma du fonctionnement de la rotation du plan de polarisation lors d'une analyse polarimétrique d'un échantillon optiquement actif

Cette relation est régie par la loi de Biot, décrite comme étant proportionnelle à la longueur de la cuve ainsi que la concentration en produit. La constante de proportionnalité est en réalité le pouvoir rotatoire spécifique de l'échantillon noté $[\alpha]_T$ à une température T donnée.

Équation 5 : Calcul du pouvoir spécifique rotatoire par la loi de Biot.

$$\alpha = [\alpha]_T . l . C$$

Avec : α : angle de rotation mesuré en degré (°),
[α] : pouvoir rotatoire spécifique de la substance en $g^{-1}.mL.dm^{-1}$,
ℓ : longueur de la cuve en dm,
C : concentration de la solution en $g.mL^{-1}$.

Le pouvoir rotatoire spécifique est dépendant de ces trois variables mais peut être influencé par deux autres paramètres qui sont :

- La température à laquelle l'analyse est réalisée car le signe de rotation optique, pour un énantiomère particulier, peut varier en fonction de la température.
- La nature du solvant dans lequel le substrat a été dissous.

La littérature[72–74] a montré que pour la molécule de **(*R*)-3** et **(*S*)-3**, les pouvoirs rotatoires spécifiques des composés sont respectivement d'environ -3,40 et +3,40 $g^{-1}.mL.dm^{-1}$ (ces valeurs varient quelque peu suivant la source bibliographique et en fonction de l'excès énantiomérique, ee). Les expériences ont été réalisées à 20°C et une concentration comprise entre 30-100 $mg.mL^{-1}$.

L'excès énantiomérique peut être calculé avec cette technique en faisant le ratio décrit dans l'Équation 6 :

Équation 6 : Calcul de l'excès énantiomérique par polarimétrie.

$$ee(\%) = \frac{[\propto]_{expérimental}}{[\propto]_{littérature}} \times 100$$

Il est difficile de calculer précisément la pureté optique de la molécule avec seulement cette technique. Le calcul ci-dessus se repose sur les données présentes dans la littérature. Pour une même molécule, la valeur de son pouvoir rotatoire spécifique peut varier suivant les articles et publications. De plus, ce calcul n'est possible que si la molécule a déjà été synthétisée et étudiée dans la littérature. Cependant la valeur obtenue lors de la mesure permet de déterminer la configuration absolue ainsi qu'un ordre de grandeur de la pureté optique, lorsque le résultat peut être comparé à la littérature.

Tableau 3 : Résultats d'analyse des composés (S)-3 et (R)-3 par polarimétrie.

Molécule	Masse Produit (mg)	volume (mL)	[Produit] (g/mL)	α (°)	[α] ($°.g^{-1}.mL,dm^{-1}$)	[α] littérature[72–74] ($°.g^{-1}.mL,dm^{-1}$)	ee (%)
(S)-3	80,3	1	0,0803	0,237	3,30	3,40	97,0
(R)-3	81,34	1	0,0813	-0,244	-3,25	-3,40	95,5

II.3.4. *GC-MS chirale*

Disposant d'une colonne GC chirale « Supelco β-DEX120 » composée de 20 % de β-cyclodextrine perméthylée incorporée dans une phase stationnaire de polarité intermédiaire SPB-35 poly (35 % diphényle / 65 % diméthylésiloxane), une méthode d'analyse a été développée afin de déterminer l'excès énantiomérique (ee) de manière précise. Une analyse par GC chirale implique que la phase stationnaire ne soit constituée que d'un seul énantiomère (ici la β-cyclodextrine), afin de changer les interactions spatiales entre les différents isomères des composés à analyser, pour les séparer. Cette colonne β-DEX perméthylée contient un nombre impair (7) d'unités de glucose. Cette géométrie asymétrique permet aux colonnes β-DEX de distinguer les énantiomères d'un grand nombre d'analytes. Elle est recommandée pour la séparation énantiomérique d'une large gamme de composés chiraux (cétones, esters, alcanes, alcènes, alcools, acides, éthers, etc.).

Comme pour l'analyse RMN, il est possible d'utiliser un CDA pour séparer deux isomères qui ne pourraient pas l'être autrement. Dans le cas de la molécule **3**, l'utilisation de CDA n'était pas nécessaire car la colonne chirale utilisée a permis une bonne séparation des énantiomères R et S de la molécule.

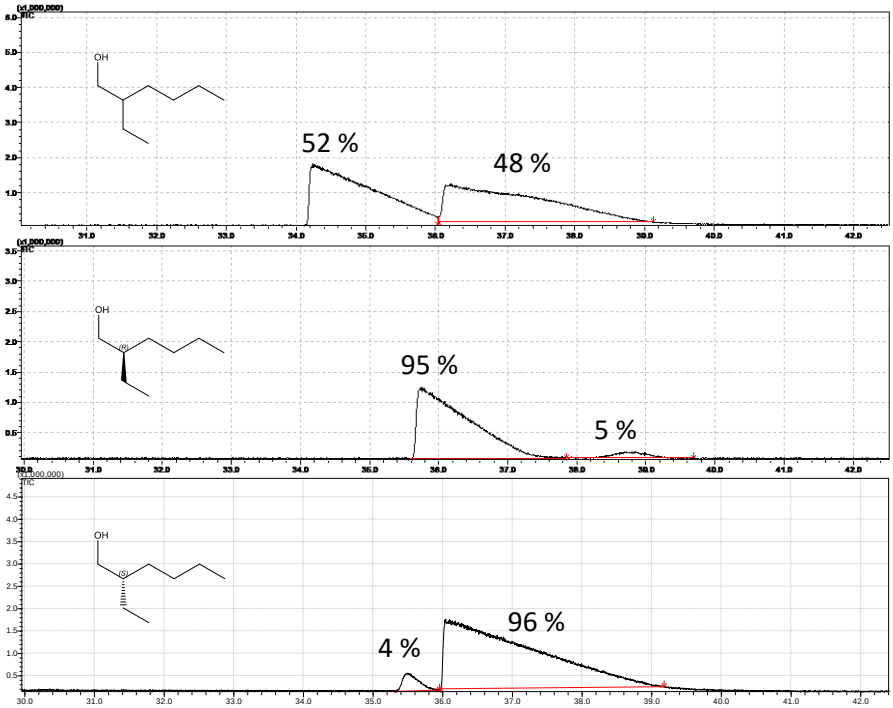


Figure 54 : Chromatogrammes GC obtenus lors de l'analyse des molécules 3, (S)-3 et (R)-3.

Comme le montrent les chromatogrammes ci-dessus, la séparation est possible et efficace. L'aire des pics est utilisée pour calculer l'excès énantiomérique du mélange en suivant l'Équation 7 suivante :

Équation 7 : Exemple de calcul du pourcentage de l'énantiomère S présent en solution.

$$\%\ (S) = \frac{Aire\ enantiomère\ (S)}{Aire\ totale} \times 100$$

Équation 8 : Exemple de calcul de l'excès énantiomérique (ee) de l'énantiomère S.

$$ee\%\ (S) = \frac{n_{majeur} - n_{mineur}}{n_{majeur} + n_{mineur}} \times 100$$

Chaque molécule obtenue a été vérifiée par polarimétrie et comparée à la littérature existante. Pour les énantiomères de la molécule d'alcool **3**, deux techniques analytiques supplémentaires ont été mises en place :

- Par RMN en utilisant un CDA, ici l'acide de Mosher (MTPA).
- Par GC-MS chirale qui permet le calcul de l'excès énantiomérique.

Tableau 4 : Comparaison des résultats d'analyses de la pureté optique de la molécule (S)-3 par différentes méthodes.

	molécule	**ee % Polarimétrie**	**ee % GC-MS chirale**	**ee % acide de Mosher**
configuration S	(S)-2-éthylhexanol	92,2	95,6	> 95
configuration R	(R)-2-éthylhexanol	93,7	95,4	> 95

Les excès énantiomériques pour les deux configurations, S et R, ont été calculés en utilisant les trois méthodes d'analyses de pureté optique comme illustrés dans le Tableau 4. L'analyse de la chiralité par polarimétrie permet dans un premier temps de confirmer la configuration spatiale de la molécule, puis d'avoir un ordre de grandeur de sa pureté optique. L'analyse par GC-MS permet un calcul précis de l'excès énantiomérique du produit synthétisé.

L'analyse par RMN cependant ne permet pas d'analyser ou déterminer avec précision la pureté optique de la molécule.

II.4. Stratégies de synthèses pour l'obtention de l'alcool

Comme exposé précédemment, la molécule plateforme **3** (2-éthylhexanol) est essentielle dans notre stratégie de synthèse. Pour pouvoir l'obtenir optiquement pure, différentes stratégies de synthèses sont possibles et se différencient en trois catégories différentes :

- **Synthèse par séparation ou résolution chirale :** les différents diastéréoisomères d'une molécule sont séparés à partir du composé racémique (mélange des différents isomères de la molécule). Cette méthode peut être réalisée sur HPLC en suivant le principe de la différence de gêne stérique entre les diastéréoisomères. La colonne chirale utilisée lors de la séparation va retenir un des diastéréoisomères et permettre une séparation sélective. La recristallisation stéréosélective est aussi une technique de séparation par résolution (précipitation).

- **Synthèse par catalyse asymétrique :** cette méthode fait intervenir un catalyseur utilisé lors d'une réaction avec une molécule racémique. Ce catalyseur chiral énantiopur va induire la pureté optique de la molécule ciblée (hydrogénation asymétrique, réduction asymétrique, …)

- **Synthèse par induction asymétrique avec un réactif chiral :** ce procédé de synthèse fait intervenir un auxiliaire chiral. Ce produit énantiopur va réagir avec la molécule et former un « groupement inducteur ». La gêne stérique formée par l'auxiliaire chiral, force l'addition en une seule configuration et donc forme une molécule énantiopure.

En se basant sur la littérature, nous avons choisi d'explorer dans un premier temps, la voie mettant en jeu une synthèse par induction asymétrique, assurée par un réactif chiral puis d'étudier d'autres possibilités.

II.4.1. *Utilisation de l'auxiliaire chiral pour la synthèse de la molécule 3*

Le résultat de l'étude bibliographique a permis de proposer différents auxiliaires chiraux dont l'utilisation est de synthétiser la molécule cible. Ce n'est pas une liste exhaustive. Il existe de nombreux autres moyens d'arriver à la synthèse de ce produit qui ne sont pas cités ici.

II.4.1.a. La benzyloxazolidin-2-one[75]

L'auxiliaire chiral choisi est la copule d'Evans[76], c'est-à-dire le (*R*) ou (*S*) benzyloxazolidin-2-one (Figure 55). Cette molécule possède un carbone asymétrique, donc deux énantiomères. La gêne stérique engendrée par la présence du groupement benzyle (Bn) sur le carbone chiral devrait favoriser l'addition dans une certaine configuration (*R*) ou (*S*) suivant la position de ce dernier, et permettre d'obtenir un produit stréréochimiquement pur.

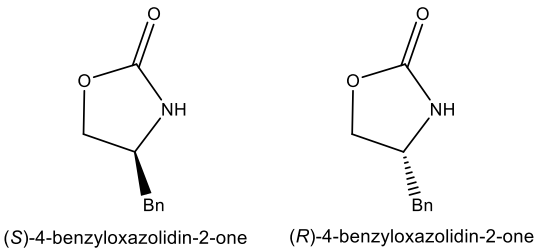


Figure 55 : Structure des deux énantiomères de l'auxiliaire chiral utilisé[76].

Pour l'obtention de la molécule **3** énantiopure en utilisant l'auxiliaire chiral, le chemin réactionnel se fait en trois grandes étapes (Figure 56) et suivant le mécanisme proposé en Figure 57 :

- <u>Une étape de « protection » :</u> par greffage de l'auxiliaire chiral réalisé par une réaction d'amidification entre la fonction amide qui présente sur l'auxiliaire chiral et un chlorure d'acide.
- <u>Une étape d'addition (alkylation) stéréosélective :</u> étape cruciale de cette synthèse car c'est lors de cette réaction que la stéréochimie de la molécule est obtenue. Cette addition est effectuée en utilisant une base forte, ici la bis-triméthylsilyl azoture de sodium (NaHMDS) qui permet la déprotonation du carbone en position alpha de la

fonction carbonyle. L'alkylation se fait à l'aide d'un réactif portant un groupement partant (nucléofuge). C'est la molécule de iodoéthane qui est utilisée. Il s'est avéré que la mise en œuvre de cette réaction pouvait être difficile car les rendements fluctuent grandement, entre 10 et 40 %. Après de nombreux tests et afin d'optimiser cette étape nous avons pu constater que la base utilisée était le point déterminant de la réaction. Une base trop forte va créer de nombreux sous-produits tandis qu'une base trop faible ne permettra pas l'alkylation.

- Une étape de dé-protection : lors de laquelle l'auxiliaire chiral est réduit afin d'être retiré, pour n'obtenir que la molécule d'alcool **3** visée. Cette réduction a lieu grâce à l'utilisation d'une base forte (Figure 57).

Les étapes et protocoles de synthèses sont décrits en détails en Annexe VI.

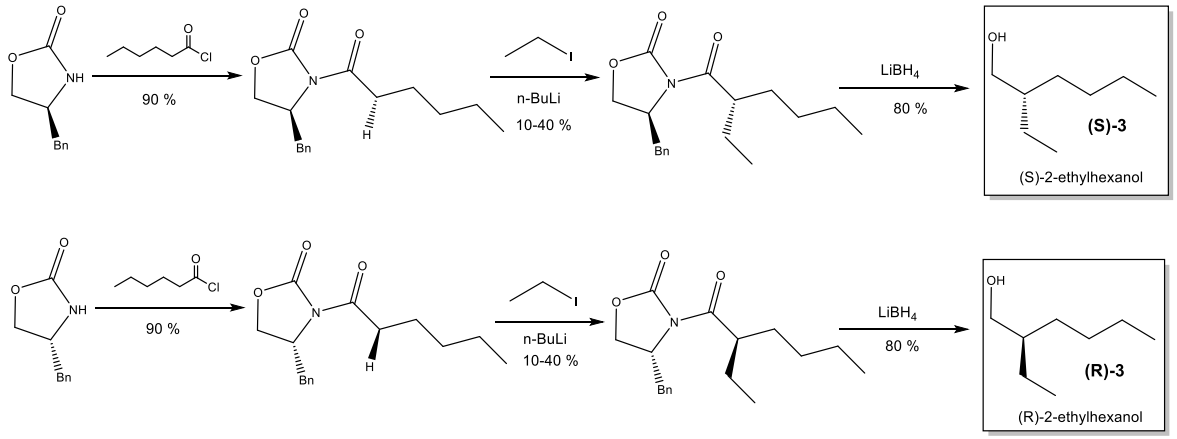


Figure 56 : Chemins réactionnels pour l'obtention de (S)-3 et (R)-3[75].

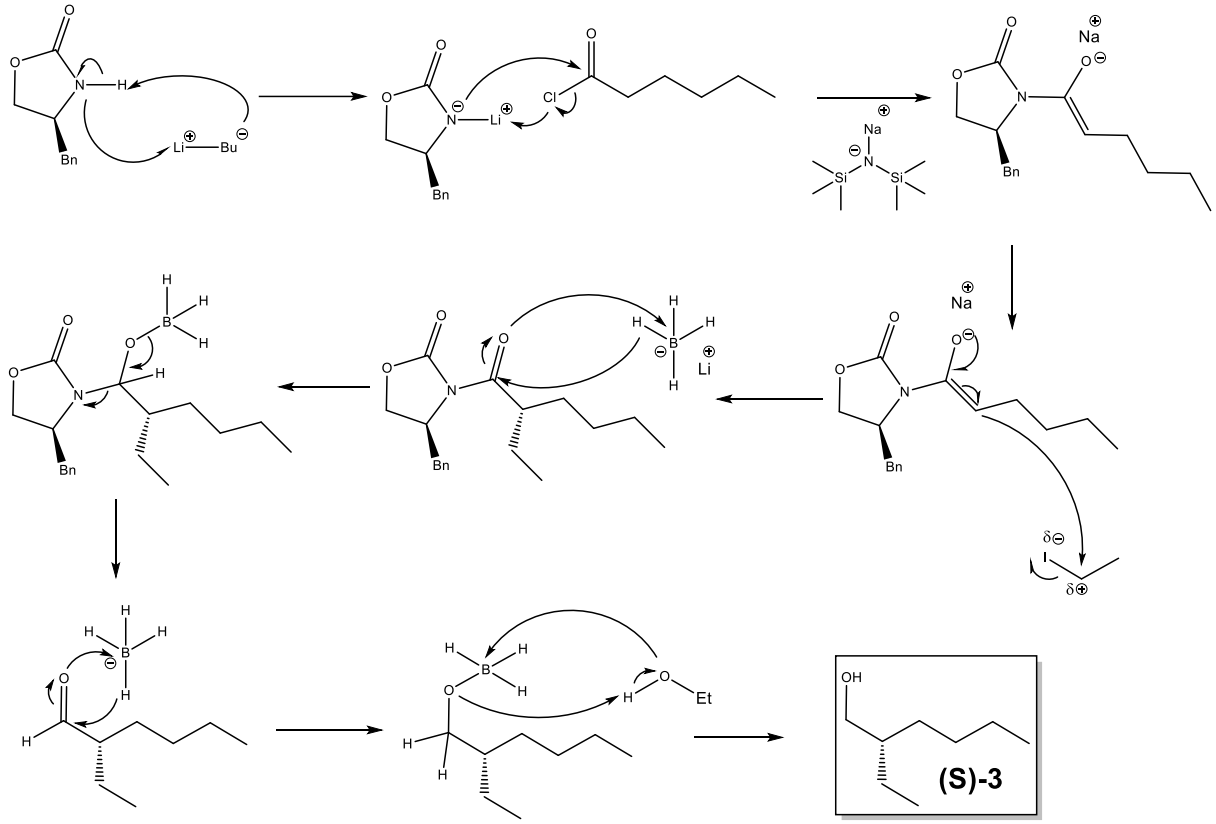


Figure 57 : Mécanismes réactionnels des trois étapes nécessaires à la synthèse de l'alcool (S)-3 en utilisant un auxiliaire chiral.

Les molécules **(*S*)-3 et (*R*)-3**, dont la structure est confirmée par RMN ^{1}H (Figure 58), sont obtenues avec un rendement global d'environ 30 %. Le rendement global pour cette voie de synthèse est relativement élevé en prenant en compte le fait que l'étape la plus délicate du chemin de synthèse est l'alkylation stéréosélective.

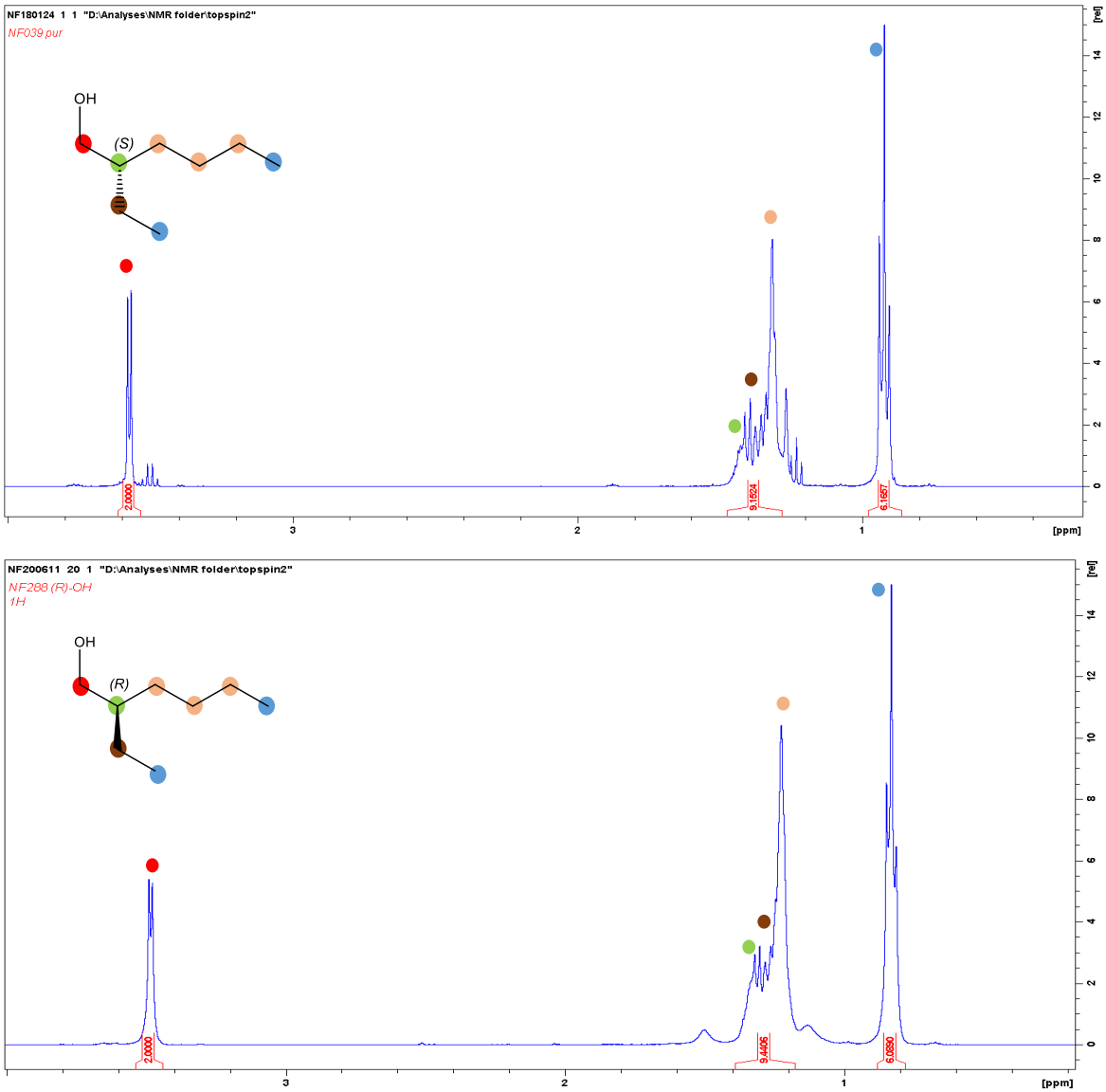


Figure 58 : RMN ^{1}H des molécules (S)-3 et (R)-3 obtenus par la méthode de l' auxiliaire chiral.

Les molécules obtenues ont été analysées par polarimétrie, et les valeurs obtenues se rapprochent très fortement de celles trouvées dans la littérature. Cela nous permet de confirmer la pureté optique de la molécule synthétisée. Afin de confirmer cette pureté optique, les molécules de 2-éthylhexanol énantiopures **(S)-3** et **(R)-3** ont été analysées par GC-MS chirale afin de déterminer avec précision l'excès énantiomérique du composé. Des puretés optiques supérieures à 98 % ont été obtenues grâce à cette méthode.

Tableau 5 : Résultats d'analyses de la pureté optique des produits obtenus par le chemin réactionnel avec l'auxiliaire chiral.

	polarimétrie			GC-MS
configuration S	**[α] (°.g^{-1}.mL,dm^{-1})**	**[α] littérature (°.g^{-1}.mL,dm^{-1})***	**EE % (S)**	**EE % (S)**
(S)-4-benzyl-3-hexanoyl oxazolidin-2-one	90,93	100,60	**90,40**	-
(S)-4-benzyl-3-(S) -2-éthylhexanoyl) oxazolidin-2-one	54,73	55,80	**98,10**	-
(S)-2-éthylhexanol	2,87	3,40	**84,40**	**98,80**
configuration R	**[α] (°.g^{-1}.mL,dm^{-1})**	**[α] littérature (°.g^{-1}.mL,dm^{-1})***	**EE % (R)**	**EE % (R)**
(R)-4-benzyl-3-hexanoyl oxazolidin-2-one	-93,98	-95,30	**98,61**	-
(R)-4-benzyl-3-(R) -2-éthylhexanoyl) oxazolidin-2-one	-55,72	-63,20	**88,20**	-
(R)-2-éthylhexanol	-2,48	-3,40	**73,00**	**98,20**

*expériences réalisées dans le dichlorométhane à 23°C.

II.4.1.b. La pseudoéphédrine[73,77,78]

Un autre auxiliaire chiral, utilisé pour cette synthèse, est la (*R*,*R*)-pseudoéphédrine. *Grenier et al.*[73] ont réussi à obtenir la molécule **(*S*)-3** (Figure 59). Cette synthèse nécessite quatre étapes qui, logiquement, suit un raisonnement similaire à celui utilisé lors de l'emploi de la benzyloxazolidin-2-one.

- Une première étape : de protection avec la « greffe » de l'auxiliaire chiral sur la molécule cible, grâce à une amidification mettant en jeu un anhydride (l'anhydride butyrique car il est plus réactif).
- Une seconde étape : d'alkylation lors de laquelle une base forte, le diisopropylamidure de lithium est mise en jeu afin de déprotoner le carbone en position alpha de la fonction carbonyle.

Puisque cette synthèse suit le même principe que précédemment, c'est aussi lors de cette alkylation que la gêne stérique engendrée par l' auxiliaire chiral va forcer l'addition dans

la configuration souhaitée. Lors de l'expérience réalisée par *Grenier et al.*[73], il a été démontré que le stéréoisomère (*R*,*R*) de la pseudoéphédrine permet l'alkylation en configuration *S*.

- <u>La troisième étape :</u> de déprotection par l'hydrolyse de la fonction amide en milieu acide (H_2SO_4), la molécule obtenue est l'acide 2-éthylhexanoïque. Cette étape nécessite des conditions expérimentales assez dures pour obtenir un bon rendement. Il est nécessaire d'utiliser un acide concentré à 18 M et un chauffage à reflux afin de pouvoir réaliser l'hydrolyse de la fonction amide en fonction acide carboxylique.
- <u>Une dernière étape :</u> de réduction de la fonction acide est nécessaire. Elle est réalisée avec un réducteur comme le $LiAlH_4$, afin d'obtenir la molécule visée, la **(*S*)-3** énantiopure.

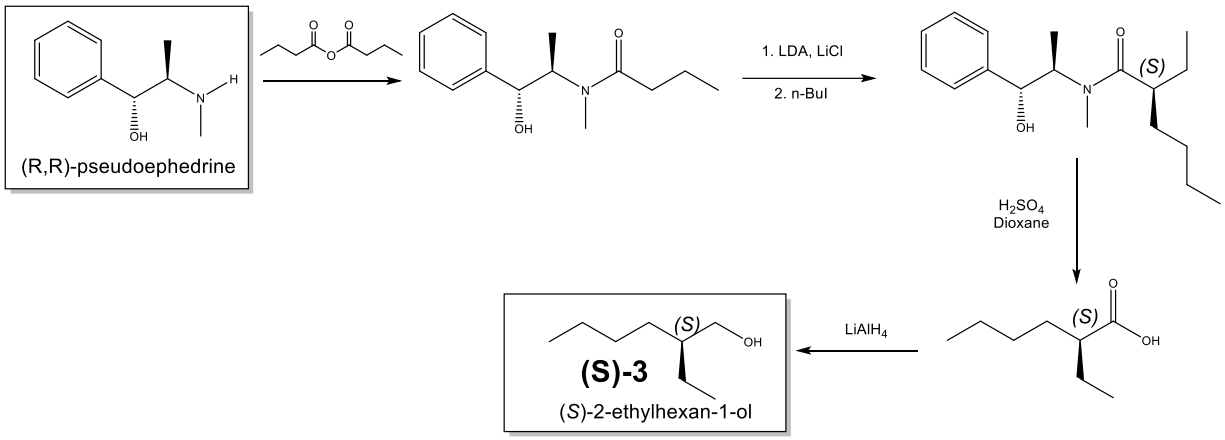


Figure 59 : Synthèse du (S)-3 en utilisant comme auxiliaire chiral la pseudoéphédrine

Une étude effectuée par *Grost et al.*[78] sur la synthèse des deux énantiomères de la molécule d'alcool **3**, a été réalisée avec succès en utilisant les deux stéréoisomères de la molécule de pseudoéphédrine (*S*,*S*) et (*R*,*R*), suivant le même protocole que celui décrit ci-dessus.

Cependant l'acquisition de cet auxiliaire chiral n'est pas garantie. Etant un précurseur de drogue notoire, il est soumis à une réglementation très stricte. Les réactions n'ont pas pu être réalisées par manque de temps. Dans les publications sur ce sujet, il est démontré que l'obtention des deux énantiomères de l'alcool est possible avec des rendements intéressants (environ 37 %)[73,77]. Dans cette étude, la configuration a été vérifiée par polarimétrie, et l'excès énantiomérique de 96 % a été calculé par analyse GC de l'ester de Mosher correspondant.

II.4.2. *Autres techniques de synthèses*

II.4.2.a. Recristallisation stéréosélective[72]

Les travaux de *Larpent et al.*[72] ont fait l'objet d'une publication décrivant la synthèse de la molécule optiquement active de **(*S*)-3,** mettant en jeu une recristallisation stéréosélective (Figure 60). En effet, une simple recristallisation de l'acide (acide 2-éthylhexanoïque) en présence de la molécule de (*R*)-méthylbenzylamine, permet d'obtenir un sel d'ammonium (*S*,*R*) de manière stéréoselective avec seulement l'énantiomère (*S*) de la molécule d'acide 2-éthylhexanoïque. Ceci permet une séparation par recristallisation des deux énantiomères de l'acide, contenus dans le mélange racémique.

Ce sel d'ammonium est séparé par filtration de la solution réactionnelle, pour être recristallisé successivement et obtenir un excès énantiomérique optimal (supérieur à 95 %). Le sel d'ammonium est ensuite hydrolysé à l'aide d'une solution d'acide chlorhydrique diluée, et permet l'obtention de la molécule optiquement pure de l'acide (*S*)-2-éthylhexanoïque. La fonction acide de cette molécule est réduite en alcool pour finalement obtenir le composé énantiopur **(*S*)-3**.

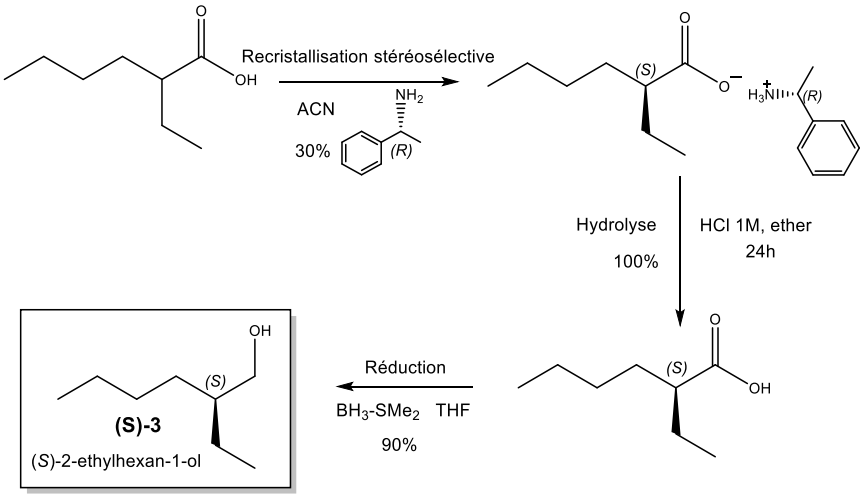


Figure 60 : Schéma réactionnel de synthèse de l'énantiomère (S)-2-éthylhexanol par recristallisation stéréosélective.

Cette synthèse possède un grand nombre d'avantages, notamment sa facilité de mise en œuvre et le temps d'obtention du produit final. Le nombre d'étapes est réduit et permet

un gain de temps considérable, comparé à d'autres techniques. Le volume réactionnel étant beaucoup plus élevé, une quantité plus importante de produit peut-être synthétisée.

La molécule énantiopure **3** a été obtenue avec un rendement de réaction similaire à celui obtenu par induction asymétrique, soit environ 30 %. *Larpent et al.*[72] ont réalisé une première étape de recristallisation lente, faite sur 21 jours à 15 °C. Nous avons mis en place une série de recristallisation plus rapide, réalisée en seulement 2 jours avec une température aux alentours de 5 °C. Le rendement obtenu par notre méthode est légèrement moins élevé que celui obtenu dans les travaux de *Larpent et al.*[72] mais le gain de temps permet de synthétiser le produit en grande quantité.

Ce changement de procédure permet d'enchainer des recristallisations successives pour isoler le produit cible. Dans ces travaux, seul l'énantiomère **(*S*)-3** a été synthétisé. La procédure a dû être adaptée afin d'obtenir l'énantiomère **(*R*)-3.** La (S)-méthylbenzylamine a été utilisée afin de recristalliser stéréoselectivement l'énantiomère (R) de l'acide 2-éthylhexanoïque. Les mêmes rendements ont été observés pour chacune des étapes.

Les deux énantiomères de l'acide et de l'alcool **3** ont été analysés par RMN (Figure 61) pour vérifier leur pureté chimique, par polarimétrie et GC-MS chirale pour vérifier leur pureté optique et leur configuration absolue. Comme illustré dans Tableau 6, leurs valeurs par polarimétrie sont l'opposé l'une de l'autre. Ceci démontre que chacun des énantiomères a été obtenu de manière sélective. De plus, l'excès énantiomérique (ee) a pu être calculé grâce aux analyses GC-MS, avec des ee supérieurs à 95 % pour tous les énantiomères synthétisés.

Les RMN ^{1}H présentées en Figure 61 confirment que les deux énantiomères de la molécule **3** ont été synthétisés. Les deux produits ont été obtenus avec une pureté de 99 % et une conversion supérieure à 97 %. En complément de l'analyse de leur pureté optique par polarimétrie, l'analyse par GC chirale a permis de calculer précisément l'excès énantiomérique.

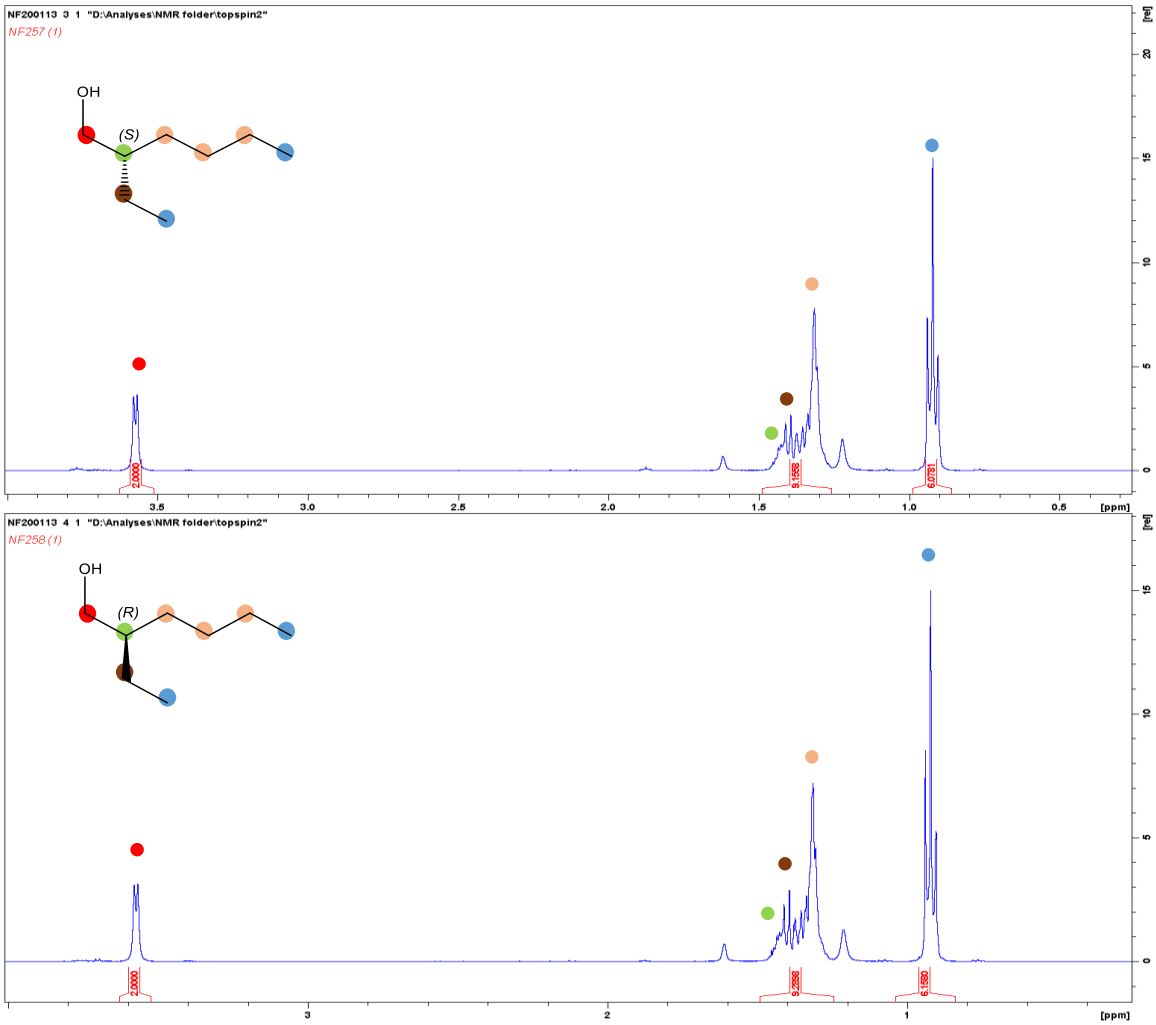


Figure 61 : RMN ^{1}H des énantiomères (S)-3 et (R)-3 obtenus par la voie de recristallisation stéréosélective.

Tableau 6 : Résultats d'analyses de la pureté optique des produits obtenus par le chemin réactionnel de recristallisation stéréosélective.

	Polarimétrie			GC- chirale
configuration S	**[α] (°.g^{-1}.mL,dm^{-1})**	**[α] littérature[72] (°.g^{-1}.mL,dm^{-1})**	**EE % (S)**	**EE % (S)**
Acide (S)-2-éthylhexanoique	8,46	8,20	**>99%**	**96,8%**
(S)-2-éthylhexanol	3,26	3,40	**96%**	**97,3%**
configuration R	**[α] (°.g^{-1}.mL,dm^{-1})**	**[α] littérature (°.g^{-1}.mL,dm^{-1})**	**EE % (R)**	**EE % (R)**
Acide (R)-2-éthylhexanoique	-8,22	-*	**-**	**95,8%**
(R)-2-éthylhexanol	-3,25	-3,40	**96%**	**95,8%**

*Non décrit dans la littérature

L'analyse de la chiralité par polarimétrie permet de confirmer que les produits ciblés sont synthétisés dans la configuration souhaitée. La GC chirale permet d'affirmer que ces produits ont un excès énantiomérique supérieur à 95 % dans les deux configurations.

Tous les détails des étapes de synthèses et les caractérisations des produits sont illustrés en Annexe VII.

Lors de la synthèse décrite précédemment des recristallisations successives sont nécessaires afin d'obtenir une pureté optique optimale du produit final. Dans un but d'optimisation de la voie d'accès par recristallisation stéréosélective, une étude de la pureté optique en fonction du nombre de recristallisations a été effectuée, les résultats sont montrés dans la Figure 62.

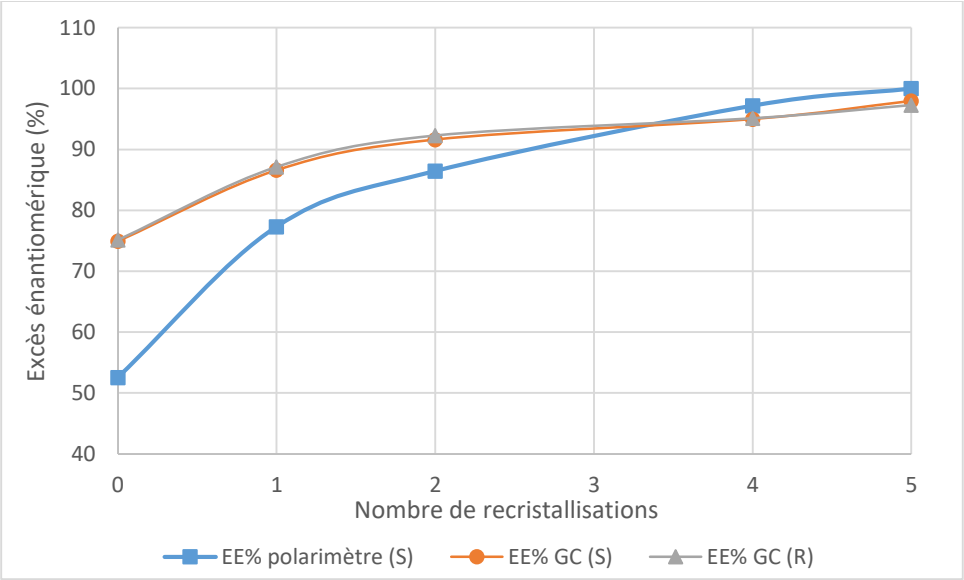


Figure 62 : Evolution de l'excès énantiomérique des molécules d'acide-(S)-2-éthyhexanoïque et d'acide-(R)-2-éthyhexanoïque en fonction du nombre de recristallisations.

Les courbes des énantiomères R et S se superposent, ce qui permet d'affirmer que l'évolution de la pureté optique en fonction du nombre de recristallisations est la même pour les deux configurations. Si on souhaite atteindre un excès énantiomérique supérieur à 95 %, il faut réaliser au moins quatre recristallisations successives.

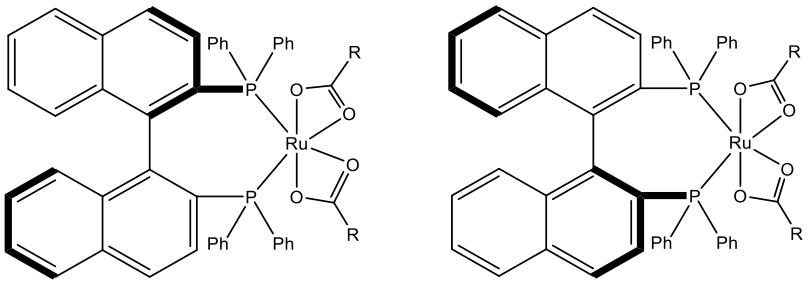
On remarque cependant que les résultats obtenus par polarimétrie diffèrent de ceux obtenus par GC-MS. La tendance est la même, avec une augmentation importante de la pureté optique de la molécule lors des premières recristallisations. Les mesures sont moins précises, car la polarimétrie ne permet pas de déterminer l'ee d'une molécule avec une grande fiabilité.

Cette analyse permet seulement d'avoir un ordre de grandeur de la pureté optique de la molécule et de confirmer la configuration de la molécule.

II.4.2.b. Hydrogénation asymétrique[79–83]

D'autres techniques permettent l'obtention de la molécule cible en utilisant un catalyseur asymétrique. La réaction d'hydrogénation par transfert d'hydrure de *R. Noyori*[81], connue des chimistes organiciens, a fait l'objet d'un grand nombre de publications.

Un des catalyseurs le plus répandu pour la mise en place d'une hydrogénation asymétrique, dans le cas d'oléfine linéaire, est un complexe BINAP-Ruthénium (Figure 63). Il permet, grâce à la gêne stérique engendrée par la grande taille de ses chaines aromatiques, de favoriser l'approche du substrat sur une face préférentielle du catalyseur (règle des cadrans).



(R) -BINAP-Ru(II) dicarboxylate (S) -BINAP-Ru(II) dicarboxylate

Figure 63 : Structure des deux énantiomères du catalyseur BINAP-Ru(II) utilisé pour l'hydrogénation asymétrique.

Pour la synthèse de la molécule **3**, il est possible de partir de la molécule 2-éthylhex-2-enal disponible commercialement, et de réaliser cette réaction d'hydrogénation. Cette hydrogénation permet la réduction de la double liaison et de l'aldéhyde afin d'obtenir la molécule d'alcool énantiopure. En revanche, il a été prouvé[81] que la stéréochimie de la double liaison est directement liée à la stéréochimie des carbones, une fois la réduction réalisée. Par exemple, si la réduction de la molécule de conformation *E* est réalisée avec le (*R*)-BINAP-Ru(II), la molécule obtenue sera la **(*R*)-3** tandis que si la conformation *Z* est réduite avec ce même catalyseur, l'énantiomère **(*S*)-3** sera obtenu (Figure 64).

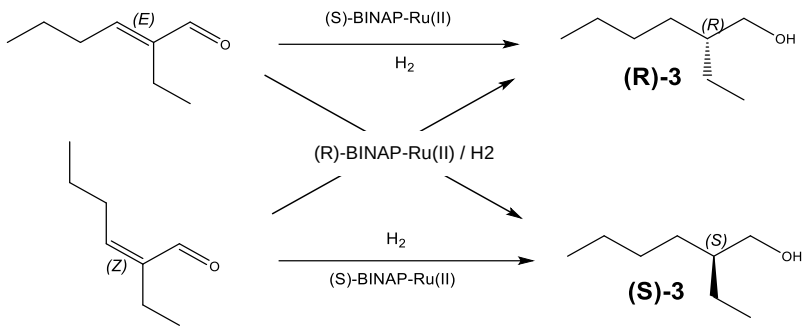


Figure 64 : Schéma réactionnel de la réduction des isomères cis et trans de la 2-éthylhex-2-enal en utilisant le catalyseur chiral BINAP-Ru(II).

Cette réaction, simple à mettre en œuvre, permet l'obtention de la molécule optiquement active d'alcool en une seule étape. Toutefois, le produit de départ et le catalyseur chiral sont très onéreux et donc pas adaptés pour la synthèse à plus grande échelle.

II.5. Fonctionnalisations de la molécule d'alcool

Comme illustré lors de l'analyse rétrosynthétique (Figure 48), les synthons, nécessaires à l'obtention de la molécule **2** (amine secondaire), sont les analogues bromés **6** et aminés **7** de l'alcool **3**. Des étapes de fonctionnalisation de l'alcool sont donc requises (Figure 65).

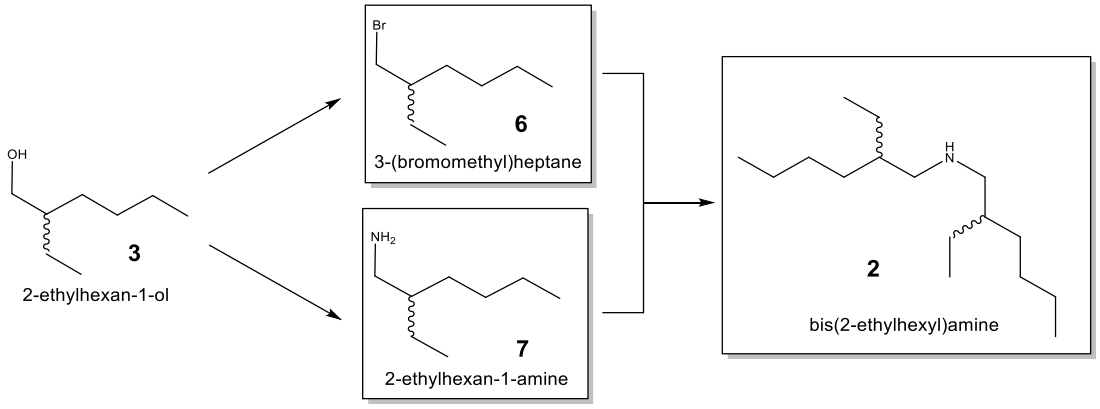


Figure 65 : Schéma réactionnel général pour la fonctionnalisation de la molécule 2-éthylhexanol 3.

Il est souvent intéressant de substituer un groupement alcool (mauvais groupement partant car le groupement hydroxyle est une bonne base) par un meilleur groupement partant comme un groupement halogéné ou de transformer le groupement alcool en mésylate ou

tosylate pour en faire un bon groupe partant. De la même manière, le passage de l'alcool à l'amine nécessite un intermédiaire de type azoture.

Nous nous sommes donc intéressés aux différentes manières d'accéder aux composés bromés et azotures à partir de l'alcool pour la mise en œuvre de l'amine primaire puis secondaire.

II.5.1. *Synthèse du dérivé bromé*

Pour les réactions d'halogénation, dans notre cas une bromation, divers réactifs sont disponibles afin de réaliser cette étape. On peut utiliser des réactifs comme le Br_2, PBr_3 ou encore la réaction d'Appel[84,85] en utilisant du CBr_4 en présence de triphénylphosphine (Figure 66). La réaction avec le PBr_3 a été testée mais un faible rendement et une faible conversion ont été obtenus. Cependant, la réaction avec le CBr_4 a montré des résultats prometteurs et a donc été approfondie. La mise en œuvre de cette réaction est assez simple et se réalise rapidement. Le produit bromé **6** obtenu a une pureté supérieure à 95 % et un rendement réactionnel de l'ordre de 80 %.

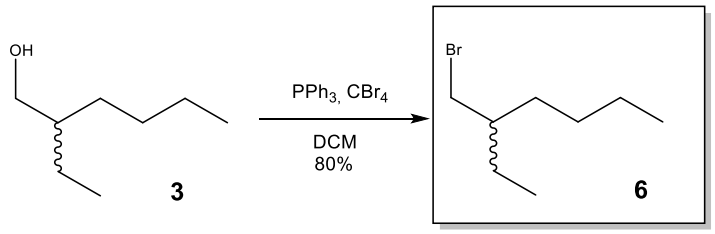


Figure 66 : Etape de bromation utilisant la réaction d'Appel.

Cette réaction est basée sur le principe de la réaction de Mitsunobu (Figure 67). En effet, la réaction d'Appel suit le mécanisme suivant :

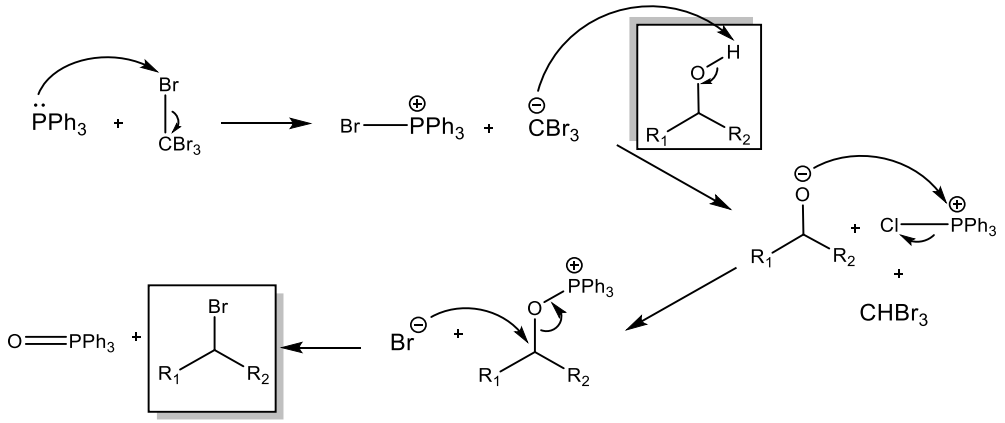


Figure 67 : Mécanisme réactionnel pour l'étape de bromation d'un alcool grâce à la réaction d'Appel.

Une autre possibilité, pour activer la fonction alcool, est le passage par un ester sulfonique. Les groupements mésylate ou tosylate sont de meilleurs groupes partants pour les substitutions nucléophiles ou les éliminations. L'alcool est mis en présence de chlorure de tosyle et de pyridine (Figure 68).

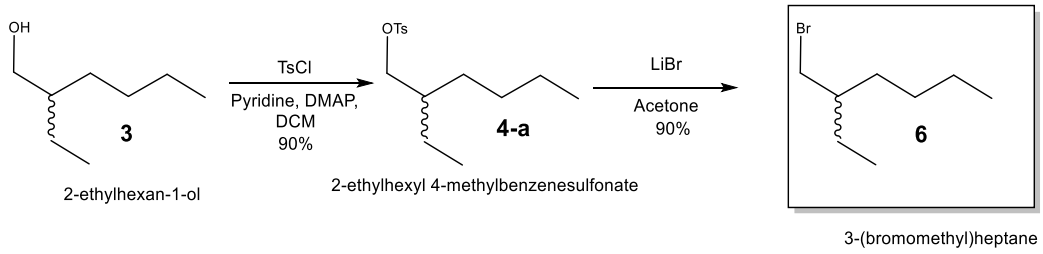


Figure 68 : Schéma de l'activation de la fonction alcool en ester sulfonique, et sa substitution en bromure.

La substitution du groupement hydroxyle par un groupement dit « partant », tel qu'un groupement tosylate, permet ensuite de faciliter les substitutions nucléophiles dans les étapes suivantes. Cette substitution de type SN2 implique un changement de configuration si celle-ci est réalisée sur un carbone asymétrique. Il faut donc faire attention au risque d'épimérisation. De plus l'utilisation de la pyridine et du DMAP permet la neutralisation de l'acide (HCl) formé lors de la réaction.

Dans notre cas, la fonction n'est pas portée par le carbone asymétrique, ce qui signifie que la stéréochimie de la molécule ne sera pas impactée. Le tosylate **4-a** réagit avec du bromure de lithium LiBr dans l'acétone à reflux par une réaction de type SN2 (Figure 69).

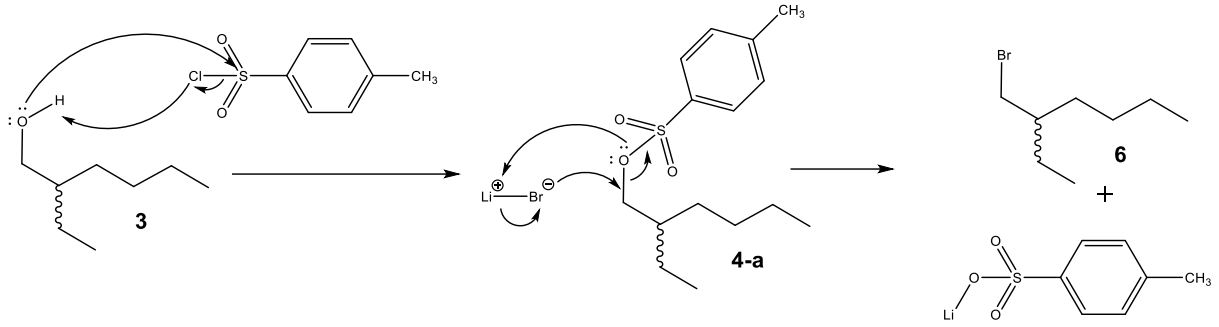


Figure 69 : Mécanisme réactionnel général des deux étapes nécessaires à la fonctionnalisation de l'alcool 3 en bromure.

Pour l'obtention du composé **6**, toutes les étapes ont été obtenues avec des rendements compris entre 80 - 90 %. Sa pureté a été vérifiée par RMN et sa configuration absolue par polarimétrie. Cette bromation nécessite deux étapes ce qui conduit à un rendement légèrement inférieur, entre 70 - 80 % contre 80 % pour la bromation directe.

II.5.2. *Synthèse du dérivé azoture 5*

Le passage par les azotures est un moyen particulièrement simple d'obtenir une amine à partir d'un dérivé halogéné ou d'un alcool activé (Figure 70). En effet, l'azoture peut être facilement converti en amine par réduction, par exemple par hydrogénation ou via la réaction de Staudinger.

La synthèse de l'intermédiaire azoture **5** a été envisagé de différentes manières à partir du dérivé halogéné **6** ou d'un alcool activé (Figure 70).

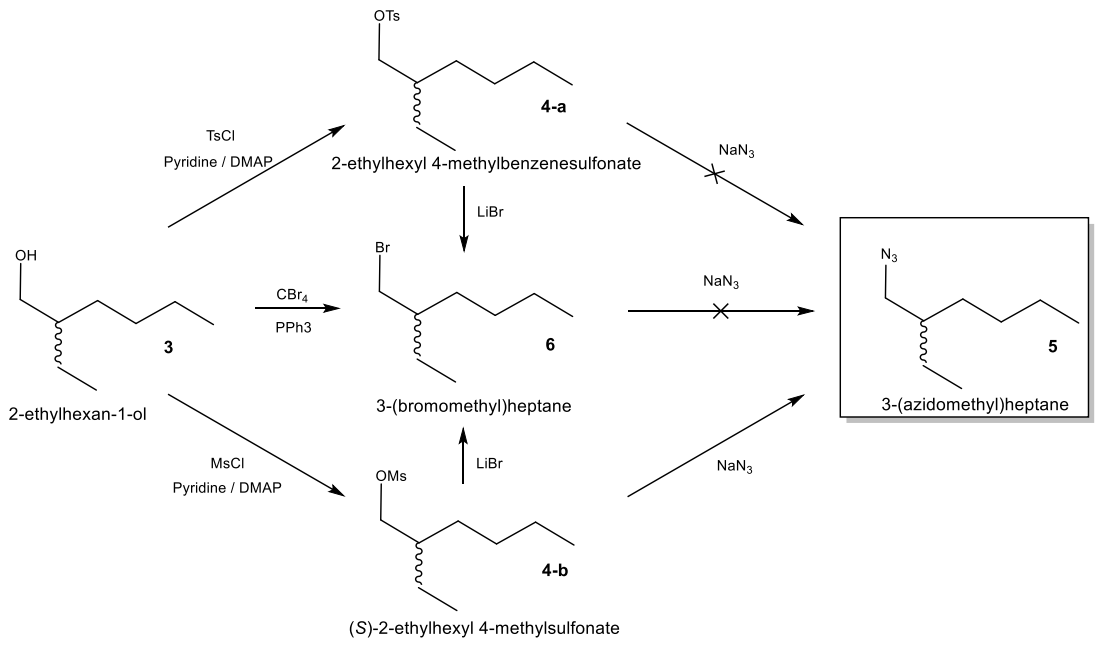


Figure 70 : Exemple des étapes de fonctionnalisations pour l'obtention de l'azoture

Lors de la mise en œuvre de ces réactions, des problèmes ont été rencontrés et une optimisation des étapes de synthèses a dû être réalisée. Lors de la synthèse de l'azoture, aucune réaction n'a eu lieu pour l'alcool activé par un tosylate **4-a** ou à partir du dérivé bromé **6**. Différentes variables ont été étudiées faisant intervenir les paramètres suivants (Tableau 7) :

- Choix du solvant
- Type de chauffage
- Nature de la réactivité de la molécule de départ

Tableau 7 : Comparaison des taux de conversion obtenus pour la synthèse de l'azoture 5 en fonction de la molécule de départ.

		Taux de conversion	
Molécules de départ	Solvant	Chauffage conventionnel	Micro-onde
2-éthylhexyl tosylate (4-a)	DMF	0 %	0 %
	ACN	0 %	0 %
3-(bromoéthyl) heptane (6)	DMF	0 %	0 %
	ACN	0 %	0 %
2-éthylhexyl methane sulfonate (4-b)	ACN	50 %	99 %

Les résultats des synthèses, utilisant comme produits de départ les composés **4-a** ou **6,** montrent qu'aucune réaction n'a eu lieu malgré les différents changements de variables. Le groupement partant n'est donc pas optimal pour la réalisation de cette substitution.

Un nouveau produit de départ **4-b**, contenant un mésylate comme groupement partant, a été synthétisé et testé dans l'acétonitrile. La réaction est réalisée dans les mêmes conditions et suivant le même mécanisme réactionnel que pour la préparation du tosylate.

Les résultats montrent un avancement dans la réaction. La première réaction effectuée avec un chauffage conventionnel pendant 4 jours s'est avérée concluante. Cependant, la totalité du produit de départ n'a pas été consommée et finalement une conversion de seulement 50 % a été observée. Un chauffage par micro-onde a été testé pour accélérer la vitesse de réaction. La molécule **4-b** a été mise en réaction avec de l'azoture de sodium, au micro-onde pendant 18h à 130°C, ce qui a permis d'obtenir la molécule **5** avec une conversion de 99 % (déterminée par RMN) et un rendement de 80 %.

Un protocole réactionnel, mis en place à partir du dérivé mésylate sous traitement thermique par micro-onde, bien qu'ayant un taux de conversion convenable, n'est pas applicable sur de grandes quantités (à l'échelle de notre laboratoire). Ceci est dû à la capacité volumique des réacteurs micro-onde utilisés dans l'appareil (volume maximal de 20 mL).

De nouvelles recherches bibliographiques ont été réalisées afin de trouver un nouveau chemin réactionnel, permettant la synthèse de la molécule plus simplement mais aussi plus rapidement. Pour cela, une synthèse basée sur une réaction de type Mitsunobu, a permis l'azoturation directe de la molécule d'alcool **3** et la formation de l'homologue azoture **5** en une seule étape[86–88].

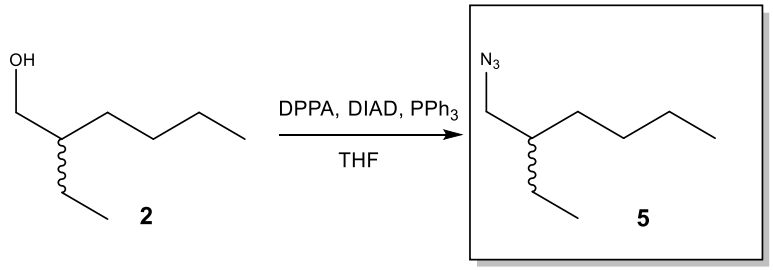


Figure 71 : Etape d'azoturation de l'alcool 3 par une réaction de type Bose-Mitsunobu.

Lors de cette réaction, l'alcool dilué au préalable dans du THF, a été activé par l'addition de diisopropylazodicarboxylate (DIAD) et de triphénylphosphine (PPh_3), suivi par l'ajout du azoture de diphenylphosphoryl (DPPA).

La réaction a lieu à température ambiante pendant une durée d'environ 8h sous atmosphère inerte. Une purification sur colonne de silice est nécessaire pour séparer le produit ciblé des sous-produits formés lors de la réaction, et obtenir un produit **5** pur, avec un rendement d'environ 70 %. A noter que l'ordre d'addition des produits est primordial pour le bon fonctionnement de la réaction. La triphénylphosphine doit tout d'abord réagir avec la molécule de DIAD, et ensuite l'addition de la DPPA doit avoir lieu (Figure 72).

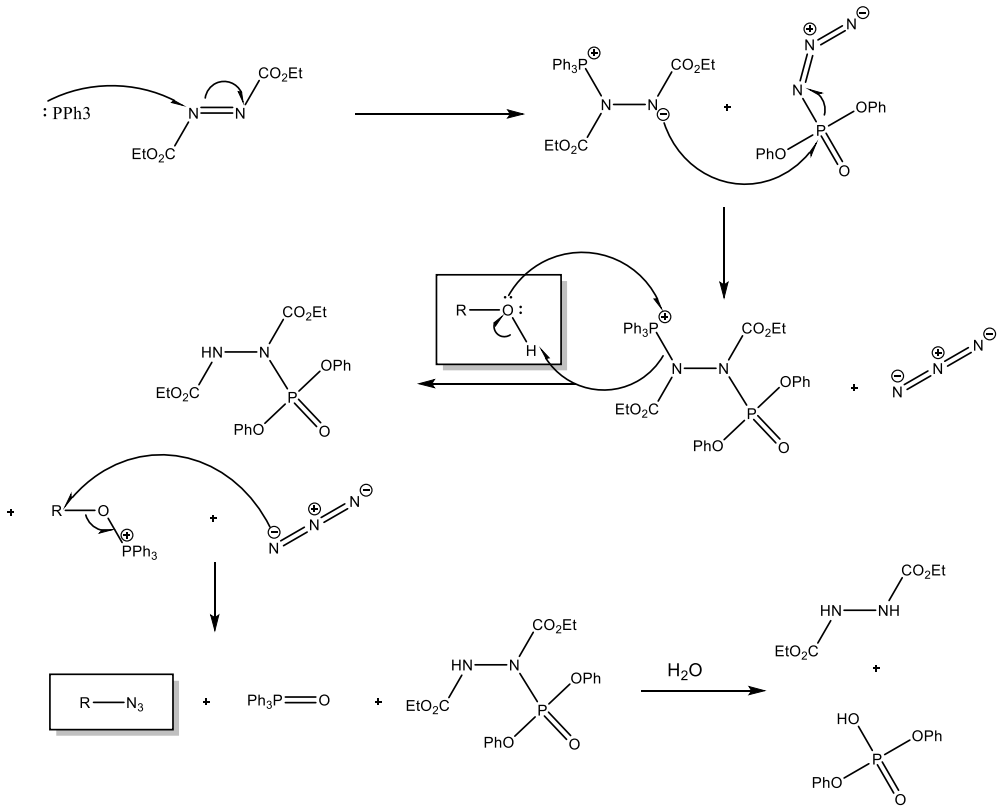


Figure 72 : Mécanisme de la réaction de type Bose-Mitsunobu sur un alcool[89].

