

N° d'ordre 42400

HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES EN SCIENCES PHYSIQUES

Présentée à

**L'UNIVERSITE DE LILLE
SCIENCES ET TECHNOLOGIES**

Département de CHIMIE

Par

Loïc LECLERCQ

Maître de Conférences

Université de Lille, Sciences et Technologies

Unité de Catalyse et Chimie du Solide, UMR CNRS 8181

Equipe Colloïdes, Catalyse et Oxydation

**Applications de la chimie supramoléculaire et colloïdale pour
l'obtention de systèmes catalytiques et pharmaceutiques éco-
compatibles : vers un nouveau paradigme de la chimie « verte »**

Soutenue le 07 Juillet 2017 devant la commission d'examen :

Rapporteurs :

M. HOSSEINI Mir Wais, Professeur, Université de Strasbourg

M. SAULNIER Patrick, Professeur, Université d'Angers

Mme SCHMITT Véronique, Directrice de Recherche CNRS, CRPP - Université de Bordeaux

Examineurs :

Mme BOCHOT Amélie, Professeure, Université Paris-Sud

M. HASENKNOPF Bernold, Professeur, Université Pierre et Marie Curie

Mme NARDELLO-RATAJ Véronique, Professeure, Université de Lille

M. ROYER Sébastien, Professeur, Université de Lille

Mme SCHMITZER Andreea-Ruxandra, Professeure, Université de Montréal (Québec, Canada)

N° d'ordre 42400

HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES EN SCIENCES PHYSIQUES

Présentée à

**L'UNIVERSITE DE LILLE
SCIENCES ET TECHNOLOGIES**

Département de CHIMIE

Par

Loïc LECLERCQ

Maître de Conférences

Université de Lille, Sciences et Technologies

Unité de Catalyse et Chimie du Solide, UMR CNRS 8181

Equipe Colloïdes, Catalyse et Oxydation

**Applications de la chimie supramoléculaire et colloïdale pour
l'obtention de systèmes catalytiques et pharmaceutiques éco-
compatibles : vers un nouveau paradigme de la chimie « verte »**

Soutenue le 07 Juillet 2017 devant la commission d'examen :

Rapporteurs :

M. HOSSEINI Mir Wais, Professeur, Université de Strasbourg

M. SAULNIER Patrick, Professeur, Université d'Angers

Mme SCHMITT Véronique, Directrice de Recherche CNRS, CRPP - Université de Bordeaux

Examineurs :

Mme BOCHOT Amélie, Professeure, Université Paris-Sud

M. HASENKNOPF Bernold, Professeur, Université Pierre et Marie Curie

Mme NARDELLO-RATAJ Véronique, Professeure, Université de Lille

M. ROYER Sébastien, Professeur, Université de Lille

Mme SCHMITZER Andreea-Ruxandra, Professeure, Université de Montréal (Québec, Canada)

« Ce n'est pas au pied du mur qu'on connaît le maçon, c'est tout en haut ! »

Auguste DETŒUF (1883-1947)

A mon âme sœur,
ma mère, ma famille,
mes amis,
mes collègues,
et mes anciens professeurs.

A la mémoire de mon père,
du Professeur Michel BATAILLE,
de M. Michel TEETEN,
et de M. Bernard GHIENNE.

Avertissement

Presque tous les activités de recherches que j'ai entrepris se situent à la croisée entre la chimie supramoléculaire et de la chimie colloïdale dans l'optique de concevoir de façon rationnelle de nouveaux systèmes catalytiques et/ou pharmaceutiques compatibles avec les concepts de la chimie « verte ». Ces travaux représentent plusieurs années de recherches et constituent un ensemble tellement important, que seule une petite partie des études réalisées, depuis ma nomination en qualité de Maître de Conférences, le 1^{er} septembre 2008, sera présentée dans cette Habilitation à Diriger des Recherches. Je les exposerai en indiquant les idées théoriques qui m'ont guidé dans leur élaboration. Cette Habilitation renferme également des projets de recherche découlant des travaux présentés. A titre d'hommage et conçu sur une métaphore autour du dieu romain Janus, vous trouverez, ceinturant le corps du manuscrit, une préface et une postface jetant un double regard sur le passé et sur l'avenir. Enfin, un *curriculum vitae* est présenté à la toute fin du présent mémoire.

Remerciements

Tout d'abord, je tiens à exprimer ma profonde gratitude à Madame la Professeure Véronique NARDELLO-RATAJ (responsable de l'axe Catalyse et Chimie Moléculaire de l'Unité de Catalyse et Chimie du Solide et de notre équipe Colloïde, Catalyse et Oxydation), d'avoir accepté d'être garante de cette Habilitation à Diriger des Recherches et de n'avoir jamais mis de limites pour les sujets hors cadre (c'est-à-dire hors de la catalyse).

Je suis très sensible à l'honneur que m'ont fait Mir Wais HOSSEINI (Pr.), Patrick SAULNIER (Pr.) et Véronique SCHMITT (D.R. CNRS) en acceptant de juger le présent travail. Je remercie aussi les Professeurs Amélie BOCHOT, Bernold HASENKNOPF, Sébastien ROYER et Andreea SCHMITZER pour leur participation au jury.

Les études décrites dans ce mémoire n'auraient pas pu être réalisées sans de nombreuses contributions. Tout particulièrement, je voudrais remercier pour leur aide, les étudiants qui ont participé aux sujets présentés dans ce travail : Adrien MOURET, Roberto COMPANY, Andrea MÜHLBAUER, Quentin LUBART, Farid MOSCATIELLO et Arnaud VANZEMBERG. Bien évidemment, je remercie les autres étudiants dont les travaux n'ont pas pu, faute de place, être développés dans cette Habilitation : Bingyu YANG, Bing HONG, Marjorie PAGEOT et Martin RECHER. Je tiens également à adresser mes plus sincères remerciements à mes collègues qui m'ont permis de réaliser ces travaux : Anna PROUST (Professeure à l'UPCM), Mireille TURMINE (MCF à l'UPCM), Pierre BAUDUIN (Chercheur au CEA), Gaétan RAUWEL (Directeur R&D, Laboratoires ANIOS), Anny DEWILDE (MCF-PH, CHRU de Lille) et je n'oublie pas l'apport de Véronique SCHMITT en ce qui concerne les émulsions de Pickering. Je souhaiterais également remercier le personnel des différents services du Département de Chimie et plus spécifiquement : Malika SOLTANE (ma seconde maman), Tracy DONNE (pour le coup de main expert), Audrey MERCHEZ (pour la connexion spirituelle), Julien POULAIN (pour toujours garder un œil sur tout) et Ahmed ADDAD (Ingénieur de recherches). Une pensée particulière pour Céline VIVIEN (Maître de Conférences) pour ses conseils lors d'un gros moment de déprime.

Mais comme l'œuvre est collective et que *« c'est le meilleur signe de réussite pour un enseignant que de voir son œuvre continuer, par l'intermédiaire de ceux-là même qui suivirent, pour leur plus grand profit, les cours de leur maître »*, je souhaite donc revenir sur mes années d'études et un peu plus.

Au commencement : Lens ! Avec une pensée particulière pour mes professeurs de lycée : Thérèse COUCKE qui durant trois années a tenté d'apprendre la physique et la chimie à l'étudiant rétif que j'étais, Philippe BRIQUET avec qui j'ai compris le principe de la dilution (avec un an de retard !) mais également la mésomérie et les phénomènes de complexation (avec quelques années d'avance !), Michel TEETEN, malheureusement parti trop tôt, qui a su me transmettre la flamme de la recherche.

De mes années d'études à l'Université d'Artois, je garderai à jamais le souvenir de Michel BATAILLE (Professeur) à qui je dois ma vocation de chimiste et d'enseignant. Je souhaite remercier également : Éric MONFLIER (Professeur et « *Gourou de la Chimie Organique* » selon ses propres mots), Hervé BRICOUT (MCF qui a sauté « du toit »). J'ai également une pensée amicale pour Marc DANYCAN qui m'a transmis sa passion de la physicochimie lors d'un stage chez I.C.I.

Un petit crochet par Lille, pour remercier André MORTREUX (Professeur) pour m'avoir toujours soutenu, même dans les moments difficiles. Je garde par ailleurs un excellent souvenir des années de thèse, effectuées au sein de son laboratoire, sous la direction de Francine AGBOSSOU-NIEDERCORN (Directrice de Recherche).

Un petit tour par la Belle Province, pour une année postdoctorale dans l'équipe d'Andreea SCHMITZER (Professeure à l'UdeM). Andreea, je te remercie sincèrement car, du haut de mes 35 ans, ce fut la meilleure année de ma vie à la fois sur le plan scientifique mais également sur le plan humain. Je souhaite également remercier Michel SIMARD (Agent de recherche zébré) pour sa bonne humeur et ses conseils avisés sur le cinéma québécois. « *Je me souviens* » d'une équipe soudée : Samantha, Marc, Nadim, Christine, Salim, Steve, *etc.* Même si je me sens parfois très Québécois, Français je suis, Vlaeming bluuven ik !

Un retour sur Lille, pour saluer mes collègues Maître de Conférences : Christel PIERLOT, Raphael LEBEUF, Fermin ONTIVEROS (notre ch'ti Jésus) et Jean-François DECHEZELLES (le ch'ti nouveau). Je salue également les étudiants actuels et anciens : Laurianne, Greg, Laura (parlant ch'ti), Estelle, Benjamin (dit Paco), Delphine, Adrien B, Thomas, Alexandre, Maxime, Romain, Valentin, Florian, *etc.* Je souhaite également remercier Mike ORTEGA.

Enfin, je remercie toute ma famille pour son soutien, ses encouragements et n'avoir jamais douté de ma réussite. Cependant, la mère ne donne qu'une fois la vie à son enfant tandis que l'être aimé par le chercheur la lui donne tous les jours.

Que toutes ces personnes, citées dans ces quelques lignes, trouvent l'expression de ma plus sincère reconnaissance.

Abréviations

A β 42 : peptide β -amyloïde
ADN : acide désoxyribonucléique
AGL : acide gras libre
AGME : esters méthyliques d'acides gras
APBS : [*adaptive Poisson-Boltzmann solver*]
ApoA-I : apolipoprotéine A-I
CD : cyclodextrine
CMI : concentration minimale inhibitrice
COSY : « *correlation spectroscopy* »
CPV : chromatographie en phase vapeur
CRYSMEB : mélange de β -CDs méthylées où les 2-O-méthylations sont dominantes
C_x : chaîne alkyle linéaire contenant x atomes de carbone
DDL : diffusion dynamique de la lumière
DHPC : diheptanoylphosphatidylcholine
[DiC₁₀][Cl] : chlorure de di-*n*-décyldiméthylammonium
DL₅₀ : dose létale médiane
DM- α -CD : 2,6-di-O-méthyl- α -CD
DM- β -CD : 2,6-di-O-méthyl- β -CD
DPAX : diffusion des rayons X aux petits angles
DPGAX : diffusion des rayons X aux petits et grands angles
E/H : émulsion eau dans huile
fem : force électromotrice
G1 : glucosyle
G2 : maltosyle
H/E : émulsion huile dans eau
HDL : lipoprotéines de haute densité [*high density lipoprotein*]
HP : 2-hydroxypropyle
HSV : Herpès simplex virus
IM : intramusculaire
IR : infrarouge
IV : intraveineux
K : constante de liaison
LDL : lipoprotéines de basse densité [*low density lipoprotein*]

liaison H : liaison hydrogène
lipole : moment lipophile
logP : coefficient de partage octanol-eau
ME : méthyle
MET : microscopie électronique à transmission
 μ em : microémulsion
NOESY : « *nuclear overhauser spectroscopy* »
NPC : Niemann-Pick type C
 $\varnothing_m$: diamètre médian des gouttelettes dans les émulsions
« PAC » : « *Pickering-Assisted catalysis* »
« PADD » : « *Pickering-Assisted Drug Delivery* »
« PDCS » : « *Pharmaceutical drugs-combined for synergy* »
PE : paramètre d'empilement
PEE : paramètre d'empilement effectif
PEG : polyéthylène glycol
« PIC » : « *Pickering interfacial catalysis* »
POM : polyoxométallate
 θ : angle de contact des particules à une interface liquide/liquide
R : lumière rétrodiffusée
RCT : transport inverse du cholestérol [*reverse cholesterol transport*]
RMN : résonance magnétique nucléaire
S : sulfate
SBE : sulfobutyléther
T : lumière transmise
TG : triglycéride
TOF₀ : fréquence de renouvellement de cycle [*initial turnover frequency*]
VACV : *Vaccinia virus*
VIH : virus de l'immunodéficience humaine
vlogP : coefficient de partage octanol-eau virtuel
VRS : virus respiratoire syncytial
WI : système Winsor I (système biphasique contenant une phase μ em du type H/E et une phase supérieure organique en excès)
WII : système Winsor II (système biphasique dans lequel la phase μ em est du type E/H avec la présence d'une phase aqueuse en excès)
WIII : système Winsor III (système triphasique dans lequel une phase intermédiaire, riche en tensioactifs, est formée entre une phase aqueuse et une phase organique en excès)
WIV : système Winsor IV (système monophasé du type WIII).

Préface

« Dieu à double visage, c'est de toi que part l'année pour s'écouler sans bruit ; toi qui, sans tourner la tête, vois ce que nul autre dieu ne peut voir, montre-toi propice aux chefs dont l'active sollicitude donne le repos à l'Océan et la sécurité à la terre, qui nous prodigue ses trésors ; montre- toi propice à tes sénateurs, au peuple de Quirinus, et, d'un signe, ouvre-nous les portes de ton magnifique sanctuaire. »¹

Cette prière rituelle, prononcée le jour du Nouvel An du calendrier romain, était dédiée au dieu Janus, dont le mois de Janvier (*Januarius*) tire son nom. Janus, dieu de premier rang aux côtés de Jupiter et de Mars, était invoqué non seulement au commencement de janvier, mais également au premier jour de tous les mois. Son temple, situé sur le *Forum Romanum*, était rituellement ouvert en temps de guerre et fermé en temps de paix, d'où l'expression, utilisée dans la Rome antique, « *fermer les portes de Janus* » qui signifiait « *faire la paix* ». Les invasions barbares et l'arrivée des prêcheurs chrétiens marquent le recul de la religion romaine : les dieux latins sont en train de perdre la bataille ! Ainsi, en 392, la religion « officielle » de l'Empire romain d'Occident devient le *christianisme nicéen*. En 476, la déposition du dernier empereur romain, Romulus Augustus, précipite la chute de cet empire, qui s'était amorcée depuis le III^e siècle avec les grandes migrations. C'est le début d'une nouvelle ère : le Moyen Âge.

Bien que l'Antiquité fût loin d'être inconnue au Moyen Âge (les textes antiques ont été sauvés par les copistes médiévaux), il faudra attendre la Renaissance pour un « retour » en grâce de cette période. Ce « retour » à l'Antiquité accompagna le courant culturel de l'humanisme. Ainsi, la pierre tombale, de l'humaniste Nicaise ELLEBOODE (latinisé en Nicasius ELLEBODIUS), médecin, philosophe, philologue, traducteur et poète flamand, né à Cassel en 1535 et mort en soignant des pestiférés à Pozsony (Bratislava) en 1577, fait apparaître un bas-relief représentant le dieu Janus (Figure 1). Cette sculpture est conforme à la représentation utilisée par les romains : Janus est un dieu bicéphale dont l'une est tournée vers le passé et l'autre vers l'avenir. Logique, car Janus était le dieu des commencements et des fins, des choix, du passage et des portes.

¹ Ovide, Les Fastes, Livre premier, Traduction de M. Nisard, Paris, 1857.

Figure 1. Vue d'ensemble de la pierre tombale de l'humaniste Nicaise Elleboode (1535-1577) visible sur le côté extérieur sud de la nef de la cathédrale Saint-Martin de Bratislava (A) et agrandissement du bas-relief faisant apparaître le dieu Janus (B).



En 1988, le terme « Janus » a fait une nouvelle apparition, dans l'univers de la chimie, pour décrire des particules de verre sphériques possédant un hémisphère hydrophile et un autre hydrophobe.² Depuis, de nombreuses particules Janus de différentes tailles, formes, propriétés ont été décrites. Cependant, la terminologie « Janus » peut être étendue à tous composés amphiphiles (*e.g.*, tensioactifs) ainsi qu'à tous systèmes chimiques jouant deux fonctions différentes. Nous reviendrons sur cet aspect dans le présent ouvrage qui décrit mes travaux de recherches en vue de l'obtention de l'Habilitation à Diriger des Recherches (HDR). Comme l'HDR permet, entre autre, d'accéder au corps des professeurs des universités, d'être directeur de thèse ou choisi comme rapporteur de thèse, elle représente une étape essentielle dans une carrière universitaire. L'HDR, telle une porte sous le contrôle du jury ou plutôt de Janus, marque la fin d'une époque tout en ouvrant la porte de l'après-HDR...

« Je veille aux portes du ciel avec l'aimable cortège des Heures ; Jupiter ne peut entrer ni sortir sans moi : c'est pour cela qu'on m'appelle Janus. »¹

Nota bene : cet avant-propos est dédié à la mémoire de M. Bernard GHIENNE (1947-2016), Professeur de lettres modernes, de latin et de grec, au lycée Saint-Paul de Lens et co-fondateur de *Gauheria*, et à mon père Gérard LECLERCQ (1948-2015), passionné d'histoire.

² C. Casagrande, M. Veyssie, *C. R. Acad. Sci.* **1988**, 306, 1423-1425.

Sommaire

Remerciements	i
Abréviations	iii
Préface	v

<i>Introduction générale : A la croisée de la chimie colloïdale et supramoléculaire : la chimie « verte » ?</i>	<i>1</i>
---	----------

<i>Chapitre 1 : Des émulsions de Pickering aux systèmes catalytiques Janus</i>	<i>9</i>
--	----------

<u>1.1- Introduction</u>	11
--------------------------	----

1.1.1- Catalyse et chimie « verte »

1.1.2. Formulations et propriétés des milieux structurés

1.1.3- Oxydation et chimie « verte »

1.1.4- Justification de l'intérêt des émulsions de Pickering pour la catalyse

<u>1.2- Etude d'un système catalytique Janus découplé de type « PAC »</u>	35
---	----

1.2.1- Choix des composants

1.2.2- Obtention et caractérisation des émulsions de Pickering à base de cyclodextrines

1.2.3- Applications catalytiques

1.2.4- Conclusion

<u>1.3- Etude d'un système catalytique Janus de type « PIC »</u>	54
--	----

1.3.1- Choix des composants

1.3.2- Synthèse et caractérisation des nanoparticules de polyoxométallates auto-assemblées

1.3.3- Obtention et caractérisation des émulsions de Pickering

1.3.4- Applications catalytiques

1.3.5- Conclusion

<u>1.4- Conclusion</u>	84
------------------------	----

<i>Chapitre 2 : Des cyclodextrines aux formulations pharmaceutiques éco-compatibles</i>	<i>87</i>
---	-----------

<u>2.1- Introduction</u>	89
--------------------------	----

2.1.1- Pharmacie « verte » et pharmacie durable

2.1.2- Cyclodextrines : généralités	
2.1.3- Utilisation des cyclodextrines comme excipients	
2.1.4- Effets des cyclodextrines vis-à-vis des lipides	
2.1.5- Utilisation des cyclodextrines comme principes actifs	
2.1.6- Justification du choix des systèmes étudiés	
<u>2.2- Emulsions de Pickering éco-compatibles (système « PADD »)</u>	115
2.2.1- Choix des composants	
2.2.2- Considérations préliminaires	
2.2.3- Investigations physicochimiques	
2.2.4- Activité antifongique et antimicrobienne des émulsions de Pickering	
2.2.5- Conclusion	
<u>2.3- Formulations d'éco-biocides (système « PDCS »)</u>	131
2.3.1- Choix des composants	
2.3.2- Activités virucides du [DiC ₁₀ [Cl] seul ou en combinaison avec des CDs natives	
2.3.3- Etude thermodynamique des mélanges [DiC ₁₀ [Cl]/CD	
2.3.4- Cinétique de l'inactivation des virus	
2.3.5- Conclusion	
<u>2.4- Conclusion</u>	150
Chapitre 3 : Projets de recherche	
<u>3.1- Systèmes catalytiques</u>	155
3.1.1- Nanoparticules de silice pour la production de biodiesel (projet en cours)	
3.1.2- Système « PAC » à interface chirale	
3.1.3- Système « PIC » à particules mixtes	
<u>3.2- Formulations pharmaceutiques</u>	166
3.2.1- Système « PADD » à base de PEG/ α -CD (projet en cours)	
3.2.2- Extension du système « PADD »	
3.2.3- Système mixte « PADD » et « PDCS »	
Conclusion générale : A la croisée de la chimie colloïdale et supramoléculaire : la chimie « verte » !	
	177
Postface	I
Curriculum vitae	III

Introduction générale

*A la croisée de la chimie colloïdale et
supramoléculaire : la chimie « verte » ?*



« Du haut d'un fraisier, je contemplais l'horizon. »

Jules Helleboid (1910-1980)

La formation d'une molécule résulte de la création de liaisons entre les atomes permettant l'élaboration d'une architecture moléculaire spécifique dépendant de la nature des atomes et des liaisons. Les molécules les plus simples ne possèdent que quelques atomes alors que des molécules plus complexes sont formées par un nombre plus important d'atomes pouvant conduire jusqu'à l'obtention de macromolécules possédant plusieurs milliers d'atomes. Cette synthèse fait l'objet d'une discipline ancienne : la chimie moléculaire. Cependant, les progrès scientifiques, dans la période charnière de la fin du 19^{ème} siècle, ont permis d'entrevoir une nouvelle discipline chimique basée sur la reconnaissance des molécules entre elles. Ainsi dès 1894, la spécificité des réactions enzymatiques vis-à-vis de tel ou tel substrat conduira Emile Fischer (1852-1919)³ et son collaborateur Hans Thierfelder (1858-1930)⁴ à poser les bases du modèle « clef/serrure » pour décrire la complémentarité géométrique entre le substrat (clef) et l'enzyme (serrure). L'importance de ces résultats a été soulignée très rapidement dans plusieurs ouvrages. A titre d'exemple, Auguste Béhal (1859-1941) dans son *Traité de chimie organique d'après les théories modernes* de 1901 mentionne que : « le glucose d, le mannose d, le galactose d, fermentent directement sous l'influence des levures (*saccharomyces pastorianus*, *S. cerevisiae*, etc.) [...]. Les autres sucres [...] résistent à l'action des levures. Ces auteurs [Fischer et Thierfelder] pensent que la structure stéréochimique n'est pas étrangère à cette aptitude fermentative et ils constatent, en effet, que les trois aldoses fermentescibles ne diffèrent que par la position d'un seul [hydroxyle] dans la molécule ». ⁵ Tel qu'énoncé par l'analogie de la clef et de la serrure, ce modèle sous-entend que la reconnaissance est purement statique : la complémentarité de forme étant préexistante. Lors de l'interaction, il n'y a donc aucune déformation du substrat ou de l'enzyme. Comme il n'en est rien, ce modèle sera modifié, en 1958, par Daniel Koshland (1920-2007) qui explique que le site actif de l'enzyme a plutôt la souplesse d'un gant dans lequel entre la main (substrat), c'est la naissance du modèle dit de « l'ajustement induit ». ⁶ Malgré ces travaux postérieurs, la contribution de Fischer et Thierfelder sur la complémentarité moléculaire est indéniable.

Malheureusement, si les principes fondamentaux de la reconnaissance moléculaire et donc de la chimie hôte-invité sont explicités par Fischer et Thierfelder, lorsque deux ou plusieurs espèces s'associent, une nouvelle question se pose : « avec quelle force les composants sont-ils associés » ? Même si l'existence de forces intermoléculaires avait été postulée par Johannes

³ a) E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, 27, 2985-2993.

⁴ E. Fischer, H. Thierfelder, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, 27, 2031-2037.

⁵ A. Béhal, *Traité de chimie organique d'après les théories modernes*, T. 1, Octave Doin : Paris, **1901**, p. 562.

⁶ D. E. Koshland, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1958**, 44, 98-104.

van der Waals (1837-1923) en 1873,⁷ il faudra attendre le début du 20^{ème} siècle pour comprendre en détail les interactions non covalentes. A titre d'exemple, la liaison hydrogène n'a été décrite qu'en 1920 par Wendell Latimer (1893-1955) et Worth Rodebush (1887-1959).⁸ L'utilisation de ces concepts a conduit à une compréhension croissante de la structure des biomolécules et des processus biologiques permettant ainsi le développement de la biochimie et de la biologie moléculaire. Une percée essentielle a eu lieu, en 1953, quand James Watson (1928-) et Francis Crick (1916-2004) ont compris que les deux brins distincts de l'ADN étaient assemblés par complémentarité et reliés par des liaisons hydrogène.⁹ Plus les biochimistes étudiaient la chimie du vivant plus le nombre de phénomènes dépendant d'associations moléculaires augmentées (*e.g.*, communication synaptique, hormone-récepteur, hémoglobine-fer, chlorophylle-magnésium, *etc.*). L'ensemble de ces concepts jette les bases d'un nouveau type de chimie, la chimie des interactions entre espèces chimiques. Dans les années 1960, les travaux de Charles Pedersen (1904-1989), Donald Cram (1919-2001) et Jean-Marie Lehn (1939-) contribuent à poser les bases d'une nouvelle discipline : la chimie supramoléculaire. Cette nouvelle discipline est par essence interdisciplinaire, couvrant les divers domaines de la chimie organique, physique, inorganique, analytique, *etc.* Les chimistes se sont alors emparés de ces liaisons faibles afin de créer des assemblages moléculaires aux multiples applications théoriques et pratiques.

La chimie supramoléculaire comprend deux grands domaines qui sont étroitement liés : i) les supermolécules oligomoléculaires, formées par associations entre deux ou plusieurs molécules dont l'une est l'hôte et l'autre l'invité, et ii) les assemblages supramoléculaires, définis comme des assemblés polymoléculaires présentant une auto-organisation plus ou moins bien définie au niveau microscopique engendrant des caractéristiques macroscopiques dépendant de leur nature. Les physicochimistes ont commencé à reconnaître et à étudier des structures complexes (micelles, bicouches, microémulsions, *etc.*).¹⁰ Ces systèmes bien qu'appartenant au domaine de la chimie colloïdale font également partie de la chimie supramoléculaire. Le terme « *colloïde* », qui vient du grec *kolla*, a été introduit par Thomas Graham (1805-1869) pour désigner les substances qui ne diffusent pas à travers une membrane semi-perméable.¹¹ Par définition, un système colloïdal est un mélange, constitué d'au moins

⁷ J. D. van der Waals, *Over de Continuïteit van den Gas- en Vloeistoftoestand*, Thèse, Université de Leyde, Pays-Bas, **1873**.

⁸ W. M. Latimer, W. H. Rodebush, *J. Am. Chem. Soc.* **1920**, 42, 1419-1433.

⁹ J. D. Watson, F. Crick, *Nature*, **1953**, 171, 737-738.

¹⁰ J.-M. Lehn, *La chimie supramoléculaire : Concepts et perspectives*. DeBoeck Université : Paris, **1997**.

¹¹ T. Graham, *Phil. Trans. R. Soc. Lond.* **1861**, 151, 183-224.

une phase dispersée dans une phase dispersante. Le domaine colloïdal s'étale du nanomètre au micromètre. L'absence de précipitation des particules colloïdales est la caractéristique principale de ce type de mélange. De plus, les particules colloïdales doivent être suffisamment grosses pour que ce ne soit pas un mélange vrai résultant d'une véritable solubilisation. Dans ce cas les particules colloïdales ont une taille supramoléculaire et sont donc beaucoup plus grosses que les molécules de la phase dispersante. Les émulsions répondent donc à la définition d'un colloïde s'agissant de dispersions d'une phase liquide dans un autre liquide. Elles sont stables cinétiquement et leur durée de vie est augmentée par l'introduction de tensioactifs. Les systèmes binaires solvant/tensioactifs forment également des suspensions colloïdales appelées phases micellaires, qui, à la différence des émulsions, sont thermodynamiquement stables. Lors de l'introduction de petites quantités d'huile, on obtient des micelles gonflées s'apparentant aux microémulsions. Ce terme a été utilisé en 1959 par Jack Shulman (-1967)¹² pour décrire les systèmes étudiés en 1943 par Shulman et Thomas Hoar (1907-1978).¹³ Comme les phases micellaires, ces systèmes se forment spontanément et s'insèrent dans les concepts de la chimie supramoléculaire. En effet, l'assemblage résulte des forces solvophobes et de la forme du (ou des) tensioactif(s) employé(s).

Les concepts de base de la chimie supramoléculaires et de la chimie colloïdale ont permis des progrès continus, fondés sur une compréhension toujours plus avancée des relations entre les composants moléculaires (structures spatiales, sites de liaison non-covalents, domaines polaires et non polaires, *etc.*), les caractéristiques des processus conduisant à l'auto-assemblage et les propriétés supramoléculaires des objets formés. Ainsi, depuis le début des années 1990, la chimie supramoléculaire est devenue de plus en plus sophistiquée, avec les recherches de James Stoddart (1942-), Jean-Pierre Sauvage (1944-) et Bernard Feringa (1951-) développant des machines moléculaires et d'autres structures auto-assemblées très complexes.¹⁴ Le développement, sous l'influence de James Wuest (1948-) et de Mir Wais Hosseini (1955-), de la tectonique moléculaire¹⁵ qui permet la formation d'édifices supramoléculaires solides par la maîtrise parfaite de la complémentarité entre les sites de reconnaissance moléculaire portés des « briques élémentaires » appelées tectons. Ce domaine, qui se situe à l'intersection de la chimie

¹² J. H. Schulman, W. Stoeckenius, L. M. Prince, *J. Phys. Chem.* **1959**, 63, 1677-1680.

¹³ T. P. Hoar, J. H. Schulman, *Nature*, **1943**, 152, 102-103.

¹⁴ a) S. Saha, E. Johansson, A. H. Flood, H.-R. Tseng, J. I. Zink, J. F. Stoddart, *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 6846-6858. b) C. Dietrich-Buchecker, M. C. Jimenez-Molero, V. Sartor, J.-P. Sauvage, *Pure Appl. Chem.* **2003**, 75, 1383-1393. c) B. L. Feringa, N. Koumura, R. W. J. Zijlstra, R. A. van Delden, N. Harada, *Nature* **1999**, 401, 152-155.

¹⁵ a) M. Simard, D. Su, J. D. Wuest, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 4696-4698. b) M. W. Hosseini, *Acc. Chem. Res.* **2005**, 38, 313-323.

supramoléculaire et de la chimie du solide, a depuis débordé dans le domaine des cristaux liquides. Les systèmes supramoléculaires ont intégrés des motifs électrochimiques et photochimiques afin d'accroître leurs fonctionnalités. Des systèmes d'autoréplication synthétique ont commencé à voir le jour.¹⁶ Les procédés d'auto-assemblages ont pu être domptés permettant l'élaboration de structures et de fonctionnalités toujours plus fascinantes. En effet, l'objectif fédérateur est alors d'apprendre à utiliser les interactions faibles pour contrôler l'association moléculaire et ainsi produire de nouveaux systèmes ayant des fonctions et/ou des propriétés prédéterminées. Les systèmes et les concepts, issus de la chimie supramoléculaire et colloïdale, se retrouvent alors dans différents domaines couvrant de larges domaines de l'industrie tels que la pharmacie, l'agriculture, l'alimentation, la catalyse, *etc.*

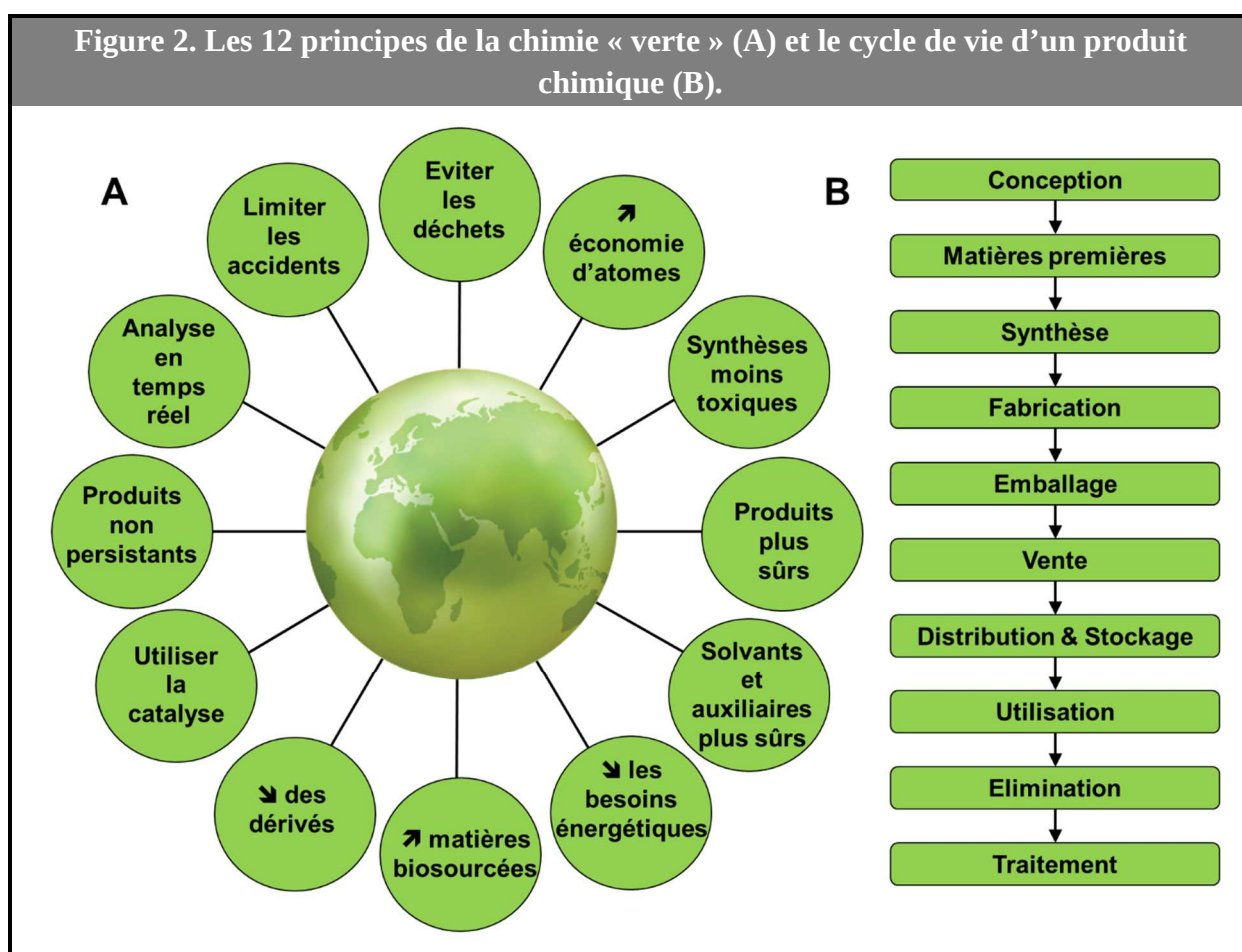
D'autre part, les préoccupations environnementales sont devenues actuellement des enjeux majeurs pour les industriels. En effet, depuis les années 1970, les scientifiques ont commencé à s'interroger des effets de l'industrialisation sur la capacité de la biosphère à fournir les ressources nécessaires et à absorber la pollution inhérente à l'industrialisation croissante. Ainsi, à plus ou moins long terme, la dégradation environnementale pourrait l'emporter sur les bénéfices liés aux progrès technologiques et industriels. Ces dommages pouvant alors être imposés de façon irréversible aux générations futures. L'industrie chimique, principalement basée sur l'utilisation et la modification à grande échelle des hydrocarbures, devient dès lors un enjeu majeur du développement écoresponsable. En 1990, les États-Unis adoptent la *Pollution Prevention Act* [*Loi de Prévention de la Pollution*] qui crée une politique nationale visant à prévenir ou à réduire la pollution en amont, dans la mesure du possible.¹⁷ Cette loi a concentré l'attention des industriels sur la nécessité de réduire la pollution grâce à des changements rentables dans la production, l'exploitation et l'utilisation des matières premières. Cet effort de réduction concerne bien évidemment tous les acteurs de l'industrie chimique. Ainsi, en 1991, Paul Anastas (1962-), alors en poste à l'US Environmental Protection Agency (EPA), a inventé le terme de chimie « verte » (appelée également chimie durable). Cette approche vise à l'élimination des processus toxiques de la production chimique en opérant une réduction de la pollution à la source, au lieu de traiter les déchets en aval. En 1998, en collaboration avec John Warner, Anastas énonce les douze principes fondateurs de la chimie « verte » (Figure 2A).¹⁸ Il est à noter que ces concepts ont été étendus à la pharmacie au cours de la dernière décennie en

¹⁶ S. Zhang, *Nat. Biotechnol.* **2003**, 21, 1171-1178.

¹⁷ M. L. Burnett, *Environ. Manage.* **1998**, 22, 213-224.

¹⁸ P. T. Anastas, J. C. Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice*. Oxford University Press, New York, **1998**, p. 30.

réponse à la question de Kreisberg : « *What clinicians can do to reduce the environmental impacts of medications?* »¹⁹ Bien sûr, les réponses sont basées sur des principes similaires à ceux de la chimie « verte » et l'ensemble de cette réflexion doit couvrir l'ensemble du cycle de vie d'un produit de sa conception aux éventuels traitements post-utilisation : i) l'utilisation d'ingrédients biosourcés, ii) l'utilisation des « concepts verts » au cours de la production (chimie, processus de synthèse, ingénierie du cycle de vie, emballage, gestion des déchets), iii) la réduction de l'impact des transports de principes actifs, iv) la réduction de l'empreinte écologique des soins de santé, v) la réduction de l'utilisation des produits pharmaceutiques, et vi) l'amélioration de l'élimination finale des substances actives par l'utilisation de programmes de reprise (Figure 2B).²⁰

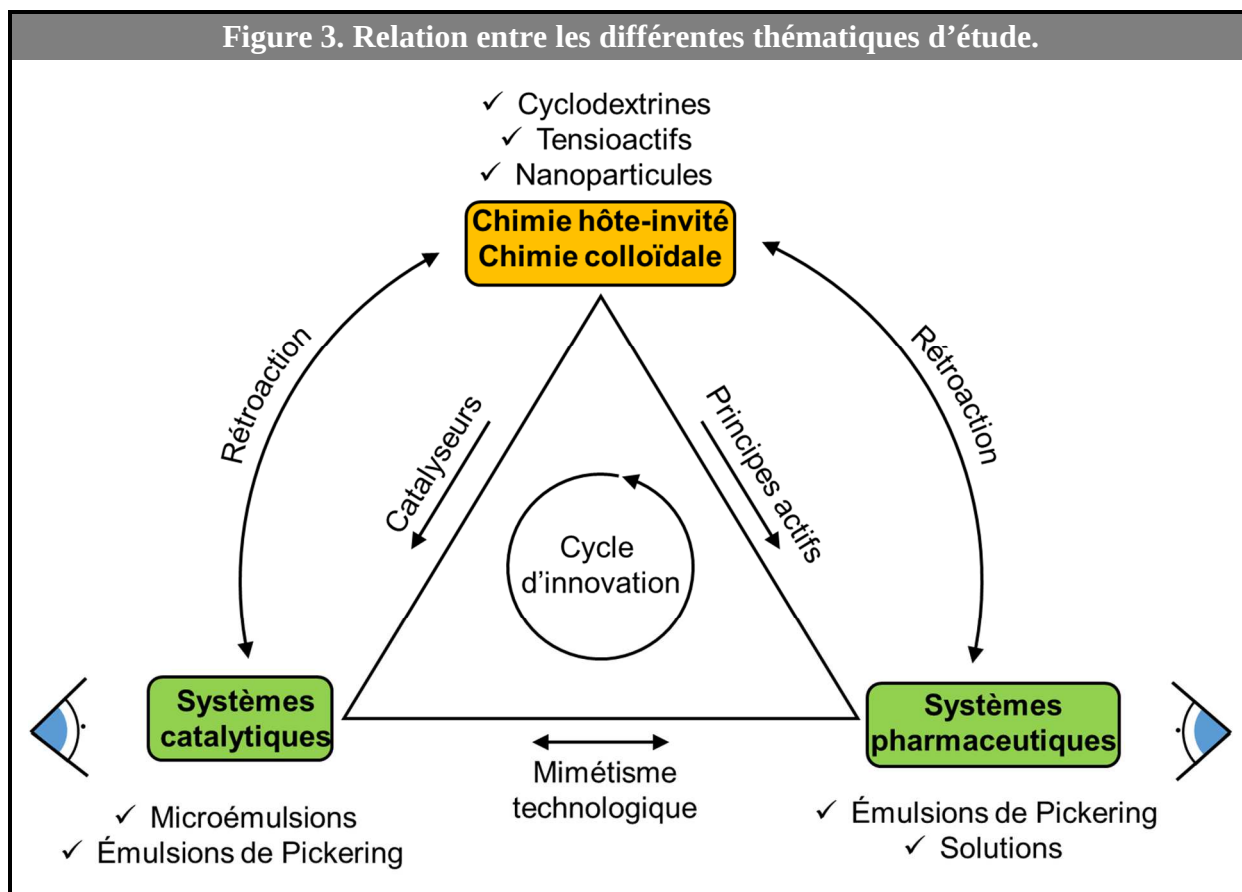


Mes travaux se situent à la croisée entre la chimie supramoléculaire, la chimie colloïdale et la chimie « verte » dans l'optique de concevoir de façon rationnelle de nouveaux systèmes catalytiques et/ou pharmaceutiques éco-compatibles. Chacun de ces nouveaux systèmes

¹⁹ J. Kreisberg, *Integr. Med.* **2007**, 6, 50-52.

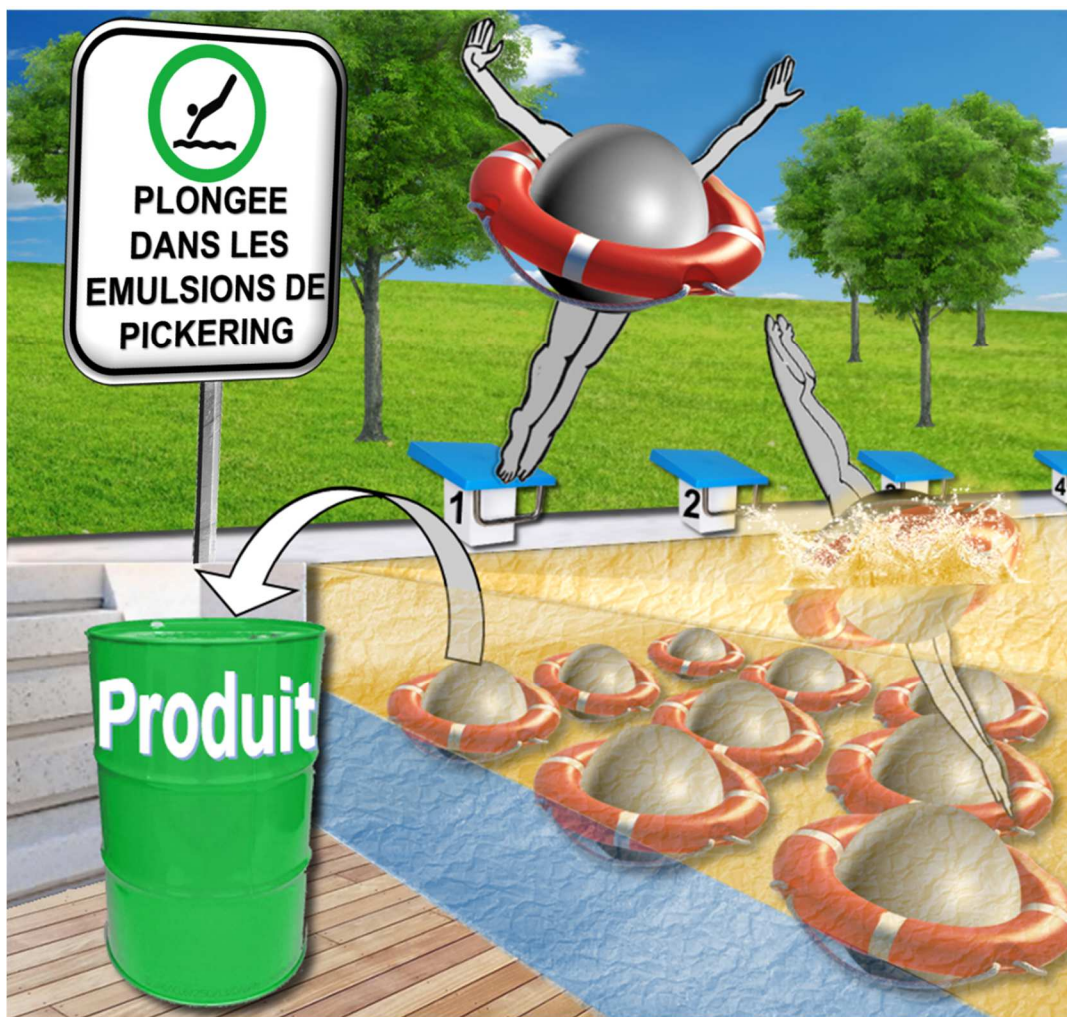
²⁰ K. Kümmerer, "Why Green and Sustainable Pharmacy?" in *Green and Sustainable Pharmacy*. K. Kümmerer, M. Hempel, Eds. Springer-Verlag, Berlin, Allemagne, **2010**, pp. 3-10.

possède alors des fonctions et/ou des propriétés prédéterminées en étroite relation avec les applications désirées (Figure 3). Bien que la fragmentation de ces études soit purement fictive car l'une étant source d'inspiration pour les autres, le présent manuscrit sera divisé de la façon suivante : i) l'application des émulsions de Pickering à la catalyse qui, bien que rarement explorée, a connu un regain d'intérêt, au cours de ces dernières années, afin d'atténuer l'utilisation de tensioactifs et de solvants synthétiques, ii) l'utilisation des cyclodextrines en pharmacie, jouant tantôt le rôle d'excipient ou celui de principe actif, et qui permettent l'obtention de nouvelles formulations durables. Il est à noter que chacune de ces parties fera l'objet d'une introduction spécifique. Une troisième partie détaillera les projets de recherche découlant de ces travaux. Enfin, un *curriculum vitae*, détaillant le parcours professionnel, le cursus universitaire, les activités d'enseignement, la production scientifique et les activités collectives, sera présenté en annexe du présent mémoire.



Chapitre 1

Des émulsions de Pickering aux systèmes catalytiques Janus



« Le vrai point d'honneur n'est pas d'être toujours dans le vrai. Il est d'oser, de proposer des idées neuves, et ensuite de les vérifier. »

Pierre-Gilles de Gennes (1932-2007)

1.1- Introduction

1.1.1- Catalyse et chimie « verte »

Dans le contexte de la chimie « verte », la catalyse joue un rôle central car elle permet d'accélérer ou de réorienter la cinétique d'une réaction au moyen d'un catalyseur, qui est utilisé en quantité beaucoup plus faible que les réactifs conventionnels. Bien que n'apparaissant pas dans le bilan de la transformation, le catalyseur augmente la vitesse de réaction car il permet d'introduire de nouveaux chemins réactionnels et d'abaisser l'énergie d'activation. Ainsi, la catalyse permet de diminuer: *i*) la consommation d'énergie, *ii*) les efforts de séparation puisqu'elle augmente la sélectivité des réactions, et *iii*) la quantité des réactifs utilisés au cours d'une réaction. L'ensemble présente alors un intérêt tant du point de vue économique qu'environnemental.²¹

La synthèse de l'ibuprofène (acide 2-[4-(2-méthylpropyl)phényl]propanoïque, anti-inflammatoire non stéroïdien couramment utilisé dans de nombreuses formulations pharmaceutiques) permet une comparaison entre le procédé historique et celui reposant sur les principes de la chimie « verte ». En effet, cette molécule, découverte par la société britannique *Boots Pure Drug Company* dans les années 1960, a fait l'objet d'un brevet quant à sa synthèse. Globalement, cette synthèse, devenue la méthode de référence, se déroule en six étapes (Figure 4A). Cependant, au début des années 1990, la société *BHC* qui était une coentreprise de la *Boots Pure Drug Company* et de la société *Hoechst Celanese* et qui appartient actuellement à *BASF*, a développé et mis en exploitation un nouveau procédé de fabrication catalytique en trois étapes (Figure 4B).²² En considérant une production industrielle annuelle de 13000 tonnes, le procédé *Boots* crée plus de 20000 tonnes de déchets alors que le procédé *BHC*, crée environ 4000 tonnes d'acide acétique (unique déchet mais qui est recyclé pour de nombreuses applications commerciales). En raison de la génération d'une quantité importante de produits secondaires, seulement 40 % des atomes introduits sont utilisés dans le procédé *Boots* contre 77,4% pour le procédé *BHC* (en pratique, > 99%, car le seul produit secondaire est récupéré et valorisé). En plus de respecter certains principes de la chimie « verte », le procédé *BHC* est également économiquement plus viable, car moins d'étapes sont requises.²³ Le procédé *Boots* a donc été

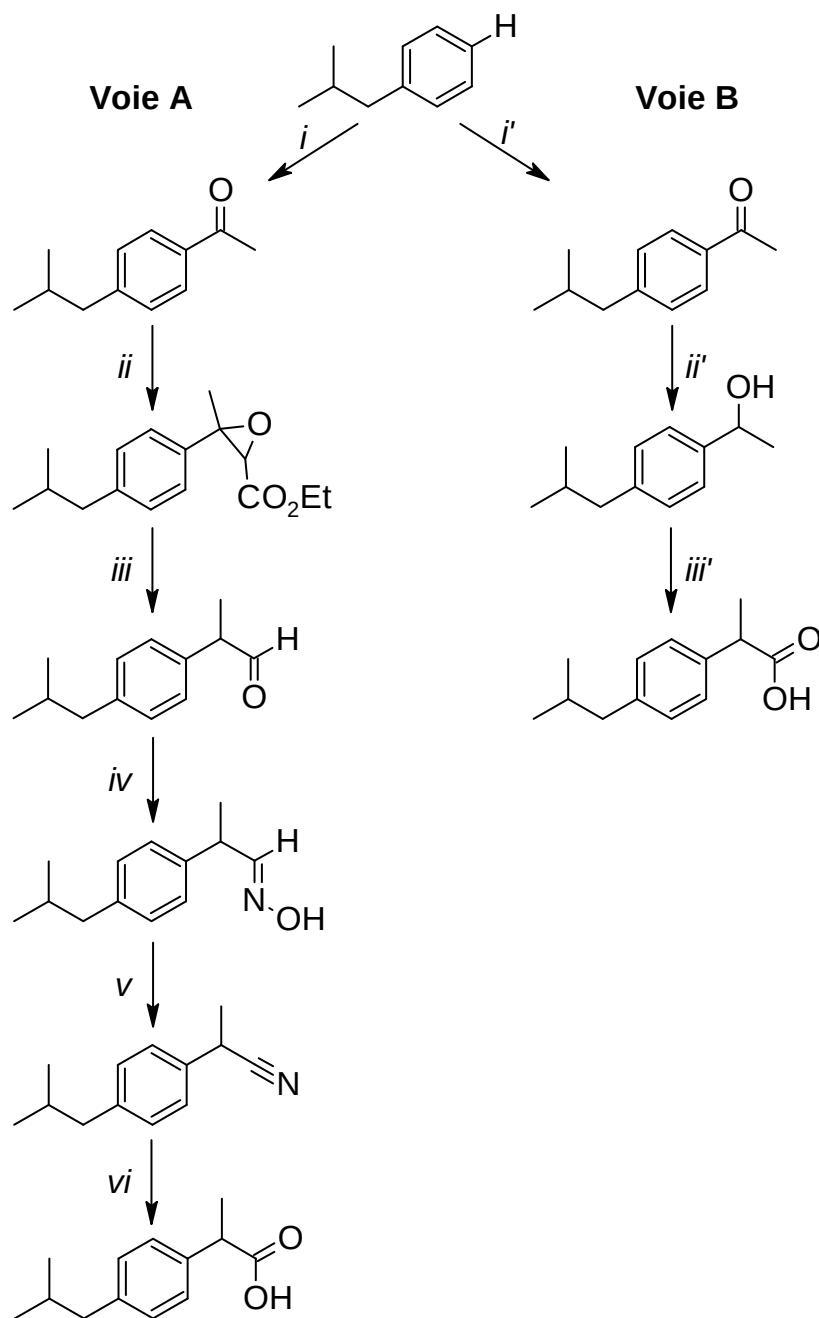
²¹ C. Bruneau, *Actual. Chim.* **1999**, 229, 127-129.

²² V. Elango, M. A. Murphy, B. L. Smith, K. G. Davenport, G. N. Mott, G. L. Moss, US Pat. 49811995, **1991**.

²³ R. Sheldon, "Introduction to Green Chemistry, Organic Synthesis and Pharmaceuticals" in *Green Chemistry In The Pharmaceutical Industry*. P. J. Dunn, A. Wells, M. T. Williams Eds. Wiley-VCH, Weinheim, Allemagne, **2010**, pp. 1-20.

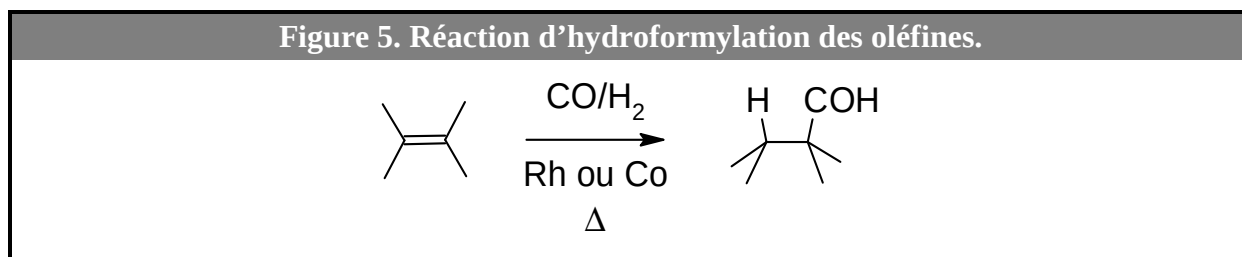
totalelement délaissé au profit du procédé *BHC*. Cet exemple montre clairement que la catalyse permet de réaliser une économie d'énergie, d'augmenter la sélectivité et de faire une économie d'atome. La catalyse permet également de créer de nouvelles réactions (activation des liaisons carbone-hydrogène ou carbone-carbone inertes) et même d'effectuer des réactions en cascade en utilisant la même espèce catalytique ou plusieurs catalyseurs dans le même réacteur.

Figure 4. Comparaison entre les voies de synthèse de l'ibuprofène *via* le procédé Boots (A) et *BHC* (B). Réactifs de la voie A : i) anhydride acétique, AlCl_3 ; ii) $\text{Cl-CH}_2\text{-CO}_2\text{Et}$, NaOEt ; iii) H_3O^+ ; vi) NH_2OH , v) Catalyseur, $-\text{H}_2\text{O}$; vi) H_2O . Réactifs de la voie B : i') anhydride acétique, HF ; ii') H_2 , Ni ; iii') CO , Pd .



Cependant, tout n'est pas si « vert » dans le monde de la catalyse. En effet, le catalyseur reste parfois intimement mélangé au produit final et la récupération du catalyseur peut alors poser un véritable problème (c'est notamment le cas des catalyseurs homogènes). En conséquence, il peut être nécessaire de le récupérer pour que les traces résiduelles de ce dernier ne constituent pas une impureté du produit. Bien que cette récupération ne s'impose pas lorsqu'une très faible quantité de catalyseur est tolérée dans le composé final, la nécessité de récupération peut parfois être rendue nécessaire pour assurer la viabilité économique du procédé. D'autre part, la catalyse ne permet pas toujours de diminuer l'utilisation des solvants organiques. Ceci a donc conduit les chercheurs à transférer les réactions catalytiques (notamment celles réalisées en conditions homogènes) dans des milieux et/ou dans des conditions inusuelles...

Prenons l'exemple de la réaction d'hydroformylation (ou synthèse oxo). Cette réaction est réalisée facilement par l'utilisation de catalyseurs homogènes (Figure 5).



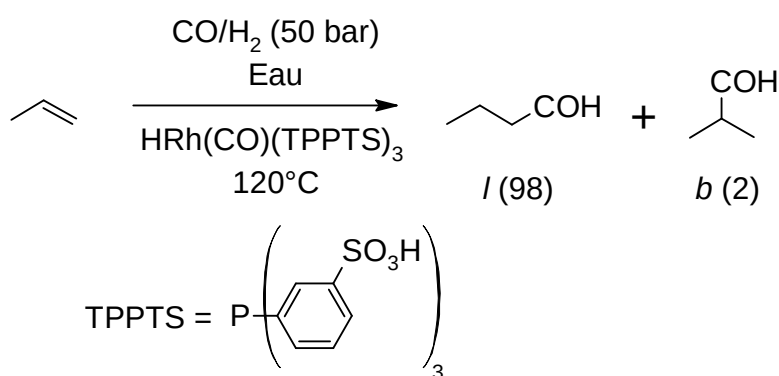
Historiquement, les catalyseurs à base de cobalt non modifiés (procédé *BASF* ou *Exxon*, 270-300 bar, 120-160°C) ou modifié par une phosphine (procédé *Shell*, 40-80 bar, 150-190°C) ont été les premiers complexes organométalliques employés pour réaliser l'hydroformylation des oléfines.²⁴ Depuis 1974, la plupart des unités de production d'aldéhydes (C₃-C₅) par catalyse au cobalt ont été remplacées par des unités opérant en présence de catalyseur à base de rhodium (procédé *Union Carbide*). Ces catalyseurs sont beaucoup plus actifs (rendement > 95%) et ils opèrent dans des conditions plus douces et à plus basse pression (15-20 bar, 100°C).²⁵ Même si, dans le cas de l'hydroformylation des oléfines légères, l'utilisation de rhodium est parfaitement maîtrisée dans le réacteur, la récupération du catalyseur est rendue obligatoire en raison du coût élevé du catalyseur par rapport au prix de revient des aldéhydes produits (intermédiaire de la chimie lourde). Afin d'améliorer et surtout de faciliter les étapes de

²⁴ C. D. Frohning, C. W. Kohlpaintner, M. Gauß, A. Seidel, P. Torrence, P. Heymanns, A. Höhn, M. Beller, J. F. Knifton, A. Klausener, J.-D. Jentsch, A. M. Tafesh, "Carbon Monoxide and Synthesis Gas Chemistry: Hydroformylation" In *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds: Applications*. B. Cornils, W. A. Herrmann, Eds. VCH, Weinheim, Allemagne, **1996**, pp. 27-200.

²⁵ P. Arnoldy, "Process Aspects of Rhodium-Catalyzed Hydroformylation" in *Rhodium Catalyzed hydroformylation*. P. W. N. M. van Leewen, C. Claver, Eds. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Pays-Bas, **2000**, pp. 203-231.

recyclage, un système biphasique aqueux très ingénieux a été mis en œuvre et appliqué dans le cas du propène qui constitue alors la phase organique alors que la phase aqueuse constitue la phase catalytique (procédé *Ruhrchemie/Rhône-Poulenc*, 50 bar, 120°C, Figure 6).²⁶ Dans ce cas, la compartimentalisation du catalyseur et des produits dans deux phases non miscibles permet d'éviter ou de limiter les réactions secondaires. Pour obtenir un tel système, il a donc fallu utiliser des catalyseurs au rhodium hydrosolubles. Ceci est tout à fait possible par le truchement de la phosphine. Ainsi, le sel sodique de la triphénylphosphine trisulfonée (TPPTS) confère un caractère hydrophile suffisant au complexe rhodié pour que ce dernier reste dans la phase aqueuse.²⁷

Figure 6. Procédé *Ruhrchemie/Rhône-Poulenc* pour l'hydroformylation du propène en milieu aqueux.



Ce procédé permet de séparer aisément les produits (phase organique) du catalyseur (phase aqueuse) tout en possédant les avantages de la catalyse homogène (conversion, sélectivité et régiosélectivité élevées).²⁸ Un tel procédé s'inscrit dans les concepts de la chimie « verte ». En effet, les bénéfices environnementaux de ce système sont nombreux : *i*) utilisation de l'eau à la place de solvants toxiques, *ii*) émission dans l'environnement quasiment nulle, *iii*) conditions opératoires douces qui permettent une conservation de l'énergie, *iv*) régiosélectivité en aldéhyde désiré très élevée, et *v*) très faible perte du précieux catalyseur métallique (moins de 1 ppb de rhodium est perdu pendant la durée de vie d'un lot de catalyseur).²⁹ L'apparition de ce procédé a entraîné le développement d'autres types de phosphines hydrosoluble qui

²⁶ F. M. Kerton, R. Marriott, "Industrial Applications of Green Chemistry" in *Alternative Solvents for Green Chemistry*. RSC Publishing, Cambridge, Royaume-Uni, **2013**, pp. 285-304.

²⁷ E. Kuntz, *Chemtech*. **1987**, 17, 570-575.

²⁸ E. Wiebus, B. Cornils, "Biphasic Systems : Water-Organic" in *Catalyst Separation, Recovery and Recycling*, D. J. Cole-Hamilton, R. P. Toose, Eds. Springer, Dordrecht, Pays-Bas, **2006**, pp. 105-143.

²⁹ P. J. Dyson, T. J. Geldbach, *Metal Catalysed Reaction in Ionic Liquids*. Springer, Dordrecht, Pays-Bas, **2005**, pp. 1-14.

fournissent de très bonnes activités catalytiques et parfois des meilleurs rapports *l:b*. Malheureusement, le coût de revient étant supérieur à celui de la TPPTS, ils sont restés dans les laboratoires universitaires...

Bien que ces systèmes biphasiques paraissent idéaux et particulièrement adaptés dans le contexte de la chimie « verte », ils sont très limités sur le plan des substrats. A titre d'exemple, le procédé *Ruhrchemie/Rhône-Poulenc* n'est applicable qu'avec des oléfines courtes. En effet, dans le cas des oléfines grasses, même si le catalyseur fonctionne dans des conditions qui donnent normalement une activité catalytique extrêmement élevée, la vitesse de réaction apparente est considérablement abaissée par le transport inadéquat du substrat vers la phase catalytique (eau). Dans un milieu biphasique, en l'absence totale de partition du catalyseur et du substrat entre les deux phases, la vitesse d'apparition des produits dans la phase organique (v^{orga}) peut être décrite par la relation suivante :

$$v^{\text{orga}} = \frac{d[P]^{\text{orga}}}{dt} = \frac{v^{\text{int}} A}{V^{\text{orga}}} \quad (1)$$

où $[P]^{\text{orga}}$ est la concentration du produit en phase organique, t est le temps, v^{int} est la vitesse de réaction à l'interface eau/substrat, A est l'aire totale de l'interface eau/substrat et V^{orga} est le volume de phase organique. A la vue de cette équation, une simple augmentation de l'interface favorisera indéniablement la vitesse de réaction. Afin d'obtenir une cinétique acceptable tout en gardant la compartimentalisation des réactifs et du catalyseur, l'utilisation de tensioactif afin de générer des milieux structurés (micelles, émulsions, microémulsions) semble une solution particulièrement élégante.

1.1.2- Formulations et propriétés des milieux structurés

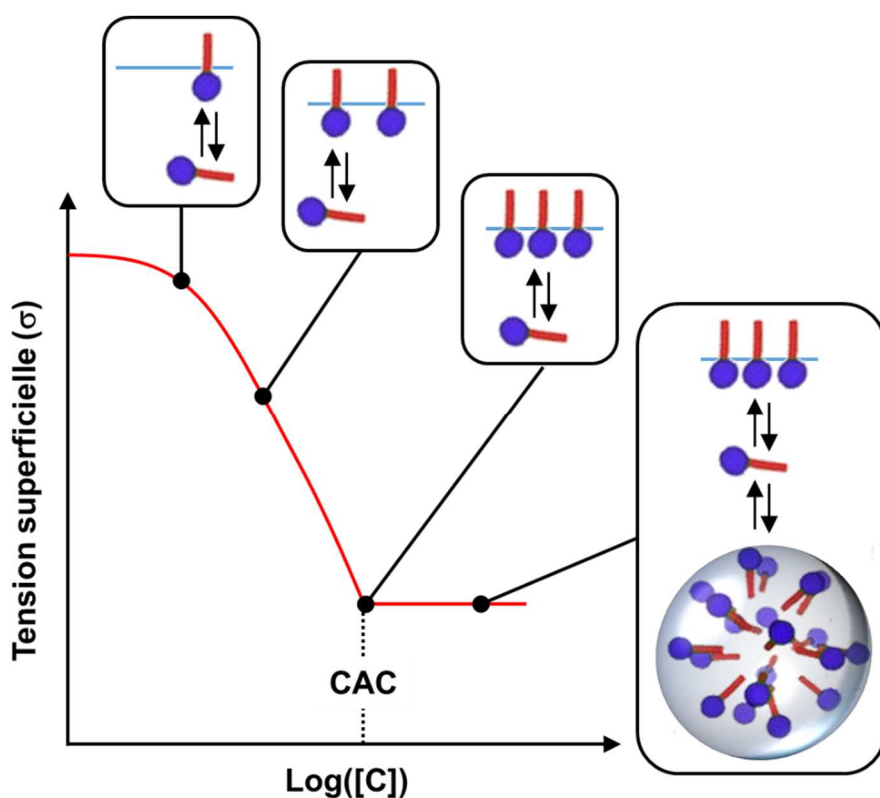
1.1.2.1- Systèmes dispersés à base de tensioactifs moléculaires

D'un point de vue général, les systèmes structurés sont obtenus à partir d'un auto-assemblage dirigé par la reconnaissance moléculaire. Cet auto-assemblage peut conduire à la formation de structures très complexes et fascinantes avec des propriétés nouvelles et extrêmement intéressantes.³⁰ Les tensioactifs, qui abaissent la tension superficielle, permettent de tels assemblages moléculaires (Figure 7). En effet, à faibles concentrations, leur nature amphiphile entraîne leur migration dans la couche superficielle créant ainsi une monocouche plus ou moins bien organisée. Bien évidemment, une fois la surface saturée, ces molécules

³⁰ a) J. W. Steed, J. L. Atwood, *Supramolecular Chemistry*, John Wiley & Sons, Chichester, Royaume-Uni, **2009**. b) D. Philip, J. F. Stoddart, *Angew Chem. Int. Ed.* **1996**, 35, 1154-1196.

amphiphiles s'accumulent dans le cœur de la solution pour former des agrégats au-dessus de la concentration d'agrégation critique (CAC) en raison d'un effet entropique (communément appelé effet hydrophobe).³¹ L'agrégat le plus simple pouvant être obtenu est la micelle, où les chaînes hydrophobes forment le noyau de l'agrégat et les têtes hydrophiles sont en contact avec les molécules d'eau environnantes. Cependant, d'autres types d'agrégats peuvent également être formés, tels que des micelles déformées (*e.g.*, micelles cylindriques, micelles sphéroïdales, micelles vermiculaires linéaires ou branchées) ou encore d'autres structures fascinantes (*e.g.*, bicouches, vésicules).

Figure 7. Evolution de la tension superficielle avec la concentration en tensioactif. Les équilibres entre les différentes espèces présentes à l'interface et dans le cœur de la solution, sont également illustrés.



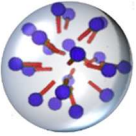
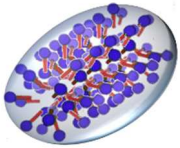
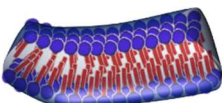
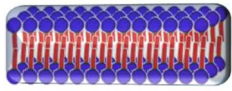
L'ensemble de ces structures sont stables thermodynamiquement sauf les vésicules qui présentent une stabilité cinétique. La forme des agrégats est directement corrélée à la structure chimique des tensioactifs, à savoir l'équilibre entre la partie hydrophile et la partie hydrophobe. Afin de prédire le type d'agrégats formés par un tensioactif en milieu aqueux, on utilise la notion de paramètre d'empilement (PE).³² Ce dernier peut être calculé par la relation suivante :

³¹ J. N. Israelachvili, *Intermolecular and Surface Forces*, Academic Press, New York, Etats-Unis, **1991**.

³² J. N. Israelachvili, D. J. Mitchell, B.W. Ninham, *J. Chem. Soc., Faraday Trans.* **1976**, 72, 1525-1568.

$$PE = \frac{v_s}{a_s \times l_s} \quad (2)$$

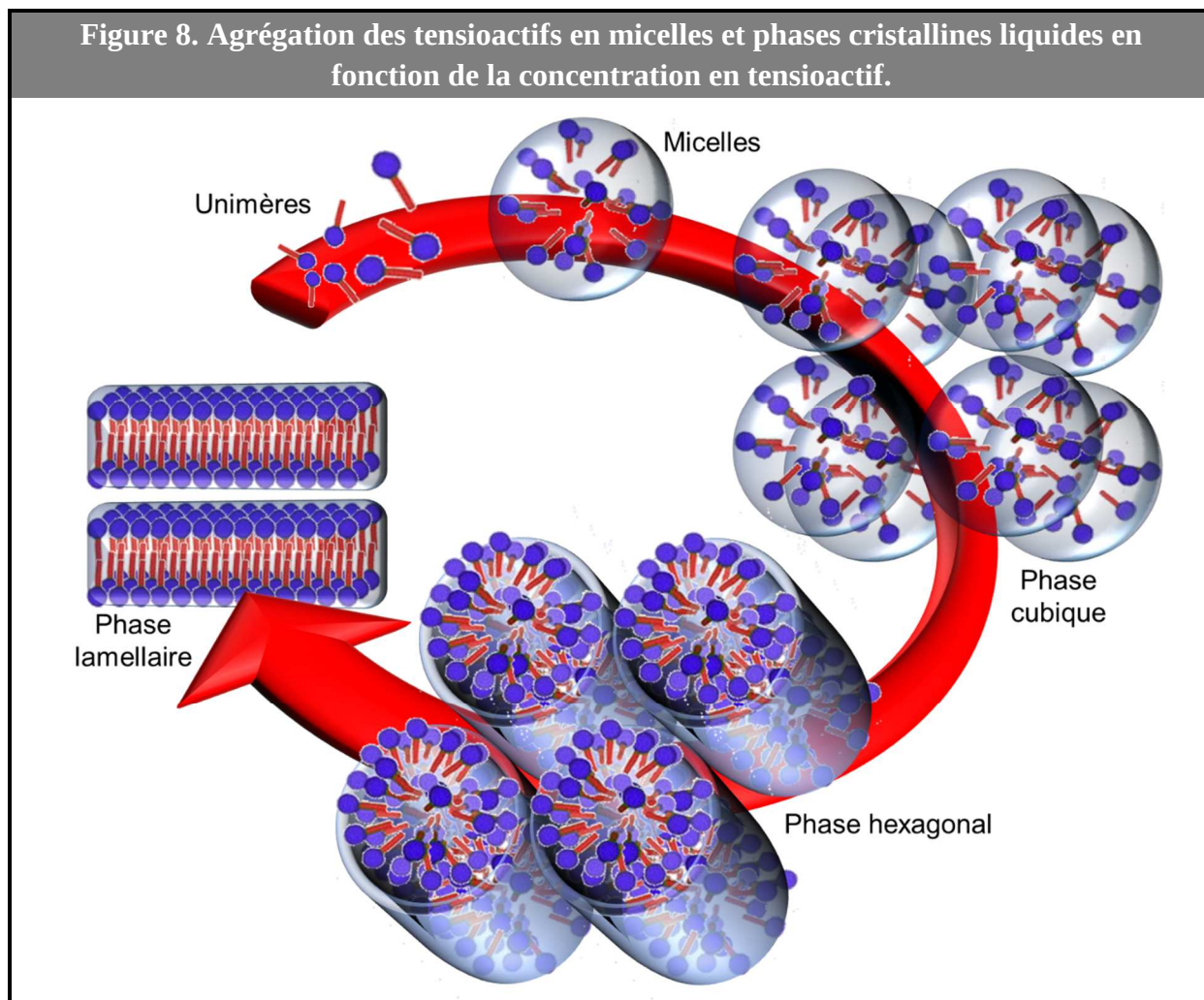
où v_s est le volume de la queue hydrophobe, l_s est la longueur de la chaîne et a_s la surface de la tête polaire du tensioactif. Le Tableau 1 donne la relation entre la valeur du paramètre d'empilement et le type d'agrégat formé. Il est à noter que des phases cristallines liquides peuvent être observées suivant la concentration et la température (Figure 8).

Tableau 1. Relations entre le paramètre d'empilement (PE) et la structure des agrégats en solution aqueuse.				
PE	< 0,33	0,33-0,50	0,5-1,0	1,0
Forme critique du tensioactif				
Structure préférée et représentation schématique	Micelles directes sphériques 	Micelles allongées 	Bicouches flexibles, vésicules 	Bicouches planaires 

Les micelles directes, formées dans l'eau à partir de molécules tensioactives, peuvent être utilisées pour dissoudre des réactifs lipophiles au sein de leurs noyaux hydrophobes conduisant à une concentration plus élevée de réactifs dans la phase aqueuse. Dans ce cas, on parle de micelles gonflées qui sont stable thermodynamiquement comme les microémulsions (elles peuvent d'ailleurs être considérées comme des microémulsions à part entière, voir ci-dessous).³³ Dans ces conditions, on obtient un réacteur micellaire qui permet d'effectuer diverses transformations catalytiques. La vitesse de réaction et la sélectivité s'en trouve améliorées en raison de la concentration localisée de substrats à l'intérieur du noyau micellaire (*i.e.*, grâce à la micro-compartmentation) mais également grâce aux propriétés physico-chimiques de cet environnement qui varient considérablement comparé à celles d'un solvant moléculaire. L'utilisation de micelles dans des systèmes réactifs est une solution très élégante pour remplacer les solvants organiques volatils et nocifs. Cependant, malgré la faible concentration de tensioactif nécessaire pour obtenir des micelles, la quantité de soluté dans ce milieu colloïdal est très faible (quelques molécules tout au plus par micelle). Comme les

³³ D. Langevin, *Annu. Rev. Phys. Chem.* **1992**, 43, 341-369.

réactions catalytiques préparatives nécessitent la solubilisation de quantités importantes de substrat, l'application de ces systèmes s'en trouve alors très réduite.