Cette méthodologie, malgré son plus faible rendement, est une amélioration importante du chemin réactionnel.

En effet, l'étape de mésylation n'est plus nécessaire et l'obtention de l'azoture est réalisée en une seule étape (gain de temps) avec un rendement compétitif (70 – 80 %) et une conversion de 99 %. Un temps réactionnel de seulement 16 h est nécessaire pour réaliser

l'azoturation directe. En comparaison, la voie indirecte requiert plus de 30 h de réaction (14 h pour la mésylation et 18 h pour l'azoturation).

II.5.3. *Synthèse de l'amine primaire 7*

L'obtention de l'amine primaire **7**, peut être réaliser via la réduction de l'azoture **5** (Figure 73).

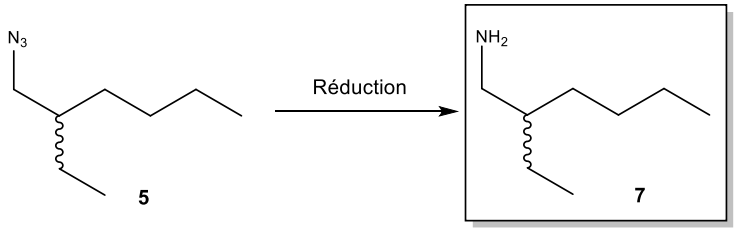


Figure 73 : Synthèse générale de l'amine 7 par réduction de l'azoture 5

Les meilleurs réducteurs sont l'hydrogène en présence d'un catalyseur comme le palladium[90] ou le platine avec l'aluminohydrure de lithium $LiAlH_4$[91]. Le borohydrure de sodium $NaBH_4$ peut également être utilisé mais il conduit à des rendements plus aléatoires[92,93].

D'autres techniques de réductions de la fonction azoture plus douces sont possible notamment par du formiate d'ammonium couplé à du zinc[94]. Une autre méthode plus douce de réduction des azotures, en milieu neutre, est la réaction de Staudinger[95–97] (Figure 74). La triphénylphosphine joue le rôle de réducteur. Elle réagit avec l'azoture pour générer un ''phosphazène'' qui élimine une molécule d'azote pour former un iminophosphorane. Puis l'hydrolyse conduit à l'amine et à l'oxyde de triphénylphosphine.

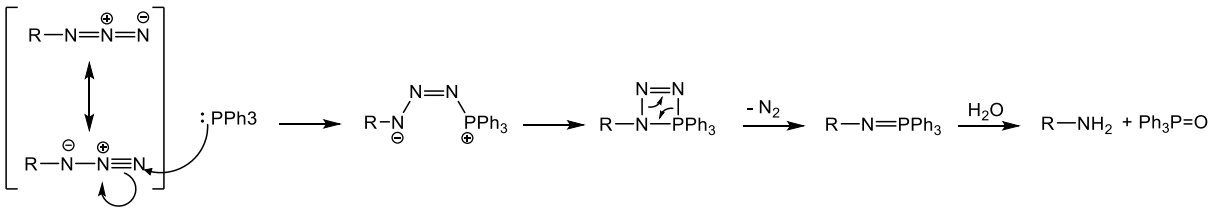


Figure 74 : Mécanisme réactionnel de la réduction d'un azoture via la réaction de Staudinger[95–97]

Le principal inconvénient de ce procédé, est qu'il est souvent difficile d'éliminer l'oxyde de phosphine formé lors de l'hydrolyse. Pour cette raison et comme la molécule ne comporte

pas d'autres groupes fonctionnels que l'azoture pouvant être réduits, nous avons utilisé l'hydrogénation catalytique pour réduire l'azoture en amine.

Malgré l'efficacité de cette réaction, sa mise en œuvre reste délicate. La manipulation du dihydrogène est contraignante et nécessite des réacteurs adaptés afin de pouvoir réaliser la réaction sous des pressions élevées (P > 5 Bars).

Afin d'éviter ces contraintes, il a été choisi de réaliser la réduction avec l'aluminohydrure de lithium ($LiAlH_4$) (Figure 75).

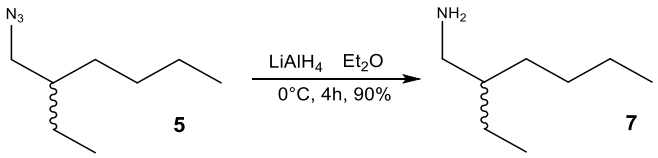


Figure 75 : Synthèse de la réduction de la fonction azoture par $LiAlH_4$

La réaction est plus simple à mettre en œuvre et le traitement du brut réactionnel est simplifié. De plus, le rendement peut aller jusqu'à 95 % avec une pureté du produit final de 99 %.

Le chemin réactionnel, décrit ci-après, permet l'accès direct à l'amine primaire **7** énantiopure, en utilisant une réduction asymétrique de la fonction carbonyle.

II.5.3.a. Synthèse directe de la (*R*) ou (*S*)-2-éthylhexylamine par réduction asymétrique[98,99]

Certains catalyseurs chiraux permettent la réduction stéréoselective des fonctions telles que les doubles liaisons carbone-oxygène. Une étude publiée par *Corey et al.*[98] sur la réduction d'une cétone en alcool énantiopure a été réalisée à l'aide d'un catalyseur chiral, le réactif CBS (*Corey-Bakshi-Shibata*, Figure 76). D'autres publications[100–102] utilisent la molécule développée par *Corey-Bakshi-Shibata*. La première publication a été faite dans les années 1980, depuis de nombreuses modifications et améliorations ont eu lieu pour finalement obtenir la molécule citée ci-dessous.

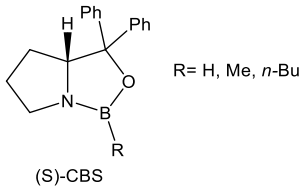


Figure 76 : structure générale du catalyseur (S)-CBS nécessaire pour la réduction asymétrique d'une fonction cétone.

Les études montrent que la molécule CBS, en fonction de la nature de la chaine R présente sur l'atome de bore, possède différentes réactivités. En effet, plus la chaine alkyle est longue, plus la molécule est stable. Le design du catalyseur chiral n'est pas la seule optimisation à faire sur le procédé. La base utilisée a, elle aussi, été étudiée afin d'obtenir le produit avec une meilleure pureté optique et un meilleur rendement. Les meilleures sélectivités et conversions ont été obtenues en utilisant la base BH_3-SMe_2.

Grâce à cette voie de synthèse, il sera possible d'accéder à l'amine optiquement pure **(*R*)-7** et **(*S*)-7**, en seulement trois étapes (Figure 77).

- La première étape est la réduction asymétrique de la fonction cétone en fonction alcool,
- La seconde est une étape d'addition nucléophile de type Mitsunobu, étudiée par *Iranpoor et al.*[103] afin de remplacer la fonction alcool par une fonction nitrile (-C≡N).

A noter que lorsque la réaction nucléophile est directement réalisée sur un carbone asymétrique, il y a une inversion de sa stéréochimie.

- Pour finir, une étape de réduction de la fonction nitrile permet l'obtention de l'amine primaire. Cette réduction peut être réalisée de différentes manières avec des agents réducteurs tels que $LiAlH_4$, H_2.

Les mécanismes réactionnels de ces réactions sont proposés en Figure 78 et Figure 79.

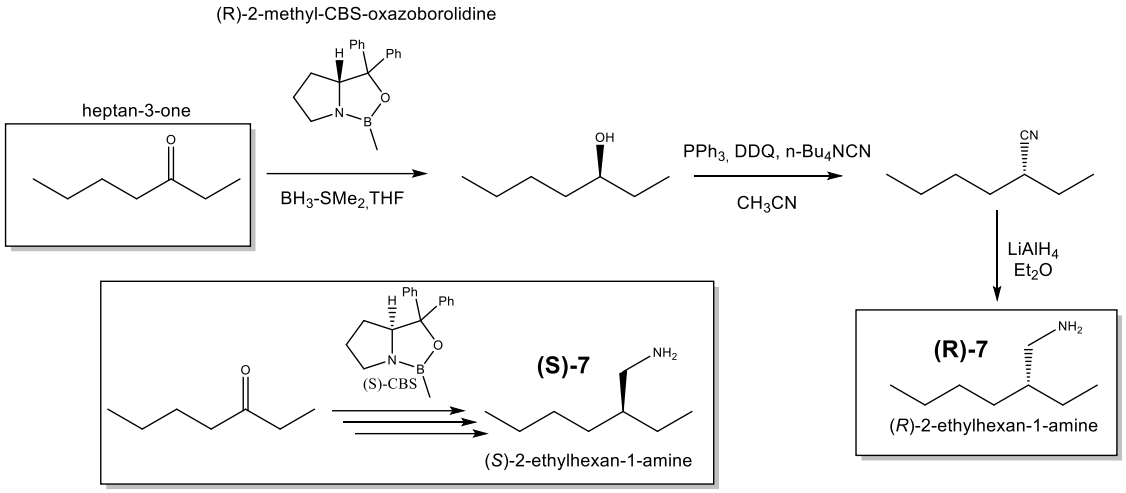


Figure 77 : Schéma réactionnel pour l'obtention de la (R) ou (S)-2-éthylhexylamine par réduction asymétrique de la heptan-3-one.

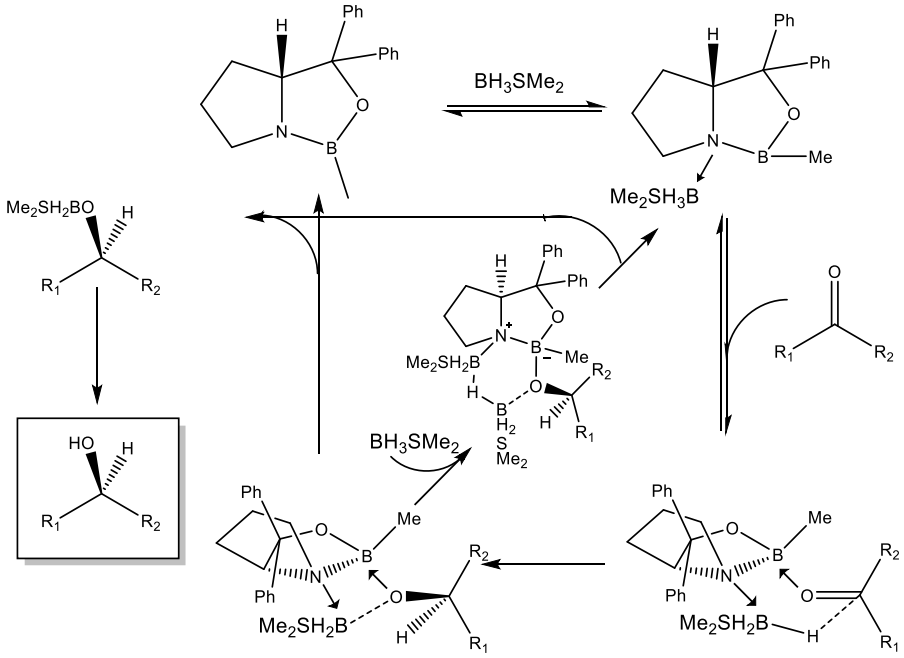


Figure 78 : Mécanisme réactionnel de la réduction asymétrique d'une cétone en utilisant un le catalyseur (R)-CBS[104]

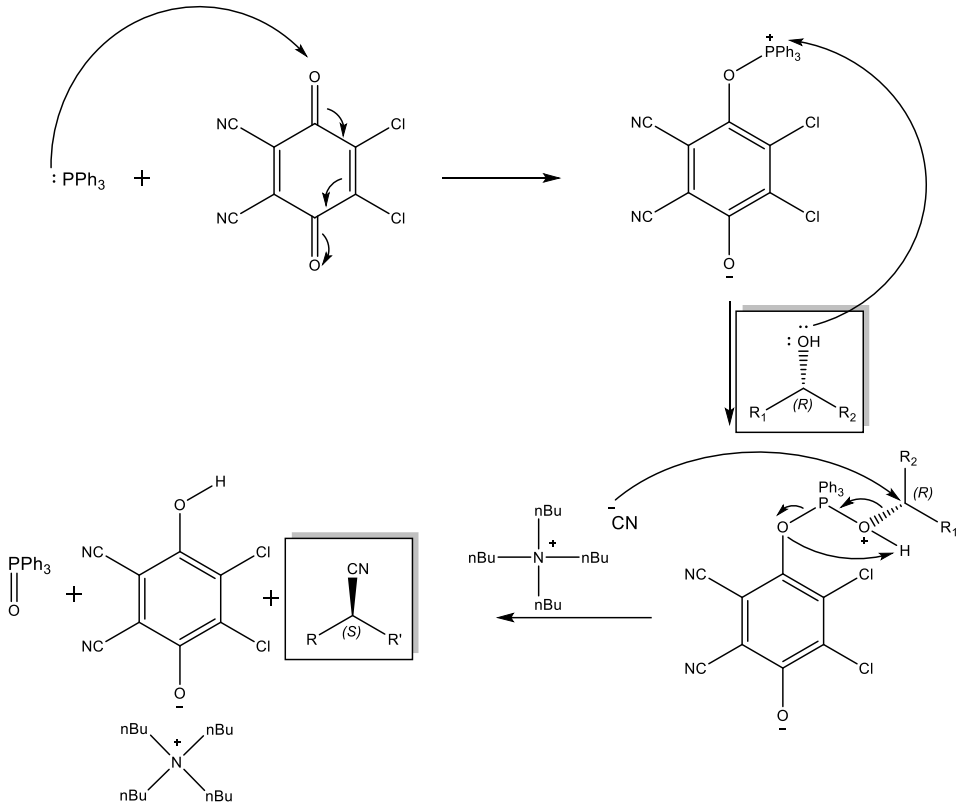


Figure 79 : Mécanisme réactionnel de la substitution de type Mitsunobu avec PPh_3/DDQ/n-Bu_4NCN[105]

Cette voie réactionnelle n'avait, à notre connaissance, encore jamais été réalisée à ce jour pour synthétiser l'amine **7**. Les différentes étapes réactionnelles ont été réalisées et les produits ont été synthétisés avec succès. Cependant, cette voie réactionnelle n'est pas adaptable à la synthèse sur de plus gros volumes, notamment à cause du prix de certains réactifs (environ 80 € /g pour le CBS et le *n*-Bu_4NCN) mais aussi l'aspect hygroscopique du N-Bu_4NCN rendant sa manipulation plus délicate.

Une réaction de type SN2, lors de la substitution de la fonction alcool est nécessaire. Si on réalise une solvolyse de type SN1, une épimérisation aurait lieu puisque la fonction alcool est portée par le carbone asymétrique.

Dans la seconde étape, l'un des réactifs, le *n*-Bu_4NCN est très hygroscopique ce qui complique sa manipulation. Pour pallier à cet inconvénient, une réaction mettant en œuvre le cyanure de potassium (KCN) avec une base (pour réaliser une SN2) a été envisagée mais par manque de temps n'a pas pu être testée.

II.5.4. *Synthèse de l'amine secondaire 2 par N-alkylation*

La *N*-alkylation d'une amine primaire peut se faire de différentes manières. De nombreuses études ont été réalisées sur ce type de réactions permettant l'optimisation de la synthèse[106,107]. Les principaux inconvénients sont :

- La « suralkylation » de la molécule, c'est-à-dire l'obtention en fin de réaction d'une tri-alkyl amine, voire d'un ammonium, à cause de la trop grande réactivité des produits mis en jeu.
- Qu'aucune réaction n'ait lieu.

Pour éviter ces inconvénients, il a été choisi de faire réagir le composé bromé **6** sur l'amine primaire **7** en utilisant une base inorganique, le carbonate de potassium (K_2CO_3) dans un solvant aprotique polaire, le diméthylsulfoxide (DMSO) (Figure 80).

L'alkylation du groupe fonctionnel (-NH) est réalisée à l'aide d'un dérivé halogéné. L'utilisation d'un solvant protique n'est pas compatible avec l'utilisation d'une base et l'utilisation d'un solvant apolaire ne permet pas une séparation suffisante des charges. Le solvant aprotique polaire est le solvant choisi. Il va permettre la séparation des charges et donc faciliter la formation de l'anion. Il permettra aussi de séparer les charges de l'halogénure, donc de l'alkylation avec la formation de la liaison N-C.

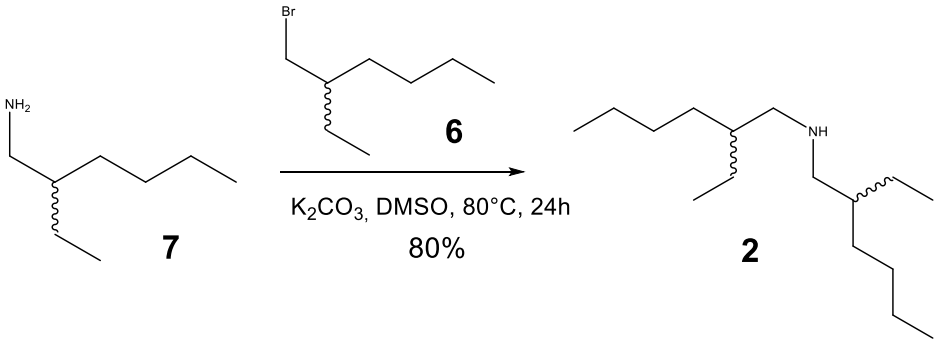


Figure 80 : Synthèse de la bis-(2-éthylhexyl)amine 2 par N-alkylation de l'amine primaire 7.

On veut procéder à une N-alkylation sur l'amine par un dérivé halogéné. Cette réaction s'effectue avec un équivalent molaire de chaque réactif de départ, afin d'éviter la poly-alkylation de l'amine. Le produit final est distillé à 100°C sous vide poussé (10^{-2} mbar) afin d'extraire les sous-produits potentiellement formés, et les réactifs de départ n'ayant pas réagis. Le produit final est obtenu avec un rendement de 80 % et une pureté de 95 %.

Cette étape était préalablement réalisée en utilisant le DMSO comme solvant avec une montée en température par chauffage conventionnel à 80 °C. Cependant la formation de sous-produits a été observée.

Une optimisation a été réalisée en modifiant la nature du solvant et l'activation thermique :

- Le remplacement du chauffage conventionnel par un chauffage au micro-onde permet une diminution du temps de réaction et minimise la formation de sous-produits.
- Le solvant a été remplacé par l'acétonitrile. C'est un autre solvant aprotique polaire, plus facilement éliminable que le DMSO ou le DMF qui ont des points d'ébullition beaucoup plus élevés.

Finalement la réaction est réalisée dans l'acétonitrile et chauffée à 120°C sous micro-onde pendant 5h, ce qui conduit après traitement de la réaction au produit **2** avec un rendement supérieur à 90 %.

II.6. Synthèse du DEHBA optiquement pur

La synthèse de la DEHBA optiquement pure nécessite la mise en œuvre de protocoles permettant l'obtention de la bis(2-éthylhexyl) amine optiquement pure.

A partir des voies de synthèse optimisées, les di-alkylamines **2 (*S,S*)**, **(*R,R*)** et **(*S,R*)** ont pu être isolées et engagées dans une dernière étape d' amidification. Ce couplage est réalisé avec le chlorure de butyryle pour obtenir le monoamide **DEHBA 1.** Cette réaction d'amidification a été validée sur l'amine **2** « en mélange de stéréoisomères » commerciale et a été mis en œuvre sur les molécules avec une chiralité contrôlée.

L'option choisie a été la voie indirecte mettant en jeu un chlorure d'acyle et une base inorganique le K_2CO_3. Le composé recherché est obtenu avec un rendement de 80 %.

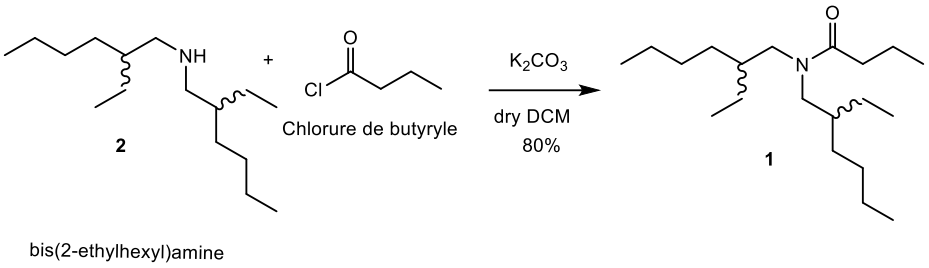


Figure 81 : Amidification par voie indirecte de la bis-(2-éthylhexyl)amine.

Afin de vérifier la pureté des molécules synthétisées, et pour le composé en mélange de stéréoisomères, différentes analyses ont été réalisées.

Les analyses RMN ^{1}H ont permis de déterminer rapidement la conversion, le rendement et la pureté du produit obtenu.

Comme le montre la Figure 82, les spectres RMN ^{1}H des deux diastéréoisomères du DEHBA sont identiques, on remarque que les produits synthétisés sont purs.

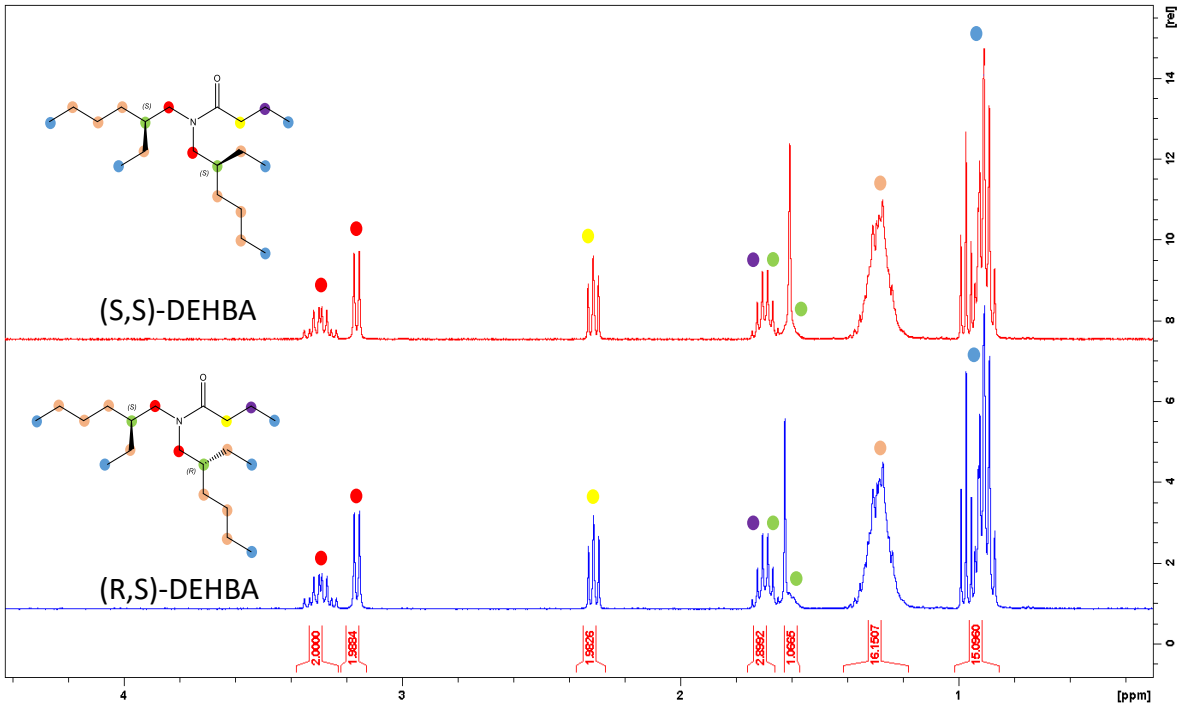


Figure 82 : Spectres RMN ^{1}H des molécules (S,S)-DEHBA et (R,S)-DEHBA.

Les RMN ^{1}H des diastéréoisomères S,S et R,S du DEHBA obtenues ont été comparées à la RMN ^{1}H du DEHBA en mélange de stéréoisomères. Comme le montre la Figure 83, les trois analyses sont quasiment identiques. Le déplacement chimique est similaire pour chacun des pics. Cependant, une différence peut être observée sur le multiplet correspondant aux -CH_2 en position alpha de l'atome d'azote. On remarque que le multiplet du DEHBA mélange de stéréoisomères possède beaucoup plus de signaux que les deux diastéréoisomères seuls. L'environnement du proton est différent du fait de la configuration de la molécule, on observe donc ainsi une différence dans les signaux de résonance. Pour le composé mélange de stéréoisomères par exemple un proton en alpha de l'amine verra des protons voisins dans les deux configurations (R et S). Tandis que ce même proton porté par l'un des diastéréoisomères ne verra les protons voisins que dans une seule configuration (R ou S).

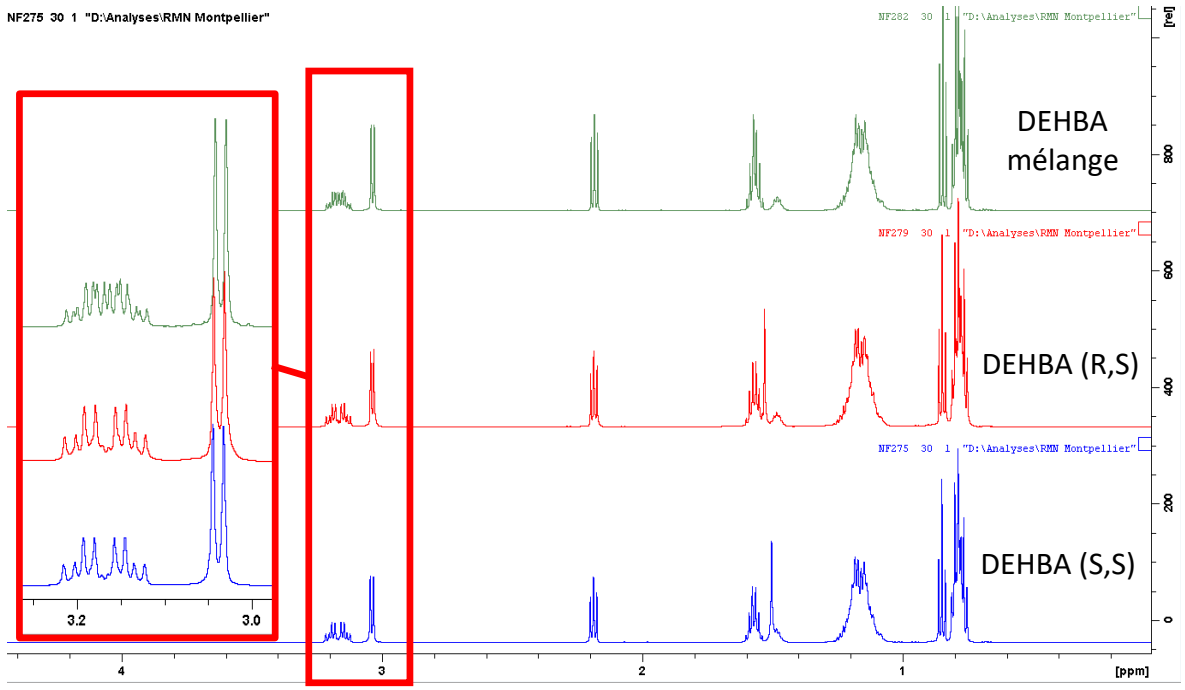


Figure 83 : Comparaison des signaux RMN ^{1}H du DEHBA mélange de stéréoisomères avec ceux des diastéréoisomères R,S et S,S purs.

En plus des analyses RMN ^{1}H, une détermination plus approfondie de la pureté de la molécule est nécessaire pour pouvoir affirmer que les molécules sont éligibles pour les tests d'extraction. Pour le confirmer, une analyse par GC-MS ainsi qu'une analyse par spectrométrie de masse haute résolution (HRMS) ont été réalisées (Figure 84).

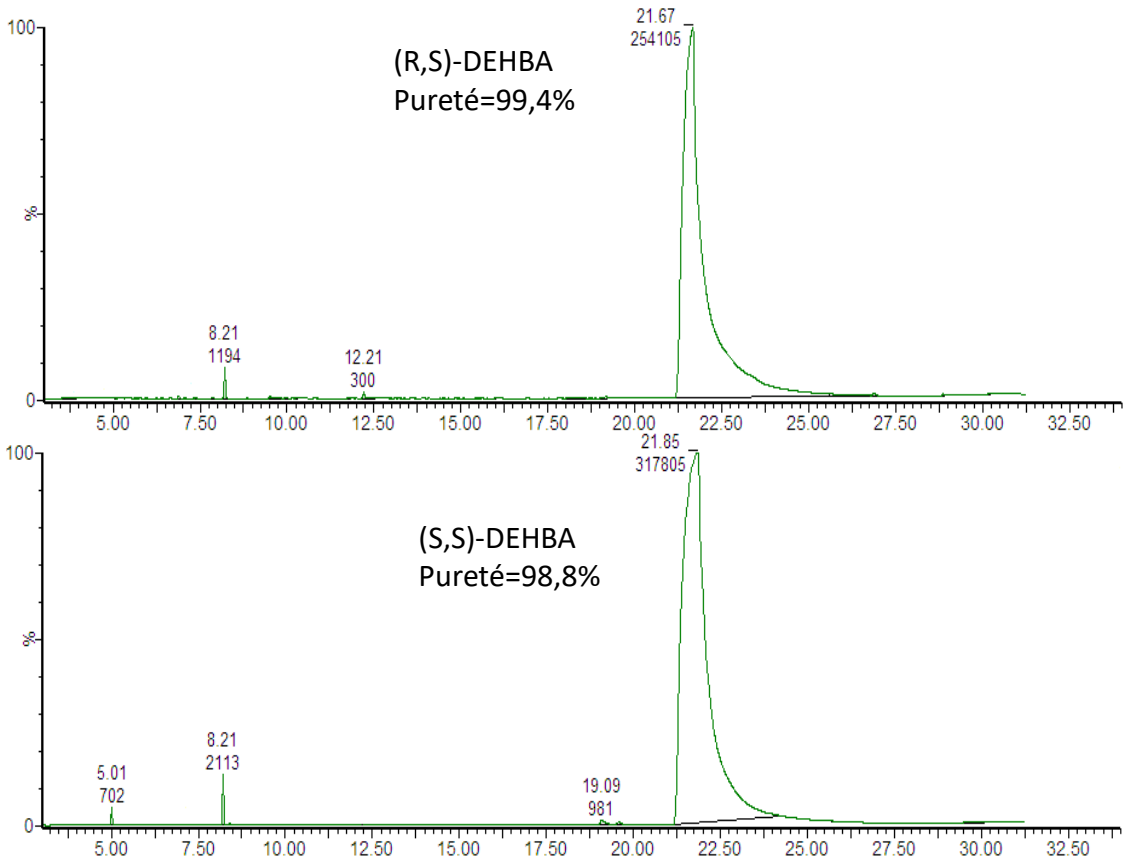


Figure 84 : Spectres de chromatographie gaz des composés (R,S)-1 et (S,S)-1.

Les chromatogrammes obtenus confirment que les produits synthétisés sont éligibles pour être utilisés lors des tests d'extraction. Les deux composés synthétisés ont une pureté supérieure à 98 %. Des analyses par spectrométrie de masse HRMS ont permis de confirmer les produits obtenus sont bien ceux souhaités (Figure 85).

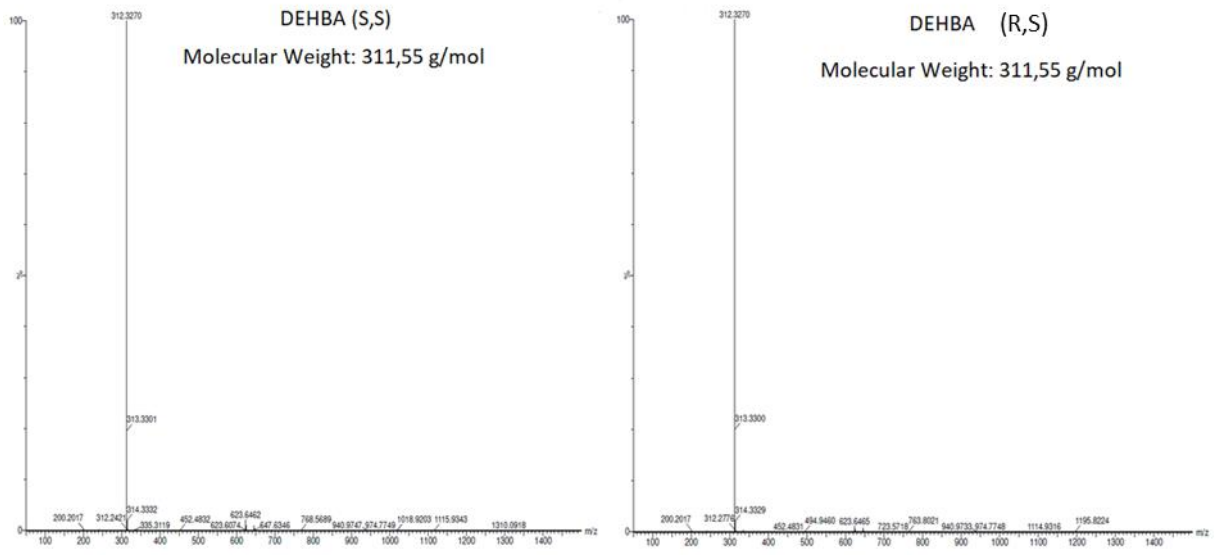


Figure 85 : Spectres de masse haute résolution (HRMS) en mode positif obtenus pour les diastéréoisomères (S,S)-1 et (R,S)-1.

Pour ces molécules, les mesures HRMS ont été faites en mode positif. Un m/z expérimental de 312,3266 a été obtenue pour les deux molécules analysées, ce qui correspond parfaitement aux données du DEHBA en mode positif (m/z = 312,3268). Cela permet d'affirmer que les produits obtenus sont bien les molécules de DEHBA avec une composition élémentaire trouvée de 100 % (Annexe XIV).

Les RMN ^{1}H en température sur les deux diastéréoisomères ont été réalisées (Annexe XIV) aux mêmes températures que les mesures sur le composé en mélange de stéréoisomères. Le but de ces analyses est de vérifier si la température permet la différenciation des deux diastéréoisomères en bloquant les conformations de chacune des molécules, dans des positions différentes. Aucune différence entre les spectres n'a été observée.

Une fois la pureté de la molécule obtenue, des analyses pour la détermination de la pureté optique des molécules a été réalisées. La polarimétrie (Tableau 8), montre des pouvoirs spécifiques opposés pour les deux énantiomères **(*S,S*)-1** et **(*R,R*)-1,** et un pouvoir spécifique nul pour la molécule **(*R,S*)-1**, comme attendu puisqu'il s'agit d'un composé méso.

Tableau 8 : Résultats des mesures par polarimétrie pour les différents isomères du DEHBA synthétisés.

Molécule	[α] (°.g^{-1}.mL,dm^{-1})
(*S,S*)-1	-0,41
(*R,R*)-1	+0,37
(*R,S*)-1	-0,08

Le calcul de l'excès énantiomérique par polarimétrie n'est pas possible. Comme décrit dans l'Équation 6, des données bibliographiques sur le pouvoir rotatoire spécifique de la molécule sont nécessaires pour réaliser ce calcul. Cependant ces composés n'ont encore jamais été synthétisés donc analysés, ce qui explique que ces données ne sont pas disponibles. En revanche, les précurseurs réactionnels utilisés lors de la synthèse de ces produits ont tous une pureté optique supérieure à 95%, il est donc possible d'affirmer que les produits obtenus ont une pureté optique supérieure à 90%.

II.7. Conclusion

Deux voies de synthèses ont été retenues pour obtenir l'alcool énantiopur **(*R*)-3** et **(*S*)-3** : la première utilisant un auxiliaire chiral et la seconde mettant en jeu une recristallisation stéréosélective. Certaines autres voies d'obtention ont été testées mais par manque de temps n'ont pas pu être approfondies.

Après optimisation des étapes de réaction, il est possible d'obtenir les analogues bromé **6** et azoture **5** directement à partir de l'alcool **3** sans avoir à passer par un intermédiaire réactionnel.

La réaction pour obtenir la di-alkylamine **2** a été améliorée. La nature du chauffage utilisé a été changée ainsi que le solvant mis en jeu, afin de former un minimum de sous-produits de réaction.

Les étapes réactionnelles sont illustrées dans le schéma réactionnel ci-dessous (Figure 86) :

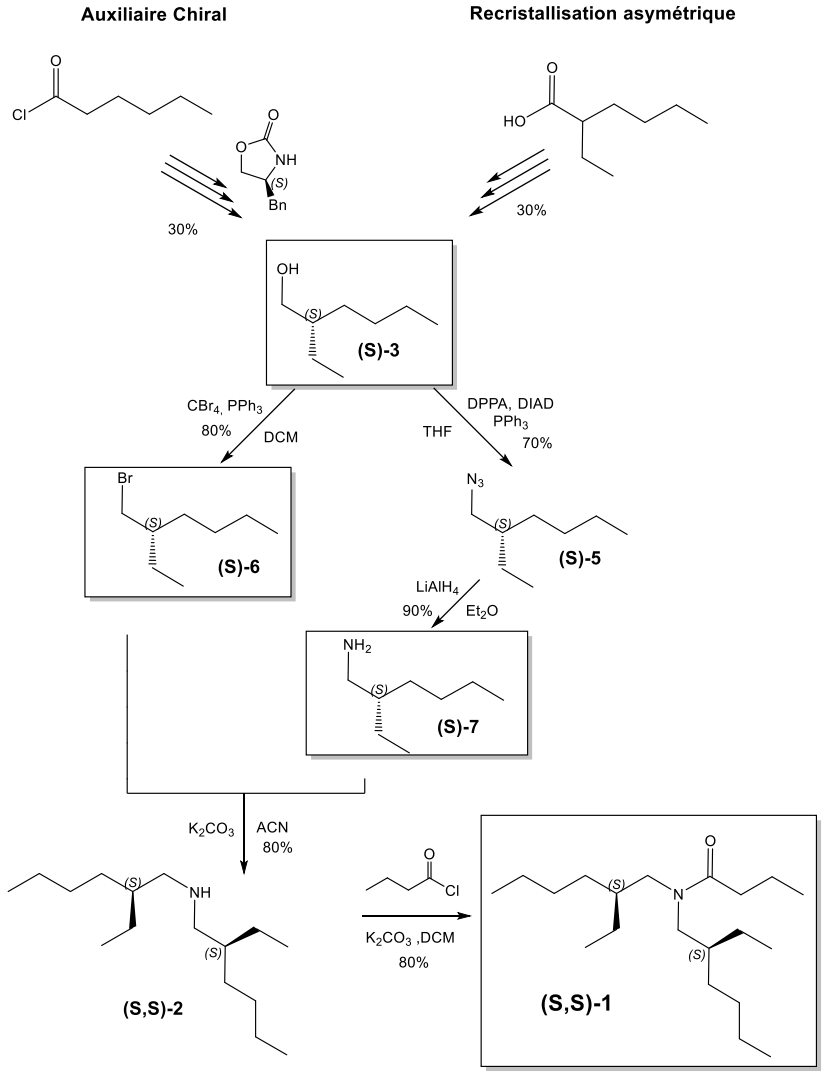


Figure 86 : Schéma de la synthèse totale après l'optimisation des différentes étapes réactionnelles (exemple pour la synthèse de (S,S)-1).

Pour les deux voies de synthèses, avec l'auxiliaire chiral et par recristallisation, un rendement global d'environ 7 % est obtenu.

Tous les produits synthétisés lors des différentes étapes, ont été analysés par :

- RMN ^{1}H et ^{13}C pour vérifier la pureté des produits,
- Polarimétrie pour confirmer la configuration absolue de la molécule synthétisée,
- GC-MS chirale lorsque cela est possible.

Toutes les analyses sont présentées en détail en Annexe VI - Annexe XIV.

Les énantiomères **(*R*)-3** et **(*S*)-3** ont été obtenus avec des excès énantiomériques supérieurs à 95 %. Les isomères de la molécule de DEHBA **(*S,S*)-1**, **(*R,R*)-1** et **(*R,S*)-1** ont été synthétisés avec des ee également supérieurs à 95 % , en considérant que, lors des réactions

de fonctionnalisation le carbone asymétrique n'a pas subi de changement stéréochimique. En effet, la conservation de l'ee a pu être vérifiée sur les intermédiaires réactionnels comme sur le dérivé bromé ou amine. Leur pouvoir rotatoire spécifique a été mesuré par polarimétrie. Les résultats obtenus sont respectivement de (-0,41), (+0,37) et (-0,08) $g^{-1}.mL.dm^{-1}$ pour le **(*S*,*S*)** **(*R*,*R*)** et **(*R*,*S*)**. Comme prévu, les deux énantiomères **(*S*,*S*)** et **(*R*,*R*)** de la molécule ont des pouvoirs rotatoires de signes opposés et la forme méso synthétisée possède un pouvoir spécifique nul.

Afin de pouvoir réaliser les tests d'extraction, une quantité importante de produit est nécessaire, environ 2 g pour chaque isomère. A titre d'exemple, la synthèse par recristallisation nécessite 60 g de réactifs de départ pour finalement obtenir 1 g de DEHBA optiquement pur.

Deux années d'études ont été dédiées à la mise en place des protocoles de synthèses, leurs optimisations, et finalement à la synthèse du produit en quantité suffisante pour les tests d'extraction sur une solution active réelle.

Pour la suite de l'étude, seul un énantiomère (**(*S*,*S*)-1**), une forme méso (**(*R*,*S*)-1**) et le mélange de stéréoisomères ont été utilisés pour les tests d'extraction.

Bibliographie Chapitre II:

66. Montalbetti, C. & Falque, V. ***Amide bond formation and peptide coupling***. *Tetrahedron* **61**, 10827–10852 (2005).

67. Han, S. Y. & Kim, Y. A. ***Recent development of peptide coupling reagents in organic synthesis***. *Tetrahedron* **60**, 2447–2467 (2004).

68. El-Faham, A. & Albericio, F. ***Peptide Coupling Reagents, More than a Letter Soup***. *Chem. Rev* **111**, 6557–6602 (2011).

69. Bachem group. ***Coupling Reagents***. *Bachem* (2011).

70. Bachem group. ***Coupling reagents***. *Bachem* 1–15 (2011) doi:10.5840/radphilrev201491622.

71. Flack, H. D. & Bernardinelli, G. ***The Use of X-ray Crystallography to Determine Absolute Configuratio***. *Chirality* **20**, 681–690 (2008).

72. Larpent, C. & Chasseray, X. ***Optically active surfactants - I - the first synthesis and properties of sodium bis [(S)] ethyl-2-hexyl] sulfosuccinates ('aerosal ot')***. *Tetrahedron* **48**, 3903–3914 (1992).

73. Grenier, C. R. G.;George, S. J.;Joncheray, T. J.;Meijer, E. W. & Reynolds, J. R. ***Chiral ethylhexyl substituents for optically active aggregates of π-conjugated polymers***. *J. Am. Chem. Soc.* **129**, 10694–10699 (2007).

74. Miura, M.;Toriyama, M. & Motohashi, S. ***Novel synthesis of optically active 2-ethylhexanoic acid, 2-ethylhexanol, and 2-ethylhexylamine via the asymmetric favorskii rearrangement***. *Synth. Commun.* **36**, 259–264 (2006).

75. Zerdan, R. B.;Shewmon, N. T.;Zhu, Y.;Mudrick, J. P.;Chesney, K. J.;Xue, J. & Castellano, R. K. ***The Influence of Solubilizing Chain Stereochemistry on Small Molecule Photovoltaics***. *Adv. Funct. Mater.* **24**, 5993–6004 (2014).

76. Evans, D. A.;Ennis, M. D. & Mathre, D. J. ***Asymmetric Alkylation Reactions of Chiral Imide Enolates. A Practical Approach to the Enantioselective Synthesis of a-Substituted Carboxylic Acid Derivatives***. *J. Am. Chem. Soc.* **104**, 1735–1737 (1982).

77. Myers, A. G.;Yang, B. H.;Chen, H.;McKinstry, L.;Kopecky, D. J. & Gleason, J. L. ***Pseudoephedrine as a practical chiral auxiliary for the synthesis of highly enantiomerically enriched carboxylic acids, alcohols, aldehydes, and ketones***. *J. Am. Chem. Soc.* **119**, 6496–6511 (1997).

78. Gröst, C.;Gräber, M.;Hell, M. & Berg, T. ***Synthesis and biochemical evaluation of highly enantiomerically pure (R,R)- and (S,S)-alexidine***. *Bioorganic Med. Chem.* **21**, 7357–7363 (2013).

79. Noyori, R. & Takaya, H. ***BINAP: An Efficient Chiral Element for Asymmetric Catalysis***. *Acc. Chem. Res.* **23**, 345–350 (1990).

80. Takaya, H.;Ohta, T.;Sayo, N.;Kumobayashi, H.;Akutagawa, S.;Inoue, S.;Kasahara, I. & Noyori, R. ***Enantioselective Hydrogenation of Allylic and Homoallylic Alcohols***. *J. Am. Chem. Soc.* **109**, 1596–1597 (1987).

81. R. Noyori. ***Asymmetric hydrogenation***. *Acta Chem. Scand.* **50**, 380–390 (1996).

82. Lubell, W. D.;Kitamura, M. & Noyori, R. ***Enantioselective synthesis of β-amino acids based on BINAP-ruthenium(II) catalyzed hydrogenation***. *Tetrahedron: Asymmetry* **2**, 543–554 (1991).

83. Ohta, T.;Ikegami, H.;Miyake, T. & Takaya, H. ***BINAP-Ru(II) and BINAP-Rh(I)-catalyzed asymmetric hydrogenation of olefins without heteroatom-functionalities***. *J. Organomet. Chem.* **502**, 169–176 (1995).

84. Denton, R. M.;An, J.;Adeniran, B.;Blake, A. J.;Lewis, W. & Poulton, A. M. ***Catalytic Phosphorus(V)-Mediated Nucleophilic Substitution Reactions: Development of a Catalytic Appel Reaction***. *J. Org. Chem.* **76**, (2011).

85. Abdugadar, A. A. ***Activation of Alcohols Toward Nucleophilic Substitution: Conversion of Alcohols to Alkyl Halides***. (University of Northern Colorado, 2012).

86. Scott, J. P.;Alam, M.;Bremeyer, N.;Goodyear, A.;Lam, T.;Wilson, R. D. & Zhou, G. ***Mitsunobu Inversion of a Secondary Alcohol with Diphenylphosphoryl azide. Application to the Enantioselective Multikilogram Synthesis of a HCV Polymerase Inhibitor***. *Org. Process Res. Dev* **15**, 1116–1123 (2011).

87. Hilary, B.;Shon, B.;Howard, B.;CEE, V. & Nagasree, C. ***Pyrazole amide derivative***. (2015).

88. Shioiri, T. ***Contribution Diphenyl Phosphorazidate (DPPA) – More Than Three Decades Later***.

89. Hughes, D. L. ***The Mitsunobu Reaction - Review***. *Organic Reactions* vol. 42 335–395 (1992).

90. Corey, E. J. & Link, J. O. ***A General, Catalytic, and Enantioselective Synthesis of a-Amino Acids***. *J. Am. Chem. Soc.* **114**, 1906–1908 (1992).

91. Boyer, J. H. ***Reduction of Organic Azides to Primary Amines with Lithium Aluminum Hydride***. *J. Am. Chem. Soc.* **73**, 5865–5866 (1951).

92. Rolla, F. ***Sodium Borohydride Reactions under Phase-Transfer Conditions: Reduction of Azides to Amines***. *J. Org. Chem.* **47**, 4327–4329 (1982).

93. Ranu, B. C.;Sarkar, A. & Chakraborty, R. ***Reduction of Azides with Zinc Borohydride***. *J. Org. Chem.* **59**, 4114–4116 (1994).

94. Monguchi, Y. & Sajiki, H. ***Reduction of azides***. *Sci. Synth.* **6**, 353–374 (2018).

95. Staudinger, H. & Hauser, E. ***Über neue organische Phosphorverbindungen IV Phosphinimine***. *Helv. Chim. Acta* **4**, 861–886 (1921).

96. Tian, W. Q. & Wang, Y. A. ***Mechanisms of Staudinger reactions within density functional theory***. *J. Org. Chem.* **69**, 4299–4308 (2004).

97. Vaultier, M.;Knouzi, N. & Carrié, R. ***Reduction d'azides en amines primaires par une methode generale utilisant la reaction de staudinger***. *Tetrahedron Lett.* **24**, 763–764 (1983).

98. Corey, E. J. & Helal, C. J. ***Reduction of Carbonyl Compounds with Chiral Oxazaborolidine Catalysts: A New Paradigm for Enantioselective Catalysis and a Powerful New Synthetic Method***. *Angew. Chemie Int. Ed.* **37**, 1986–2012 (1998).

99. Corey, E. J.;Bakshi, R. K.;Shibata, S.;Chen, C. pin & Singh, V. K. ***A Stable and Easily Prepared Catalyst for the Enantioselective Reduction of Ketones: Applications to Multistep Syntheses***. *J. Am. Chem. Soc.* **109**, 7925–7926 (1987).

100. Stepanenko, V.;Ortiz-Marciales, M.;Correa, W.;De Jesús, M.;Espinosa, S. & Ortiz, L. ***Highly enantioselective carbonyl reduction with borane catalyzed by chiral***

spiroborate esters derived from chiral 1,2-aminoalcohols. *Tetrahedron Asymmetry* **17**, 112–115 (2006).

101. Matsuo, J.;Kozai, T.;Nishikawa, O.;Hattori, Y. & Ishibashi, H. ***Oxazaborolidine-Catalyzed Enantioselective Reduction of alpha-Methylene Ketones to Allylic Alcohols***. *J. Org. Chem.* **73**, 6902–6904 (2008).

102. Kim, J.;Suri, J. T.;Cordes, D. B. & Singaram, B. ***Asymmetric reductions involving borohydrides: A practical asymmetric reduction of ketones mediated by (L)-TarB-NO 2 : A chiral Lewis acid***. *Org. Process Res. Dev.* **10**, 949–958 (2006).

103. Iranpoor, N.;Firouzabadi, H.;Akhlaghinia, B. & Nowrouzi, N. ***Conversion of Alcohols, Thiols, and Trimethysilyl Ethers to Alkyl Cyanides Using Triphenylphosphine/ 2,3-Dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone/n-Bu4NCN***. *J. Org. Chem* **69**, 2562–2564 (2004).

104. Corey, E. J. & Helal, C. J. ***Remarkable advances in catalytic methods for enantio-selective synthesis of chiral organic molecules have chemistry . Great progress has been made not only in Reduction of Carbonyl Compounds with Chiral Oxazaborolidine Catalysts : A New Paradigm for Enan***. *Angew. Chemie Int. Ed.* **37**, 1986–2012 (1998).

105. Iranpoor, N.;Firouzabadi, H.;Nowrouzi, N. & Khalili, D. ***Selective mono- and di-N-alkylation of aromatic amines with alcohols and acylation of aromatic amines using Ph3P/DDQ***. *Tetrahedron* **65**, 3893–3899 (2009).

106. Bhattacharyya, S.;Pathak, U.;Mathur, S.;Vishnoi, S. & Jain, R. ***Selective N-alkylation of primary amines with R-NH2·HBr and alkyl bromides using a competitive deprotonation/protonation strategy***. *R. Soc. Chem.* **4**, 18229–18233 (2014).

107. Srivastava, S. K.;Chauhan, P. M. S. & Bhaduri, A. P. ***A novel strategy for N-alkylation of primary amines+***. *Synth. Commun.* **29**, 2085–2091 (1999).

CHAPITRE III : Influence de la stéréochimie du DEHBA lors de l'extraction de métaux.

III. INFLUENCE DE LA STEREOCHIMIE DU DEHBA LORS DE L'EXTRACTION DE METAUX. .129

III.1. PROTOCOLE DE MANIPULATION. 129

III.1.1. Préparation de la phase extractante..... 129

III.1.2. Procédure de détermination des coefficients de distribution..... 130

III.1.3. Démarche à suivre pour l'étude de la spéciation. 132

III.2. TESTS D'EXTRACTION 132

III.2.1. Rappel des conditions d'extraction 132

III.2.2. Données bibliographiques : Co-extraction U/Pu dans l'acide nitrique..... 132

III.2.3. Tests d'extraction sur le mélange de stéréoisomères. 135

III.3. TESTS D'EXTRACTION SUR LES DIASTEREOISOMERES DU DEHBA..... 137

III.3.1. Tests d'extraction..... 137

III.3.2. Données bibliographiques : Spéciation des espèces présentes en phase organique 141

III.4. ETUDE DE LA SPECIATION DES COMPLEXES OBTENUS..... 147

III.4.1. Etude de la spéciation du mélange de stéréoisomères 147

III.4.2. Spéciation des espèces mises en jeu pour les diastéréoisomères du DEHBA 148

III.5. CONCLUSION 152

III. Influence de la stéréochimie du DEHBA lors de l'extraction de métaux.

Les diastéréoisomères (S,S) et (R,S) du DEHBA ainsi que la molécule en mélange de stéréoisomères sont été synthétisés avec des puretés supérieures à 98 %, et testés dans le procédé d'extraction de l'uranium et du plutonium.

Le DEHBA en mélange de stéréoisomères de référence, a d'abord été testé afin de déterminer le coefficient de distribution ainsi que le facteur de séparation vis-à-vis de l'uranium (U) et du plutonium (Pu). Les tests d'extraction sont effectués par contact entre deux phases aqueuses à deux concentrations différentes en HNO_3 (0,5 M et 4 M) contenant l'U et le Pu. Cette expérience a été répétée trois fois afin d'évaluer les performances et la répétabilité des mesures.

Les deux diastéréoisomères (S,S) et (R,S) de la molécule de DEHBA sont ensuite étudiés dans les mêmes conditions que la molécule en mélange de stéréoisomères. Les coefficients de distribution obtenus sont comparés à la molécule de référence de manière à évaluer l'influence éventuelle de la stéréochimie de l'extractant. Des analyses préliminaires de la spéciation des complexes extractant-métal par UV-Visible ont été mises en œuvre pour vérifier si les complexes formés sont identiques pour chaque isomère.

III.1. Protocole de manipulation.

III.1.1. *Préparation de la phase extractante*

Afin de pouvoir comparer les composés étudiés, les conditions opératoires seront identiques pour tous les essais. La concentration en ligand dans la phase organique est fixée à 1,2 M dans le TPH (Tétra-Propylène Hydrogéné).

La concentration des ligands est vérifiée par des dosages potentiométriques, à l'aide d'un potentiomètre Metrohm. Pour ces dosages, la solution titrante est de l'acide

perchlorique à 0,1 M dans de l'anhydride acétique. Une incertitude maximale de 3 % reste acceptable sur la concentration finale en ligand.

Les amides sont des bases très faibles où le doublet de l'azote est délocalisé sur plusieurs atomes. La protonation s'effectue de préférence sur l'atome d'oxygène[108]. L'acide acétique a été choisi comme solvant lors de cette titration. Il permet d'exalter les propriétés polaires basiques de l'amide dissoute, tandis qu'il affaiblit la polarité acide. Les résultats obtenus lors des titrations, regroupés dans le Tableau 9, permettent de valider la concentration de l'extractant avant de réaliser les tests d'extractions.

Tableau 9 : Exemple de calcul de concentration en ligand en utilisant le dosage par potentiométrie.

Molécule	Veq (mL)	[C] (mol/L)	$[C]_{moy}$ (mol/L)	$[C]_{cible}$ (mol/L)	% erreur
DEHBA mélange	0,2381	1,1905	1,176	1,2	2,0
	0,2323	1,1615			

III.1.2. *Procédure de détermination des coefficients de distribution.*

Lors des tests d'extraction, les concentrations en métaux à extraire sont fixées à 10 $g.L^{-1}$ pour l'uranium et à environ 0,2 $g.L^{-1}$ pour le plutonium, de manière à simuler les solutions issues du traitement du combustible.

Pour réaliser ces tests, un pré-équilibre est requis. La phase organique est mise en contact avec une solution d'acide nitrique pour éviter l'extraction de l'acide lors des tests et fausser les résultats obtenus.

Les manipulations sur les éléments radioactifs sont réalisées au CEA Marcoule, sur l'installation nucléaire de base ATALANTE. Le Laboratoire de Conception et d'Intégration des procédés de Séparation (LCIS), possède des boites à gants dédiées aux expérimentations sur échantillons liquides dans lesquelles nos essais de co-extraction des éléments U(VI) et Pu(IV) sont effectués.

La phase organique est mise en contact avec un volume équivalent de phase aqueuse contenant les radionucléides (U et Pu). Les deux phases sont ensuite mises sous agitation pendant 30 min à 25 °C, puis séparées par centrifugation pendant quelques minutes.

Les deux phases, organique et aqueuse, sont analysées par spectroscopie alpha. L'activité en Pu mesurée dans chacune des phases permet de déterminer la concentration en plutonium de chaque phase.

Pour doser l'uranium dans la solution, une partie de la phase organique est prélevée et mise en contact avec une solution de HNO_3 0,01M. Cette étape permet de désextraire les métaux et de pouvoir analyser les phases aqueuses par ICP-AES.

La détermination des incertitudes de mesures est liée à l'utilisation des appareils utilisés. Une incertitude de 5 % est donnée pour les résultats obtenus par ICP-AES, et 10 % pour ceux obtenus en spectroscopie alpha. Le facteur de séparation correspond au ratio des coefficients de distribution de chaque métal, le calcul d'incertitude associé est issu de l'Équation 9 suivante :

Équation 9 : Equation du calcul d'incertitude sur les résultats des facteurs de séparation U/Pu.

$$\left(\frac{\Delta FS_{U/Pu}}{FS_{U/Pu}}\right)^2 = \left(\frac{\Delta D_U}{D_U}\right)^2 + \left(\frac{\Delta D_{Pu}}{D_{Pu}}\right)^2$$

$$\Rightarrow \quad \Delta FS_{U/Pu} = \sqrt{\left(\frac{\Delta D_U}{D_U}\right)^2 + \left(\frac{\Delta D_{Pu}}{D_{Pu}}\right)^2} \times FS_{U/Pu}$$

Après chaque extraction, un bilan massique est réalisé sur les deux métaux avec une incertitude de ± 5 % autorisée. Ce calcul est réalisé suivant l'Équation 10:

Équation 10 : Equation générale du bilan massique d'un métal M.

$$Bilan\ M\ \% = \frac{C_M^{aq,eq} V_{aq} + C_M^{org,eq} V_{org}}{C_M^{aq,initial} V_{aq}} \times 100$$

Ce bilan est défini par le ratio de la concentration totale du métal M mesurée à l'équilibre sur la concentration de ce même métal dans la solution initiale.

Un dosage des phases aqueuses, après extraction, est réalisé par potentiométrie en utilisant une solution de NaOH 0,1 M dans une solution d'oxalate d'ammonium saturée. Cette

opération permet de vérifier que l'acide n'a pas été extrait et que la seule entité extraite est bien le métal visé.

III.1.3. *Démarche à suivre pour l'étude de la spéciation.*

L'étude de la spéciation a été réalisée grâce au signal UV-Visible du complexe formé lors de l'extraction. Pour cela, une concentration plus importante en cation est nécessaire. Au préalable, des solutions aqueuses de concentrations de 200 $g.L^{-1}$ et 30 $g.L^{-1}$ respectivement d'uranium et de plutonium ont été préparées, et testées indépendamment.

III.2. Tests d'extraction

III.2.1. *Rappel des conditions d'extraction*

Pour déterminer les performances d'extraction de ligands, les conditions opératoires du procédé PUREX sont utilisées lors des tests.

Le ligand mis en jeu est dilué à 1,2 M dans du tertrapropylène hydrogéné (TPH) et mis en contact avec une phase aqueuse en HNO_3 contenant les métaux à extraire avec des concentrations différentes. Une première phase aqueuse, à forte acidité (HNO_3 4 M), est soumise à la co-extraction de l'uranium et du plutonium. Une seconde phase aqueuse à 0,5 M en HNO_3 permet de déterminer le facteur de séparation du ligand utilisé pour la séparation sélective du plutonium vis-à-vis de l'uranium.

Ces contacts réalisés, les différentes phases sont diluées. La concentration en métal est déterminée par ICP-AES pour l'uranium et par comptage alpha pour le plutonium. Le détail de la démarche expérimentale est décrit en Annexe V.

III.2.2. *Données bibliographiques : Co-extraction U/Pu dans l'acide nitrique*

Extraction d'acide nitrique par le ligand :

Les ligands amides sont des composés connus pour extraire l'acide nitrique. C'est la raison pour laquelle, un pré-équilibre de phase organique est nécessaire lors des tests d'extraction.

La forme de résonance de la fonction amide accroît l'interaction de ce type de composé avec l'acide. L'extraction de l'acide par le DEHBA (Figure 87) a été étudiée par N. Condamines[5]. Cette étude montre que l'extraction de l'acide est indépendante de la structure de l'amide.

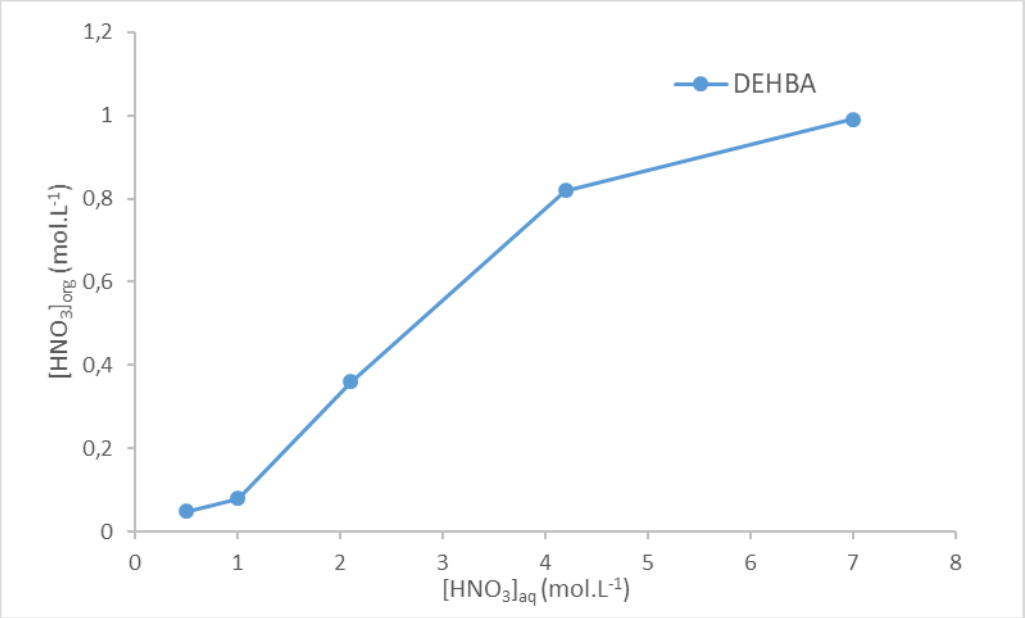


Figure 87 : Isothermes d'extraction de HNO_3 par le DEHBA dilué dans le TPH à 1 M en ligand[5].

Une grande quantité d'acide est extraite par la fonction amide lors des tests d'extraction. Les résultats obtenus, lors d'une extraction faite avec HNO_3 4 M et une concentration en ligand de 1 M, est d'environ 80 % d'acide extrait.

Pour pouvoir utiliser le mélange de stéréoisomères comme référence, il est nécessaire de s'assurer des valeurs des coefficients de distribution et du facteur de séparation de la molécule. Les résultats obtenus sont comparés à ceux publiés dans la littérature et illustrés dans la Figure 88[39].