Pour augmenter la solubilisation des réactifs hydrophobes, les émulsions semblent des milieux particulièrement adaptés. En effet, les émulsions sont des mélanges de deux liquides non miscibles dans lesquels un liquide est dispersé dans l'autre (qui constitue alors la phase continue). La frontière entre ces phases est appelée interface. Par convention, les phases organiques et aqueuses sont notées « H » (pour l'huile) et « E » (pour l'eau). La notation « H/E » ou « huile dans l'eau » indique des émulsions dans lesquelles l'huile est la phase dispersée et l'eau est la phase continue. La notation « E/H » ou « eau dans l'huile », indique les émulsions dans lesquelles l'eau est la phase dispersée et l'huile est la phase externe. Il est à noter que des émulsions multiples sont également possibles : émulsion « eau dans huile dans l'eau » (E/H/E) ou encore « huile dans l'eau dans l'huile » (H/E/H). La nature des émulsions dépend de la fraction volumique des deux phases et du (des) tensioactif(s) utilisé(s). En général, les tensioactifs ont tendance à favoriser la dispersion de la phase dans laquelle ils ne se

dissolvent pas très bien (règle de Bancroft).³⁴ Par exemple, les tensioactifs, qui se dissolvent plus facilement dans l'eau que dans l'huile, tendent à former des émulsions H/E.

Selon la taille des gouttelettes, il existe deux grands types d'émulsions classiques : les macroémulsions (> 400 nm) et les nanoémulsions (< 400 nm).³⁵ Les macroémulsions tendent à avoir un aspect trouble car la taille des gouttelettes est suffisante pour diffuser la lumière qui la traverse : elles apparaissent blanchâtres lorsque la section transversale des gouttelettes est supérieure à 400 nm. Au contraire, les nanoémulsions apparaissent bleuâtres lorsque la section transversale des gouttelettes est comprise entre 100 et 400 nm (effet Tyndall).³⁶ Notons dès à présent que lorsque les dimensions des gouttelettes seront comprises entre 50 et 100 nm, les émulsions paraissent translucides (c'est le cas de microémulsions, voir ci-dessous).

Les émulsions classiques sont intrinsèquement instables et n'ont donc pas tendance à se former spontanément : un apport d'énergie est nécessaire pour les obtenir (*e.g.*, agitation, sonication). Au cours du temps, les émulsions ont tendance à revenir à leurs états stables : elles démixent. Par conséquent, la stabilité d'une émulsion se réfère à sa capacité de résister au changement de ses propriétés dans le temps : on parle de stabilité cinétique. Les types courants d'instabilité sont la floculation, le crémage, la coalescence et le mûrissement d'Ostwald.³⁷ Afin d'éviter cette instabilité ou plutôt de la limiter, on ajoute des agents tensioactifs à ces systèmes. Cependant, la nature même du tensioactif qui est en équilibre permanent entre l'interface eau/huile, l'interface eau/air et le cœur de la solution conduira toujours à une démixtion de phase. Quoiqu'il en soit, leur stabilité peut être suffisante pour effectuer des réactions catalytiques dans de tels systèmes. En effet, l'aire interfaciale est très grande entre les deux solvants non miscibles et la solubilité des substrats hydrophobes est considérablement améliorée par rapport à l'utilisation de micelles gonflées. Dans tous les cas, la taille des gouttelettes doit être optimale de sorte que la vitesse initiale de la réaction soit maximale (Equation 1). Bien évidemment, comme dans le cas des micelles gonflées, la compartimentation des produits permet d'éviter les réactions secondaires. Malgré les nombreux avantages des émulsions comme milieux catalytiques, la formation d'une émulsion « stable » à la fin de la réaction peut compliquer la séparation des produits et la récupération du catalyseur.

En raison de leur similarité apparente, les nanoémulsions qui sont parfois translucides sont fréquemment confondues avec des microémulsions (μ ems). En effet, en raison de leur taille, les

³⁴ W. D. Bancroft, *J.Phys.Chem.***1913**, 17, 501-519.

³⁵ J. M. Gutiérrez, C. González, A. Maestro, I. Solè, C. M. Pey, J. Nolla, *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* **2008**, 13, 245-251.

³⁶ J. Xu, B. Yang, B. Hammouda, *Nanoscale Res. Lett.* **2011**, 6, 274.

³⁷ J. Palanuwech, J. N. Coupland, *Colloids Surf. A* **2003**, 223, 251-262.

µems sont translucides ou transparentes (< 100 nm). Cependant, contrairement aux nanoémulsions translucides, qui nécessitent un apport d'énergie pour les obtenir, les µems se forment spontanément par « solubilisation » d'une phase dans l'autre de polarité opposée : les µems sont donc stables du point de vue de la thermodynamique.³⁸ Bien entendu, ceci n'est rendu possible qu'en présence d'un mélange de tensioactifs, de co-tensioactifs et/ou de co-solvants. Il existe trois types de µems : i) directs (H/E), ii) inversés (E/H), et iii) bicontinues. La classification suivante, qui a été introduite par Winsor, est un moyen relativement simple de les classer.³⁹ Il existe quatre types de systèmes appelés : i) Winsor I (WI) qui est un système biphasique présentant une phase H/E (phase µem) et une phase supérieure organique en excès, ii) Winsor II (WII) qui désigne un système biphasique dans lequel une phase µem du type E/H flotte sur une phase aqueuse en excès, iii) Winsor III (WIII) qui est utilisé pour décrire un système triphasique dans lequel une phase intermédiaire, riche en tensioactifs (phase bicontinue), est formée entre une phase aqueuse et une phase organique en excès, et iv) Winsor IV (WIV) qui peut être considéré comme un système monophasé du type WIII. Un diagramme de phase, « typique » d'un système ternaire tensioactif/eau/huile, est fourni en Figure 9.

Comme précédemment mentionnée, l'utilisation « d'émulsions » en tant que milieu réactionnel, nécessite l'emploi d'un tensioactif qui fournit une émulsion de taille minimale pour une quantité de tensioactif également minimale. Peu importe que l'on parle d'émulsions ou de microémulsions, tout ce que nous voulons, c'est que notre tensioactif soit principalement à l'interface. Tout le tensioactif présent dans l'huile ou dans l'eau est, pour notre usage, complètement gaspillé. Par conséquent, nous avons besoin d'une équation qui réponde à la question suivante : comment obtenir un système proche de « l'état d'équilibre » ? Dans de telles conditions, le paramètre d'empilement est totalement inutile (Equation 2). En effet, on suppose que v_s , a_s et l_s sont des constantes pour un tensioactif donné. Cependant, le comportement des chaînes lipophiles du tensioactif diffère en fonction de la polarité de l'huile : leur comportement sera très différent en présence d'hexane ou du myristate d'isopropyle du fait de la pénétration de l'huile entre les chaînes hydrophobes : le volume de la chaîne lipophile est alors modifié. Par conséquent, le paramètre d'empilement est une variable qui dépend des conditions de formulation : on utilise le paramètre d'empilement effectif (PEE) :

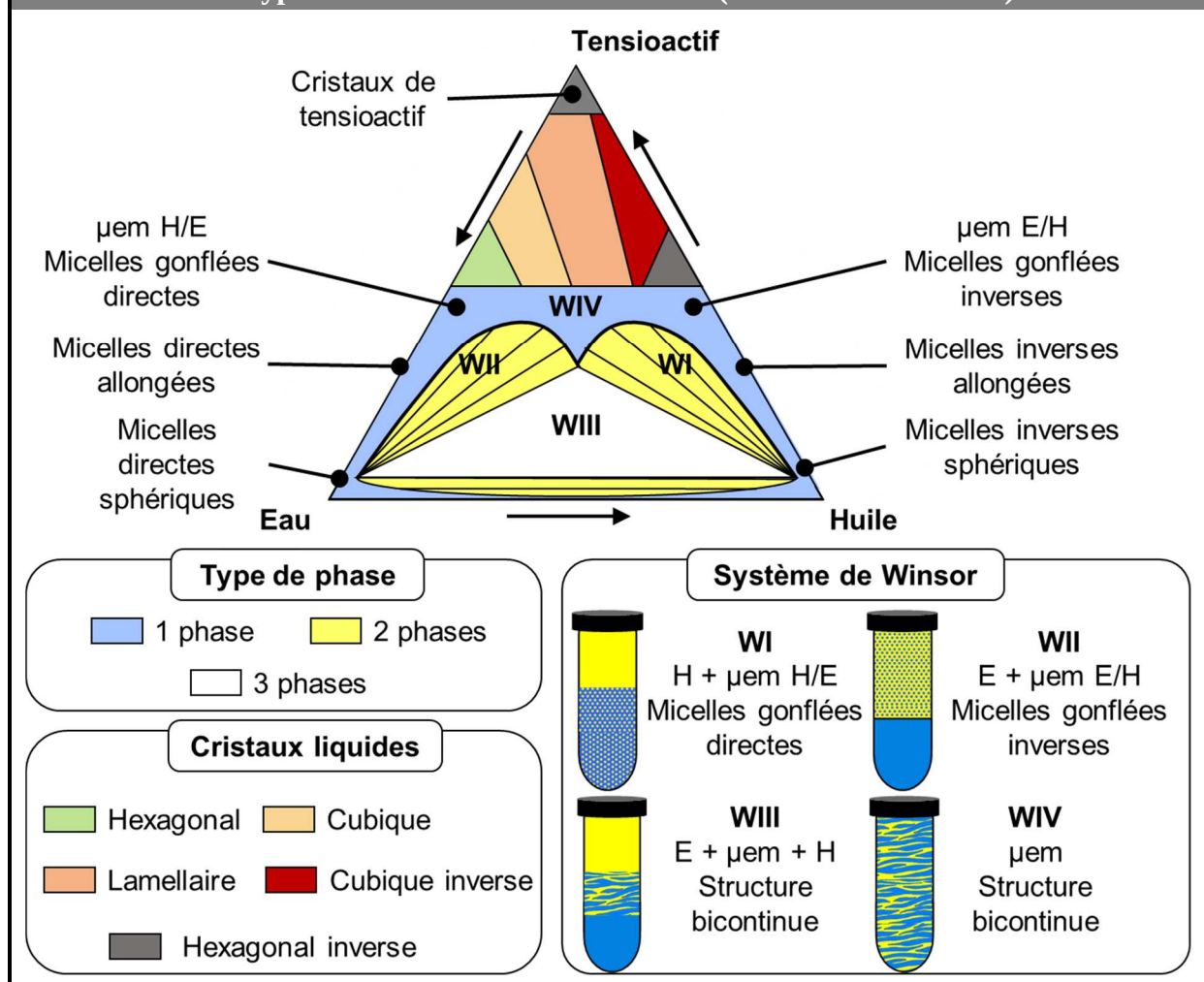
$$PEE = \frac{v_s + \lambda \times v}{(a_s + \lambda \times a) \times l_s} \quad (3)$$

³⁸ D. J. McClements, *Soft Matter* **2012**, 8, 1719-1729.

³⁹ P. A. Winsor, *Trans. Faraday Soc.* **1948**, 44, 376-398.

où v est le volume moléculaire de l'huile, a est la surface par molécule d'huile et λ est le nombre de molécules d'huile par molécule d'agent tensioactif à l'interface. λ est bien définie expérimentalement, puisque le PEE est facile à déterminer et que toutes les autres valeurs de l'équation 3 sont connues. Par conséquent, lorsque PEE est égal à 1, on obtient une μ_{em} de type WIII ou WIV (en fonction de la quantité d'agent tensioactif utilisé) avec une tension superficielle ultra-basse ($\gamma \approx 10^{-4}$ mN/m). Quand $PEE < 1$ et $PEE > 1$, on obtient un système Winsor I et Winsor II, respectivement ($\gamma \approx 10^{-2}$ mN/m). Il est à noter que sous agitation (c'est-à-dire dans des conditions non équilibrées), les systèmes WI et WII forment des macroémulsions du type H/E et E/H, respectivement.

Figure 9. Diagramme de phase schématique des systèmes ternaires tensioactif/eau/huile et des types de microémulsions observées (classification Winsor).



En raison de la grande surface obtenue, les μ_{ems} stables et fluides sont des milieux réactionnels très utiles pour effectuer des réactions catalytiques préparatives. En effet, les « gouttelettes » sont plus grandes que dans les solutions micellaires : la puissance de dissolution

est donc supérieure à celle des solutions micellaires. Logiquement, les systèmes WIV (systèmes monophasés) qui présentent la plus grande surface interfaciale eau/huile, qui favorise grandement le transfert de masse entre les nanodomains et qui compartimentalise les réactifs et les produits devraient être le système de choix. Cependant, dans le système WIV, la concentration de tensioactif requise est plusieurs fois supérieure à celle d'une nanoémulsion translucide (typiquement 15-20% en poids). De plus, l'extraction de produits organiques n'est pas facile en raison de l'absence d'une phase huileuse en excès. Une observation similaire peut être faite pour les systèmes WII. Le problème de l'élimination du tensioactif peut être surmonté par l'utilisation d'un système WIII ou WI afin de faciliter la séparation du produit. En effet, par rapport au système WIV, les μ ems de type WIII nécessitent beaucoup moins de tensioactif (typiquement de 3 à 5% en poids), ils permettent un traitement facile du milieu réactionnel avec le cloisonnement du produit et du catalyseur en deux phases distinctes. Cependant, il est intéressant de noter que la stabilité des μ ems est souvent facilement compromise par dilution, par l'apparition du (ou des) produit(s), par chauffage ou par des changements de pH. En conséquence, la généralisation de ces systèmes catalytiques n'est pas si facile.

En conclusion, tous les milieux réactionnels organisés à base de tensioactifs moléculaires peuvent être très utiles pour effectuer des réactions catalytiques. Cependant, malgré leurs avantages, ils possèdent de nombreux inconvénients (Tableau 2).

Tableau 2. Principales différences entre les solutions micellaires, les microémulsions, les nanoémulsions et les macroémulsions.				
Type	Solutions micellaires	Microémulsions	Nanoémulsions	Macroémulsions
Forme	Sphérique, cylindrique ^a	Sphérique ou bicontinue ^b	Sphérique	
Taille	4-10 nm	5-100 nm	< 400 nm	> 400 nm
Aspect	Transparent	Transparent ou translucide	Bleu opaque ou translucide	Blanc opaque
Stabilité	Thermodynamique		Cinétique	
Séparation	Non ^c		Oui	
Viscosité	Fluide	Fluide	Fluide à visqueux	Visqueux
Solubilité	Très faible	Excellente	Bonne	Faible

^a Selon le paramètre d'empilement. ^b Selon le type de système. ^c En supposant que la composition, le pH, la température et la pression ne changent pas.

1.1.2.2- Systèmes dispersés à base de particules

En lieu et place des agents tensioactifs moléculaires, on peut également utiliser des particules colloïdales qui dans des conditions opératoires correctes permettent l'obtention d'émulsions. Ce phénomène a été décrit pour la première fois par Pickering en 1907,⁴⁰ bien que la première observation ait été faite par Ramsden en 1903.⁴¹ Par conséquent, ce type d'émulsion stabilisée par des particules solides est appelée émulsions de Pickering dans lesquels des particules solides de taille nanométrique permettent la stabilisation de gouttelettes de quelques micromètres de diamètre. Comme dans le cas des tensioactifs, la stabilisation des gouttelettes d'émulsion s'effectue par adsorption de particules solides à la surface des gouttelettes. Cependant, les particules solides n'ont pas besoin d'être amphiphiles : seul un mouillage partiel des particules par l'eau et par l'huile permet l'ancrage des particules à l'interface huile/eau.⁴² D'un point de vue général, l'angle de contact des particules à l'interface, θ (mesuré à travers la phase aqueuse) est caractéristique de la mouillabilité. Suivant la règle empirique de Finkle, si $\theta < 90^\circ$ on obtiendra des émulsions H/E alors que lorsque $\theta > 90^\circ$ des émulsions E/H seront formées.⁴³ En d'autres termes, les particules plus mouillées par l'eau que l'huile stabilisent les émulsions H/E en résidant à l'interface. Bien évidemment, l'effet contraire est observé pour les particules d'avantage mouillées par l'huile que l'eau.

D'autre part, si l'on suppose des particules sphériques, l'énergie de désorption (E_{des}) est liée à la tension interfaciale (γ), au rayon (R) et à l'angle de contact (θ) suivant la relation :

$$E_{\text{des}} = \pi R^2 \gamma (1 - |\cos \theta|)^2 \quad (4)^{44}$$

L'équation 4, pour des particules solides sphériques de 10 nm de rayon avec $\gamma = 50$ mN/m, montrent que les particules sont les plus fortement ancrées à l'interface pour $\theta = 90^\circ$ avec $E_{\text{des}} = 3822$ kT. De part et d'autre de 90° , E_{des} décroît rapidement de telle sorte que pour des conditions extrêmes (lorsque θ tend vers 0 ou 180°) des émulsions instables sont obtenues ($E_{\text{des}} < 10$ kT). Pour cette raison, les émulsions de Pickering les plus stables sont obtenues théoriquement lorsque $\theta = 90^\circ$. Cependant, à cette valeur particulière, la mouillabilité définit la transition entre les émulsions H/E et E/H. Ainsi, aucune émulsion stable ne peut être obtenue lorsque $\theta = 90^\circ$ car la courbure est proche de zéro. On observe seulement un comportement

⁴⁰ S. U. Pickering, *J. Chem. Soc. Trans.* **1907**, 91, 2001-2021.

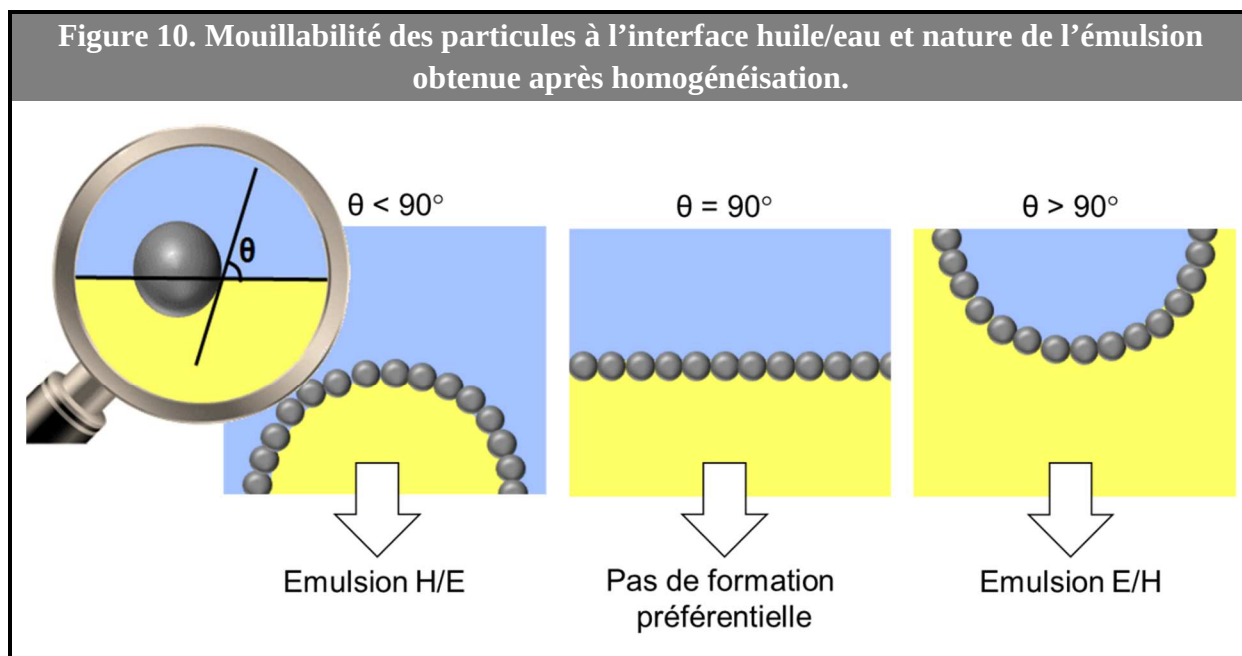
⁴¹ W. Ramsden, *Proc. Roy. Soc. London Ser. A* **1903**, 70, 156-164.

⁴² Y. Chevalier, M.-A. Bolzinger, *Colloid Surf. A* **2013**, 439, 23-34.

⁴³ P. Finkle, H. D. Draper, J. H. Hildebrand, *J. Am. Chem. Soc.* **1923**, 45, 2780-2788.

⁴⁴ S. Levine, B. D. Bowen, S. J. Partridge, *Colloids Surf.* **1989**, 38, 325-343.

« bipolaire » (Figure 10).⁴⁵ Il est à noter que les molécules tensioactives à cet état équilibré ne sont également pas capables de stabiliser des émulsions classiques.⁴⁶ En effet, seuls des μ ems sont obtenus à cet état équilibré (voir ci-dessus).



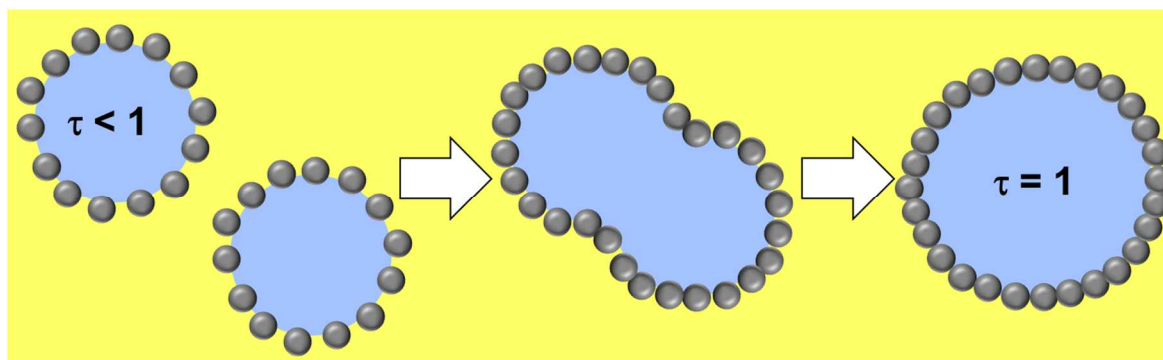
Contrairement à un agent tensioactif moléculaire, quand θ tend vers 90° , la désorption des particules de l'interface est impossible sans l'utilisation de forces extrinsèques (voir ci-dessous). Dans de telles conditions, le recouvrement de la surface par des particules solides agit principalement contre la coalescence. De plus, il convient de noter que la stabilisation des émulsions de Pickering est également favorisée par l'apparition de forces inter-particules (capillaire, dispersion, électrostatique, *etc.*). En conséquence, la coalescence devient très limitée. Par exemple, si l'énergie requise pour former l'émulsion de Pickering (agitation) est trop importante, la couverture de surface (τ , proportion de l'interface huile/eau couverte par les particules) est partielle (*i.e.*, $\tau < 1$). Dans cette condition, les gouttelettes coalescent jusqu'à obtenir une monocouche compacte (*i.e.*, $\tau = 1$, Figure 11). Cette coalescence limitée est observée immédiatement après l'émulsification. Cependant, il est intéressant de noter que la déstabilisation de l'émulsion peut être produite « à la demande » avec l'utilisation de stimuli externes appropriés (centrifugation, dilution, variation de pH, de température ou de force ionique).⁴⁷

⁴⁵ M. Destribats, S. Gineste, E. Laurichesse, H. Tanner, F. Leal-Calderon, V. Héroguez V. Schmitt, *Langmuir* **2014**, 30, 9313-9326.

⁴⁶ A. Kabalnov, H. Wennerstroem, *Langmuir* **1996**, 12, 276-292.

⁴⁷ F. Leal-Calderon, V. Schmitt, *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* **2008**, 13, 217-227.

Figure 11. Représentation schématisée du processus de coalescence limitée dans une émulsion E/H conduisant à des gouttelettes plus stables avec une couverture de surface plus dense.



1.1.2.3- Conclusion

Les milieux biphasiques structurés répondent aux principes de la chimie « verte » (efficacité énergétique, solvants plus sûrs, *etc.*).⁴⁸ Leur élaboration nécessite l'utilisation d'agents tensioactifs ou de particules qui s'auto-assemblent spontanément permettant ainsi la stabilisation d'entités colloïdales, typiquement micelles, microémulsions et émulsions.⁴⁹ De tels milieux réactionnels nano- et microstructurés présentent de nombreux avantages par rapport aux systèmes biphasiques utilisant des catalyseurs de transfert de phase (notamment l'absence totale de partition).⁵⁰ Ils permettent une co-solubilisation des espèces hydrophiles et hydrophobes à des échelles nano- et micrométriques, créant ainsi de grandes interfaces entre les espèces réactives. Ceci implique des conséquences particulièrement favorables pour les réactions catalytiques : une meilleure performance catalytique, une cinétique et un taux de conversion plus élevés et de meilleures sélectivités dues à la compartimentation.

Cependant, la plupart des systèmes impliquant des tensioactifs moléculaires ne sont pas très pertinents dans le contexte de la chimie « verte ». En effet, les tensioactifs moléculaires typiquement utilisés pour la stabilisation d'émulsions sont principalement pétro-sourcés tout au moins partiellement. A ce titre, ils augmentent l'impact environnemental et l'empreinte carbone de ces milieux réactionnels. Par exemple, les tensioactifs non ioniques sont synthétisés par condensation d'oxyde d'éthylène (réactif carginogène et obtenu à partir de l'oxydation de l'éthylène) sur des alcools gras (obtenus par hydroformylation d'oléfines grasses puis

⁴⁸ I. Rico-Lattes, E. Perez, S. Franceschi-Messant, A. Lattes, *C. R. Chimie* **2011**, 14, 700-715.

⁴⁹ a) J. H. Fendler, E. J. Fendler, *Catalysis in micellar and macromolecular systems*. Academic Press, New York, Etats-Unis, **1975**. b) M. A. López-Quintela, C. Tojo, M. C. Blanco, L. García Rio, J. R. Leis, *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* **2004**, 9, 264-278.

⁵⁰ M.-J. Schwuger, K. Stickdorn, R. Schomaecker, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 849-864.

réduction). De plus, certains tensioactifs communs sont également nocifs pour l'environnement, en particulier pour les organismes aquatiques, et leur biodégradabilité partielle est également problématique dans certains cas.⁵¹ Comme on les utilise généralement en mélange, afin d'obtenir les émulsions les plus « stables » possibles, une augmentation de l'écotoxicité est bien souvent observée en raison de dommages cumulatifs. Finalement, une véritable déstabilisation se produit avec le temps. Cette déstabilisation peut être accélérée avec la température ou l'apparition du produit au cours d'une transformation catalytique. Sur la base de ces observations, les tensioactifs moléculaires ne sont manifestement pas très compatibles avec le concept de chimie « verte ».

Heureusement, comme les émulsions de Pickering conservent les propriétés « basiques » des émulsions traditionnelles stabilisées par des tensioactifs moléculaires, les émulsions classiques peuvent être facilement substituées par des émulsions stabilisées par des particules solides en tant que milieu réactionnel. Les émulsions de Pickering possèdent alors un certain nombre d'avantages par rapport aux systèmes à base de tensioactifs : *i*) stabilité améliorée (coalescence limitée), *ii*) récupération améliorée et *iii*) meilleur respect de l'environnement. La résistance élevée à la coalescence est l'un des avantages majeurs des émulsions de Pickering. La déstabilisation produite « à la demande » est également capitale dans le cadre d'une application en catalyse. Nous avons donc choisi d'utiliser les émulsions de Pickering comme systèmes ultra-dispersés afin d'effectuer des réactions catalytiques. On peut déjà entrevoir que l'utilisation de particules jouant à la fois le rôle d'émulsifiant et de catalyseur pourrait représenter un avantage additionnel à ce type de système qui permet d'utiliser un mélange huile/eau où l'huile peut directement être le substrat lorsque ce dernier est liquide. Cependant, il nous reste à trouver une réaction catalytique hautement compatible avec les principes de la chimie « verte ».

1.1.3- Oxydation et chimie « verte »

La chimie « verte » est un concept philosophique qui met l'accent sur la conception de réactions dont l'impact est neutre vis-à-vis de l'environnement. Ainsi, il existe actuellement une recherche croissante et très active dans ce domaine. Pour ce faire, les transformations chimiques doivent avoir autant que possible les propriétés suivantes : *i*) utiliser des matières premières renouvelables, *ii*) être aussi sélectif que possible, *iii*) tous les atomes dans les réactifs

⁵¹ D. R. Karsa, M. R. Porter, Eds., *Biodegradability of Surfactants*, Blackies Academic & Professional, Glasgow, Royaume-Uni, 1995.

doivent se retrouver dans les produits, bien que l'expulsion d'eau puisse être acceptable, iv) fonctionner dans des conditions douces (température et pression ambiantes), v) tolérer la présence d'air, vi) ne pas produire de déchets ou de sous-produits, vii) opérer avec un catalyseur et viii) avoir un procédé de séparation simple du catalyseur et du (ou des) produit(s). Pour minimiser les déchets dans la fabrication chimique, l'utilisation de catalyseur sélectif et à durée de vie longue est une solution éprouvée.²⁴ Malheureusement, l'utilisation de catalyseurs homogènes ne facilite pas toujours la récupération du catalyseur excepté dans le cas des systèmes biphasiques.

D'autre part, l'oxydation des composés organiques est un outil de base en chimie pour obtenir la formation d'alcools, de diols, d'aldéhydes, de cétones, d'acides carboxyliques qui ont une valeur élevée pour l'industrie chimique.⁵² Cependant, les réactions d'oxydation sont l'une des transformations les plus problématiques dans le contexte de la chimie « verte ». En effet, les oxydants classiques comprennent, entre autres, NaBO_3 ,⁵³ NaClO ,⁵⁴ KHSO_5 ,⁵⁵ HNO_3 ,⁵⁶ KMnO_4 ,⁵⁷ RuO_4 ,⁵⁸ $\text{CF}_3\text{CO}_3\text{H}$,⁵⁹ et le dioxirane.⁶⁰ Or, la plupart de ces réactifs ne sont pas satisfaisants pour des synthèses à moyenne et grande échelle en raison de la faible teneur en oxygène « efficace », de la formation de co-produits défavorables à l'environnement et de leurs coûts élevés. Une solution écologique et compatible avec des procédés catalytiques propres est l'utilisation d'oxydants respectueux de l'environnement (par exemple, le dioxygène, l'oxygène et le peroxyde d'hydrogène, H_2O_2).⁶¹ Néanmoins, on préfère utiliser H_2O_2 car il est moins compliqué à manipuler que le dioxygène gazeux à l'échelle industrielle.⁶² En outre, les solutions aqueuses de H_2O_2 de concentration < 60% sont des oxydants idéaux compte tenu d'une teneur efficace en oxygène aussi élevée que 47%, de la propreté du système qui ne produit que de l'eau lors de la réaction, de la sécurité du stockage, du faible coût de production et de transport. Dans

⁵² J-E. Bäckvall, *Modern Oxidation Methods*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2004**.

⁵³ A. Mckillop, J. A. Tarbin, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 1505-1508.

⁵⁴ J. M. Khurana, A. K. Panda, A. Ray, A. Gogia, *Org. Prep. Proc.* **1996**, 28, 234-237.

⁵⁵ R. J. Kennedy, A. M. Stock, *J. Org. Chem.* **1960**, 25, 1901-1906

⁵⁶ D. W. Goheen, C. F. Bennett, *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 1331-1333.

⁵⁷ a) E. Rosenlew, *Chem. Ber.* **1906**, 39, 2202. b) R. M. Acheson, *J. Chem. Soc.* **1956**, 4232-4237.

⁵⁸ C. Djerassi, R. R. Engle, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 3838-3840.

⁵⁹ C. G. Venier, T. G. Squires, Y.-Y. Chen, G. P. Hussmann, J. C. Shei, B. F. Smith, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 3773-3774.

⁶⁰ P. Bovicelli, P. Lupattelli, E. Mincione, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2182-2184.

⁶¹ R. A. Sheldon, I. W. C. E. Arends, G. J. ten Brinks, A. Dijkman, *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 774-781.

⁶² a) M. Andrea, M. Alessandra, A. Rossano, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 3811-3836. b) R. Noyori, M. Aoki, K. Sato, *Chem. Comm.* **2003**, 1977-1986. c) A. Goti, F. Cardona, "Hydrogen Peroxide in Green Oxidation Reactions: Recent Catalytic Processes" in *Green Chemical reactions*, P. Tundo, V. Esposito, Eds., Springer, Dordrecht, Pays-Bas, **2008**, pp. 191-212.

ce contexte, l'oxydation catalytique en milieu biphasique aqueux basée sur l'utilisation de H_2O_2 est bénigne sur le plan environnemental.

Les catalyseurs principaux d'oxydation homogène sont principalement basés sur les métaux des groupes 5A, 5B, 6A, et 6B, incluant notamment l'utilisation de divers catalyseurs « hydrosolubles » à base de tungstène ou de molybdène tels que H_2MO_4 ,⁶³ Na_2MO_4 ,⁶⁴ et $\text{H}_3\text{PM}_{12}\text{O}_{40}$ avec $\text{M} = \text{W}$ ou Mo .⁶⁵ Ces anions, en présence de H_2O_2 et en fonction du pH, produisent de l'oxygène singulet ($^1\text{O}_2$) ou des peroxométallates. Cependant, avec MoO_4^{2-} ou WO_4^{2-} , l'oxydation des substrats hydrophobes par H_2O_2 se produit dans des conditions biphasiques et la conversion reste faible. En effet, le $^1\text{O}_2$, généré dans la phase aqueuse à partir du système $\text{H}_2\text{O}_2/\text{MoO}_4^{2-}$ (rendement = 100%), est rapidement désactivé par les molécules d'eau avant d'atteindre le substrat dans la phase organique (le temps de demi-vie de $^1\text{O}_2$ dans $\text{H}_2\text{O} \approx 3 \mu\text{s}$). Pour Na_2WO_4 , qui est un meilleur catalyseur d'époxydation en milieu acide, la conversion dépend de la solubilité de l'espèce peroxo dans la phase organique. Ce type de systèmes biphasiques entraîne donc une diminution de l'activité du catalyseur en raison de la compartimentation des substrats hydrophobes (alcènes, sulfures, alcools à longues chaînes hydrocarbonées, acides gras, esters, *etc.*), du catalyseur et de l'eau oxygénée dans deux phases totalement non miscibles. Afin d'obtenir des conversions élevées, le milieu réactionnel doit être vigoureusement agité et chauffé pour créer une zone de contact satisfaisante entre les espèces antagonistes. Cependant, la consommation d'énergie diminue l'intérêt environnemental de ces systèmes catalytiques à base de H_2O_2 . Pour stimuler la réactivité des réactifs non miscibles, l'utilisation de catalyseurs de transfert de phase ou l'utilisation de milieux réactionnels structurés peuvent être envisagés. Dans les sous sections suivantes, les systèmes biphasiques qui utilisent des catalyseurs de transfert de phase ou des milieux réactionnels structurés sont illustrés par certaines références tirées de la littérature. Cependant, il convient de mentionner que pour des raisons de clarté, seuls quelques exemples typiques et historiques sont rapportés.

1.1.3.1- Systèmes d'oxydation catalytique avec catalyseurs de transfert de phase

En 1983, Venturello et collaborateurs ont publié que l'association de Na_2WO_4 et H_3PO_4 fournissait un système catalytique très avantageux pour effectuer l'époxydation de diverses oléfines (1-octène, 1-dodécène, chlorure d'allyle, styrène, α -méthylstyrène et cyclohexène).⁶⁶

⁶³ H. S. Schultz, H. B. Freyermuth, S. R. Buc, *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 1140-1142.

⁶⁴ K. Sato, M. Hyodo, M. Aoki, X.-Q. Zheng, R. Noyori, *Tetrahedron* **2001**, 57, 2469-2476.

⁶⁵ I. V. Kozhevnikov, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 171-198.

⁶⁶ C. Venturello, E. Alneri, M. Ricci, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 3831-3833.

L'époxydation a été conduite dans un système biphasique à base de 1,2-dichloroéthane ou de benzène combiné avec de l'eau. Il est à noter que l'association de Na_2WO_4 , H_3PO_4 et H_2O_2 permet la génération *in-situ* de l'espèce active : le complexe $[\text{PO}_4\{\text{WO}(\text{O}_2)_2\}_4]^{3-}$ (appelé catalyseur de Venturello). Cependant, pour obtenir des activités catalytiques satisfaisantes, la réaction a été réalisée en présence d'un catalyseur de transfert de phase : un sel de chlorure d'ammonium quaternaire (Aliquat, un mélange de chaînes tri- C_8 et tri- C_{10} avec prédominance des chaînes en C_8). Ce système catalytique fonctionne, pour tous les substrats testés, avec de bons rendements (jusqu'à 87%) et des sélectivités élevées (jusqu'à 90%). En 1988, Ishii *et al.* ont proposé d'oxyder des oléfines, des alcools et des diols en utilisant des catalyseurs de type polyoxométallates (POM) en milieu biphasique.⁶⁷ Par définition, les POMs sont des anions polyatomiques qui se composent d'au moins trois oxyanions de métal de transition reliés entre eux par des atomes d'oxygène partagés pour former une structure tridimensionnelle fermée. L'utilisation du phosphotungstate, $[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]^{3-}$, dans un mélange chloroforme/eau et en présence du chlorure de cétypyridinium permet d'obtenir un transfert de matière efficace (rendement jusqu'à 80%). Bien que ces deux systèmes soient particulièrement intéressants, un excès de substrat est nécessaire afin de limiter les réactions secondaires. De plus, l'utilisation de solvants toxiques diminue les avantages environnementaux et économiques de ces systèmes.

Pour résoudre ces inconvénients, Sato *et al.* ont développé un système catalytique (Na_2WO_4 , $[\text{CH}_3(n\text{-C}_8\text{H}_{17})_3\text{N}][\text{HSO}_4]$ et $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{PO}_3\text{H}_2$) n'utilisant pas de solvant organique (le substrat constitue directement la phase organique).⁶⁸ Bien que le système catalytique soit efficace dans des conditions exemptes d'halogénure, il échoue lors de la formation d'époxydes sensibles aux acides (*e.g.*, le styrène). En effet, le 2-phényloxirane obtenu à partir de l'oxydation du styrène est décomposé en diol en raison de sa relativement grande affinité pour la phase aqueuse : la sélectivité en époxyde n'est que de 67% dans les meilleures conditions expérimentales.⁶⁹ En revanche, la sélectivité en époxyde est améliorée lors de l'oxydation du *p*-*t*-butyl- et du *p*-nonylstyrène (80 et 96%, respectivement) car les époxydes produits sont plus hydrophobes.

Il ressort clairement de ces résultats qu'un système biphasique catalytique aqueux en présence de catalyseurs de transfert de phase présente un intérêt potentiel pour obtenir des réactions d'oxydation écologiques. Cependant, il reste encore beaucoup à faire, car la plupart de ces procédés exigent l'emploi de solvants organiques toxiques. Des recherches plus récentes

⁶⁷ Y. Ishii, K. Yamawaki, T. Ura, H. Yamada, T. Yoshida, M. Ogawa, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 3587-3593.

⁶⁸ K. Sato, M. Aoki, M. Ogawa, T. Hashimoyto, R. Noyori, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 8310-8311.

⁶⁹ K. Sato, M. Aoki, M. Ogawa, T. Hashimoyto, D. Panyella, R. Noyori, *Bull. Chem. Soc.* **1997**, 70, 905-915.

suggèrent que l'oxydation biphasique peut être réalisée dans un système sans solvant organique et/ou sans halogène.⁷⁰ Malheureusement, malgré les nombreux avantages de la catalyse par transfert de phase, certaines limitations existent. La récupération du catalyseur de transfert de phase est souvent problématique en raison de sa présence à la fois dans la phase organique et dans la phase aqueuse. Un moyen de contourner cet inconvénient consiste à compartimenter le catalyseur et les produits dans deux phases non miscibles.

1.1.3.2- Systèmes d'oxydation catalytique en milieu ultra-dispersé

La première publication portant sur les concepts de « catalyseur amphiphile pour l'oxydation » a été publiée en 1982 par Shinkai *et al.*⁷¹ Dans cet article, l'oxydation aérobie de la benzylamine par des flavines amphiphiles (3-méthyl-10-dodécylisoalloxazine et 3-méthyl-10-dodécyl-5-déazaisoalloxazine) a été réalisée dans des micelles de dodécylsulfate de sodium (SDS). Les résultats prouvent que les micelles de SDS se « lient » avec les flavines amphiphiles. L'ensemble agit alors comme un nano-réacteur catalytique. En effet, l'expérience témoin, réalisée avec un système structuré (présence de micelles de SDS) assisté cette fois par des flavines non amphiphiles (3-méthyl-10-éthylisoalloxazine et 3-méthyl-10-éthyl-5-déazaisoalloxazine), montre une réduction de l'activité catalytique d'un facteur 6. Comme les flavines amphiphiles et les molécules de SDS ont permis la formation de micelles mixtes, une augmentation considérable de l'activité catalytique est obtenue en raison de la proximité du substrat et du catalyseur. Cependant, afin de contrôler pleinement les fonctionnalités de ces milieux organisés, une compréhension complète de la physico-chimie de ces systèmes est nécessaire.

Depuis cette première publication, de nombreux systèmes catalytiques combinant un tensioactif cationique et un contre-ion catalytique ont vu le jour. L'exemple, le plus abouti est, sans nul doute, celui développé dans notre laboratoire. En effet, la conception de tensioactifs parfaitement équilibrés peut permettre l'obtention de microémulsions de type WIII en présence d'eau et d'un solvant approprié. Ainsi, le molybdate de diméthylidioctylammonium, $[\text{DiC}_8]_2[\text{MoO}_4]$, se comporte comme un « tensioactif catalytique équilibré » fournissant un tel système en présence de benzène ou d'acétate de *tert*-butyle sans avoir recours à des co-tensioactifs ou à des électrolytes.⁷² La peroxydation préparatoire de l' α -terpinène et du 1,4,5-

⁷⁰ a) K. Sato, M. Aoki, J. Takagi, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12386-12387. b) Y. Usui, K. Sato, *Green Chem.* **2003**, *5*, 373-375. c) K. Sato, M. Aoki, R. Noyori, *Science* **1998**, *281*, 1646-1647.

⁷¹ S. Shinkai, A. Harada, O. Manabe, F. Yoneda, *Rep. Fac. Eng. Nagasaki Univ.* **1982**, *19*, 109-111.

⁷² V. Nardello-Rataj, L. Caron, C. Borde, J.-M. Aubry, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14914-14915.

triméthylnaphtalène se déroule à des vitesses compétitives avec une séparation facile du produit. D'autres systèmes triphasiques ont été rapportés pour des réactions d'époxydation et d'oxydation dans des conditions douces. Par exemple, l'utilisation de tungstate de dodécyldiméthylammonium, $[\text{DiC}_{10}]_2[\text{WO}_4]$, en présence dihydrogénophosphate et d'hydrogénosulfate de diméthyldioctylammonium, $[\text{DiC}_8][\text{H}_2\text{PO}_4]$ et $[\text{DiC}_8][\text{HSO}_4]$, de toluène et d'eau, permet l'obtention d'une microémulsion triphasique à 50°C.⁷³ Les performances catalytiques élevées étant attribuées non seulement au milieu réactionnel structuré, favorisant la compartimentation et le transfert des réactifs et des produits et limitant la formation de diol, mais également au milieu acide obtenu principalement avec le $[\text{DiC}_8][\text{HSO}_4]$ (pH 2-3) qui, en combinaison avec le $[\text{DiC}_8][\text{H}_2\text{PO}_4]$, permet la formation de plusieurs complexes oxodiperoxo en présence de H_2O_2 , notamment l'espèce de Venturello, $[\text{PO}_4\{\text{WO}(\text{O}_2)_2\}_4]^{3-}$.

L'espèce de Venturello pouvant également être obtenue par la décomposition des POMs à base de tungstène en présence de H_2O_2 ,⁷⁴ des POMs intrinsèquement amphiphiles ont été préparés permettant la génération d'émulsions stables. Deux stratégies principales ont été explorées dans la littérature pour augmenter les propriétés hydrophobes des POMs. La première stratégie englobe la préparation d'anions POMs liés de manière non covalente avec un ou plusieurs tensioactif(s) cationique(s). Les catalyseurs auto-assemblés se répartissent alors uniformément à la surface des gouttelettes de l'émulsion et se comportent comme des catalyseurs homogènes. En utilisant une telle approche, Li et ses collègues ont rapporté que le catalyseur $[\pi\text{-C}_5\text{H}_5\text{N}(\text{CH}_2)_{15}\text{CH}_3]_3[\text{PW}_4\text{O}_{16}]$ permet d'effectuer l'oxydation du cyclohexène en milieu biphasique ($\text{H}_2\text{O}_2\text{-H}_2\text{O}/\text{CHCl}_3$).⁷⁵ Le mécanisme catalytique impliquant tout d'abord la dégradation du catalyseur en des espèces plus petites, $[(\text{PO}_4)\{\text{WO}(\text{O}_2)_2\}_4]^{3-}$, soluble dans le chloroforme. L'oxygène actif de l'unité $[\text{W}_2\text{O}_2(\text{O}_2)_4]$ réagit avec l'oléfine pour générer un époxyde. A la fin de la réaction, après consommation complète de H_2O_2 , le composé initial a été régénéré et précipité à partir de la solution réactionnelle. D'autres études menées par la même équipe sur les propriétés d'émulsification de divers $[\text{Q}]_3[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]$ (Q = cations ammonium quaternaire) ont révélé que, selon la structure Q, des émulsions stables pouvaient être obtenues par assemblage interfaciale.⁷⁶ En particulier, le $[(\text{C}_{18}\text{H}_{37})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2]_3[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]$ présente une sélectivité et une activité remarquables dans l'oxydation de divers substrats en raison de la formation d'une émulsion stable durant la réaction. Le catalyseur peut être séparé

⁷³ M. Fressancourt-Collinet, B. Hong, L. Leclercq, P. L. Alsters, J.-M. Aubry, V. Nardello-Rataj, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 409-420.

⁷⁴ B. S. Lane, K. Burgess, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2457-2473.

⁷⁵ J. Gao, Y. Chen, B. Han, Z. Feng, C. Li, N. Zhou, S. Gao, Z. Xi, *J. Mol. Catal. A* **2004**, 210, 197-204.

⁷⁶ C. Li, J. Gao, Z. Jiang, S. Wang, H. Lu, Y. Yang, F. Jing, *Top. Catal.* **2005**, 35, 169-175.

et recyclé par centrifugation. La deuxième stratégie repose sur la synthèse d'agents tensioactifs amphiphiles hybrides dans lesquels le POM est utilisé comme tête polaire. En utilisant cette approche, Liu *et al.* ont greffé des chaînes alkyles à longue chaîne hydrocarbonée sur des POMs à base d'hexavanadate donnant accès à des émulsions E/H.⁷⁷ Ce système a été utilisé pour des réactions de désulfuration qui présente des taux de conversion significativement amélioré en raison du contact amélioré entre le catalyseur et les réactifs.

1.1.3.3- Conclusion

Il est extrêmement clair à la vue de ces quelques résultats, issus de la littérature, que les réactions d'oxydation utilisant H_2O_2 comme agent oxydant constituent une approche particulièrement utile dans le cadre de la chimie « verte ». De plus, ces réactions peuvent être facilement catalysées par de nombreux métaux. Cependant, la compartimentalisation des réactifs et du catalyseur dans deux phases de polarité opposée nécessite l'emploi d'agents de transfert de matière ou de tensioactifs moléculaires. Si l'usage de catalyseur de transfert de phase ne constitue pas une solution envisageable dans le cadre de la chimie « verte », la polyvalence et la facilité de l'assemblage entre les tensioactifs cationiques et les catalyseurs anioniques pour obtenir des systèmes ultra-dispersés ont abouti à des développements remarquables dans les réactions d'oxydation, combinant à la fois des excellentes activités catalytiques avec une séparation et une récupération facile du produit et du catalyseur. Malheureusement, les systèmes ultra-dispersés utilisant des tensioactifs moléculaires présentent également de sérieux défauts. En effet, bien que les systèmes stabilisés par des tensioactifs permettent d'augmenter la zone de contact entre les réactifs hydrophiles et hydrophobes aux nano- et micro-échelles, ils nécessitent l'utilisation d'amphiphiles synthétiques (principalement pétro-sourcés) et la récupération du produit et du catalyseur est habituellement difficile. On peut surmonter cette situation en recourant aux systèmes de μ em multiphasiques : type Winsor I ou Winsor III. Cependant, les μ ems ne sont pas généralisables et des additifs doivent souvent être utilisés pour étendre leurs applications (co-surfactants, électrolytes). Nous nous sommes donc orientés vers l'utilisation des émulsions de Pickering comme milieux réactionnels pour l'oxydation catalytique. Malgré le grand nombre de catalyseurs permettant d'effectuer de telles transformations, les polyoxométallates ont été retenus comme catalyseur pour notre étude. Ce choix étant justifié à la fois par leurs affinités pour la phase aqueuse et par leurs flexibilités structurales.

⁷⁷ P. Yin, J. Wang, Z. Xiao, P. Wu, Y. Wei, T. Liu, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 9174-9178.

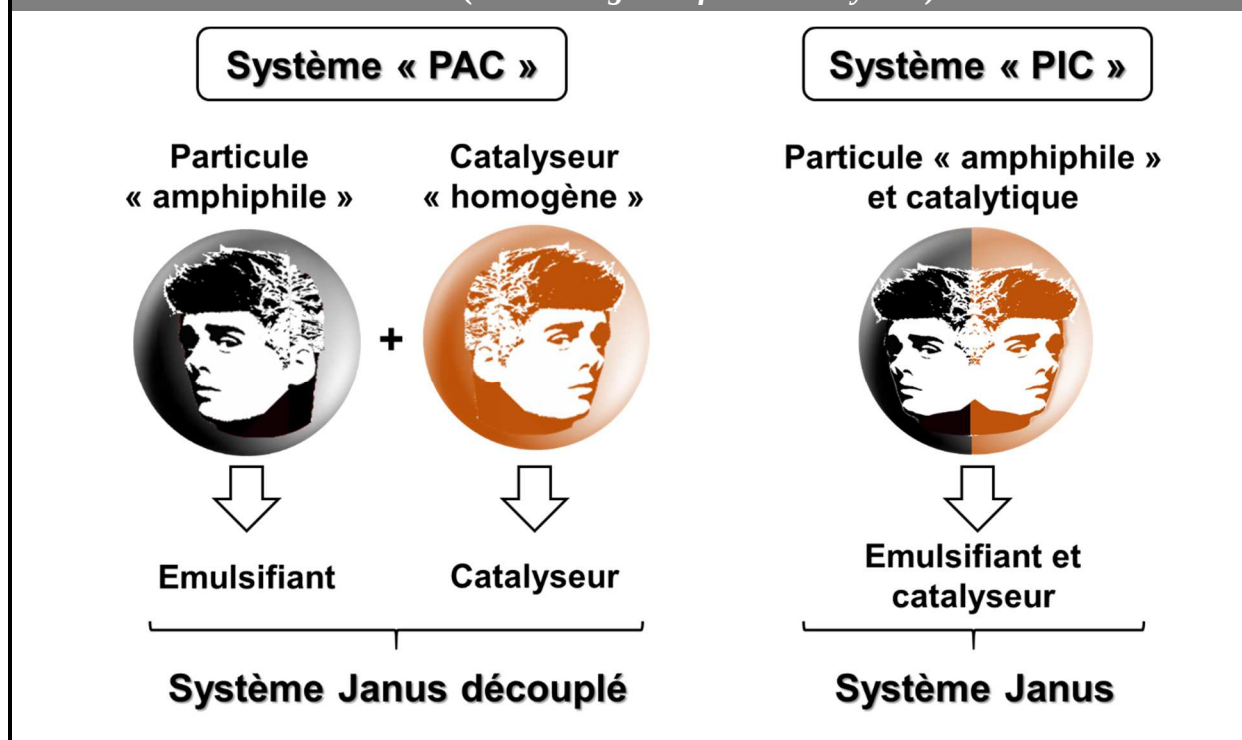
1.1.4- Justification de l'intérêt des émulsions de Pickering pour la catalyse

Au cours des deux dernières décennies, le développement de réactions catalytiques sans solvant ont connues un intérêt majeur dans le contexte de la chimie « verte ». Les réactions liquide-liquide sont couramment réalisées dans des réacteurs à cuve agités mécaniquement agissant en mode discontinu, semi-discontinu ou continu. Malheureusement, l'un des principaux inconvénients des réacteurs à agitation est un mélange non homogène, conduisant à une limitation du transfert de masse. Les tensioactifs sont souvent nécessaires pour favoriser le contact liquide/liquide (L/L) et distribuer le catalyseur entre les phases, augmentant l'impact environnemental et l'empreinte carbone de ces procédés. Notons qu'ils fournissent également un obstacle majeur pour la séparation des produits et du catalyseur lorsqu'une émulsion stable est obtenue en fin de réaction. Dans ce contexte, on peut imaginer des systèmes où les tensioactifs sont substitués par des particules solides : les émulsions de Pickering. Deux types de systèmes peuvent alors être obtenus.⁷⁸ Le premier est basé sur l'utilisation de nanoparticules, sans propriétés catalytiques intrinsèques, qui servent uniquement à stabiliser l'émulsion. La réaction catalytique étant, dans ce cas, effectuée par un catalyseur homogène. On parle alors de système « PAC » pour « *Pickering-Assisted Catalysis* » (Figure 12). Les réactions peuvent alors se dérouler à des vitesses compétitives avec une séparation de phase facile par filtration, centrifugation ou par transition de phase avec la température. Cependant, la catalyse hétérogène est préférée à la catalyse homogène en raison de sa facilité de manipulation, de son traitement simple et de sa régénérabilité. Malgré leur simplicité, les catalyseurs hétérogènes sont généralement moins efficaces que leurs homologues homogènes. Pour surmonter cette limitation, des catalyseurs nanométriques ont été introduits, car ils sont dotés d'une surface plus importante. Si ces catalyseurs nanométriques sont capables de stabiliser des émulsions de Pickering, on obtient des milieux catalytiques très élégants où les particules se comportent de façon concomitante comme émulsifiants et catalyseurs. On parle alors de système « PIC » pour « *Pickering Interfacial Catalysis* » qui permet l'obtention de nouvelles plates-formes pour la conception de systèmes catalytiques biphasiques efficaces. Ils offrent une grande interface eau/huile tout en combinant l'avantage de la catalyse homogène et hétérogène sans leurs inconvénients (par exemple, la lixiviation du catalyseur ou le temps de démixtion long). Il est important de noter que des exemples de particules amphiphiles catalytiques pour effectuer des réactions biphasiques sont disponibles dans la littérature. Malheureusement, dans la plupart des

⁷⁸ M. Pera-Titus, L. Leclercq, J.-M. Clacens, F. De Campo, V. Nardello-Rataj, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 2006-2021.

cas, il n'y a pas de localisation claire des particules dans le système réactionnel, ce qui rend a priori difficile l'identification d'un effet « PIC ».⁷⁹ Le premier exemple d'un système « PIC » établissant une corrélation nette entre la performance catalytique et l'émulsification dans les systèmes biphasiques a été publié par Resasco et collaborateurs en 2010.⁸⁰ Ainsi, des composés nanohybrides à base de nanotubes de carbone à paroi unique (SWCNT, *single-wall carbon nanotube*) et de nanoparticules de Pd ont efficacement catalysé des réactions permettant la valorisation des biocarburants en générant des émulsions sans solvant.

Figure 12. Principe des systèmes catalytiques « PAC » (« *Pickering-Assisted Catalysis* ») et « PIC » (« *Pickering Interfacial Catalysis* »).



D'un point de vue plus général, comme dans le système « PIC », les particules assurent deux fonctions spécifiques intrinsèques (émulsifiant et catalyseur), on peut le dénommer sous l'appellation générique de système Janus en référence au dieu romain à deux faces. En effet, ces particules peuvent avoir « deux visages » puisqu'elles possèdent deux types distincts de propriétés localisées au sein de la même entité.⁸¹ De façon opposée, le système « PAC » peut être vu comme un système Janus découplé car l'ensemble du système chimique assure bien deux fonctions (émulsifiant et catalyseur) mais ces deux activités sont localisées sur deux entités de nature chimique différentes.

⁷⁹ D. Li, J. R. Dunlap, B. Zhao, *Langmuir* **2008**, 24, 5911-5918.

⁸⁰ S. Crossley, J. Faria, M. Shen, D. E. Resasco, *Science* **2010**, 327, 68-72.

⁸¹ P.-G. de Gennes, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1992**, 31, 842-845.

Nota bene : L'étude d'un système Janus découplé de type « PAC » a été réalisé lors de la thèse de Roberto Company soutenue le 13 octobre 2014⁸² tandis que le système Janus de type « PIC » a fait l'objet de la thèse d'Adrien Mouret soutenue le 17 janvier 2014.⁸³ Arnaud Vanzemberg a également participé à cette étude.

1.2- Etude d'un système catalytique Janus découplé de type « PAC »⁸⁴

1.2.1- Choix des composants

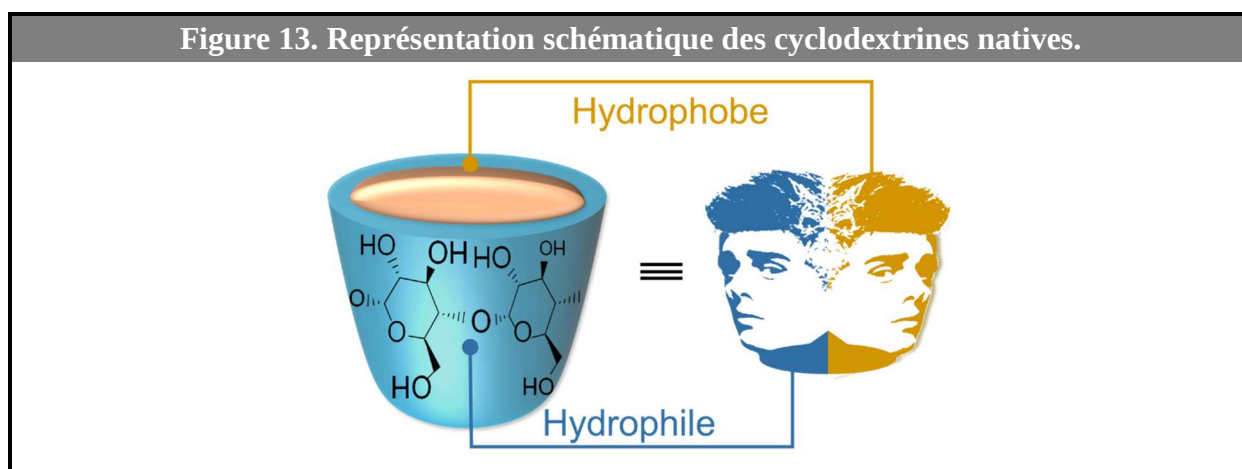
Un système Janus découplé de type « PAC » fait intervenir des particules jouant le rôle d'émulsifiant alors que la réaction catalytique est assurée par l'utilisation d'un catalyseur homogène. Cette fonction catalytique peut facilement être réalisée par des POMs hydrosolubles. En effet, ces derniers sont des catalyseurs efficaces pour l'oxydation sélective des substrats par le peroxyde d'hydrogène. L'utilisation de ce catalyseur en présence de peroxyde d'hydrogène permet de respecter pleinement les principes de la chimie « verte » (réaction catalytique qui ne génère que de l'eau comme sous-produit). Malheureusement, la réactivité d'un tel système catalytique en présence de substrat hydrophobe se trouve limitée par le transfert de matière. L'utilisation d'un émulsifiant sous forme particulière constitue donc une solution particulièrement adaptée. Cependant, cet émulsifiant doit respecter les critères de la chimie « verte » afin de ne pas dévaloriser notre nouveau système catalytique. Dans cette optique, nous pouvons utiliser des cyclodextrines (CDs). Les CDs sont des macrocycles composés de sous-unités glucopyranose liées en α -(1,4) résultant de la dégradation enzymatique de l'amidon par la CGTase. Les CDs natives (α -, β - et γ -CDs, formées respectivement de 6, 7 et 8 sous-unités glucose) ont une structure de type cône tronqué, formant en leur centre une cavité (Figure 13). La présence de nombreuses fonctions hydroxyles sur les deux faces extérieures leur confère une bonne solubilité en milieu aqueux. A l'inverse, leur cavité est plutôt hydrophobe en raison de la présence du squelette carboné et des liaisons éther. Cette différence de polarité entre l'intérieur et l'extérieur de la cavité leur confère un comportement de type « Janus ». Ce comportement est à l'origine de la complexation par ces dernières d'une grande variété de molécules hydrophobes. Cependant, la formation de

⁸² R. Company, *Microfluidique et formulation optimale des émulsions : applications aux réactions catalytiques d'oxydation*, Thèse, Université de Lille, Sciences et Technologies, **2014**.

⁸³ A. Mouret, *Nouveaux milieux catalytiques oxydants à base de nanoparticules amphiphiles de polyoxométallates : des émulsions de Pickering aux solvants « Verts »*, Thèse, Université de Lille, Sciences et Technologies, **2014**.

⁸⁴ L. Leclercq, R. Company, A. Mühlbauer, A. Mouret, J.-M. Aubry, V. Nardello-Rataj, *ChemSusChem* **2013**, 6, 1533-1540.

complexes suppose une bonne adéquation entre la taille de la molécule invitée et celle de la CD (l'hôte).⁸⁵ Les molécules invitées sont donc en équilibre dynamique entre leur état libre et complexé. La résultante de cette complexation permet la solubilisation de molécules organiques très peu solubles en milieu aqueux. Les CDs natives sont considérées comme pratiquement non-toxiques en administration par voie orale en raison d'une quasi-absence de diffusion au travers des membranes biologiques. Ainsi, les DL₅₀ (rat, orale) sont de 10, 18,8 et >> 8 g/kg pour les α -, β - et γ -CDs, respectivement, ce qui les classe comme quasi non toxiques ou inoffensives (classe 5 ou 6 dans l'échelle de Hodge et Sterner). L'agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA, « *U.S. Food & Drug Administration* ») autorise l'utilisation de la β -CD comme additif alimentaire (E459) à hauteur de 0,5 à 2 % selon les produits. Comme elles sont éco-compatibles (82 % de biodégradation en 28 jours pour la β -CD), elles sont donc aujourd'hui utilisées dans d'innombrables applications (alimentaires, cosmétiques, phytosanitaires, textiles, médicaments, *etc.*)⁸⁶ afin d'améliorer les propriétés physicochimiques (solubilité, volatilité...), la biodisponibilité, la libération contrôlée, la durée de conservation, *etc.*⁸⁷ De plus amples informations sur les CDs sont disponibles dans la section 2.1.2.



D'autre part, en 1991, Shimada *et al.* ont indiqué que les CDs pouvaient être utilisées comme agents émulsifiants.⁸⁸ Plus récemment, Saito et collaborateurs ont rapporté la formation d'émulsions stables en utilisant des CDs en lieu et place des tensioactifs couramment et

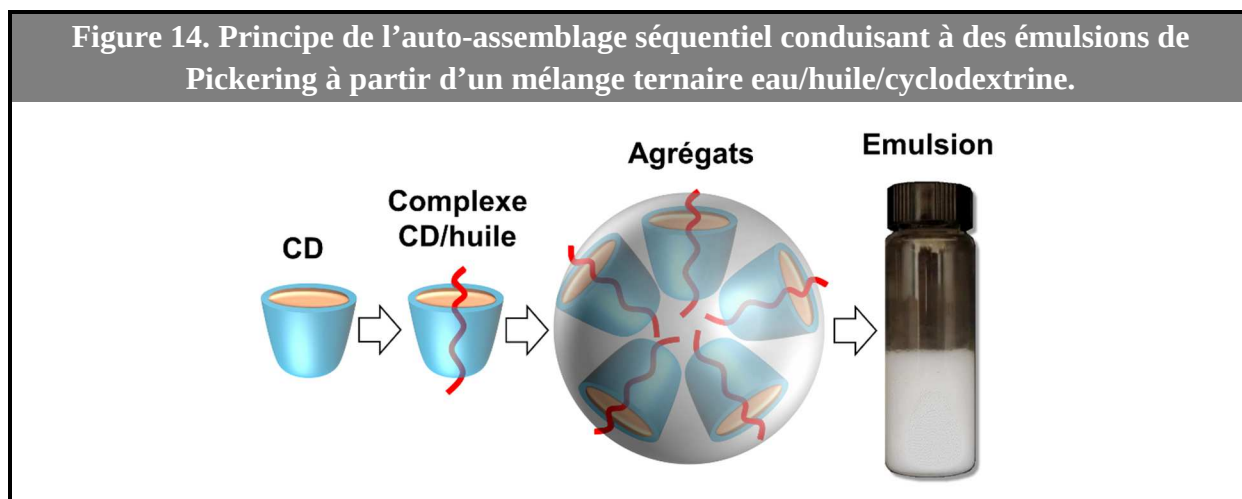
⁸⁵ J. Szejtli, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1743-1753.

⁸⁶ L. Leclercq, "Smart medical textiles based on cyclodextrins for curative or preventive patient care" in *Active Coatings for Smart Textiles*, J. Hu, Ed. Woodhead Publishing, London, Royaume-Uni, **2016**, pp. 391-427.

⁸⁷ V. Nardello-Rataj, L. Leclercq, *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, 10, 2603-2622.

⁸⁸ K. Shimada, Y. Ohe, T. Ohguni, K. Kawano, J. Ishii, T. Nakamura, *Nippon Shokuhin Kogyo Gakkaishi* **1991**, 38, 16-20.

largement utilisés. La présence de diverses phases huileuses (*n*-alcane, *n*-alcanol) conduit à la formation de complexes d'inclusion entre l'huile et les CDs. L'insolubilité de ces complexes, qui sont partiellement mouillables par l'eau et l'huile, s'adsorbent alors au niveau de l'interface E/H et permettent la formation d'émulsions de Pickering. Il s'agit donc d'un mécanisme d'auto-assemblage séquentiel (Figure 14).⁸⁹



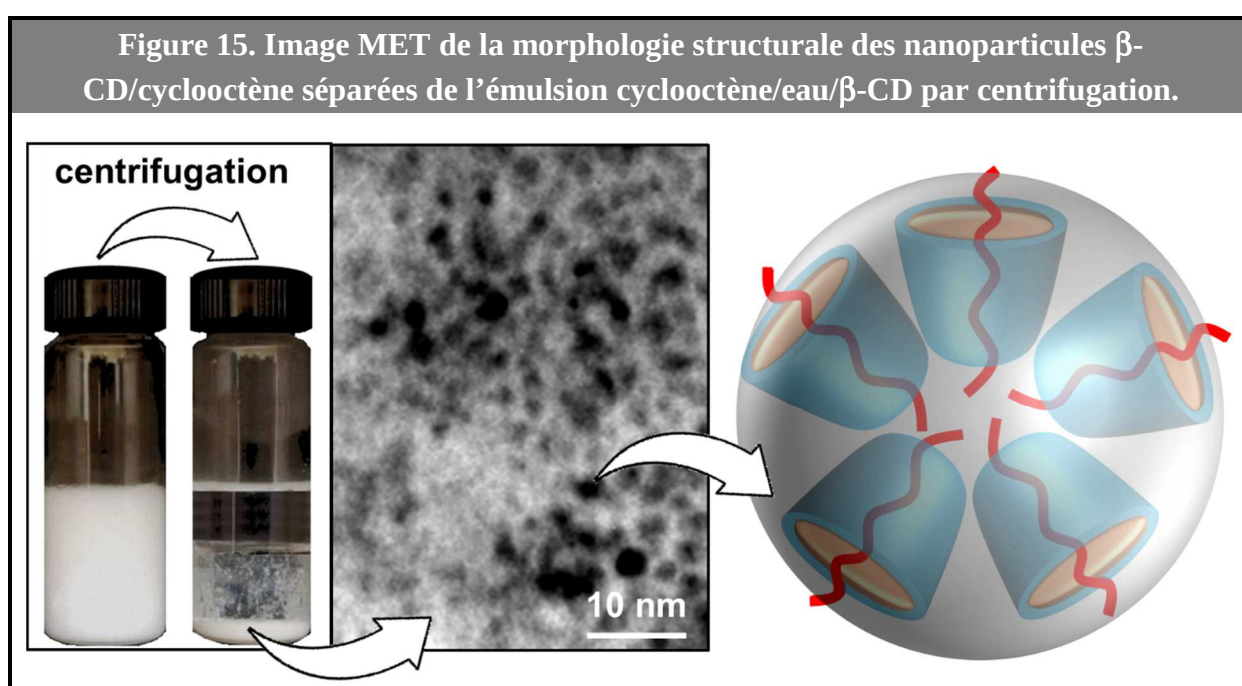
A partir d'un mélange extrêmement simple constitué d'eau, d'huile, d'une CD native et d'un POM, nous sommes donc en mesure d'obtenir un système catalytique potentiel de type Janus découplé. A l'échelle nanométrique, le POM jouera le rôle de catalyseur et la CD native le rôle d'émulsifiant. A l'échelle micrométrique, l'eau servira de phase catalytique (présence du POM hydrosoluble) et de réservoir pour le peroxyde d'hydrogène tandis que l'huile sera uniquement constituée dans le cas idéal par le substrat lorsque ce dernier sera liquide. Nous obtenons ainsi un système catalytique parfait dans le contexte de la chimie durable.

1.2.2- Obtention et caractérisation des émulsions de Pickering à base de cyclodextrines

En présence d' α -, β - et γ -CD, et après émulsification (11500 tr/min pendant 60 s), le système biphasique cyclooctène/eau fournit des émulsions blanchâtres et stables pour des compositions particulières. La conductivité électrique des émulsions résultantes indique la présence d'une phase externe aqueuse, c'est-à-dire des émulsions H/E. La centrifugation (4000 tr/min pendant 5 min) permet une séparation rapide et distincte des trois phases : l'eau, le cyclooctène et une

⁸⁹ a) M. Inoue, K. Hashizaki, H. Taguchi, Y. Saito, *Chem. Pharm. Bull.* **2008**, 56, 668-671. b) M. Inoue, K. Hashizaki, H. Taguchi, Y. Saito, *Chem. Pharm. Bull.* **2008**, 56, 1335-1337. c) K. Hashizaki, T. Kageyama, M. Inoue, H. Taguchi, Y. Saito, *J. Dispersion Sci. Technol.* **2009**, 30, 852-856. d) M. Inoue, K. Hashizaki, H. Taguchi, Y. Saito, *J. Oleo Sci.* **2009**, 58, 85-90. e) M. Inoue, K. Hashizaki, H. Taguchi, Y. Saito, *J. Dispersion Sci. Technol.* **2010**, 31, 1648-1651. f) B.G. Mathapa, V. N. Paunov, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2013**, 15, 17903-17914.

poudre blanche. Après élimination des deux phases liquides, l'analyse de la poudre par RMN ^1H a révélé qu'elle était composée d'un mélange équimolaire de CD et cyclooctène, ce qui suggère la formation d'un complexe d'inclusion 1:1. Ceci est en bon accord avec les résultats rapportés par Yujuan et Runhua ($K_{\beta\text{-CD/cyclooctène}} = 706,5 \text{ M}^{-1}$).⁹⁰ La microscopie électronique à transmission (MET) a été utilisée pour analyser la morphologie structurale de la fraction précipitée (Figure 15). La structure révèle des nanoparticules sphériques ($\sim 3,6 \text{ nm}$) formées à partir d'environ 46 ± 20 complexes d'inclusion/particule. Sur la base des résultats rapportés par Davarpanah et Vahabzadeh, nous pouvons affirmer que ces particules solides agissent comme émulsifiant dans notre système.⁹¹

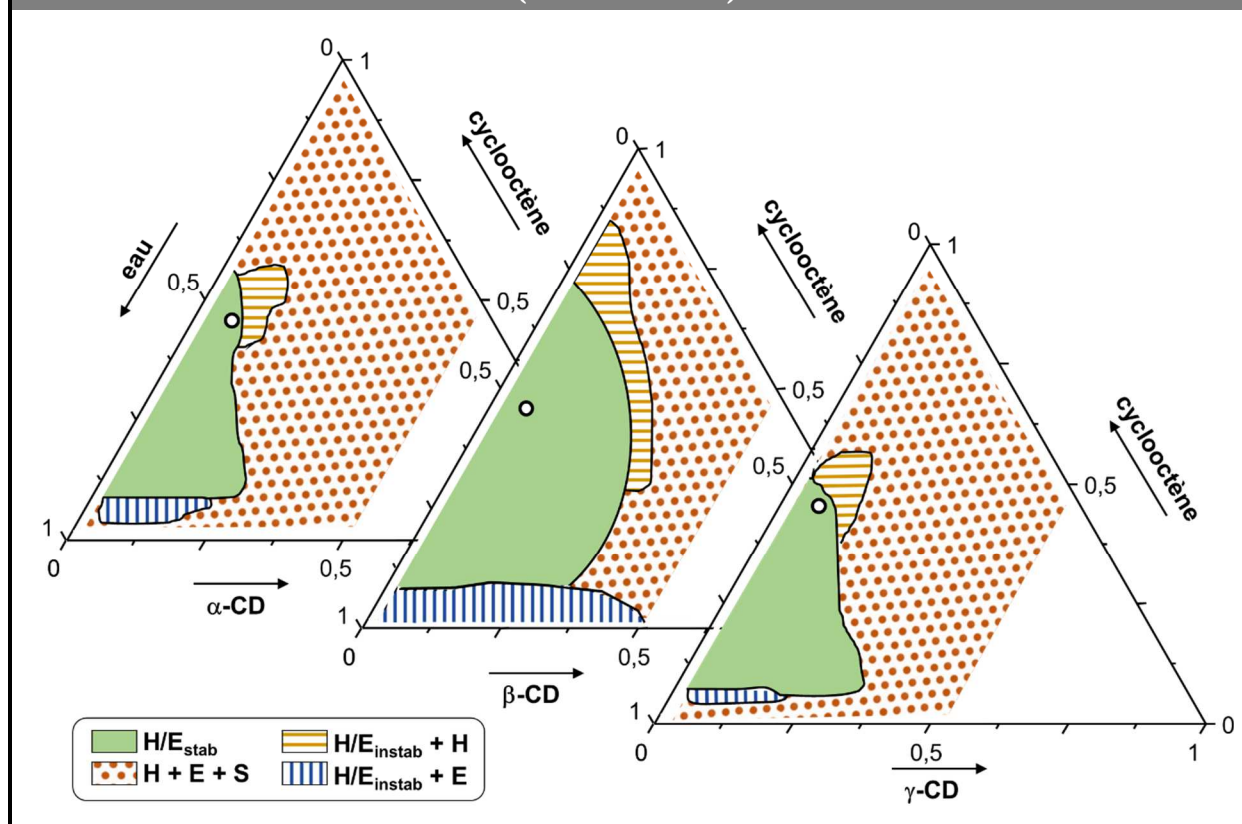


Les diagrammes de phase des systèmes ternaires cyclooctène/eau stabilisés par les α - β - et γ -CD sont présentés en Figure 16. On observe quatre comportements dépendant du rapport entre les trois composants : i) une émulsion stable du type H/E est observée dans la zone notée H/E_{stab}, ii) une émulsion instable du type H/E avec une phase aqueuse séparée (H/E_{instab} + W), iii) une émulsion instable du type H/E avec une phase huileuse séparée (H/E_{instab} + O), et iv) une région présentant un solide et deux phases liquides (H + E + S). Il est également clair que la région d'émulsion H/E stable est affectée par le type de CD. En effet, la zone d'émulsion stable s'étend dans l'ordre suivant : $\alpha\text{-CD} < \gamma\text{-CD} < \beta\text{-CD}$. Ces résultats peuvent être expliqués par la variation de la taille des cavités.