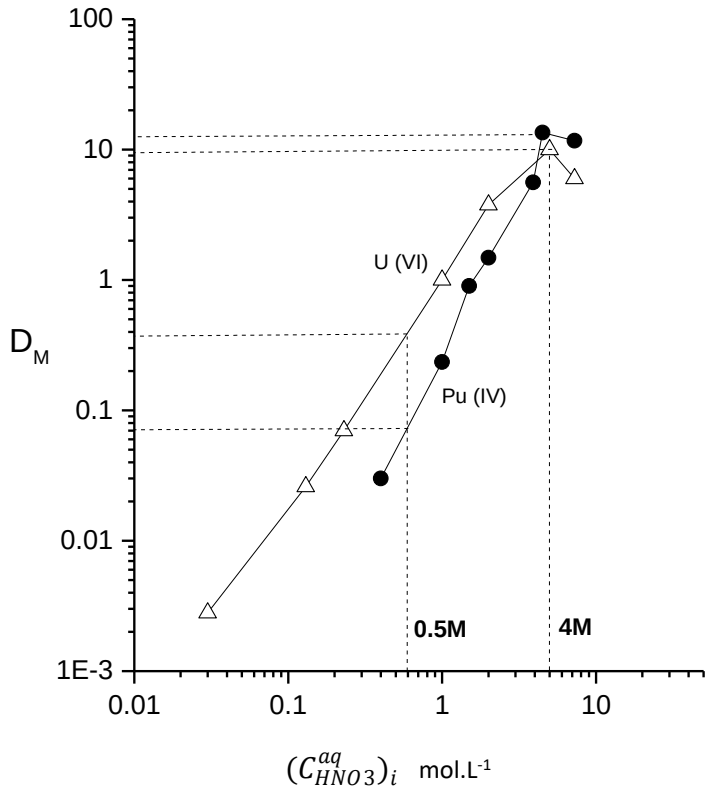


Figure 88 : Coefficients de distribution U(VI) et Pu(IV) en fonction de l'acidité nitrique aqueuse pour l'amide DEHBA dilué 1,01 mol.L^{-1} dans le dodécane [39]

La concentration en ligand utilisée lors de cette expérimentation est inférieure à celle du cahier des charges pour les expérimentations mises en place dans notre étude. Le solvant utilisé pour diluer la molécule extractante est le dodécane. Pour nos tests, la molécule est diluée dans du TPH. Les données graphiques (Figure 88) montrent qu'il est possible de déterminer l'ordre de grandeur des coefficients D_U et D_{Pu} aux concentrations en acide étudiées (Tableau 10) :

Tableau 10 : Coefficients de distribution obtenus pour la molécule de DEHBA à [HNO_3] = 4 M et 0,5 M pour [DEHBA] = 1 M

	4 M	**0,5 M**
D_U	9,9	0,39
D_{Pu}	12,2	0,07

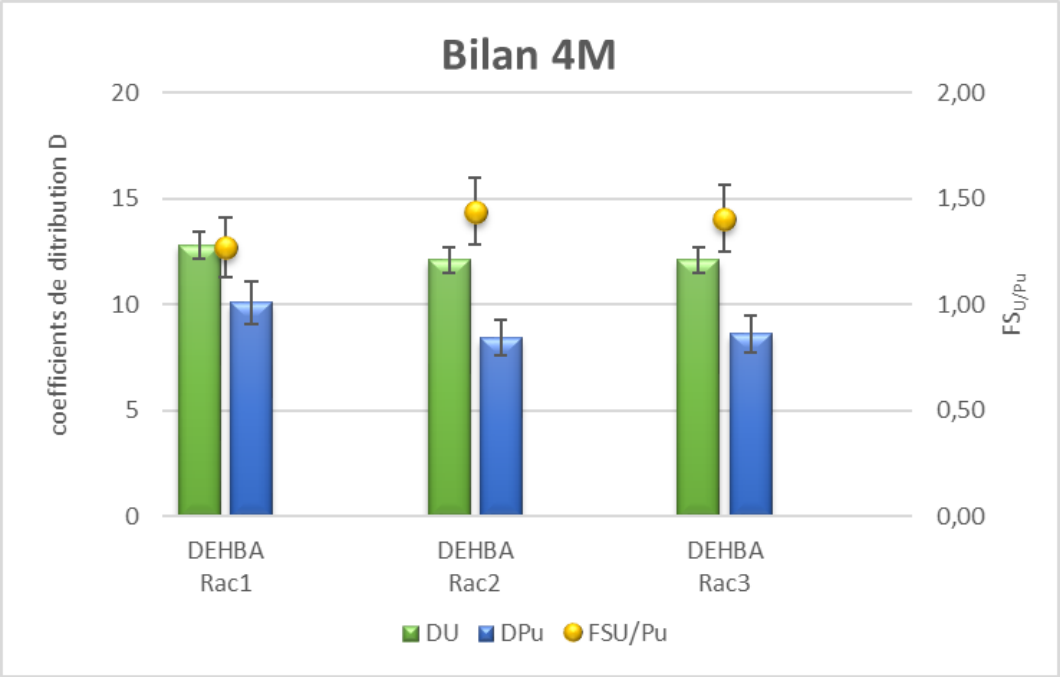
Comme l'extraction de U et/ou Pu se fait selon un mécanisme de solvatation non compensé, l'augmentation des coefficients de distribution en fonction de la concentration en acide nitrique évolue de manière linéaire. Les résultats montrent que l'extraction U/Pu est possible à 4 M en HNO_3 avec des coefficients de distribution de l'ordre de 10. Une désextraction sélective du Pu est réalisable car on observe une différence significative du coefficient de distribution de l'U et du Pu à 0,5 M en HNO_3.

III.2.3. *Tests d'extraction sur le mélange de stéréoisomères.*

La Figure 89 illustre les résultats issus des expérimentations réalisées dans l'installation d'Atalante.

Pour une extraction à une acidité de 4 M, les mesures de D_U sont constantes ainsi que le D_{Pu} avec des valeurs moyennes, respectivement de 12,3 pour l'uranium et 9,0 pour le plutonium. Ces valeurs sont comparées à celle obtenues dans la littérature par *Condamines et al.*[39]. On constate que l'ordre de grandeur des coefficients de distribution est le même et relativement proche, malgré la différence de concentration en ligand mise en jeu et du solvant organique utilisé.

Les valeurs des coefficients de distribution obtenues lors d'une extraction à faible acidité sont similaires à ceux observés dans la littérature. Avec en $D_{U(moy)}$ d'environ 0,47 et un $D_{Pu(moy)}$ de 0,05, ces valeurs seront utilisées comme référence lors des tests d'extraction.



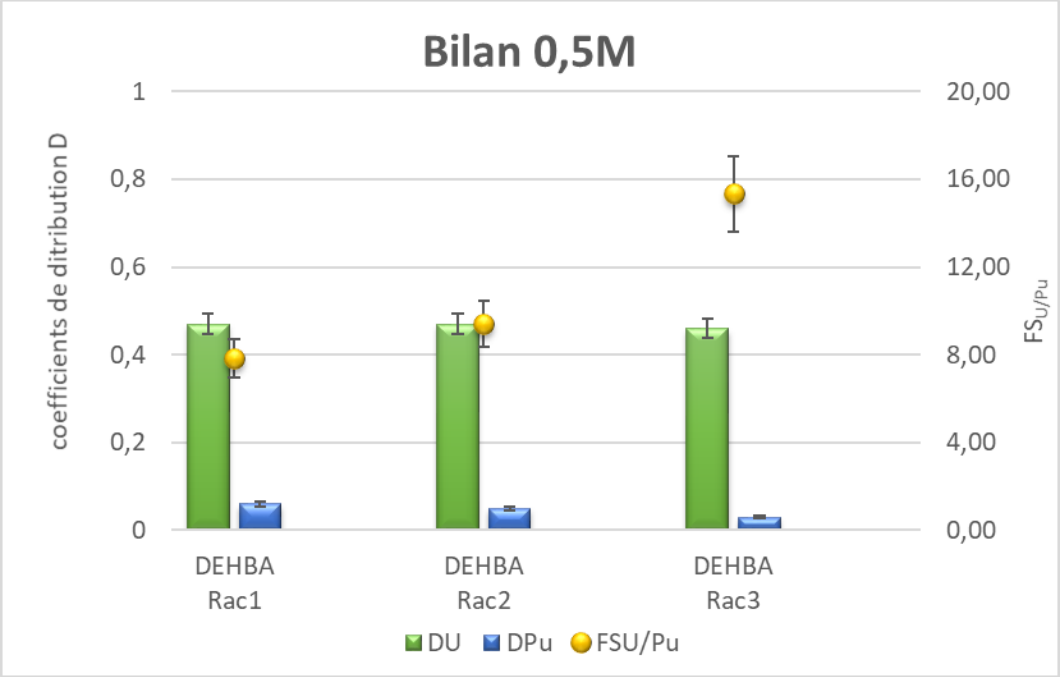


Figure 89 : Coefficients de distribution de l'uranium et du plutonium pour une extraction mettant en jeu le DEHBA en mélange de stéréoisomères ([DEHBA] = 1,2 M ; [HNO_3] = 4 M et 0,5 M).

III.3. Tests d'extraction sur les diastéréoisomères du DEHBA.

Les résultats obtenus sur le DEHBA en mélange de stéréoisomères sont utilisés comme références lors des autres tests, et permettent de vérifier que l'extraction s'est bien déroulée. Des méthodologies de synthèse sont mises en œuvre, et tous les diastéréoisomères du DEHBA ont été synthétisés avec une pureté supérieure à 98 %. Pour cette étude, seules les performances d'extraction du DEHBA (S,S) et du DEHBA (R,S) ont été testées et comparées à celles du DEHBA en mélange de stéréoisomères.

III.3.1. *Tests d'extraction*

Les mêmes conditions expérimentales que précédemment ont été utilisées afin de pouvoir comparer les données obtenues :

- [Ligand] = 1,2 M dans TPH,
- Extractions réalisées à [HNO_3] = 4 M et 0,5 M,
- Température = 25 °C,
- Analyses des différentes phases par ICP-AES et comptage Alpha.

Les résultats obtenus lors de ces tests d'extraction sont présentés dans la Figure 90. Des coefficients de distribution de 12,0 et de 8,2 sont obtenus respectivement pour l'uranium et le plutonium lors de l'extraction à forte acidité. Les résultats obtenus sur l'extraction de la molécule de référence sont similaires à ceux obtenus lors des tests précédents. Les manipulations et les résultats des tests d'extraction sont validés et peuvent être interprétés.

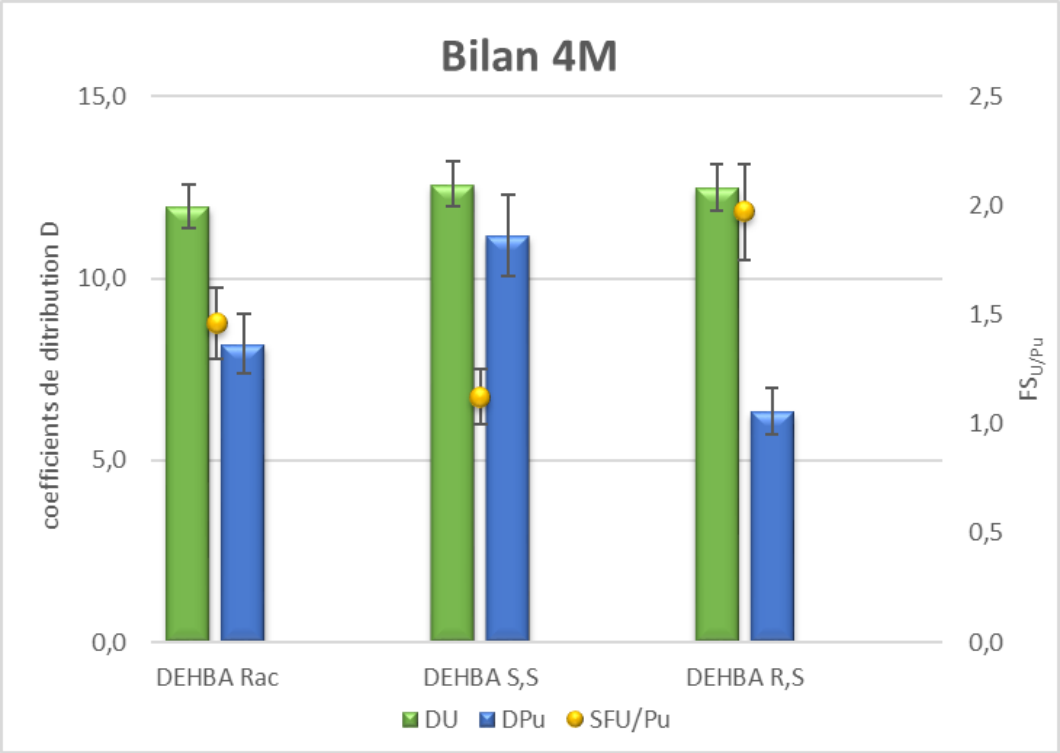


Figure 90 : Coefficients de distribution de l'uranium et du plutonium pour une extraction mettant en jeu le DEHBA mélange, DEHBA (S,S) et DEHBA (R,S) ([Ligand] = 1,2 M ; [HNO_3] = 4 M).

Les coefficients de distribution de l'uranium (D_U) obtenus à forte acidité sont identiques pour chacune des molécules testées. On peut affirmer qu'aucune différence de performances n'est visible entre les diastéréoisomères lors de l'extraction de l'uranium à 4 M en phase aqueuse.

En revanche, les résultats obtenus lors de l'extraction du plutonium sont très différents. Les performances d'extractions des isomères et du monoamide en mélange de stéréoisomères varient, avec des D_{Pu} obtenus pour le DEHBA mélange de 8,2 et pour le DEHBA (S,S) et (R,S), respectivement de 12,0 et de 6,34. Il semblerait donc que le DEHBA (S,S) ait un meilleur pouvoir extractant que le monoamide en mélange de stéréoisomères tandis que le DEHBA (R,S) extrait moins bien le Pu que le mélange. Il est à noter que la valeur obtenue pour le monoamide en mélange de stéréoisomères correspond à peu près à la moyenne des deux coefficients de distribution des diastéréoisomères.

Les coefficients de distributions, déterminés à plus faible acidité (0,5 M HNO_3) pour le monoamide en mélange de stéréoisomères sont de 0,54 pour l'uranium et 0,076 pour le plutonium (Figure 91). Cela confirme les données acquises sur la molécule référence (DEHBA mélange) précédemment.

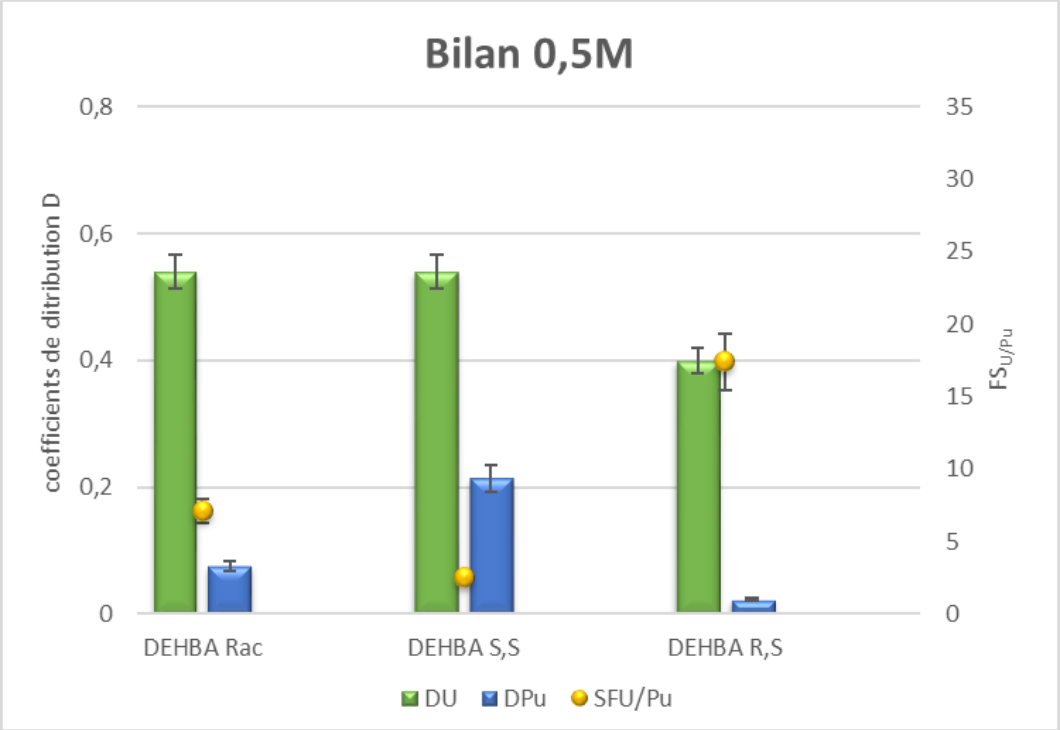


Figure 91 : Coefficients de distribution de l'uranium et du plutonium pour une extraction mettant en jeu le DEHBA mélange, DEHBA (S,S) et DEHBA (R,S) ([Ligand]= 1,2 M ; [HNO_3] = 0,5 M).

A plus faible acidité, les molécules de DEHBA mélange et de DEHBA (S,S) ont un D_U identiques. Pour le DEHBA (R,S) une légère diminution du D_U peut être observée mais reste du même ordre de grandeur. Cette légère variation est également observée entre les valeurs déterminées lors des différents tests d'extraction. Ceci peut être dû aux incertitudes des mesures lors de la quantification et de l'analyse des différentes phases (erreur d'appareillage mais aussi de dilutions). La différence entre les coefficients de distribution peut aussi s'expliquer par un effet de moyenne entre les diastéréoisomères et le mélange de stéréoisomères. Le diastéréoisomère (R,S) extrait moins bien que le diastéréoisomère (S,S) et le mélange de stéréoisomères correspond à la moyenne des deux diastéréoisomères.

Quelle que soit l'acidité, le D_{Pu} varie en fonction des isomères de DEHBA. La valeur du coefficient de distribution du DEHBA (S,S) est quasiment trois fois supérieure à celle obtenue avec le DEHBA mélange. Le DEHBA (R,S) montre une affinité réduite avec le plutonium avec

un D_{Pu} très faible, de seulement 0,023. Encore une fois, le D_{Pu} du DEHBA mélange correspond à peu près à la moyenne des D_{Pu} des diastéréoisomères.

Grâce à l'étude des performances d'extraction de l'U et du Pu, il est possible de montrer et d'étudier les différences de comportement entre le mélange de stéréoisomères du DEHBA et ses deux diastéréoisomères. Dans un premier temps, aucune différence n'a été observée pour l'extraction de l'uranium aux deux concentrations testées. Cependant, ce comportement change suivant le métal extrait. Les résultats de ces tests montrent que les diastéréoisomères de la molécule de DEHBA ont des valeurs de coefficients de distribution différentes pour le plutonium. La valeur du coefficient de distribution (D_{Pu}), lorsque le monoamide en mélange est utilisé, correspond à la moyenne des coefficients de distribution des deux diastéréoisomères, pour les deux concentrations étudiées.

En revanche, cette différence est exacerbée lorsque l'extraction est réalisée à faible acidité. Un facteur de 1,3 est observé sur les performances d'extraction du Pu, entre le monoamide en mélange et les diastéréoisomères à 4 M alors qu'à 0,5 M, et un facteur 3 est obtenu entre les valeurs de coefficients de distribution D_{Pu}.

Le facteur de séparation (FS) est également impacté par la variation des coefficients de distribution. En effet, le facteur de séparation de la molécule en mélange s'élève à 7,1. Alors que celui du DEHBA (S,S) diminue à 2,5 et celui du DEHBA (R,S) augmente jusqu'à 17,4. Le FS étant le ratio des deux coefficients de distribution (D_U/D_{Pu}), la variation est causée par le coefficient de distribution de l'uranium qui reste le même pour chacune des molécules, tandis que celui du plutonium varie significativement suivant le monoamide utilisé (mélange ou diastéréoisomères pur).

Cette expérience a permis de confirmer l'influence de la stéréochimie de la molécule de DEHBA lors de l'extraction. Elle est due à la stéréochimie de la molécule mais aussi au métal extrait. Une différence dans les performances d'extraction est observée mais seulement pour l'extraction du plutonium. Les expériences ont montré qu'un des deux diastéréoisomères extrait mieux que le mélange de stéréoisomères et que l'autre diastéréoisomères extrait moins bien. Le mélange de stéréoisomères a un coefficient de distribution égal à la moyenne de ceux des deux diastéréoisomères. La différence d'extraction entre le mélange de stéréoisomères et ses diastéréoisomères pur est amplifiée lorsque l'extraction a lieu à faible acidité.

Des études complémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre ces phénomènes. Dans un premier temps nous avons essayé d'identifier la nature des complexes obtenus lors de l'extraction avec les différents DEHBA.

III.3.2. *Données bibliographiques : Spéciation des espèces présentes en phase organique*

Différentes méthodes existent pour déterminer la structure des espèces formées en phase organique après extraction :

- La méthode des pentes permet la détermination de la stœchiométrie des complexes extraits en traçant le logarithme du coefficient de distribution du métal étudié en fonction du logarithme de la concentration en ligand libre, présent dans la phase organique. Le nombre de ligands impliqués dans la complexation est indiqué par la pente de la courbe obtenue. Cette méthode donne des résultats assez précis mais ils dépendent fortement du modèle de spéciation du système {ligand / HNO_3 / H_2O} pris en compte pour la correction. De plus cette méthode nécessite une grande quantité de produit.
- L'ESI-MS (spectrométrie de masse à ionisation électrospray) permet la détermination par analyse des phases organiques de la présence des complexes formés. La réelle présence de certaines espèces en phase organique reste à considérer avec précaution. Les espèces sont formées au cours du processus de désolvatation/ionisation causé durant l'analyse par ESI-MS.
- La spectroscopie d'absorption X peut permettre la détermination de la spéciation des complexes. Elle est basée sur l'enregistrement d'un spectre d'absorption des rayons X (par transmission, émission d'électrons ou fluorescence) en fonction de l'énergie du rayonnement incident. L'absorption à haute énergie, correspond à l'EXAFS (Extended X-ray Absorption Fine Structure) et permet d'obtenir des informations sur la structure du complexe analysé. La méthode la plus utilisée pour ce type d'analyse est la méthode par ajustement de spectre expérimental. Cette méthode repose sur la création d'un modèle dont les paramètres, utilisés pour calculer un spectre théorique, sont affinés pour reproduire au mieux le spectre EXAFS obtenu expérimentalement. Cette méthode présente l'avantage de donner des paramètres structuraux primordiaux (distances d'interaction ou nombre de coordination). Toutefois, l'utilisation d'un modèle complexe peut mener à un grand nombre de paramètres variables, conduisant alors à une incertitude non négligeable sur la détermination de la structure.

Cependant cette sonde chimique à l'échelle atomique nécessite des sessions expérimentales sur différentes lignes de lumière des synchrotrons.

- Pour finir, l'analyse UV-Visible sur les phases organiques peut être une méthode d'analyse de la spéciation. Cette technique permet d'obtenir des informations de premier ordre sur les transitions électroniques dans les orbitales des métaux mis en jeu. Ces analyses ont été étudiées en détail sur les monoamides par les chercheurs depuis les années 80, afin de pouvoir certifier la nature des complexes formés lors de l'extraction d'actinides[6,109].

Dans le cas de l'uranium, les approches complémentaires telles que la méthode des pentes et/ou celles de spectrométries ont permis de déterminer que les espèces formées lors de l'extraction d'un métal actinide de degré d'oxydation VI en phase aqueuse nitrique, se résument à un seul complexe formé : $\overline{UO_2(NO_3)_2Amide_2}$. Pour la plupart des monoamides étudiés dans la bibliographie, ce complexe unique est analysé (travaux de *Condamines et al.*[6] et *Rodrigues et al.*[110]) par les différentes méthodes mentionnées précédemment. La Figure 92 illustre les données références obtenues par analyse UV-Vis du DEHBA par *Condamines et al.*[6]. Cette méthode a été utilisée pour comparer les spéciations obtenues lors des tests d'extraction sur les isomères du DEHBA. Les bandes d'absorption de l'uranyle dans la phase organique, trouvées dans la littérature, sont illustrées sur la Figure 92 et seront utilisées comme référence pour déterminer et comparer le type de complexe obtenu.

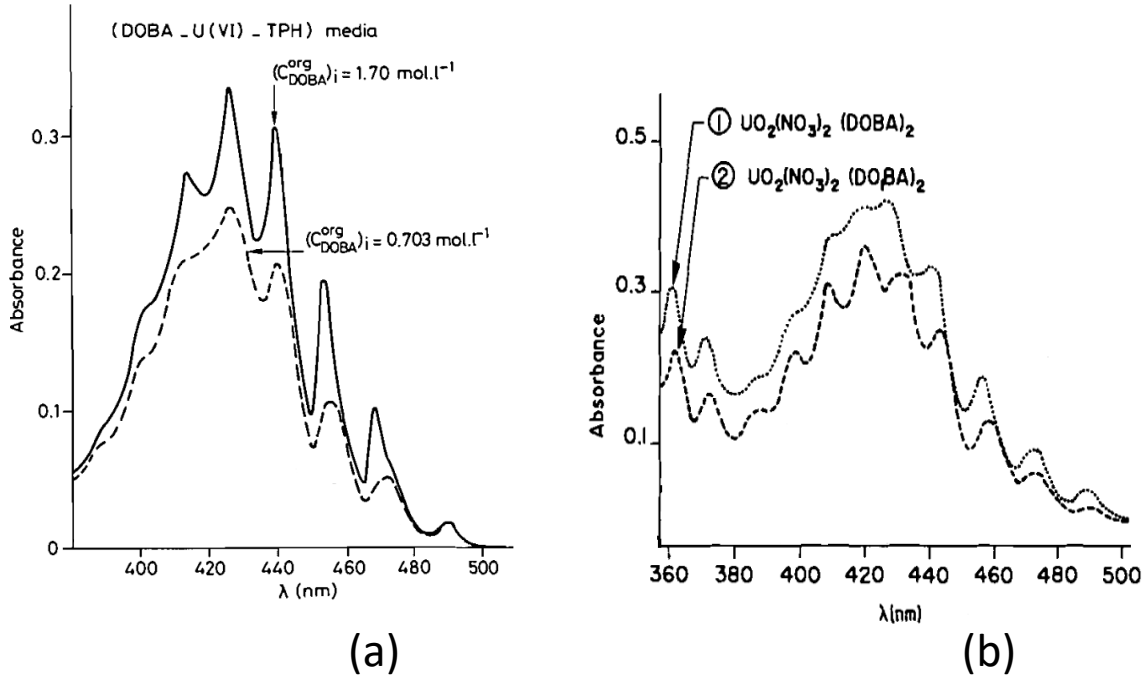


Figure 92 : (a) Spectre UV-Visible du complexe DEHBA-U(VI) dans le TPH en fonction de la concentration en ligand avec [HNO_3] = 5,17 M ;

(b) Spectre UV des complexes DEHBA* ou DEHiBA-U(VI) avec [Ligand] = 0,1 M et [U]=2,40.10^{-2} - 2,54.10^{-2} M [6].

*A noter que lors de cette étude le DEHBA est appelé DOBA.

Pour le plutonium, les espèces formées en phase organique lors de l'extraction sont différentes suivant les extractants utilisés. Lors des études concernant le DEHBA, les trois méthodes citées précédemment ont été utilisées par *Acher et al.*[111] et *Rodrigues et al.*[110] afin de déterminer la spéciation exacte des complexes formés (Figure 93).

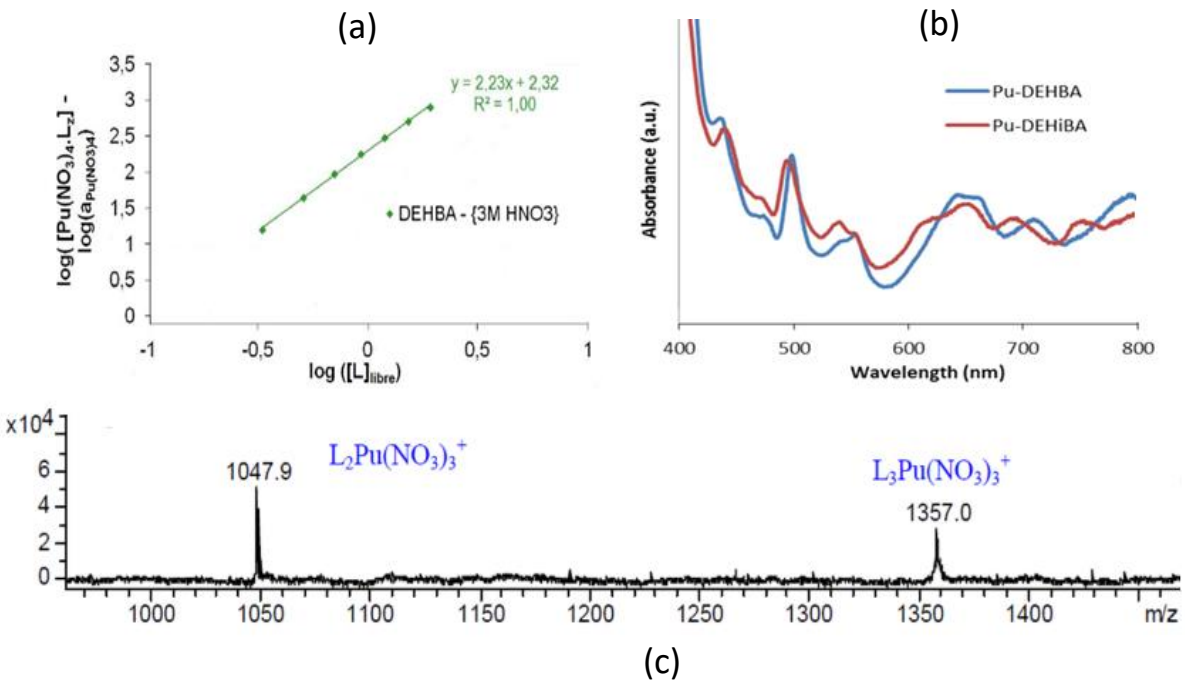


Figure 93 : (a) <u>Méthode des pentes</u> : extraction du nitrate de plutonium par DEHBA en fonction de la concentration en extractant libre.
(b) <u>Méthode UV :</u> Spectre d'absorption UV-Visible de la phase organique lors de l'extraction par DEHBA à partir d'une phase aqueuse [HNO_3] = 1 M.
(c) <u>Méthode par ESI-MS :</u> Spectre de masse par ionisation électrospray de la phase organique avec DEHBA dans l'heptane après l'extraction du nitrate de plutonium à [HNO_3] = 7 M.

Dans l'étude de *Rodrigues et al.*[110], la complexation du DEHBA a été étudiée par la méthode des pentes où la pente de la courbe obtenue correspond au nombre de ligands impliqués. Il est possible d'après les données de la Figure 93a d'admettre que deux ligands sont nécessaires à la complexation qui se fait sous la forme : $\overline{Pu(NO_3)_4Amide_2}$.

Une analyse complémentaire par ESI-MS a été réalisée et confirme les hypothèses établies, indiquant que deux ligands sont nécessaires à la complexation du métal.

En revanche, un second signal est visible correspondant au complexe formé de trois ligands $\overline{Pu(NO_3)_4Amide_3}$. La présence de ce signal est à prendre avec précaution car cette espèce peut être formée lors de l'ionisation de l'échantillon pendant l'analyse.

Une étude approfondie des complexes DEHBA-Pu par EXAFS a été réalisée par *Acher et al.*[111,112]. Le but de cette étude était de démontrer que les complexes formés lors de l'extraction sont différents suivant la concentration d'acide de la phase aqueuse utilisée. La structure de coordination du Pu(IV) avec DEHBA évolue vers un complexe de sphère interne

impliquant deux molécules complexantes à faible acidité, en un complexe de sphère externe hexanitraté avec en première sphère de coordination, les ions nitrates et l'amide protonée en sphère externe lorsque l'extraction est réalisée à forte acidité (Figure 94).

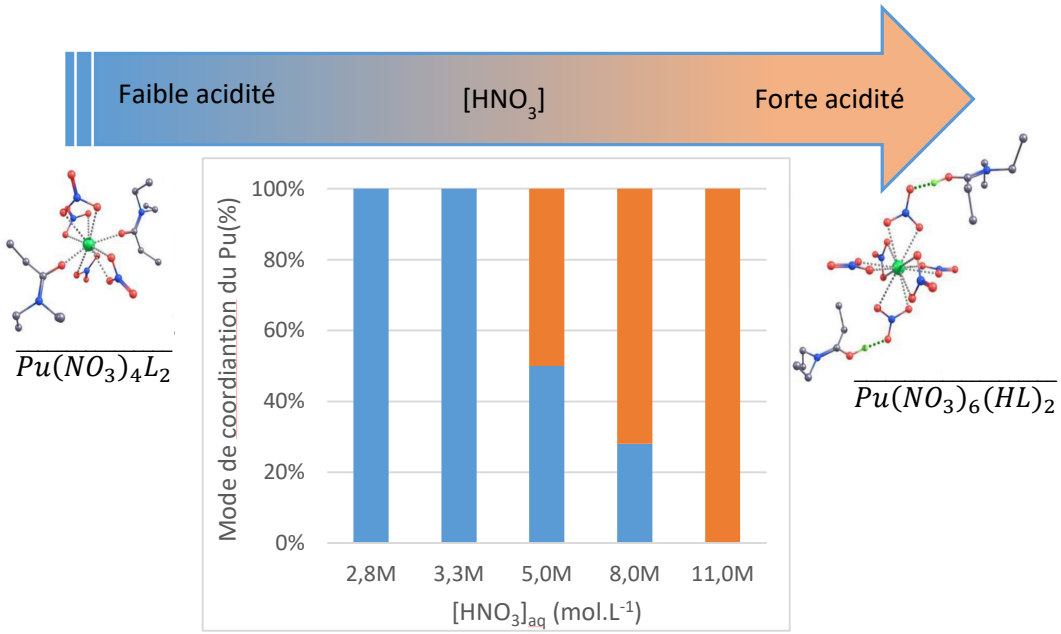


Figure 94 : Evolution du complexe formé lors de l'extraction du plutonium par un ligand L monoamide en fonction de la concentration en acide [HNO_3] de la phase aqueuse.

L'évolution du complexe formé peut être observée grâce à deux procédés analytiques : par l'EXAFS et par l'UV-Visible. Nous concentrerons nos essais sur la spectroscopie UV-Visible comme mesure lors des tests, car c'est une analyse rapide qui nécessite peu de produit. Les mesures UV-Visible recueillies ci-après ont été utilisées comme référence de comparaison lors de nos mesures expérimentales.

Comme illustré dans la Figure 95, le changement de complexe lors de l'extraction du plutonium peut-être observé de manière simple et efficace par UV-Visible. Des différences sont observées à plusieurs longueurs d'ondes caractéristiques.

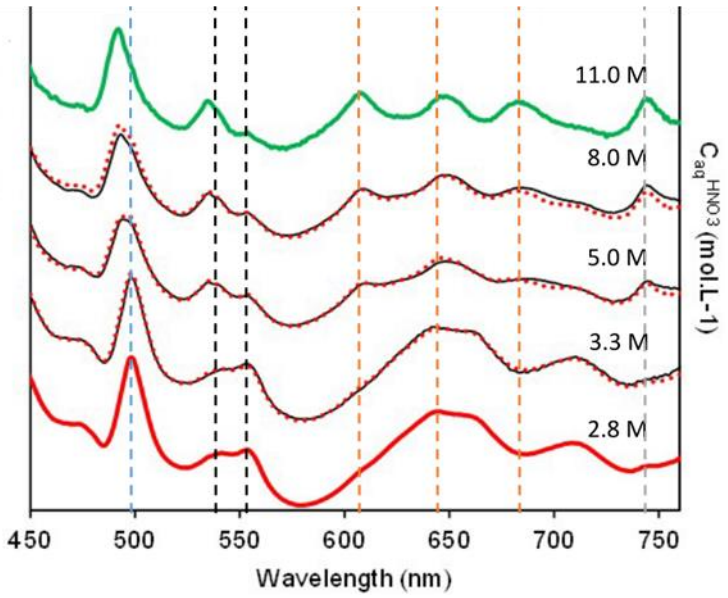


Figure 95 : Evolution des spectres UV-Visible du complexe Pu-NO_3-DEHBA en fonction de la concentration en [HNO_3][112]***.***

Le pic présent à faible acidité, à 500 nm, se déplace légèrement vers 490 nm (pointillé bleu) lorsque le complexe formé change. Une inversion d'intensité apparait aussi entre les deux pics à 540 et 560 nm (pointillés noir). On remarque pour les spectres à forte acidité, que trois massifs bien distincts apparaissent entre 600 – 700 nm (pointillés orange). Pour finir, un pic apparait à 740 nm, avec une intensité croissante en fonction du pourcentage de complexe de type sphère externe (pointillé gris).

Ces différences notables sur les spectres permettent d'affirmer en lien avec l'EXAFS quel type de complexe est formé durant l'extraction du plutonium. Si le complexe est de type $\overline{Pu(NO_3)_4L_2}$, le spectre sera comme celui obtenu à 2,8 M alors que pour un complexe $\overline{Pu(NO_3)_6(HL)_2}$ le spectre UV sera comme celui à 11,0 M.

III.4. Etude de la spéciation des complexes obtenus

III.4.1. *Etude de la spéciation du mélange de stéréoisomères*

A l'issue des expérimentations sur les performances d'extraction, une seconde étude a été réalisée avec des phases à extraire plus concentrées en métal. Les métaux ont été extraits à partir de solutions indépendantes plus fortement concentrées en métal afin de pouvoir mesurer les phases en UV-Visible et conclure sur leur spéciation.

Si on compare le spectre UV obtenu (Figure 96) avec les résultats obtenus lors de l'étude faite par *Condamines et al.*[6,39] (Figure 92), on remarque que les deux spectres sont identiques avec des bandes d'absorption qui suggèrent que le complexe formé lors de l'extraction de l'uranium par le DEHBA correspond à celui décrit dans la littérature soit : $\overline{UO_2(NO_3)_2L_2}$.

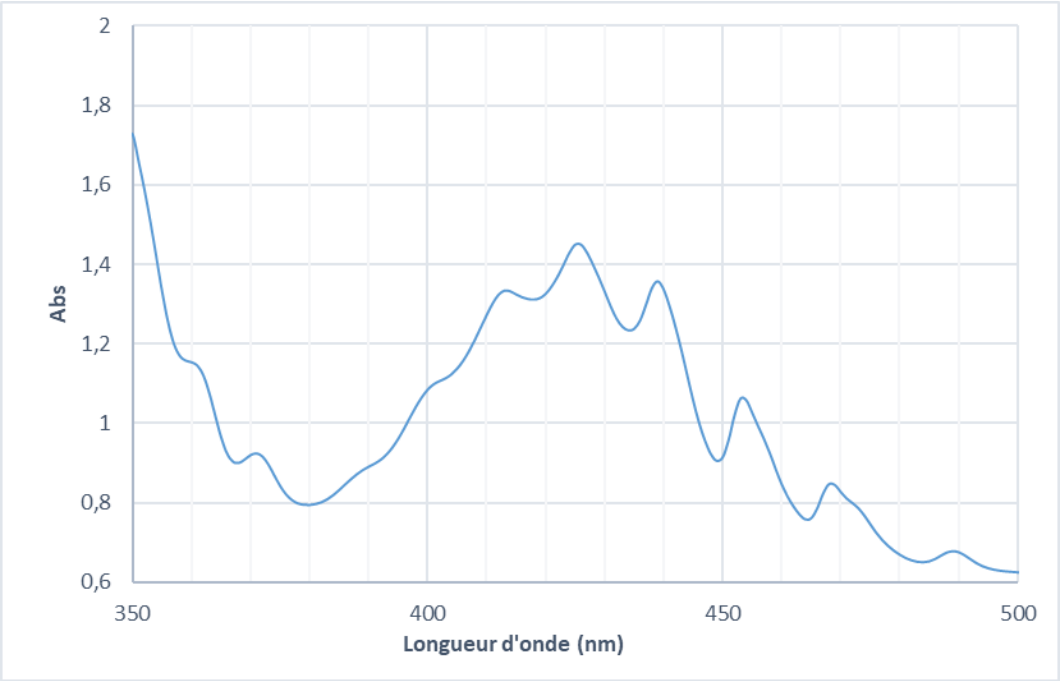


Figure 96 : Spectre UV-Visible du complexe DEHBA mélange-Uranium ([HNO_3] = 4 M ; [ligand] = 1,2 M ; $[U]_{départ}$ = 210 g.L^{-1}).

Dans le cas de l'extraction du Pu, le spectre UV-Visible (Figure 97) obtenu lors de l'expérience d'extraction correspond parfaitement à ceux obtenus par *Acher et al.*[35,111,112] pour les extractions à [HNO_3]= 2,8 et 3,3 mol.L^{-1}. Ce spectre UV, correspond au complexe de sphère interne, c'est à dire qu'un atome de métal est complexé par deux molécules de ligand sous la forme : $\overline{Pu(NO_3)_4L_2}$.

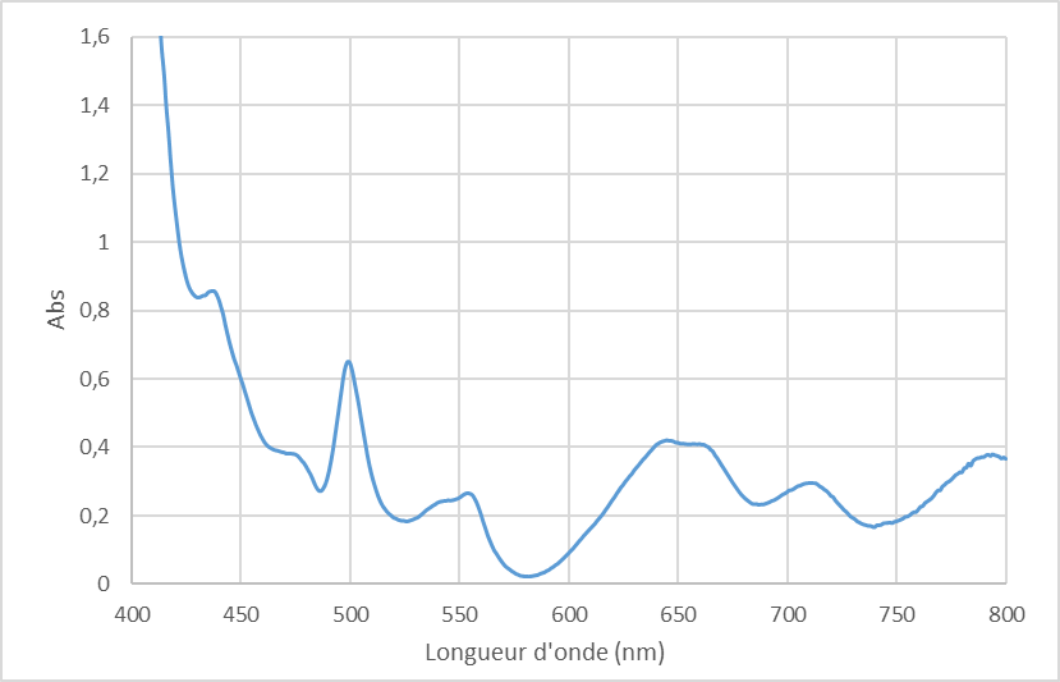


Figure 97 : Spectre UV-Visible du complexe DEHBA mélange-Pu ([HNO_3] = 4 M ; [ligand] = 1,2 M ; [Pu]$_{départ}$ = 30g.L^{-1}).

III.4.2. *Spéciation des espèces mises en jeu pour les diastéréoisomères du DEHBA*

Les résultats précédents ont montré un effet de la chiralité de la molécule sur l'extraction du plutonium. Une analyse par UV-Visible a été effectuée afin d'analyser les complexes formés et permettre d'expliquer l'influence plus ou moins marquée de la chiralité. Les spectres UV-Visible des complexes obtenus, pour les diastéréoisomères, ont été comparés à celui du DEHBA mélange. La spéciation a été faite sur l'uranium ainsi que sur le plutonium. Les performances d'extraction de l'uranium ne semblent pas être impactées par la stéréochimie de la molécule, toutefois une vérification des complexes formés a été réalisée (Figure 98).

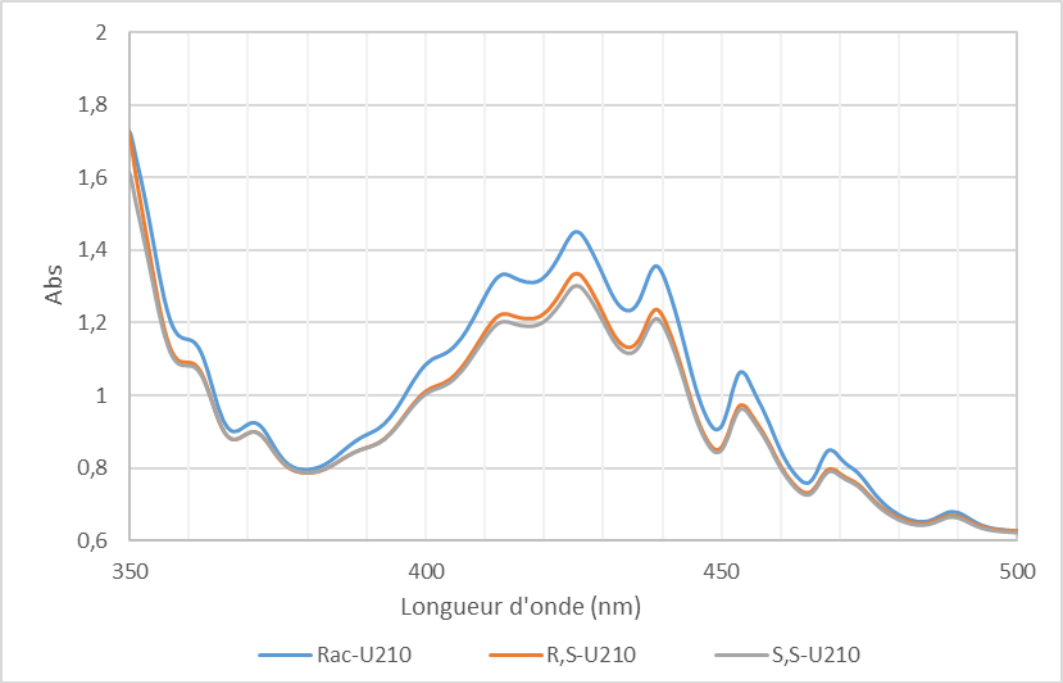


Figure 98 : Spectres UV-Visible de la molécule de DEHBA mélange, DEHBA (S,S) et DEHBA (R,S) complexant l'uranium ([ligand] = 1,2 M ; [HNO_3] = 4 M ; [U]$_{départ}$ = 210 g.L^{-1}).

La Figure 98 montre que les spectres UV-Visible des complexes formés par les ligands, lors de l'extraction de l'uranium, sont identiques et correspondent aux spectres issus de la littérature pour le complexe $\overline{UO_2(NO_3)_2L_2}$.

Les complexes formés par les diastéréoisomères sont identiques à celui formé par le DEHBA mélange. Le complexe formé est : $\overline{UO_2(NO_3)_2L_2}$ pour les trois molécules testées. Les bandes d'absorptions sont les mêmes que celles obtenues dans la littérature : un épaulement à 361 nm ainsi que des signaux à 372 nm, 414 nm, 426 nm, 440 nm, 454 nm et 469 nm.

Comme illustré sur la Figure 99, le métal est complexé par deux ions nitrates et deux amides. Les deux ions nitrates impliqués dans la complexation, entourent l'atome d'uranium, dont l'espace est peu encombré. Le faible encombrement stérique, généré par la structure des ligands vis-à-vis des ions nitrates, explique l'absence de l'influence de la chiralité.

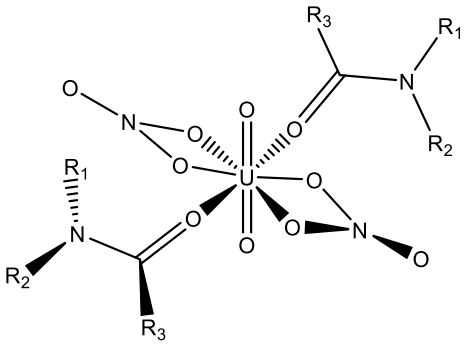


Figure 99 : Schéma général d'un complexe U^{IV}-Amide[6].

Dans la partie précédente, il a été déterminé que le D_{Pu} du DEHBA (S,S) était plus élevé que celui du mélange de stéréoisomères, tandis que le D_{Pu} du DEHBA (R,S) était plus faible. Il est possible que cet effet soit induit par une différence dans la complexation du métal.

Pour l'extraction du plutonium, les spectres UV-Visible des complexes formés sont illustrés dans la Figure 100.

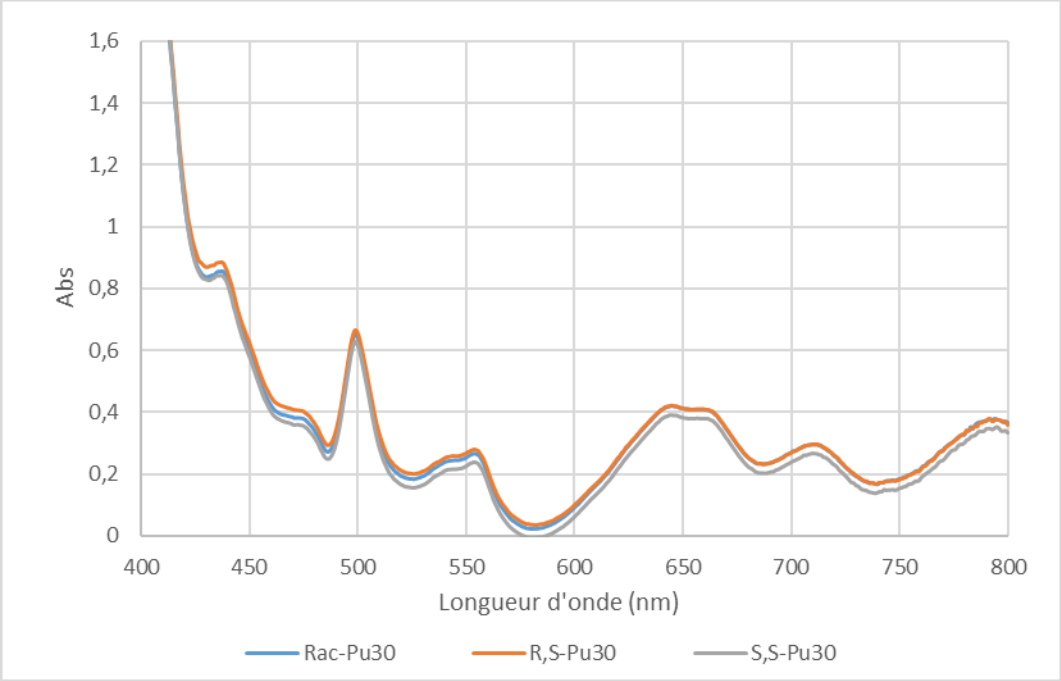


Figure 100 : Spectres UV-Visible de la molécule de DEHBA mélange, DEHBA (S,S) et DEHBA (R,S) complexant le plutonium ([ligand] = 1,2 M ; $[HNO_3]$ = 4 M ; $[Pu]_{départ}$ = 30 $g.L^{-1}$).

La Figure 100 montre que les trois spectres UV-Visible des complexes obtenus avec les différentes molécules sont identiques. Le complexe formé est le même pour chacune des molécules étudiées, sous la forme privilégiée : $\overline{Pu(NO_3)_4L_2}$, identique à celui observé dans la

littérature avec un épaulement à 440 nm et des bandes à 498 nm, 552 nm, 647 nm, 662 nm et 708 nm.

Le fait que les coefficients de distribution soient différents mais que la complexation du métal reste la même, d'un point de vue de la spectroscopie UV-Visible, montre que la variation des performances d'extraction n'est pas liée à cette dernière. Cette différence est probablement liée à l'encombrement de l'espace autour du métal complexé comme illustré par la modélisation des deux complexes réalisé par *Acher et al.*[111,112] (Figure 101). Avec quatre nitrates en première sphère de coordination du plutonium (seulement deux pour l'uranium), une faible différence de structure du ligand crée une variation d'affinité vis-à-vis du métal.

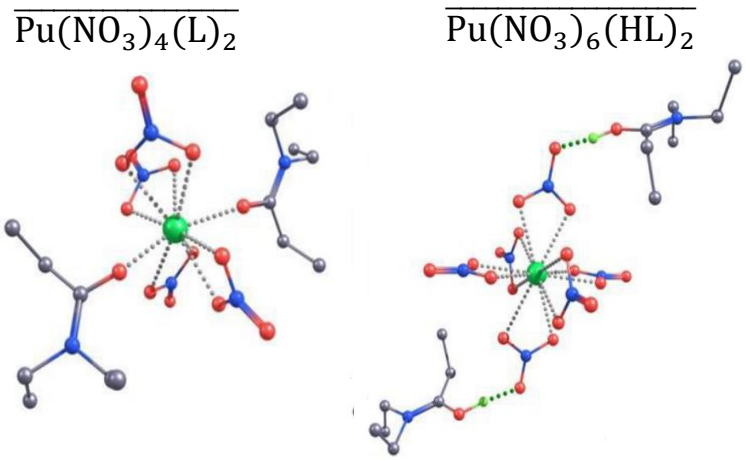


Figure 101 : Modélisation des structures des complexes sphère interne $\overline{Pu(NO_3)_4(L)_2}$ et sphère externe $\overline{Pu(NO_3)_6(HL)_2}$ [111,112].

Même si l'impact de la chiralité sur les performances d'extraction a pu être démontrée pour l'extraction de l'uranium, le mécanisme et les phénomènes qui expliquent les différences de performances restent à être étudiés. L'étude des analyses en UV-Visible a permis de montrer que les comportements sont similaires. Des analyses complémentaires, à l'échelle moléculaire, doivent être entreprises comme la méthode des pentes, l'ESI-MS et l'EXAFS mais en lien avec des simulations de dynamique moléculaire. Au-delà de l'approche moléculaire, une étude mécanistique serait appropriée d'un point de vue de la chimie supramoléculaire en s'intéressant à l'agrégation de ces extractants (tension de surface, SAXS…) pour évaluer si les différences observées peuvent expliquer les phénomènes mis en évidence lors de l'extraction. L'influence de la chiralité sur les propriétés physico-chimiques en particulier la viscosité est en cours d'évaluation.

III.5. Conclusion

Les quelques études recensées dans la littérature et menées sur l'influence de la chiralité lors de l'extraction de métaux ont montré son influence non négligeable. Dans ce chapitre, nous avons montré le cas de l'extraction de l'uranium et du plutonium par une molécule monoamide, le DEHBA. Pour cela le mélange de stéréoisomères du DEHBA ainsi que deux de ses diastéréoisomères purs ont été mis en conditions d'extraction.

Le DEHBA mélange de stéréoisomères a dans un premier temps été testé trois fois de manière à vérifier la répétabilité des essais et à obtenir des résultats de référence pour la suite des tests. Le DEHBA mélange a été obtenu avec un D_U et D_{Pu} de respectivement 12,3 et 9,0 à forte acidité et 0,47 et 0,05 à faible acidité. Ces références ont ensuite été utilisées lors de chacun des tests réalisés afin de valider l'éligibilité des tests.

Les diastéréoisomères de la molécule de DEHBA, (S,S) et (R,S), ont ensuite été testés en conditions d'extraction. Les résultats ont permis de montrer que la chiralité de la molécule n'a aucun effet sur les performances d'extraction lorsqu'il s'agit de l'uranium. En revanche, le plutonium montre un comportement différent. La chiralité influence les performances d'extraction. Un diastéréoisomère extrait mieux que le mélange de stéréoisomères et un autre diastéréoisomère extrait moins bien.

Afin de comprendre quel type d'influence la chiralité pourrait avoir sur la complexation une ébauche d'étude de la spéciation a été amorcée.

Des recherches bibliographiques, permettent de suggérer que lors de l'extraction de l'uranium, le DEHBA forme un complexe sous forme : $\overline{UO_2(NO_3)_2L_2}$.

Pour le plutonium le complexe formé va dépendre de la concentration en acide de phase aqueuse.

La spéciation du DEHBA a été étudiée pour des extractions à 4 M, en analysant les phases organiques, en UV-Visible. Les analyses obtenues, pour l'étude de la spéciation de l'uranium, concordent avec les résultats vus dans la littérature et confirment que le complexe formé est : $\overline{UO_2(NO_3)_2L_2}$.

En ce qui concerne la spéciation du plutonium, dans la littérature *Acher et al.*[112] ont souligné l'évolution du complexe formé suivant la concentration de la phase aqueuse durant l'extraction. L'étude de la spéciation du complexe Amide-Pu a été réalisée à 4 M, le spectre UV-Visible obtenu lors de l'analyse de la phase organique avec une concentration en métal élevée, coïncide parfaitement avec le spectre du DEHBA lorsqu'un complexe de sphère interne $\overline{Pu(NO_3)_4L_2}$ est formé.

Grâce à ces analyses, il est possible de confirmer que le type de complexe formé lors des extractions mettant en jeu la molécule de DEHBA est $\overline{Pu(NO_3)_4L_2}$. La complexation est identique pour chacune des molécules analysées. Il serait intéressant de poursuivre cette étude de spéciation et de complexation afin de comprendre les mécanismes d'extraction mis en jeu, et d'expliquer l'influence de la chiralité observée. Une étude plus approfondie avec des analyses telles que l'EXAFS ou une étude macromoléculaire, permettant de déterminer si l'empilement dans l'espace des complexes, varie d'un isomère à un autre.

Aussi, il semble intéressant d'étendre notre étude à d'autres systèmes, pour déterminer s'il est possible de généraliser ou prédire le comportement d'une configuration par rapport à une autre pour un même extractant. Dans le cadre des monoamides DEHBA les deux carbones asymétriques sont situés du côté azote de la molécule et en position béta de la fonction extractante.

Quel serait l'impact de la chiralité sur l'extraction si un carbone asymétrique était présent du côté carbonyle, et en alpha du groupement amide ?

Pour répondre à cette question, une nouvelle molécule a été identifiée afin d'étudier l'influence éventuelle de l'emplacement de la chiralité.

Bibliographie Chapitre III :

5. Condamines, N. & Musikas, C. ***The extraction by N,N-dialkylamides. I, HNO3, and other inorganic acids***. *Solvent Extr. Ion Exch.* **6**, 1007–1034 (1988).

6. Condamines, N. & Musikas, C. ***The extraction by N,N-dialkylamides. II. extraction of actinide cations***. *Solvent Extraction and Ion Exchange* vol. 10 (1992).

35. Acher, E.;Hacene Cherkaski, Y.;Dumas, T.;Tamain, C.;Guillaumont, D.;Boubals, N.;Javierre, G.;Hennig, C.;Lorenzo Solari, P. & Charbonnel, M.-C. ***Structures of Plutonium(IV) and Uranium(VI) with N,N-Dialkyl Amides from Crystallography, X-ray Absorption Spectra and Theoretical Calculations***. *Inorg. Chem.* **55**, 5558–5569 (2019).

39. Condamines, N. ***Contribution à l'étude de l'extraction d'acides minéraux et de cations actinides aux degrés d'oxydation (IV) et (VI) par des N,N-dialkylamides***. *rapport CEA-R-5519* (1990).

108. Laurence, C.;Helbert, M. & Lachkar, A. ***L'azote n'est pas le site basique des amides encombrés***. *Can. J. Chem.* **71**, 254–257 (1993).

109. Ruikar, P. B. & Nagar, M. S. ***Synthesis and characterization of some new mono- and diamide complexes of plutonium(IV) and dioxouranium(VI) nitrates***. *Polyhedron* **14**, 3125–3132 (1995).

110. Rodrigues, F.;Ferru, G.;Berthon, L.;Boubals, N.;Guilbaud, P.;Sorel, C.;Diat, O.;Bauduin, P.;Simonin, J. P.;Morel, J. P.;Morel-Desrosiers, N. & Charbonnel, M. C. ***New insights into the extraction of uranium(VI) by an N,N-dialkylamide***. *Mol. Phys.* **112**, 1362–1374 (2014).

111. Acher Eléonor. ***Etude du plutonium(IV) en solution en couplant approches théoriques et expérimentales***. (Université de Lille 1 Ecole, 2017).

112. Acher, E.;Dumas, T.;Tamain, C.;Boubals, N.;Solari, P. L. & Guillaumont, D. ***Inner to outer-sphere coordination of plutonium(iv) with N,N-dialkyl amide: Influence of nitric acid***. *Dalt. Trans.* **46**, 3812–3815 (2017).

CHAPITRE IV : Perspectives au-delà du DEHBA.

IV. PERSPECTIVES AU-DELA DU DEHBA.....159

IV.1. MONOAMIDES DISSYMETRIQUES - INFLUENCE DE LA CHIRALITE COTE CARBONYLE. 159

IV.1.1. Synthèses du M(2-EH)EHA et ses isomères 161

IV.1.1.a. Etude de rétrosynthèse..... 161

IV.1.1.b. Synthèse générale de la M(2-EH)EHA 162

IV.1.1.c. Synthèse des précurseurs de synthèses chiraux 163

IV.1.1.d. Caractérisation des composés 164

IV.1.2. Tests d'extraction des molécules de M(2-EH)EHA..... 168

IV.2. AU-DELA DES MONOAMIDES 172

IV.2.1. Les carbamides..... 172

IV.2.1.a. Structure des carbamides 172

IV.2.1.b. Synthèse des carbamides..... 174

IV.2.2. Les ligands bifonctionnels N,P..... 175

IV.2.2.a. Structure des ligands N,P 175

IV.2.2.b. Synthèse du ligand N,P 175

IV.2.3. Les diglycolamides 176

IV.2.3.a. Structure du diglycolamide 176

IV.2.3.b. Synthèse de la molécule diglycolamide. 177

IV.2.4. Les phosphates..... 179

IV.2.4.a. Structure du ligand phosphate..... 179

IV.2.4.b. Chemin de synthèse du ligand phosphate 180

IV.3. CONCLUSION 181

BIBLIOGRAPHIE CHAPITRE IV : 183

IV. Perspectives au-delà du DEHBA.

L'influence la chiralité peut être fonction de l'emplacement des carbones asymétriques. Une molécule de la famille des monoamides a été identifiée. Elle possède un centre stéréogène du côté azote et un autre du côté carbonyle. Cette proximité avec la fonction carbonyle, responsable dans la complexation des métaux extraits, peut avoir un impact plus marqué que celui observé avec le DEHBA.

Au-delà de la famille des monoamides, des stratégies de synthèse d'extractants optiquement purs offrants d'autres possibilités dans le cadre de l'extraction de métaux seront proposées dans ce chapitre.

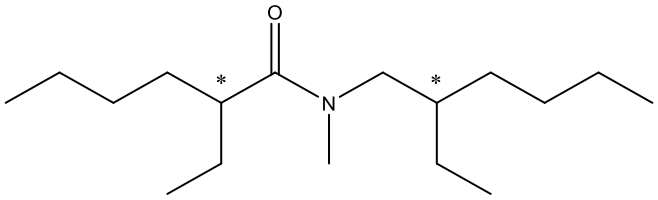
IV.1. Monoamides dissymétriques - Influence de la chiralité côté carbonyle.

Des études menées sur les *N*,*N*-dialkylamides dissymétriques par *Ruikar et al.*[109,113] et le groupe de *Guo-Xin Sun*[114] ont montré le potentiel de ces molécules mais sans envisager la possibilité d'effectuer une séparation de l'uranium et du plutonium sans réduction de ce dernier. Des travaux récents réalisés par le CEA[115,116] sur les *N*,*N*-dialkylamides dissymétriques ont donné lieu à des résultats intéressants d'un point de vue de l'extraction U/Pu. En effet, les monoamides dissymétriques sont aussi performant que le procédé PUREX, en termes de récupération et décontamination de l'uranium et du plutonium, alors que les monomamides symétriques extraient moins bien le plutonium dans une phase aqueuse fortement acide que ne le fait le TBP.

Nous nous sommes donc intéressés au monoamides dissymétriques et plus particulièrement à l'influence de la stéréoisomérie sur les performances d'extraction de ces molécules. La chiralité de la chaine alkyle « éthylhexyl », présente sur la partie amine des monoamides, a été mise en évidence sur les performances d'extraction du Pu au travers des études réalisées sur le DEHBA. Nous avons choisi de voir si l'impact de la chiralité sur

l'extraction pouvait être exalté lorsque la chiralité est plus proche du groupement engagé dans la complexation du métal c'est-à-dire du côté du groupement carbonyle de la fonction amide.

La molécule choisie pour cette étude est la 2-éthyl-*N*-(2-éthylhexyl)-*N*-méthylhexanamide (Figure 102) et sera nommée M(2-EH)EHA. Des études[117] d'extraction avec une concentration en ligand de 0,5 M ont été effectuées. Les coefficients de distributions obtenus pour chaque métal, pour une extraction à 4 M en acide nitrique, sont de 0,95 pour l'uranium et de 0,058 pour le plutonium. Lors de l'extraction à plus faible acidité, le coefficient de distribution de l'uranium chute à 0,017 et celui du plutonium est évalué à 0,0015.



2-ethyl-*N*-(2-ethylhexyl)-*N*-methylhexanamide

Figure 102 : Structure la molécule monoamide extractante M(2-EH)EHA « mélange ».

Cette molécule possède deux centres chiraux, le premier du côté azote et le second du côté carbonyle. Ce qui signifie que le mélange de stéréoisomères est constitué de quatre diastéréoisomères incluant deux couples d'énantiomères.

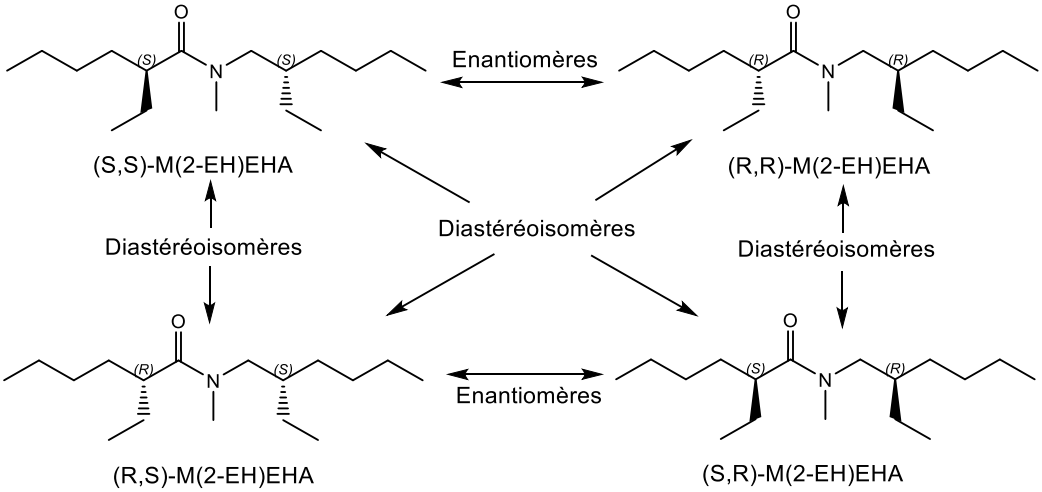


Figure 103 : Structures des isomères de la molécule de M(2-EH)EHA.

Le but de cette étude est de déterminer l'effet de la stéréochimie côté carbonyle sur les performances d'extraction. La chiralité côté azote a été fixée et seule la chiralité côté

carbonyle est modifiée. Trois molécules ont été synthétisées, le mélange de stéréoisomères (Figure 102) ainsi que les (S,S)-M(2-EH)EHA et (R,S)-M(2-EH)EHA (Figure 104).

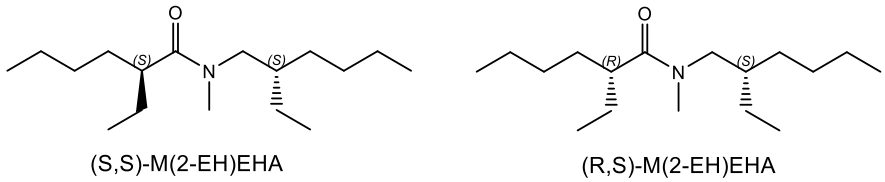


Figure 104 : Structures de deux diastéréoisomères du M(2-EH)EHA synthétisés et utilisés lors des tests d'extraction.

IV.1.1. *Synthèses du M(2-EH)EHA et ses isomères*

IV.1.1.a. Etude de rétrosynthèse

Si l'on réalise une étude rétrosynthétique (Figure 105) il est possible de discerner les deux réactifs de départ nécessaires, que sont l'acide 2-éthylhexanoique et la 2-éthylhexylamine qui peut être obtenue à partir de sa forme alcool. L'acide 2-éthylhexanoique est le réactif clé de cette méthodologie de synthèse. Le 2-éthylhexanol peut être lui-même obtenu comme nous l'avons précédemment décrit à partir de l'acide 2-éthylhexanoique.

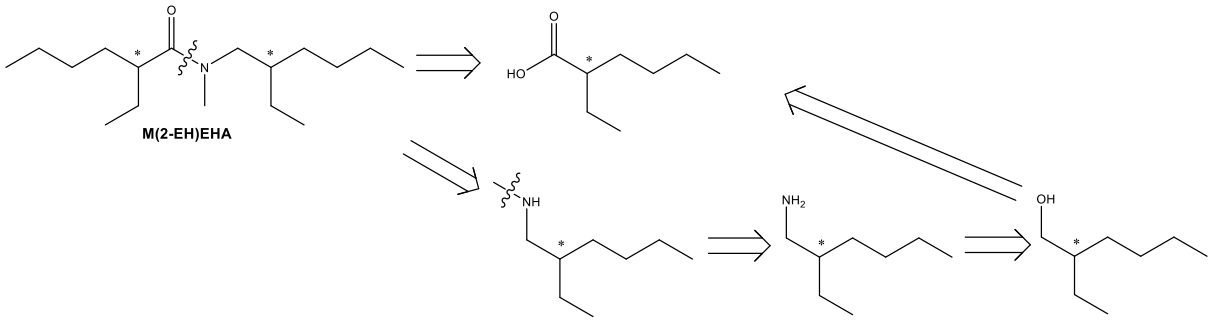


Figure 105 : Chemin rétrosynthétique pour l'obtention de la molécule de M(2-EH)EHA

Comme le montre ce schéma, la molécule de M(2-EH)EHA est synthétisée en utilisant la molécule d'acide 2-éthylhexanoique comme molécule plateforme. Elle permet dans un premier temps d'obtenir l'amine et dans un second temps, elle est utilisée lors de l'étape finale d'amidation.

IV.1.1.b. Synthèse générale de la M(2-EH)EHA

La synthèse de la molécule en mélange de stéréoisomères peut être faite en deux étapes[117] (Figure 106) en partant de l'amine primaire 2-éthylhexylamine.

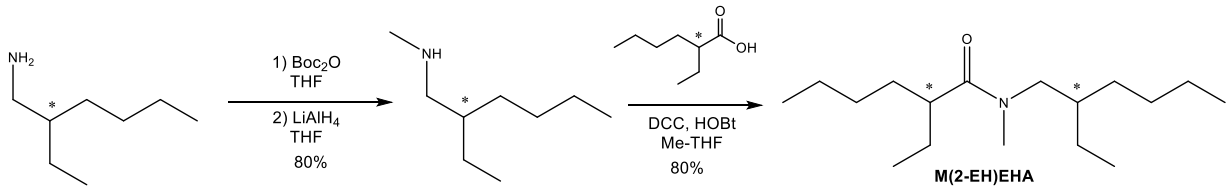


Figure 106 : Etapes de synthèse pour l'obtention de la molécule de M(2-EH)EHA.

Comme le montre ce schéma de synthèse (Figure 106), le mélange de diastéréoisomères est obtenu avec un rendement global de 64%. Une première étape de mono-alkylation (méthylation) est réalisée en deux temps (protection puis de réduction du groupement protecteur) puis elle est suivie par un couplage peptique de l'amine secondaire obtenue avec l'acide 2-éthylhexanoique.

- <u>La première étape :</u> La 2-éthylhexylamine est méthylée en utilisant un « Boc » qui est réduit pour aboutir à la mono-alkylation de l'azote. L'alkylation directe des amines avec un dérivé halogéné ne constitue généralement pas une très bonne méthode de synthèse car l'amine alkylée peut ensuite réagir avec le réactif halogéné s'il est en excès. Le groupe de protection BOC (*tert*-butyloxycarbonyle) obtenu à partir de dicarbonate de di-*tert*-butyle (Boc_2O) est probablement le groupe de protection d'amine le plus couramment utilisé dans la chimie peptidique. Les conditions réactionnelles pour cette protection sont assez flexibles. Le processus offre généralement un rendement élevé et une conversion rapide dans des conditions relativement douces. Dans notre cas, le groupement protecteur Boc est directement réduit par $LiAlH_4$ conduisant ainsi à la 2-éthyl-N-méthylhexan-1-amine avec un rendement de 80%.
- <u>La seconde étape :</u> Elle consiste en une réaction d'amidification (décrite au § II.1). La synthèse choisie est celle par amidification directe, c'est-à-dire en mettant en jeu un agent de couplage. Le plus connu et plus utilisé est l'utilisation du dicyclohexylcarbodiimide (DCC) et le 1-hydroxybenzotriazole (HOBt).

A l'issue de ces deux étapes réactionnelles la M(2-EH)EHA mélange de stéréoisomères est obtenue avec un rendement global d'environ 64 %.

IV.1.1.c. Synthèse des précurseurs de synthèses chiraux

Les énantiomères de la molécule d'acide 2-éthylhexanoique sont obtenus en utilisant la recristallisation stéréosélective décrite au Chapitre II.4.2.a. Cette voie de synthèse permet l'obtention des deux énantiomères (S) et (R) de l'acide avec 96 % de pureté optique en partant du mélange racémique de la molécule. Le schéma réactionnel est exposé en Figure 107.

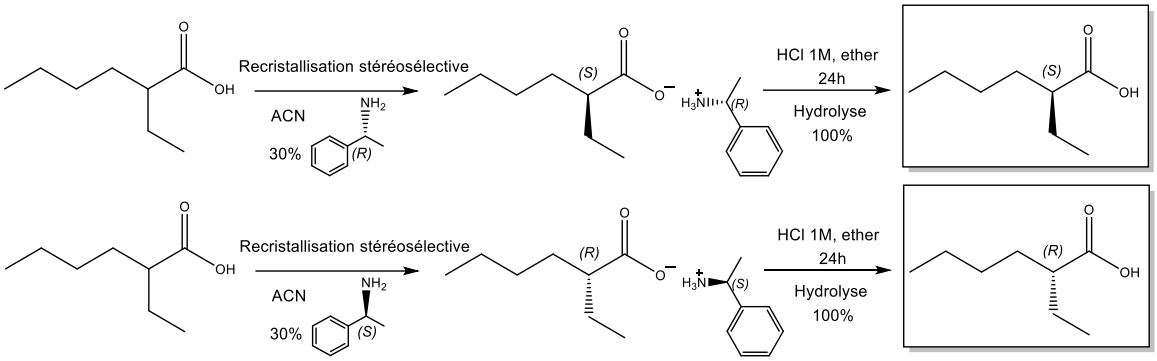


Figure 107 : Schéma réactionnel de la synthèse des deux énantiomères de la molécule d'acide 2-éthylhexanoique par recristallisation stéréosélective.

Sachant que nous avons choisi de fixer la chiralité du côté azote, un seul énantiomère de la molécule de 2-éthylhexylamine, est nécessaire pour les synthèses. La synthèse de l'énantiomère (S)-2-éthylhexylamine est effectuée en utilisant les mêmes étapes que celles décrites dans la partie II.5.3. L'intermédiaire 2-éthylhexanol énantiopur est obtenu par recristallisation stéréosélective à partir du acide 2-éthylhexanoique puis fonctionnalisé avec une succession de réactions (Figure 108) pour finalement obtenir la molécule cible.

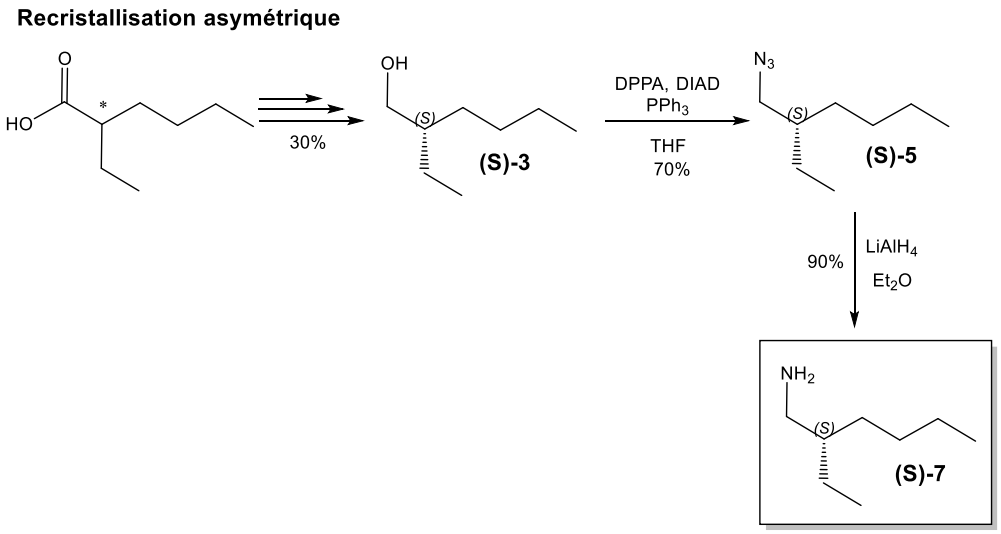


Figure 108 : Schéma de synthèse de l'énantiomère (S)-2-éthylhexylamine.

La méthylation de la (S)-2-éthylhexylamine est réalisée dans les mêmes conditions que pour la 2-éthylhexylamine (Figure 109).

Une partie de la (S)-2-éthyl-N-méthylhexan-1-amine réagit ensuite avec l'énantiomère (S) de l'acide 2-éthylhexanoique afin d'obtenir la molécule finale (S,S)-M(2-EH)EHA. La seconde partie du produit a été mise en réaction avec l'autre énantiomère, l'acide (R)-2-éthylhexanoique, pour obtenir le deuxième diastéréoisomère (R,S)-M(2-EH)EHA. La voie réactionnelle complète est illustrée en Figure 109. Le composé final optiquement pur est obtenu avec un rendement global d'environ 10 %.

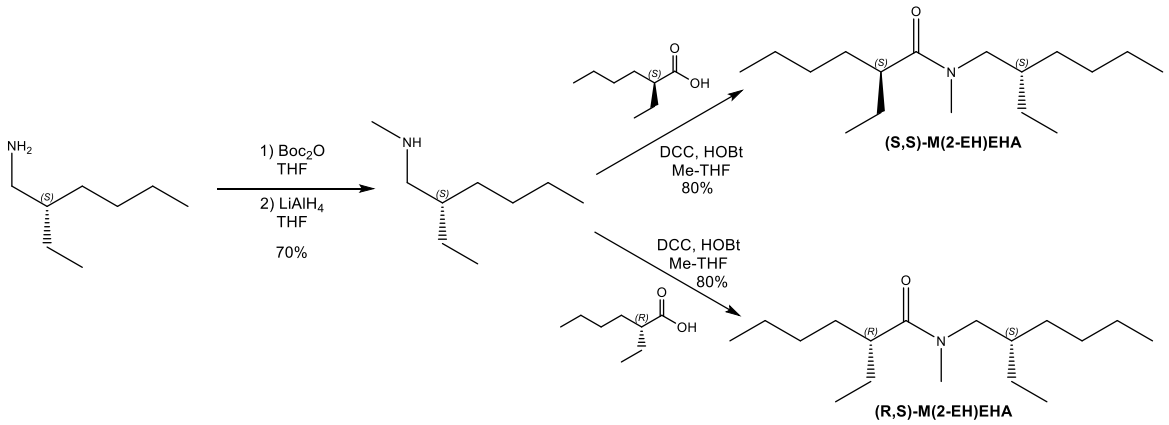


Figure 109 : Voie de synthèse pour l'obtention des diastéréoisomère (S,S) et (R,S) de la molécule de M(2-EH)EHA.

IV.1.1.d. Caractérisation des composés

Les diastéréoisomères sont obtenus sous forme de liquide huileux. Ces molécules, comme leur analogue monoamide (DEHBA), ont été analysées par RMN et GC-MS afin de vérifier leurs puretés chimiques et par polarimétrie afin de vérifier leurs puretés optiques. Les analyses RMN et GC-MS ont montré que les produits ont été synthétisés avec une pureté supérieure à 99 %.

Les spectres RMN ^{1}H obtenus pour ces molécules sont très similaires (Figure 110). Une seule différence peut être observée entre les spectres des isomères et le mélange de stéréoisomères. Les deux paires de signaux de résonances à 2,95 – 3,03ppm et 3,22 – 3,35ppm, correspondent respectivement au $–CH_3$ présent sur l'atome d'azote et au $–CH_2$ en position alpha de l'azote. Ces signaux sont dédoublés. Ce dédoublement est attribué à la

présence de rotamères. Pour effectuer correctement l'intégration de ces doublets, il faut assimiler la paire de signaux comme si ce n'était qu'un seul signal.

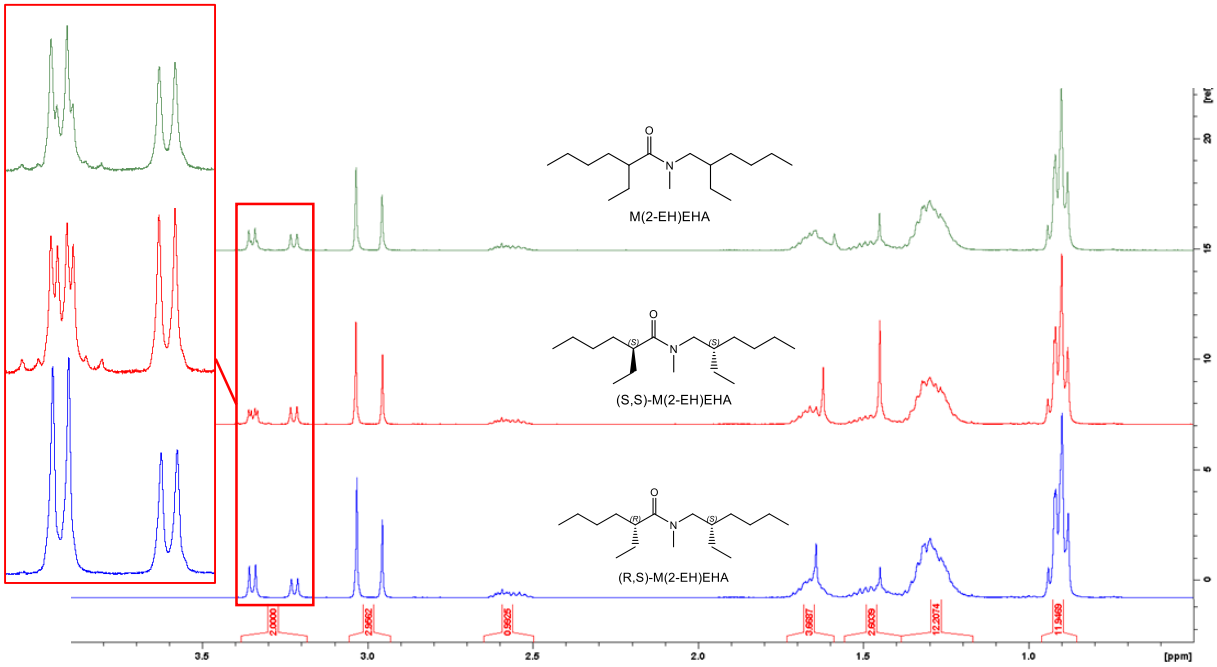


Figure 110 : Spectres RMN ^{1}H des molécules de M(2-EH)EHA mélange, (S,S)-M(2-EH)EHA et (R,S)-M(2-EH)EHA.

Les protons correspondant au $-CH_2$, en position alpha de l'atome d'azote, montrent des signaux différents en fonction de l'isomère étudié comme illustré dans le zoom de la Figure 110. Il s'agit de systèmes AB démontrant la différentiation de chacun des protons considérés sous l'effet du couplage avec le proton porté par le carbone asymétrique.

Dans un premier temps, on remarque que le signal à 3,22 ppm reste un doublet quel que soit le stéréoisomère. Le second signal, correspondant au second proton, est fonction de la molécule analysée, et correspond à l'un ou l'autre des diastéréoisomères. Par exemple, pour le diastéréoisomère (R,S)-M(2-EH)EHA le second signal à 3,35 ppm est un doublet. Pour le (S,S)-M(2-EH)EHA le signal se rapproche plus d'un doublet de doubet. Le mélange de stéréoisomères semble être un mélange des deux signaux précédents.

La différence entre les diastéréoisomères et le mélange de stéréoisomères de la molécule est observable de manière remarquable lorsque les molécules sont analysées par RMN ^{13}C (Figure 111).

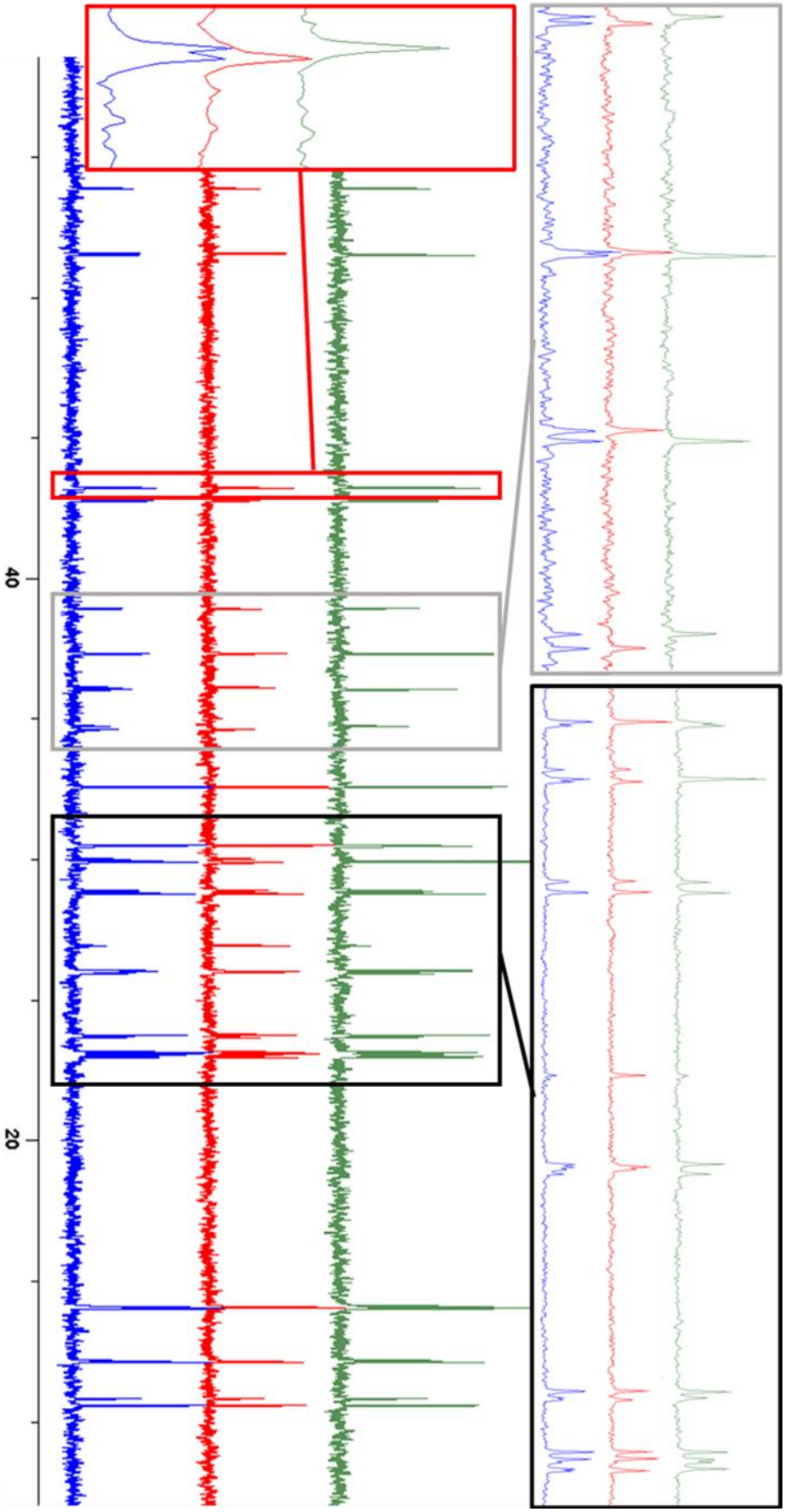


Figure 111: Comparaison des spectres RMN ^{13}C des molécules de M(2-EH)EHA mélange (bleu) et des deux diastéréoisomères purs (S,S)-M(2-EH)EHA (rouge) et (R,S)-M(2-EH)EHA (vert).

On remarque que les signaux présents sur le spectre du M(2-EH)EHA mélange de stéréoisomères sont pour certains dédoublés formant ainsi des paires de signaux. La présence de ces paires correspond aux diastéréoisomères de la molécule. En revanche, pour chacun des diastéréoisomères, un seul signal de résonance est obtenu pour chaque paire, ce qui est caractéristique du diastéréoisomère analysé. Ce résultat confirme que la molécule en mélange de stéréoisomères est bien un mélange des différents diastéréoisomères.

Des analyses HSQC et DEPT135 complémentaires ont été effectuées afin de vérifier les structures des molécules synthétisées (Annexe XV). Les données obtenues pour l'analyse 2D ne change pas d'un spectre à un autre pour chacune des molécules. Ceci est dû au fait que les signaux caractéristiques de chacun des diastéréoisomères sont très proches. Le signal obtenu par la RMN 2D (HSQC) est trop large et englobe la paire de signaux rendant impossible la différenciation entre les différents isomères.

Les molécules ont également été analysées par polarimétrie pour vérifier leurs puretés optiques. Les données obtenues sont exposées dans le Tableau 11 ci-dessous.

Tableau 11 : Pouvoirs rotatoires spécifiques des molécules de M(2-EH)EHA mélange, (S,S)-M(2-EH)EHA et (R,S)-M(2-EH)EHA

Molécules	**[α] (°.g^{-1}.mL,dm^{-1})***
M(2-EH)EHA	- 0,07
(S,S)-M(2-EH)EHA	- 1,58
(R,S)-M(2-EH)EHA	- 2,22

*réalisées à 20°C avec une concentration comprise entre 30-100 mg.mL^{-1}

Le mélange de stéréoisomères de la molécule de M(2-EH)EHA montre un pouvoir rotatoire nul. Les deux diastéréoisomères ont un pouvoir rotatoire spécifique différent de zéro, ce qui suggère une pureté optique. Pour rappel, les précurseurs réactionnels ont été testés par GC-MS avec un excès énantiomérique supérieur à 95 % (§ II.4.2.a). Les réactions réalisées sur ces précurseurs n'impactant pas le point de chiralité, leurs puretés optiques devraient donc être supérieures à 90 %.

Les puretés chimiques des produits ont été vérifiées et sont supérieures à 99 %. Ceci permet de confirmer que ces produits peuvent être utilisés lors des tests d'extraction de l'uranium et du plutonium.

IV.1.2. *Tests d'extraction des molécules de M(2-EH)EHA*

Les tests ont été effectués dans les mêmes conditions expérimentales que celles précédemment établies pour le DEHBA afin de pouvoir comparer les données obtenues :

- [Ligand] = 1,2M dans TPH,
- Extractions réalisées à [HNO_3] = 4 M et 0,5 M,
- Température = 25 °C,
- Analyses des différentes phases par ICP-AES et comptage Alpha.

La molécule de DEHBA mélange (référence) a été testée en même temps que les autres composés du M(2-EH)EHA. Les résultats obtenus pour le DEHBA sont identiques à ceux obtenus précédemment. Les tests d'extraction sont reproductibles et valides pour l'interprétation. Comme le montre les résultats en Figure 112, les valeurs des coefficients de distribution sont quasiment identiques pour chacune des molécules testées lors d'une extraction à forte acidité (4 M HNO_3). Ce résultat est observé pour l'extraction de l'uranium mais aussi du plutonium, ce qui diffère des résultats obtenus avec le DEHBA.

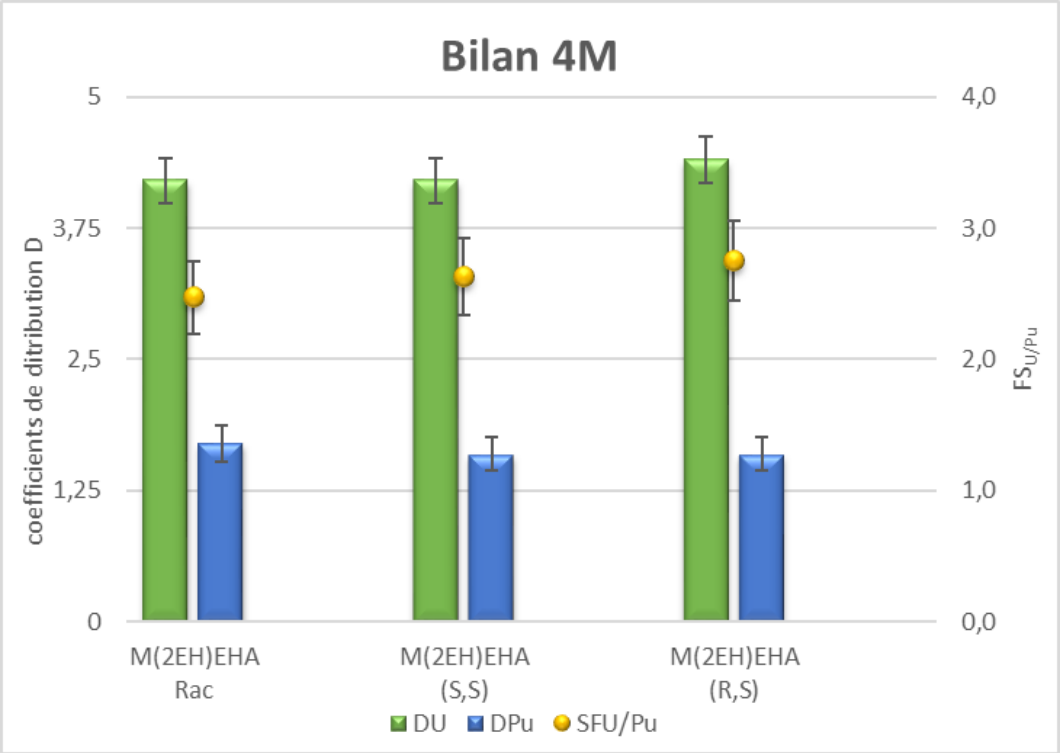


Figure 112 : Coefficients de distribution de l'uranium (D_U) et du plutonium (D_{Pu}) et facteurs de séparation ($FS_{U/Pu}$) pour une extraction à forte acidité mettant en jeu : M(2-EH)EHA mélange, M(2-EH)EHA (S,S) et M(2-EH)EHA (R,S) ([Ligand] = 1,2 M ; [HNO_3]= 4 M).

Acher et al.[111,112] ont établi que lors de l'extraction du plutonium, si la molécule *N*,*N*-dialkylamide extractante possède une ramification du côté carbonyle, cela induit, dans un premier temps une diminution du coefficient de distribution (D_{Pu}). Nos résultats montrent que cette diminution est bien observée, mais aussi un changement dans le complexe formé. Dans la thèse de *Acher*[111], cette conclusion a été illustrée en utilisant le DEHiBA (*N*,*N*-di-2-éthylhexyl-isobutyramide). Cette molécule a la même structure que le DEHBA avec une ramification côté carbonyle *via* le groupement isobutyle. Il a été démontré qu'à forte acidité, le complexe formé préférentiellement n'est pas sous la forme $\overline{Pu(NO_3)_4(L)_2}$ mais sous forme de ionique $\overline{Pu(NO_3)_6(HL)_2}$. Ce complexe est de type sphère externe, avec en sphère interne les ions nitrates. Il éloigne de ce fait le ligand du centre métallique qui n'est plus impacté par la chiralité du ligand.

Grâce aux résultats obtenus lors d'une extraction à forte acidité, il apparait que si la molécule monoamide extractante possède une ramification du côté carbonyle, la chiralité ou la géométrie de la molécule n'influence pas les performances d'extraction. Ceci est dû au fait qu'un complexe avec une coordination du métal en sphère interne est formé. Des

caractérisations supplémentaires, telles que l'EXAFS seraient utiles pour confirmer cette hypothèse et comprendre pourquoi dans ce cas-là aucune différence de comportement à l'extraction n'est observée.

Si aucune différence significative n'est observée à forte acidité (4 M HNO_3) lors de l'extraction à plus faible acidité (0,5 M HNO_3), les résultats des performances d'extraction sont plus intéressants (Figure 113).

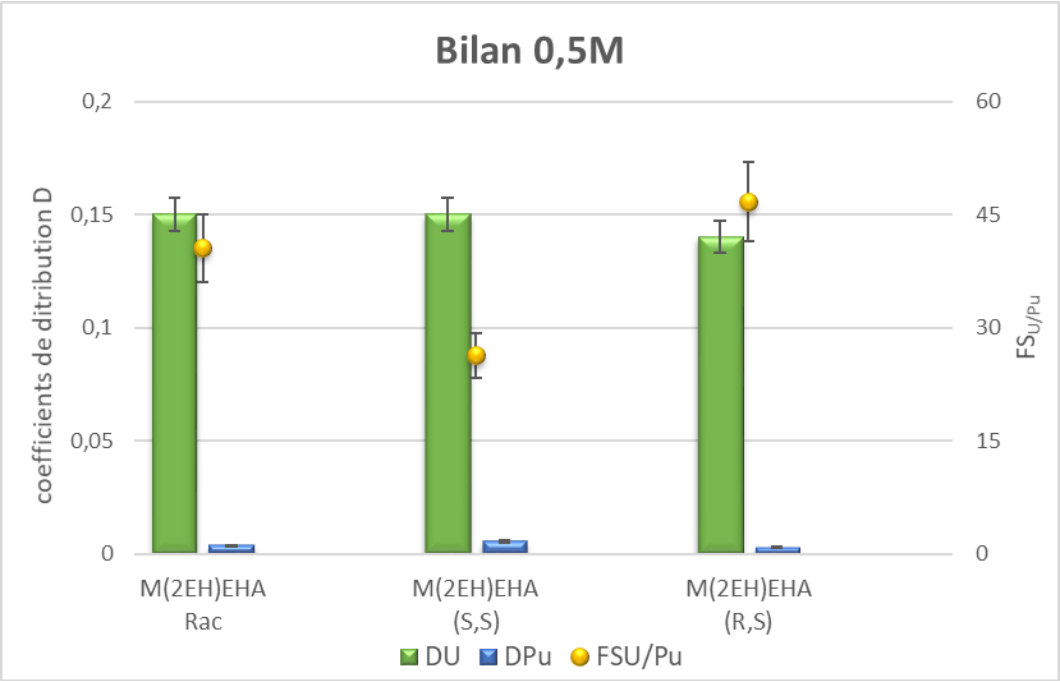


Figure 113 : Coefficients de distribution de l'uranium (D_U) et du plutonium (D_{Pu}) et facteurs de séparation ($FS_{U/Pu}$) pour une extraction à faible acidité mettant en jeu : M(2-EH)EHA mélange, M(2-EH)EHA (S,S) et M(2-EH)EHA (R,S) ([Ligand] = 1,2 M ; [HNO_3]= 0,5 M).

Les résultats montrent un coefficient de distribution quasi constant pour l'uranium pour les trois molécules testées, bien que légèrement inférieur pour le composé (R,S) ce qui laisse suspecter un probable effet non linéaire qu'il faudrait approfondir. Par contre, le plutonium présente une très légère variation malgré des coefficients de distribution faibles (Figure 114).

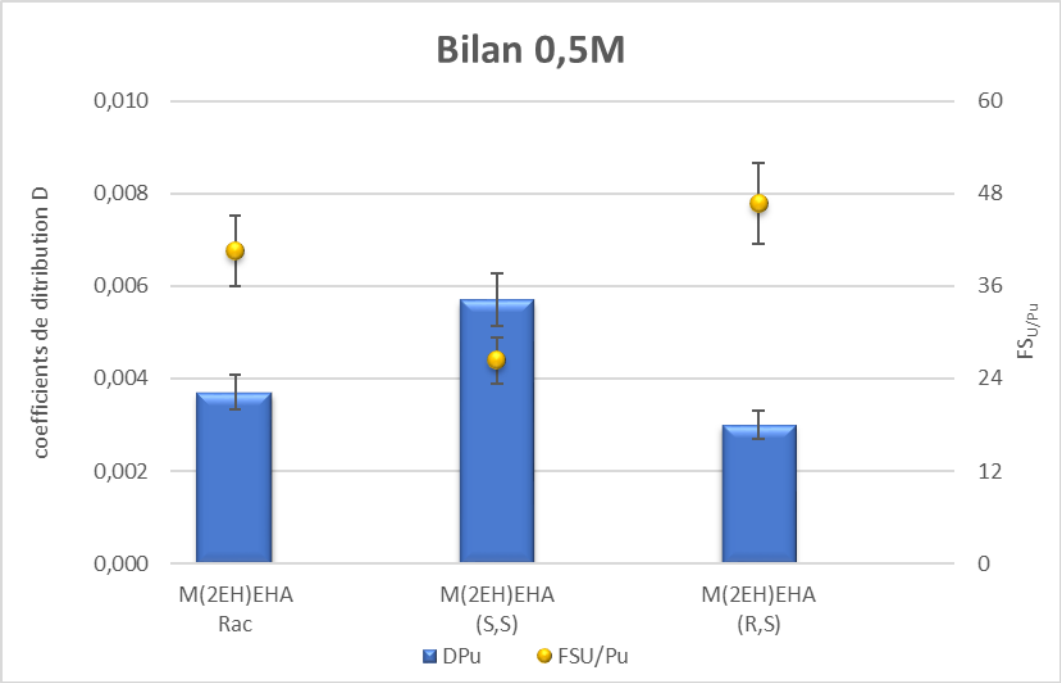


Figure 114 : Comparaison des coefficients de distribution du plutonium (D_{Pu}) et du facteurs de séparation ($FS_{U/Pu}$)pour une extraction à 0,5M mettant en jeu : M(2-EH)EHA mélange, M(2-EH)EHA (S,S) et M(2-EH)EHA (R,S) ([Ligand] = 1,2 M ; [HNO_3]= 0,5 M).

On remarque que les coefficients de distribution obtenus suivent la même tendance qu'avec le DEHBA et ses isomères. Cette tendance confirme qu'un diastéréoisomère extrait mieux que le mélange de stéréoisomères alors que l'autre diastéréoisomère extrait moins bien. Ceci est peut-être dû au fait qu'à faible acidité, les complexes formés sont de type $\overline{Pu(NO_3)_4(L)_2}$ et non plus de type anionique. La géométrie de la molécule semble être un facteur important dans la complexation du métal, ce qui influencerait plus les performances d'extraction.

Cette hypothèse peut être vérifiée en réalisant des analyses UV-Visible des complexes comme cela a été effectué pour le DEHBA. Pour valider ces résultats, des caractérisations complémentaires seront nécessaires afin de corroborer les résultats avec d'autres méthodes d'analyses telles que l'EXAFS ou la méthode des pentes.

IV.2. Au-delà des monoamides

En chimie séparative, de très nombreux extractants possèdent une ou plusieurs chaines alkyles –(2-éthylhexyl). Lors des différentes synthèses mentionnées dans les parties précédentes, de nombreux précurseurs chiraux avec des fonctions acide, alcool, amine primaire, amine secondaire, azoture, ou halogène ont été synthétisés et peuvent être utilisés pour l'obtention d'autres composés extractants qui intègrent dans leurs structures une chaine de type –(2-éthylhexyl). Dans la partie ci-après nous avons recensé des familles d'extractants, en proposant leurs voies de synthèse, susceptible de montrer un intérêt pour l'extraction de métaux dans le cycle de combustible mais également au-delà (recyclage, décontamination…).

IV.2.1. *Les carbamides*

IV.2.1.a. Structure des carbamides

La famille des carbamides sera considérée compte tenu du potentiel que représente ce type d'extractant. Une étude de leur performances d'extraction a été faite récemment par *Berger et al.*[21]. Cette famille d'extractant comme les monoamides respecte aussi le principe CHON, permettant une incinération totale du composé après utilisation. Cette fonction possède deux formes de résonances avec la délocalisation du doublet non-liant de l'atome d'azote (Figure 115).

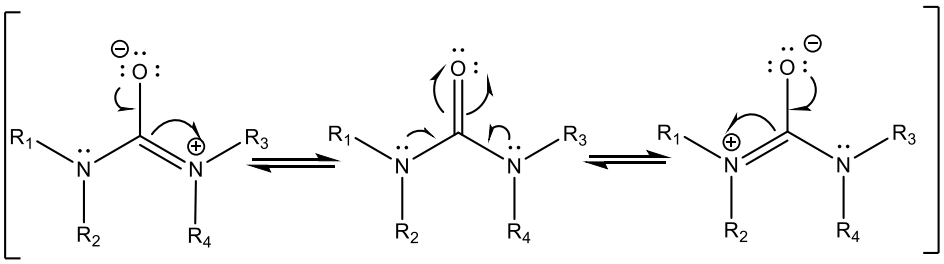


Figure 115 : Formes de résonances d'une fonction carbamide.

Tout comme pour les monoamides, cette densité de charge présente sur l'atome d'oxygène, exacerbe l'affinité de la molécule vis-à-vis des acides de Lewis et peuvent donc être considérés comme des ligands potentiels pour l'uranium et le plutonium.

Suivant les groupements alkyles présents sur les fonctions azotes, les molécules carbamides présentent des isomères de conformations *Cis* et *Trans*. Par exemple, pour les carbamides di-substitués, trois isomères co-existent *Trans-Trans*, *Cis-Trans* et *Cis-Cis* comme illustré sur la Figure 116 ci-dessous.

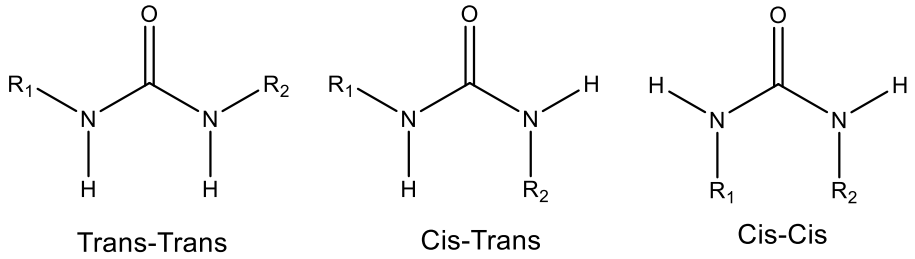


Figure 116 : Isomères d'un ligand carbamide di-substitué.

D'après l'étude de *Berger et al.*[21] , la structure du carbamide semble influencer l'extraction de l'uranium et du plutonium. De plus, tout comme pour les monoamides, les coefficients de distribution sont plus importants à forte concentration en acide nitrique.

Le carbamide *N*,*N*'-diméthyl-*N*,*N*'-(2-éthyl)hexylurée (DMDEHU), possède un fort pouvoir extractant pour l'uranium et le plutonium avec des D_U et D_{Pu} élevés et présente un facteur de séparation $FS_{U/Pu}$ qui répond à la problématique du procédé PUREX. Celui-ci possède deux chaines alkyles –(2-éthylhexyl), donc deux carbones asymétriques. Cela implique que la molécule possède quatre isomères (Figure 117).

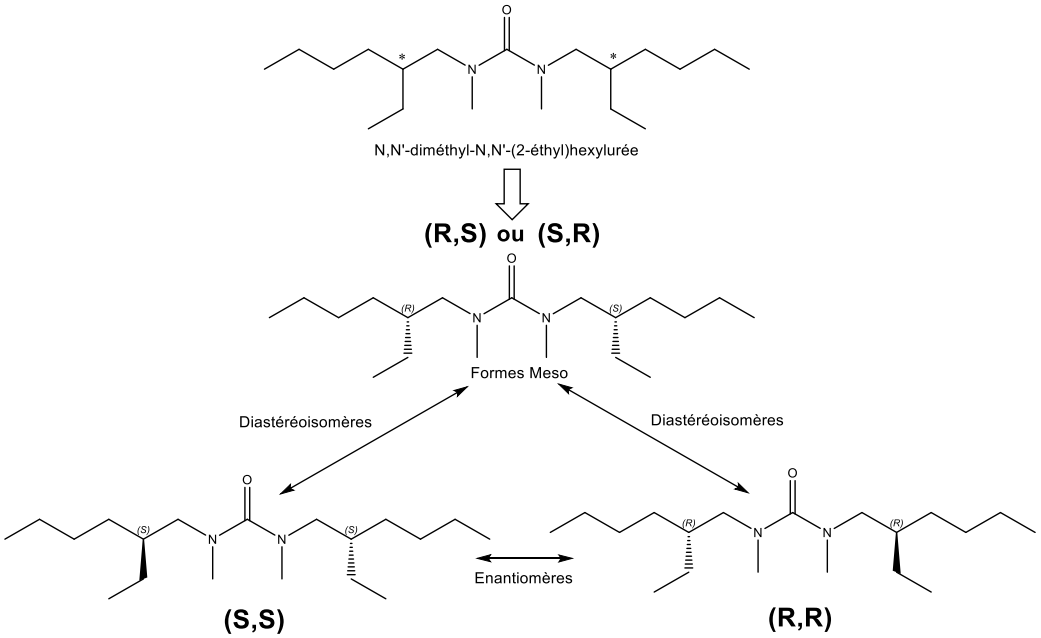


Figure 117 : Structure du N,N'-diméthyl-N,N'-(2-éthyl)hexylurée (DMDEHU) et ses isomères.

IV.2.1.b. Synthèse des carbamides

Afin de déterminer le chemin réactionnel le plus adapté, une étude rétrosynthétique est proposée (Figure 118) :

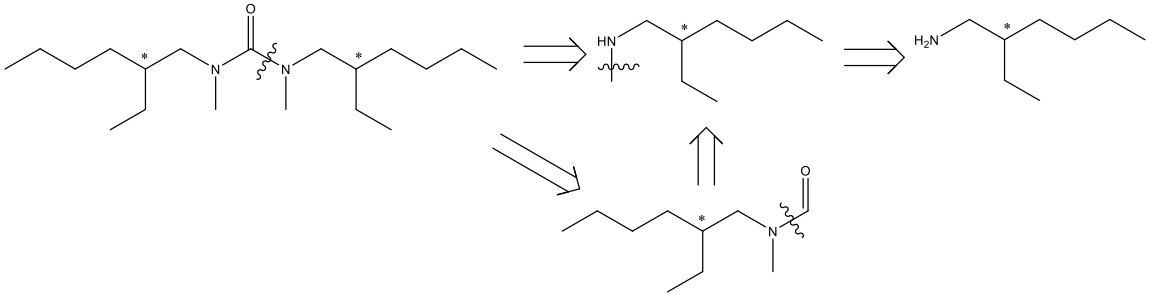


Figure 118 : Analyse rétrosynthétique pour l'obtention du DMDEHU.

Comme illustré, obtenir la molécule de DMDEHU nécessite l'accès au synthon 2-éthylhexylamine énantiopur.

Pour obtenir la 2-éthylhexylamine énantiopur, le chemin réactionnel utilisé se fait en quatre étapes (§ II.5).

Une fois l'amine primaire obtenue, celle-ci est méthylée en utilisant un BOC qui sera ensuite réduit par $LiAlH_4$ comme décrit dans la partie IV.1.1.b lors de la synthèse du M(2-EH)EHA. Le composé dialkylamine peut être mis en réaction avec un chlorure d'acyle ici le 2,2,2-Trichloroethyl chloroformate. La molécule finale DMDEHU est obtenue en utilisant ce dernier intermédiaire de synthèse est réagi avec l'amine secondaire utilisée précédemment avec une base non nucléophile la DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène)[118].

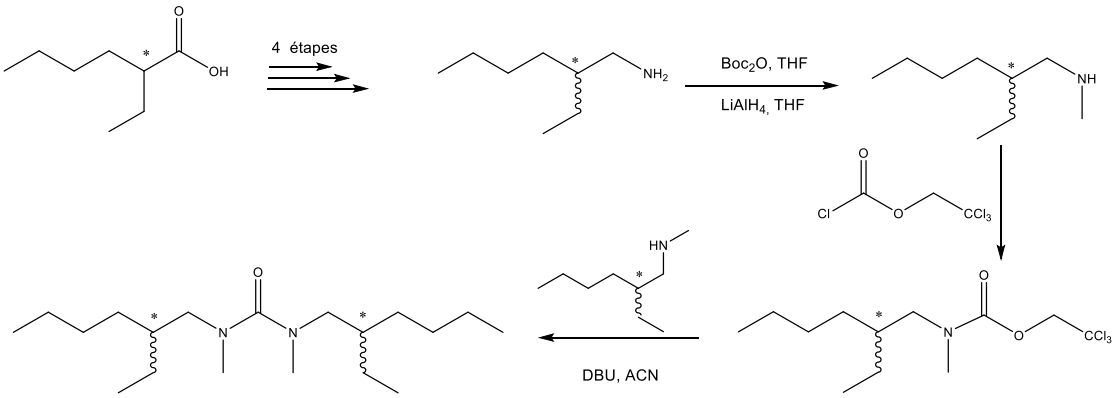


Figure 119 : Chemin de synthèse pour l'obtention du DMDEHU et ses isomères.

IV.2.2. *Les ligands bifonctionnels N,P*

IV.2.2.a. Structure des ligands N,P

Des ligands bifonctionnels N,P ont été étudiés par *Artese et al.*[119] pour l'extraction de métaux d'intérêts présents dans le cycle du combustible nucléaire. Ces ligands sont de type amidophosphonate, avec d'un côté une fonction phosphonate et de l'autre une fonction amide. Ils ont été testés dans les conditions d'extraction, pour l'uranium par exemple, et montrent de bonnes performances. Sur cette étude, les ligands mis en jeu possèdent tous des chaines de type –(2-éthylhexyl), signifiant la présence d'un ou plusieurs carbones asymétriques.

Dans l'étude de *Artese et al.*[119], la molécule de DEHCMPDB (Figure 120) a été étudiée pour l'extraction en milieu nitrique de métaux tels que l'uranium, vis-à-vis de métaux compétiteurs comme le zirconium, le fer, le thorium, le vanadium, ainsi que le molybdène. Il a été démontré que ces molécules peuvent extraire sélectivement l'uranium et le thorium des autres métaux, avec un D_U de 22 et un D_{Th} de 9,4. Il serait donc intéressant de vérifier quel impact aurait la chiralité sur ce type de molécule.

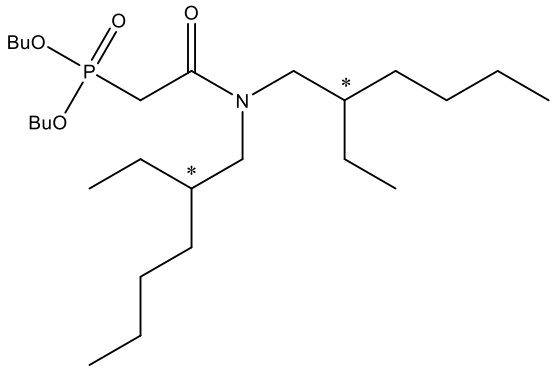


Figure 120 : Structure de la molécule de DEHCMDPB.

IV.2.2.b. Synthèse du ligand N,P

Le chemin de synthèse pour l'obtention du ligand bifonctionnel se fait en deux étapes (Figure 121):

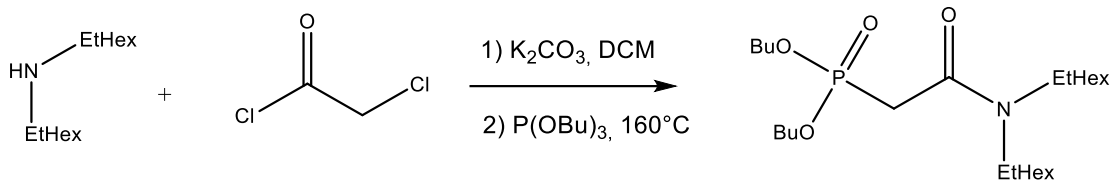


Figure 121 : Voie de synthèse pour l'obtention de la DEHCMDPB[40,119].

Les deux précurseurs nécessaires à la synthèse de cette molécule sont le chlorure de chloroacétyle et la bis-(2-éthylhexyl) amine. Pour travailler sur la chiralité de cette molécule, il faut s'intéresser aux molécules optiquement pures de la bis-(2-éthylhexyl) amine. Une fois l'amine secondaire optiquement pure obtenue, elle peut être mise en réaction avec la molécule de chlorure de chloroacétyle pour réaliser une amidation. L'intermédiaire obtenu est engagé dans une réaction d'Arbusov avec de la tributylphoshite pour obtenir le amido-phosphonate souhaitée.

IV.2.3. *Les diglycolamides*

IV.2.3.a. Structure du diglycolamide

En chimie séparative et plus particulièrement dans le cadre du cycle du combustible nucléaire, il existe de nombreux procédés avec des extractants de type diglycolamide (DGA). Ce sont les travaux pionniers de *Sasaki et al.*[120]sur cette famille de molécules qui ont permis de mettre en évidence le potentiel de ces extractants[121]. Parmi les différents DGA, le TODGA (*N,N N',N'* -tetraoctyl diglycolamide) s'est avéré le plus prometteur pour la séparation des actinides. Comme exposé dans le paragrahe I.7.2.c, l'étude faite par *Wilden et al.*[65] a montré l'effet de la chiralité en ajoutant des groupements méthyle en alpha de la fonction carbonyle de la molécule de TODGA (Figure 122).

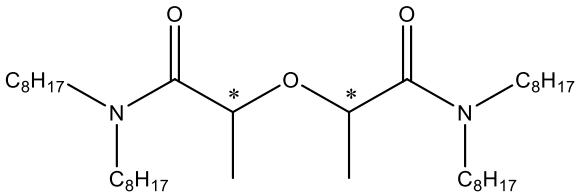


Figure 122 : Molécule de TODGA méthylée.

Un impact non négligeable a été observé lors de l'extraction de divers lanthanides. Cependant que se passerait-il si la chiralité était plus éloignée, et donc du côté azote ? Il serait intéressant de préparer un analogue diglycolamide du TODGA avec des chaines -(2-éthylhexyl) sur l'azote afin d'introduire une chiralité plus éloignée du centre de chélation. La *N,N,N',N'*-tétra(2-éthylhexyl) diglygolamide ou TEHDGA (Figure 123) a également été étudiée, comme le TODGA, dans le cadre de la séparation des actinides[121,122].

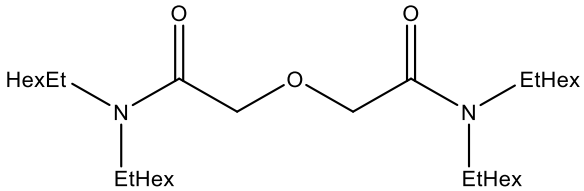


Figure 123 : Structure de l'analogue diglycolamide TEHDGA.

Cette molécule possède quatre chaines -(2-éthylhexyl), cela signifie qu'il y a quatre carbones asymétriques présents sur la molécule. Il existe donc 2^4 isomères différents de cette molécule. Cependant, la molécule ci-dessus possède un plan de symétrie perpendiculaire au plan de la feuille (passant par l'oxygène central) ainsi qu'un autre plan de symétrie parallèle au plan de la feuille (Figure 124).

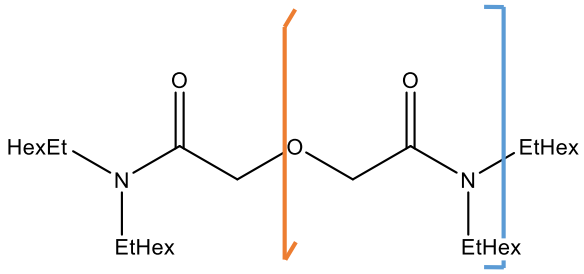


Figure 124 : Plans de symétrie présents sur la molécule de TODGA.

Cela signifie qu'un certain nombre de ces isomères sont en réalité une seule et même molécule (formes mésomères). Cela réduit la liste d'isomères à synthétiser à 6 : (R,S,R,S) ; (S,S,S,S) ; (R,R,R,R) ; (S,S,R,R) ; (R,S,R,R) ; (R,S,S,S).

IV.2.3.b. Synthèse de la molécule diglycolamide.

La voie d'obtention des molécules diglycolamides nécessite les mêmes précurseurs réactionnels que lors des dernières synthèses exposées, c'est-à-dire celles de la bis(2-éthylhexylamine).

Une voie de synthèse simple et directe est envisagée à partir de l'acide diglycolique qui mis sous forme de chlorure d'acide, via du chlorure d'oxalyle. Suivi par une réaction de couplage avec la 2-éthylhexylamine afin d'obtenir le produit final.

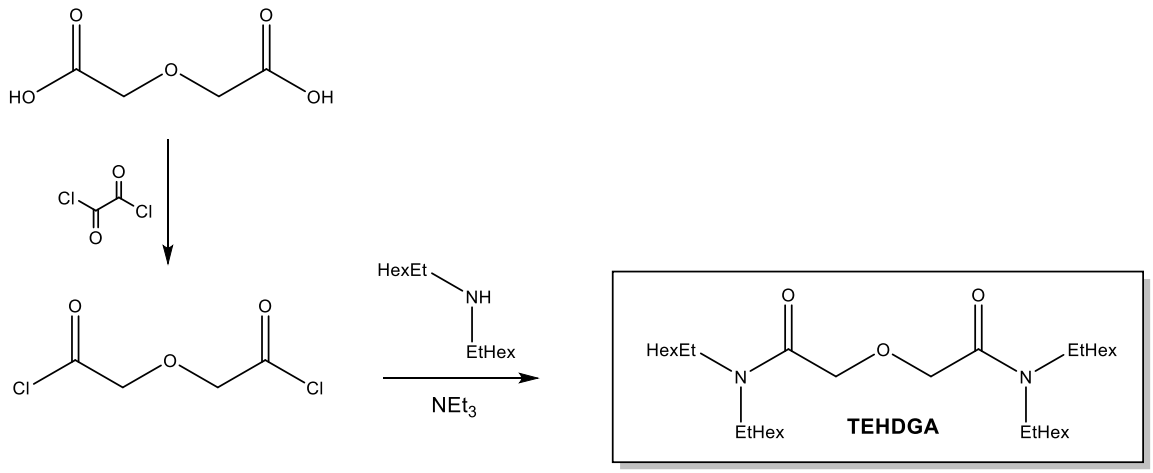


Figure 125 : Synthèse en deux étapes de la molécule de TEHDGA.

Cette réaction nécessite un excès d'amine lors de la dernière étape, signifiant que les configurations des chaines alkyles seront les mêmes de chaque côté. Cette méthode peut être utilisée pour la synthèse du composé en mélange de stéréoisomères ainsi que les isomères de la molécule ayant les mêmes configurations sur les deux fonctions amides ((R,S,R,S) ; (S,S,S,S) ; (R,R,R,R)).

Une seconde méthodologie permet la synthèse de la molécule diglycolamide de manière plus modulable et contrôlée. Celle-ci met en jeu les précurseurs bis-(2-éthylhexylamine) ainsi que le chlorure de chloroacétyle comme exposé par *Dicholkar et al.*[123].

Une fois l'amine secondaire optiquement pure obtenue, elle est mise en réaction avec la molécule de chlorure de chloroacétyle afin de réaliser une amidation. L'intermédiaire obtenu subit une réaction d'acétylation suivie d'une réduction de ce dernier groupement. Le produit obtenu réagit avec la 2-chloro-*N,N*-bis(2-éthylhexyl)acétamide pour obtenir la molécule finale de TEHDGA.

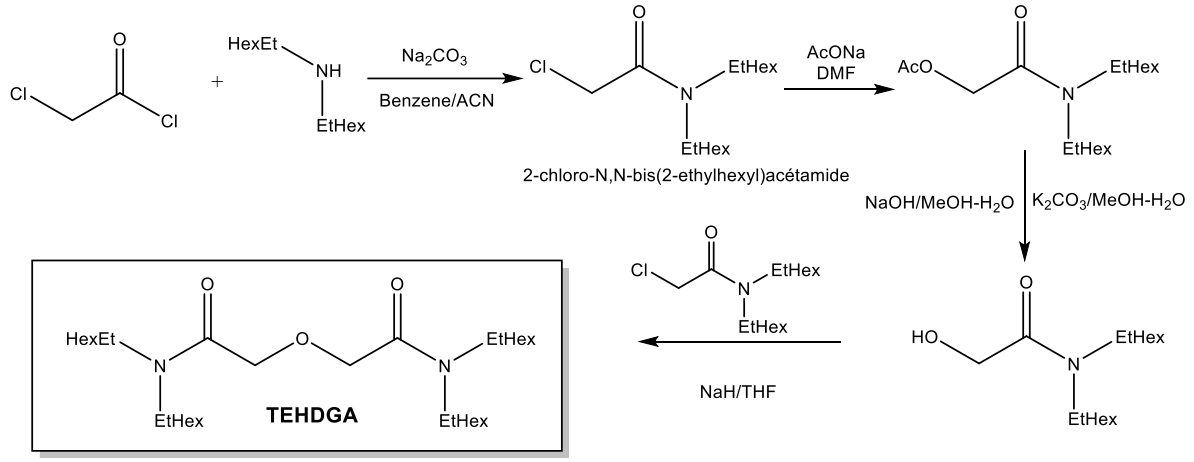


Figure 126 : Chemin de synthèse pour l'obtention de la molécule de TEHDGA[123].

Une troisième méthode permet la synthèse contrôlée de chaque fonction amide en utilisant un anhydride. L'ouverture de cet anhydride permet la fonctionnalisation d'un seul côté et ainsi être sélectif.

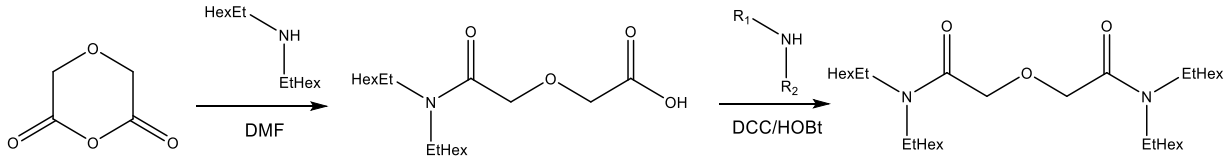


Figure 127 : Schéma de synthèse pour l'obtention de molécules diglycolamides dissymétriques.

Avec ces dernières voies d'obtention, il est possible d'envisager des DGA dissymétriques en faisant réagir l'anhydride diglycolique avec la 2-éthylhexylamine. Cette réaction conduit à la formation d'un acide diglycolamique (qui présente également un intérêt en chimie séparative) qui peut être engagé dans une réaction d'amidification avec la 2-éthylhexylamine avec une configuration spécifique ou tout autre amine.