⁹⁰ C. Yujuan, L. Runhua, *Spectrochim. Acta A* **2009**, 73, 713-718.

⁹¹ L. Davarpanah, F. Vahabzadeh, *Starch/Stärke*, **2012**, 64, 898-913.

Figure 16. Diagrammes de phases des systèmes ternaires cyclooctène/eau stabilisés par l' α -, la β - et la γ -CD à 25°C. La composition est donnée en fraction pondérale. Les points blancs correspondent à la composition utilisée pour effectuer les réactions catalytiques (voir ci-dessous).

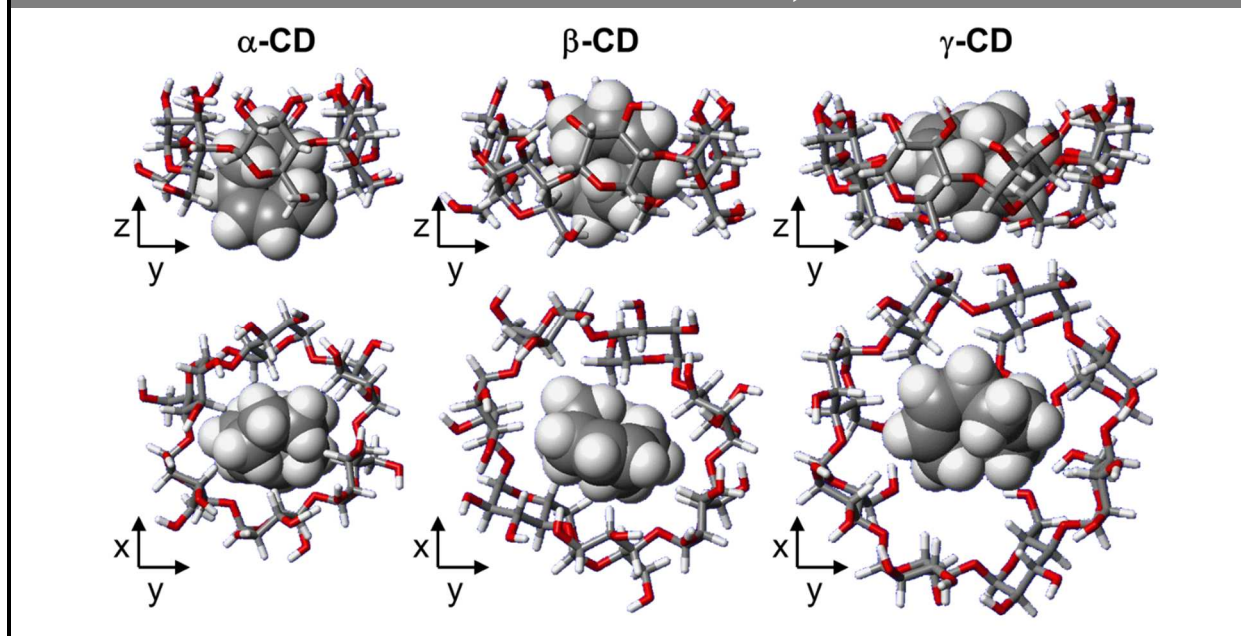


En effet, la pénétration des molécules invitées dans la cavité des CDs a été étudiée par la méthode PM7-DH+ (Figure 17).⁹² A partir des structures d'énergie minimale des complexes, on peut comprendre facilement que le cyclooctène est parfaitement adapté à la cavité de la β -CD contrairement à l' α -CD (l'invité ne peut pas pénétrer profondément dans la cavité) et à la γ -CD (la cavité est trop grande pour obtenir une bonne stabilisation de l'invité). Les énergies de liaison calculées sont de -71, -94 et -86 kJ/mol pour l'inclusion du cyclooctène dans les α -, β - et γ -CD, respectivement. Comme la complexation optimale est obtenue avec la β -CD et qu'elle fournit la plus large zone d'émulsion stable, cette CD a été étudiée plus en détail. Il est à noter que pour un pourcentage de CD donné dans la région H/E_{stab} , la viscosité de l'émulsion augmente lorsque le rapport cyclooctène/eau augmente. De la même façon, pour un rapport cyclooctène/eau donné, la viscosité de l'émulsion augmente lorsque la quantité de CD augmente. Notons que la meilleure stabilité à long terme est obtenue pour les émulsions à haute viscosité. Par conséquent, le meilleur compromis entre la stabilité et la viscosité est obtenu pour

⁹² J. J. P. Stewart, *J. Mol. Model.* **2013**, 19, 1-32.

10% en poids de CD additionné de 45% d'eau et 45% de substrat, c'est-à-dire pour une concentration en cyclooctène de 4 M.

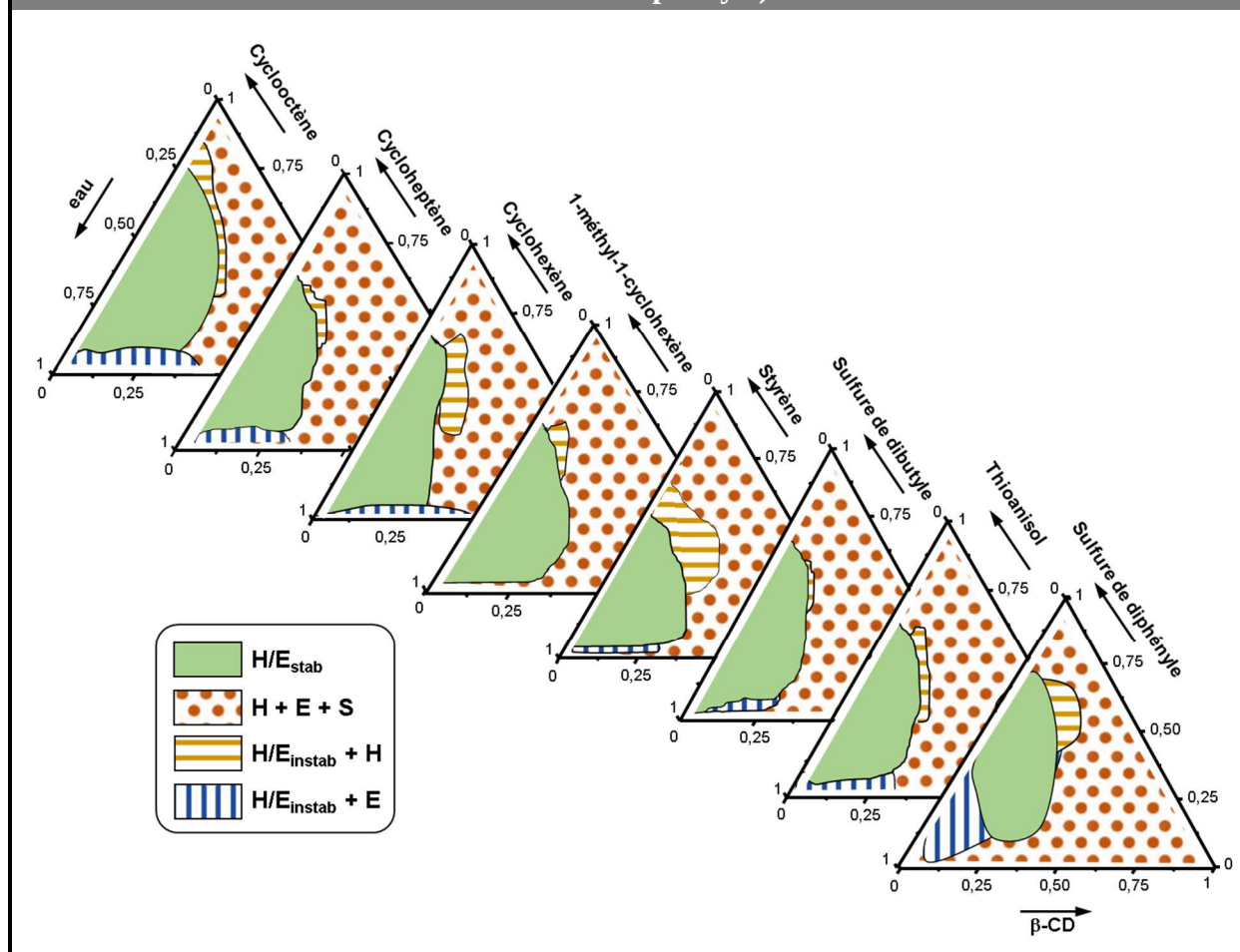
Figure 17. Structures d'énergie minimale des complexes cyclooctène/CDs natives (RHF, PM7-DH+, MOPAC2012).



Les diagrammes de phases en présence des autres huiles (cyclohexène, cycloheptène, 1-méthylcyclohexène, styrène, thioanisole, sulfure de diphenyle, sulfure de dibutyle) sont présentés dans la Figure 18. Pour tous ces systèmes ternaires, il est important de noter que l'augmentation de température n'entraîne aucune variation significative des différentes régions observées à 25°C. La formation des émulsions de Pickering avec les mélanges eau/huile stabilisées par des CDs semble être un comportement universel. En effet, quelle que soit la nature de l'huile, la région d'émulsion stable couvre à peu près la même gamme de compositions. Notons que ce comportement est également observé avec des alcools de natures différentes (octan-2-ol et alcool benzylique). Toutefois, ces alcools, qui présentent à 25°C des diagrammes de phases très similaires à ceux présentées dans la Figure 18, montrent un rétrécissement notable de la zone d'émulsion stable avec l'augmentation de la température. Ce comportement peut être expliqué par une moins grande affinité de la β -CD vis-à-vis de ces alcools par rapport aux oléfines ou aux sulfures. Ceci est en bon accord avec les résultats rapportés dans la littérature. En effet, la constante d'association de l'alcool benzylique et de la β -CD est estimée à $20,9 \text{ M}^{-1}$,⁹³ elle est donc bien inférieure à celle observée avec le cyclooctène ($706,5 \text{ M}^{-1}$).⁹⁰

⁹³ M. V. Rekharsky, Y. Inoue, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1875-1917.

Figure 18. Diagrammes de phases des systèmes ternaires substrat/eau stabilisés par la β -CD à 25°C. La composition est donnée en fraction pondérale (substrat = cyclooctène, cycloheptène, cyclohexène, 1-méthylcyclohexène, styrène, sulfure de dibutyle, thioanisole, sulfure de diphenyle).

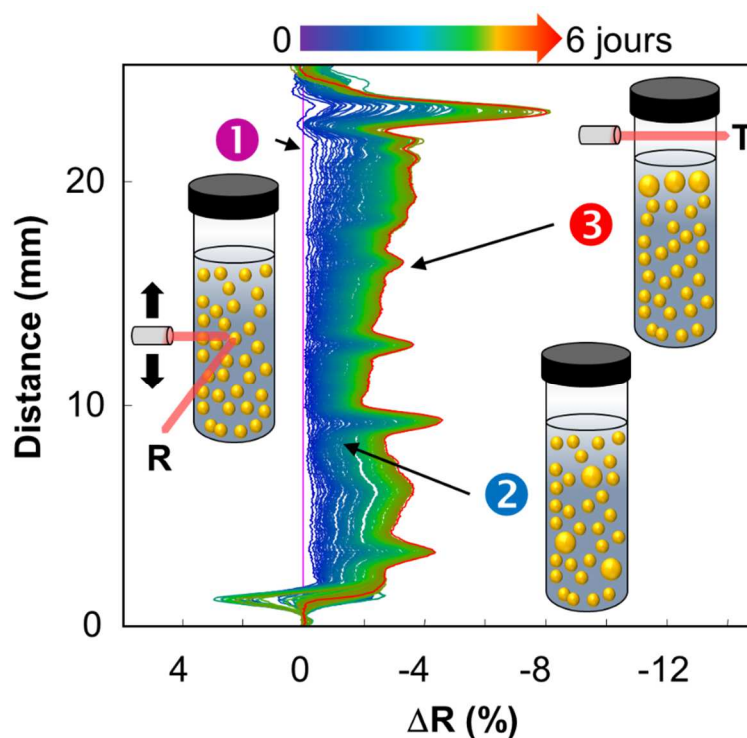


Comme les mécanismes de stabilité et de déstabilisation sont des paramètres clés dans la formulation des émulsions, nous avons effectué des mesures de diffusion de la lumière à l'aide du Turbiscan® (Formulaction, France).⁹⁴ La combinaison de lumière transmise et rétrodiffusée couplée à un balayage vertical permet de détecter une variation des changements locaux de concentration (sédimentation et crémage) et des changements globaux de taille (coalescence et floculation). A titre d'exemple, le profil de transmission d'une émulsion cyclooctène/eau (1/1 v/v) stabilisée par la β -CD (10% en poids) a permis de détecter plus rapidement les processus de déstabilisation naissants qu'avec des observations visuelles (Figure 19). Il est clair que l'évolution temporelle de la lumière rétrodiffusée du fond à 25 mm de l'échantillon indique une augmentation de la taille des gouttelettes de cyclooctène. Cette observation est compatible avec

⁹⁴ a) O. Mengual, G. Meunier, I. Cayre, K. Puech, P. Snabre, *Colloids and Surf. A*, **1999**, 152, 111-123.
b) C. Lemarchand, P. Couvreur, M. Besnard, D. Costantini, R. Gref, *Pharmaceutical Research*, **2003**, 20, 1284-1292.

un processus de coalescence. De plus, les plus grosses gouttelettes de cyclooctène, créées à partir de cette coalescence, migrent à travers la phase aqueuse du bas vers le haut de l'échantillon. Cependant, l'ensemble de ce processus de coalescence/migration est extrêmement lent et ne conduit pas à l'apparition d'une phase huileuse supérieure. En effet, la variation de la lumière rétrodiffusée reste globalement faible et aucune variation (*i.e.*, séparation de phase) n'est perceptible visuellement après 6 mois de stockage. Ce comportement est hautement compatible avec un processus de coalescence limitée.⁹⁵ Notons cependant que, même si l'émulsion présente une stabilité à long terme, la coalescence finale peut être induite sur demande par centrifugation (voir ci-dessus).

Figure 19. Evolution de la lumière rétrodiffusée, ΔR , à 60°C par rapport à la hauteur et au temps pour une émulsion de cyclooctène/eau/ β -CD (45/45/10% en poids, 11500 tr/min, 60 s, T = lumière transmise, R = lumière rétrodiffusée).



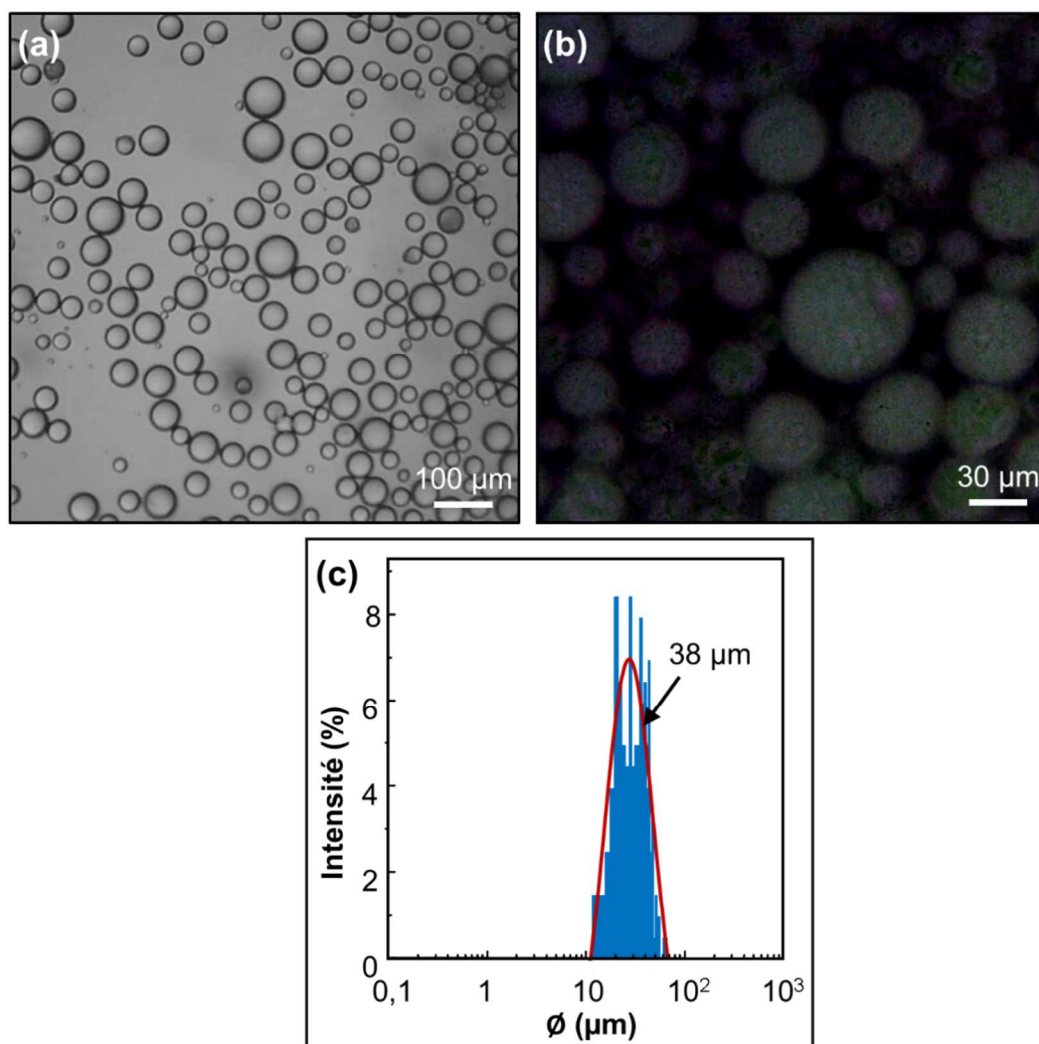
La microstructure de l'émulsion cyclooctène/eau obtenue avec la β -CD a été examinée par microscopie optique (Figure 20a). Les images ont été analysées avec le logiciel ImageJ (National Institutes of Health) afin d'obtenir les diamètres des gouttelettes. La fonction de répartition a été obtenue par traitement d'au moins 250 mesures individuelles à l'aide d'une fonction log-normale (OriginPro 8®) définie par :

⁹⁵ S. Arditty, C. P. Whitby, B. P. Binks, V. Schmitt, F. Leal-Calderon, *Eur. Phys. J.* **2003**, *E11*, 273-281.

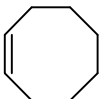
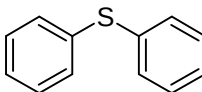
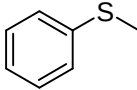
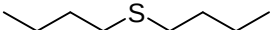
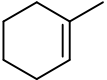
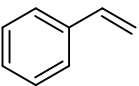
$$y = \frac{A}{\sqrt{2\pi\omega d}} \exp\left(-\left(\ln \frac{\varnothing}{\varnothing_m}\right)^2 / 2\omega^2\right) \quad (5)$$

où y est la probabilité d'avoir des particules de diamètre $\varnothing$, ω est un facteur asymétrique (c'est-à-dire une mesure de largeur du pic, le pic sera approximativement symétrique lorsque ω est petit), $\varnothing_m$ le diamètre médian des gouttelettes ($\varnothing_m$ correspond au centre du pic lorsque la fonction log-normale est approximativement symétrique), et A est l'amplitude et correspond à l'aire sous la courbe. Le diamètre médian des gouttelettes de l'émulsion cyclooctène/eau obtenue avec la β -CD est d'environ 38 μm (Figure 20c). Il est à noter que la Figure 20b confirme la biréfringence des gouttelettes sous polarisation croisée en raison de l'adsorption des complexes d'inclusion CD/cyclooctène à la surface des gouttelettes.

Figure 20. Microphotographies observées après dilution dans l'eau de l'émulsion de cyclooctène/eau/ β -CD (45/45/10% en poids, 11500 tr/min, 60 s, 25°C) (a), sous polarisation croisée (b), et distribution de la taille des gouttelettes (c).



Le Tableau 3 présente les diamètres médians des gouttelettes obtenues pour différentes émulsions de Pickering en fonction de la phase huileuse (*i.e.*, les différents substrats liquides potentiellement oxydables). Nous avons également étudié le cas de l'hexane qui servira de solvant pour les substrats solides. Tous les diamètres médians des émulsions de Pickering H/E stabilisées par le β -CD sont compris entre 23 et 59 μm , et ce quelle que soit la nature de l'huile employée.

Tableau 3. Diamètres médians des gouttelettes des émulsions de Pickering en fonction de la phase huileuse. ^a			
Huile	$\text{Ø}_m (\mu\text{m})^b$	Huile	$\text{Ø}_m (\mu\text{m})^b$
	38		25
	28		23
	33		27
	34		59
	35		

^a Conditions : eau/huile/ β -CD (45/45/10% en poids), 11500 tr/min, 60 s, 25°C. ^b ImageJ (N.I.H., Etats-Unis) et OriginPro 8® (Ecart-type = 10%).

Toutes les propriétés physico-chimiques de ces émulsions de Pickering (c'est-à-dire l'augmentation de l'interface huile/eau et leur grande stabilité) combinées à leurs activités catalytiques potentielles et à leur déstabilisation facile rendent ces systèmes particulièrement intéressants pour la réalisation de réactions d'oxydation catalytique impliquant le peroxyde d'hydrogène comme oxydant et un POM hydrosoluble comme catalyseur. Nous avons choisi d'utiliser le $[\text{Na}]_3[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]$ car il est bien connu et commercialement accessible.

1.2.3- Applications catalytiques

1.2.3.1- Epoxydation

Les conditions optimales de la réaction ont été déterminées en utilisant le cyclooctène comme substrat modèle en raison de sa conversion facile et sélective en époxyde (Tableau 4).

Il est à noter que l'addition de H₂O₂ et du catalyseur ne perturbe nullement la stabilité de l'émulsion de Pickering. Comme nous n'avons ajouté que 0,27 équivalent d'oxydant (H₂O₂), la conversion de la phase huile (substrat) sera au maximum de 27%. Les réactions ont été réalisées sans agitation. Comme expérience témoin, l'époxydation à 65°C en présence de [Na]₃[PW₁₂O₄₀] et de H₂O₂ dans un système biphasique eau/cyclooctène simple exempt de β-CD ne donne aucune conversion (Entrée 1). Cette valeur est typique des oxydations catalysées par un POM sans catalyseur de transfert de phase. En présence de 0,025 mmol de β-CD (c'est-à-dire 18,5 mM dans l'eau) et de [Na]₃[PW₁₂O₄₀], on n'obtient pas d'émulsion et aucune activité catalytique n'est observée (Entrée 2). En revanche, lorsque 0,26 mmol est utilisé, une émulsion stable est formée et la conversion atteint 24% après 3 h (Entrées 3 vs. 2).

Tableau 4. Epoxydation catalytique du cyclooctène avec H ₂ O ₂ dans des systèmes d'émulsion de Pickering non agités à 65°C. ^a					
Entrée	CD(mmol)	Emulsion	Catalyseur	Conversion % ^b	TOF ₀ (h ⁻¹) ^c
1	0	Non	Na ₃ PW ₁₂ O ₄₀	< 1	-
2	0,025	Non	Na ₃ PW ₁₂ O ₄₀	< 1	-
3	0,26	Oui	Na ₃ PW ₁₂ O ₄₀	24	42
4 ^d	0,26	Oui	Na ₃ PW ₁₂ O ₄₀	49	400
5 ^e	1,3	Oui	Na ₃ PW ₁₂ O ₄₀	> 99	372
6	0,26	Oui	H ₃ PW ₁₂ O ₄₀	20	38
7	0,26	Oui	Na ₃ PW ₄ O ₂₄	5	7
8 ^f	0,26	Oui	Na ₃ PW ₁₂ O ₄₀	< 1	-

^a Catalyseur = 30 μmol, H₂O₂ = 3,5 mmol, cyclooctène = 13 mmol, 1,35 mL H₂O, 3 h. ^b Déterminée par RMN ¹H, époxyde > 99%. ^c Fréquence de renouvellement de cycle [*Initial turnover frequency*]. ^d H₂O₂ = 11 mmol, 8h. ^e Catalyseur = 30 μmol, H₂O₂ = 6,3 mmol, cyclooctène = 6 mmol, 1,35 mL H₂O, heptane = 2 mL, 30 min. ^f α-Tocophérol = 9×10⁻² mmol. Tous les systèmes sont émulsifiés à 11500 tr/min pendant 60 s.

Cette bonne activité résulte clairement du milieu réactionnel microstructuré, c'est-à-dire d'une émulsion fournissant une aire interfaciale eau/huile beaucoup plus importante (augmentation d'environ 600 par rapport à un système biphasique). De plus, l'énergie d'activation apparente du système catalytique cyclooctène/eau/β-CD/[Na]₃[PW₁₂O₄₀] est estimée à 25,4 kJ/mol. Cette énergie d'activation est inférieure à celle indiquée pour des époxydations catalysées par le

tungstène (> 75 kJ/mol).⁹⁶ Ceci suggère que le procédé est limité à la fois par le transfert de matière et par l'activité du catalyseur. En effet, en règle générale, un processus limité par le transfert de matière présente une énergie d'activation < 10 kJ/mol.⁹⁷ Il est également important de noter que l'agitation (750 tr/min) n'a aucun effet sur l'activité catalytique, ce qui indique que la viscosité de l'émulsion n'est probablement pas responsable de la limitation observée. En présence de 0,85 équivalent de H_2O_2 par rapport au substrat, la conversion atteint 49% après 8 h et la fréquence de renouvellement de cycle (*[Initial turnover frequency]*, TOF_0) est multipliée par ≈ 10 (Entrée 4). Cependant, la conversion n'atteint pas 85% comme prévu. Nous supposons, que l'époxyde, qui possède une nature plus polaire que le substrat, vient se placer entre les particules au niveau de l'interface bloquant ainsi le transfert de matière entre les deux phases. Cet inconvénient peut toutefois être surmonté en diluant le substrat dans de l'heptane. Dans ce cas, l'activité catalytique augmente à 372 h^{-1} pour une conversion $> 99\%$ après 0,5 h (Entrée 5). Notons que l'utilisation d'un solvant est également requise pour les substrats solides (voir ci-dessous dans le cas de l'oxydation des sulfures). En présence de $\text{H}_3[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]$, la conversion est moins importante qu'avec $[\text{Na}]_3[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]$ (Entrées 6 vs. 3). Avec $\text{H}_3[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]$, le milieu réactionnel atteint un $\text{pH} \approx 1$ et dans de telles conditions, à 65°C , la CD peut commencer à se dégrader conduisant à une diminution de l'activité catalytique. Comme l'anion $[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]^{3-}$ est connu pour former le catalyseur de Venturello, $[\text{PW}_4\text{O}_{24}]^{3-}$ en présence de H_2O_2 , nous avons donc étudié l'influence de ce dernier sur l'activité de notre système catalytique. Bien qu'il permette toujours la formation d'une émulsion stable, le remplacement de $[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]$ par $[\text{PW}_4\text{O}_{24}]^{3-}$ fournit de façon surprenante à une activité catalytique beaucoup plus faible (Entrée 7). En effet, lors de la décomposition de $[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]^{3-}$, plusieurs espèces catalytiques actives sont formées en plus de $[\text{PW}_4\text{O}_{24}]^{3-}$ (par exemple, $[\text{W}_2\text{O}_3(\text{O}_2)_4(\text{H}_2\text{O})_2]$).⁹⁸ La combinaison de ces différentes espèces catalytiques est probablement plus efficace qu'une seule. Finalement, nous avons remarqué que la réaction était complètement inhibée lorsque les matières de départ contenaient des traces d'antioxydants. Par conséquent, tous les substrats ont été purifiés ou synthétisés. Ensuite, afin de s'assurer de l'effet de l'antioxydant sur notre système, de l' α -tocophérol (9×10^{-2} mmol) a été ajouté au système catalytique. Dans ces conditions, la réaction ne fonctionne pas du tout (Entrées 8 et 3). L'addition de piègeurs de radicaux (c'est-à-dire des antioxydants) est souvent utilisée pour mettre en évidence la formation d'espèces radicalaires

⁹⁶ a) C. Dinoi, M. Ciclosi, E. Manoury, L. Maron, L. Perrin, R. Poli, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9572-9584.

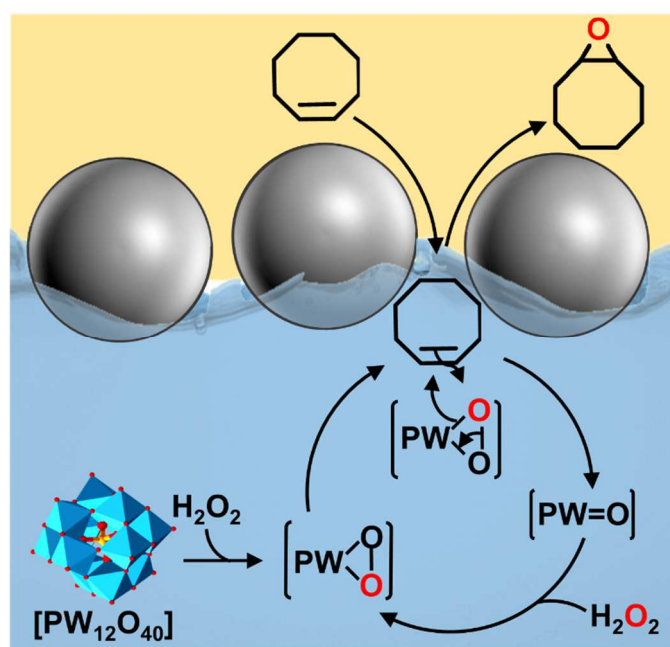
b) R. Barrera Zapata, A. L. Villa, C. Montes de Correa, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2009**, *48*, 647-653.

⁹⁷ G. D. Yadav, A. A. Pujari, *Org. Proc. Res. Dev.* **2000**, *4*, 88-93.

⁹⁸ a) X. Jian, A. S. Hay, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **1991**, *29*, 547-553. b) K. Kamata, K. Yamaguchi, N. Mizuno, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4728-4734.

pendant le processus d'oxydation. De plus, l'apparition d'une voie radicalaire entraîne souvent la formation de divers sous-produits (par exemple, le cyclooct-2-èn-1-ol, le cyclooct-2-èn-1-one, *etc.*). Comme la sélectivité en époxyde est très élevée (> 99%), nous supposons que l'absence de conversion du cyclooctène, lorsque le tocophérol est ajouté, est due au placement de l' α -tocophérol entre les particules au niveau de l'interface bloquant une nouvelle fois le transfert de matière entre les deux phases. Cette constatation semble confirmer que la réaction catalytique a lieu à l'interface eau/huile (Figure 21).

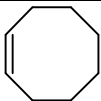
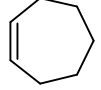
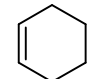
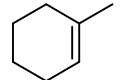
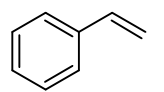
Figure 21. Mécanisme d'époxydation catalytique dans les émulsions de Pickering cyclooctène/eau/ β -CD. Les sphères grises représentent les particules formées par le complexe d'inclusion cyclooctène/ β -CD.



Nous avons ensuite étudié le recyclage du système catalytique : le milieu réactionnel émulsifié et déjà utilisé a été centrifugé (4000 tr/min pendant 5 min) et la phase organique supérieure a été simplement éliminée. Du cyclooctène (13 mmol) et du H_2O_2 (3,5 mmol) ont alors été ajoutés. La réaction se déroule sans perte d'activité (conversion et TOF_0) ou de sélectivité après au moins cinq recyclages consécutifs. Ces observations sont indicatives de la stabilité des particules dans nos conditions catalytiques. Il est à noter que dans les conditions de l'Entrée 3, le rendement isolé est de 23%, c'est-à-dire ≈ 1 M.

L'époxydation du cycloheptène, du cyclohexène, du 1-méthylcyclohexène et du styrène a été effectuée dans des conditions réactionnelles similaires à celle du cyclooctène (Tableau 5). Il est à noter que les expériences de contrôle, effectuées sans β -CD, ne donnent aucune conversion après 3 h quelle que soit la nature du substrat. La réactivité du cycloheptène, du 1-

méthylcyclohexène et du styrène est similaire à celle de cyclooctène ($\text{TOF}_0 \approx 40 \text{ h}^{-1}$) et la réaction est terminée en 3 h avec 0,27 équivalent de H_2O_2 par rapport au substrat. Pour le cyclohexène, on obtient une conversion très satisfaisante en seulement 0,5 h et on observe une nette augmentation de l'activité catalytique (236 h^{-1}). Il est à noter que les sélectivités en époxyde sont toujours supérieures à 99% sauf pour le styrène pour lesquelles une diminution significative est observée avec le temps en faveur du diol correspondant. En effet, l'époxystyrène est plus facilement hydrolysé en raison de l'augmentation de son caractère hydrophile et de sa localisation préférée à l'interface par rapport aux autres époxydes. Cependant, dans tous les cas, les activités catalytiques sont supérieures ou au moins équivalentes à celles des réactions biphasiques réalisées avec des catalyseurs de transfert de phase.⁹⁹

Tableau 5. Epoxydation catalytique d'oléfines dans une émulsion oléfine/eau stabilisée par des complexes β -CD/oléfine à 65°C. ^a				
Substrat	Δt (h)	Conversion (%) ^b	Epoxyde (%)	TOF_0 (h^{-1}) ^c
	3	24	> 99	42
	3	24	> 99	38
	0,5	24	> 99	236
	3	25	> 99	38
	3	24	43	45

^a $[\text{Na}][\text{PW}_{12}\text{O}_{40}] = 30 \text{ } \mu\text{mol}$, $\text{H}_2\text{O}_2 = 3 \text{ to } 3,5 \text{ mmol}$, $\beta\text{-CD} = 0,26 \text{ mmol}$, $\text{H}_2\text{O} = 1,35 \text{ g}$, oléfine = 1,35 g (12 to 14 mmol). ^b Déterminée par RMN ^1H . ^c Fréquence de renouvellement de cycle [*Initial turnover frequency*]. Tous les systèmes sont émulsifiés à 11500 tr/min pendant 60 s.

Dans des conditions homogènes avec $\text{H}_3[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]$, Maksimchuk *et al.* ont rapporté des TOF_0 de 24,0, 24,6 et $5,4 \text{ h}^{-1}$ pour l'époxydation du cyclooctène, du cyclohexène et du styrène, respectivement, contre 42, 236 et 45 h^{-1} dans le présent travail.¹⁰⁰ De plus, la réaction nécessite

⁹⁹ C. Aubry, G. Chottard, N. Platzer, J.-M. Brégeault, R. Thouvenot, F. Chauveau, C. Huet, H. Ledon, *Inorg. Chem.* **1991**, 30, 4409-4415.

¹⁰⁰ N. V. Maksimchuk, K. A. Kovalenko, S. S. Arzumanov, Y. A. Chesalov, M. S. Melgunov, A. G. Stepanov, V. P. Fedin, O. A. Kholdeeva, *Inorg. Chem.* **2010**, 49, 2920-2930.

2 équivalents de H_2O_2 par substrat pour le cyclooctène, le cycloheptène et le styrène et les sélectivités en époxydes sont inférieures à celles obtenues avec nos systèmes d'émulsion de Pickering, en particulier pour le cyclooctène et le cyclohexène (95 et 78%, respectivement). D'autre part, Gresley *et al.* ont décrit l'époxydation du cycloheptène et du cyclohexène avec le catalyseur $[(n\text{-C}_6\text{H}_{13})_4\text{N}]_3[\text{PW}_4\text{O}_{24}]$ dans un système biphasique benzène/eau à 75°C .¹⁰¹ Les TOF_0 étaient de 59,0 et $17,0 \text{ h}^{-1}$ pour le cycloheptène et le cyclohexène, respectivement. Cependant, bien que les réactions soient très sélectives en époxydes, la présence de benzène est inacceptable pour un procédé industriel et le catalyseur et les produits ne peuvent pas être séparés facilement. Ainsi, nos émulsions catalytiques sans solvant, en plus de leur activité catalytique, constituent une solution simple et intelligente pour le traitement du milieu réactionnel final.

1.2.3.2- Oxydation des organosulfures

Comme les combustibles fossiles (charbon, pétrole et gaz naturel) contiennent des organosulfures, la désulfuration catalytique oxydante, basée sur des agents oxydants respectueux de l'environnement tel que H_2O_2 , est l'une des solutions les plus prometteuses à l'hydrodésulfuration car elle nécessite généralement des conditions plus douces et des coûts d'exploitation réduits.¹⁰² Des processus impliquant H_2O_2 et divers POM catalytiques ont déjà été rapportés dans la littérature.¹⁰³ À titre d'exemple, les réactions utilisant $[\text{H}]_3[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]$ se déroulent dans des systèmes biphasiques en présence de catalyseurs de transfert de phase cationiques.¹⁰⁴ Li *et al.* ont décrit l'utilisation d'un catalyseur amphiphile à base de $[(n\text{-C}_{18}\text{H}_{37})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2]_3[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]$ dans une émulsion avec du diesel.¹⁰⁵ Ce catalyseur amphiphile est efficace pour la désulfuration oxydante sélective à 60°C . En effet, ce système permet d'atteindre une conversion élevée du substrat ($> 95\%$), mais le système utilisé, c'est-à-dire l'émulsion, ne permet pas l'obtention d'une cinétique satisfaisante. En fait, lorsque la réaction

¹⁰¹ N. M. Gresley, W. P. Griffith, A. C. Laemmel, H. I. S. Nogueira, B. C. Parkin, *J. Mol. Catal. A*, **1997**, *117*, 185-198.