IV.2.4. *Les phosphates*

IV.2.4.a. Structure du ligand phosphate

Le bis(2-éthylhexyl) phosphate (HDEHP, D2EHPA ou P_2O_4) est l'extractant acide le plus utilisé en hydrométallurgie. Cette molécule est utilisée seule ou en synergie avec d'autres extractants pour diverses applications. Dans le cadre du cycle du combustible nucléaire, cette molécule trouve un intérêt dans la purification du minerai d'uranium via le procédé DAPEX

mais aussi au niveau du retraitement du combustible. En effet, elle est utilisée dans le procédé américain TALSPEAK[124] (Trivalent Actinide Lanthanide Separation by Phosphorous reagent Extraction from Aqueous Komplexes) ainsi que dans de nombreux procédés développés au CEA tels que : DIAMEX - SANEX[125] (DIAMide Extraction–Selective ActiNide Extraction) ou encore EXAm[126] (EXtraction de l'Américium).

Ce composé est un diester de l'acide phosphorique et de 2-éthylhexanol. Il possède deux branches alkyle -(2-éthylhexyl) ce qui signifie qu'il existe quatre isomères (Figure 128).

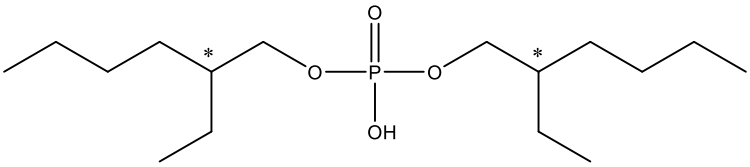


Figure 128 : Structure de la molécule de HDEHP.

IV.2.4.b. Chemin de synthèse du ligand phosphate

Les précurseurs réactionnels sont l'acide phosphorique et la molécule 2-éthylhexyl comportant un groupement partant (comme un groupement Bromo ou mesylate, Figure 129).

La molécule d'acide phosphorique est disponible commercialement. La molécule énantiopure de 3-(bromométhyl)heptane ou celle de 2-éthylhexyl methane sulfonate sont toutes deux synthétisables grâce au chemin de synthèse exposé lors du paragraphe II.5.1.

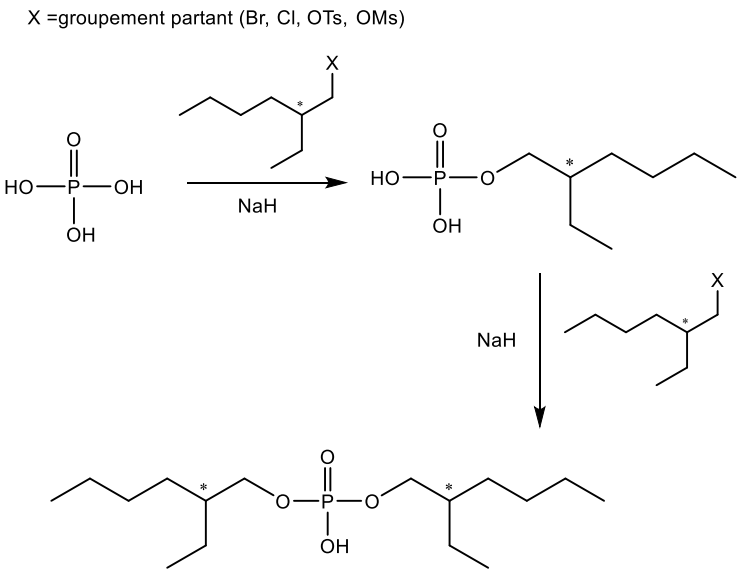


Figure 129 : Chemin de synthèse de la molécule de HDEHP.

Une approche proposée dans un brevet Russe[127] consiste à obtenir l'HDEHP par réaction de trichlorure de phosphore (PCl_3) avec du 2-éthylhexanol, suivie d'une chloration du di-(2-éthylhexyl)phosphite résultant (Figure 130). L'hydrolyse du di-(2-éthylhexyl) chlorophosphate, permet au final d'obtenir l'HDEHP. En fonction de la chiralité du 2-éthylhexanol, les différents isomères pourront être obtenus.

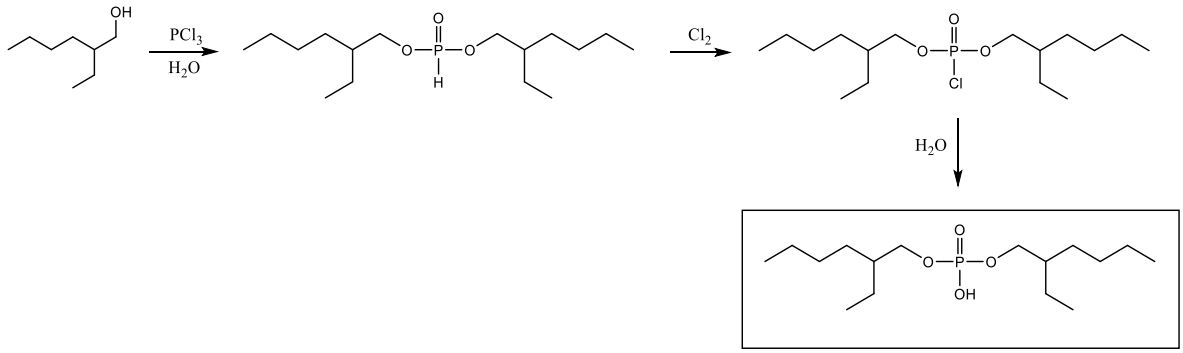


Figure 130 : Voie de synthèse permettant d'obtenir la molécule d'HDEHP.

Ces différentes voies de synthèse pourront être envisagées pour la synthèse de la molécule HDEHP en mélange de stéréoisomères mais aussi pour obtenir ses diastéréoisomères optiquement pur.

IV.3. Conclusion

Après avoir observé une différence des performances d'extraction entre les isomères de la molécule de DEHBA, nous nous sommes intéressés à d'autres composés de la famille des monoamides mais de type dissymétriques. Une nouvelle molécule extractante monoamide a été synthétisée, caractérisée et testée en extraction. Cette molécule, la M(2-EH)EHA, possède deux carbones asymétriques mais avec cette fois un centre chiral du côté carbonyle de la fonction amide. Ce choix a été orienté par le souhait d'étudier l'effet de la position de la chiralité sur les performances d'extraction des molécules et par les performances d'extraction U/Pu qui répondent au cahier des charges de notre problématique.

Pour synthétiser deux diastéréoisomères de la molécule de M(2-EH)EHA, la chiralité du côté azote a été fixée en configuration (S) pour pouvoir étudier seulement l'impact de la chiralité côté carbonyle. Les deux diastéréoisomères synthétisés sont le (S,S) et le (R,S)-M(2-EH)EHA.

Les résultats obtenus sont très intéressants et aucune différence n'est observée en termes de performances d'extraction pour l'uranium et le plutonium pour une extraction à 4 M en HNO_3. Ce résultat est expliqué par le fait que le complexe formé par un extractant monoamide ramifié du côté carbonyle se fait par coordination de sphère externe. Il est démontré dans la littérature[111] que le complexe préférentiellement formé, à forte acidité pour ce type d'extractant (ramifié côté carbonyle), est de type anionique avec une coordination en sphère externe formant ainsi un complexe $\overline{Pu(NO_3)_6(HL)_2}$. La coordination est réalisée en sphère externe, ce qui peut expliquer le fait qu'il n'y a pas de différence entre les coefficients de distribution des molécules étudiées. La distance entre la molécule extractante et le métal complexé est plus importante. De ce fait la géométrie de la molécule extractante influence moins l'extraction du métal.

Cependant à plus faible acidité, le complexe formé est de type $\overline{Pu(NO_3)_4L_2}$ avec une coordination du plutonium en sphère interne. C'est à plus faible acidité que l'on peut observer une légère différence entre les coefficients de distribution du M(2-EH)EHA en mélange de stéréoisomères et ses diastéréoisomères pur. Ce comportement est le même que lors de l'étude du DEHBA, où un diastéréoisomère extrait mieux que le mélange de stéréoisomères, et l'autre diastéréoisomère extrait moins bien. Des caractérisations des complexes formés entre les différents diastéréoisomères et le métal seront nécessaires pour pouvoir mieux appréhender ces comportements.

Ainsi dans l'optique d'aller au-delà des monoamides, d'autres familles de molécules extractantes comportant plusieurs centres chiraux ont commencé à être étudiées. Une première ébauche de bibliographie sur la synthèse de ces molécules a permis de déterminer que, pour chacune des synthèses possibles, les précurseurs chiraux sont les mêmes que pour la synthèse du DEHBA. La molécule plateforme pour toutes les synthèses comportant un groupement (2-éthylhexyl), est la molécule d'alcool 2-éthylhexanol. Celle-ci pourra être fonctionnalisée de manière différente suivant l'usage souhaité lors des synthèses.

Bibliographie Chapitre IV :

21. Berger, C. ***Optimisation de molécules extractantes pour le multi-recyclage du plutonium dans les combustibles de nouvelle génération***. (UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER, 2019).

65. Wilden, A.;Kowalski, P. M.;Klaß, L.;Kraus, B.;Kreft, F.;Modolo, G.;Li, Y.;Rothe, J.;Dardenne, K.;Geist, A.;Leoncini, A.;Huskens, J. & Verboom, W. ***Unprecedented Inversion of Selectivity and Extraordinary Difference in the Complexation of Trivalent f Elements by Diastereomers of a Methylated Diglycolamide***. *Chem. Eur. J.* **25**, 5507–5513 (2019).

109. Ruikar, P. B. & Nagar, M. S. ***Synthesis and characterization of some new mono- and diamide complexes of plutonium(IV) and dioxouranium(VI) nitrates***. *Polyhedron* **14**, 3125–3132 (1995).

111. Acher Eléonor. ***Etude du plutonium(IV) en solution en couplant approches théoriques et expérimentales***. (Université de Lille 1 Ecole, 2017).

112. Acher, E.;Dumas, T.;Tamain, C.;Boubals, N.;Solari, P. L. & Guillaumont, D. ***Inner to outer-sphere coordination of plutonium(iv) with N,N-dialkyl amide: Influence of nitric acid***. *Dalt. Trans.* **46**, 3812–3815 (2017).

113. Prabhu, D. R.;Mahajan, G. R.;Nair, G. M. & Subramanian, M. S. ***Extraction of Uranium (VI) and Plutonium (IV) with Unsymmetrical Monoamides***. *Radiochim. Acta* **60**, 109–113 (1993).

114. Sun, G.;Cui, Y.;Zhang, Z.;Li, Y. & Sun, S. ***Extraction of U(VI) with unsymmetrical N-methyl-N-decylalkylamide in toluene***. *J. Radioanal. Nucl. Chem.* **264**, 711–713 (2005).

115. Milanole, G.;Russello, E.;Marie, C.;Miguirditchian, M. & Sorel, C. ***N,N-dialkylamides dissymetriques, utiles notamment pour séparer l'uranium(VI) du plutonium(IV), leur synthèse et leurs utilisations***. (2018).

116. Miguirditchian, M.;Baron, P. & Moreira, S. L. ***Nouveaux N,N-dialkylamides, leur synthèse et leurs utilisation***. (2015).

117. Milanole, G.;Marie, C.;Miguirditchian, M. & Sorel, C. ***Optimization of new extractant***

molecules for U(VI)/Pu(IV) separation. *Glob. 2019 - Int. Nucl. Fuel Cycle Conf.* 977–982 (2019).

118. Jang, H. S. & Kim, H. K. ***Novel Direct Synthesis of Asymmetrical Urea Compounds from Trichloroethyl Carbamates Using Catalytic DBU***. *Bull. Korean Chem. Soc.* **38**, 1515–1518 (2017).

119. Artese, A.;Dourdain, S.;Felines, N.;Arrachart, G.;Boubals, N.;Guilbaud, P. & Pellet-Rostaing, S. ***Bifunctional Amidophosphonate Molecules for Uranium Extraction in Nitrate Acidic Media***. *Solvent Extr. Ion Exch.* **00**, 1–16 (2020).

120. Sasaki, Y.;Sugo, Y.;Suzuki, S. & Tachimori, S. ***The novel extractants diglycolamides for the extraction of lanthanides and actinides in HNO3-n-dodecane system***. *Solvent Extr. Ion Exch.* **19**, 91–103 (2001).

121. Ansari, S. A.;Pathak, P.;Mohapatra, P. K. & Manchanda, V. K. ***Chemistry of diglycolamides: Promising extractants for actinide partitioning***. *Chem. Rev.* **112**, 1751–1772 (2012).

122. Sharma, J. N.;Ruhela, R.;Harindaran, K. N.;Mishra, S. L.;Tangri, S. K. & Suri, A. K. ***Separation studies of uranium and thorium using tetra(2-ethylhexyl) diglycolamide (TEHDGA) as an extractant***. *J. Radioanal. Nucl. Chem.* **278**, 173–177 (2008).

123. Dicholkar, D. D.;Kumar, P.;Heer, P. K.;Gaikar, V. G.;Kumar, S. & Natarajan, R. ***Synthesis of N,N,N',N'-Tetraoctyl-3-oxapentane-1,5-diamide (TODGA) and its steam thermolysis-nitrolysis as a nuclear waste solvent minimization method***. *Ind. Eng. Chem. Res.* **52**, 2457–2469 (2013).

124. Nilsson, M. & Nash, K. L. ***Review article: A review of the development and operational characteristics of the TALSPEAK process***. *Solvent Extr. Ion Exch.* **25**, 665–701 (2007).

125. Warin, D. ***Future nuclear fuel cycles: Prospect and challenges for actinide recycling***. *IOP Conf. Ser. Mater. Sci. Eng.* **9**, 012063 (2010).

126. Poinssot, C.;Rostaing, C.;Baron, P.;Warin, D. & Boullis, B. ***Main Results of the French Program on Partitioning of Minor Actinides, a Significant Improvement Towards Nuclear Waste Reduction***. *Procedia Chem.* **7**, 358–366 (2012).

127. Aleksandrovna, K.;Mudryj, E. & Peshkov, E. ***Method of producing di-(2-ethylhexyl) phosphoric acid and neodymium salt thereof***. (2009).

Conclusion Générale.

V. Conclusion générale

Les inconvénients du procédé de recyclage du combustible nucléaire usé sont majoritairement liés à l'utilisation du TBP comme solvant lors de l'extraction de l'uranium et du plutonium. Lors de la désextraction sélective des deux métaux extraits, une étape supplémentaire de partition est nécessaire. Elle se réalise avec l'ajout d'un agent réducteur et d'un stabilisateur. De plus, les produits de dégradation du TBP affectent les performances du recyclage en provoquant la rétention de l'uranium et du plutonium dans le solvant.

La famille des monoamides est connue comme étant une voie prometteuse pour la co-extraction de l'uranium et du plutonium sans réaliser de changements redox. Ce type de molécule a déjà été largement étudiée et offre une base de comparaison conséquente. Les propriétés physico-chimiques de ces molécules montrent que cette famille est adaptée pour le procédé déjà mis en place.

Au travers de quelques exemples, l'impact non négligeable de la stéréochimie dans l'industrie actuelle a été noté, montrant que l'influence de la chiralité est prépondérante. Bien que très peu décrit dans la littérature, trois études spécifiques à la chimie séparative ont démontré que la stéréochimie des molécules peut avoir un impact sur les performances d'extraction de métaux.

Lors de l'étude synthétique pour l'obtention de monoamides, une molécule plateforme s'est distinguée. Cette molécule, le 2-éthylhexanol (Figure 131), est un précurseur de synthèse primordial pour la synthèse des molécules monoamides stéréochimiquement contrôlée.

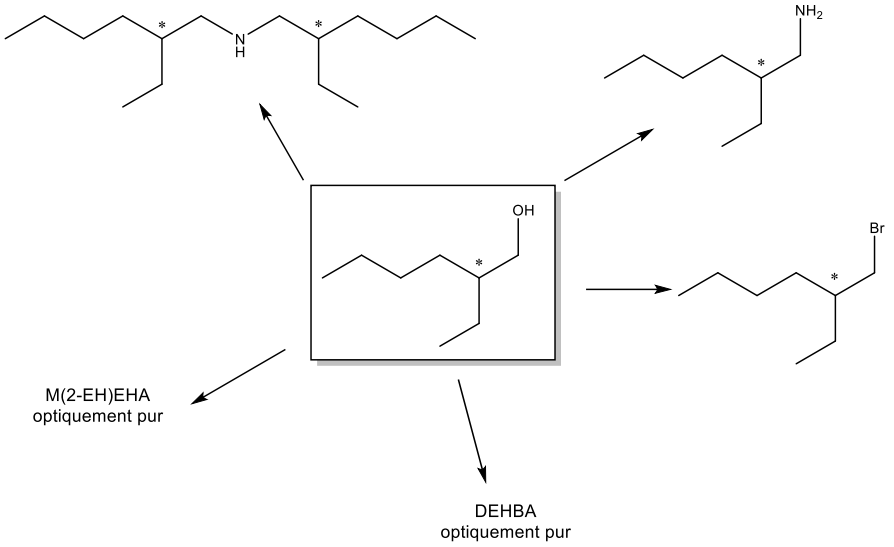


Figure 131 : Molécule plateforme 2-éthylhexanol et les produits dérivés.

La molécule énantiopure de 2-éthylhexanol peut être obtenue de différentes manières. Nous nous sommes cependant concentrés sur deux techniques, la première mettant en œuvre un auxiliaire chiral et la seconde utilisant une recristallisation stéréosélective. Malgré leurs rendements réactionnels similaires et la pureté optique du produit final semblables, la recristallisation stéréosélective reste préférable. Celle-ci permet de synthétiser l'alcool énantiopur en seulement 3 jours contre 5 jours avec la synthèse par auxiliaire chiral. De plus, la synthèse par recristallisation permet un « scale-up » beaucoup plus simple et plus efficace.

Cependant cette voie de synthèse est encore à améliorer. Notamment lors de la réaction, un volume de solvant important est utilisé, celui-ci peut-être distillé et réutilisé lors de synthèses ultérieures. De plus, une partie du produit de départ (l'acide 2-éthylhexanoique) peut être lui aussi recyclé. Sachant qu'un seul énantiomère de l'acide a été cristallisé et séparé, cela signifie que le second énantiomère est toujours présent en solution. Il peut donc être récupéré et utilisé dans une autre réaction de recristallisation.

Une fois synthétisés avec des puretés supérieures à 97 %, les monoamides ont été testés en conditions d'extraction.

Les résultats obtenus avec les diastéréoisomères de la molécule de DEHBA, (S,S) et (R,S), montrent que la chiralité de la molécule n'a aucun effet sur les performances d'extraction lorsqu'il s'agit de l'uranium quel que soit l'acidité du milieu (HNO_3 0,5 et 4 M). En

revanche, pour le plutonium, un comportement différent a été observé. La chiralité influence les performances d'extraction, avec un diastéréoisomère qui extrait mieux que le mélange de stéréoisomères et un autre qui extrait moins bien et cela aux deux concentrations en HNO_3 testées.

A l'issue de ce constat, un monoamide dissymétrique a été étudié et pour cette molécule le M(2-EH)EHA, aucune différence n'a été observée dans les performances d'extraction de l'uranium et du plutonium pour une extraction à 4 M. C'est à plus faible acidité 0,5 M en HNO_3 que l'on peut observer une différence entre les coefficients de distribution du M(2-EH)EHA et ses diastéréoisomères. Le comportement étudié est le même que lors de l'étude du DEHBA, où un diastéréoisomère extrait mieux que le mélange de stéréoisomères tandis que l'autre diastéréoisomère extrait moins bien.

Afin d'expliquer ces différences de comportement nous avons réalisé des analyses UV afin de déterminer quels types de complexes étaient mis en jeu. Les résultats laissent supposer que pour le DEHBA les complexes formés entre le ligand et le plutonium sont de type coordination de sphère interne $\overline{Pu(NO_3)_4L_2}$, pour les deux concentrations en acide. Cependant lorsqu'une ramification est rajoutée côté carbonyle, ce qui est le cas pour la M(2-EH)EHA, à forte acidité il a été montré dans des études[35,111,112] que le complexe formé est préférentiellement de type sphère externe $\overline{Pu(NO_3)_6(HL)_2}$, tandis qu'à plus faible acidité le complexe formé est de type sphère interne. Des études doivent être mises en œuvre pour ce monoamide dissymétrique. Cette différence de coordination peut être responsable de l'influence ou non de la stéréochimie du ligand mis en jeu. La technique d'UV-Visible permet d'avoir des résultats rapides et nécessite peu de produit. Cependant cette approche qualitative se base sur la comparaison de spectres issus de la littérature. Les résultats obtenus lors de ces analyses doivent être approfondis et complétés avec d'autres techniques complémentaire pour valider les hypothèses formulées. Pour la suite de cette étude, il faudra donc approfondir l'analyse des complexes en solution afin de pouvoir, confirmer ou démentir les hypothèses formées précédemment et cela à l'échelle moléculaire mais également à l'échelle supramoléculaire et voir l'impact de la chiralité sur l'agrégation.

Les propriétés physico-chimiques pouvant varier d'un diastéréoisomère à un autre, il est intéressant de s'intéresser à cet aspect de la chimie. Les mesures de viscosités sont actuellement en cours d'investigation.

En chimie séparative de très nombreux extractants possèdent une ou plusieurs chaines alkyles –(2-éthylhexyl). Aussi les méthodologies de synthèses, de molécules énantiopures mises en œuvre pour la préparation des monoamides et en particulier la molécule plateforme 2-éthylhexanol (Figure 131) peuvent être appliquées lors de la synthèse d'un panel de différentes familles de ligands utilisables dans le cycle du combustible (carbamides, ligands bifonctionnels NP, diglycolamides…).

Au-delà de l'extraction appliquée au cycle du combustible nucléaire de telles molécules énantiopures trouveront également un intérêt dans le design d'extractants pour diverses applications comme par exemple la récupération des lanthanides de ressources minières primaires, secondaires ou des mines urbaines (déchets d'équipements électriques et électroniques D3E).

Annexes.

Annexes

Table des annexes :

Annexe I : Table des figures 197

Annexe II : Table des tableaux 206

Annexe III : Table des équations 207

Annexe IV : Nomenclature et abbréviations 208

Annexe V : Matériels et méthodes 219

Annexe VI : Synthèse par auxiliaire chiral 227

Annexe VII : Synthèse par recristallisation asymétrique 232

Annexe VIII : Fonctionnalisation par tosylation 235

Annexe IX : Fonctionnalisation par mesylation 237

Annexe X : Synthèse par bromation 239

Annexe XI : Réactions d'azoturation 242

Annexe XII :Réaction d'amination 245

Annexe XIII : Réaction de N-Alkylation 248

Annexe XIV : Amidification 252

Annexe XV: Synthèse du M(2-EH)EHA et ses diastéréoisomères 262

Annexe XVI: Résultats détaillés de l'extraction U/Pu par le DEHBA mélange de stéréoisomères. 270

Annexe XVII: Résultats détaillés de l'extraction U/Pu par le DEHBA et ses diastéréoisomères. 272

Annexe XVIII: Résultats détaillés de l'extraction U/Pu par le M(2-EH)EHA et ses diastéréoisomères. 274

Annexe I : Table des figures

Figure 1 : schéma du procédé PUREX 11

Figure 2 : Molécule de N,N-DiÉthylHexylButyrAmide (DEHBA) et de N-méthyl-N-n-octyl-(2-éthyl)hexanamide (MOEHA) 13

Figure 3 : Structures des différents stéréoisomères du DEHBA 13

Figure 4 : Schéma simplifié du cycle du combustible utilisé pour les centrales EDF. 20

Figure 5: Contribution des différents éléments dans l'évolution de la radiotoxicité du combustible usé dans le temps et évolution de la radiotoxicité relative à la celle de l'uranium des mines en fonction de la nature du déchet ultime. 21

Figure 6 : Structure de la molécule de Tri-n-Butyl Phosphate. 22

Figure 7 : Schéma global du procédé PUREX (Plutonium and Uranium Refining by EXtraction)[10]. 25

Figure 8 : Schéma général du fonctionnement de l'extraction liquide/liquide. 26

Figure 9 : Structure générale d'une molécule extractante étudiée 30

Figure 10 : Augmentation de la viscosité en fonction de la concentration en uranium dans la phase organique d'extraction. Gauche : Comparaison en fonction de la nature de l'extractant ; Droite : Comparaison en fonction de la concentration en extractant[25] 32

Figure 11 : Structures des deux formes de résonance d'un monoamide 34

Figure 12 : Réaction de complexation générale entre un monoamide et un métal M 34

Figure 13 : Schéma général d'un complexe U^{IV}-Amide[6] 35

Figure 14 : Exemples de structures de différents monoamides étudiés 36

Figure 15 : Exemple général d'une molécule chirale 38

Figure 16 : Enantiomères de la dihyroxyphénylalanine. 41

Figure 17 : Structures des énantiomères de la métamphétamine. 41

Figure 18 : Structure de la molécule de (-)-menthol. 42

Figure 19 : Structure des deux énantiomères de la molécule de carvone. 42

Figure 20 : Structure des deux énantiomères de la molécule de Dichlorprop. 43

Figure 21 : Structure des quatre isomères de la molécule de metalochlor. 44

Figure 22 : Schéma de séparation d'isomères présents dans un mélange à l'aide d'une colonne chirale. 46

Figure 23 : Structure des deux diastéréoisomères S,S et S,R de la molécule de terpyridine. . 47

Figure 24 : Synthèse des précurseurs réactionnels pour la synthèse des ligands diastéréoisomères de la terpyridine. 47

Figure 25 : Greffage des précurseurs énantiopurs pour la synthèse finale des diastéréoisomères (S,R) et (S,S) du ligand ter-pyridine. 48

Figure 26 : Structures des différentes molécules testées pour l'extraction de l'Ag^+..... 49

Figure 27 : Structure du macrocycle d'éther couronne utilisé 50

Figure 28 : Structure des deux isomères majoritaires de la molécule de dicyclohexano-18-crown-6. 50

Figure 29 : Structure du Me_2-TODGA 51

Figure 30 : Schéma réactionnel de la synthèse des diastéréoisomères de la molécule de Me_2-TODGA. 52

Figure 31 : Coefficients de distribution des actinides (Am et Cm en symbole plein) et lanthanides (symbole vide) obtenus lors de leurs extractions avec les diastéréoisomères du Me_2-TODGA[65]. 53

Figure 32 : Structures des stéréoisomères de la molécule de DEHBA. 67

Figure 33 : Schéma rétrosynthétique général pour la synthèse du DEHBA. 68

Figure 34 : Schéma rétrosynthétique du DEHBA. 69

Figure 35 : Réaction acide-base entre une amine secondaire et un acide carboxylique 69

Figure 36 : Réaction d'activation suivie par l'amidification pour obtenir un N,N-dialkylamide[66,68] 69

Figure 37 : Mécanisme d'amidification entre un chlorure d'acide et une dialkylamine. 70

Figure 38 : Chemin réactionnel choisi pour la synthèse du DEHBA. 71

Figure 39 : Schéma réactionnel général d'un couplage peptique avec un agent de couplage. 71

Figure 40 : Liste non-exhaustive des différentes familles d'agents de couplage et leurs structures. 72

Figure 41 : Mécanisme réactionnel mettant en jeu l'utilisation de la DCC/HOBt. 73

Figure 42 : Comparaison des RMN ^{1}H ($CDCl_3$) des composés en mélanges de stéréoisomères de Di-2-éthylhexyl butyramide (DEHBA) synthétisés par voie directe et indirecte. 74

Figure 43 : RMN HSQC (couplage 1H/13C) du DEHBA mélange de stéréoisomères. 75

Figure 44 : RMN ^{1}H du DEHBA mélange de stéréoisomères en fonction de la température d'analyse. 76

Figure 45 : Spectre GC de la molécule de mélange de stéréoisomères de DEHBA 1. 77

Figure 46 : Spectre HRMS de la molécule DEHBA mélange de stéréoisomères 1 78

Figure 47 : Chromatogramme HPLC-MS du DEHBA mélange de stéréoisomères 1. 78

Figure 48 : Schéma rétrosynthétique de la bis-(2-éthylhexyl) amine 80

Figure 49 : Enantiomères S et R de la molécule de 2-éthylhexanol 80

Figure 50 : Structure des deux énantiomères de l'acide de Mosher. 81

Figure 51 : Chemin réactionnel de la synthèse de l'amide de Mosher permettant d'analyser la configuration absolue de la molécule de 2-éthylhexanol. 81

Figure 52 : Comparaison des spectres RMN ^{13}C obtenus lors de l'analyse de la molécule 3 et (R)-3 couplées avec l'acide de Mosher. 82

Figure 53 : Schéma du fonctionnement de la rotation du plan de polarisation lors d'une analyse polarimétrique d'un échantillon optiquement actif 83

Figure 54 : Chromatogrammes GC obtenus lors de l'analyse des molécules 3, (S)-3 et (R)-3. 85

Figure 55 : Structure des deux énantiomères de l'auxiliaire chiral utilisé[76]. 88

Figure 56 : Chemins réactionnels pour l'obtention de (S)-3 et (R)-3[75]. 89

Figure 57 : Mécanismes réactionnels des trois étapes nécessaires à la synthèse de l'alcool (S)-3 en utilisant un auxiliaire chiral. 90

Figure 58 : RMN ^{1}H des molécules (S)-3 et (R)-3 obtenus par la méthode de l' auxiliaire chiral. 91

Figure 59 : Synthèse du (S)-3 en utilisant comme auxiliaire chiral la pseudoéphédrine 93

Figure 60 : Schéma réactionnel de synthèse de l'énantiomère (S)-2-éthylhexanol par recristallisation stéréosélective. 94

Figure 61 : RMN ^{1}H des énantiomères (S)-3 et (R)-3 obtenus par la voie de recristallisation stéréosélective. 96

Figure 62 : Evolution de l'excès énantiomérique des molécules d'acide-(S)-2-éthyhexanoïque et d'acide-(R)-2-éthyhexanoïque en fonction du nombre de recristallisations. 97

Figure 63 : Structure des deux énantiomères du catalyseur BINAP-Ru(II) utilisé pour l'hydrogénation asymétrique. 98

Figure 64 : Schéma réactionnel de la réduction des isomères cis et trans de la 2-éthylhex-2-enal en utilisant le catalyseur chiral BINAP-Ru(II). 99

Figure 65 : Schéma réactionnel général pour la fonctionnalisation de la molécule 2-éthylhexanol 3. 99

Figure 66 : Etape de bromation utilisant la réaction d'Appel. 100

Figure 67 : Mécanisme réactionnel pour l'étape de bromation d'un alcool grâce à la réaction d'Appel. 101

Figure 68 : Schéma de l'activation de la fonction alcool en ester sulfonique, et sa substitution en bromure. 101

Figure 69 : Mécanisme réactionnel général des deux étapes nécessaires à la fonctionnalisation de l'alcool 3 en bromure. 102

Figure 70 : Exemple des étapes de fonctionnalisations pour l'obtention de l'azoture 103

Figure 71 : Etape d'azoturation de l'alcool 3 par une réaction de type Bose-Mitsunobu. 104

Figure 72 : Mécanisme de la réaction de type Bose-Mitsunobu sur un alcool[89]. 105

Figure 73 : Synthèse générale de l'amine 7 par réduction de l'azoture 5 106

Figure 74 : Mécanisme réactionnel de la réduction d'un azoture via la réaction de Staudinger[95–97] 106

Figure 75 : Synthèse de la réduction de la fonction azoture par $LiAlH_4$ 107

Figure 76 : structure générale du catalyseur (S)-CBS nécessaire pour la réduction asymétrique d'une fonction cétone. 108

Figure 77 : Schéma réactionnel pour l'obtention de la (R) ou (S)-2-éthylhexylamine par réduction asymétrique de la heptan-3-one. 109

Figure 78 : Mécanisme réactionnel de la réduction asymétrique d'une cétone en utilisant un le catalyseur (R)-CBS[104] 109

Figure 79 : Mécanisme réactionnel de la substitution de type Mitsunobu avec PPh_3/DDQ/n-Bu_4NCN[105] 110

Figure 80 : Synthèse de la bis-(2-éthylhexyl)amine 2 par N-alkylation de l'amine primaire 7. 111

Figure 81 : Amidification par voie indirecte de la bis-(2-éthylhexyl)amine. 113

Figure 82 : Spectres RMN ^{1}H des molécules (S,S)-DEHBA et (R,S)-DEHBA. 113

Figure 83 : Comparaison des signaux RMN ^{1}H du DEHBA mélange de stéréoisomères avec ceux des diastéréoisomères R,S et S,S purs. 114

Figure 84 : Spectres de chromatographie gaz des composés (R,S)-1 et (S,S)-1. 115

Figure 85 : Spectres de masse haute résolution (HRMS) en mode positif obtenus pour les diastéréoisomères (S,S)-1 et (R,S)-1. 116

Figure 86 : Schéma de la synthèse totale après l'optimisation des différentes étapes réactionnelles (exemple pour la synthèse de (S,S)-1). 118

Figure 87 : Isothermes d'extraction de HNO_3 par le DEHBA dilué dans le TPH à 1 M en ligand[5]. 133

Figure 88 : Coefficients de distribution U(VI) et Pu(IV) en fonction de l'acidité nitrique aqueuse pour l'amide DEHBA dilué 1,01 mol.L^{-1} dans le dodécane [39] 134

Figure 89 : Coefficients de distribution de l'uranium et du plutonium pour une extraction mettant en jeu le DEHBA en mélange de stéréoisomères ([DEHBA] = 1,2 M ; [HNO_3] = 4 M et 0,5 M). 136

Figure 90 : Coefficients de distribution de l'uranium et du plutonium pour une extraction mettant en jeu le DEHBA mélange, DEHBA (S,S) et DEHBA (R,S) ([Ligand] = 1,2 M ; [HNO_3] = 4 M). 138

Figure 91 : Coefficients de distribution de l'uranium et du plutonium pour une extraction mettant en jeu le DEHBA mélange, DEHBA (S,S) et DEHBA (R,S) ([Ligand]= 1,2 M ; $[HNO_3]$ = 0,5 M). 139

Figure 92 : (a) Spectre UV-Visible du complexe DEHBA-U(VI) dans le TPH en fonction de la concentration en ligand avec $[HNO_3]$ = 5,17 M ; 143

Figure 93 : (a) Méthode des pentes : extraction du nitrate de plutonium par DEHBA en fonction de la concentration en extractant libre. (b) Méthode UV : Spectre d'absorption UV-Visible de la phase organique lors de l'extraction par DEHBA à partir d'une phase aqueuse $[HNO_3]$ = 1 M. (c) Méthode par ESI-MS : Spectre de masse par ionisation électrospray de la phase organique avec DEHBA dans l'heptane après l'extraction du nitrate de plutonium à $[HNO_3]$ = 7 M..... 144

Figure 94 : Evolution du complexe formé lors de l'extraction du plutonium par un ligand L monoamide en fonction de la concentration en acide $[HNO_3]$ de la phase aqueuse. 145

Figure 95 : Evolution des spectres UV-Visible du complexe Pu-NO_3-DEHBA en fonction de la concentration en $[HNO_3]$[112]..... 146

Figure 96 : Spectre UV-Visible du complexe DEHBA mélange-Uranium ($[HNO_3]$ = 4 M ; [ligand] = 1,2 M ; $[U]_{départ}$ = 210 $g.L^{-1}$). 147

Figure 97 : Spectre UV-Visible du complexe DEHBA mélange-Pu ($[HNO_3]$ = 4 M ; [ligand]=1,2M ;$[Pu]_{départ}$=30$g.L^{-1}$)……..148

Figure 98 : Spectres UV-Visible de la molécule de DEHBA mélange, DEHBA (S,S) et DEHBA (R,S) complexant l'uranium ([ligand] = 1,2 M ; $[HNO_3]$ = 4 M ; $[U]_{départ}$ = 210 $g.L^{-1}$)..... 149

Figure 99 : Schéma général d'un complexe U^{IV}-Amide[6]..... 150

Figure 100 : Spectres UV-Visible de la molécule de DEHBA mélange, DEHBA (S,S) et DEHBA (R,S) complexant le plutonium ([ligand] = 1,2 M ; $[HNO_3]$ = 4 M ; $[Pu]_{départ}$ = 30 $g.L^{-1}$)..... 150

Figure 101 : Modélisation des structures des complexes sphère interne $\boldsymbol{Pu(NO3)4(L)2}$ et sphère externe $\boldsymbol{PuNO36(HL)2}$ [111,112]..... 151

Figure 102 : Structure la molécule monoamide extractante M(2-EH)EHA « mélange ». 160

Figure 103 : Structures des isomères de la molécule de M(2-EH)EHA. 160

Figure 104 : Structures de deux diastéréoisomères du M(2-EH)EHA synthétisés et utilisés lors des tests d'extraction. 161

Figure 105 : Chemin rétrosynthétique pour l'obtention de la molécule de M(2-EH)EHA..... 161

Figure 106 : Etapes de synthèse pour l'obtention de la molécule de M(2-EH)EHA. 162

Figure 107 : Schéma réactionnel de la synthèse des deux énantiomères de la molécule d'acide 2-éthylhexanoique par recristallisation stéréosélective. 163

Figure 108 : Schéma de synthèse de l'énantiomère (S)-2-éthylhexylamine. 163

Figure 109 : Voie de synthèse pour l'obtention des diastéréoisomère (S,S) et (R,S) de la molécule de M(2-EH)EHA. 164

Figure 110 : Spectres RMN ^{1}H des molécules de M(2-EH)EHA mélange, (S,S)-M(2-EH)EHA et (R,S)-M(2-EH)EHA. 165

Figure 111 : Comparaison des spectres RMN 13C des molécules M(2-EH)EHA mélange (bleu) 166

Figure 112 : Coefficients de distribution de l'uranium (D_U) et du plutonium (D_{Pu}) et facteurs de séparation ($FS_{U/Pu}$) pour une extraction à forte acidité mettant en jeu : M(2-EH)EHA mélange, M(2-EH)EHA (S,S) et M(2-EH)EHA (R,S) ([Ligand] = 1,2 M ; [HNO_3]= 4 M). 169

Figure 113 : Coefficients de distribution de l'uranium (D_U) et du plutonium (D_{Pu}) et facteurs de séparation ($FS_{U/Pu}$) pour une extraction à faible acidité mettant en jeu : M(2-EH)EHA mélange, M(2-EH)EHA (S,S) et M(2-EH)EHA (R,S) ([Ligand] = 1,2 M ; [HNO_3]= 0,5 M). 170

Figure 114 : Comparaison des coefficients de distribution du plutonium (D_{Pu}) et du facteurs de séparation ($FS_{U/Pu}$)pour une extraction à 0,5M mettant en jeu : M(2-EH)EHA mélange, M(2-EH)EHA (S,S) et M(2-EH)EHA (R,S) ([Ligand] = 1,2 M ; [HNO_3]= 0,5 M). 171

Figure 115 : Formes de résonances d'une fonction carbamide. 172

Figure 116 : Isomères d'un ligand carbamide di-substitué. 173

Figure 117 : Structure du N,N'-diméthyl-N,N'-(2-éthyl)hexylurée (DMDEHU) et ses isomères. 173

Figure 118 : Analyse rétrosynthétique pour l'obtention du DMDEHU. 174

Figure 119 : Chemin de synthèse pour l'obtention du DMDEHU et ses isomères. 174

Figure 120 : Structure de la molécule de DEHCMDPB. 175

Figure 121 : Voie de synthèse pour l'obtention de la DEHCMDPB[40,119]. 176

Figure 122 : Molécule de TODGA méthylée. 176

Figure 123 : Structure de l'analogue diglycolamide TEHDGA. 177

Figure 124 : Plans de symétrie présents sur la molécule de TODGA. 177

Figure 125 : Synthèse en deux étapes de la molécule de TEHDGA. 178

Figure 126 : Chemin de synthèse pour l'obtention de la molécule de TEHDGA[123]. 179

Figure 127 : Schéma de synthèse pour l'obtention de molécules diglycolamides dissymétriques. 179

Figure 128 : Structure de la molécule de HDEHP. 180

Figure 129 : Chemin de synthèse de la molécule de HDEHP. 181

Figure 130 : Voie de synthèse permettant d'obtenir la molécule d'HDEHP. 181

Figure 131 : Molécule plateforme 2-éthylhexanol et les produits dérivés. 190

Annexe II : Table des tableaux

Tableau 1 : Principaux éléments présents dans la solution d'acide nitrique de dissolution du combustible usé[10]..... 23

Tableau 2 : Valeurs des coefficients de distribution et facteurs de séparation de plusieurs monoamides ([ligand] = 1.2 M et 1,4 M dans TPH et [HNO_3] = 4 M)[7] 36

Tableau 3 : Résultats d'analyse des composés (S)-3 et (R)-3 par polarimétrie. 84

Tableau 4 : Comparaison des résultats d'analyses de la pureté optique de la molécule (S)-3 par différentes méthodes..... 86

Tableau 5 : Résultats d'analyses de la pureté optique des produits obtenus par le chemin réactionnel avec l'auxiliaire chiral..... 92

Tableau 6 : Résultats d'analyses de la pureté optique des produits obtenus par le chemin réactionnel de recristallisation stéréosélective. 96

Tableau 7 : Comparaison des taux de conversion obtenus pour la synthèse de l'azoture 5 en fonction de la molécule de départ. 103

Tableau 8 : Résultats des mesures par polarimétrie pour les différents isomères du DEHBA synthétisés..... 117

Tableau 9 : Exemple de calcul de concentration en ligand en utilisant le dosage par potentiométrie. 130

Tableau 10 : Coefficients de distribution obtenus pour la molécule de DEHBA à [HNO_3] = 4 M et 0,5 M pour [DEHBA] = 1 M..... 134

Tableau 11 : Pouvoirs rotatoires spécifiques des molécules de M(2-EH)EHA mélange, (S,S)-M(2-EH)EHA et (R,S)-M(2-EH)EHA 167

Annexe III : Table des équations

Équation 1 : Equation pour le calcul du coefficient de distribution D d'un métal M. 29

Équation 2 : Equation permettant le calcul du facteur de décontamination FD. 29

Équation 3 : Equation permettant le calcul du facteur de séparation FS entre deux élément A et B. 29

Équation 4 : Calcul de la pureté par le ratio de l'aire des pics. 76

Équation 5 : Calcul du pouvoir spécifique rotatoire par la loi de Biot. 83

Équation 6 : Calcul de l'excès énantiomérique par polarimétrie. 84

Équation 7 : Exemple de calcul du pourcentage de l'énantiomère S présent en solution. 86

Équation 8 : Exemple de calcul de l'excès énantiomérique (ee) de l'énantiomère S. 86

Équation 9 : Equation du calcul d'incertitude sur les résultats des facteurs de séparation U/Pu. 131

Équation 10 : Equation générale du bilan massique d'un métal M. 131

Annexe IV : Nomenclature et abbréviations

ACN: Acétonitrile

AM : Actinide mineurs

BH_3-SMe_2: Borane diméthylsulfide

BINAP: 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl

Boc_2O : Di-tert-butyl dicarbonate

C : Concentration de la solution en $g.mL^{-1}$

[C] : Concentration en $mol.L^{-1}$ d'un composé C

CBr_4 : Tétrabromure de carbone

CBS : Corey-Bakshi-Shibata

CDA: Chiral Derivative Agent

$CDCL_3$: Chloroforme deutéré

CHON : Molécule contenant uniquement les atomes de carbone, hydrogène, oxygène et azote

D ou L : Dextrogyre ou Lévogyre

DCC : *N,N*-dicyclohexylcarbodiimide

DCM : Dichlorométhane

DCU : Dicyclohexylurée

DDQ : 2,3-Dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone

DIAD : Diisopropyl azodicarboxylate

DIAMEX : DIAMide EXtraction

DMAP : 4-Diméthylaminopyridine

DMF : *N,N*-Diméthylformamide

DMSO : Diméthyl sulfoxide

DPPA : Azoture de diphénylphosphoryle

D_M : Coefficient de distribution d'un métal M

Ee% : Excès énantiomérique en %

EI : Ionisation életronique

ESI-MS: Spectrométrie de masse à ionisation par électrospray

Et_2O : Diéthyl ether

EXAFS : Spectroscopie d'absorption des rayons X

FD : Facteur de décontamination

$FS_{A/B}$: Facteur de séparation entre un élément A et un élément B

GANEX : Grouped ActiNides EXtraction

GC : Gas Chromatography

HCl : Acide chlorhydrique

HNO_2 : Acide nitreux

HNO_3 : Acide nitrique

HOBt : Hydroxybenzotriazole

HPLC: High Performance Liquid Chromatography

HRMS: High Resolution Mass Spectrometry

HSQC: Heteronuclear single quantum coherence spectroscopy

ICP-AES: Inductively coupled plasma atomic emission spectroscopy

IR : Infrarouge

ℓ : Longueur de la cuve en dm

$\bar{L}$: Ligand L en phase organique

$LiBH_4$: Borohydrure de Lithium

LiBr : Bromure de lithium

LDA: Diisopropylamidure de lithium

LiCl: Chlorure de lithium

$LiAlH_4$: Tétrahydruroaluminate de lithium

MOX : Mixed OXide

MTPA: Acide de Mosher

MS : Mass Spectrometer

MsCl : Chlorure de mesylate

$NaBH_4$: Tétrahydroruborate de sodium

NaOH : Hydroxyde de sodium

NaN_3 : Azoture de sodium

N-Bu_4NCN : Tetrabutylammonium cyanide

PF : Produits de fission

PPh_3 : Triphényl phosphine

Pu: Plutonium

PUREX: Plutonium and Uranium Refining by Extraction

R ou S : Rectus ou Sinister

Redox : Oxydo-réduction

REACH : Enregistrement, évaluation et autorisation des produits chimiques

RMN DEPT135 : RMN du carbone permettant la distinction des –CH et $–CH_3$ (positifs) des $–CH_2$ (négatifs)

RMN ^{1}H : RMN du proton

RMN ^{13}C : RMN du carbone

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire

SANEX : Séparation des ActiNides par EXtraction

SN1 : Substitution nucléophile 1

SN2 : Substitution nucléophile 2

THF : Tétrahydrofurane

TA : Température Ambiante

TsCl : Chlorure de tosylate

TPH : TétraPropylène Hydrogéné

U: Uranium

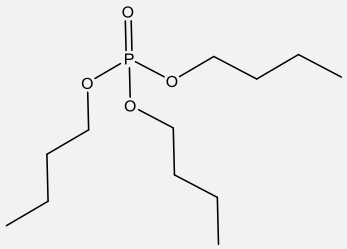
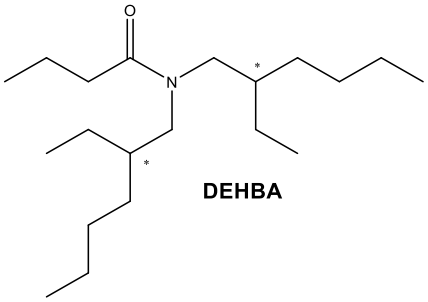
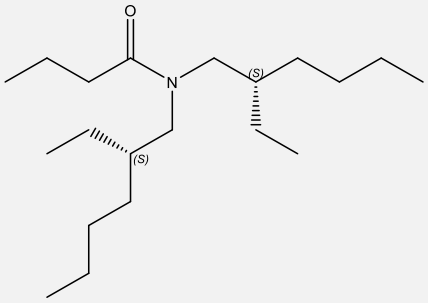
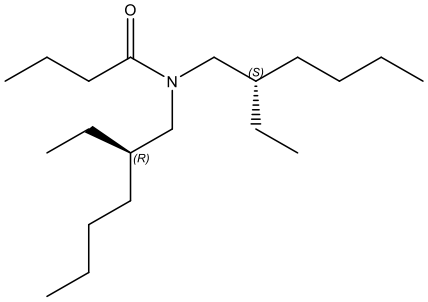
V_{eq} : Volume équivalent

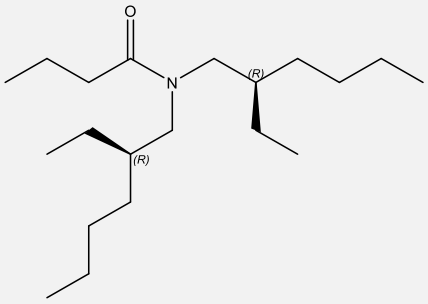
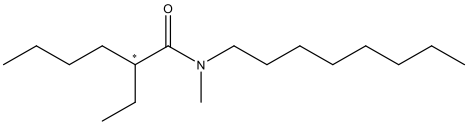
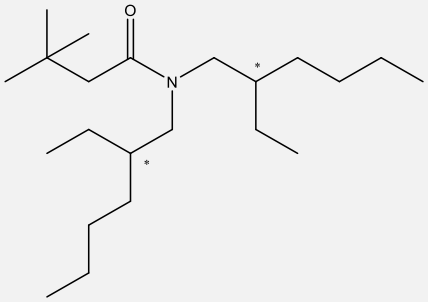
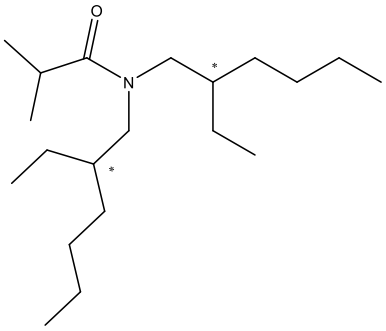
***Z/E*:** Cis/Trans

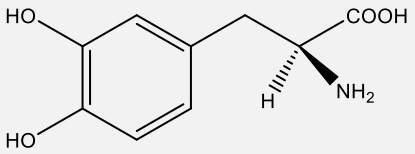
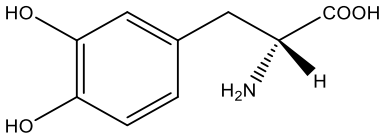
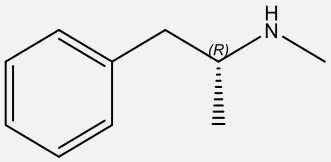
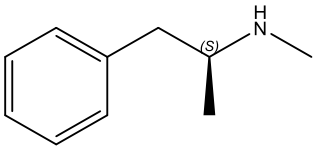
α : Angle de rotation mesuré en degré (°)

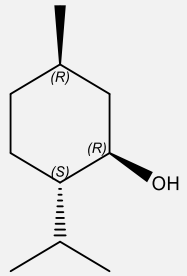
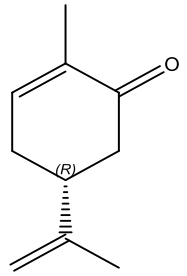
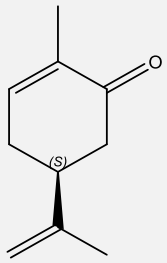
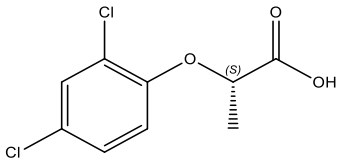
[α] : Pouvoir spécifique de le substance en $g^{-1}.mL.dm^{-1}$

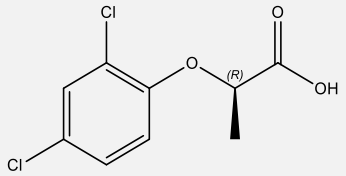
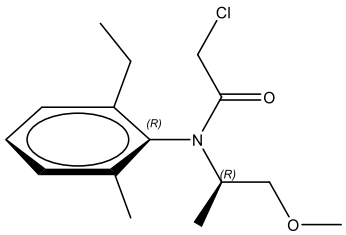
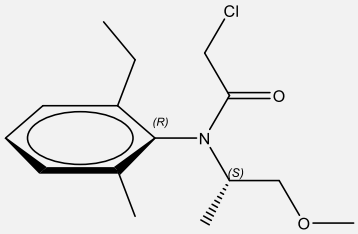
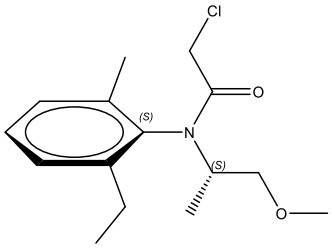
$\Delta FS_{U/Pu}$ **:** Incertitude sur le facteur de séparation $FS_{U/Pu}$

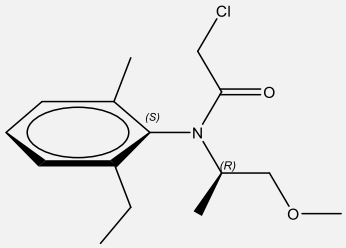
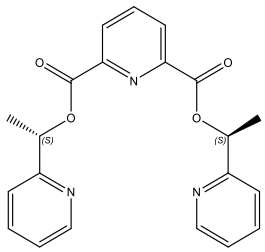
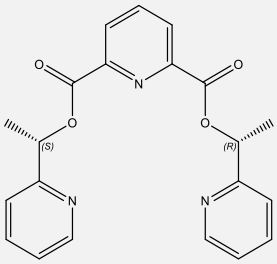
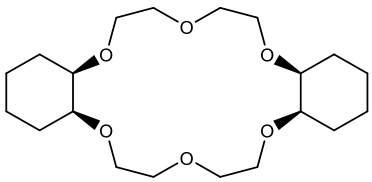
Nom	Abréviation	Structure
Tri-n-Butyl Phosphate	TBP	
N,*N*-DiÉthylhexylButyrAmide	DEHBA	
N,*N*-bis((S)-2-éthylhexyl)butyramide	(S,S)-DEHBA	
N-((R)-2-éthylhexyl)-*N*-((S)-2-éthylhexyl)butyramide	(R,S)-DEHBA	

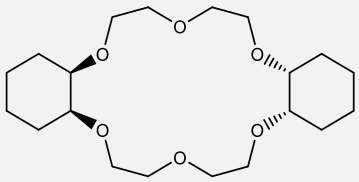
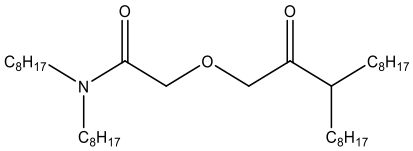
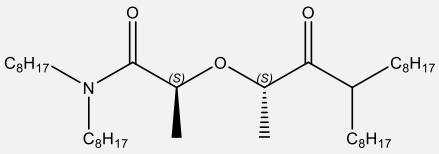
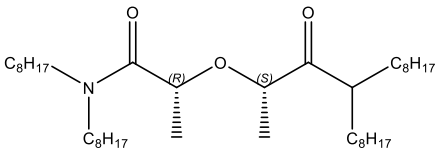
N,*N*-bis((R)-2-éthylhexyl)butyramide	(R,R)-DEHBA	
N-méthyl-*N*-n-octyl-(2-éthyl)hexanamide	MOEHA	
N,*N*-di-(2-éthylhexyl)-3,3-diméthyl-*n*-butanamide	DEHBDMBA	
N,*N*-Diéthylhexyl-*iso*-butyramide	DEHiBA	

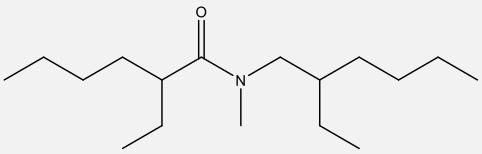
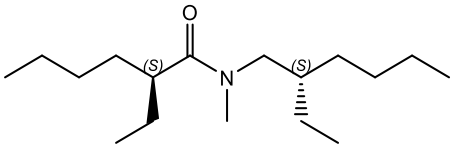
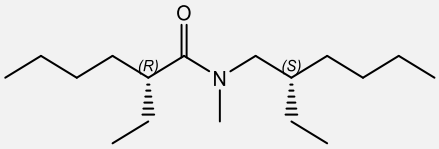
(S)-(-)-3,4-dihydroxyphénylalanine	Lévodopa	
(R)-(+)-3,4-dihydroxyphénylalanine	(R)-lévodopa	
(R)-*N*-méthyl-1-phénylpropan-2-amine	(R)-(-)-métamphétamine	
(S)-*N*-méthyl-1-phénylpropan-2-amine	(S)-(+)-métamphétamine	

(1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-méthylcyclohexan-1-ol	menthol	
(R)-2-méthyl-5-(prop-1-en-2-yl)cyclohex-2-en-1-one	(-)-carvone	
(S)-2-méthyl-5-(prop-1-en-2-yl)cyclohex-2-en-1-one	(+)-carvone	
(S)-2-(2,4-dichlorophénoxy)propanoic acid	(S)- Dichlorprop	

(R)-2-(2,4-dichlorophénoxy)propanoic acid	(R)- Dichlorprop	
(R)-2-chloro-*N*-(2-éthyl-6-méthylphenyl)-*N*-(1-méthoxypropan-2-yl)acétamide	(R, R)- metolachlor	
(S)-2-chloro-*N*-(2-éthyl-6-méthylphényl)-*N*-(1-methoxypropan-2-yl)acétamide	(R, S)- metolachlor	
(S)-2-chloro-*N*-(2-éthyl-6-méthylphényl)-*N*-(1-méthoxypropan-2-yl)acétamide	(S, S)- metolachlor	

(R)-2-chloro-*N*-(2-éthyl-6-méthylphenyl)-*N*-(1-méthoxypropan-2-yl)acétamide	(S, R)- metolachlor	
bis((S)-1-(pyridin-2-yl)éthyl) pyridine-2,6-dicarboxylate	(S,S)-ter-pyridine	
2-((R)-1-(pyridin-2-yl)éthyl) 6-((S)-1-(pyridin-2-yl)éthyl) pyridine-2,6-dicarboxylate	(S,R)-ter-pyridine	
(4aR,11aS,15aR,22aS)-icosahydrodibenzo [b,k][1,4,7,10,13,16] hexaoxacyclooctadecine	Cis-syn-cis-ether couronne	

(4aR,11aR,15aS,22aS)-icosahydrodibenzo [b,k][1,4,7,10,13,16] hexaoxacyclooctadecine	Cis-anti-cis-ether couronne	
N,*N*,*N*′,*N*′-Tetraoctyl diglycolamide	TODGA	
(S)-*N*,*N*-dioctyl-2-(((S)-4-octyl-3-oxododecan-2-yl)oxy)propanamide	(S,S)-Me_2-TODGA	
(R)-*N*,*N*-dioctyl-2-(((S)-4-octyl-3-oxododecan-2-yl)oxy)propanamide	(R,S)-Me_2-TODGA	

2-éthyl-*N*-(2-éthylhexyl)-*N*-méthylhexanamide	M(2-EH)EHA	
(S)-2-éthyl-*N*-((S)-2-éthylhexyl)-*N*-méthylhexanamide	(S,S)-M(2-EH)EHA	
(R)-2-éthyl-*N*-((S)-2-éthylhexyl)-*N*-méthylhexanamide	(R,S)-M(2-EH)EHA	

Annexe V : Matériels et méthodes

• Instruments de mesures et d'analyses :

Résonance Magnétique Nucléaire

Les analyses par résonance magnétique nucléaire ont été utilisées sur chacune des molécules synthétisées ainsi que leurs précurseurs. Les analyses RMN ^{1}H, ^{13}C, DEPT135 ou encore HSQC ont été réalisées à température ambiante (25°C) sur un appareil Bruker AVANCE III 400Hz. Le solvant utilisé lors des analyses était le chloroforme deutéré ($CDCl_3$) et utilisé comme référence pour les déplacements exprimés en ppm ($CDCl_3$: 7.26 ppm pour ^{1}H; 77.16 ppm pour ^{13}C).

Pour l'interprétation des spectres, les abréviations suivantes ont été utilisées pour définir les pics : s (singlet), d (doublet), dd (doublet de doublets), dt (doublet de triplets), t (triplet), td (triplet de doublets), q(quadruplet), quint (quintuplet) et m (multiplet).

Suivi réactionnel

Les réactions lorsque cela était possible ont été suivie par chromatographie sur couche mince (CCM) afin de déterminer l'avancement de la réaction. Ces suivis ont été fait sur des plaques Macherey-Nagel Precoated TLC sheets ALUGRAM® SIL G/UV_{254}. En fonction de la nature des groupements fonctionnels différents révélateurs ont été utilisés : solution éthanolique à 10% d'acide phosphomolybdique, ninhydrine, $KMnO_4$, I_2…

Puriflash

Les purifications sur colonnes ont été réalisées sur un appareil BUCHI Grace revelerisX2 sur des colonnes de silice 40µm irrégulier avec des masses variant suivant la quantité de produit à purifier. Les échantillons sont transférés au système par injection liquide (1 à 2 $g.L^{-1}$ en solution organique) ou par dépôt solide (rapport massique d'environ 10% par rapport à la silice). L'élution est réalisée selon un mode isocratique ou gradient avec une détection contrôlée par absorption UV-Visible et par diffusion de la lumière et CCM si besoin.

Polarimètre

Les mesures de la polarité des molécules ont été réalisées à l'aide d'un appareil Anton Paar MCP150. Les analyses ont été réalisées à 20°C avec le dichlorométhane comme solvant.

ICP –AES (Induced Coupled Plasma-Atomic Emission Spectroscopy)

Les mesures ICP ont été réalisées sur un instrument de la marque Bruker, le modèle est un Optiva 3000 DV. Cet ICP est placé en boite à gants afin de pouvoir réaliser les analyses sur des solutions contenant l'uranium mais surtout du plutonium.

Spectromètre α

Le spectromètre alpha utilisé pour déterminer l'activité du plutonium 239-240 provient de la société CANBERRA. Il est composé d'un détecteur au silicium-lithium à jonction implantée et passivée. Ces détecteurs minces, à haut pouvoir de résolution, sont utilisés car les particules alpha possèdent une faible pénétration dans la matière. Le détecteur est formé par la juxtaposition d'un semi-conducteur de type P avec un semi-conducteur de type N. La particule ionisante émise par l'échantillon analysé, apporte de l'énergie aux électrons du milieu en accroissant temporairement la population des porteurs de charge mobiles responsables de la conduction. Un circuit extérieur relié à une résistance impose un champ électrique qui permet de collecter l'accumulation de charge et de mesurer ainsi l'impulsion électrique résultante, proportionnelle à l'activité de l'échantillon à l'analyser. Le signal recueilli est amplifié et transmis à un ordinateur qui reconstruit le spectre selon l'amplitude du signal. L'étalonnage en énergie est réalisé grâce à une source étalon alpha ^{239}Pu (5,156 MeV). L'étalonnage en efficacité est effectué grâce à une source étalon monoélémentaire de ^{239}Pu dans la géométrie utilisée pour le comptage des échantillons, correspondant à nos dépôts. Les échantillons à analyser sont préparés par des dépôts de 10 µL d'une solution diluée de la solution à analyser sur des disques en inox.

Le dépôt s'effectue sous sorbonne active par calcination progressive au moyen de deux épiradiateurs. Les disques sont ensuite comptés, après étalonnage, dans une chambre à vide dans une configuration géométrique fixée.

GC-MS

- Chirale :

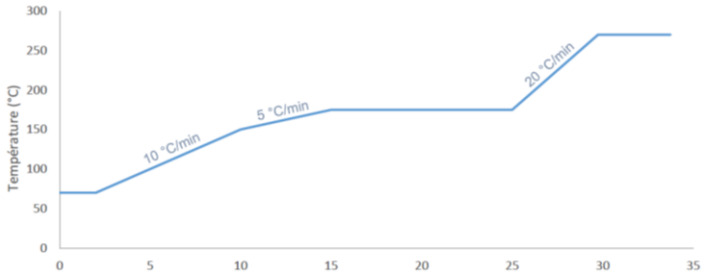
Appareillage : Les analyses par chromatographie gazeuse (GC) faites lors de la détermination de la pureté optique des molécules ont été réalisées sur une Shimadzu GC-2010. Un spectromètre de masse Shimadzu GCS-QP2010S a été couplé à la GC. Un passeur Shimadzu autosampler AOC-20S a été utilisé pour introduire les échantillons.

Conditions opératoires : La colonne utilisée est la « Supelco β-DEX120 » composée de 20 % de β-cyclodextrine perméthylée incorporée dans une phase stationnaire de polarité intermédiaire SPB-35 poly (35 % diphényle / 65 % diméthylésiloxane). L'analyse du composé acide-2-éthylhexanoique a été faite à 80 °C pendant 45 min.

- Non-chirale:

Appareillage : Les analyses par chromatographie gazeuse (GC) faites lors de la détermination de la pureté des molécules ont été réalisées sur une Shimadzu GC-2010. Un spectromètre de masse Shimadzu GCS-QP2010S a été couplé à la GC. Un passeur Shimadzu autosampler AOC-20S a été utilisé pour introduire les échantillons. Le gaz vecteur est de l'hélium et la colonne a les caractéristiques suivantes : CP-Sil 5 CB ; 25 m ; 0.25 mm ; 0.25 µm ; P/N : CP7441 de la marque Agilent.

Conditions opératoires : Pour l'analyse du ligand final, celui-ci a été mis en réaction avec le DIAZALD® dans l'éthyle acétate, cela permet de méthyler les fonctions telles que les acides carboxyliques ou les alcools acides (de type phénol) et de mieux les observer en GC. La rampe de température suivante a été utilisée lors des analyses des composés monoamides.



UV-Visible

L'instrument de mesure utilisé pour les analyse en UV-Visible est le spectrophotomètre VARIAN Cary 500 équipé de fibres optiques.

Titrage par potentiométrie

Dosage des ligands

Le dosage des ligands est réalisé par de l'acide perchlorique (0,1M) dans de l'anhydride acétique, à l'aide d'un titroprocesseur Metrohm équipé d'une électrode de verre combinée.

Dosage d'acide

Le dosage de l'acide nitrique (HNO_3) est réalisé par le titroprocesseur Metrohm équipé d'une électrode de verre combiné. La phase aqueuse est dosée par la soude (NaOH) 0,1M dans de l'oxalate d'ammonium saturé.

Procédure extraction liquide-liquide

Produit chimiques

Les molécules de monoamides synthétisées et utilisées lors des tests d'extraction devait avoir un pureté (calculée par GC-MS) supérieure à 97 %.

Préparation des solutions

Dosage des ligands

Les ligands ont été préparés à une concentration de 1,2 M et dosés par de l'acide perchlorique (0,1 M) dans de l'anhydride acétique, à l'aide d'un titroprocesseur Metrohm.

Solutions mères d'acide nitrique

Deux solutions d'acide nitrique de concentrations 0,5 M et 4 M ont été préparées dans le but de pré-équilibrer les solutions des ligands utilisés lors de l'extraction. L'acidité des solutions est déterminée par dosages potentiométriques avec de la soude 0,1 M et 1 M, respectivement à faible et forte acidité grâce à un titroprocesseur automatique Metrohm.

Solutions d'actinides

Préparation de la solution de l'U(VI) dans 0,5M HNO_3

La solution d'U(VI) est préparée à partir d'une solution mère à 323 $g.L^{-1}$ dans l'eau. La solution est diluée 32 fois et de l'acide nitrique à 15,4 M (1,63 mL) est ajouté jusqu'à atteindre l'acidité désirée de 0,5 M. Un dosage par fluorescence X a permis de déterminer la concentration de la solution U(VI) de 10,3 $g.L^{-1}$. L'acidité de la solution a été vérifiée par potentiométrie par la soude (NaOH) 0,1 M dans l'oxalate d'ammonium saturé.

Préparation de la solution de l'U(VI) dans 4M HNO_3

La solution de l'U(VI) est préparée à partir d'une solution mère à 323 $g.L^{-1}$ dans l'eau. La solution est diluée 32 fois et de l'acide nitrique 15,4 M (13,0 mL) est ajouté jusqu'à atteindre l'acidité désirée de 4 M. Un dosage par fluorescence X a permis de déterminer la concentration de la solution U(VI) de 10,3 $g.L^{-1}$. L'acidité de la solution a été vérifiée par potentiométrie par la soude (NaOH) 0,1M dans l'oxalate d'ammonium saturé.

Solution de plutonium(IV)

La solution contient 0,06 $mol.L^{-1}$ de $^{239+240}Pu$ ($3,4 \times 10^{10}$ $Bq.L^{-1}$) et une quantité en ^{241}Am résiduel négligeable. La solution est conservée en milieu nitrique 2,6 M HNO_3. Un spectre de la solution, par spectroscopie UV-Visible, a permis d'observer les bandes caractéristiques du Pu(IV).

Procédure générale des tests d'extractions

Pré-équilibre

Un pré-équilibrage de la phase organique est réalisé par mise en contact avec de l'acide nitrique 0,5 M ou 4 M, avec une ratio phase aqueuse sur phase organique de 2 (A/O = 2). Les phases sont agitées mécaniquement pendant 5 min à 25°C, puis sont séparées par centrifugation pendant 2 min. Le pré-équilibrage de la phase organique est répété deux fois.

Extraction liquide-liquide

Une fois le pré-équilibrage réalisé et les phases séparées, la phase aqueuse contenant l'uranium(VI) dans le milieu nitrique (0,5 M ou 4 M HNO_3) est mise en contact avec un volume

égal de phase organique pré-équilibrée (A/O=1) pendant 30min en agitant mécaniquement à 25 °C. Après centrifugation de 2 min, les deux phases sont séparées et une partie est diluée pour être ensuite analysée par spectrométrie α. L'acidité des phases aqueuses, après extraction, est vérifiée par potentiométrie avec de la soude NaOH 0,1 M dans de l'oxalate d'ammonium saturé.

La désextraction de la phase organique est réalisée par la mise en contact de l'acide nitrique 0,01M (A/O= 5) pendant 15 min sous agitation mécanique, à une température constante de 25 °C. Lorsque la centrifugation est terminée, les deux phases sont séparées et la phase aqueuse de désextraction est analysée par ICP-AES en même temps que la phase aqueuse d'extraction. Tandis que les phases organiques seront analysées par spectromètre α.

Les coefficients de distribution (D_M) des cations extraits sont déterminés à partir des valeurs des concentrations (pour l'uranium) ou des activités (pour le plutonium) de la phase aqueuse et organique mesurées :

- Par ICP-AES pour l'uranium(VI)
- Par spectrométrie alpha pour le plutonium(IV)

Pour chaque élément, un bilan de matière (en pourcentage) est calculé selon l'équation suivante :

$$Bilan(\%) = \frac{\left([M]_{aq} + [M]_{org}\right)}{[M]_{ini}} \times 100$$

A noter que pour les bilans une erreur de 5% au maximum est tolérée.

Test d'extraction de l'uranium(VI) et du plutonium (IV)

L'ensemble des expérimentations ont été réalisée sur l'installation ATALANTE du CEA Marcoule dans des laboratoires dédiés à l'étude d'éléments radioactifs avec des modes opératoires de sécurité approuvés en boîte à gants et hottes. Pour chaque ligand, un essai est réalisé dans les conditions suivantes :

- Phase organique : [ligand] = 1,2 mol.L^{-1} dans du TPH pré-équilibré dans 0,5 M ou 4 M HNO_3
- Phase aqueuse à 0,5 M :
- U(VI) entre 10.3 g.L^{-1} et 11.2 g.L^{-1} dans 0,5 M HNO_3

- Dopée avec 6 µL de Pu(IV) dans 450 µL phase aqueuse chargée en U(VI) en 0,5 M HNO_3

- Phase aqueuse à 4 M :
- U(VI) entre 10.3 $g.L^{-1}$ et 11.2 $g.L^{-1}$ dans 4 M HNO_3
- Dopée avec 6 µL de Pu(IV) dans 450 µL phase aqueuse chargée en U(VI) à 4 M HNO_3
- $V_{org} = V_{aq} = 50$ µL
- Prélèvement d'échantillons de 100 µL dans chaque phase après centrifugation et séparation
- Désextraction :

  - Pour uranium : Phase organique chargé à 0,5 M et 4 M, 100 µL mis en contact avec HNO_3 0,01 M (A/O=5)

  - Pour plutonium : Phase organique chargé à 0,5 M seulement, 100 µL mis en contact avec HNO_3 0,1 M (A/O=2)
- Analyse ICP-AES : les phases aqueuses sont diluées et analysées dans la gamme entre 0 – 20 mg/L.
- Le coefficient de distributions D_U est déterminé selon l'équation suivante :

$$D_U = \frac{\sum [U]_{desex}}{\sum [U]_{aq}}$$

- Analyses par spectrométrie alpha des phases organiques et aqueuse diluées.
  Les coefficients de distributions D_{Pu} sont déterminés selon l'équation suivante :

$$D_{Pu} = \frac{\sum a_{Pu\ org}}{\sum a_{Pu\ aq}}$$

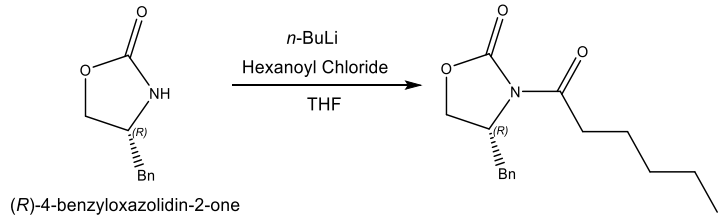
- Produits utilisés lors des synthèses :

Nom du produit	Acronyme	Fournisseur	Pureté
(S)-4-benzyloxazolidin-2-one	(S)- auxiliaire chiral	acros	98%
(R)-4-benzyloxazolidin-2-one	(R)- auxiliaire chiral	acros	98%
n-Butyllithium	n-BuLi	Sigma-Aldrich	2,5M dans hexane
chlorure d'hexanoyle	hexanoyl chloride	Sigma-Aldrich	98%
Bis(triméthylsilyl)amidure de sodium	NaHMDS	Sigma-Aldrich	2M dans hexane
Iodoéthane	EtI	Sigma-Aldrich	99%
borohydrure de sodium	$LiBH_4$	Sigma-Aldrich	2M dans THF
(R)-méthylbenzylamine	(R)-méthylbenzylamine	Sigma-Aldrich	98%
(S)-méthylbenzylamine	(S)-méthylbenzylamine	Sigma-Aldrich	98%
acide-2-éthylhexanoique	acide-2-éthylhexanoique	Sigma-Aldrich	≥99%
borane diméthyl sulfide	BH_3-SMe_2	Sigma-Aldrich	2M dans THF
Chlorure de tosylate	TsCl	Sigma-Aldrich	≥99%
Pyridine	Py	Sigma-Aldrich	99 ,8%
4-Diméthylaminopyridine	DMAP	Sigma-Aldrich	99%
bromure de lithium	LiBr	Alfa Aesar	≥99%
Chlorure de mesylate	MsCl	Sigma-Aldrich	≥99,7%
triphénylphosphine	PPh_3	Sigma-Aldrich	99%
tétrabromure de carbone	CBr_4	Sigma-Aldrich	
azoture de sodium	NaN_3	Sigma-Aldrich	≥99%
Diisopropyl azodicarboxylate	DIAD	Alfa Aesar	94%
Azoture de diphénylphosphoryle	DPPA	Sigma-Aldrich	97%
Dihydrogène	H_2	Sigma-Aldrich	
Palladium sur charbon	Pd/C	Sigma-Aldrich	10% massique
Tétrahydruroaluminate de lithium	$LiAlH_4$	Sigma-Aldrich	95%
carbonate de potassium	K_2CO_3	Sigma-Aldrich	≥99%
N,*N*'-Dicyclohexylcarbodiimide	DCC	Sigma-Aldrich	99%
Hydroxybenzotriazole	HoBt	Sigma-Aldrich	98%
Acétonitrile	ACN	Sigma-Aldrich	≥99,9%
Dichlorométhane	DCM	Sigma-Aldrich	≥99,9%
Tétrahydrofurane	THF	Sigma-Aldrich	≥99,9%
Di-éthyléther	Et_2O	Sigma-Aldrich	≥99,9%
Ethanol	EtOH	Sigma-Aldrich	≥99,9%
Diméthylsulfoxide	DMSO	Sigma-Aldrich	≥99,9%
Acétone	Acétone	Sigma-Aldrich	≥99,9%
2-éthylhexyl amine	2-éthylhexyl amine	Sigma-Aldrich	99%
3-(bromoéthyle)heptane	3-(bromoéthyle)heptane	Sigma-Aldrich	99%
Sulfate de magnésium anhydre	MgSO4	Sigma-Aldrich	≥98%

Annexe VI : Synthèse par auxiliaire chiral

A noter : Les étapes réactionnelles ont été adaptées de la littérature. Les résultats de la littérature sont utilisés comme références de comparaison pour les analyses par polarimétrie.

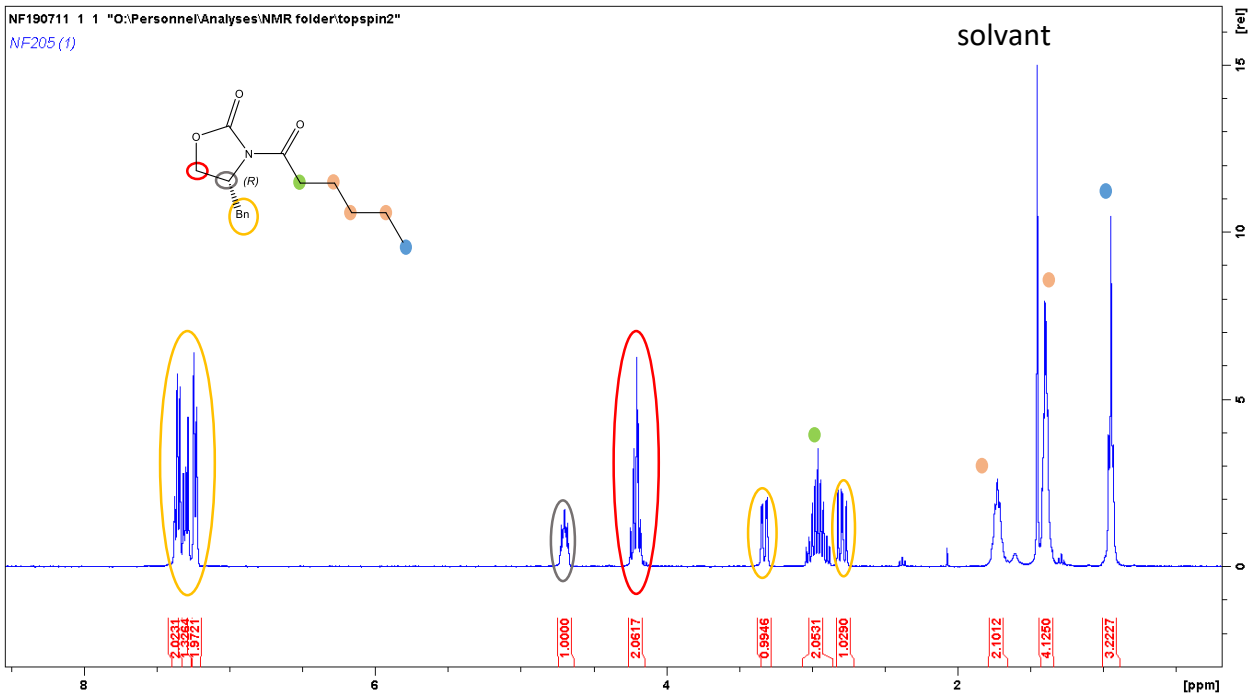
- ***Procédure 1**: Synthèse du (R)-4-benzyl-3-hexanoyloxazolidin-2-one*



Une solution de **(R)-4-benzyl-2-oxazolidin-2-one** (10 g ; 56,4 mmol) et **THF** (100 mL) a été préparée et mis sous atmosphère inerte. Le mélange est refroidi à -78°C à l'aide d'une solution acétone/azote liquide. Le ***n*-BuLi 2,5M** dans l'hexane (22,6 mL ; 56,4 mmol) a été ensuite ajouté goutte à goutte et agité 1h. Le **chlorure d'hexanoyle** (7,9 mL ; 56,4 mmol) a été ajouté goutte à goutte ensuite la réaction a été agitée 4h.

Le mélange réactionnel a été versé dans une ampoule à décanter contenant une solution de $NaHCO_3$ saturée. La phase organique est extraite avec de l'acétate d'éthyle (EtOAc). Les phases organiques combinées ont été lavées avec de la saumure. La phase organique a été séchée sur $MgSO_4$, filtrés puis concentrée sous vide.

Une purification sur colonne (cyclohexane : EtOAc / 90 : 10) a été nécessaire afin d'obtenir le produit final pur avec un rendement de 94%. Le produit a été obtenu sous forme d'une huile incolore.

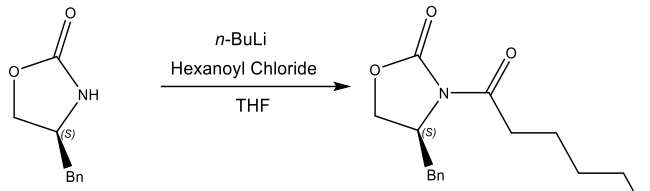


^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ) : 7.39–7.32 (m, 2H), 7.32–7.27 (m, 1H), 7.26–7.21 (m, 2H), 4.74-4.65 (m, 1H), 4.26–4.14 (m, 2H), 3.32 (dd, 1H, J=13,32Hz), 3.06–2.86 (m, 2H), 2.79 (dd, 1H, J=13,32Hz), 1.79–1.64 (m, 2H), 1.43–1.31 (m, 4H), 0.94 (t, 3H, J=6,98Hz)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, δ) : 173.54, 153.48, 135.35, 129.44, 128.96, 127.35, 66.16, 55.17, 37.95, 35.51, 31.29, 23.97, 22.45, 13.94.

Polarimétrie : [α] = -93,98 (°.g^{-1}.mL,dm^{-1}) ; $[\alpha]_{littérature}$ = -95,3 (°.g^{-1}.mL,dm^{-1})[75]

- *Synthèse de la (S)-4-benzyl-3-hexanoyloxazolidin-2-one*



(*S*)-4-benzyloxazolidin-2-one

Le produit a été synthétisé en utilisant la **procédure 1**. Le produit a été obtenu sous la forme d'une huile incolore.

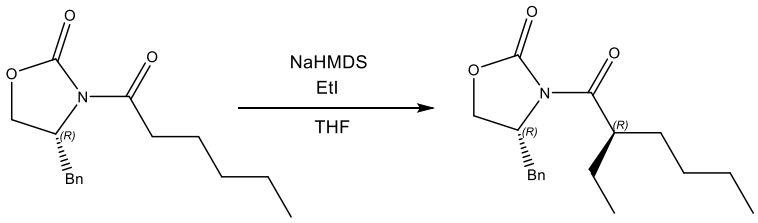
Rendement : 94 %

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ) : 7.39-7.32 (m, 2H), 7.32-7.28 (m, 1H), 7.26-7.21 (m, 2H), 4.70 (m, 1H), 4.26–4.16 (m, 2H), 3.32 (dd, 1H, J=13,32Hz), 3.05–2.86 (m, 2H), 2.79 (dd, 1H, J=13,32Hz), 1.80–1.65 (m, 2H), 1.42-1.34 (m, 4H), 0.94 (t, 3H, J=6,98Hz)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, δ) : 173.48, 153.48, 135.35, 129.44, 128.96, 127.35, 66.16, 55.18, 37.95, 35.51, 31.29, 23.97, 22.45, 13.94.

Polarimétrie : [α] = +90,93 (°.g^{-1}.mL,dm^{-1}) ; $[\alpha]_{littérature}$ = +100 (°.g^{-1}.mL,dm^{-1})[75]

- ***Procédure 2** : Synthèse du (R)-4-benzyl-3-((R)-2-éthylhexanoyl) oxazolidin-2-one*

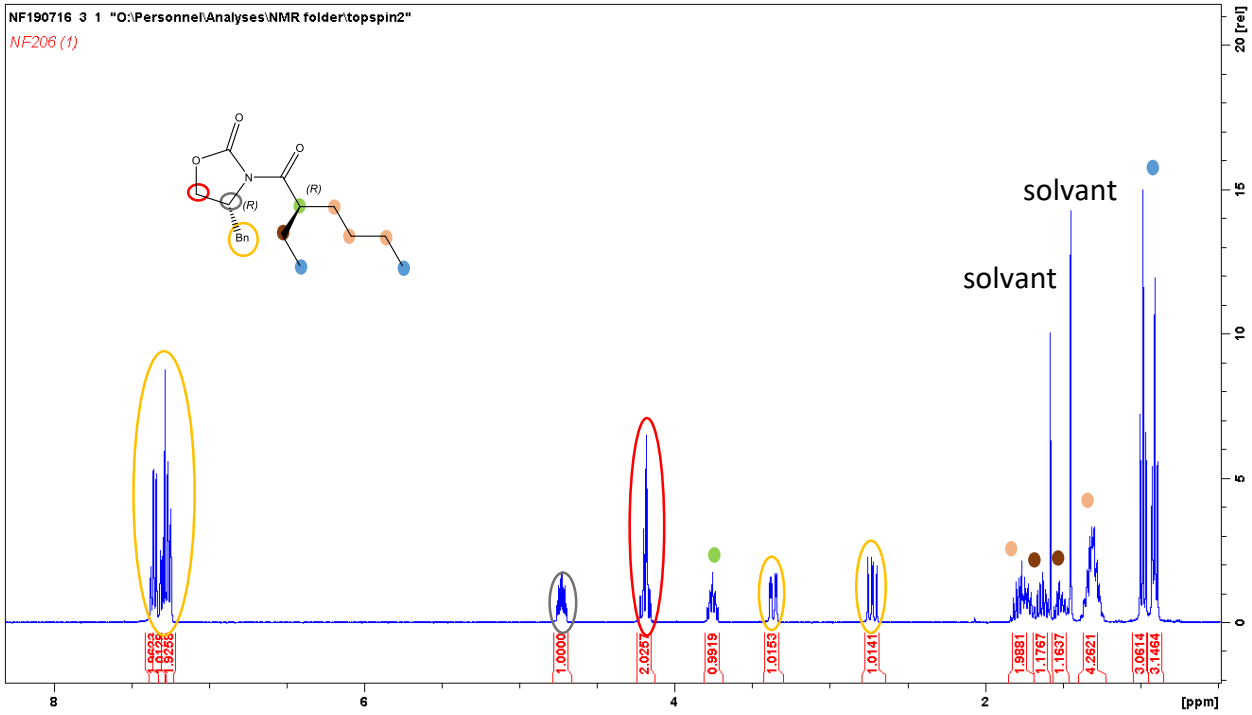


Une solution de **NaHMDS 2M** dans THF (13,64 mL ; 27,27 mmol) et de **THF** (14mL) a été préparée et refroidie à -78 °C. Une solution de **(R)-4-benzyl-3-hexanoyloxazolidin-2-one** (5 g ; 18,18 mmol) et de **THF** (24 mL) a été ajoutée à la première solution au goutte à goutte puis a été agitée 1h.

Le **iodoethane (EtI)** (4,35 mL ; 54,54 mmol) a été ajouté à la vitesse de 30mL/h au pousse seringue puis agitée 20h.

La réaction a été « quenchée » avec une solution de NH_4Cl saturée, le solvant a été évaporé sous vide. Le mélange réactionnel restant a été extrait avec du chloroforme, puis séché sur $MgSO_4$, filtré et concentré une nouvelle fois sous vide.

Une purification sur colonne (cyclohexane : EtOAc / 95 : 5) a été nécessaire pour obtenir le produit final pur avec un rendement de 50 %. Le produit a été obtenu sous forme d'une huile incolore.

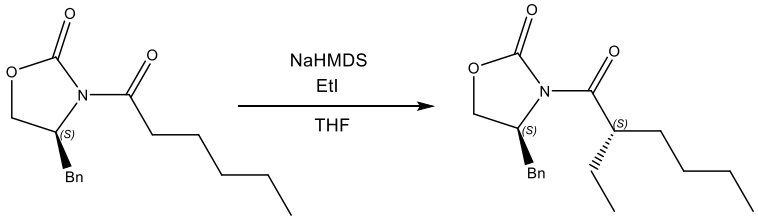


^{1}H NMR (500 MHz, CDCl3, δ) : 7.39–7.33 (m, 2H), 7.33–7.28 (m, 1H), 7.28–7.23 (m, 2H), 4.77-4.69 (m, 1H), 4.23–4.15 (m, 2H), 3.76 (tt, 1H), 3.37 (dd, 1H, J=13,24Hz), 2.73 (dd, 1H, J=13,23Hz), 1.85–1.69 (m, 2H), 1.69-1.58 (m, 1H), 1.57–1.46 (m, 1H), 1.39-1.23 (m, 4H), 0.98 (t, 3H, J=7,44z), 0.91 (t, 3H, J=7,02Hz)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, δ) : 176.91, 153.21, 135.48, 129.43, 128.99, 127.34, 65.91, 55.52, 44.07, 38.17, 31.19, 29.56, 25.48, 22.86, 13.97, 11.48.

Polarimétrie : [α] = +54,73 (°.g^{-1}.mL,dm^{-1}) ; $[\alpha]_{littérature}$ = +55,8 (°.g^{-1}.mL,dm^{-1})[75]

- *(S)-4-benzyl-3-((S)-2-éthylhexanoyl) oxazolidin-2-one*



Le produit a été synthétisé en utilisant la **procédure 2**. Le produit a été obtenu sous forme d'une huile incolore.

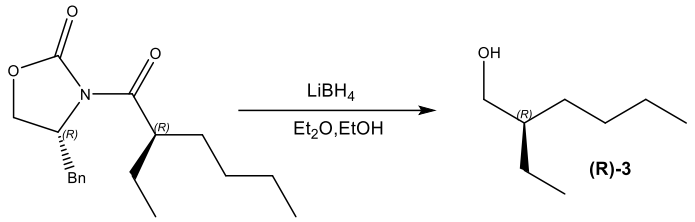
Rendement : 50 %

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ) : 7.38-7.33 (m, 2H), 7.33-7.28 (m, 1H), 7.28-7.23 (m, 2H), 4.77–4.68 (m, 1H), 4.24– 4.15 (m, 2H), 3.80-3.71 (m, 1H), 3.37 (dd, 1H), 2.73 (dd, 1H), 1.85–1.69 (m, 2H), 1.69–1.58 (m, 1H), 1.57–1.46 (m, 1H), 1.39–1.23 (m, 4H), 0.98 (t, 3H), 0.91 (t, 3H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, δ) : 176.89, 153.19, 135.47, 129.41, 128.96, 127.32, 65.91, 55.52, 44.07, 38.15, 31.19, 29.55, 25.48, 22.83, 13.97, 11.44.

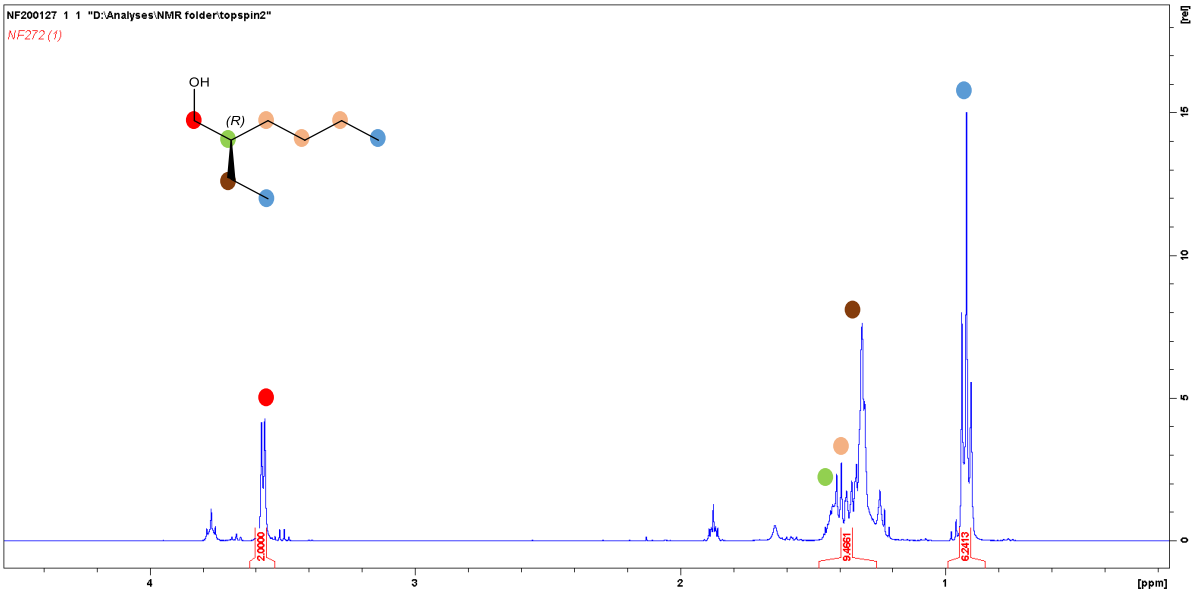
Polarimétrie : [α] = -55,72 (°.g^{-1}.mL,dm^{-1}) ; $[\alpha]_{littérature}$ = -63,2 (°.g^{-1}.mL,dm^{-1})[75]

- ***Procédure 3*** *: Synthèse du (R)-2-éthylhexanol*



Une solution d'**(R)-4-benzyl-3-((R)-2-éthylhexanoyl) oxazolidin-2-one** (2,78 g ; 9,16 mmol), **Et_2O** (30mL) et **éthanol** (0,59mL) a été préparée et refroidie à 0°C. Le **$LiBH_4$** a été ajouté goutte à goutte et ensuite a été agité pendant 4 h. La réaction a été « quenchée » avec une solution de saumure, puis la phase organique a été lavée à l'eau. La phase organique a finalement été séchée au $MgSO_4$, filtrée et concentrée sous vide.

Une purification sur colonne (pentane : Et_2O / 50 : 50) a été nécessaire pour obtenir le produit final pur avec un rendement de 80 %. Le produit a été obtenu sous forme d'une huile incolore.



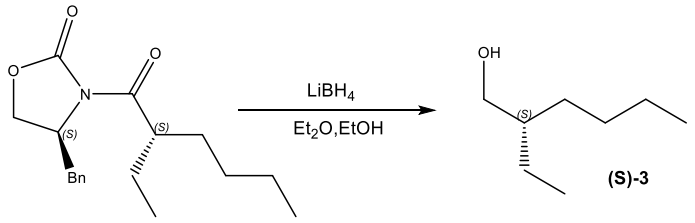
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ) : 3.57 (d, 2H, J=4,95Hz), 1.47–1.26 (m, 9H), 0.92 (t, 6H, J=7,05Hz)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, δ) : 65,35, 41.99, 30.14, 29.13, 23.36, 23.10, 14.10, 11.12

EE% (GC-MS) : 98,2 %

Polarimétrie : $[\alpha]$ = +2,87 (°.g^{-1}.mL,dm^{-1}) ; $[\alpha]_{littérature}$ = +3,4 (°.g^{-1}.mL,dm^{-1})[72]

- *Synthèse du (S)-2-éthylhexanol*



Le produit a été synthétisé en utilisant la **procédure 3**. Le produit a été obtenu sous forme d'une huile incolore.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ) : 3.57 (d, 2H, J=4,12Hz), 1.47–1.28 (m, 9H), 0.92 (t, 6H, J=7,14Hz)

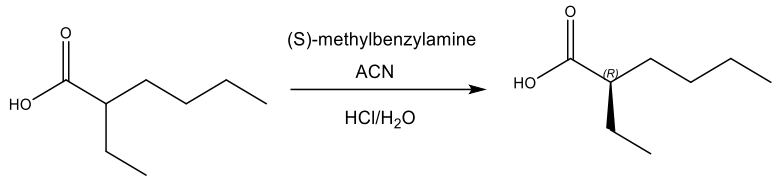
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, δ) : 65,35, 42.00, 30.14, 29.13, 23.36, 23.10, 14.10, 11.11

EE% (GC-MS) : 98,8 %

Polarimétrie : $[\alpha]$ = -2,48 (°.g^{-1}.mL,dm^{-1}) ; $[\alpha]_{littérature}$ = -3,4 (°.g^{-1}.mL,dm^{-1})[72]

Annexe VII : Synthèse par recristallisation stéréosélective

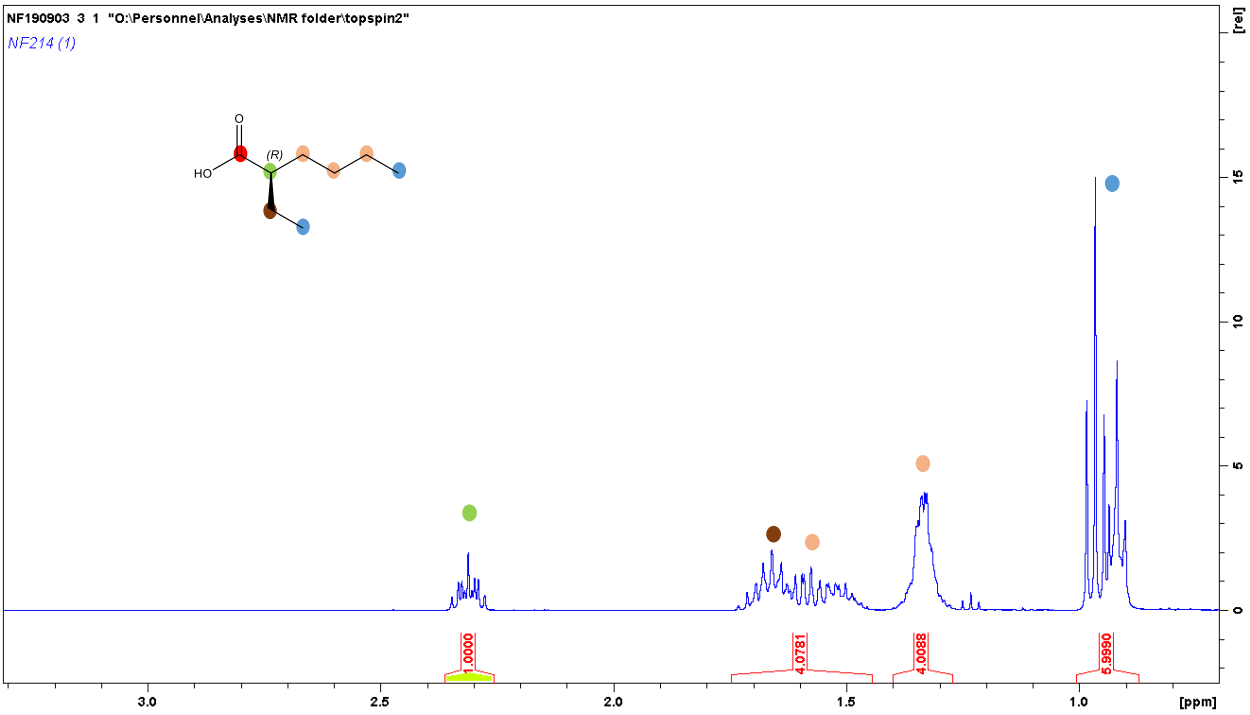
- ***Procédure 4 :*** *Synthèse de (R) acide-2-éthylhexanoique*



Une solution de **(S)-méthylbenzylamine** (25,2 g ; 208 mmol) et d'**acétonitrile** (750 mL) a été ajoutée goutte à goutte à une solution d'**acide 2-éthylhexanoique** (30 g ; 208 mmol) et d'**acétonitrile** (750 mL). Le mélange a été agité 1h puis l'agitation a été stoppée. La réaction a été laissée pendant la nuit à 15°C afin de recristalliser.

La solution réactionnelle a été filtrée sur Buchner, le solide obtenu sous forme de cristaux est séché à l'étuve à 50°C pendant 24h. Le solide est ensuite dissout dans de l'acétonitrile puis recristallisé 4 fois suivant le même protocole que la première recristallisation.

Les **cristaux** (8,19 g) ont été dissouts dans de l'**acide chlorhydrique** (143 mL) et de l'**eau** (290 mL) et le mélange a été agité 20 h. La phase organique a été extraite avec de l'Et_2O puis elles ont été combinées et finalement lavées avec de la saumure. La phase organique a ensuite été concentrée sous vide, aucune purification supplémentaire n'a été nécessaire. Le produit est obtenu sous forme d'huile incolore avec un rendement de 30 %.



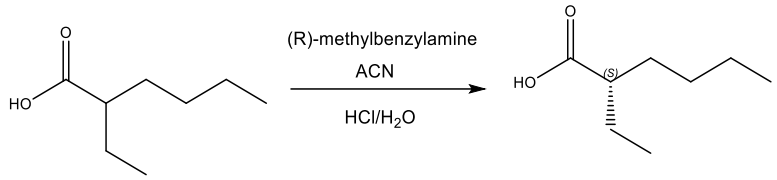
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ) : 2.31 (m, 1H), 1.74-1.44 (m, 4H), 1.41-1.26 (m, 4H), 1.00-0.89 (m, 6H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, δ) : 182.52, 47.04, 31.48, 29.53, 25.19, 22.64, 13.94, 11.77

EE% (GC-MS) : 97,2 % (R)

Polarimétrie : $[\alpha]$ = -8,25 ($°.g^{-1}.mL,dm^{-1}$) ; $[\alpha]_{littérature}$ = non décrit

- *Synthèse du (S)-acide-2-éthylhexanoique*



Le produit a été synthétisé en utilisant la **procédure 4**. Il a été obtenu sous a forme d'une huile incolore.

Rendement : 30 %

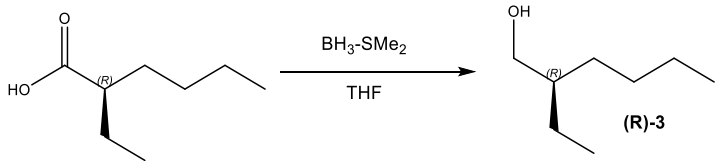
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ) : 2.31 (m, 1H), 1.74-1.44 (m, 4H), 1.41-1.27 (m, 4H), 1.00-0.87 (m, 6H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, δ) : 182.98, 47.09, 31.45, 29.52, 25.17, 22.63, 13.91, 11.75

EE% (GC-MS) : 97,9 % (S)

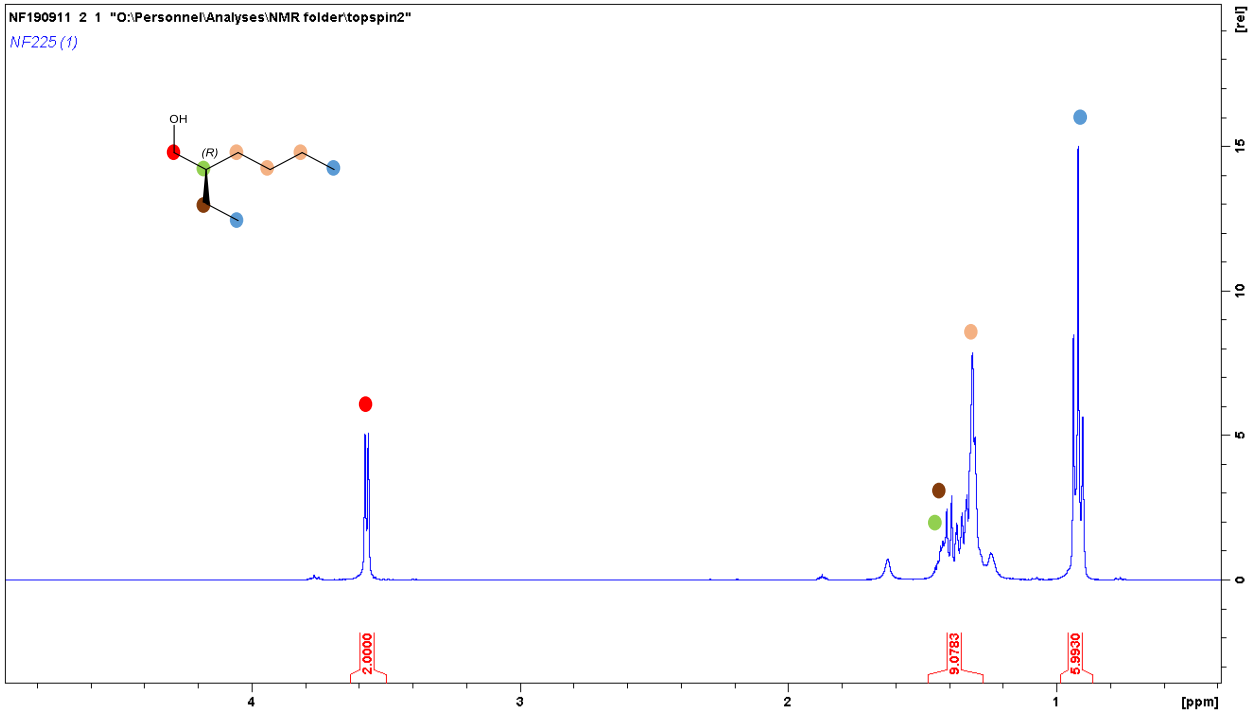
Polarimétrie : $[\alpha]$ = +8,46 (°.g^{-1}.mL,dm^{-1}) ; $[\alpha]_{littérature}$ = +8,2 (°.g^{-1}.mL,dm^{-1})[72]

- ***Procédure 5 :*** *Synthèse du (R)-2-éthylhexanol:*



Une solution de **(R) acide-2-éthylhexanoique** (2,82 g ; 19,6 mmol) et de **THF** (50 mL) a été préparée et mise sous agitation. Le **BH_3-SMe_2** a été ajouté goutte à goutte à la solution puis laissé sous agitation 20h. La réaction a été « quenchée » par de l'eau (50 mL) puis concentrée sous vide. La phase organique a été extraite avec de l'Et_2O, les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution de $NaHCO_3$ saturée. Le produit a été séché sur $MgSO_4$, filtré et concentré sous vide.

Le produit obtenu ne requiert pas de purification supplémentaire, il est obtenu sous forme de liquide huileux incolore avec un rendement de 90 %.



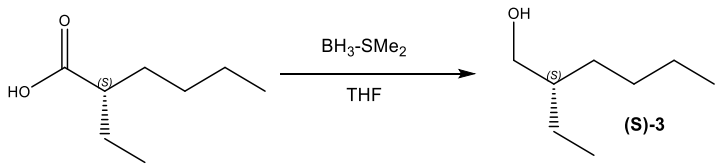
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ) : 3.57 (d, 2H, J=5,01Hz), 1.48-1.27 (m, 9H), 0,98-0.87(t, 6H, J=6,96Hz)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, δ) : 65,35, 42.00, 30.14, 29.13, 23.36, 23.10, 14.10, 11.11

EE% (GC-MS) : 96,4 % (R)

Polarimétrie : $[\alpha]$ = -3,25 (°.g^{-1}.mL,dm^{-1}) ; $[\alpha]_{littérature}$ = -3,4 (°.g^{-1}.mL,dm^{-1})[72]

- *Synthèse du (S)-2-éthylhexanol*



Le produit a été synthétisé en utilisant la **procédure 5**. Il a été obtenu sous la forme d'une huile incolore.

Rendement : 90 %

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ) : 3.57 (d, 2H, J=4,89Hz), 1.48-1.26 (m, 9H), 0,98-0.87 (t, 6H, J=7,05Hz)

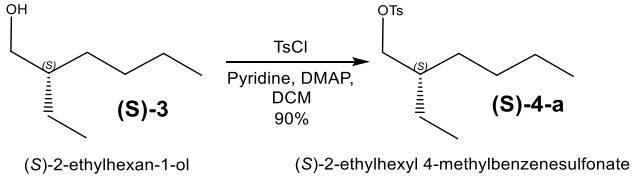
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, δ): 65,35, 42.00, 30.14, 29.13, 23.36, 23.10, 14.10, 11.11

EE% (GC-MS) : 97,4 % (S)

Polarimétrie : $[\alpha]$ = +3,26(°.g^{-1}.mL,dm^{-1}) ; $[\alpha]_{littérature}$ = +3,4 (°.g^{-1}.mL,dm^{-1})[72]

Annexe VIII : Fonctionnalisation par tosylation

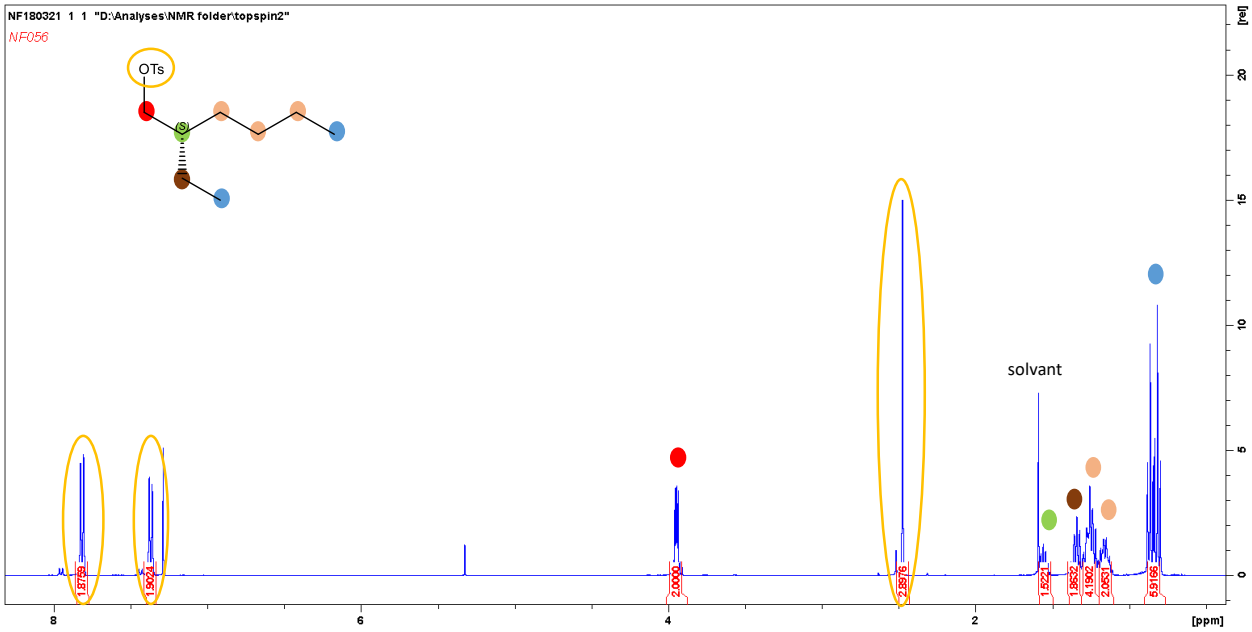
- ***Procédure 6*** *: Synthèse du (S)-2-éthylhexyl-4-méthylbenzenesulfonate* (NF056)



Une solution de **(S)-2-ethyhexanol** (0,57 g ; 4,34 mmol), **pyridine** (1,33 mL ; 16,49 mmol), **DMAP** (0,002 g ; 0,02 mmol) et de **dichlorométhane** (9 mL) a été préparée. Le **chlorure de tosyl** (1,03 g ; 5,43 mmol) a été ajouté goutte à goutte et laissé sous agitation pendant la nuit.

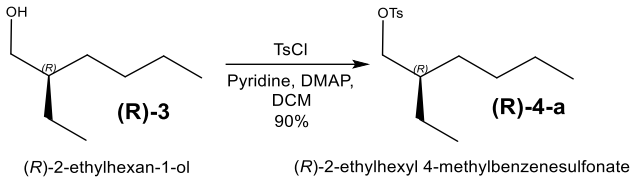
La réaction a été « quenchée » avec de l'eau, puis le mélange réactionnel est versé dans une ampoule à décanter contenant HCl 3 M. Des lavages successifs de la phase organique sont réalisés avec HCl 1 M (x2), eau (x2), $NaHCO_3$ (x2) puis NaCl (x2). La phase organique a été séchée sur $MgSO_4$, filtrée puis concentrée sous vide.

Le produit final est un liquide huileux incolore avec un rendement de 90 % et une pureté de supérieure à 99 %.



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ) : 7.82 (d, 2H, J=8,28Hz), 7.37 (d, 2H, J=8,52Hz), 3.99–3.90(m, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.60-1.50 (m, 1H), 1.38–1.29 (m, 2H), 1.29–1.20 (m, 4H), 1.20–1.10 (m, 2H), 0.90-0.77 (m, 6H)

- *Synthèse du (R)-2-éthylhexyl-4-méthylbenzenesulfonate*



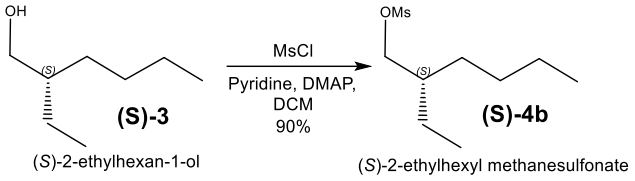
Le produit a été synthétisé en utilisant la **procédure 6**. Il a été obtenu sous la forme d'une huile incolore.

Rendement : 90 %

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ) : 7.83 (d, 2H), 7.37 (d, 2H), 4.01–3.91(m, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.60-1.50 (m, 1H), 1.38–1.29 (m, 2H), 1.29–1.19 (m, 4H), 1.20–1.10 (m, 2H), 0.90-0.77 (m, 6H)

Annexe IX : Fonctionnalisation par mesylation

- ***Procédure 6bis*** *: Synthèse du (S)-2-éthylhexyl methanesulfonate*

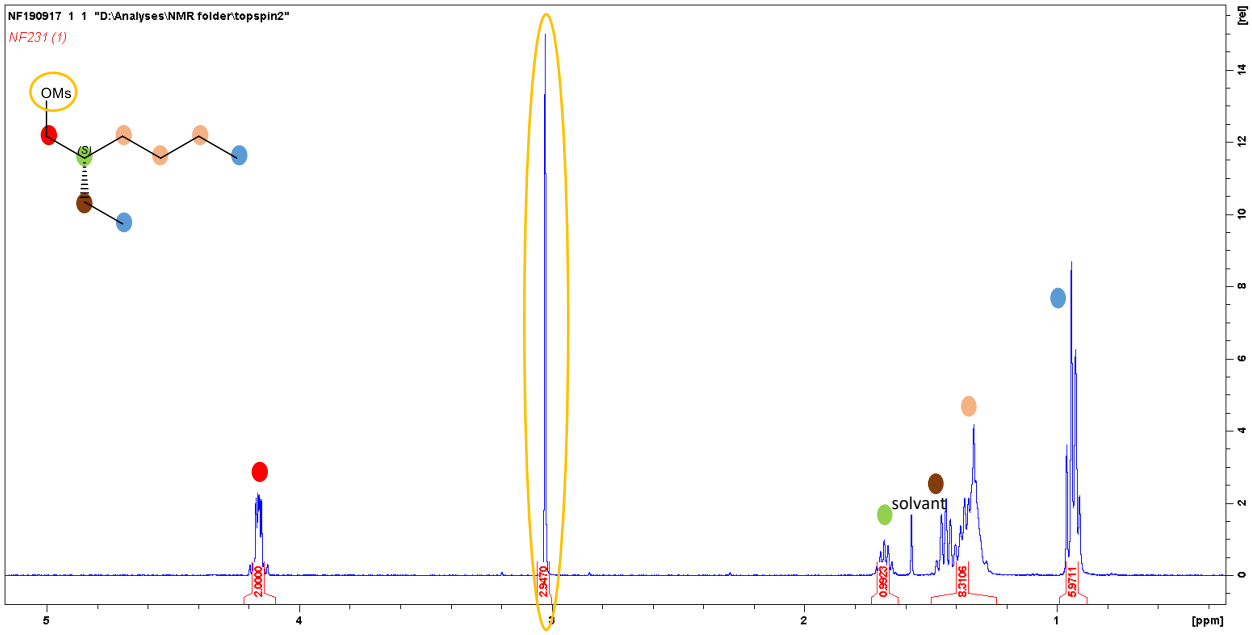


Une solution de **(S)-2-ethyhexanol** (0,3734 g ; 2,87 mmol), **pyridine** (0,88 mL ; 10,9 mmol), **DMAP** (0,0016g ; 0,013 mmol) et de **dichlorométhane** (25 mL) a été préparée. Le **chlorure de mesylate** (0,411 g ; 3,59 mmol) a été ajouté goutte à goutte et laissé sous agitation pendant la nuit.

La réaction a été « quenchée » avec de l'eau, puis le mélange réactionnel est versé dans une ampoule à décanter contenant HCl 3 M. Des lavages successifs de la phase organique sont réalisés avec HCl 1 M (x2), eau (x2), $NaHCO_3$ (x2) puis NaCl (x2). La phase organique a été séchée sur $MgSO_4$, filtrée puis concentrée sous vide.

Le produit obtenu a ensuite été purifié par distillation à 100°C pendant 1h sous vide (10^{-2} mBar).

Le produit final est un liquide huileux incolore avec un rendement de 90 % et une pureté supérieure à 99 %.

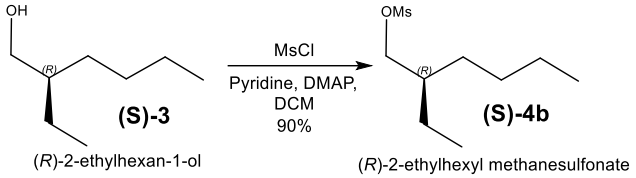


^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 4.20–4.10(m, 2H), 3.02 (s, 3H), 1.74-1.63 (m, 1H), 1.50–1.25 (m, 8H), 0.99-0.88 (m, 6H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, δ) : 72.14, 39.19, 37.19, 29.85, 28.77, 23.27, 22.88, 14.01, 10.83

Polarimétrie : $[\alpha] = +4{,}25(°.g^{-1}.mL,dm^{-1})$; $[\alpha]_{littérature}$ = non décrit

- *Synthèse du (R)-2-éthylhexyl methanesulfonate*



Le produit a été synthétisé en utilisant la **procédure 6bis**. Il a été obtenu sous la forme d'une huile incolore.

Rendement : 90 %

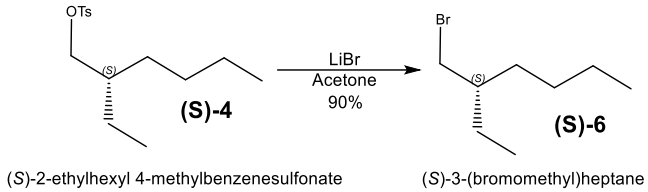
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 4.22–4.11(m, 2H), 3.02 (s, 3H), 1.74-1.63 (m, 1H), 1.50–1.26 (m, 8H), 1.00-0.87 (m, 6H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, δ) : 72.14, 39.19, 37.19, 29.85, 28.78, 23.27, 22.88, 14.01, 10.83

Polarimétrie : [α] = -4,16 (°.g^{-1}.mL,dm^{-1}) ; $[\alpha]_{littérature}$ = non décrit

Annexe X : Synthèse par bromation

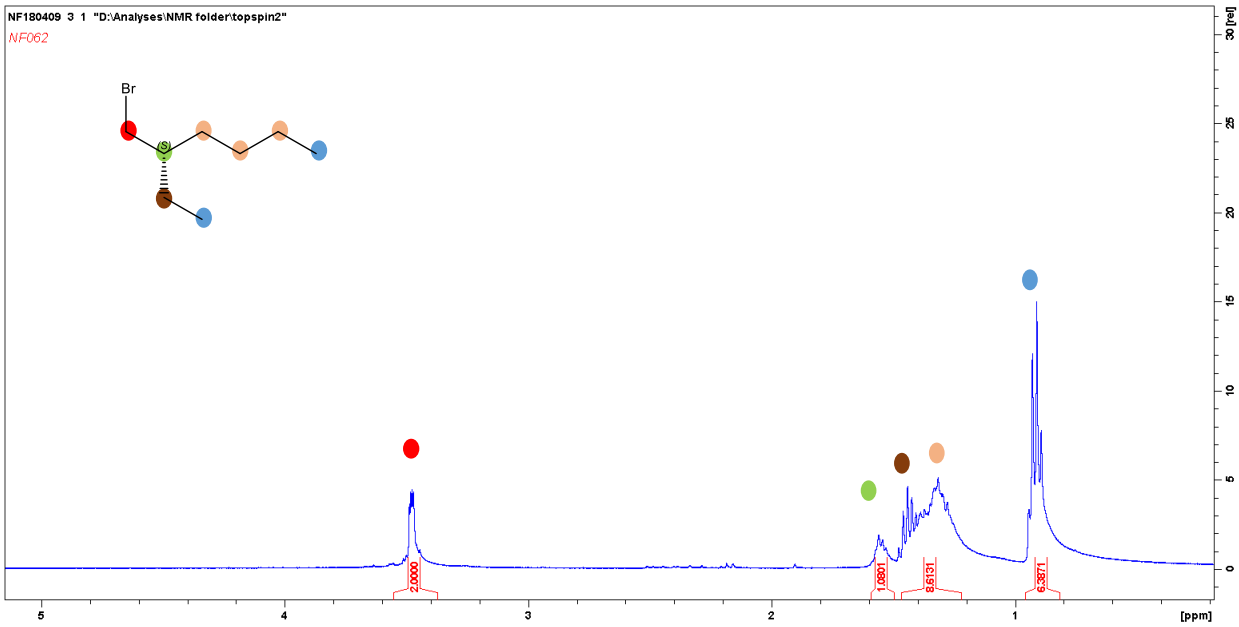
- ***Procédure 7 :*** *Synthèse du (S)-3-(bromethyl)heptane*



Une solution de **(R)-2-éthylhexyl-4-méthylbenzenesulfonate** (1,7069 g ; 8,2 mmol)**, acétone** (45 mL) et **LiBr** (1,068 g ; 12,3 mmol) a été préparée. La réaction a été chauffée à 80°C (reflux) pendant 24h.

La solution réactionnelle a été concentrée sous vide. Le produit brut a été dissout dans du pentane, puis la phase organique a été lavée avec de l'eau, séchée sur $MgSO_4$, filtrée et concentrée sous vide.

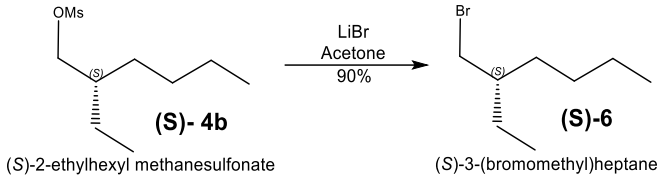
Le produit pur est obtenu avec 90 % de rendement et une pureté de supérieure à 99 %.



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ) : 3.54–3,40(m, 2H), 1.60-1.49 (m, 1H), 1.49–1.21 (m, 8H), 0.97-0.82 (m, 6H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, δ) : 41.05, 39.17, 31.89, 28.83, 25.17, 22.84, 14.06, 10.88

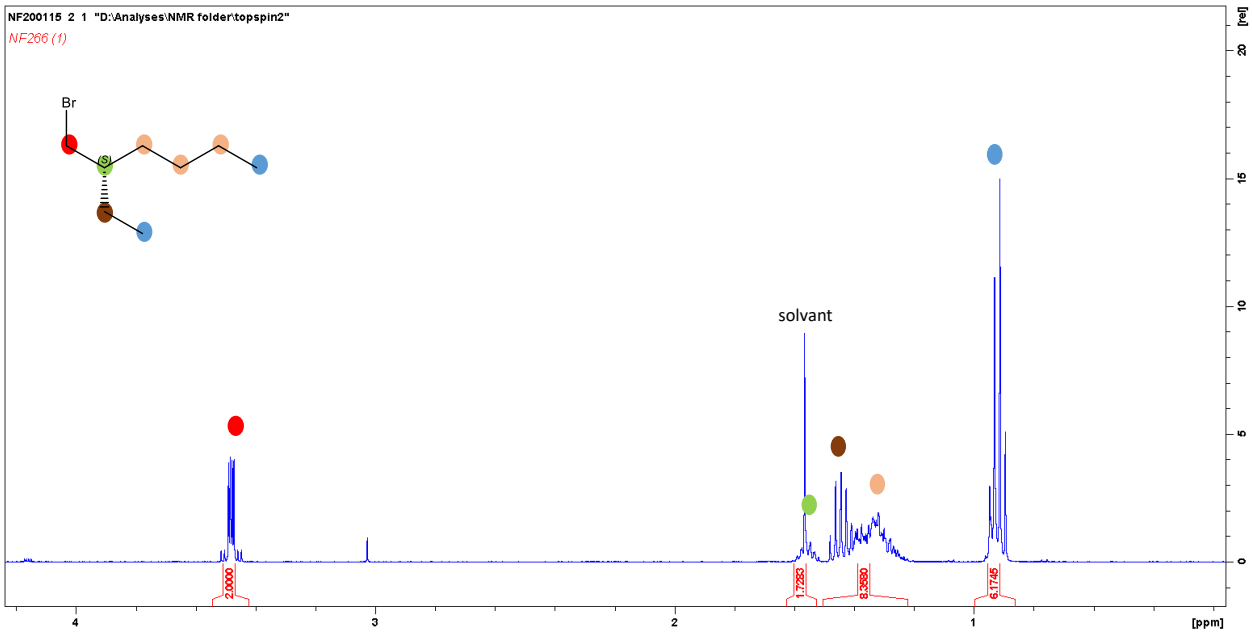
- ***Procédure 7bis :*** *Synthèse du (S)-3-(bromoéthyl)heptane*



Une solution de **(S)-2-éthylhexyl methanesulfonate** (1,5708 g ; 7,54 mmol)**, acétone** (30 mL) et **LiBr** (0,982 g ; 11,3 mmol) a été préparée. La réaction a été chauffée à 80°C (reflux) pendant 24h.

La solution réactionnelle a été concentrée sous vide. Le produit brut a été dissout dans du pentane, puis la phase organique a été lavée avec de l'eau, séchée sur $MgSO_4$, filtrée et concentrée sous vide.

Le produit pur est obtenu avec 90 % de rendement et une pureté supérieure à 99 %.

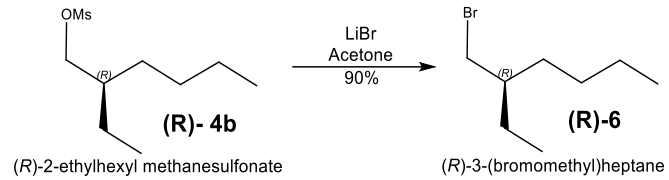


^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ) : 3.53–3,43(m, 2H), 1.60-1.51 (m, 1H), 1.50–1.22 (m, 8H), 0.97-0.88 (m, 6H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, δ) : 41.05, 39.18, 31.89, 28.83, 25.17, 22.84, 14.06, 10.88

Polarimétrie : $[\alpha]$ = +5,77 (°.g^{-1}.mL,dm^{-1}) ; $[\alpha]_{littérature}$ = +5,30 (°.g^{-1}.mL,dm^{-1})[75]

- *Synthèse du (R)-3-(bromoéthyl)heptane*



Le produit a été synthétisé en utilisant la **procédure 7bis**. Le produit pur a été obtenu avec 90 % de rendement et une pureté supérieure à 99 %.

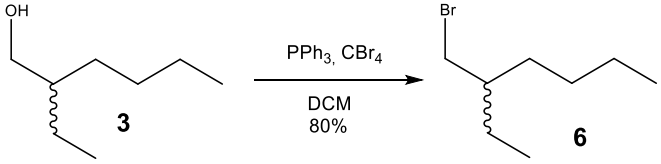
Rendement : 90 %

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ) : 3.54–3,44(m, 2H), 1.61-1.51 (m, 1H), 1.48–1.20 (m, 8H), 0.97-0.87 (m, 6H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, δ) : 41.06, 39.17, 31.89, 28.84, 25.17, 22.83, 14.06, 10.88

Polarimétrie : [α] = -5,39 (°.g^{-1}.mL,dm^{-1}) ; $[\alpha]_{\text{littérature}}$ = -11,2 (°.g^{-1}.mL,dm^{-1})[75]

- ***Procédure 8*** *: Synthèse du 3-(bromethyl)heptane par voie directe*



Une solution de **2-éthylhexanol** (1 g ; 7,68 mmol), **dichlorométhane** (20 mL) et de **triphénylphosphine** (2,503 g ; 9,54 mmol) a été préparée. Le **tétrabromure de carbone** (2,84 g ; 8,55 mmol) a été ajouté puis la réaction a été agitée pendant 3h à température ambiante.

Le mélange réactionnel a été lavé avec de l'eau, puis la phase organique a été extraite avec du DCM. Les phases organiques combinées ont été séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées sous vide. Le produit brut obtenu a été dissous dans du pentane afin puis filtré et concentré sous vide.

Le produit final a été obtenu avec un rendement de 90 %.