¹⁰² C. Song, X. Ma, *Appl. Catal. B*, **2003**, *41*, 207-238.

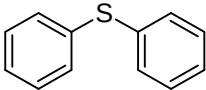
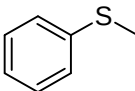
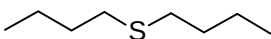
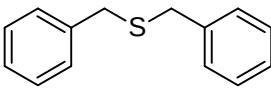
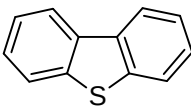
¹⁰³ a) K. Yazu, M. Makino, K. Ukegawa, *Chem. Lett.* **2004**, 1306-1307. b) J. M. Campos-Martin, M. C. Capel-Sanchez, J. L. G. Fierro, *Green Chem.* **2004**, 557-562. c) J. L. García-Gutiérrez, G. A. Fuentes, M. E. Hernández-Terán, F. Murrieta, J. Navarrete, F. Jiménez-Cruz, *Appl. Catal. A*, **2006**, *305*, 15-20. d) R. Wang, G. Zhang, H. Zhao, *Catal. Today* **2010**, *149*, 117-121. e) W. Trakarnpruk, K. Rujiraworawut, *Fuel Processing Technology* **2009**, *90*, 411-414.

¹⁰⁴ H. Li, W. Zhu, J. Lu, X. Jiang, L. Gong, G. Zhu, Y. Yan, *React. Kinet. Catal. Lett.* **2009**, *96*, 165-173.

¹⁰⁵ C. Li, Z. Jiang, J. Gao, Y. Yang, S. Wang, F. Tian, F. Sun, X. Sun, P. Ying, C. Han, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 2277-2280.

se déroule rapidement (de 0,5 à 1 h), un grand excès de H_2O_2 (≈ 10 équivalents) et/ou des températures relativement élevées ($\geq 60^\circ\text{C}$) sont nécessaires alors que pour des rapports H_2O_2 /substrat plus faibles et/ou de plus basses températures, des temps de réaction plus longs sont indispensables (≈ 5 h).¹⁰⁶ Des systèmes de microémulsion Winsor III à base de tensioactifs catalytiques peuvent être utilisés pour contourner ces inconvénients. Mais de tels systèmes catalytiques ne sont pas très flexibles. En effet, les changements de composition au cours de la réaction peuvent entraîner des transitions de phases.⁷³

Dans ce contexte, les émulsions catalytiques de Pickering, décrites ci-dessus, ont été appliquées à l'oxydation du sulfure de diphényle, du thioanisole, du sulfure de dibutyle, du sulfure de dibenzyle et du dibenzothiophène. Ces substrats sont connus pour s'oxyder en sulfoxyde (SO) et/ou en sulfone (SO_2), sachant que la formation sélective du sulfoxyde est plus difficile. Comme présenté dans le Tableau 6, le sulfure de dibenzyle et le dibenzothiophène ont été oxydés dans des émulsions heptane/ β -CD/eau car ils sont solides.

Tableau 6. Oxydation catalytique des organosulfures (S) en sulfoxydes (SO) et/ou sulfones (SO_2) dans une émulsion de Pickering stabilisée par des complexes d'inclusion β -CD/S ou β -CD/heptane à 65°C . ^a					
Substrat	Δt (h)	Conversion (%) ^b	Sélectivité (%)		TOF ₀ (h^{-1}) ^c
	1,5	17 (< 1) ^d	75	25	28
	1	25 (3) ^d	87	13	141
	3	21 (4) ^d	73	27	42
	0,5 ^e	95 ^e (< 1) ^d	83 ^e	17 ^e	45 ^e
	0,5 ^e	96 ^e (< 1) ^d	54 ^e	46 ^e	43 ^e

^a $[\text{Na}]_3[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}] = 30 \mu\text{mol}$, $\text{H}_2\text{O}_2 = 2,0$ to $3,0 \text{ mmol}$, $\beta\text{-CD} = 0,26 \text{ mmol}$, $\text{H}_2\text{O} = 1,35 \text{ g}$, organosulfure = $1,35 \text{ g}$ (6.3 to 10.8 mmol). ^b Déterminée par RMN ^1H . ^c Fréquence de renouvellement de cycle [*Initial turnover frequency*]. ^d Expérience de contrôle sans $\beta\text{-CD}$, ^e $[\text{Na}]_3[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}] = 30 \mu\text{mol}$, $\text{H}_2\text{O}_2 = 0,95 \text{ mmol}$, $\beta\text{-CD} = 0,26 \text{ mmol}$, organosulfure = $0,67 \text{ mmol}$, $\text{H}_2\text{O} = 1,35 \text{ g}$, heptane = $1,35 \text{ g}$. Tous les systèmes sont émulsifiés à 11500 tr/min (60 s).

¹⁰⁶ X. Jiang, H. Li, W. Zhu, L. He, H. Shu, J. Lu, *Fuel*, **2009**, *88*, 431-436.

Il est à noter que sans β -CD, les conversions après 3 h sont nulles ou très faibles. Le système oxydant est particulièrement efficace pour tous les composés organosoufrés étudiés. En effet, le sulfure de diphenyle, le thioanisole et le sulfure de dibutyle, sont convertis en sulfoxyde et/ou sulfone correspondants avec 0,27 équivalent de H_2O_2 dans des temps de réaction très courts (conv. > 17% en 1 à 3 h). De plus, notre système catalytique se trouve être très actif dans les émulsions heptane/ β -CD/eau avec le sulfure de dibenzyle et le dibenzothiophène puisque les conversions sont supérieures à 95%. Dans la littérature, la prévalence des sulfoxydes ou des sulfones est dictée par le nombre d'équivalent de H_2O_2 . En effet, avec des quantités sous-stœchiométriques de H_2O_2 , les sulfoxydes prévalent tandis que les sulfones sont obtenus avec des rapports sur-stœchiométriques de H_2O_2 par rapport au substrat.¹⁰⁷ Ici, les réactions sont particulièrement efficaces en termes de conversion de substrat par rapport à la quantité de H_2O_2 ajoutée (cas du sulfure de dibenzyle). De plus, pour tous les composés organosulfurés étudiés, les réactions réalisées dans ces émulsions de Pickering sont très sélectives vis-à-vis du sulfoxyde, > 75%, à l'exception du dibenzothiophène.

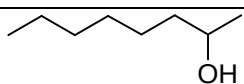
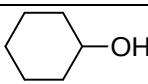
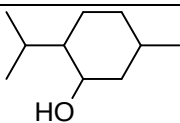
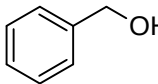
1.2.3.3- Oxydation des alcools

Afin d'étendre la portée de ce système catalytique à d'autres réactions d'oxydation, nous avons également étudié l'oxydation du 2-octanol, du cyclohexanol, du menthol et de l'alcool benzylique. Ces substrats ont été oxydés dans des émulsions heptane/ β -CD/eau car l'utilisation directe de ces alcools en tant que phase huileuse ne fournit pas d'émulsions de Pickering stables au-dessus de 35°C. Les réactions ont été conduites à 40°C et les produits obtenus sont les cétones correspondantes pour le 2-octanol, le cyclohexanol, le menthol et les aldéhydes pour l'alcool benzylique (Tableau 7). Selon la littérature, l'oxydation des alcools (2-octanol, cyclohexanol, menthol) par l'anion $[PW_{12}O_{40}]$ dans un système biphasique (eau/chloroforme) n'est pas simple.¹⁰⁸ Même si l'oxydation est plus facile dans des conditions homogènes, un excès important de H_2O_2 (6 équivalents), des températures relativement élevées (82°C) et des temps de réaction relativement longs sont nécessaires pour parvenir à une conversion complète du substrat. Li *et al.* ont proposé d'utiliser $[(n-C_{18}H_{37})N(CH_3)_3]_3[PW_{12}O_{40}]$ comme catalyseur afin de former des émulsions H/E.⁷⁶ Ce système fonctionne avec un rapport stœchiométrique de H_2O_2 par rapport au substrat mais une démixtion de l'émulsion peut se produire selon la

¹⁰⁷ P. Tundo, G. P. Romanelli, P. G. Vázquez, F. Aricò, *Catal. Commun.* **2010**, *11*, 1181-1184.

¹⁰⁸ K. Yamawaki, N. Nishihara, T. Yoshida, T. Ura, H. Yamada, Y. Ishii, M. Ogawa, *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 869-875.

nature des réactifs et/ou des produits dans les conditions opératoires (24 h à 80°C). Pour presque tous les alcools étudiés ici (Tableau 5), les réactions dans nos émulsions de Pickering sont aussi rapides et sélectives que dans la littérature mais à une température inférieure (40°C). De plus, elles offrent une méthode de séparation simple et efficace. En effet, contrairement aux émulsions à base d'oléfines ou de sulfures décrites dans les sections précédentes, les émulsions à base de CD contenant des alcools ou leurs produits d'oxydation correspondants, c'est-à-dire des aldéhydes et des cétones, sont thermosensibles. Ainsi, nous obtenons un avantage supplémentaire puisque ces émulsions peuvent être facilement déstabilisées à la fin de la réaction par chauffage en lieu et place d'une centrifugation. Ceci impose néanmoins de trouver un bon compromis entre la température de réaction, qui doit assurer une stabilité du système d'émulsion pendant le procédé et une bonne conversion du substrat, et la température provoquant la démixture de l'émulsion sur demande à la fin de la réaction permettant ainsi une bonne séparation de l'émulsion afin de faciliter le traitement et le recyclage du milieu réactionnel. Pour tous les alcools étudiés, des températures de 40 et 65°C sont de bons compromis pour assurer, respectivement, la stabilité, associée à un bon rendement catalytique, et la démixture de l'émulsion.

Tableau 7. Oxydation catalytique d'alcools en cétones ou aldéhydes dans une émulsion de Pickering stabilisée par des complexes β -CD/heptane à 40°C. ^a		
Substrat	Conversion (%) ^b	Sélectivité (%) ^b
	> 99	> 99
	> 99	> 99
	> 99	> 99
	44	> 99

^a [Na]₃[PW₁₂O₄₀] = 30 μ mol, H₂O₂ = 0,85 mmol, β -CD = 0,26 mmol, alcool = 0.67 mmol, H₂O = 1,35 g, heptane = 1,35 g, 24 h. ^b Déterminée par RMN ¹H. Tous les systèmes sont émulsifiés à 11500 tr/min pendant 60 s.

Il est à noter que, comme décrit dans la littérature, l'oxydation de l'alcool benzylique est souvent difficile à réaliser parce qu'il s'agit d'un alcool primaire.¹⁰⁹ Cependant, on obtient, dans

¹⁰⁹ G. D. Yadav, C. K. Mistry, *J. Mol. Catal. A*, **2001**, 172, 135-149.

l'émulsion de Pickering, une très bonne sélectivité en aldéhyde contrairement aux données de la littérature.¹¹⁰

1.2.4- Conclusion

Nous avons exploré ici la portée du concept d'émulsions catalytiques de Pickering sans solvant au travers d'un système Janus découplé. Il s'agit en fait d'un mélange biphasique contenant un substrat liquide et de l'eau qui forme des émulsions en présence de CDs. De telles émulsions, en combinaison avec le catalyseur $[\text{Na}]_3[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]$ se sont révélées être des milieux réactionnels hautement efficaces pour l'oxydation des oléfines, des organosulfures et des alcools conduisant à des vitesses de réactions compétitives, de bons rendements et des bonnes sélectivités. Ces émulsions catalytiques combinent les avantages de la catalyse biphasique, sans les inconvénients, et de la catalyse hétérogène car ils permettent une séparation facile des produits et des catalyseurs par simple centrifugation ou par chauffage. Par rapport à la technique d'immobilisation sur silice, ce système catalytique ne nécessite aucune étape de synthèse. De plus, le système proposé est polyvalent en fonction de la nature du substrat (solide ou liquide) et il est respectueux de l'environnement car il ne nécessite aucun solvant organique (sauf lorsque le substrat est solide), aucun catalyseur de transfert de phase et ne génère pas de déchets. Initialement, ce système avait été classé dans la catégorie des « PAC » (« *Pickering-Assisted Catalysis* »). Cependant à la vue des excellentes activités catalytiques obtenues et contenue des récents travaux de Stoddart, il s'agit peut-être d'un système « PIC ». En effet, dans certains cas, les CDs peuvent former des complexes d'exclusion où les CDs sont liées à un substrat par un réseau de liaisons hydrogène. Ainsi, la complexation de l'anion $[\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}]$ par la β -CD fournit une structure colonnaire unidimensionnelle à travers une combinaison d'interactions du type $[\text{C}-\text{H}\cdots\text{O}=\text{Mo}]$ et $[\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}]$.¹¹¹ Comme la taille de l'anion $[\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}]$ est sensiblement identique à celle de $[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]$ et que leurs propriétés sont assez semblables, on peut se demander si les particules, constituées par les complexes d'inclusion β -CD/substrat ou β -CD/heptane, ne sont pas en mesure de former, localement, des complexes d'exclusion avec le catalyseur. Dans ce cas, les fortes activités seraient expliquées par la présence du catalyseur à la surface des particules stabilisant l'émulsion : le système catalytique serait alors du type Janus « PIC ». Présentement, cette question reste en suspens...

¹¹⁰ D. Sloboda-Rozner, P. L. Alsters, R. Neumann, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 5280-5281.

¹¹¹ Y. Wu, R. Shi, Y.-L. Wu, J. M. Holcroft, Z. Liu, M. Frascioni, M. R. Wasielewski, H. Li, J. F. Stoddart, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 4111-4118.

1.3- Etude d'un système catalytique Janus de type « PIC »¹¹²

1.3.1- Choix des composants

Un système Janus de type « PIC » fait intervenir des particules jouant à la fois le rôle d'émulsifiant et de catalyseur. Pour des raisons d'efficacité catalytique, notre choix s'est porté sur les POMs. Malheureusement, ces derniers sont de nature hydrophiles. Cependant, on peut les modifier de façon relativement simple pour les rendre plus « amphiphile » par la simple introduction de chaînes alkyles. Dans la littérature, il existe deux types de modifications permettant d'adjoindre ces chaînes : *i)* par formation de liaisons covalentes, *ii)* par interactions électrostatiques avec des cations tensioactifs. La première méthode permet d'obtenir des POMs hybrides mêlant une partie organique et une partie inorganique dans lesquels le POM joue le rôle de la tête polaire. Ces POMs hybrides peuvent alors former facilement différents objets en solution aqueuse (micelles,¹¹³ vésicules,¹¹⁴ etc.) pouvant conduire à l'élaboration d'émulsions.¹¹⁵ Le second procédé, qui permet de combiner des POMs avec des tensioactifs, grâce aux interactions ioniques, est bien plus flexible que la première méthode. En effet, elle ne nécessite que très peu d'étapes de synthèse car elle utilise comme principale voie de synthèse une métathèse ionique permettant l'obtention de très nombreux POMs amphiphiles. De plus, le choix judicieux du tensioactif et du POM devrait permettre d'obtenir des structures organisées dépendant à la fois du paramètre d'empilement et des interactions électrostatiques entre les deux entités.¹¹⁶ Dans des conditions optimales, la métathèse doit être effectuée de façon quantitative. Pour ce faire, nous avons choisi d'effectuer la métathèse entre un tensioactif cationique du type hydroxyde de *n*-alkyltriméthylammonium et la forme acide des POMs. Il en résulte une réaction acidobasique quantitative qui ne génère aucun sous-produit autre que l'eau. Comme la synthèse est effectuée en milieu aqueux, le choix judicieux de la longueur de la chaîne alkyle devrait donner accès à des structures insolubles qui, sous l'effet des forces entropiques, se rassemblent sous des formes « particulières ». De plus, les charges négatives des POMs étant délocalisées,¹¹⁷ les chaînes alkyles devraient pouvoir se regrouper pour former des structures de type lamellaire

¹¹² a) L. Leclercq, A. Mouret, A. Proust, V. Schmitt, P. Bauduin, J.-M. Aubry, V. Nardello-Rataj, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 14352-14358. b) L. Leclercq, A. Mouret, P. Bauduin, V. Nardello-Rataj, *Langmuir* **2014**, *30*, 5386-5393. c) L. Leclercq, A. Mouret, S. Renaudineau, V. Schmitt, A. Proust, Nardello-Rataj, *J. Phys. Chem. B*, **2015** *119*, 6326-6337.

¹¹³ S. Landsmann, C. Lizandra-Pueyo, S. Polarz, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5315-5321.

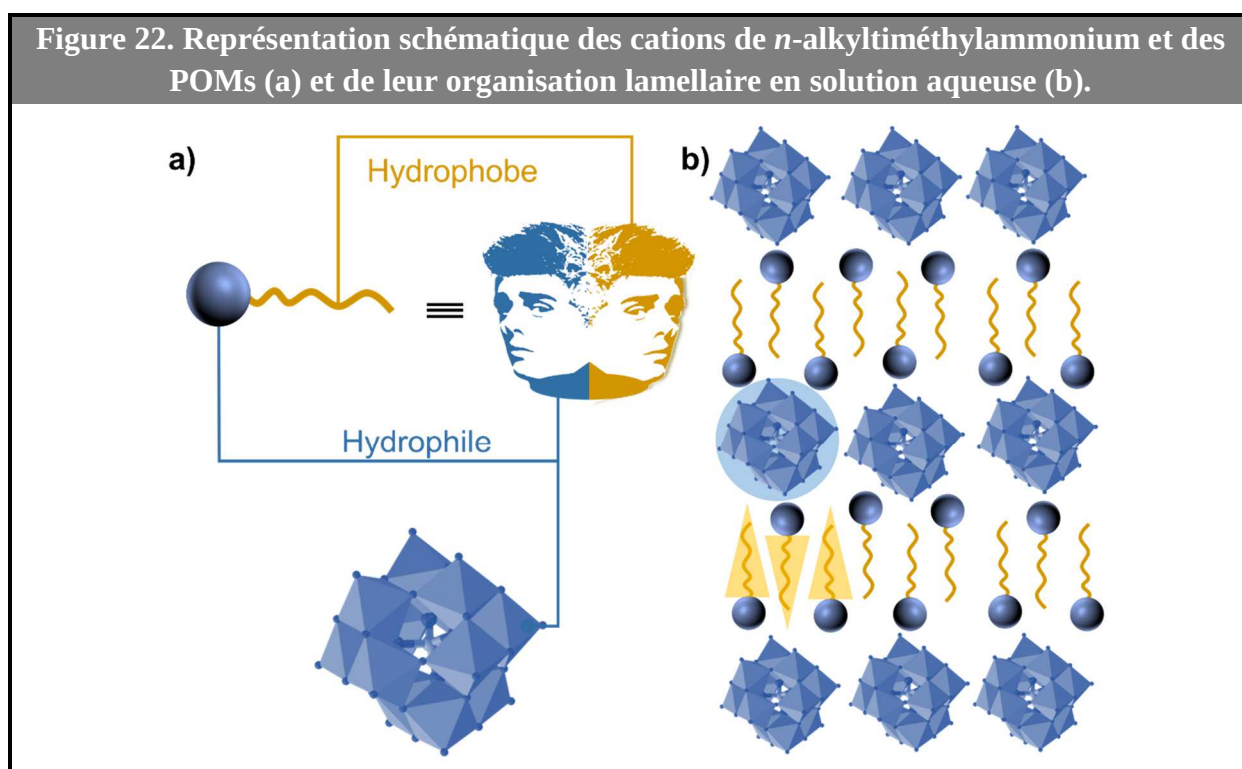
¹¹⁴ J. Zhang, Y.-F. Song, L. Cronin, T. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14408-14409.

¹¹⁵ X. Chen, H. Li, P. Yin, T. Liu, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 6104-6107.

¹¹⁶ H. Li, H. Sun, W. Qi, M. Xu, L. Wu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1300-1303.

¹¹⁷ T. V. Vernitskaya, O. N. Efimov, *Russ. Chem. Rev.* **1997**, *66*, 443-457.

qui sont couramment observées dans les structures cristallines des tensioactifs (Figure 22).¹¹⁸ Cependant, une structure lamellaire « infinie » est peu probable. En effet, comme la synthèse est effectuée en milieu aqueux, il est fort probable que, dans un tel milieu, le système tend à former des objets de nature plutôt sphérique afin de minimiser la zone de contact entre les molécules d'eau et les résidus alkyles non polaires du tensioactif. Le choix pertinent des deux composés formant cette structure devrait donner accès à des composés « particuliers » aussi bien insolubles dans l'eau que dans les solvants organiques. Ce qui permettrait d'obtenir des émulsions de Pickering par un processus d'auto-assemblage relativement simple.



D'autre part, il existe une grande variété de POMs qui se présentent sous quatre grands types de structures : la structure de Lindqvist, la structure d'Anderson, la structure de Keggin et la structure de Dawson. Parmi ces structures, celle de Keggin est la forme la plus connue.¹¹⁹ De plus, cette structure, de formule générale $[XM_{12}O_{40}]^n$, où X est l'hétéroatome (P, Si, B, etc.), M est l'atome métallique (Mo, W, etc.), constitue la structure la plus stable des POMs catalytiques. Dans un premier temps, nous avons choisi de travailler avec le $[PW_{12}O_{40}]^{3-}$ en raison de sa bonne activité catalytique et de le coupler avec des cations du type *n*-alkyltriméthylammonium.

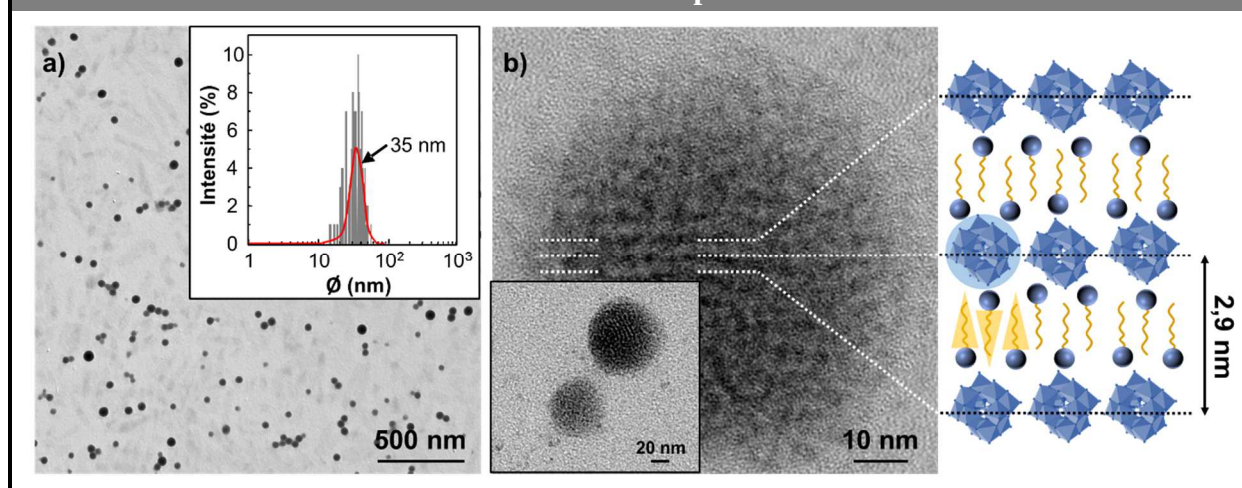
¹¹⁸ L. Leclercq, A. R. Schmitzer, *J. Mol. Liq.* **2014**, 200, 283-288.

¹¹⁹ C. E. Housecroft, A. G. Sharpe, *Inorganic Chemistry*. Prentice Hall, Upper Saddle River, NJ, Etats-Unis, **2004**, pp. 660-662.

1.3.2- Synthèse et caractérisation des nanoparticules de polyoxométallates auto-assemblées

Comme précédemment mentionné, ces structures ont été préparées par métathèse ionique. De façon générale, une solution aqueuse de $\text{H}_3[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]$ (1 équivalent) a été ajoutée goutte à goutte à de l'hydroxyde d'alkyltriméthylammonium, $[\text{C}_n][\text{OH}]$, en solution aqueuse (3 équivalents) à 25°C sous agitation vigoureuse (1500 tr/min). Il est à noter que l'hydroxyde a été obtenu à partir du bromure d'alkyltriméthylammonium après un échange sur colonne. De façon quasi-immédiate, il apparaît un précipité incolore qui a pu être séparé et lyophilisé. Les spectres RMN ^{31}P , Raman et IR sont typiques de l'anion $[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]$. De plus, des analyses élémentaires montrent que le précipité est formé par combinaison de trois cations organiques pour un anion $[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]$ et qu'aucune structure lacunaire du POM n'est présente. Malgré la lyophilisation, il y a quelques molécules d'eau résiduelles prouvant que le précipité inclut des molécules d'eau structurantes. Le précipité obtenu a été observé par microscopie électronique à transmission (MET). Les images obtenues, dans le cas du dodécyltriméthylammonium, $[\text{C}_{12}]_3[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]$, montrent la formation de nanoparticules sphériques mono-disperses dont la taille a été estimée à $35,2 \pm 6$ nm (Figure 23).

Figure 23. Images typiques des nanoparticules de $[\text{C}_{12}]_3[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]$ obtenues par MET après dispersion dans l'eau (10^{-4} M), distribution granulométrique des nanoparticules, et représentation schématisée de l'agencement lamellaire des anions $[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]$ à l'intérieur des nanoparticules.



Plus de 80% des particules sont comprises entre 23 à 44 nm, ce qui indique une sélectivité de taille spontanée pendant le processus de formation. Il est à noter que les vitesses d'addition et d'agitation ainsi que la température n'ont aucune influence sur la taille des nanoparticules. La formation de particules de taille uniforme est remarquable et peut être due à des effets

électrostatiques. Cependant, la concentration en $\text{H}_3[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]$ doit être inférieure à 10^{-3} M. En effet, pour des concentrations plus importantes, les nanoparticules sont agrégées de façon très compactes.

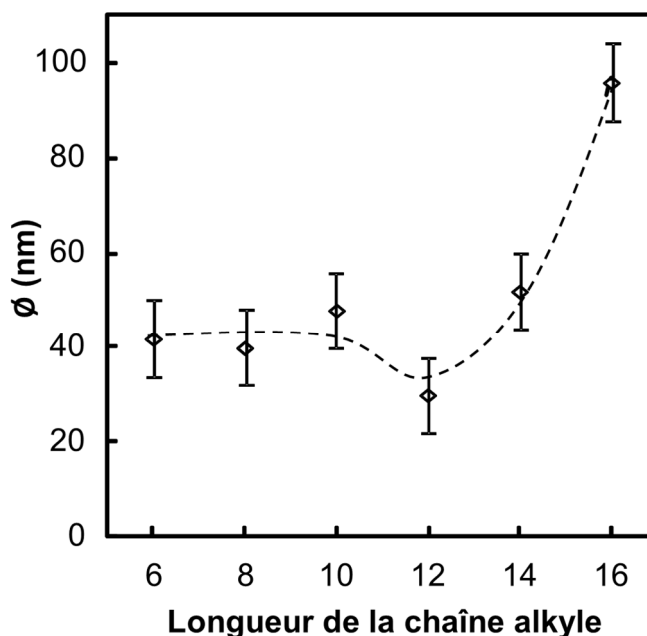
La structure obtenue dans le cas présent est très inhabituelle et spécifique. En effet, contrairement à la structure de $[\text{NH}_4]_3[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]$,¹²⁰ dans laquelle les unités $[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]$ sont reliées par les protons acides, les POMs sont disposés sous forme de feuillets. Le contraste observé dans les nanoparticules provient des différences entre les POMs qui sont riches en électrons (présence d'atomes de tungstène) et la faible densité électronique de la contrepartie organique du tensioactif. Comme la distance entre deux rangées de POMs est de 2,9 nm et que cette distance est en parfaite adéquation avec la longueur maximale du tensioactif (1,9 nm) additionnée de la taille d'un POM (1 nm), nous supposons que les chaînes alkyles des cations sont juxtaposées tête-bêche générant un arrangement lamellaire piégeant les anions $[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]$ (Figure 23b). En d'autres termes, les interactions de van der Waals entre les chaînes alkyles des cations ammonium agissent comme une matrice organique qui permet la stabilisation des nanoparticules en combinaison avec les forces entropiques. La formation des nanoparticules est ici le résultat de la forte attraction électrostatique entre les POMs et les tensioactifs cationiques conduisant à une compensation stœchiométrique du type $[\text{C}_{12}]_3[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]$ qui montre localement une structure lamellaire. Pendant le processus de croissance des particules, certains défauts peuvent apparaître dans l'agencement lamellaire et peuvent conduire à l'apparition de charges superficielles qui limiteraient la croissance des particules. Les particules présentent un potentiel ζ négatif (-35,5 mV) qui est en parfait accord avec le processus limitant leur croissance. Cet effet électrostatique peut être substantiel et peut être à l'origine de la répartition de taille plutôt mono-disperse obtenue. Dans un travail récent, l'explosion de Coulomb a été donnée comme une explication possible de la formation de grandes vésicules monodispersées, ce type d'effet peut également être impliqué dans la formation de nos nanoparticules.¹²¹ Il est à noter que la valeur obtenue à partir des images de MET a été confirmée par des expériences de diffusion dynamique de la lumière (DDL). Cette technique a donc été employée pour caractériser l'ensemble des structures formées pour différentes longueur de chaîne alkyle (Figure 24). La taille est d'environ 40 nm pour $6 \leq n \leq 12$ et augmente jusqu'à 96 nm pour les nanoparticules de $[\text{C}_{16}]_3[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]$. Cet effet pouvant s'expliquer par la plus grande

¹²⁰ a) K. Okamoto, S. Uchida, T., Ito, N. Mizuno, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 7378-7384. b) T. Okuhara, H. Watanabe, T. Nishirama, K. Inumaru, M. Misono, *Chem. Mater.* **2000**, 12, 2230-2238.

¹²¹ a) P. Bauduin, S. Prevost, P. Farràs, F. Teixidor, O. Diat, T. Zemb, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 5298-5300. b) D. Brusselle, P. Bauduin, L. Girard, A. Zaulet, C. Viñas, F. Teixidor, I. Ly, O. Diat, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 12114-12118.

hydrophobie des nanoparticules qui tendent à minimiser très fortement la zone de contact entre les molécules d'eau et les résidus alkyles non polaires du tensioactif formant ainsi de plus gros objets en solution aqueuse.

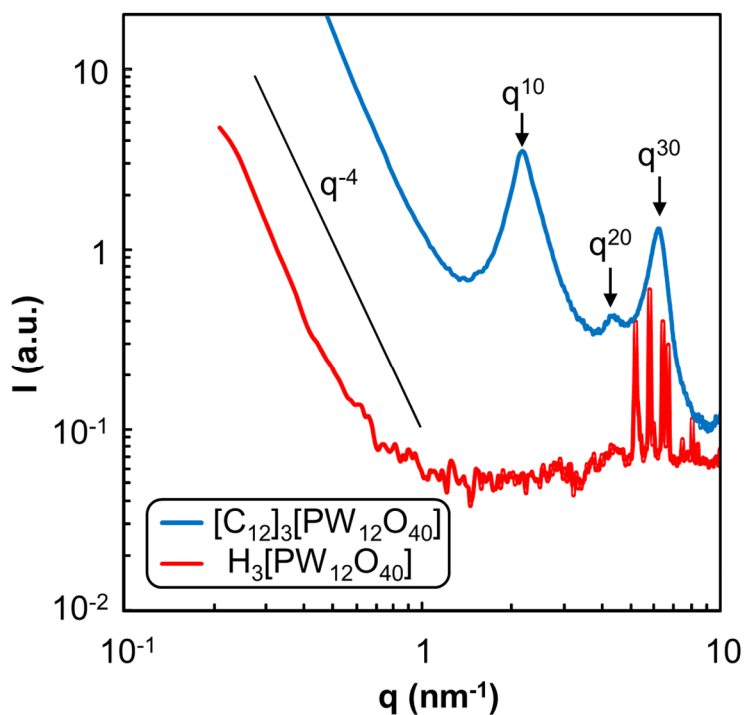
Figure 24. Effet de la longueur de la chaîne alkyle sur la taille des nanoparticules de $[C_n]_3[PW_{12}O_{40}]$ obtenue à partir de la diffusion dynamique de la lumière.



Afin de confirmer la structure interne des nanoparticules de $[C_{12}]_3[PW_{12}O_{40}]$, des mesures à diffusion des rayons X aux petits angles (DPAX) ont été réalisées (Figure 25). Pour de faibles valeurs du vecteur d'onde, q , on remarque que la diminution de l'intensité diffusée suit une dépendance en q^{-4} qui peut être attribuée aux nanoparticules d'environ 30 à 40 nm de diamètre (voir Figure 25). Pour des q plus élevés, le spectre de diffusion présente deux pics larges et intenses à des valeurs de q de 2,20 et de 6,36 nm^{-1} correspondant à la structure interne des nanoparticules. Ces pics correspondent à des distances dans l'espace réel ($2\pi/q$) de 2,85 et 1 nm respectivement. Le deuxième pic peut être attribué à la structure de l'anion $[PW_{12}O_{40}]^{3-}$ qui est approximativement sphérique avec un diamètre de 1 nm. Le spectre DPAX de $H_3[PW_{12}O_{40}]$, donné à titre d'information, montre bien la présence de pics de diffusion pour une valeur de q autour de 6 nm^{-1} . Cet échantillon présentant une nature cristalline plus marquée, nous observons la présence de pics de Bragg. Le pic supplémentaire observé pour $[C_{12}]_3[PW_{12}O_{40}]$ indique la distance intermoléculaire entre les unités POM à l'intérieur des nanoparticules. Notons également la présence d'un pic d'intensité inférieure observé pour $q = 4,4 \text{ nm}^{-1}$. Ce pic correspond exactement au double de la valeur q_{max} du premier pic (2,2 nm^{-1}). Ce pic est susceptible de correspondre au second ordre de l'arrangement lamellaire des POMs à l'intérieur

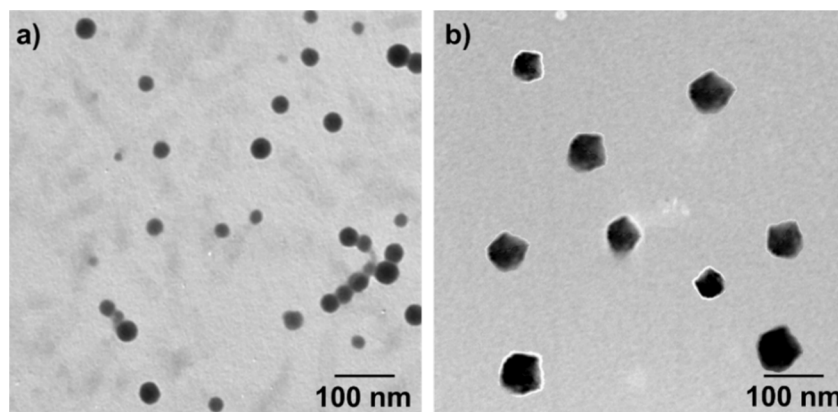
des nanoparticules. La nature lamellaire de l'arrangement au sein des nanoparticules est donc bel et bien confirmée.

Figure 25. Spectres de diffusion des rayons X aux petits angles (DPAX) des poudres de $[C_{12}]_3[PW_{12}O_{40}]$ et $H_3[PW_{12}O_{40}]$.



Il est à noter qu'au cours de nos nombreuses tentatives d'observation des nanoparticules par MET, nous avons remarqué de façon surprenante que la distribution de taille des nanoparticules augmente dans les solvants aromatiques (*e.g.*, toluène) par rapport à l'eau (Figure 26).

Figure 26. Images MET typiques des nanoparticules de $[C_{12}]_3[PW_{12}O_{40}]$ (10^{-4} M) après dispersion dans : (a) de l'eau et (b) du toluène.

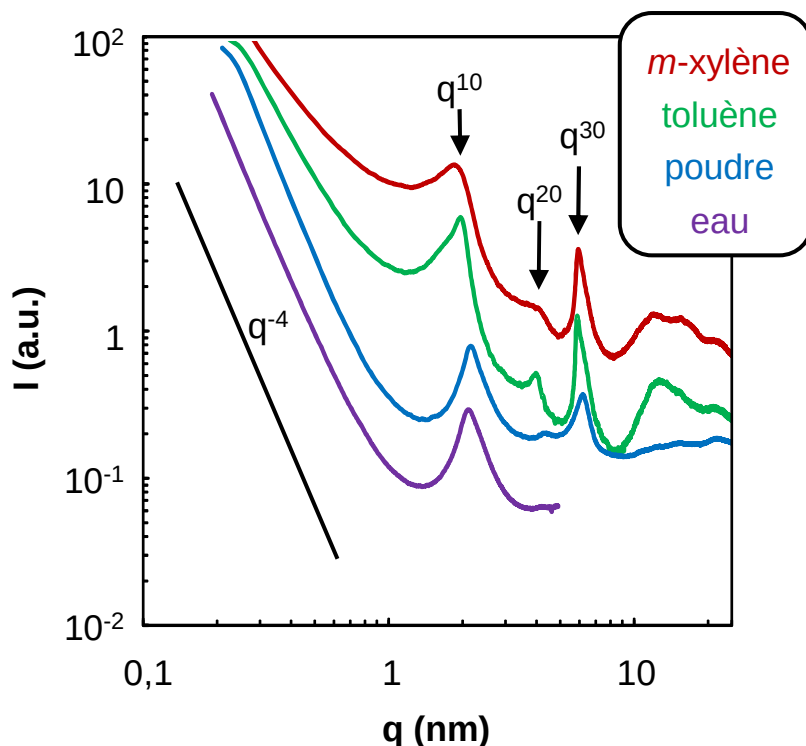


En effet, le diamètre moyen des particules est d'environ $51,5 \pm 10$ nm dans le toluène contre $35,2 \pm 6$ nm dans l'eau. Cette différence peut être due à la plus ou moins grande capacité du

solvant à pénétrer dans les nanoparticules en raison de la présence de la matrice organique entre les feuillets de POMs. L'incorporation de toluène entre les chaînes alkyles des cations entraîne une distorsion des nanoparticules qui se traduit par une forme non sphérique.