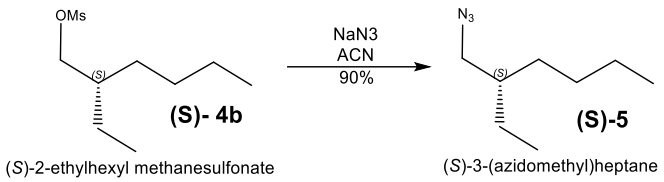
Rendement : 90 %

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ) : 3.53–3,43(m, 2H), 1.61-1.51 (m, 1H), 1.49–1.20 (m, 8H), 0.97-0.88 (m, 6H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, δ) : 41.06, 39.19, 31.89, 28.82, 25.17, 22.84, 14.06, 10.89

Annexe XI : Réactions d'azoturation

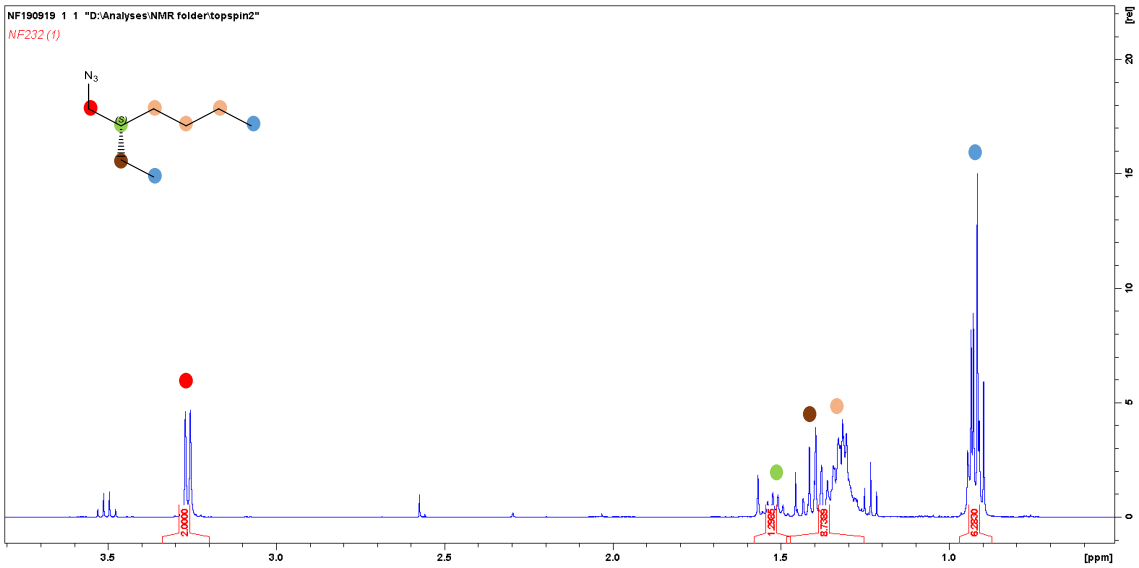
- ***Procédure 9:*** *Synthèse du (S)-3-(azidométhyl)heptane*



Dans un réacteur adapté pour le micro-onde, le **(R)-2-éthylhexyl methanesulfonate** (0,4224 g ; 2 mmol), le **NaN_3** (0,4 g ; 6 mmol) et l'**acétonitrile** (8 mL) ont été placés. Le réacteur a ensuite été chauffé au micro-onde pendant 18 h à 130 °C.

Le mélange réactionnel a été transféré dans une ampoule à décanter, du diéthylether a été ajouté et la phase organique a été lavée avec de l'eau (3x). La phase organique a ensuite été séchée sur $MgSO_4$ filtrée et concentrée sous vide.

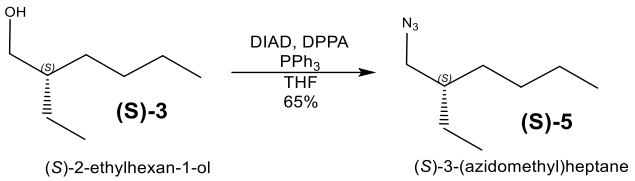
Le produit final a été obtenu avec un rendement de 90 % et une pureté supérieure à 99 %.



Rendement : 90 %

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ) : 3.26 (d, 2H, J=5,91Hz), 1.57-1.47 (m, 1H), 1.47–1.25 (m, 8H), 0.97-0.87 (m, 6H)

- ***Procédure 9bis :*** *Synthèse du (S)-3-(azidométhyl)heptane par voie directe (NF239)*

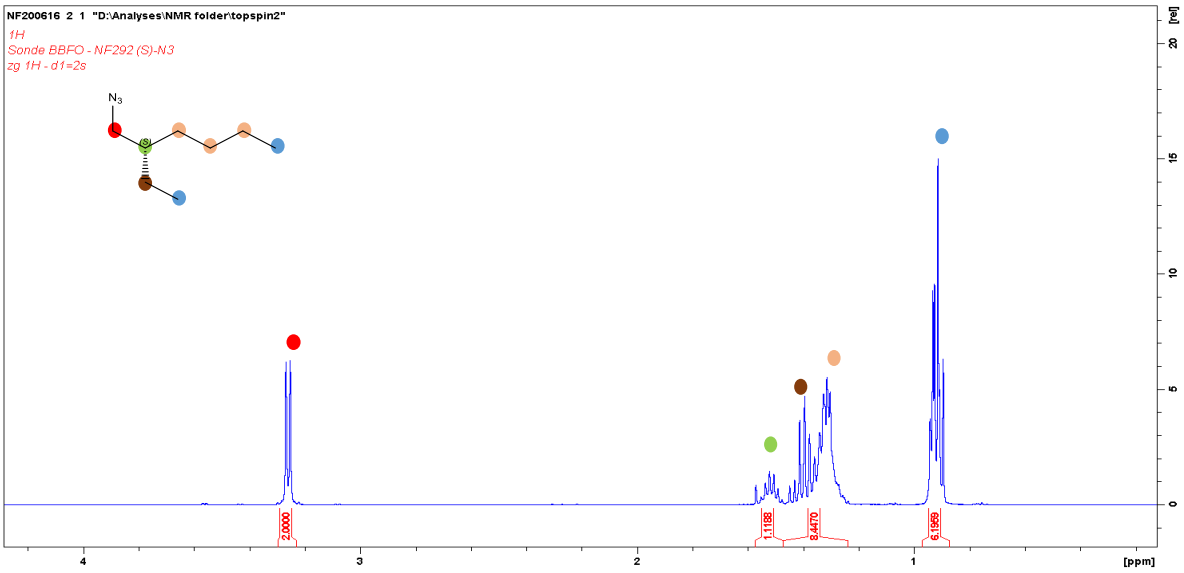


Une solution de **(S)-2-éthylhexanol** (1,9596 g ; 15,06 mmol) et de **THF** (100 mL) a été préparée. Ensuite le **DIAD** (5,82 mL ; 29,67 mmol), le **PPh_3** (7,9 g ; 30,12 mmol) et le **DPPA** (6,47 mL ; 30,12 mmol) ont été ajoutés successivement. La réaction a été agitée pendant la nuit, puis concentrée sous vide.

La phase organique a été extraite avec EtOAc (3x), les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution de saumure (3x). La phase organique a été séchée sur $MgSO_4$, filtrée et concentrée sous vide.

Le produit obtenu a été dissous dans du pentane puis filtré. Le filtrat obtenu a été concentré sous vide puis purifier sur colonne (DCM : cyclohexane / 10 : 90) afin d'obtenir un produit pur sous forme d'huile incolore.

Le produit final a été obtenu avec un rendement de 65 % et une pureté supérieure à 99 %.

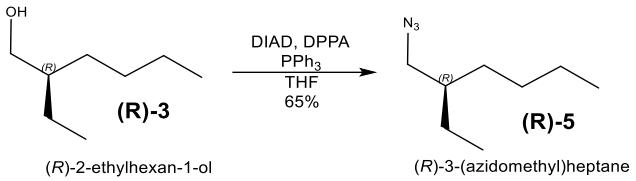


^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ) : 3.26 (d, 2H, J=5,91Hz), 1.57-1.47 (m, 1H), 1.46–1.25 (m, 8H), 0.96-0.88 (m, 6H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, δ) : 54.87, 39.62, 30.98, 28.84, 24.28, 22.96, 14.04, 10.87

Polarimétrie : $[\alpha]$ = -0,31 ($°.g^{-1}.mL,dm^{-1}$) ; $[\alpha]_{littérature}$ = non décrit

- *Synthèse du (R)-3-(azidométhyl)heptane par voie directe*



Le produit a été obtenu en utilisant la **procédure 9bis**. Le produit final a été obtenu sous la forme d'une huile incolore avec un rendement de 60% et une pureté >99%.

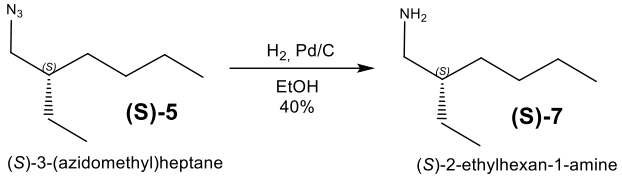
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ) : 3.26 (d, 2H, J=5,91Hz), 1.57-1.48 (m, 1H), 1.46–1.24 (m, 8H), 0.97-0.88 (m, 6H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, δ) : 54.87, 39.61, 30.98, 28.85, 24.28, 22.96, 14.05, 10.87

Polarimétrie : $[\alpha]$ = +0,24 ($°.g^{-1}.mL,dm^{-1}$) ; $[\alpha]_{littérature}$ = non décrit

Annexe XII :Réaction d'amination

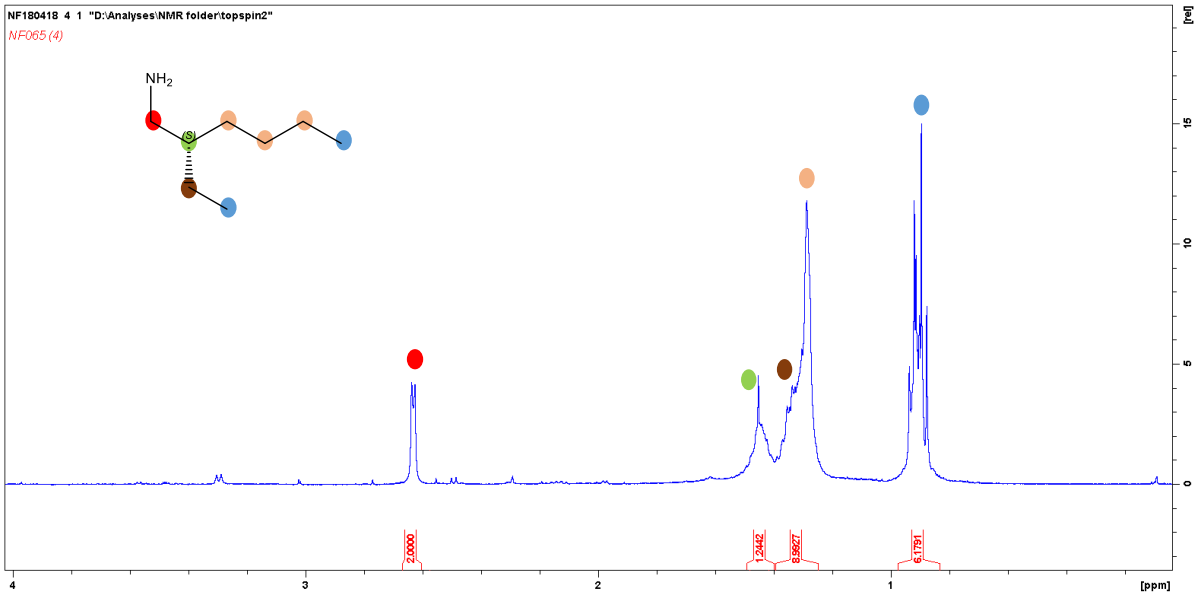
- *Synthèse du (S)-2-éthylhexylamine par hydrogénation*



Le **Pd/C** (0,037 g ; 0,0349 mmol) a été placé dans un bicol sous argon, puis successivement le bicol a été mis sous vide puis sous argon (3x). L'**éthanol** (300 mL) a été ajouté. Quatre ballons de baudruche (doublés) ont été rempli d'**H_2** et ont été connecté au bicol. A l'aide d'une ampoule d'addition contenant le **(S)-3-(azidométhyl)heptane** (0,5407 g ; 3,49 mmol) en solution dans de l'**éthanol** (100 mL) a été ajouté goutte à goutte.

La réaction a été agitée pendant la nuit, puis le mélange réactionnel a été filtré sur Célite. Le filtrat a été concentré sous vide et le produit brut obtenu a été dissout dans du pentane. Une seconde filtration sur Célite a été réalisée, puis le filtrat a été concentré sous vide.

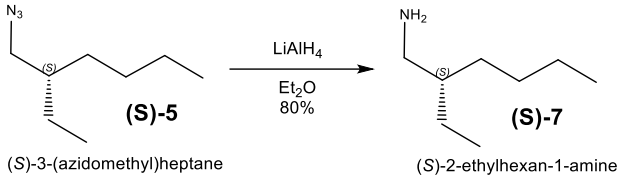
Le produit final a été obtenu sous forme d'un liquide huileux incolore avec un rendement de 40 %.



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ) : 2.63 (d, 2H, J=4,67Hz), 1.49-1.39 (m, 1H), 1.39–1.22 (m, 8H), 0.96-0.87 (m, 6H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, δ) : 44.83, 42.42, 30.80, 29.07, 23.86, 23.14, 14.15, 10.99.

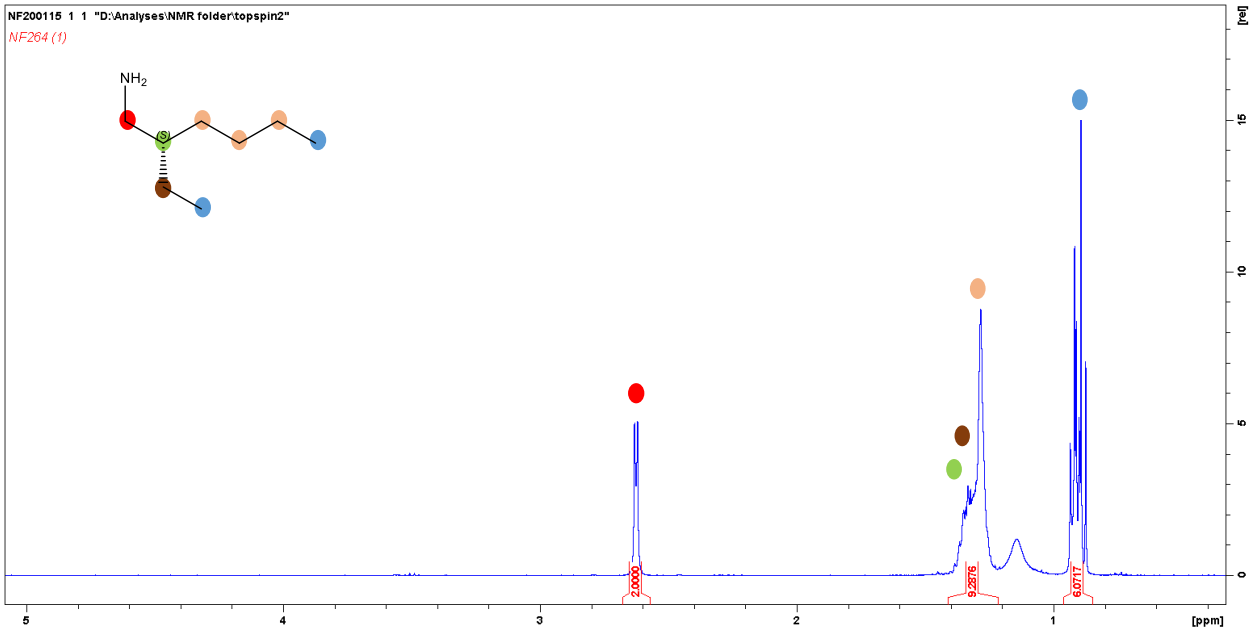
- ***Procédure 10 :*** *synthèse de (S)-2-éthylhexylamine par réduction $LiAlH_4$*



Une solution de **$LiAlH_4$** (3,79 g ; 99,94 mmol) et d'**Et_2O** (160 mL) a été préparée sous argon et agitée pendant 10min à 0°C. Une solution de **(R)-3-(azidométhyl)heptane** (2,5843 g ; 16,37 mmol) et d'**Et_2O** (80 mL) a été ajoutée goutte à goutte. La réaction a ensuite été agitée pendant 4h.

Puis 3,73 mL d'eau, 3,73 mL de NaOH 2 M et trois fois 3,73 mL d'eau ont été ajouté successivement au milieu réactionnel, agité pendant 15-20min puis filtré. Le filtrat a été transféré dans une ampoule à décanter puis lavé avec de l'eau (3x). La phase organique a été séchée sur $MgSO_4$, filtrée puis concentrée sous vide.

Le produit obtenu est sous forme d'un liquide huileux incolore avec un rendement de 80 % et une pureté supérieure à 99 %.

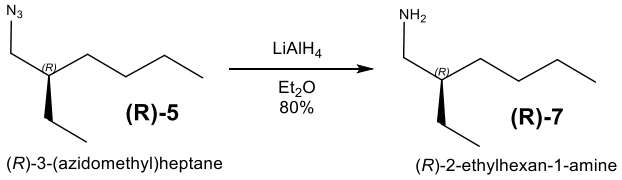


^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ) : 2.62 (d, 2H, J=4,69Hz), 1.41–1.22 (m, 9H), 0.96-0.87 (m, 6H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, δ) : 44.83, 42.42, 30.80, 29.07, 23.86, 23.14, 14.15, 10.99.

Polarimétrie : $[\alpha]$ = +1,12 (°.g^{-1}.mL,dm^{-1}) ; $[\alpha]_{littérature}$ = non décrit

- *Synthèse de (R)-2-éthylhexylamine par réduction $LiAlH_4$*



Le produit a été synthétisé en utilisant la **procédure 10**. Le produit obtenu est sous forme d'un liquide huileux incolore avec un rendement de 80% et une pureté supérieure à 99 %.

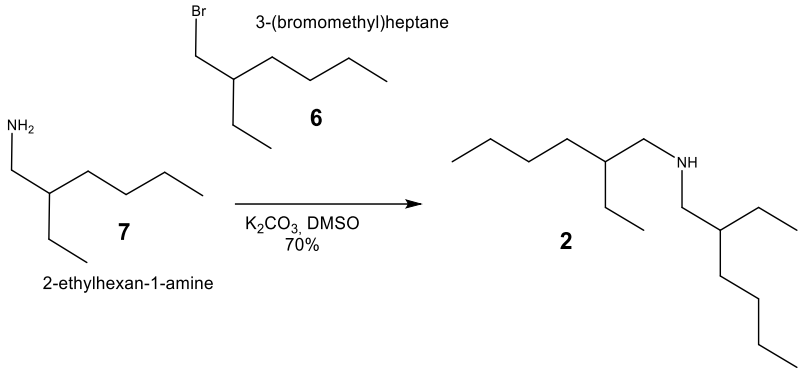
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ) : 2.63 (d, 2H, J=4,67Hz), 1.41–1.21 (m, 9H), 0.96-0.87 (m, 6H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, δ) : 44.72, 42.25, 30.77, 29.03, 23.84, 23.12, 14.11, 10.94.

Polarimétrie : $[\alpha]$ = -1,02 ($°.g^{-1}.mL,dm^{-1}$) ; $[\alpha]_{littérature}$ = non décrit

Annexe XIII : Réaction de N-Alkylation

- ***Procédure 11*** *: Synthèse de la bis (2-éthylhexyl)amine (Voie conventionnelle)*



Une solution de **2-éthylhexanamine** (0,607 g ; 4,7 mmol), **K_2CO_3** (0,196 g ; 1,42 mmol) et de **diméthylsulfoxide** (0,2 mL) a été préparée et placée dans un ballon. Le **3-(bromoéthyl)heptane** (0,9082 g ; 4,7mmol) a été ajouté goutte à goutte. La réaction a été chauffée à 80 °C pendant 24 h.

Le mélange réactionnel a été filtré avec ajout de chloroforme, puis le filtrat a été lavé avec H_2O (x2). La phase organique a été extraite avec du chloroforme (x3), les phases organiques combinées ont été lavées avec de la saumure (x3). La phase organique a été séchée sur $MgSO_4$, filtrée et concentrée sous vide.

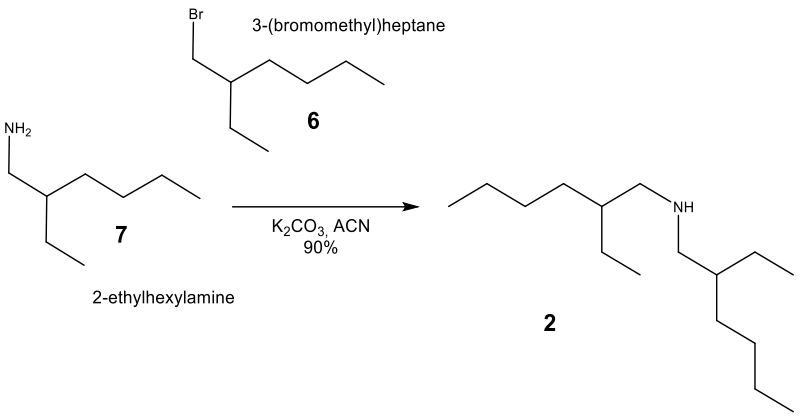
Le produit obtenu a été purifié par distillation en chauffant à 90°C sous vide complet (10^{-2} mBar) pendant 30min.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ) : 2.62 (d, 2H, J=6,22Hz), 1.41–1.22 (m, 9H), 0.96-0.87 (m, 6H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, δ) : 53.53, 39.26, 31.42, 29.00, 24.55, 23.15, 14.13, 10.88.

Polarimétrie : $[\alpha]$ = +1,12 ($°.g^{-1}.mL,dm^{-1}$) ; $[\alpha]_{littérature}$ = non décrit

- ***Procédure 11bis*** *: Synthèse de la bis (2-éthylhexyl)amine (par micro-onde)*

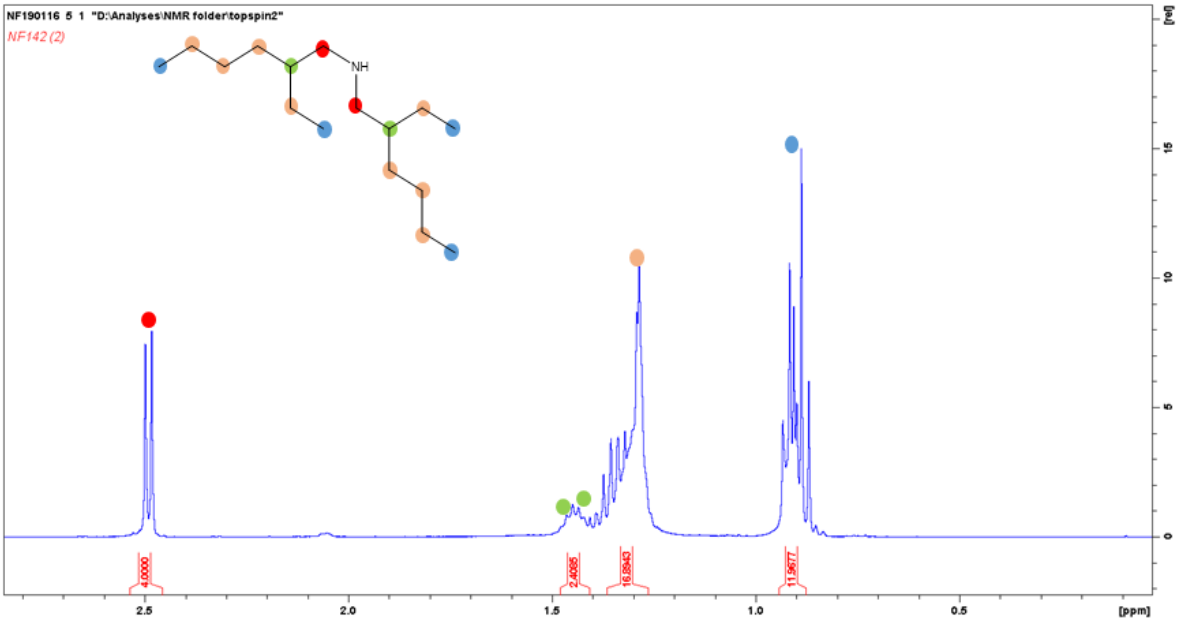


Une solution de **2-éthylhexylamine** (0,7692 g ; 5,95 mmol), **3-(bromoéthyl)heptane** (1,1495 g ; 5,95 mmol), **K_2CO_3** (0,822 g ; 5,95 mmol) et d'**acétonitrile** (10 mL) a été préparée et placée dans une réacteur adaptable au micro-onde. La réaction a été chauffée à 120°C pendant 5h au micro-onde.

Du diéthyl éther a été ajouté au mélange réactionnel puis a ensuite été lavé avec une solution de saumure, la phase organique obtenue a été séchée sur MgSO4, filtré et concentré sous vide.

Pour obtenir le produit final, le produit brut a été purifier sur colonne de silice.

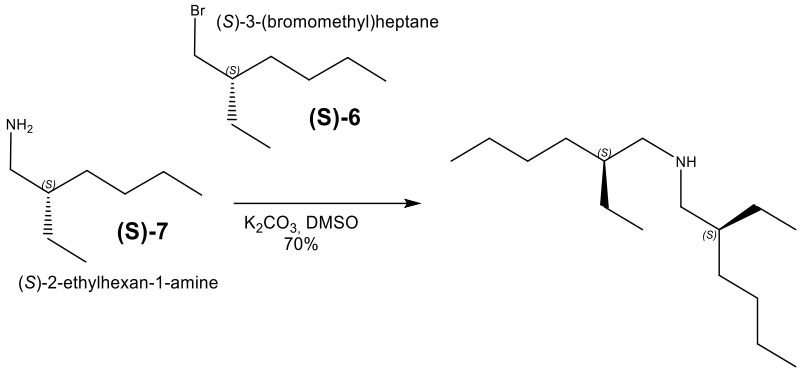
Le produit final a été obtenu sous forme d'huile jaune clair et a été obtenu avec un rendement de 90 % et une pureté supérieure à 97 %.



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ) : 2.50 (d, 4H, J=6,26Hz), 1.50-1.41 (m, 2H), 1.41–1.21 (m, 16H), 0.97-0.85 (m, 12H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, δ) : 53.56, 39.27, 31.43, 29.00, 24.55, 23.15, 14.13, 10.88.

- *Synthèse de la (S,S)- bis (2-éthylhexyl)amine*



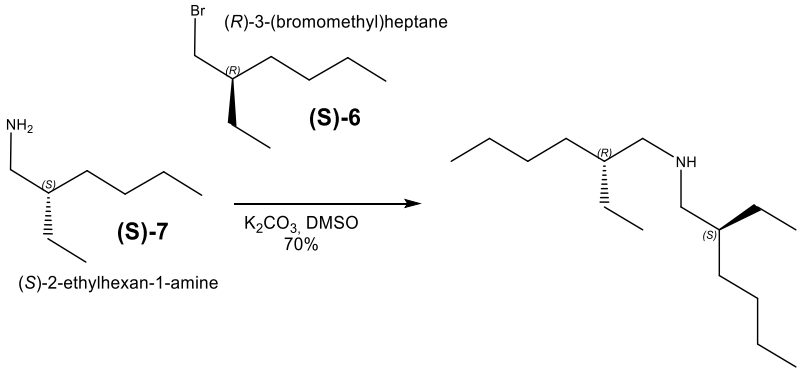
Le produit a été obtenu en utilisant la **procédure 11bis**. Le produit a été synthétisé sous la forme d'un liquide huileux jaunâtre avec un rendement de 70 %.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ) : 2.50 (d, 4H, J=6,28Hz), 1.51-1.41 (m, 2H), 1.41–1.24 (m, 16H), 0.96-0.85 (m, 12H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, δ) : 53.50, 39.17, 31.41, 28.98, 24.53, 23.15, 14.13, 10.87.

Polarimétrie : $[\alpha]$ = +0,84 (°.g^{-1}.mL,dm^{-1}) ; $[\alpha]_{littérature}$ = non décrit

- *Synthèse de la (R,S)- bis (2-éthylhexyl)amine*



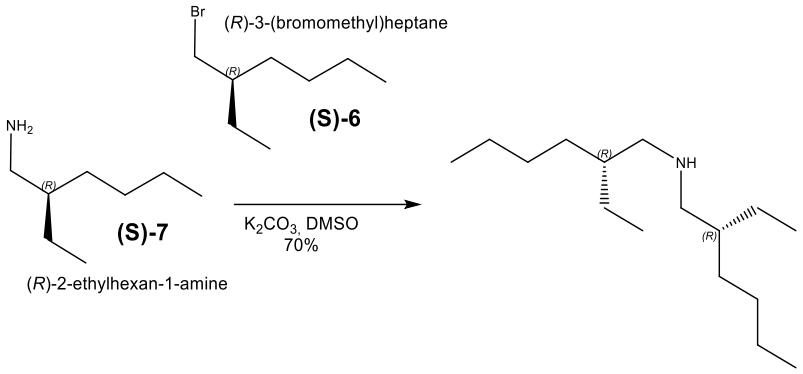
Le produit a été obtenu en utilisant la **procédure 11bis**. Le produit a été synthétisé sous la forme d'un liquide huileux jaunâtre avec un rendement de 70 %.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ) : 2.49 (d, 4H, J=6,20Hz), 1.49-1.40 (m, 2H), 1.41–1.22 (m, 16H), 0.96-0.83 (m, 12H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, δ) : 53.54, 39.23, 31.42, 29.00, 24.55, 23.15, 14.13, 10.88.

Polarimétrie : $[\alpha]$ = +0,04 (°.g^{-1}.mL,dm^{-1}) ; $[\alpha]_{littérature}$ = non décrit

- *Synthèse de la (R,R)- bis (2-éthylhexyl)amine*



Le produit a été obtenu en utilisant la **procédure 11bis**. Le produit a été synthétisé sous la forme d'un liquide huileux jaunâtre avec un rendement de 70 %.

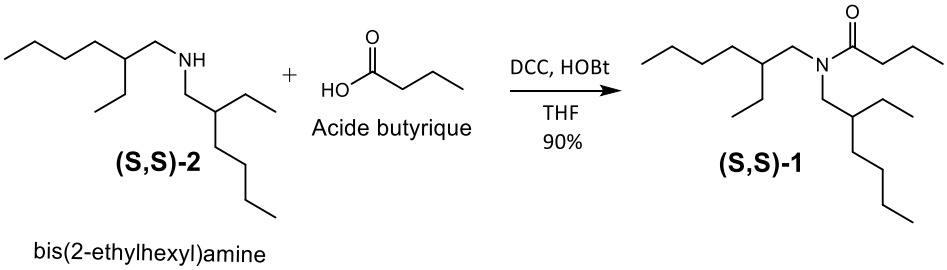
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ) : 2.49 (d, 4H, J=6,22Hz), 1.50-1.40 (m, 2H), 1.40–1.22 (m, 16H), 0.96-0.83 (m, 12H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, δ) : 53.44, 39.12, 31.39, 28.97, 24.52, 23.15, 14.13, 10.86.

Polarimétrie : [α] = -0,79 (°.g^{-1}.mL,dm^{-1}) ; $[\alpha]_{littérature}$ = non décrit

Annexe XIV : Amidification

- *Synthèse du DEHBA (Couplage direct)*

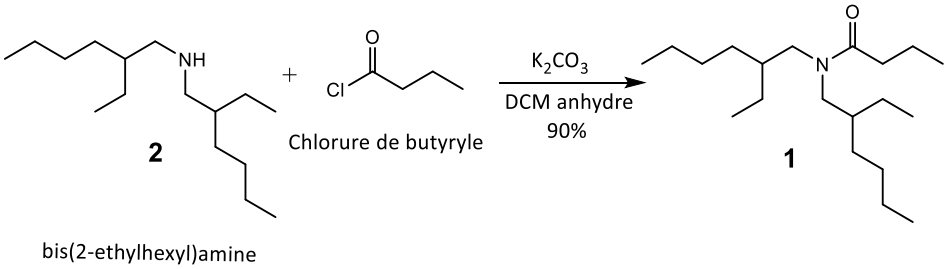


Une solution de **bis(2-éthylhexyl)amine** (5 g ; 20,71 mmol), d'**acide butyrique** (1,82 g ; 20,71 mmol) et **dichlorométhane** (60 mL) a été préparé et refroidie à 0°C. La ***N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimide** (5,13 g ; 24,85 mmol) et l' Hydroxybenzotriazole (3,36 g ; 24,85 mmol) ont été ajoutés mis en solution dans du dichlorométhane et ajoutés goutte à goutte. La réaction a été agitée pendant 10 h.

Le mélange réactionnel a été filtré sur Célite puis la phase organique a été concentrée sous vide. Le produit a été dissout dans de l'acétate d'éthyle et lavé successivement avec de l'eau (x2), $NaHCO_3$ (x2) et saumure (x2). La phase organique a été séchée sur MgSO4, filtrée et concentrée sous vide.

Une purification sur colonne de silice est nécessaire (cyclohexane : EtOAc / 97 : 3) afin d'obtenir un produit pur. Le produit final est sous forme d'huile jaune clair et a été obtenu avec un rendement de 90% et une pureté supérieure à 97 %.

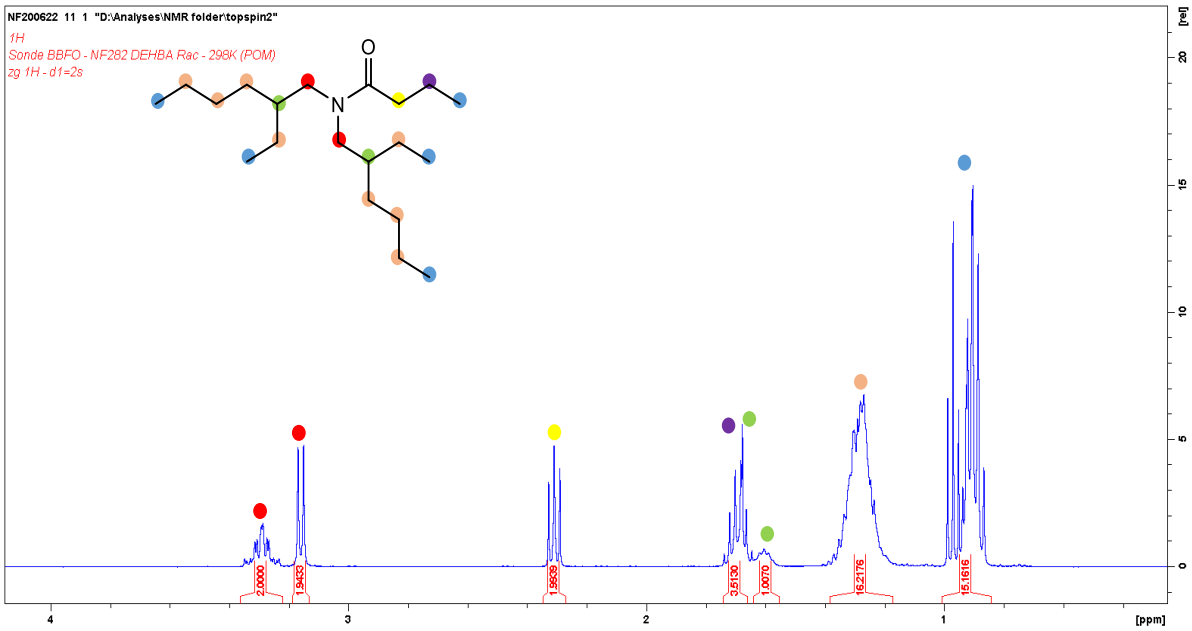
- ***Procédure 12 :*** *synthèse du DEHBA (couplage indirect)*



Une solution de **bis(2-éthylhexyl)amine** (1,4003 g ; 5,80 mmol), **K_2CO_3** (1,603 g ; 11,6 mmol) et **dichlorométhane** (50 mL) a été préparé et refroidie à 0°C. Le **chlorure de butyryle** (0,73 mL ; 6,96 mmol) a été ajouté goutte à goutte. La réaction a été agitée pendant 20h.

Le mélange réactionnel a été « quenché » avec de l'eau, puis la phase organique a été lavée avec une solution de NaOH 2M (x2) et d'eau (x2) successivement. La phase organique a été séchée sur MgSO4, filtrée et concentrée sous vide.

Une purification sur colonne de silice est nécessaire (cyclohexane : EtOAc / 97 : 3) afin d'obtenir un produit pur. Le produit final est sous forme d'huile jaune clair et a été obtenu avec un rendement de 90% et une pureté supérieure à 97 %.

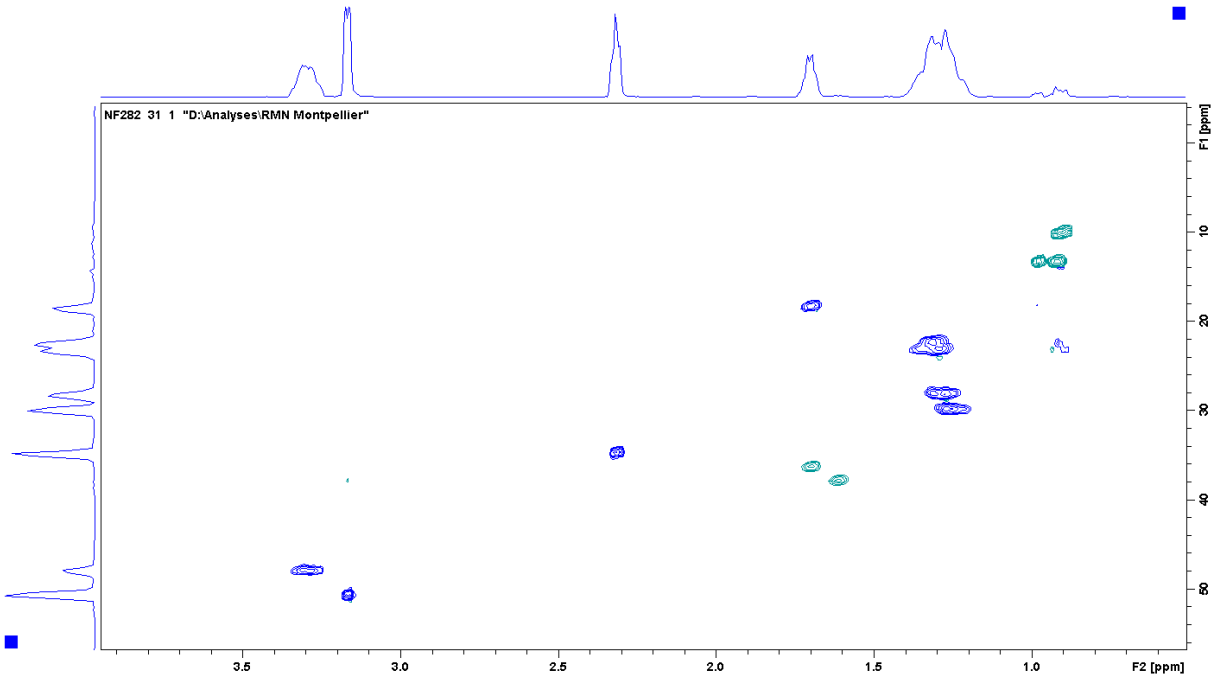


^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ) : 3.37-3.21 (m, 2H), 3.16 (d, 2H, J=7,46Hz), 2.31 (t, 2H, J=14,96Hz), 1.75-1.65 (m, 3H), 1.64-1.55 (m, 1H), 1.40-1.16 (m, 16H), 1.00-0.85 (m, 15H).

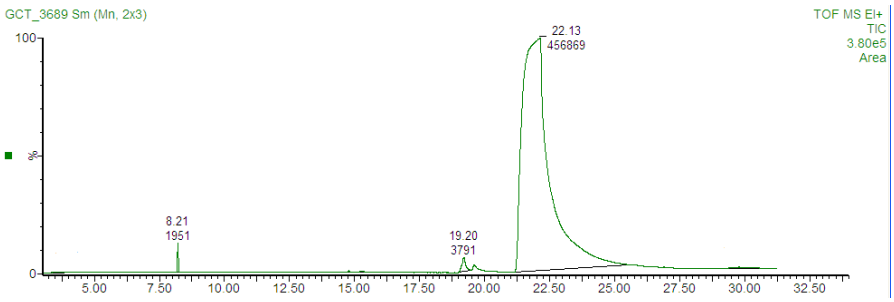
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, δ) : 173.47, 51.43, 48.71, 38.57, 37.01, 35.49, 30.60, 30.54, 28.83, 28.77, 23.91, 23.83, 23.11, 23.06, 19.06, 14.09, 14.07, 14.05, 10.91, 10.70.

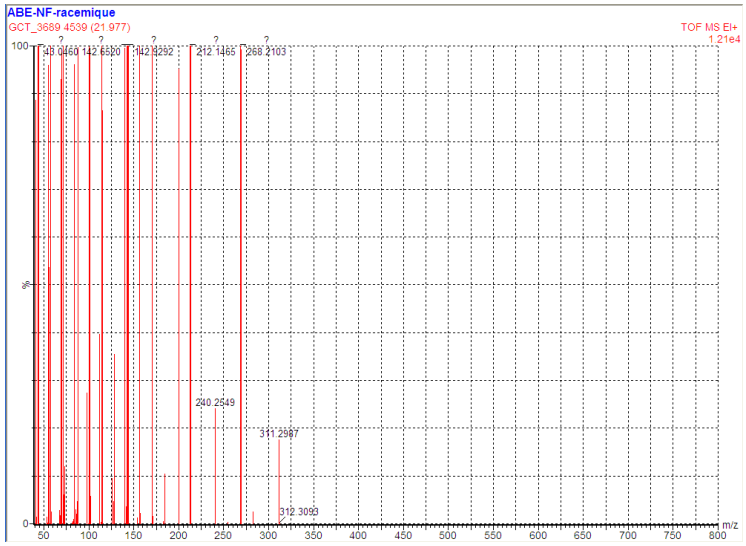
Pureté : 98,8 %

RMN HSQC :

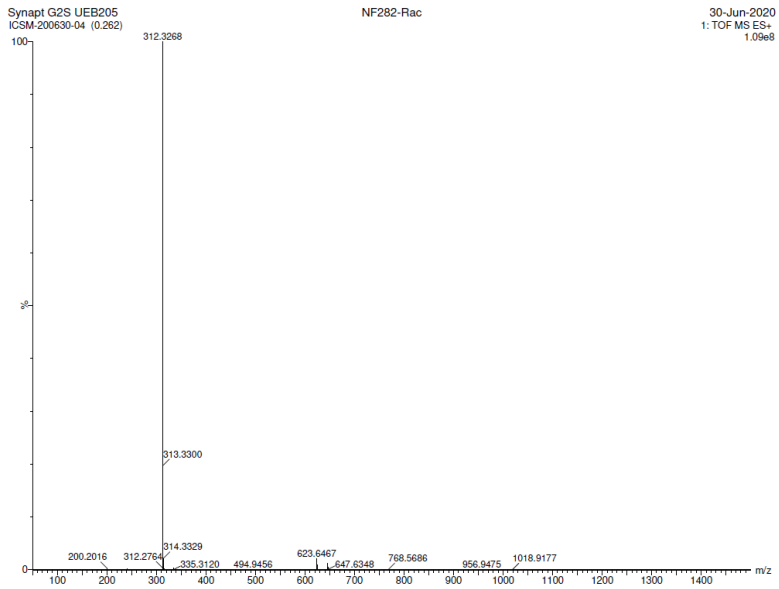


GC-MS (TOF MS EI+):



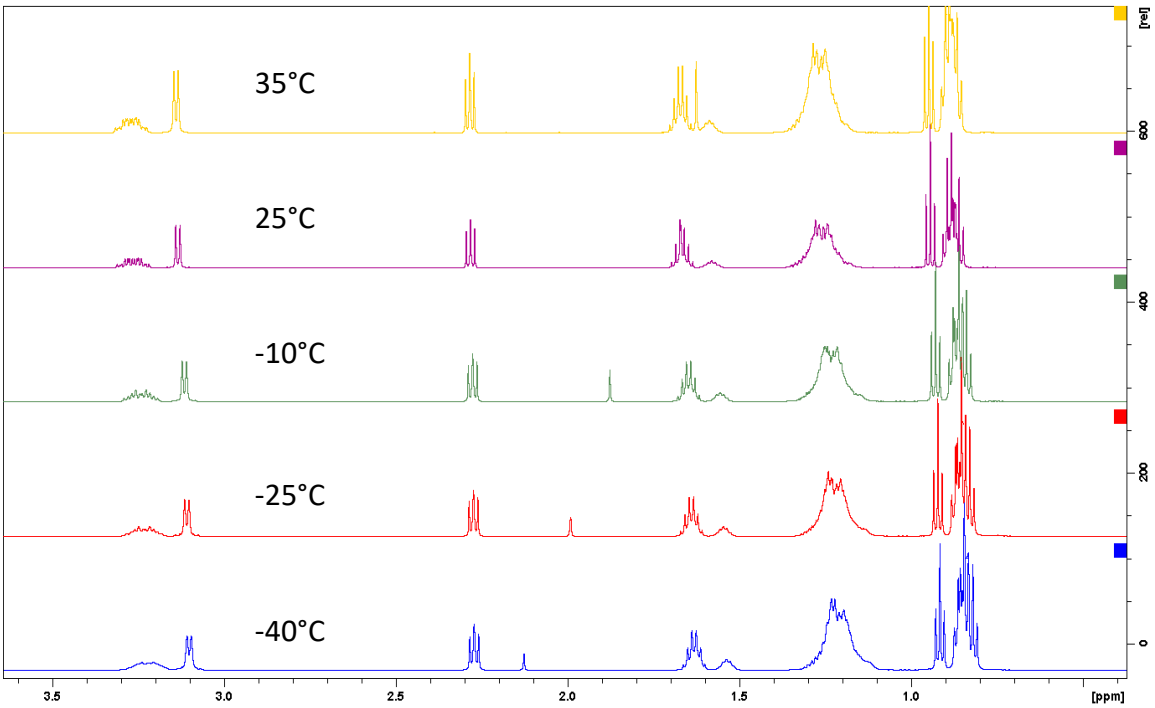


HRMS (TOF MS ES+) :

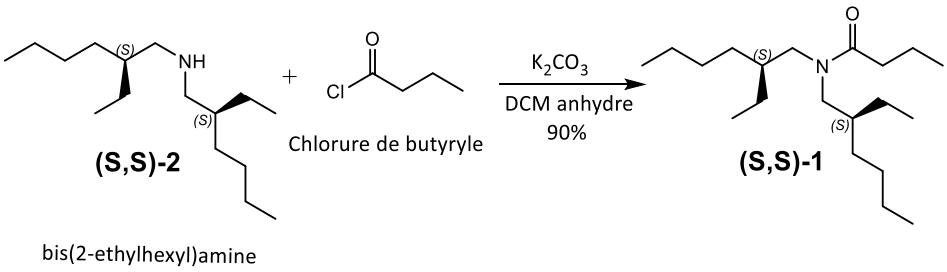


Mass	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	i-FIT	Norm	Conf(%)	Formula
312.3268	312.3266	0.2	0.6	0.5	1735.3	0.000	100.00	C20 H42 N O
	312.3271	-0.3	-1.0	-6.5	1752.4	17.065	0.00	C5 H38 N13 O2

RMN ^{1}H en faisant varier la température :



- *Synthèse du DEHBA 1 (S,S)*



Le produit a été obtenu en utilisant la **procédure 12**. Le produit final est sous forme d'huile jaune clair et a été obtenu avec un rendement de 90 % et une pureté supérieure à 97 %.

Rendement : 90 %

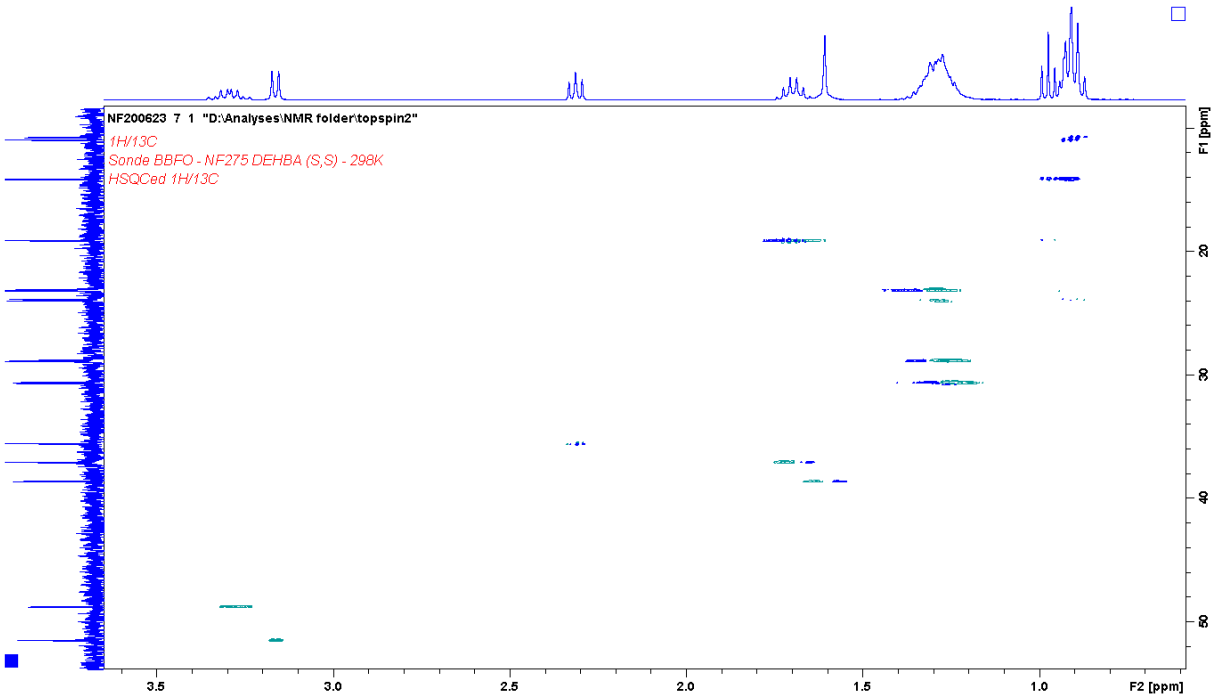
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ) : 3.35-3.23 (m, 2H), 3.16 (d, 2H, J=7,41Hz), 2.31 (t, 2H, J=14,95Hz), 1.75-1.65 (m, 3H), 1.64-1.55 (m, 1H), 1.40-1.15 (m, 16H), 1.00-0.85 (m, 15H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, δ) : 173.47**,** 51.44, 48.72, 38.55, 37.01, 35.49, 30.61, 30.55, 28.82, 28.75, 23.91, 23.82, 23.11, 23.05, 19.06, 14.09, 14.07, 14.05, 10.91, 10.71.

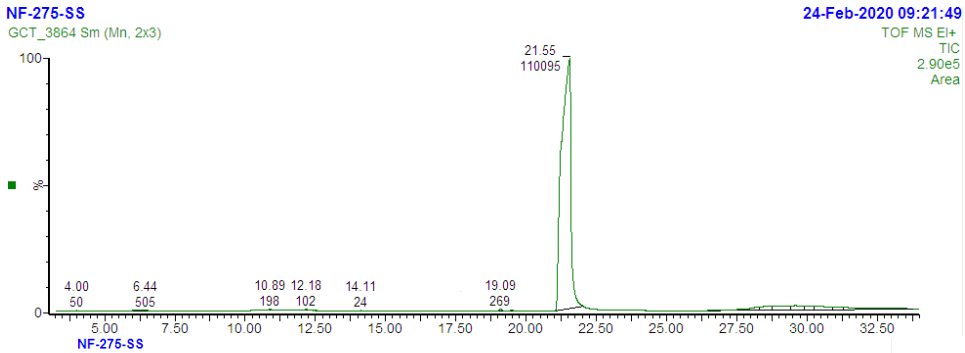
Polarimétrie : $[\alpha]$ = -0,44 ($°.g^{-1}.mL,dm^{-1}$) ; $[\alpha]_{littérature}$ = non décrit

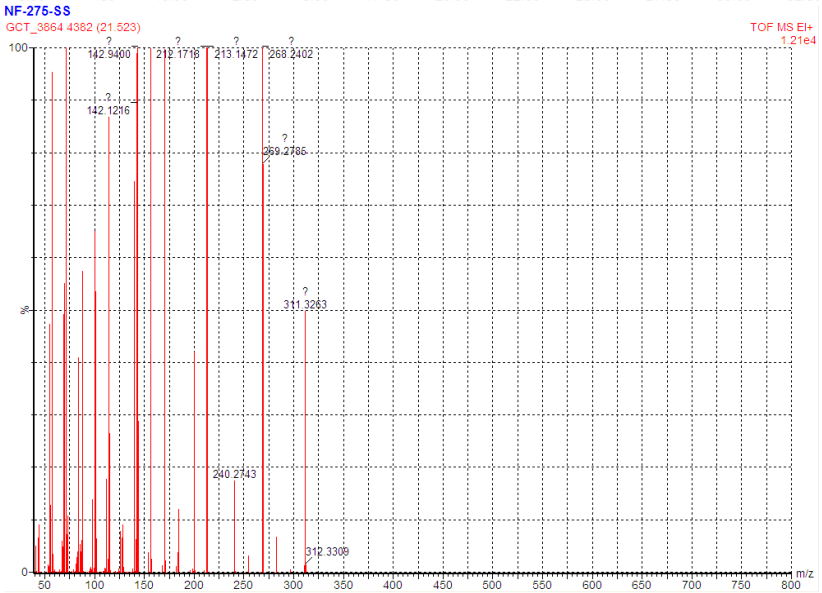
Pureté : 99,0 %

RMN HSQC :

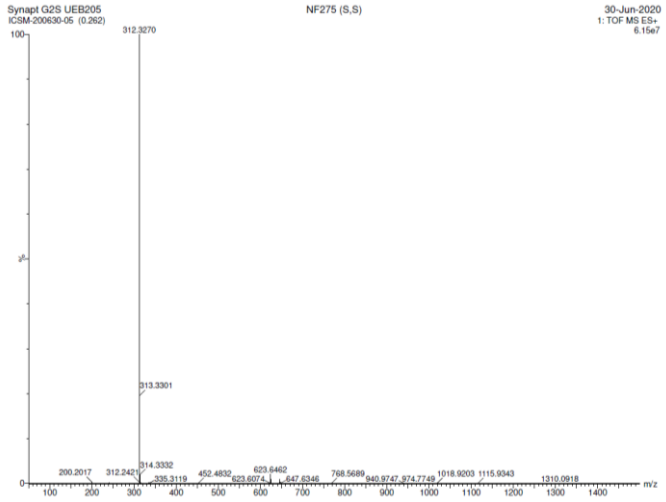


GC-MS (TOF MS EI+):



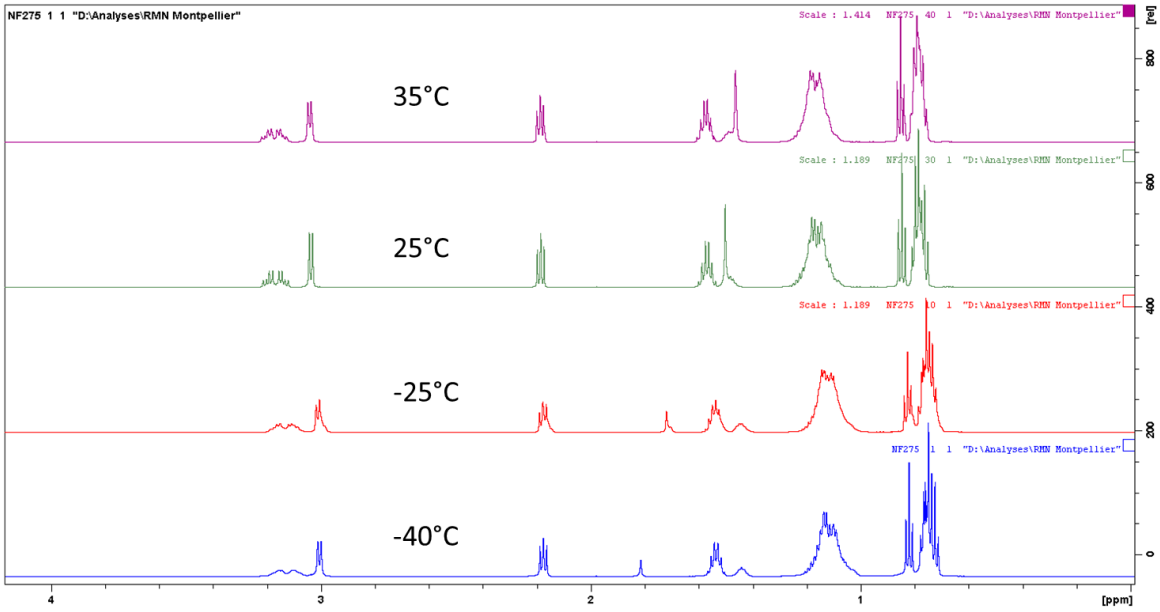


HRMS (TOF MS ES+) :

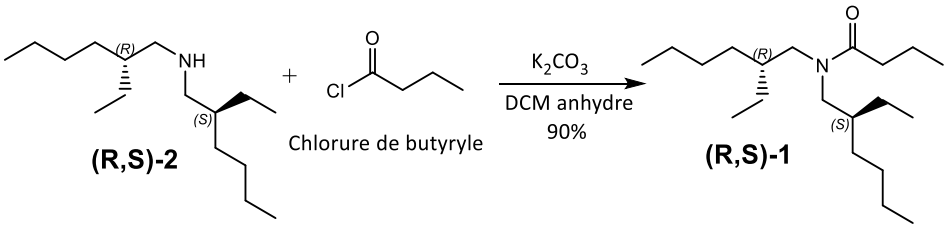


Mass	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	i-FIT	Norm	Conf(%)	Formula
312.3270	312.3266	0.4	1.3	0.5	1657.4	0.000	100.00	C20 H42 N O
	312.3271	-0.1	-0.3	-6.5	1672.1	14.645	0.00	C5 H38 N13 O2

RMN ^{1}H en faisant varier la température :



- *Synthèse du DEHBA 1 (R,S)*



Le produit a été obtenu en utilisant la **procédure 12**. Le produit final est sous forme d'huile jaune clair et a été obtenu avec un rendement de 90 % et une pureté supérieure à 97 %.

Rendement : 90 %

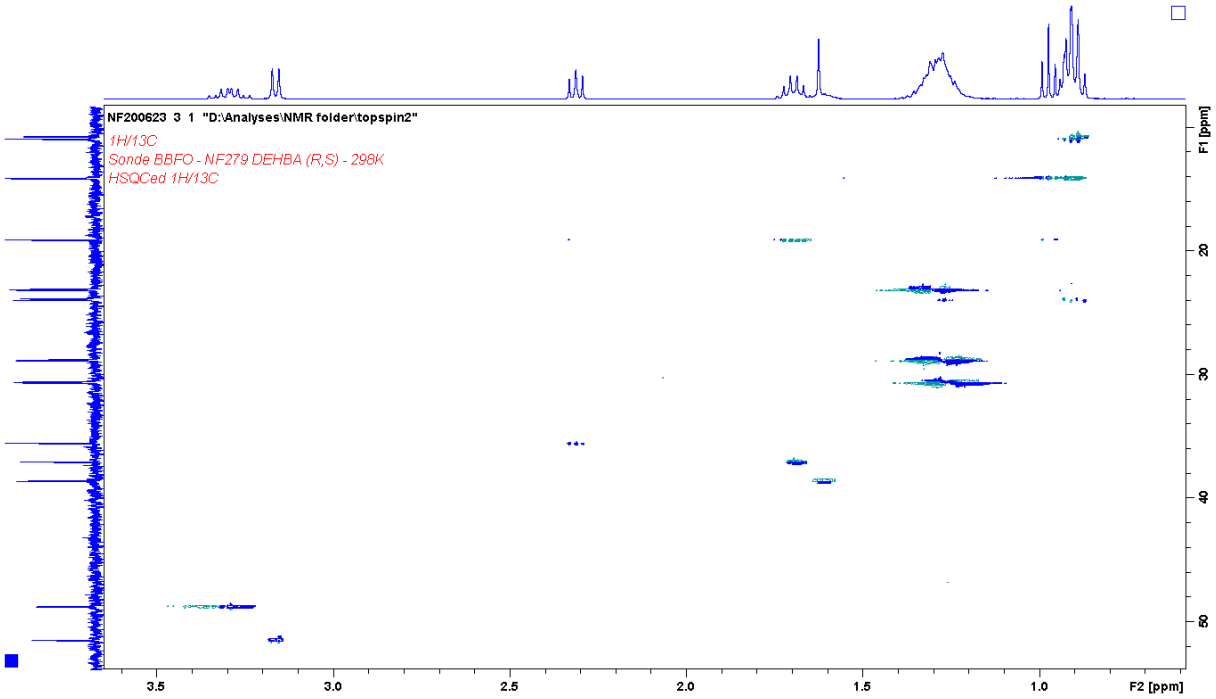
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ) : 3.37-3.22 (m, 2H), 3.16 (d, 2H, J=7,48Hz), 2.31 (t, 2H, J=14,94Hz), 1.75-1.65 (m, 3H), 1.64-1.56 (m, 1H), 1.40-1.17 (m, 16H), 1.00-0.84 (m, 15H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, δ) : 173.47, 51.43, 48.72, 38.55, 37.01, 35.49, 30.61, 30.55, 28.82, 28.75, 23.91, 23.82, 23.11, 23.05, 19.06, 14.09, 14.06, 14.04, 10.91, 10.70.

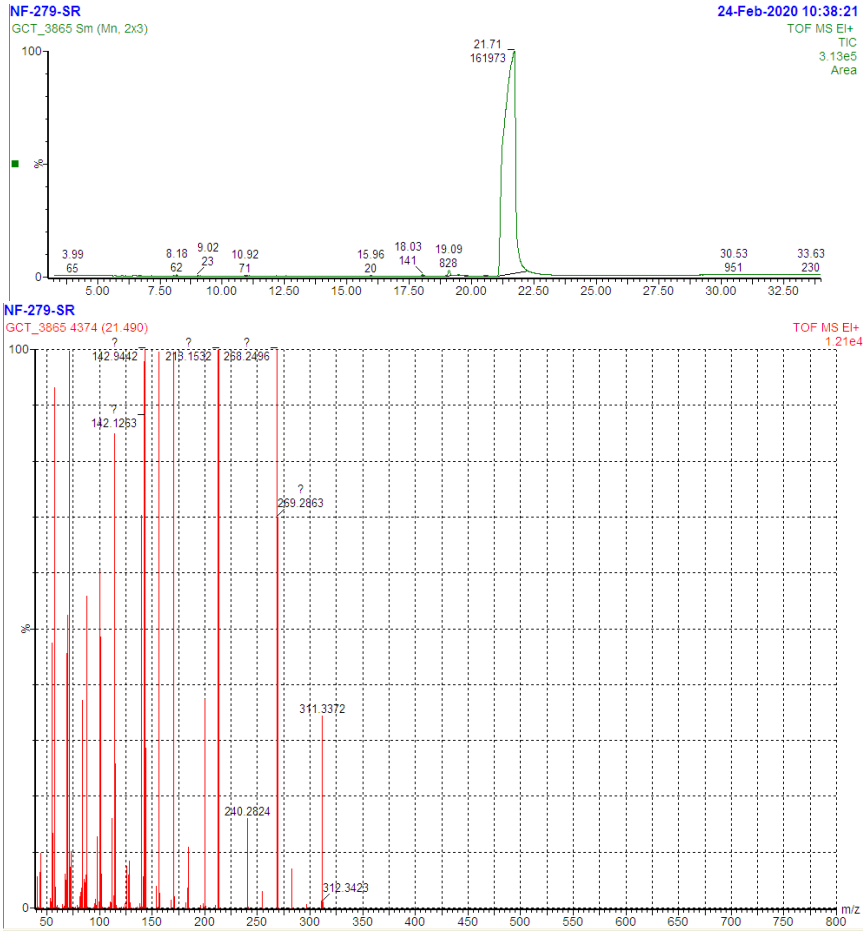
Polarimétrie : $[\alpha] = -0{,}08$ ($°.g^{-1}.mL,dm^{-1}$) ; $[\alpha]_{littérature}$ = non décrit

Pureté : 98,5 %

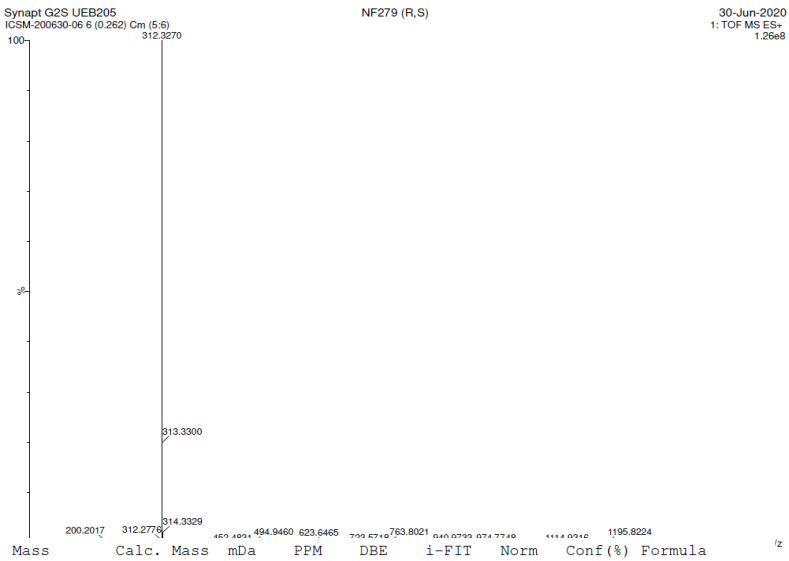
RMN HSQC :



GC-MS (TOF MS EI+):

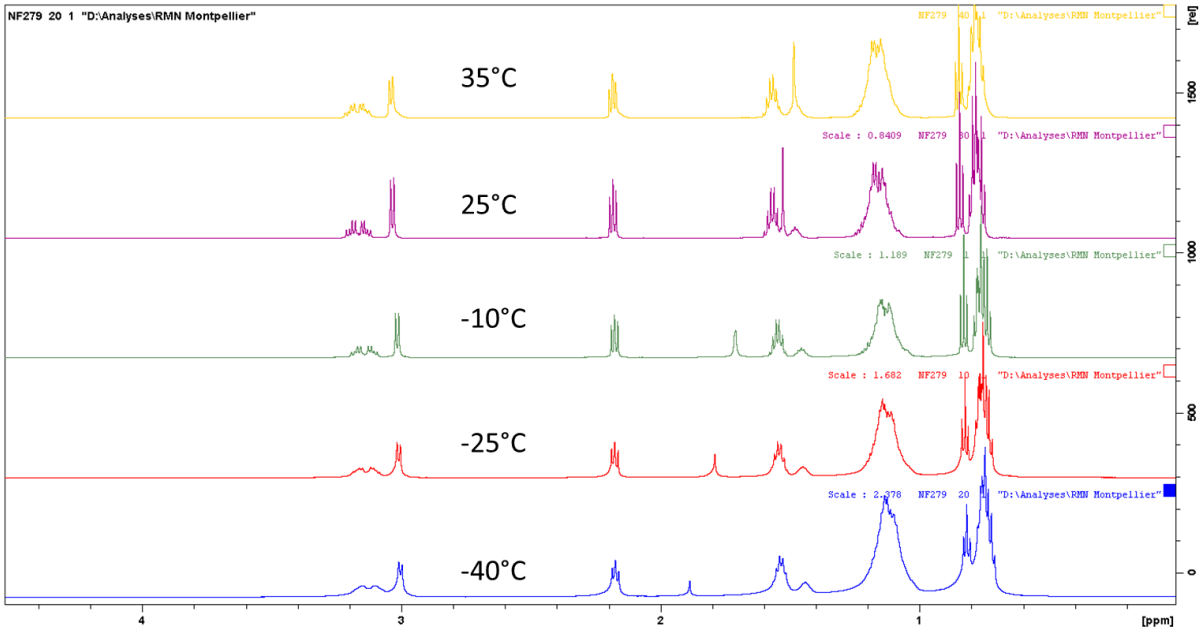


HRMS (TOF MS ES+) :

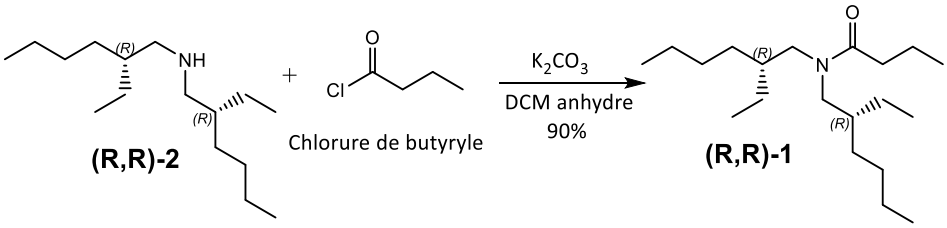


Mass	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	i-FIT	Norm	Conf(%)	Formula
312.3270	312.3266	0.4	1.3	0.5	1817.9	0.000	100.00	C20 H42 N O
	312.3271	-0.1	-0.3	-6.5	1834.6	16.695	0.00	C5 H38 N13 O2

RMN ^{1}H en faisant varier la température :



- *Synthèse du DEHBA 1 (R,R)*



Le produit a été obtenu en utilisant la **procédure 12**. Le produit final est sous forme d'huile jaune clair et a été obtenu avec un rendement de 90 % et une pureté supérieure à 97 %.

Rendement : 90 %

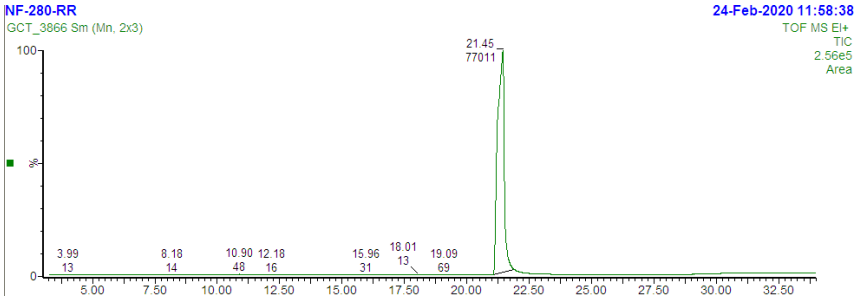
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ) : 3.37-3.22 (m, 2H), 3.16 (d, 2H, J=7,47Hz), 2.32 (t, 2H, J=14,97Hz), 1.75-1.65 (m, 3H), 1.64-1.57 (m, 1H), 1.39-1.17 (m, 16H), 1.00-0.84 (m, 15H).

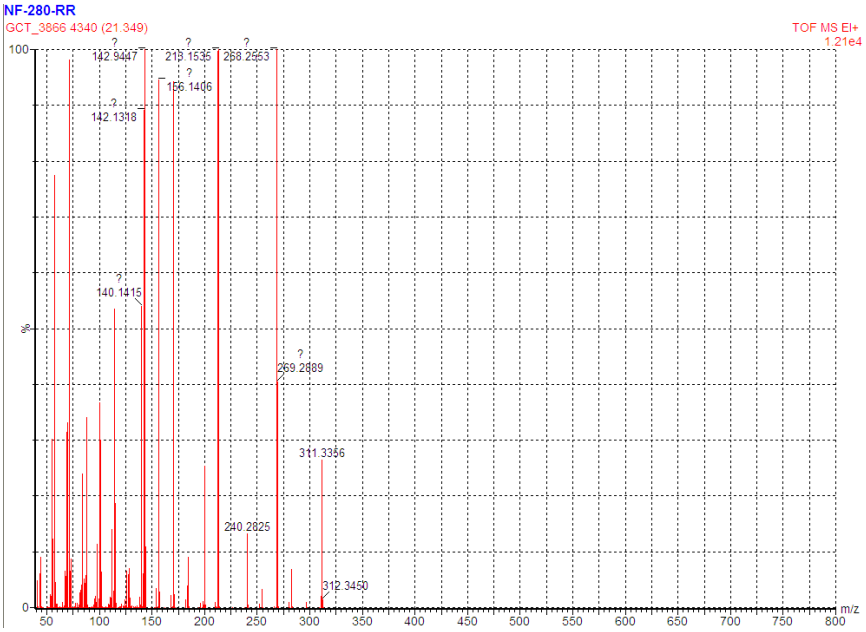
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, δ) : 173.47, 51.44, 48.72, 38.55, 37.01, 35.49, 30.61, 30.55, 28.82, 28.75, 23.91, 23.82, 23.11, 23.05, 19.06, 14.09, 14.06, 14.03, 10.91, 10.70.

Polarimétrie : $[\alpha] = -0{,}08$ ($°.g^{-1}.mL,dm^{-1}$) ; $[\alpha]_{littérature}$ = non décrit

Pureté : 99,7 %

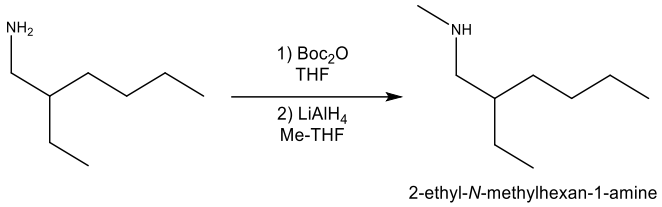
GC-MS (TOF MS EI+):





Annexe XV: Synthèse du M(2-EH)EHA et ses diastéréoisomères

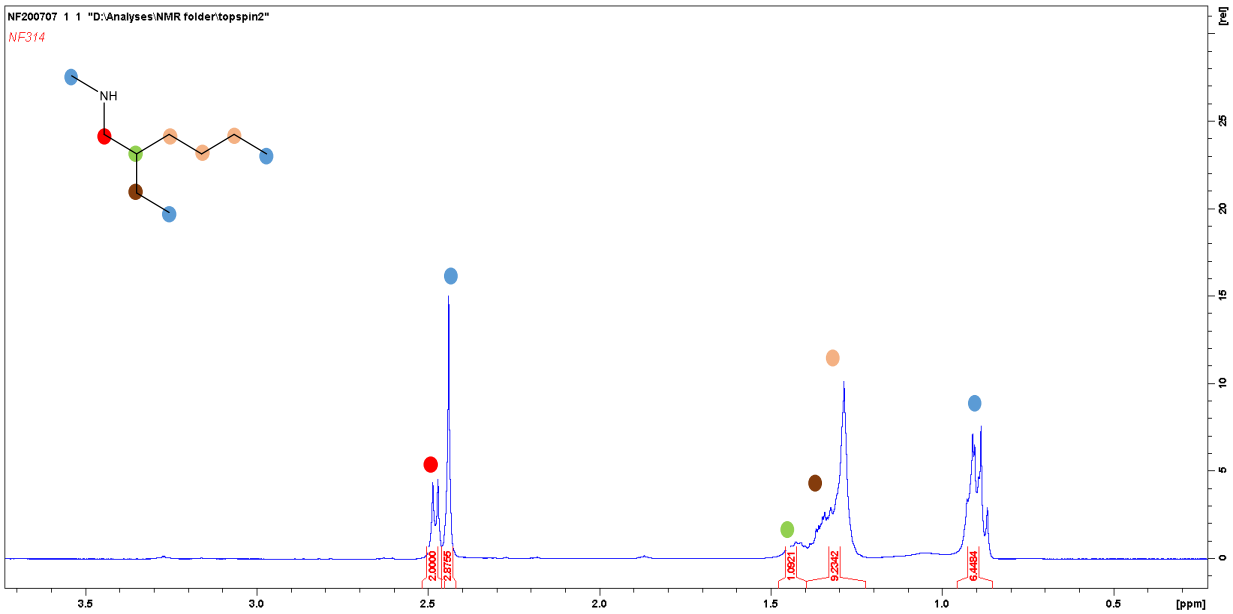
- ***Procédure 13*** *: synthèse 2-éthyl - N-méthylhexan-1-amine*



1) Une solution de **2-éthylhexylamine** (4 g ; 30,95 mmol) et **THF** (9mL) a été préparée et mis sous atmosphère inerte. Le mélange est refroidi à 0°C. Le **di-tert-butyl dicarbonate** (6,76 g ; 30,95 mmol) a été dissous dans du THF (4,5 mL) a été ensuite ajouté goutte à goutte. La réaction a été agitée à température ambiante pendant environ 4h, l'évolution de la réaction a été suivie par CCM. Le produit a été concentré sous vide.

2) L'**amine-boc** (8,62 g ; 37,6 mmol) a été dissoute dans le **Me-THF** (107 mL), la réaction a ensuite été refroidie à 0° C. Une solution de **$LiAlH_4$** (1,71g ; 45,1 mmol) et de **THF** (45 mL) a été ajoutée gouttes à gouttes. La réaction a été chauffée à 50°C et agitée pendant la nuit. Un suivi CCM a été réalisé jusqu'à disparition complète du produit de départ. 1,80 mL d'eau, 3,6mL de NaOH 12M, 3,6 mL ont été ajoutés successivement. La solution réactionnelle a été filtrée sur Célite.

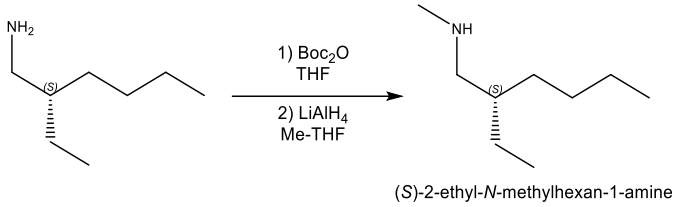
Le produit final a été obtenu sans purification supplémentaire nécessaire avec un rendement de 78%.



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 2.48 (d, 2H, J=6,00Hz), 2.44 (s, 3H), 1.49–1.39 (m, 1H), 1.39–1.23 (m, 8H), 0.96-0,85 (m, 6H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, δ): 55.60, 39.32, 36.90, 31.45, 29.06, 24.51, 23.10, 14.11, 10.88

- *(S)-2-éthyl - N-méthylhexan-1-amine*



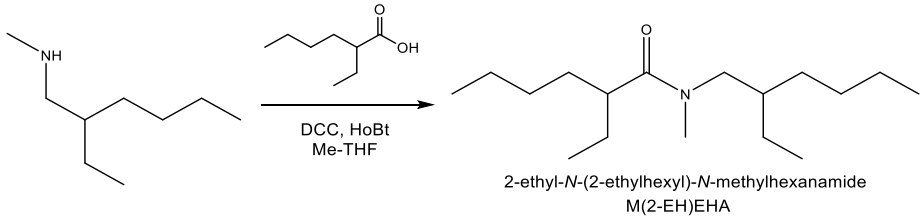
Le produit a été synthétisé suivant la **procédure 13.**

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ) : 2.48 (d, 2H, J=6,00 Hz), 2.44 (s, 3H), 1.50–1.39 (m, 1H), 1.39–1.22 (m, 8H), 0.95-0,85 (m, 6H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, δ) : 55.53, 39.25, 36.84, 31.43, 29.05, 24.49, 23.12, 14.13, 10.88

Polarimétrie : $[\alpha] = +1{,}61$ ($°.g^{-1}.mL,dm^{-1}$) ; $[\alpha]_{littérature}$ = non décrit

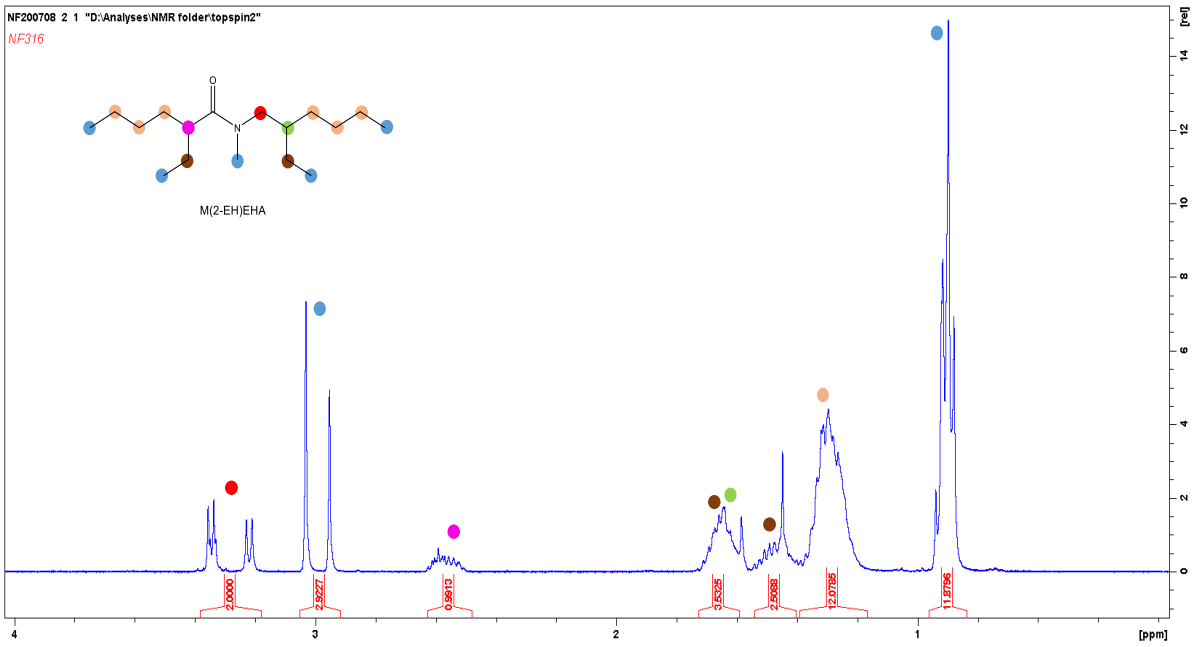
- ***Procédure 14*** *: synthèse M(2-EH)EHA*



Le ***N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide** (3,46 g ; 16,75 mmol) et **Hydroxybenzotriazole** (2,26 g ; 16,72 mmol) ont été dissous dans du **THF** (150 mL). L'**acide 2-éthylhexanoique** (2,01 g ; 13,96 mmol) a été ajouté goutte à goutte puis la réaction a été agitée 30 min. La **2-éthyl-N-méthylhexan-1-amine** (2 g ; 13,96 mmol) a été ajouté goutte à goutte. La réaction a été agitée pendant la nuit. L'avancement réactionnel a été suivi par CCM jusqu'à disparition du produit de départ.

La solution réactionnelle a été filtrée sur célite, le filtrat a été lavé successivement avec une solution de $NaHCO_3$ (x3) et de saumure (x1). La phase organique a ensuite été séchée sur $MgSO_4$, filtrée puis concentrée sous vide.

Une purification sur colonne de silice (cyclohexane : EtOAc / 95 : 5) a été nécessaire afin d'obtenir le produit pur avec un rendement de 60%.



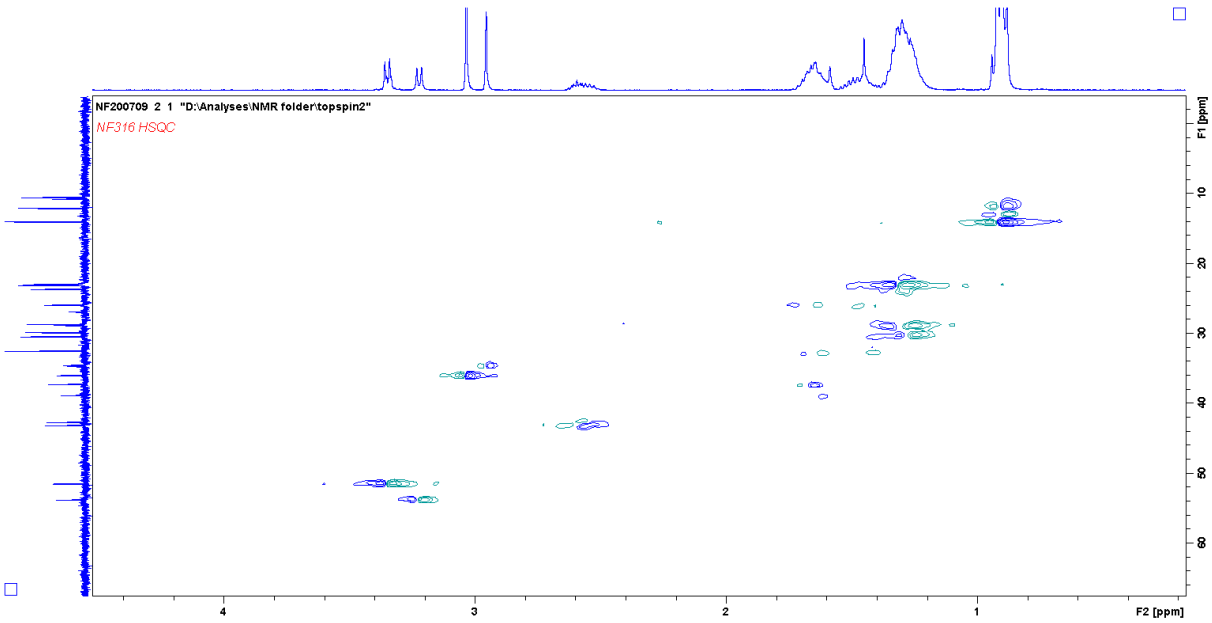
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 3.34 et 3.22 (m, 2H), 3.03 et 2.95 (s, 3H), 2.63-2.49(m, 1H), 1.73-1,56 (m, 3H), 1.56-1.39 (m, 2H), 1.39-1.16 (m, 12H), 0.96-0.84 (m, 12H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, δ): 176.67, 176.26, 53.86, 53.84, 51.54, 51.48, 43.21, 43.19, 42.75, 38.93, 38.88, 37.32, 37.30, 36.10, 36.03, 34.71, 34.62, 32.56, 30.49, 30.45, 30.00, 29.91, 29.88, 28.88, 28.77, 26.02, 26.00, 25.98, 25.93, 23.74, 23.67, 23.65, 23.13, 23.05, 23.02, 22.95, 22.94, 14.09, 14.04, 12.17, 12.14, 12.10, 10.81, 10.56 (pics dédoublés à cause du mélange de stéréoisomères).

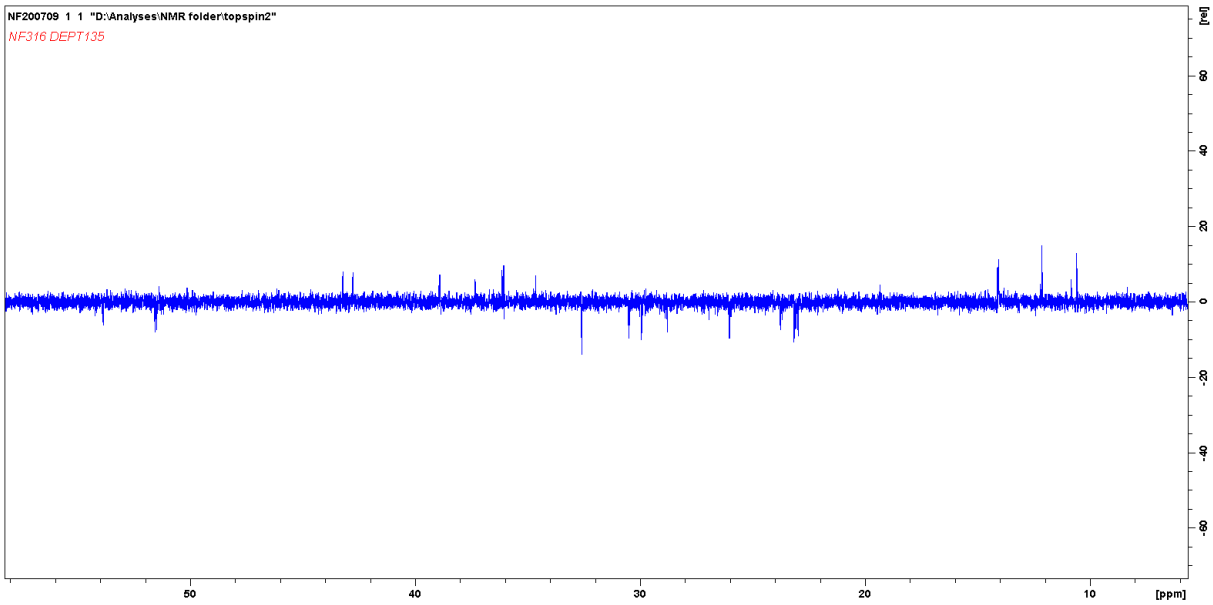
Polarimétrie : $[\alpha]$ = -0,07 (°.g^{-1}.mL,dm^{-1}) ; $[\alpha]_{littérature}$ = non décrit

Pureté GC-MS : 99,7%

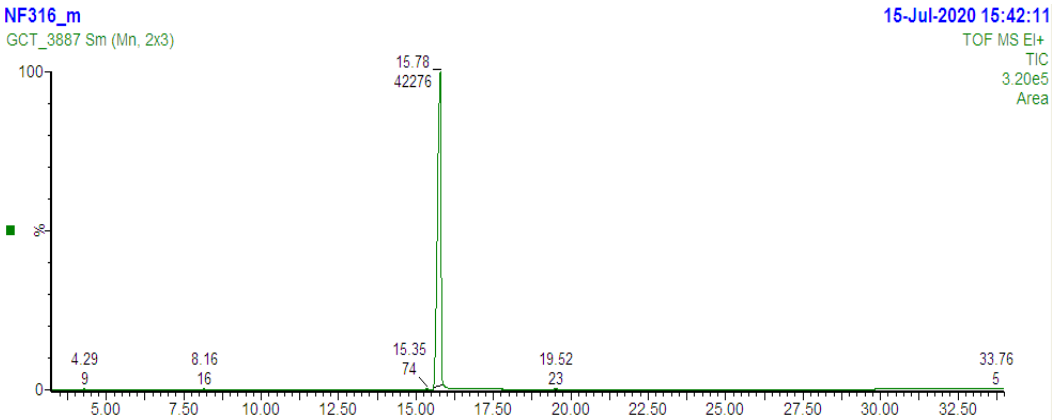
RMN HSQC :

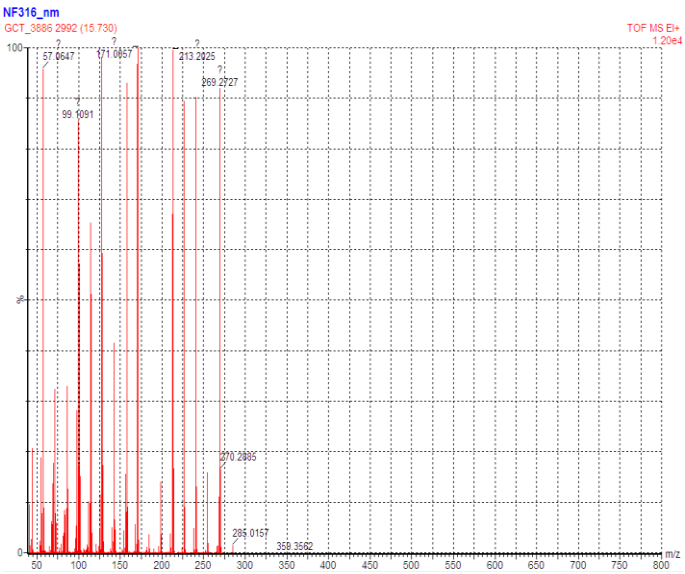


RMN DEPT135 :

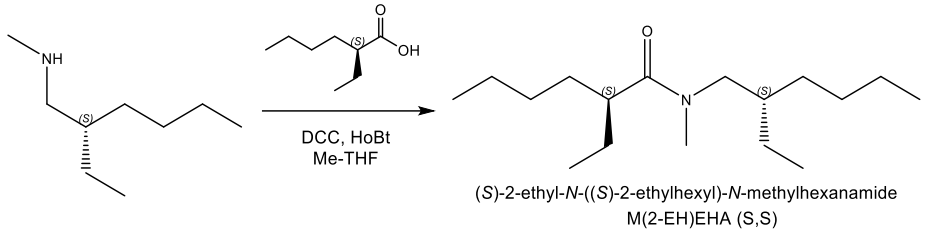


GC-MS (TOF MS EI+):





- *Synthèse M(2-EH)EHA (S,S)*



Le produit a été synthétisé suivant la **procédure 14**.

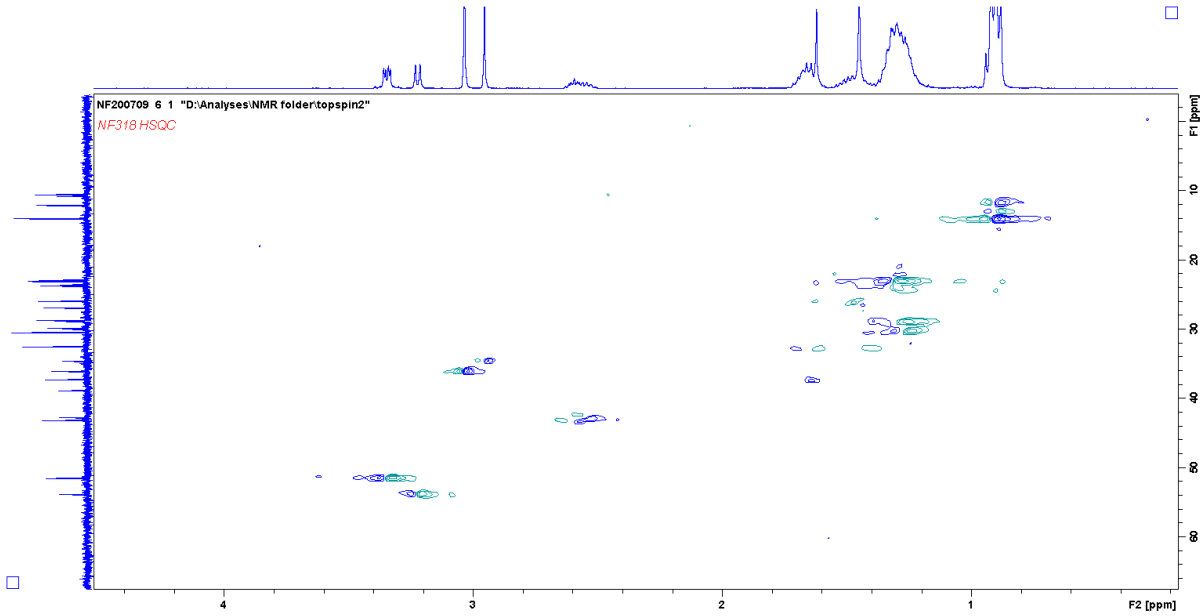
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 3.34 et 3.22 (m, 2H), 3.03 et 2.95 (s, 3H), 2.64-2.50(m, 1H), 1.72-1,57 (m, 3H), 1.56-1.39 (m, 2H), 1.39-1.17 (m, 12H), 0.96-0.85 (m, 12H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, δ): 176.67, 176.26, 53.84, 51.54, 43.19, 42.75, 38.87, 37.32, 37.31, 36.11, 34.62, 32.56, 30.48, 30.00, 29.91, 29.88, 28.88, 28.77, 26.00, 25.98, 23.74, 23.65, 23.13, 23.06, 22.94, 14.09, 14.04, 12.14, 12.11, 10.81, 10.56

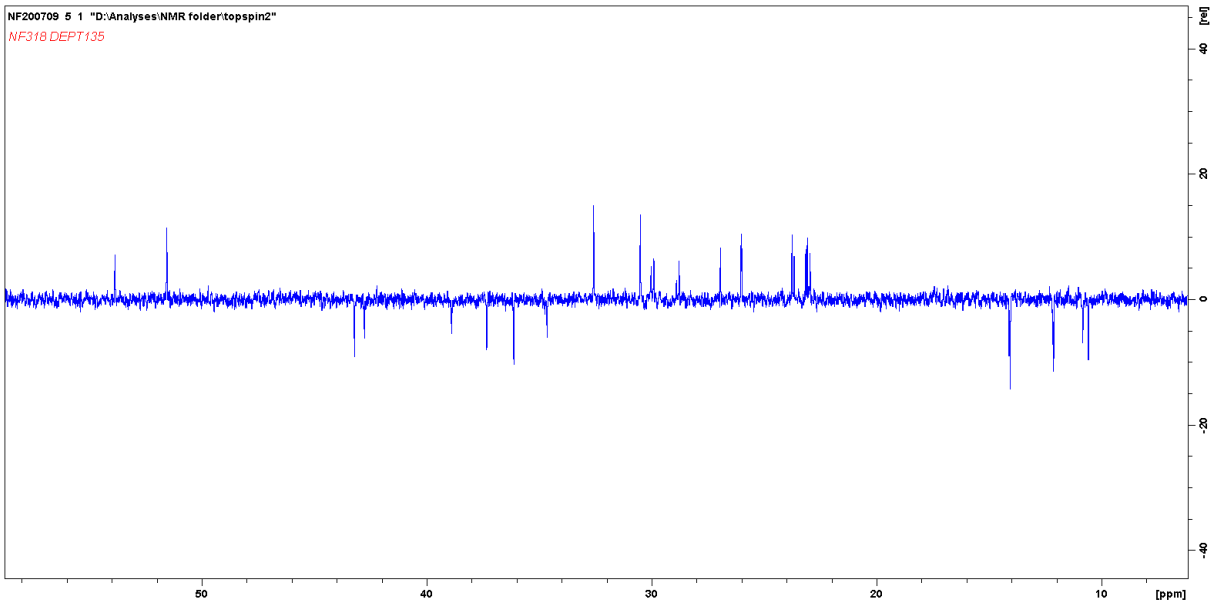
Polarimétrie : $[\alpha]$ = -1,58 ($°.g^{-1}.mL,dm^{-1}$) ; $[\alpha]_{littérature}$ = non décrit

Pureté GC-MS : 99,7%

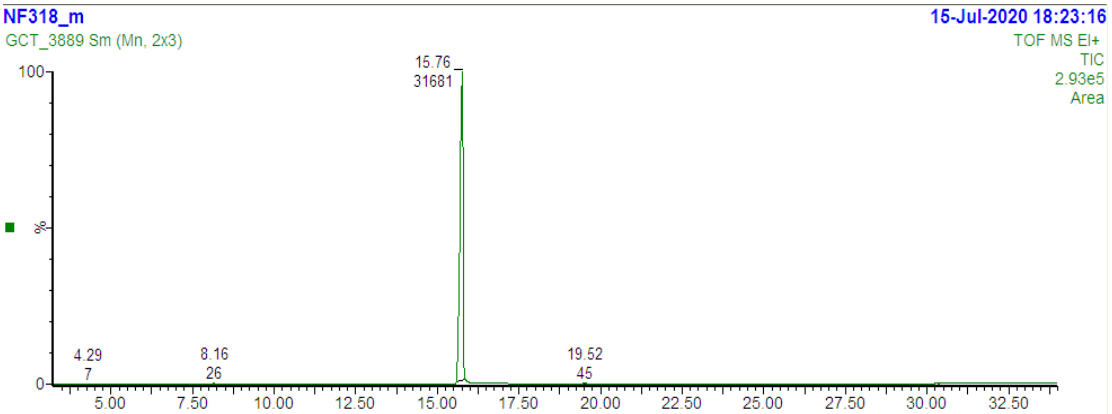
RMN HSQC :

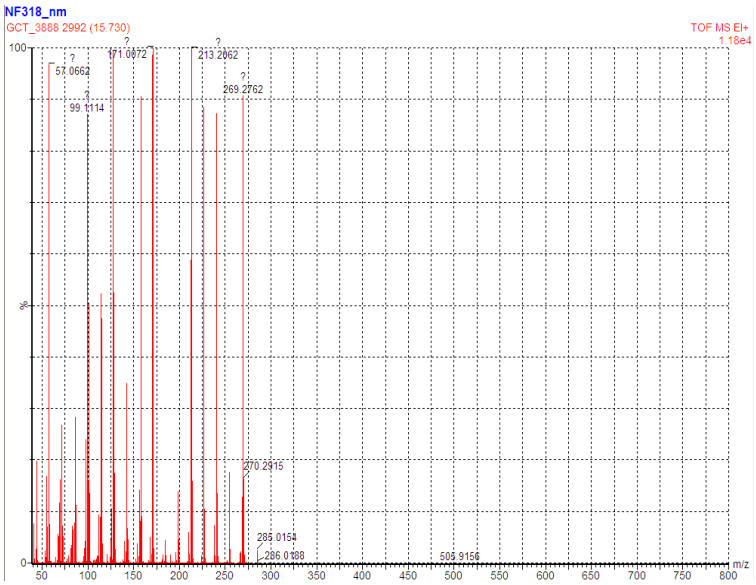


RMN DEPT135 :

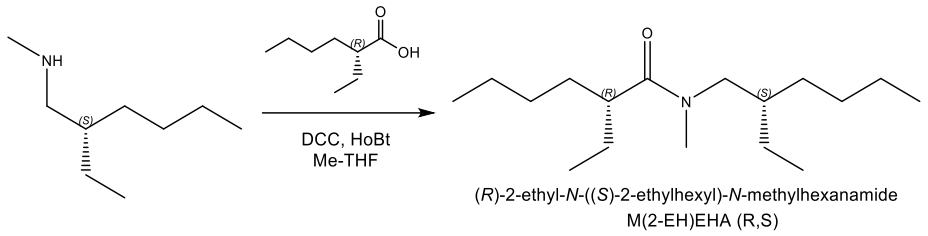


GC-MS (TOF MS EI+):





- *Synthèse M(2-EH)EHA (R,S)*



Le produit a été synthétisé suivant la **procédure 14**.

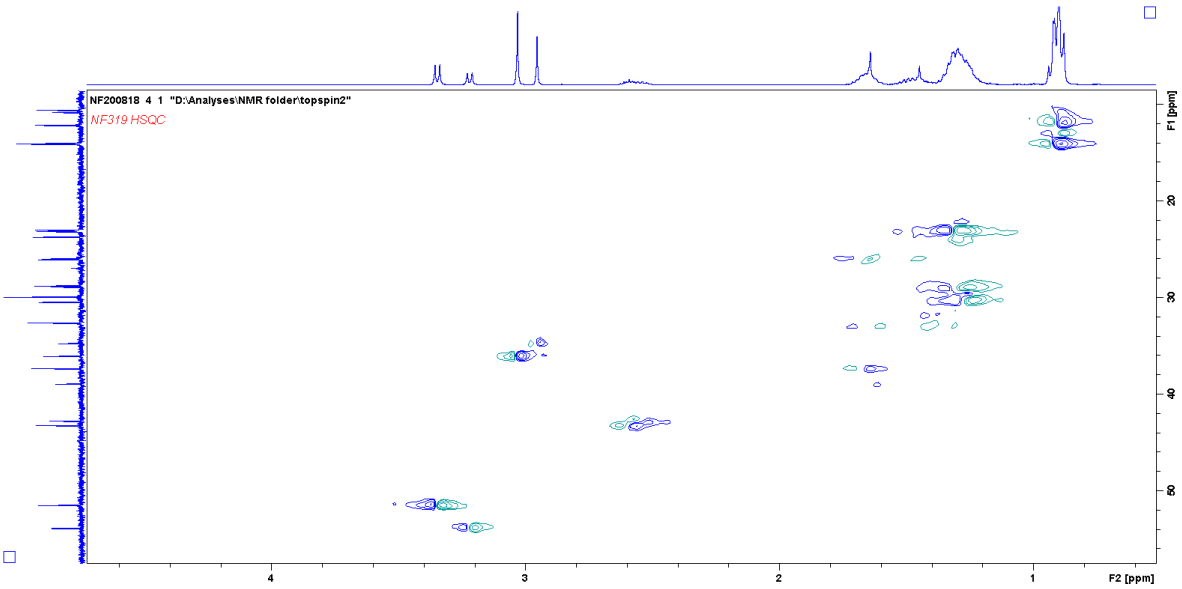
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 3.35 et 3.22 (m, 2H), 3.03 et 2.95 (s, 3H), 2.64-2.50(m, 1H), 1.72-1,56 (m, 3H), 1.56-1.39 (m, 2H), 1.39-1.17 (m, 12H), 0.96-0.85 (m, 12H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, δ): 176.67, 176.27, 53.85, 51.48, 43.21, 42.74, 38.93, 37.29, 36.03, 34.72, 32.57, 30.47, 30.45, 29.91, 28.87, 28.77, 26.03, 25.93, 23.73, 23.67, 23.12, 23.05, 23.02, 22.96, 14.09, 14.03, 12.17, 12.11, 10.81, 10.56

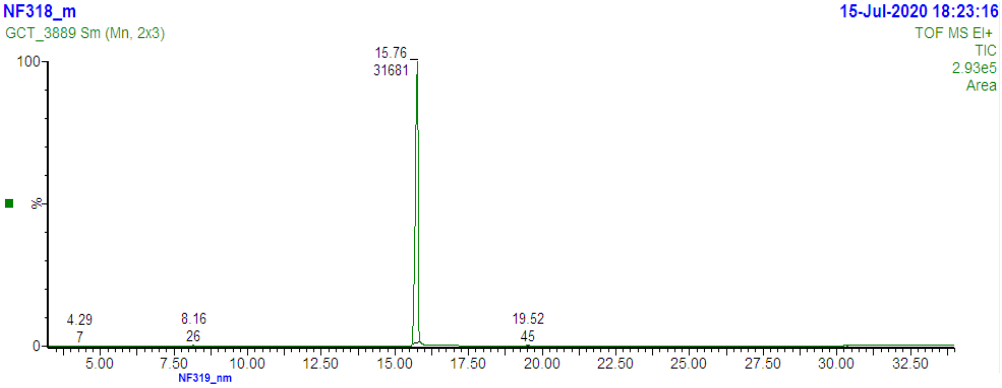
Polarimétrie : $[\alpha] = -2{,}22$ ($°.g^{-1}.mL,dm^{-1}$) ; $[\alpha]_{littérature}$ = non décrit

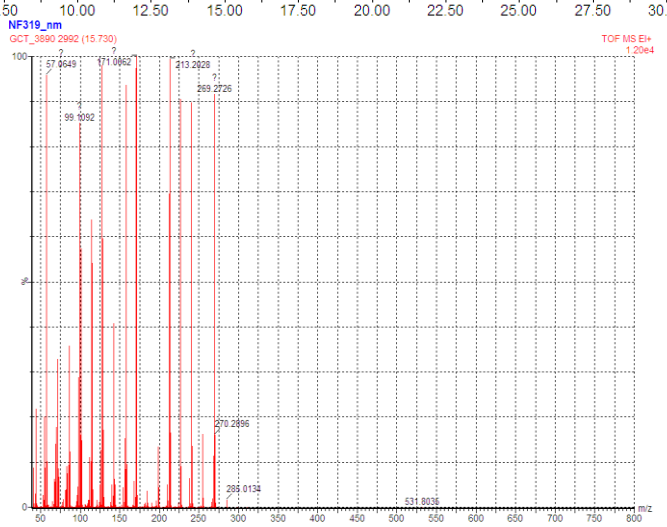
Pureté GC-MS : 99,7%

RMN HSQC :



GC-MS (TOF MS EI+):





Annexe XVI: Résultats détaillés de l'extraction U/Pu par le DEHBA mélange de stéréoisomères.

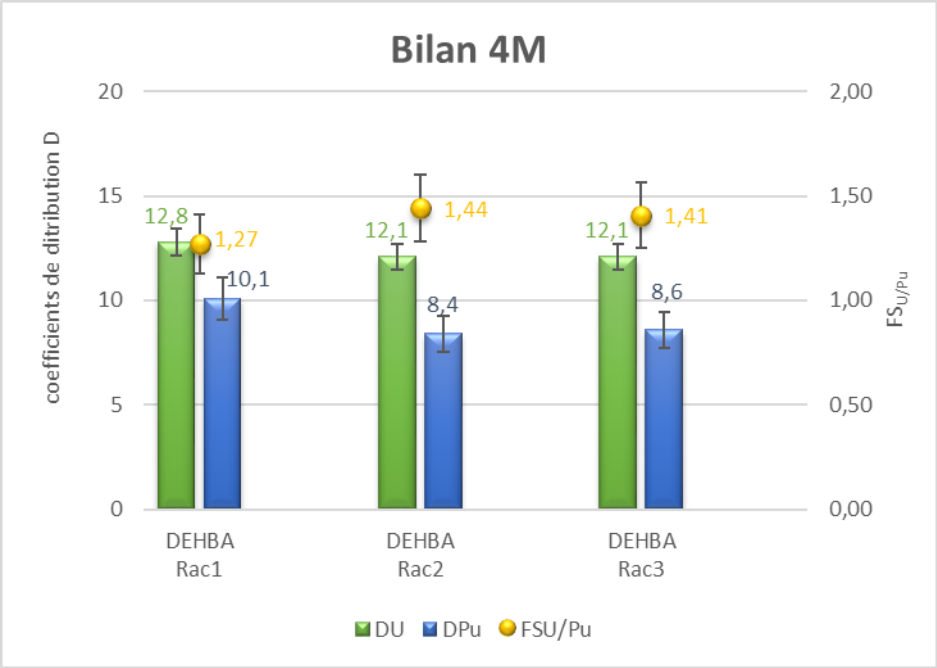
Molécule	Veq (mL)	[C] (mol/L)	$[C]_{moy}$ (mol/L)	$[C]_{cible}$ (mol/L)	% erreur
DEHBA Racémique	0,2381	1,1905	1,176	1,2	2,0
	0,2323	1,1615			

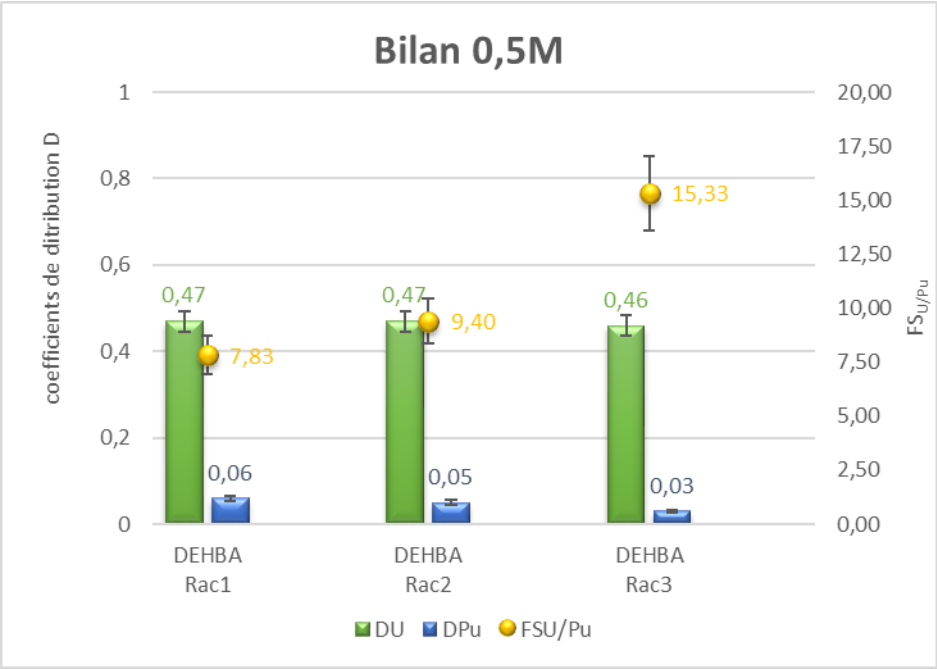
BILAN 4M						
Molécule	D_U	D_{Pu}	$FS_{U/Pu}$	ΔD_U	ΔD_{Pu}	$\Delta FS_{U/Pu}$
DEHBA Rac1	12,8	10,1	1,27	0,64	1,01	0,142
DEHBA Rac2	12,1	8,4	1,44	0,605	0,84	0,161
DEHBA Rac3	12,1	8,6	1,41	0,605	0,86	0,157

BILAN 0,5M						
Molécule	D_U	D_{Pu}	$FS_{U/Pu}$	ΔD_U	ΔD_{Pu}	$\Delta FS_{U/Pu}$
DEHBA Rac1	0,47	0,06	7,83	0,0235	0,006	0,876
DEHBA Rac2	0,47	0,05	9,40	0,0235	0,005	1,051
DEHBA Rac3	0,46	0,03	15,33	0,023	0,003	1,714

	4M			
	U		Pu	
Molécule	D_U	Bilan %	D_{Pu}	Bilan %
DEHBA Rac1	12,80	95	10,10	98
DEHBA Rac2	12,10	97	8,40	93
DEHBA Rac3	12,10	97	8,60	95

	0,5M			
	U		Pu	
Molécule	D_U	Bilan %	D_{Pu}	Bilan %
DEHBA Rac1	0,47	99	0,06	93
DEHBA Rac2	0,47	100	0,05	95
DEHBA Rac3	0,46	100	0,03	101


Bilan 4M
coefficients de ditribution D
FSU/Pu
20
15
10
5
0
2,00
1,50
1,00
0,50
0,00
12,8
1,27
10,1
12,1
1,44
8,4
12,1
1,41
8,6
DEHBA Rac1
DEHBA Rac2
DEHBA Rac3
DU
DPu
FSU/Pu


Bilan 0,5M
coefficients de ditribution D
FSU/Pu
1
0,8
0,6
0,4
0,2
0
20,00
17,50
15,00
12,50
10,00
7,50
5,00
2,50
0,00
0,47
7,83
0,06
0,47
9,40
0,05
15,33
0,46
0,03
DEHBA Rac1
DEHBA Rac2
DEHBA Rac3
DU
DPu
FSU/Pu

Annexe XVII: Résultats détaillés de l'extraction U/Pu par le DEHBA et ses diastéréoisomères.

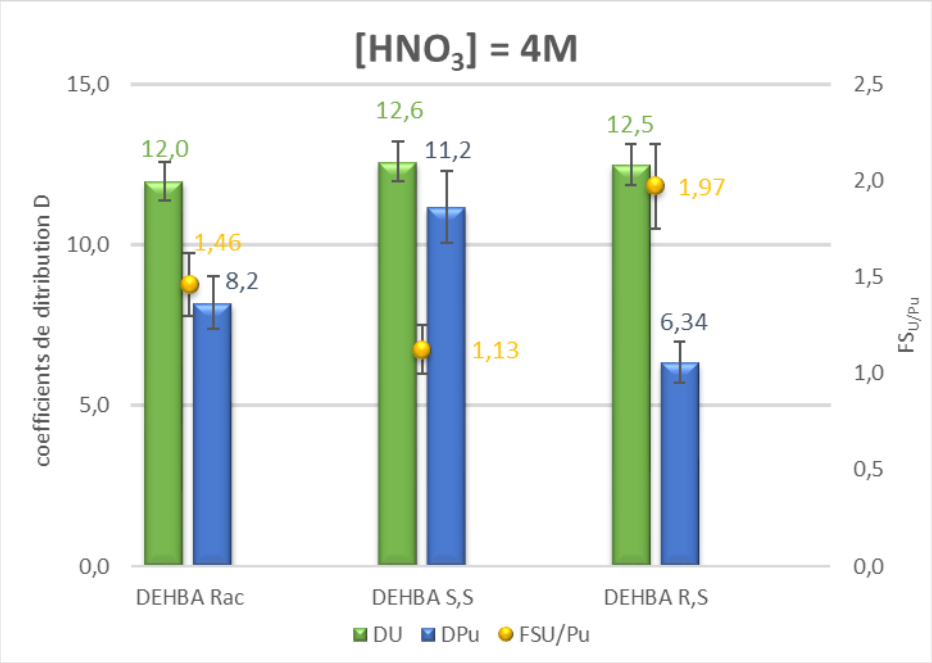
Molécule	Veq (mL)	[C] (mol/L)	$[C]_{moy}$ (mol/L)	$[C]_{cible}$ (mol/L)	% erreur (abs)
DEHBA Racémique	0,2381	1,1905	1,176	1,2	2,0
	0,2323	1,1615			
DEHBA (S,S)	0,233	1,165	1,203	1,2	0,2
	0,2469	1,2345			
	0,2417	1,2085			
DEHBA (R,S)	0,2357	1,1785	1,169	1,2	2,6
	0,2318	1,159			

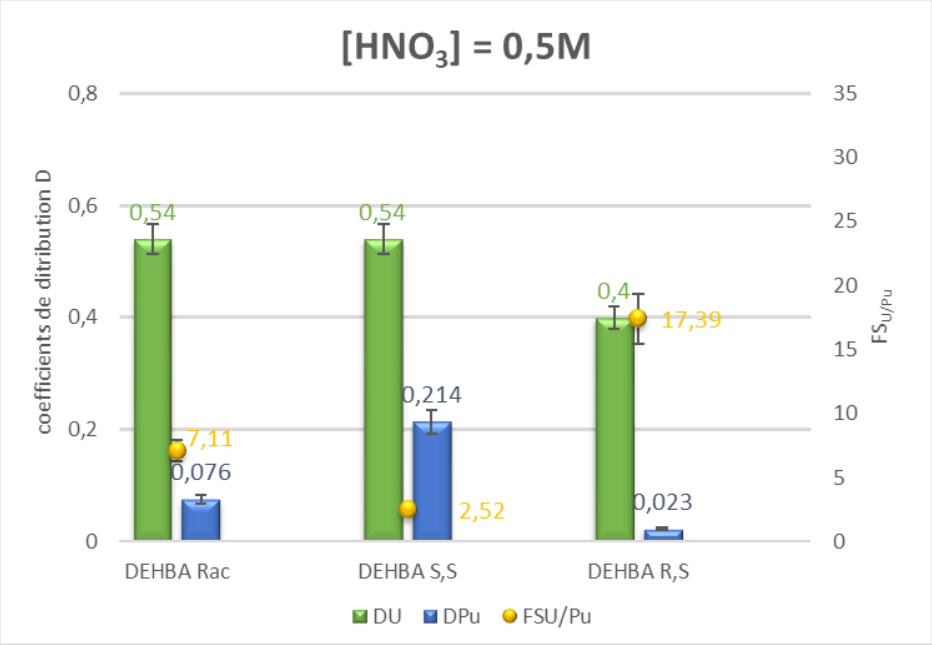
BILAN 4M						
Molécule	D_U	D_{Pu}	$FS_{U/Pu}$	ΔD_U	ΔD_{Pu}	$\Delta FS_{U/Pu}$
DEHBA Rac	12,0	8,2	1,46	0,6	0,82	0,164
DEHBA S,S	12,6	11,2	1,13	0,63	1,12	0,126
DEHBA R,S	12,5	6,34	1,97	0,625	0,634	0,220

BILAN 0,5M						
Molécule	D_U	D_{Pu}	$FS_{U/Pu}$	ΔD_U	ΔD_{Pu}	$\Delta FS_{U/Pu}$
DEHBA Rac	0,54	0,076	7,11	0,027	0,0076	0,794
DEHBA S,S	0,54	0,214	2,52	0,027	0,0214	0,282
DEHBA R,S	0,4	0,023	17,39	0,02	0,0023	1,944

	4M			
	U		Pu	
Molécule	D_U	Bilan %	D_{Pu}	Bilan %
DEHBA Rac	11,90	102	0,00	100
DEHBA S,S	0,00	100	11,20	103
DEHBA R,S	12,48	100	6,34	106

	0,5M			
	U		Pu	
Molécule	**D_U**	**Bilan %**	**D_{Pu}**	**Bilan %**
DEHBA Rac	0,54	101	0,076	100
DEHBA S,S	0,54	101	0,214	99
DEHBA R,S	0,40	102	0,081	95





Annexe XVIII: Résultats détaillés de l'extraction U/Pu par le M(2-EH)EHA et ses diastéréoisomères.

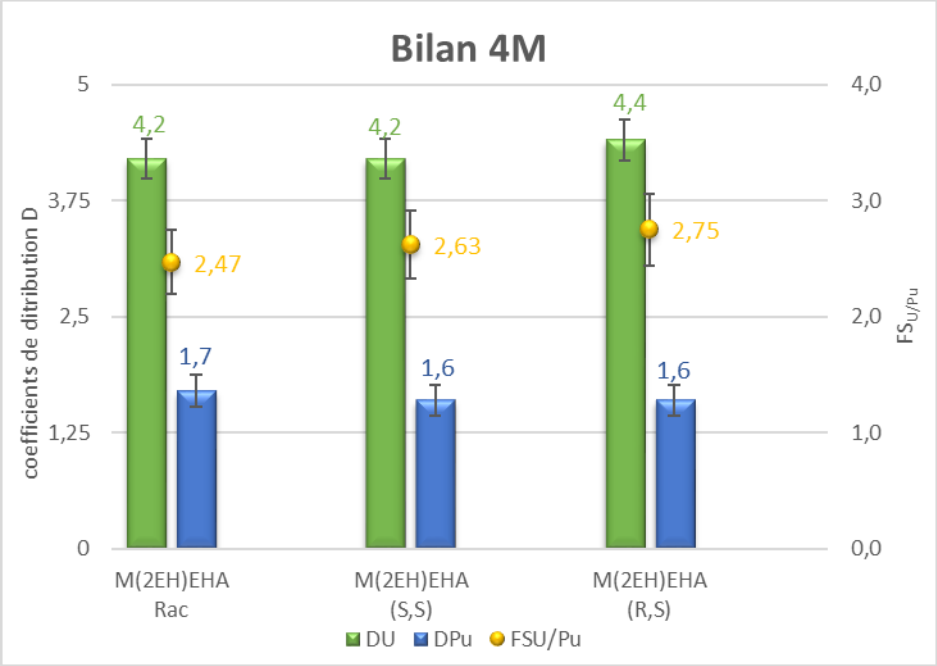
Molécule	Veq (mL)	[C] (mol/L)	$[C]_{moy}$ (mol/L)	$[C]_{cible}$ (mol/L)	% erreur
M(2-EH)EHA Rac	0,2376	1,188	1,202	1,2	0,1
	0,2431	1,2155			
M(2-EH)EHA (S,S)	0,2444	1,222	1,214	1,2	1,1
	0,241	1,205			
M(2-EH)EHA (R,S)	0,249	1,245	1,227	1,2	2,2
	0,2435	1,2175			
	0,2435	1,2175			

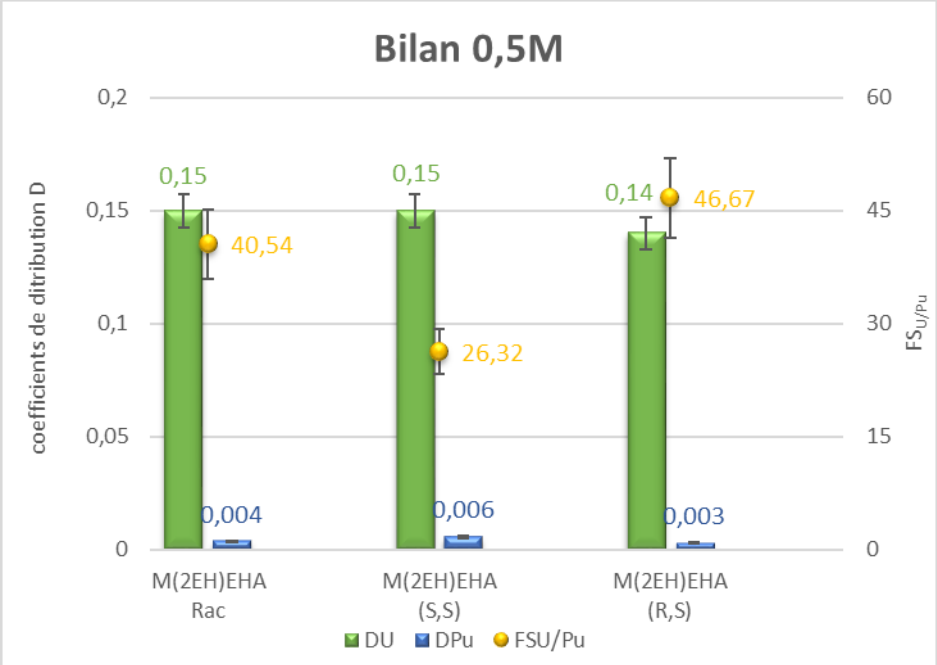
BILAN 4M						
Molécule	D_U	D_{Pu}	$FS_{U/Pu}$	ΔD_U	ΔD_{Pu}	$\Delta FS_{U/Pu}$
M(2EH)EHA Rac	4,2	1,7	2,47	0,21	0,17	0,276
M(2EH)EHA (S,S)	4,2	1,6	2,63	0,21	0,16	0,293
M(2EH)EHA (R,S)	4,4	1,6	2,75	0,22	0,16	0,307

BILAN 0,5M						
Molécule	D_U	D_{Pu}	$FS_{U/Pu}$	ΔD_U	ΔD_{Pu}	$\Delta FS_{U/Pu}$
M(2EH)EHA Rac	0,15	0,004	40,54	0,0075	0,00037	4,533
M(2EH)EHA (S,S)	0,15	0,006	26,32	0,0075	0,00057	2,942
M(2EH)EHA (R,S)	0,14	0,003	46,67	0,007	0,0003	5,217

	4M			
	U		Pu	
Molécule	D_U	Bilan %	D_{Pu}	Bilan %
M(2-EH)EHA Rac	4,20	102	1,70	100
M(2-EH)EHA (S,S)	4,20	103	1,60	100
M(2-EH)EHA (R,S)	4,40	104	1,60	96

	0,5M			
	U		Pu	
Molécule	**D_U**	**Bilan %**	**D_{Pu}**	**Bilan %**
M(2-EH)EHA Rac	0,15	99	0,004	94
M(2-EH)EHA (S,S)	0,15	103	0,006	99
M(2-EH)EHA (R,S)	0,14	103	0,003	96





Résumé

Les travaux présentés lors de cette thèse s'inscrivent dans le cadre des études sur le retraitement des combustibles nucléaires usés. Cette étude se concentre majoritairement sur la famille des *N,N*-dialkylamides (ou monoamides) qui est une famille prometteuse pour le remplacement du TBP, ligand actuellement utilisé dans le procédé PUREX, pour le recyclage de l'uranium et du plutonium. Le but est de montrer que la stéréochimie du ligand monoamide utilisé influence les performances d'extraction.

Lors de ces dernières années, l'importance de la chiralité dans l'industrie s'est confirmée. Des écrits bibliographiques ont montré que la stéréochimie des molécules peut influencer les performances d'extractions, ce comportement a déjà été observé sur un certain nombre d'extractants (ter-pyridine, éther couronnes ou des diglycolamides). Le but de la présente étude était de confirmer que les molécules monoamides sont elles aussi assujetties à ce genre de phénomène. Des méthodologies de synthèses ont été mises en œuvre afin d'obtenir différentes molécules énantiopures possédant des chaines –(2-éthylehexyle). Ainsi deux monoamides le DEHBA et le M(2-EH)EHA ont été étudiés en conditions d'extraction afin d'évaluer l'impact de la chiralité sur l'extraction de l'uranium et du plutonium. Tous deux ont montré une influence de la chiralité sur les performances d'extraction du plutonium. Cependant, il est apparu que cette influence peut dépendre du type de coordination ayant lieu lors de la complexation du métal.

Mots clefs : cycle du combustible, ligands, monoamides, stéréochimie, synthèse organique, extraction liquide-liquide, uranium, plutonium.

Abstract

The work presented during this thesis is part of the study for the reprocessing of nuclear fuel. This study mainly focused on the *N,N*-dialkylamides (monoamides) ligands, this type of molecule is a promising substitution for the TBP which is currently used in the PUREX process for the recycling of uranium and plutonium. The main goal is to show the influence of the stereochemistry of the extractant molecule on the extraction performances.

Over the last few years, the importance of chirality within the industry has been growing. A certain number of studies have shown that the stereochemistry of the extractant molecule can impact the performances of the extraction, this behavior has been demonstrated on different extractants such as ter-pyridine, ether crown or even diglycolamides. The aim of the present study is to confirm that the same conduct is applied to monoamides extractants. Different synthesis methodologies have been investigated in order to obtain different enantiopure molecules possessing –(2-éthylhexyl) alkyl chains. Subsequently, two extractants monoamides have been synthesized and studied in extraction conditions with the purpose of evaluating the influence of chirality over the extraction of uranium and plutonium. Both of those extractants have shown an influence for the extraction of plutonium. However, it appears that this influence might be dependent on the type of coordination applied during the complexation of the metal.

Key words: nuclear fuel cycle, extractants, monoamides, stereochemistry, organic synthesis, liquid-liquid extraction, uranium, plutonium.