Afin d'obtenir un meilleur aperçu de l'effet du solvant sur la structure interne des nanoparticules, des expériences de diffusion des rayons X aux petits et grands angles (DPGAX) ont été réalisées sur les nanoparticules de $[C_{12}]_3[PW_{12}O_{40}]$ (Figure 27).

Figure 27. Diffusion des rayons X aux petits et grands angles pour des nanoparticules de $[C_{12}]_3[PW_{12}O_{40}]$ dispersées dans différents solvants : eau, toluène et *m*-xylène.



Dans la région des petits et grands angles ($5 \leq q \leq 10 \text{ nm}^{-1}$), c'est-à-dire entre 0,6 et 1,2 nm dans l'espace réel, un signal intense est observé (q^{30}). Cette contribution est attribuée à la diffusion du POM lui-même qui a un diamètre de 1 nm (voir ci-dessus). Ce signal est relativement indépendant de la nature du solvant et aucune différence significative n'est observée avec la poudre sèche. Dans la région des grands angles, des signaux sont observés pour les échantillons contenant un solvant. Cette région correspond aux corrélations interatomiques et est principalement due à la contribution du solvant. Notons que pour le spectre de la poudre sèche, l'intensité diffusée dans cette région est plutôt faible. L'absence de pics de Bragg informe de la faible cristallinité des nanoparticules. Dans l'intervalle de faible q , l'intensité diffusée montre une dépendance en q^{-4} qui est liée à la diffusion d'une interface bien définie entre deux milieux de nature différentes : les interfaces nanoparticules/solvant ou

nanoparticules/air. La partie intéressante dans le spectre concerne l'agencement moléculaire interne à l'intérieur des nanoparticules entre 1 et 5 nm⁻¹. Dans cette région, le spectre de diffusion présente un pic large et intense à des valeurs de q^{10} allant de 1,85 à 2,1 nm⁻¹ selon la nature du solvant utilisé (voir Tableau 8). Un pic d'intensité inférieure (q^{20}) est observé à exactement deux fois la valeur de q^{10} . Cet ensemble de pics correspond à une structure lamellaire (voir ci-dessus). A partir des valeurs q^{10} , la distance entre les lamelles (d^*) peut être évaluée comme $d^* = 2\pi/q^{10}$ (Tableau 8). Pour les nanoparticules sèches, d^* (2,95 nm) correspond à la somme de la longueur du tensioactif et de la taille du POM. Par conséquent, l'agencement moléculaire dans la structure lamellaire tel que proposé ci-dessus, est confirmé. Dans l'eau, le spectre DPGAX n'est pas altéré de sorte que l'espacement entre les rangées de POMs reste comme dans la poudre sèche, ce qui signifie que l'eau n'a aucun effet sur la structure interne des nanoparticules qui sont simplement dispersées dans l'eau. Au contraire, en présence de toluène et de *m*-xylène, les pics lamellaires (q^{10} et q^{20}) sont décalés vers des valeurs q inférieures, ce qui signifie que la distance inter-lamellaire augmente (voir Tableau 8).

Tableau 8. Valeurs des pics lamellaires (q^{10} et q^{20}), épaisseur de la couche (d^*) et la variation de l'épaisseur de couche (Δd^*) pour les nanoparticules de [C₁₂]₃[PW₁₂O₄₀].^a

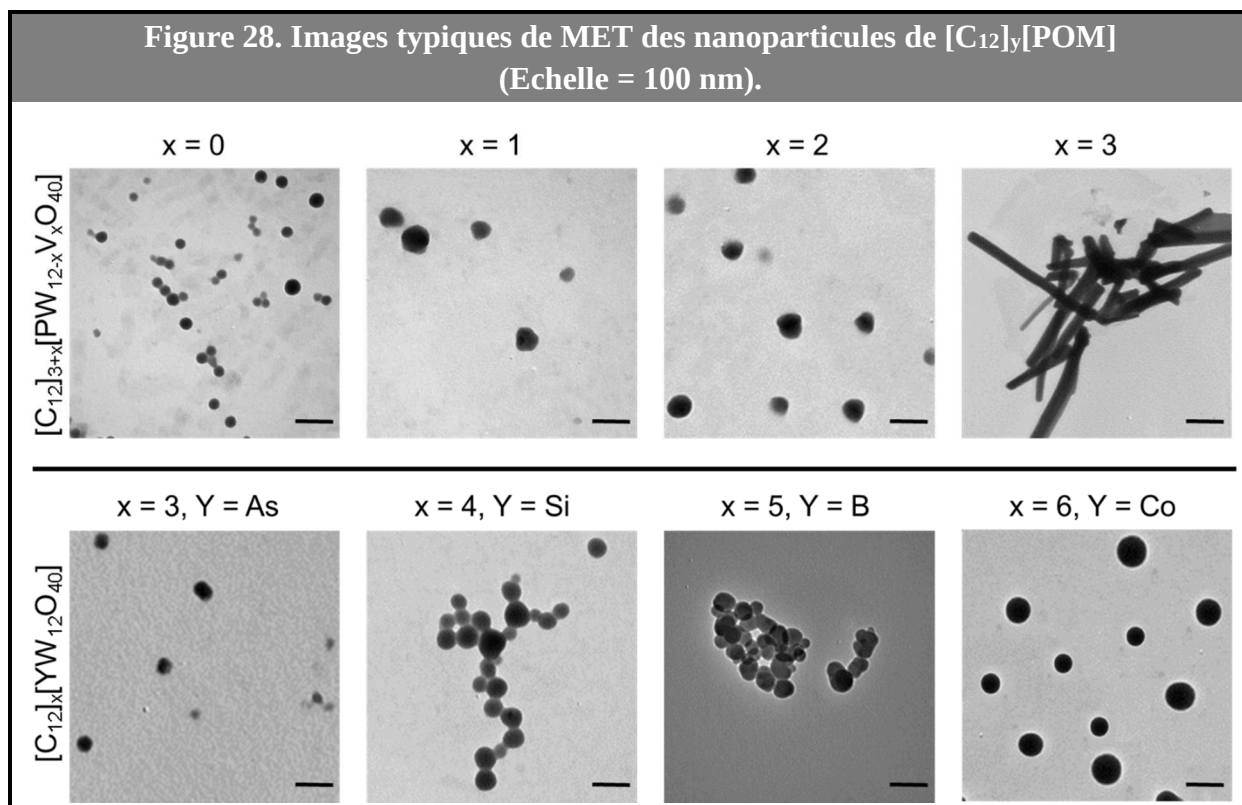
	q^{10} (nm ⁻¹) ^a	q^{20} (nm ⁻¹) ^a	d^* (nm) ^b	Δd^* (nm) ^c
Particules sèches	2,13	4,2	2,95	0
Eau	2,10	4,2	2,99	0,04
Toluène	1,96	4,0	3,20	0,25
<i>m</i> -xylène	1,86	3,9	3,38	0,43

^a Déterminé à partir des spectres de diffusion des rayons X aux petits et grands angles. ^b Calculé à partir de $d^* = 2\pi/q^{10}$. ^c $\Delta d^* = d^* - d^*$ (particules sèches).

Ce gonflement correspond à une augmentation de d^* de 0,25 et 0,43 nm pour le toluène et le *m*-xylène, respectivement. Ces deux grandeurs sont de l'ordre de la taille moléculaire du solvant. Cet effet peut alors être interprété comme l'intercalation des molécules de solvant dans la structure lamellaire. Ce comportement n'est pas surprenant car le toluène et le *m*-xylène sont de bons solvants pour les chaînes alkyles des tensioactifs. La différence de gonflement observée entre le toluène et le *m*-xylène peut être attribuée à la différence dans leur taille moléculaire.

Dans une dernière étape, comme la formation des nanoparticules de POM *via* l'utilisation de tensioactifs semble être un phénomène général, nous avons fait varier la structure du POM, en examinant l'influence de : *i*) la substitution partielle ou totale des atomes de W par des

atomes de V, et ii) le remplacement de l'atome de P central par As, Si, B et Co. Dix nouvelles nanoparticules, abrégées en $[C_{12}]_y[POM]$, ont été ainsi préparées par la même procédure que celle décrite pour $[C_{12}]_3[PW_{12}O_{40}]$. En fonction de la disponibilité commerciale des POMs, on a utilisé les sels de sodium ou de potassium à la place des formes acides. Dans chaque cas, la nature du POM n'affecte en rien la formation des nanoparticules : les rendements sont compris entre 94 et 99%. En revanche, la taille et la forme des nanoparticules se trouvent affectées par le nombre de tensioactifs (Figure 28). Pour extraire des données quantitatives des images de MET telles que la sphéricité ou la distribution de taille des nanoparticules, une analyse d'image utilisant le logiciel Image J (NIH) a été effectuée pour chaque lot d'image.¹²² L'aire (A) et le périmètre (P) de chaque nanoparticule ont ainsi été déterminés à partir images permettant le calcul de la circularité (C), du rapport d'aspect (RA), de la rondeur (R), de la solidité (S) et de l'excentricité (ϵ).



La circularité (C) est une mesure de la forme des particules par rapport à un cercle parfait :

$$C = 4\pi \frac{A}{P^2} \quad (6)$$

Un cercle parfait a une circularité de 1 alors qu'une particule irrégulière a une circularité qui tend vers 0. Le rapport d'aspect (RA), défini comme le rapport entre l'axe principal et l'axe

¹²² R. Heilbronner, S. Barrett, *Image Analysis in Earth Sciences*, Springer, Heidelberg, Allemagne, **2014**.

mineur (a/b), est une mesure d'anisotropie ou d'allongement. La rondeur R est calculée à partir de l'équation :

$$R = 4 \frac{A}{\pi a^2} \quad (7)$$

Si $R > 0,6$, la rondeur est élevée. Si $0,4 < R < 0,6$, la rondeur est moyenne. Si $R < 0,4$, on a une faible rondeur. La solidité (S) est définie comme le rapport entre la surface (A) et la surface convexe (CA). Il est à noter que CA est la zone entourée par une « ficelle » imaginaire qui enveloppe les nanoparticules. Une solidité de 0 reflète un bord de particule rugueuse tandis qu'une valeur de 1 correspond à un bord de particules lisses :

$$\varepsilon = \sqrt{1 - \left(\frac{1}{AR} \right)^2} \quad (8)$$

Les valeurs d'excentricité vont de 0 (sphère) à 1 (ellipse). Si C, RA et R tendent à 1 et ε tend vers 0, les nanoparticules peuvent être considérées comme sphériques et leur diamètre, $\varnothing$, peut être estimé à partir de l'équation :

$$\varnothing_{\text{MET}} = 2 \sqrt{\frac{A}{\pi}} \quad (9)$$

Selon la définition de l'UICPA, le diamètre équivalent d'une particule non sphérique, $\varnothing'_{\text{MET}}$ (c'est-à-dire lorsque A et R tend vers 0, RA tend vers l'infini et ε tend vers 1) est égal au diamètre d'une sphère d'aire équivalente :¹²³

$$\varnothing'_{\text{MET}} = 1,55 \frac{A^{0,625}}{P^{0,25}} \quad (10)$$

Tous les descripteurs de taille et de forme sont rapportés dans le Tableau 9. D'un point de vue général, toutes les nanoparticules ont une forme sphérique pour laquelle $0,73 < C < 0,92$, $R > 0,83$, RA tend à 1 et ε est $< 0,52$, sauf dans le cas du $[\text{C}_{12}]_6[\text{PW}_9\text{V}_3\text{O}_{40}]$. Les tailles moyennes des nanoparticules, obtenues à partir des images de MET, sont comprises entre 35 et 61 nm ($[\text{C}_{12}]_6[\text{PW}_9\text{V}_3\text{O}_{40}]$ exclue). Chaque modification de la taille des nanoparticules est en étroite relation avec les unités $[\text{C}_{12}]_y[\text{POM}]$ qui constituent les nanoparticules. En effet, le changement de l'atome central de phosphore par un atome d'arsenic entraîne une augmentation de la taille des nanoparticules ($[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]^{3-} = 35 \text{ nm}$ vs. $[\text{AsW}_{12}\text{O}_{40}]^{3-} = 42 \text{ nm}$). Ce comportement peut être expliqué à l'aide du concept acide-base de Pearson (principe HSAB). En effet, l'ammonium est un cation « mou » ainsi que le POM. Cependant, $[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]^{3-}$ est plus « mou » que

¹²³ J. W. Heyt, M. J. Diaz, *ASHRAE Trans.* **1975**, 81, 221-232.

$[\text{AsW}_{12}\text{O}_{40}]^{3-}$ en raison d'une forte polarisation vers l'intérieur.¹²⁴ Par conséquent, l'espèce $[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]^{3-}$ est capable d'interagir plus fortement avec les cations ammonium que l'espèce $[\text{AsW}_{12}\text{O}_{40}]^{3-}$. Cette interaction plus forte entraîne la formation de nanoparticules plus petites.

Tableau 9. Descripteurs de taille et de forme obtenus par l'analyse des images de MET des nanoparticules de $[\text{C}_{12}]_y[\text{POM}]$.

$[\text{C}_{12}]_y[\text{POM}]$	C^a	RA^a	R^a	S^a	ϵ^a	$\varnothing_{\text{MET}} (\text{nm})^b$
$[\text{C}_{12}]_3[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]$	0,92	1,05	0,95	0,95	0,31	35
$[\text{C}_{12}]_4[\text{PW}_{11}\text{VO}_{40}]$	0,86	1,12	0,90	0,95	0,43	60
$[\text{C}_{12}]_5[\text{PW}_{10}\text{V}_2\text{O}_{40}]$	0,89	1,12	0,89	0,94	0,43	61
$[\text{C}_{12}]_6[\text{PW}_9\text{V}_3\text{O}_{40}]$	0,27	8,14	0,15	0,78	0,99	392 ^c
$[\text{C}_{12}]_3[\text{AsW}_{12}\text{O}_{40}]$	0,89	1,19	0,85	0,92	0,49	42
$[\text{C}_{12}]_4[\text{SiW}_{12}\text{O}_{40}]$	0,73	1,20	0,86	0,91	0,47	54
$[\text{C}_{12}]_5[\text{BW}_{12}\text{O}_{40}]$	0,77	1,11	0,90	0,93	0,42	51
$[\text{C}_{12}]_6[\text{CoW}_{12}\text{O}_{40}]$	0,91	1,24	0,83	0,90	0,52	57

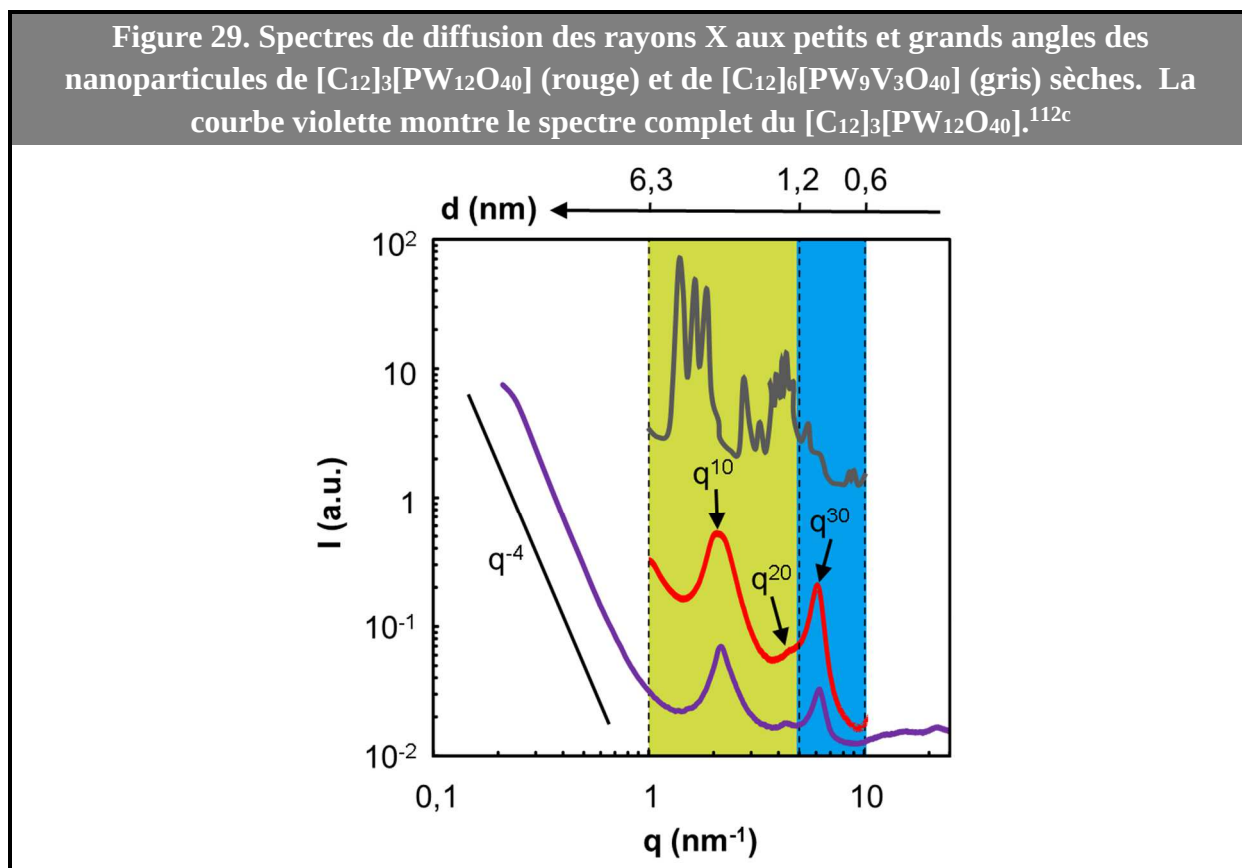
^a L'écart type est estimé à $\pm 2\%$. ^b L'écart type est estimé à $\pm 10\%$. ^c Correspondant au diamètre équivalent $\varnothing'_{\text{MET}}$.

D'autre part, nous observons que l'augmentation de la charge négative des POMs (c'est-à-dire le nombre de cation ammonium dans la structure) conduit à une augmentation de la taille des nanoparticules. Cette augmentation de taille entraîne une circularité moins importante : les nanoparticules deviennent alors plus irrégulières. Par exemple, l'introduction d'atomes de vanadium (V^{IV}) dans les unités $[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]^{3-}$ augmente la charge du POM et donc le nombre de cations liés. Dans la série $[\text{C}_{12}]_{3+x}[\text{PW}_{12-x}\text{V}_x\text{O}_{40}]$ ($x = 0, 1, 2$ ou 3), on observe une augmentation notable de la taille des nanoparticules lors de l'introduction d'un atome de vanadium alors que cette augmentation est très faible lors de l'introduction du second atome de vanadium. On notera que les nanoparticules les plus sphériques sont obtenues pour $[\text{C}_{12}]_3[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]$ qui sont uniformes et bien définies ($S = 0,95$) avec un diamètre moyen de 35 nm. A l'opposé, l'espèce $[\text{C}_{12}]_6[\text{PW}_9\text{V}_3\text{O}_{40}]$ ($x = 3$) forment des particules sous forme d'aiguilles ayant un diamètre équivalent ($\varnothing'_{\text{MET}}$) de 392 nm. Entre ces deux comportements extrêmes, la circularité tend à diminuer alors que la taille moyenne augmente. Cependant, l'évolution de la forme n'est pas monotone et une transition brutale est observée entre $[\text{C}_{12}]_5[\text{PW}_{10}\text{V}_2\text{O}_{40}]$ et $[\text{C}_{12}]_6[\text{PW}_9\text{V}_3\text{O}_{40}]$

¹²⁴ Y. Izumi, K. Matsuo, K. Urabe, *J. Mol. Catal.* **1983**, 18, 299-314.

(par exemple, le rapport d'aspect, RA, augmente de 1,12 à 8,14). Ce comportement peut être lié à la répartition des charges de surface qui devient de plus en plus asymétrique avec l'augmentation du nombre d'atome de vanadium incorporé dans la structure.¹²⁵ En conséquence, les forces de Coulomb deviennent plus directionnelles et l'arrangement en forme sphérique est défavorable en raison de l'encombrement stérique des chaînes alkyles de l'ammonium. Enfin, on constate que la solidité est toujours supérieure à 0,90 sauf pour $[C_{12}]_6[PW_9V_3O_{40}]$ (0,78). Comme cette valeur est liée à la nature du bord de la particule, les nanoparticules cylindriques de $[C_{12}]_6[PW_9V_3O_{40}]$ ont un bord plus rugueux que les sphériques. Les nanoparticules de $[C_{12}]_6[PW_9V_3O_{40}]$ ont probablement une nature plus « cristalline ».

La structure interne des nano-aiguilles de $[C_{12}]_6[PW_9V_3O_{40}]$ a été étudiée par diffusion des rayons X aux petits et grands angles et comparée à la structure des nanoparticules de $[C_{12}]_3[PW_{12}O_{40}]$ (Figure 29).



Il est à noter que l'absence de pics de diffusion dans la région étudiée informe de la faible cristallinité des nanoparticules de $[C_{12}]_3[PW_{12}O_{40}]$. Le signal intense observé à la valeur q^{30} ($6,2 \text{ nm}^{-1}$, c'est-à-dire dans l'espace réel $1,1 \text{ nm}$) résulte de la diffusion des unités POM ($\varnothing \approx 1$

¹²⁵ W. Huang, L. Todaro, G. P. A. Yap, R. Beer, L. C. Francesconi, T. Polenova, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 11564-11573.

nm). La partie la plus informative des spectres est comprise entre 1 et 5 nm⁻¹ et concerne l'agencement moléculaire interne des particules. Dans cette région, le spectre de diffusion présente un pic large et intense à q^{10} (2,1 nm⁻¹) et un pic modéré à $q^{20} = 2 \times q^{10}$. Cet ensemble de pics correspond à la structure lamellaire locale (voir ci-dessus). Dans le cas des particules non-sphériques [C₁₂]₆[PW₉V₃O₄₀], le spectre semble indiquer un arrangement similaire mais avec quelques différences. En effet, la présence de pics de Bragg bien définis est clairement liée à l'augmentation de la cristallinité de ces particules (aiguilles). De plus, tous les pics se déplacent vers des valeurs q inférieures. Le décalage de q^{30} est dû à une petite augmentation de la taille du POM alors que les changements de q^{10} et q^{20} sont liés à une très faible augmentation de l'épaisseur de la couche (3,06 vs. 2,95 nm pour [C₁₂]₆[PW₉V₃O₄₀] et [C₁₂]₃[PW₁₂O₄₀], respectivement). Puisque le nombre de cations est doublé entre ces deux composés et que l'augmentation de l'épaisseur de couche est quasi négligeable, on obtient alors un meilleur empilement moléculaire, expliquant l'augmentation de cristallinité pour [C₁₂]₆[PW₉V₃O₄₀]. De plus, il est intéressant de noter que toutes les autres particules présentent le même type d'arrangement lamellaire. Cette observation soutient le mécanisme de formation qui a été proposé précédemment pour les nanoparticules de [C₁₂]₃[PW₁₂O₄₀] et qui est ici étendu à d'autres structures de type Keggin. En effet, sous l'impulsion des forces entropiques combinées aux interactions de van der Waals et aux interactions électrostatiques, les chaînes hydrophobes des tensioactifs se rassemblent et stabilisent les nanoparticules.

Le potentiel ζ a également été étudié afin d'évaluer la charge superficielle des particules. En effet, le potentiel ζ d'une particule est déterminé à un emplacement éloigné de la surface de la particule appelée plan de cisaillement. Le potentiel mesuré à ce plan est lié au mouvement des particules dans son milieu. Les expériences ont été conduites en milieu aqueux (Tableau 10). L'évolution du potentiel ζ est difficile à rationaliser. En effet, la formation de particules résulte de l'attraction électrostatique entre les POMs chargés négativement et les cations ammonium conduisant à la formation d'un complexe non chargé du type [C₁₂]_y[POM]. Pendant le processus de croissance des particules, certains défauts apparaissent dans l'organisation lamellaire et conduisent à l'apparition de charges de surface qui limitent la croissance des particules. Toutes les nanoparticules présentent des potentiels ζ négatifs allant de -37,3 à -1,3 mV. Ces valeurs sont en accord avec le processus de croissance des particules. Il est à noter que cet effet électrostatique peut être à l'origine de la distribution de taille mono-disperse. Cependant, étant donné que la taille des particules résultantes, ainsi que les défauts, sont intrinsèques à la nature [C₁₂]_y[POM], nous ne pouvons pas rationaliser en détail les données obtenues ici. Néanmoins,

la valeur du potentiel ζ est directement liée à la stabilité de la dispersion dans le milieu aqueux. Pour les nanoparticules, un potentiel ζ élevé en valeur absolue confèrera une stabilité électrique (c'est-à-dire que la dispersion résistera à un phénomène d'agrégation), mais lorsque le potentiel ζ est faible, les forces d'attraction peuvent dépasser cette répulsion et les nanoparticules ont tendance à s'agréger pour acquérir une plus grande stabilité. D'autre part, nous observons que l'augmentation de la charge négative des POMs (c'est-à-dire le nombre de cation ammonium dans la structure) conduit à une diminution en valeur absolue du potentiel ζ . Cette augmentation suppose que les nanoparticules de taille plus élevée et de forme irrégulière vont donner en milieu aqueux des dispersions de moins en moins stables.

Tableau 10. Propriétés physico-chimiques des nanoparticules de $[C_{12}]_y[POM]$ (diamètres, potentiel ζ et angle de contact, θ).				
$[C_{12}]_y[POM]$	$\varnothing_{MET} (nm)^a$	$\varnothing_{MFA} (nm)^a$	$\zeta (mV)^b$	$\theta (^\circ)^c$
$[C_{12}]_3[PW_{12}O_{40}]$	35	39	-37,3	153
$[C_{12}]_4[PW_{11}VO_{40}]$	60	60	-28,9	158
$[C_{12}]_5[PW_{10}V_2O_{40}]$	61	72	-26,6	168
$[C_{12}]_6[PW_9V_3O_{40}]$	392 ^d	- ^e	-22,9	- ^e
$[C_{12}]_3[AsW_{12}O_{40}]$	42	47	-20,7	157
$[C_{12}]_4[SiW_{12}O_{40}]$	54	63	-29,1	163
$[C_{12}]_5[BW_{12}O_{40}]$	51	92	-15,9	172
$[C_{12}]_6[CoW_{12}O_{40}]$	57	73	-1,3	175

^a L'écart type est estimé à $\pm 10\%$. ^b L'écart type est estimé à $\pm 5\%$. ^c L'écart type est estimé à $\pm 1\%$. ^d Calculé comme diamètre équivalent pour les particules non sphériques. ^e Non déterminé en raison de l'absence de nanoparticules sphériques.

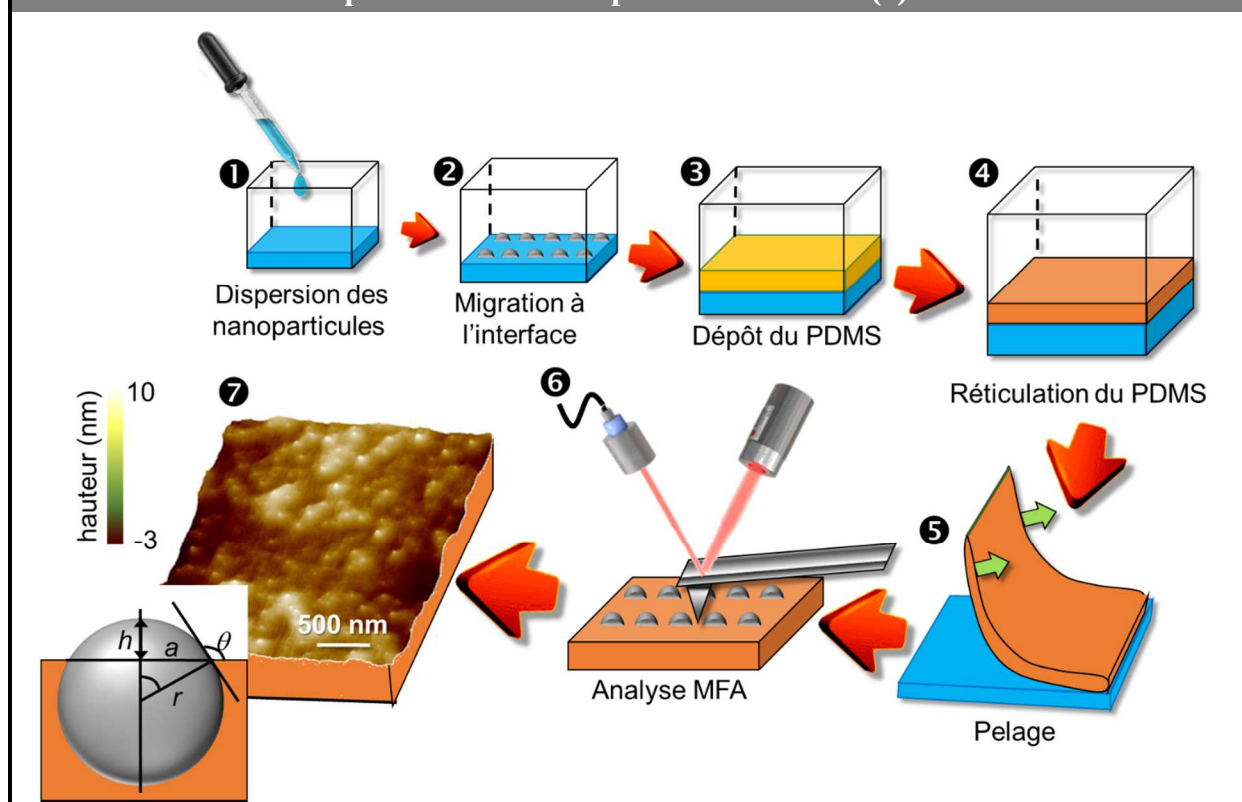
Le comportement des particules à l'interface eau/huile a ensuite été étudié par la mesure de l'angle de contact. La méthode utilisée est basée sur la technique initialement proposée par Paunov *et al.*¹²⁶ et qui a été modifiée par Schmitt *et al.* (Figure 30).⁴⁵ Puisque les nanoparticules ont tendance à s'agglomérer en solution aqueuse, elles ont été générées par métathèse ionique en mélangeant des solutions aqueuses de $[X]_y[POM]$ (10^{-4} M) et $[C_{12}][OH]$ ($y \times 10^{-4}$ M) à 25°C. L'angle de contact, θ , est déterminé à partir de l'image obtenue par microscopie à force atomique (MFA) en utilisant la relation suivante :

¹²⁶ O. J. Cayre, V. N. Paunov, *Langmuir* **2004**, 20, 9594-9599.

$$\theta = \arccos(h/r - 1) \quad (11)$$

où h est la hauteur moyenne de la nanoparticule sortant du film de PDMS et r le rayon moyen des nanoparticules.

Figure 30. Procédé de piégeage par gélification pour la détermination des angles de contact (θ) pour des nanoparticules localisées à l'interface polydiméthylsiloxane/eau (Etapes 1 à 6). Une image de microscopie à force atomique typique des nanoparticules de $[C_{12}]_3[PW_{12}O_{40}]$ incluse dans le PDMS est également présentée ainsi que les paramètres utilisés pour déterminer θ (7).



Afin d'éviter l'utilisation du rayon moyen des nanoparticules obtenue à l'état sec par MET, le rayon est calculé à l'aide de la relation suivante :

$$r = (a^2 + h^2) / 2h \quad (12)$$

où a est le rayon apparent formé par la nanoparticule à la surface PDMS. Comme les équations 11 et 12 ne sont valables que pour des particules sphériques, l'angle de contact des particules $[C_{12}]_6[PW_9V_3O_{40}]$ n'a pu être déterminé. Le Tableau 10 donne les diamètres, $\varnothing_{MFA} = 2r$ et les angles de contact des nanoparticules sphériques de $[C_{12}]_y[POM]$. On notera que les $\varnothing_{MFA}$ évoluent de façon similaire aux diamètres obtenus par MET (Tableau 10). La légère différence observée entre les deux techniques (taille des nanoparticules systématiquement plus grande à l'interface huile/eau) peut être expliquée soit par un phénomène d'agrégation ou, plus vraisemblablement, par la pénétration partielle du PDMS à l'intérieur des nanoparticules. En

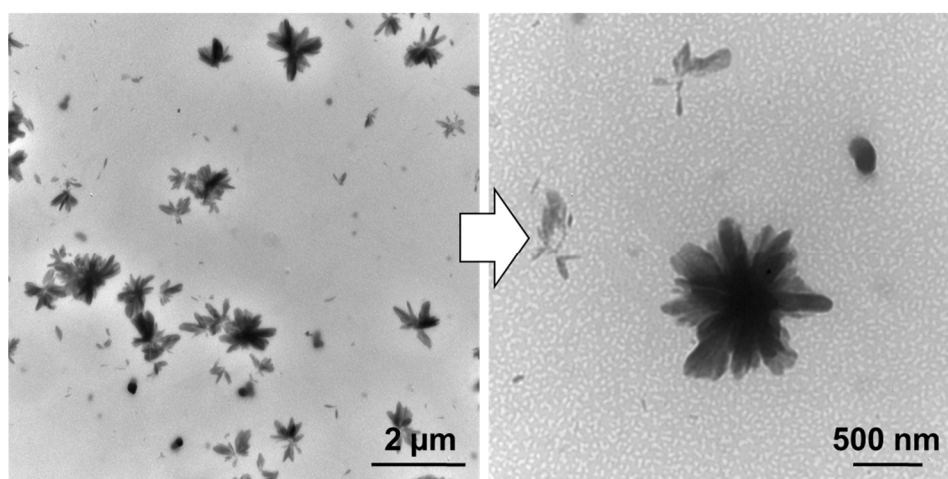
effet, nous avons déjà rapporté que des solvants aromatiques (par exemple, le toluène) pénètrent dans les nanoparticules conduisant à leur augmentation de taille. A partir des mesures d'angle de contact, on peut déduire que toutes les nanoparticules sphériques présentent un angle de contact supérieur à 90° (entre 153 et 175°) indiquant une mouillabilité préférentielle des particules par l'huile. Leur hydrophobicité est directement liée au nombre de cation ammonium conduisant à la formation des nanoparticules. En effet, les POMs possédant des charges élevées montrent une propension à induire une augmentation de la valeur de l'angle de contact. De plus, l'agrégation supposée à la vue des valeurs de potentiel ζ en milieu aqueux (voir ci-dessus) peut s'expliquer non seulement par un effet de taille mais également par l'augmentation de l'angle de contact. En effet, au contact de l'huile, certaines chaînes alkyles pointent à l'extérieur des nanoparticules, leur conférant un caractère hydrophobe plus élevé, ce qui n'est pas surprenant car l'huile est un bon solvant des chaînes alkyles.

Une propriété inhérente et essentielle des systèmes supramoléculaires est leur réversibilité. Cette propriété est un trait distinctif des systèmes supramoléculaires. En effet, l'environnement dans lequel les éléments constitutifs sont placés peut être déterminant sur l'existence d'un système supramoléculaire. Les nanoparticules de $[C_{12}]_y[POM]$ étant formées à partir d'une combinaison de POMs et de tensioactifs qui s'auto-assemblent sous forme de nanoparticules en milieu aqueux sous l'effet d'interactions non directionnelles (forces électrostatiques, entropiques et van der Waals). Si ce système est bien un système obtenu par auto-assemblage, il est alors possible de le dissocier et de le reformer à l'aide de paramètres intrinsèques et extrinsèques. Pour effectuer la dissociation des nanoparticules de $[C_{12}]_y[POM]$, nous avons essayé de les dissoudre dans divers solvants. Comme mentionné ci-dessus, les particules ne sont ni solubles dans l'eau ni dans des solvants organiques typiques comme les alcanes, les aromatiques, le chloroforme, le dichlorométhane ou l'acétonitrile dans lesquels les nanoparticules sont plus ou moins dispersées. Cependant, elles sont complètement solubles dans le DMSO et dans le DMF.¹²⁷ Cette dilution fait alors apparaître les clusters ioniques élémentaires du type $[C_{12}]_y[POM]$. On a ainsi déposé une goutte d'une solution de $[C_{12}]_3[PW_{12}O_{40}]$ dans le DMSO (1 mg/mL) pour l'observer après séchage par MET (Figure 31). Des structures cristallines semblables à des étoiles sont formées au lieu des nanoparticules sphériques. Leur diamètre moyen, estimé à partir des images de MET, est de $1,1 \pm 0,6\text{ }\mu\text{m}$. Nous supposons que la morphologie en étoile est causée par le jumelage de cristaux multiples

¹²⁷ L. de Viguerie, A. Mouret, H.-P. Brau, V. Nardello-Rataj, A. Proust, P. Bauduin, *CrystEngComm*, **2012**, *14*, 8446-8453.

au début de la croissance. En parallèle, le DMSO a été éliminé sous pression réduite. Ensuite, la poudre séchée est de nouveau dispersée dans de l'eau, sous agitation vigoureuse (11500 tr/min, 12 h), avant d'effectuer une nouvelle analyse par MET. Les nanoparticules sphériques de $[C_{12}]_3[PW_{12}O_{40}]$ sont reformées avec le même diamètre. Le concept d'auto-assemblage est ainsi prouvé. En effet, nous avons démontré que les nanoparticules de $[C_{12}]_3[PW_{12}O_{40}]$, après dissociation en clusters ioniques élémentaires dans le DMSO, peuvent être « réassemblées » dans l'eau conduisant à la parfaite reconstruction des nanoparticules de $[C_{12}]_3[PW_{12}O_{40}]$. Cette expérience montre que toutes les informations nécessaires pour effectuer l'auto-assemblage des nanoparticules sont contenues dans les composants élémentaires.

Figure 31. Images de MET des nanoparticules de $[C_{12}]_3[PW_{12}O_{40}]$ après solubilisation dans du DMSO et évaporation.

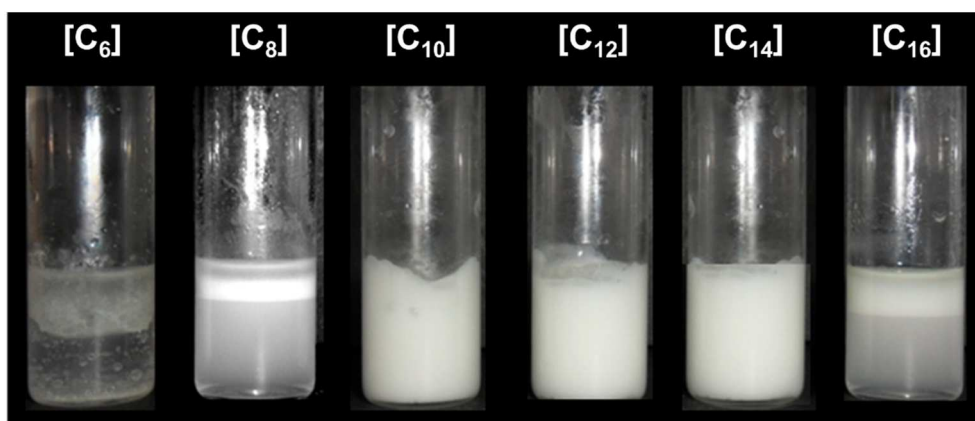


L'ensemble des résultats présentés dans cette partie montre que la formation des nanoparticules de POM peut se faire par simple métathèse ionique en milieu aqueux. Ce procédé présente l'avantage d'être simple et efficace car les nanoparticules précipitent instantanément et quantitativement. De plus, cette synthèse est extrêmement flexible car elle permet la synthèse de nombreuses nanoparticules. Ces nanoparticules présentent une organisation de type lamellaire stabilisée par une matrice organique formée par l'alignement des chaînes alkyles des tensioactifs. La conséquence de cette organisation obtenue par auto-assemblage supramoléculaire est une adaptabilité des nanoparticules en fonction de la polarité du milieu. En effet, la structure peut être modifiée par la pénétration de l'huile à l'intérieur de la matrice organique. Finalement, la mesure de l'angle de contact des nanoparticules à l'interface huile/eau montre une affinité plus importante des particules pour l'huile que pour l'eau. Nous pouvons donc raisonnablement supposer que les nanoparticules auront tendance à favoriser la dispersion de la phase aqueuse (règle de Bancroft).³⁴

1.3.3- Obtention et caractérisation des émulsions de Pickering

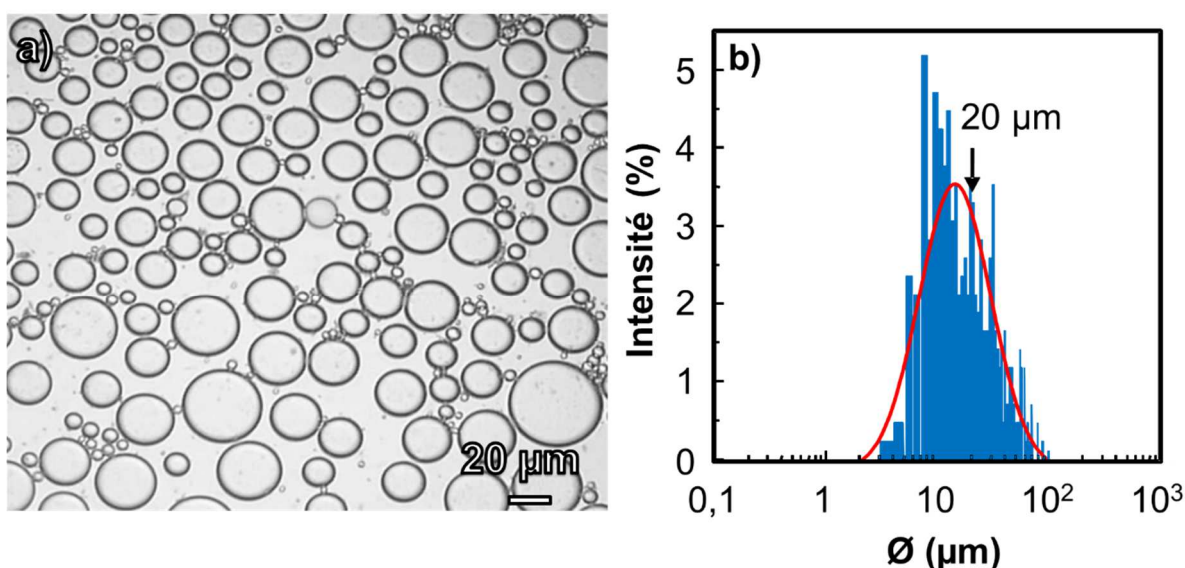
Contrairement au tensioactif catalytique équilibré basé sur le molybdate de bis(diméthyl dioctylammonium), $[\text{C}_8\text{C}_8]_2[\text{MoO}_4]$, qui forme spontanément des systèmes de microémulsions de type Winsor III en présence d'eau et d'huile,⁷² les nanoparticules de $[\text{C}_n]_3[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]$, avec $n = 6$ à 16 , ne sont ni solubles dans l'eau ni dans des solvants organiques typiques tels que les alcanes, les aromatiques, le chloroforme, le dichlorométhane ou l'acétonitrile. Cependant, en examinant une série de systèmes biphasiques eau/solvant organique en présence des nanoparticules de $[\text{C}_n]_3[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]$, nous avons constaté que les systèmes eau/solvants aromatiques (*e.g.*, toluène, xylènes, *etc.*) en présence des nanoparticules de $[\text{C}_{10}]_3[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]$, $[\text{C}_{12}]_3[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]$ et $[\text{C}_{14}]_3[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]$ donnent des émulsions blanchâtres stables après agitation à 11500 tr/min pendant 60 s. La faible conductivité électrique de ces émulsions indique une phase externe huileuse. Nous sommes donc en présence d'émulsions du type E/H, ce qui est en adéquation avec la valeur de l'angle de contact précédemment déterminée pour le $[\text{C}_{12}]_3[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]$. Pour un rapport solvant eau/solvant aromatique de 3, on peut ainsi obtenir des émulsions du type E/H avec 0,5% en poids de nanoparticules. Il est à noter que la viscosité de l'émulsion augmente avec la quantité de nanoparticules. Pour les nanoparticules de $[\text{C}_{12}]_3[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]$, le meilleur compromis entre stabilité et viscosité est obtenu pour une émulsion eau/toluène (3/1 v/v) stabilisée par 1,7% en poids de nanoparticules après agitation vigoureuse (11500 tr/min, 60 min). Il est à noter qu'aucune inversion de phase ne se produit lors de la modification du rapport volumique eau/huile. Les nanoparticules avec des longueurs de chaîne alkyles égales à 6, 8 et 16 conduisent à des émulsions partielles et moins stables (Figure 32).

Figure 32. Vue macroscopique des systèmes biphasiques eau/toluène (3/1 v/v) avec diverses nanoparticules de $[\text{C}_n]_3[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]$ ($n = 6, 8, 10, 12, 14, 16$) après émulsification (11500 tr/min, 60 s).



La microstructure de l'émulsion eau/toluène obtenue avec des nanoparticules de $[C_{12}]_3[PW_{12}O_{40}]$ a été examinée par microscopie optique après dilution dans du toluène. Sur la base des microphotographies de cette émulsion, nous avons déterminé la distribution de taille des gouttelettes (Figure 33 et Equation 5).

Figure 33. (a) Microphotographie observée après dilution dans le toluène de l'émulsion eau/toluène (3/1 v/v) stabilisée par 1,7% en poids de nanoparticules de $[C_{12}]_3[PW_{12}O_{40}]$ (11500 tr/min, 60 s). (b) Distribution de la taille des gouttes estimé à partir des microphotographies.



Nous avons ensuite déterminé la distribution de taille des gouttelettes pour diverses émulsions de Pickering stables préparées avec d'autres solvants aromatiques (benzène, *ortho*-, *méta*- et *para*-xylènes et mésitylène). Les diamètres médians des gouttelettes, $\bar{\phi}_m$, observés pour des émulsions obtenues avec les différents solvants aromatiques étudiés sont rapportés dans le Tableau 11.

Tableau 11. Diamètres médians des gouttelettes des émulsions de Pickering en fonction de la phase huileuse.^a

Solvant	$\bar{\phi}_m$ (µm) ^b	Solvant	$\bar{\phi}_m$ (µm) ^b
benzène	33	<i>m</i> -xylène	21
toluène	20	<i>p</i> -xylène	13
<i>o</i> -xylène	12	méthylène	17

^a Conditions : eau/toluène (3/1 v/v), $[C_{12}]_3[PW_{12}O_{40}]$ (1,7% en poids), 11500 tr/min, 60 s, 25°C.

^b ImageJ (N.I.H., Etats-Unis) et OriginPro 8® (Ecart-type = 10%).

Tous les solvants aromatiques se comportent de manière similaire et fournissent une émulsion monomodale mais légèrement polydisperse. On observe des divergences entre les solvants aromatiques puisque le benzène fournit les plus grosses gouttelettes alors que les plus petites sont obtenues avec l'*o*-xylène. On peut supposer que la différence de taille des gouttelettes résulte de la plus ou moins grande capacité du solvant à pénétrer les nanoparticules (voir ci-dessus). Le degré de pénétration du solvant à travers la matrice organique dépend de sa structure moléculaire et de sa polarité.

Les diamètres médians des gouttelettes d'émulsion, $\varnothing_m$, obtenus dans les mêmes conditions expérimentales, sont rapportés dans le Tableau 12 pour toutes les nanoparticules de $[C_{12}]_y[POM]$. Notons que les diamètres médians des gouttes sont rapportés juste après l'émulsification et 90 jours après l'opération.

Tableau 12. Diamètres médians des gouttelettes, modules d'élasticité (G'), degrés de couverture des particules (τ) et rigidités (σ) des émulsions de Pickering stabilisées par les nanoparticules de $[C_{12}]_y[POM]$.					
$[C_{12}]_y[POM]$	$\varnothing_m$ (μm) ^b		G' (Pa) ^c	σ (mN/m)	τ^d
	0 jours	90 jours			
$[C_{12}]_3[PW_{12}O_{40}]$	16	24	711	55,4	0,9
$[C_{12}]_4[PW_{11}VO_{40}]$	23	43	1340	149,9	0,5
$[C_{12}]_5[PW_{10}V_2O_{40}]$	34	75	3352	554,0	0,8
$[C_{12}]_6[PW_9V_3O_{40}]$	53	107 ^e	248	- ^f	- ^f
$[C_{12}]_3[AsW_{12}O_{40}]$	19	59	624	57,7	0,9
$[C_{12}]_4[SiW_{12}O_{40}]$	24	97	441	51,4	0,8
$[C_{12}]_5[BW_{12}O_{40}]$	63	118	658	201,2	2,2
$[C_{12}]_6[CoW_{12}O_{40}]$	31	125	2410	362,2	1,5

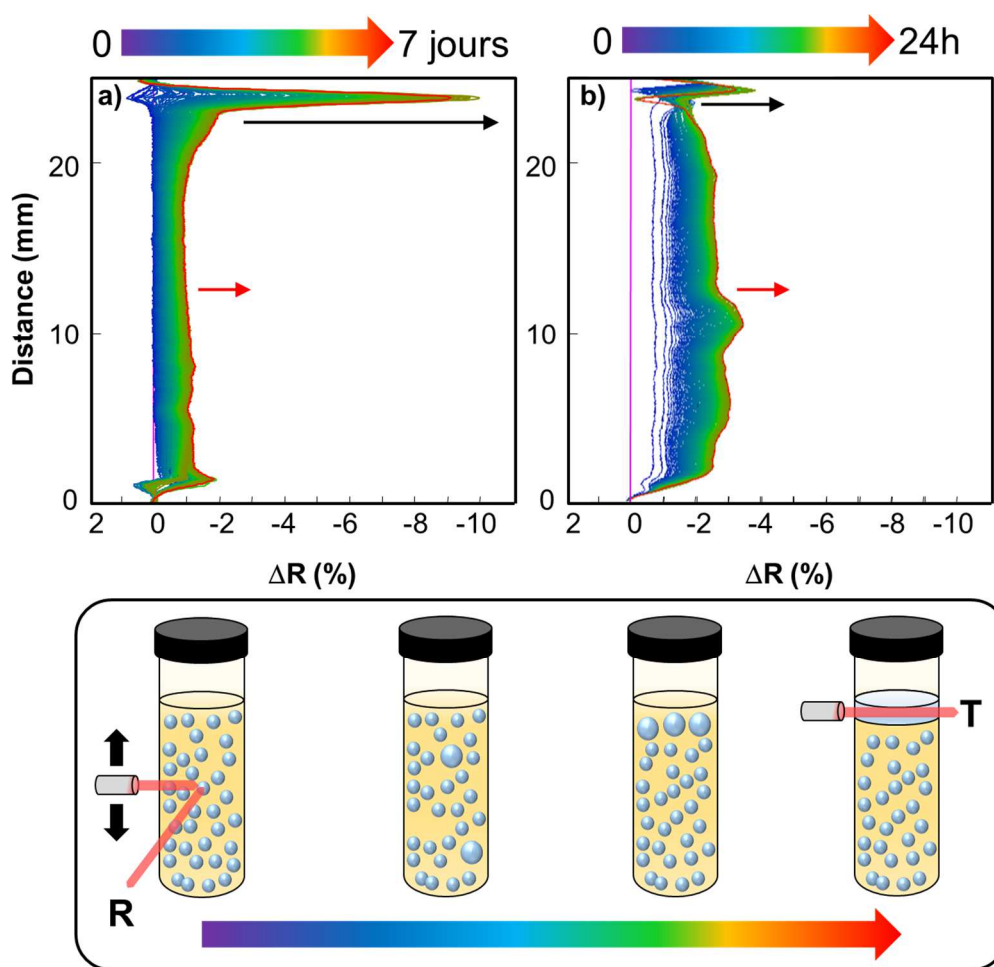
^a Conditions : eau/toluène (3/1 v/v), $[C_{12}]_y[POM]$ (1,7% en poids), 11500 tr/min, 60 s, 25°C. ^b ImageJ (N.I.H., Etats-Unis) et OriginPro 8® (Ecart-type = 10%). ^c L'écart type est estimé à $\pm 2\%$. ^d L'écart type est estimé à $\pm 3\%$. ^e Milieu biphasique composé d'une phase émulsionnée et d'une phase aqueuse en excès. ^f Non déterminé en raison de l'absence de nanoparticules sphériques.

La taille initiale des gouttelettes est comprise entre 13 et 63 μm . Dans une famille donnée ($[C_{12}]_{3+x}[PW_{12-x}V_xO_{40}]$ ou $[C_{12}]_y[YW_{12}O_{40}]$), la taille des gouttelettes tend à augmenter avec la charge du POM (*i.e.*, le nombre d'ammonium). Ce comportement peut être directement lié à la

taille des nanoparticules à l'interface huile/eau (voir $\varnothing_{MFA}$ dans le Tableau 10). Au fur et à mesure que la taille des nanoparticules augmente, les particules présentent une surface plus élevée ce qui conduit à une augmentation de la taille des gouttelettes (voir ci-dessous). Cependant, la cohérence entre les gouttelettes et la taille des nanoparticules au sein des différentes séries n'est pas toujours obtenue : il s'agit simplement d'une tendance générale. En effet, pour les émulsions stabilisées par $[C_{12}]_3[PW_{12}O_{40}]$ et $[C_{12}]_3[AsW_{12}O_{40}]$, les tailles de gouttelettes, juste après l'émulsification, sont très similaires (16 et 19 μm), alors que les diamètres des particules à l'interface huile/eau, $\varnothing_{MFA}$, sont respectivement de 39 et 47 nm. Ce comportement peut être lié à l'angle de contact. Les angles de contact mesurés sont respectivement de 153 et 157° pour $[C_{12}]_3[PW_{12}O_{40}]$ et $[C_{12}]_3[AsW_{12}O_{40}]$. En conséquence, la meilleure affinité pour la phase organique est obtenue avec les particules ayant le plus grand angle de contact (*i.e.*, $[C_{12}]_3[AsW_{12}O_{40}]$) ce qui conduit à des gouttelettes plus petites. L'émulsion la plus stable est obtenue avec $[C_{12}]_3[PW_{12}O_{40}]$ tandis que $[C_{12}]_6[PW_9V_3O_{40}]$ donne la moins stable, pour laquelle, après 90 jours, le processus de coalescence aboutit à la formation d'une phase aqueuse en excès ($\approx 50\%$ du volume total initial) en équilibre avec l'émulsion de Pickering. La déstabilisation de l'émulsion à base de $[C_{12}]_6[PW_9V_3O_{40}]$ est une conséquence de la forme des particules (aiguilles, voir ci-dessus). Pour toutes les autres nanoparticules, les émulsions coalescent lentement, mais restent relativement stables en raison du processus bien connu de coalescence limitée. Afin de confirmer et de quantifier ce mécanisme de déstabilisation nous avons effectué une analyse par diffusion de lumière multiple couplée à un balayage vertical à l'aide du Turbiscan®. Il est à noter que l'étude a été effectuée à 25 et à 60°C afin d'accélérer le phénomène de déstabilisation (Figure 34). L'évolution dans le temps de la lumière rétrodiffusée à mi-hauteur de l'échantillon (flèches rouges) est caractéristique d'une augmentation de la taille des gouttelettes et la nette diminution de la rétrodiffusion au sommet de l'échantillon (flèches noires) est attribuée à la formation d'une phase aqueuse supérieure. Cette évolution est hautement compatible avec un processus de coalescence limitée. Il est à noter que la température augmente la vitesse de coalescence, mais que l'émulsion reste globalement stable pendant 24 heures (Figure 34b). Après 6 mois, on observe une petite phase aqueuse supérieure correspondant à 8% du volume total initial. L'autre partie de l'échantillon est composée de l'émulsion de Pickering. D'après le Tableau 12, le processus de coalescence semble corrélé à la charge portée par le POM en raison de l'augmentation du nombre de contre-cation ammonium et donc de la valeur de l'angle de contact. Enfin, il est intéressant de noter que l'augmentation de la taille des gouttelettes (*i.e.*, la vitesse de coalescence) est plus importante pour des angles de contact élevés. Ces observations renforcent la corrélation entre

la structure et la charge des POMs et leur comportement hydrophobe et leur aptitude à former et à stabiliser des émulsions de Pickering. Bien que l'émulsion présente une stabilité à long terme, les gouttelettes se cassent et la coalescence ultime peut être facilement induite sur demande par centrifugation (4000 tr/min pendant 5 min) fournissant un système composé de trois phases bien séparées : eau, toluène et nanoparticules. Les images de MET, avant et après l'émulsification, révèlent que la morphologie des nanoparticules reste inchangée. De plus, ces nanoparticules peuvent être de nouveau émulsifiées en présence d'eau et de toluène. Cette observation démontre clairement qu'un paramètre extrinsèque peut perturber les émulsions de Pickering sans en altérer les propriétés émulsionnantes.

Figure 34. Evolution de la lumière rétrodiffusée, ΔR , à 60°C par rapport à la hauteur et au temps pour une émulsion eau/toluène (3/1 v/v) stabilisée par $[C_{12}]_3[PW_{12}O_{40}]$ (1,7% en poids) après émulsification (11500 tr/min, 60 s) : (a) à 25°C et (b) à 60°C. L'encart montre une représentation du processus de coalescence limitée (T = lumière transmise, R = lumière rétrodiffusée).



Les émulsions de Pickering stabilisées par les nanoparticules à base de POMs ont été caractérisées par leur module élastique (G') mesuré entre 0,1 et 100 Hz. L'élasticité des

émulsions concentrées de Pickering peut être décrite par la loi de Mason valable pour les émulsions monodisperses :⁹⁵

$$G' = 1,7 \frac{\sigma}{\bar{R}} \phi^2 (\phi - \phi_{rcp}) \quad (13)$$

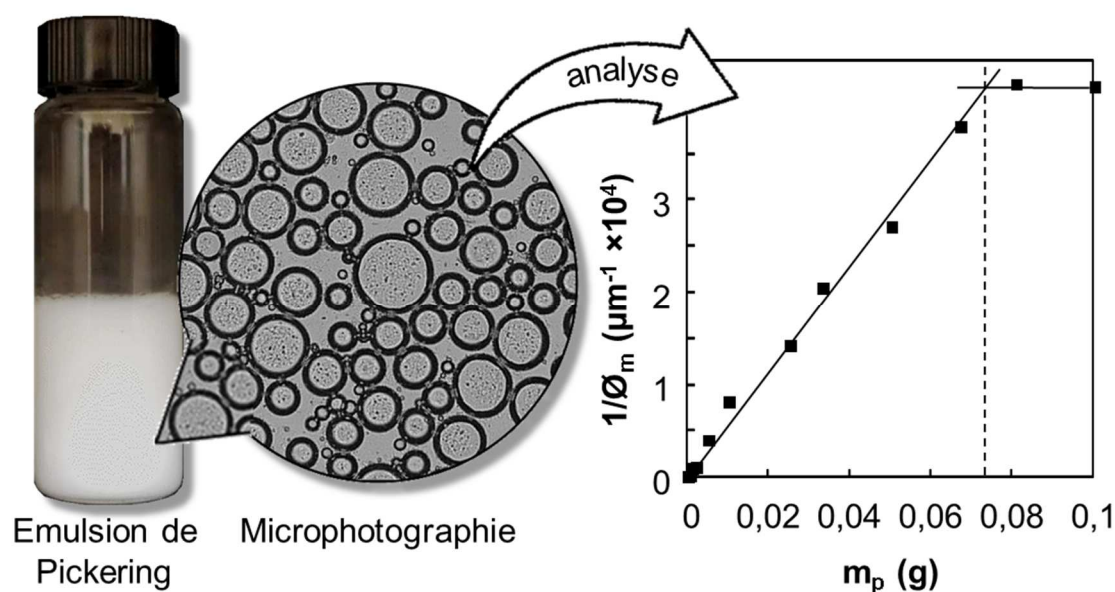
où $\bar{R}$ est le rayon moyen des gouttelettes, ϕ la fraction volumique d'eau égale à 0,75 pour tous les échantillons et ϕ_{rcp} l'emboîtement correspondant à la fraction où toutes les gouttelettes sont en contact ($\approx 0,64$). σ représente le comportement mécanique de l'interface et est égal à la tension interfaciale pour les émulsions stabilisées par un tensioactif. Pour les émulsions de Pickering, stabilisées par des particules qui peuvent interagir, σ correspond à la rigidité interfaciale. En opposition à G' , σ permet de discuter du comportement mécanique du film indépendamment de la taille des gouttelettes. Les valeurs de G' et de σ ont été estimées pour les différentes émulsions et sont rapportées dans le Tableau 12. Dans une même série, une tendance générale apparaît : la rigidité du film augmente avec le nombre de chaînes alkyles (à l'exception des nanoparticules de $[C_{12}]_6[PW_9V_3O_{40}]$ qui présente une structure semblable à des aiguilles). La clé pour comprendre ce comportement peut, en fait, résider dans la façon dont les nanoparticules sont disposées et reliées entre elles à l'interface. En effet, les nanoparticules peuvent augmenter l'élasticité interfaciale en raison de la cohésion entre les particules. Comme mentionné ci-dessus, la pénétration des molécules de toluène dans les particules conduit à la libération de certaines chaînes alkyles permettant leur interconnexion. Ces connexions peuvent agir comme des « ressorts » élastiques dans la couche interfaciale conduisant à des changements significatifs de l'élasticité de l'émulsion. Il est à noter que la fusion des nanoparticules est favorisée par le nombre de cations ammonium présents au voisinage de l'interface particule/solvant. Cependant, on peut supposer que la pénétration du toluène dépend des forces internes de cohésion à l'intérieur des nanoparticules, ainsi les forces d'interconnexion sont différentes d'une série à l'autre. Cette organisation est en parfait accord avec les structures internes des nanoparticules rapportées ci-dessus.

Pour estimer l'affinité des nanoparticules pour l'interface eau/toluène, nous avons déterminé le degré de couverture des particules (τ) (proportion de l'interface huile/eau couverte par les particules). Parce que la coalescence est arrêtée quand un degré particulier de couverture de surface est atteint, le diamètre est inversement proportionnel à la quantité totale de nanoparticules (m_p) à un degré de couverture constant (τ) :

$$\frac{1}{\phi_{droplets}} = \frac{m_p}{4\tau\rho_p d_p V_d} \quad (14)$$

où ρ_p et d_p sont, respectivement, le poids volumétrique et le diamètre des nanoparticules, V_d est le volume total de la phase dispersée qui reste constant au cours de l'expérience et $\varnothing_m$ est le diamètre médian des gouttelettes. La Figure 35 fournit un exemple confirmant la validité de la relation précédente.

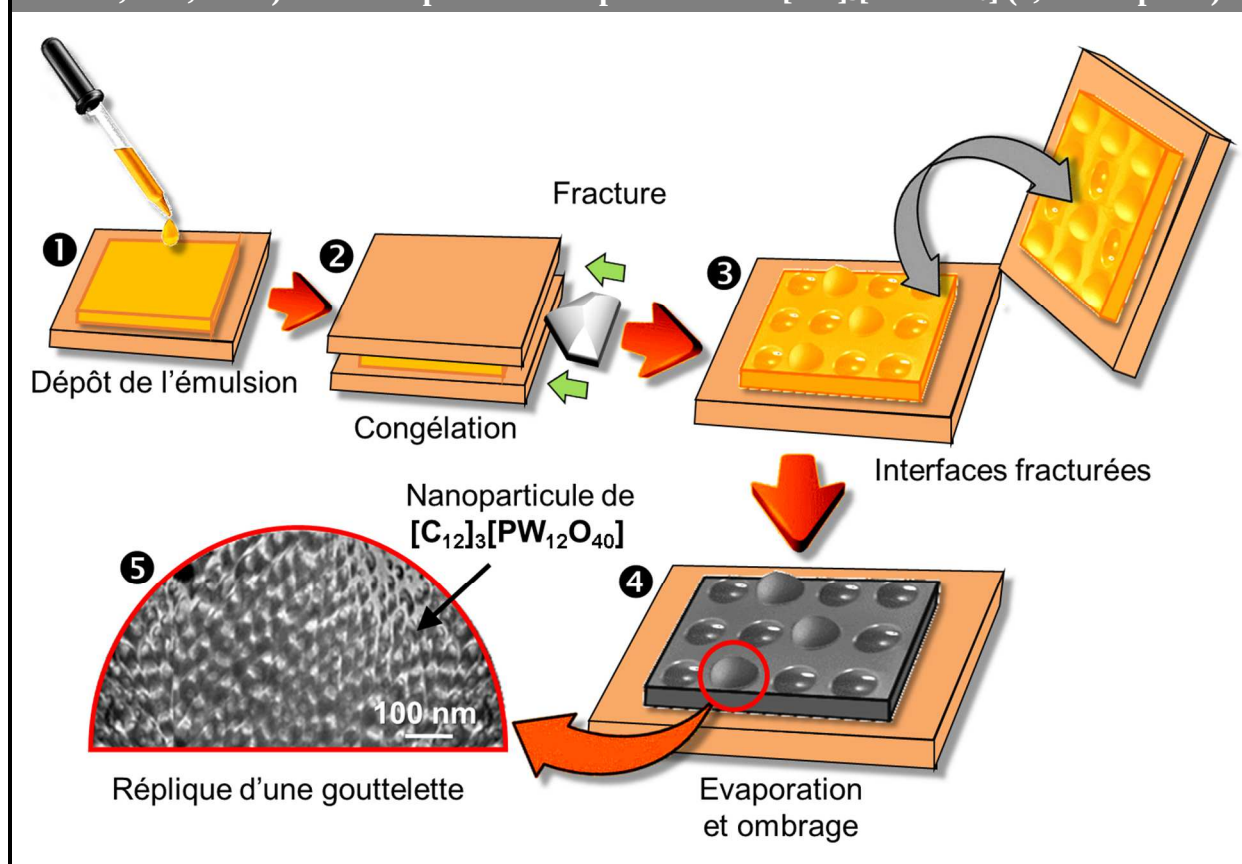
Figure 35. Évolution de l'inverse du diamètre médian des gouttelettes, $1/\varnothing_m$, en fonction de la quantité totale de nanoparticules (m_p) pour une émulsion eau/toluène (3/1 v/v, 11500 tr/min, 60 s, 25°C) stabilisée avec $[C_{12}]_3[PW_{12}O_{40}]$. A partir de la pente expérimentale de la courbe, on déduit $\tau = 0,91$.



Comme indiqué dans le Tableau 12, les deux émulsions les plus stables à base de nanoparticules de $[C_{12}]_3[PW_{12}O_{40}]$ et de $[C_{12}]_3[AsW_{12}O_{40}]$ ont un degré de couverture de 0,91 et 0,95. Dans ce cas, les gouttelettes sont stabilisées par une monocouche compacte. En revanche, la couverture de la surface est inférieure à 0,85 pour les émulsions à base de $[C_{12}]_4[PW_{11}VO_{40}]$, $[C_{12}]_5[PW_{10}V_2O_{40}]$, et $[C_{12}]_4[SiW_{12}O_{40}]$. On pourrait s'attendre à ce qu'un faible taux de couverture facilite la coalescence des gouttelettes. Cependant, l'émulsion stabilisée par $[C_{12}]_4[PW_{11}VO_{40}]$, qui possède le plus faible taux de couverture, présente une stabilité relativement bonne. Ceci peut être expliqué par la fusion des particules dans la couche interfaciale, ce verrouillage des chaînes limitant le processus de déstabilisation. Le dernier comportement est obtenu pour les émulsions à base de $[C_{12}]_5[BW_{12}O_{40}]$ et $[C_{12}]_6[CoW_{12}O_{40}]$ avec $\tau > 0,95$. Dans ces cas, on peut aussi supposer une fusion des particules dans la couche interfaciale mais, comme l'angle de contact de ces nanoparticules est plus élevé, leur affinité pour la phase de toluène augmente conduisant progressivement à la déstabilisation des émulsions.

Afin de confirmer la fusion des nanoparticules dans la couche interfaciale, des expériences de MET, après cryofracture, ont été effectuées sur l'émulsion stabilisée par des nanoparticules de $[C_{12}]_3[PW_{12}O_{40}]$ (Figure 36). Les protubérances observées à la surface correspondent aux nanoparticules car les diamètres sont très proches des diamètres des nanoparticules sèches (voir ci-dessus). De plus, nous observons très clairement la fusion de toutes les nanoparticules placées dans la couche interfaciale.

Figure 36. Schéma de la préparation de l'échantillon pour l'observation de la surface des gouttelettes par MET (Etapes 1 à 4). L'encart montre une image typique de la réplique d'une gouttelette (5) observée pour une émulsion eau/toluène (3/1 v/v, 11500 tr/min, 60 s, 25°C) stabilisée par des nanoparticules de $[C_{12}]_3[PW_{12}O_{40}]$ (1,7% en poids).



Les propriétés physico-chimiques des émulsions de Pickering stabilisées par des nanoparticules de POMs (c'est-à-dire l'augmentation de l'interface de contact entre les deux phases non-miscibles et la stabilité de l'émulsion) combinées à leurs activités catalytiques et à leurs déstabilisations par centrifugation constituent un système catalytique particulièrement intéressant en vue de l'oxydation de substrats hydrophobes impliquant le peroxyde d'hydrogène comme oxydant. Nous avons choisi d'utiliser le $[C_{12}]_3[PW_{12}O_{40}]$ en raison des bonnes activités catalytiques de l'anion $[PW_{12}O_{40}]^{3-}$.

1.3.4- Applications catalytiques

Les conditions optimales de la réaction ont été déterminées en utilisant le cyclooctène comme substrat modèle en raison de sa conversion aisée en époxyde et de la très bonne sélectivité généralement observée (Tableau 13).

Tableau 13. Epoxydation catalytique du cyclooctène en milieu biphasique eau(E)/solvant organique (toluène, T, acétonitrile, A et chloroforme, C) en présence de différents catalyseurs. ^a					
Entrée	Solvant	Emulsion	Catalyseur	Conv. (%) ^b	TOF ₀ (h ⁻¹) ^c
1 ^d	E/T	Non	[H] ₃ [PW ₁₂ O ₄₀]	< 3	< 0,8
2 ^e	E/T	Instable	3[C ₁₂][Br]/H ₃ [PW ₁₂ O ₄₀]	33	10,8
3 ^e	E/T	Instable	3[C ₁₂][OH]/H ₃ [PW ₁₂ O ₄₀]	36	11,4
4	E/T	Stable	[C ₁₂] ₃ [PW ₁₂ O ₄₀]	98 (38) ^f	32,3 (13,9) ^f
5 ^g	E/T	Instable	[H] ₃ PW ₁₂ O ₄₀	4	1,2
6 ^{e,g}	E/T	Stable	3[C ₁₂][OH]/H ₃ [PW ₁₂ O ₄₀]	73	24,4
7 ^g	E/T	Stable	[C ₁₂] ₃ [PW ₁₂ O ₄₀]	91	30,4
8 ^d	E/T	Non	[H] ₃ [PW ₄ O ₂₄]	61	58,6
9 ^d	E/T	Non	[C ₁₂] ₃ [PW ₄ O ₂₄]	93	56,1
10 ^h	E/A	Non	[C ₁₂] ₃ [PW ₁₂ O ₄₀]	15	3,4
11 ^h	E/C	Non	[C ₁₂] ₃ [PW ₁₂ O ₄₀]	32	16,2

^a Conditions : catalyseur = 30 μmol, [C₁₂][H₂PO₄] = 30 μmol, H₂O = 4,5 mL, solvant organique = 1,5 mL, cyclooctène = 3 mmol, H₂O₂ = 3 mmol, 65°C. ^b Déterminée par CPV (Agilent 6890N, HP-1 (30 m × 0.32 mm)) après 3 h, époxyde > 99%. ^c Fréquence de renouvellement de cycle [Initial turnover frequency]. ^d Sans [C₁₂][H₂PO₄], 1000 tr/min. ^e [C₁₂][Br] ou [C₁₂][OH] = 90 μmol et H₃[PW₁₂O₄₀] = 30 μmol, 1000 tr/min. ^f T = 35°C. ^g Silice (Aerosil 150®) = 200 mg, 1000 rpm. ^h 1000 tr/min. Tous les systèmes sont émulsifiés à 11500 tr/min pendant 60 s.

Cependant, comme il a été rapporté que l'addition d'acide phosphorique permet d'améliorer la performance du catalyseur par interaction avec l'anion [PW₁₂O₄₀]³⁻, on a ajouté au système du dihydrogénophosphate de dodécyltriméthylammonium, [C₁₂][H₂PO₄], ce qui nous a permis d'obtenir un milieu tamponné (pH ≈ 6,5), empêchant ainsi l'hydrolyse de l'époxyde.¹²⁸ Il est à noter que l'addition de cet amphiphile hydrosoluble ne modifie pas la stabilité de l'émulsion.

¹²⁸ Y. Mahha, L. Salles, J.-Y. Piquemal, E. Briot, A. Atlamsani, J.-M. Brégeault, *J. Catal.* **2007**, 249, 338-348.

En présence de toluène et d'eau, seules les nanoparticules amphiphiles de $[C_{12}]_3[PW_{12}O_{40}]$ fournissent à la fois un système d'émulsion stable et les meilleures performances catalytiques (Entrée 4). Au contraire, lorsqu'on utilise la forme acide du catalyseur $[H_3][PW_{12}O_{40}]$, on obtient un milieu biphasique eau/toluène et l'époxydation du cyclooctène, à 65°C, se fait très lentement ($TOF_0 < 0,8 \text{ h}^{-1}$, Entrée 1). L'addition de quantités stœchiométriques de $[C_{12}][Br]$ (Entrée 2) ou $[C_{12}][OH]$ (Entrée 3) (rapport molaire 3:1) augmente l'activité catalytique jusqu'à 11 h^{-1} , mais la conversion est seulement de 35 % après 3 h. Dans ces conditions, des particules solides sont produites *in situ* fournissant une émulsion avec un peu d'eau en excès mais l'émulsion est rapidement déstabilisée conduisant à l'obtention d'un système biphasique inefficace. Ceci est probablement dû à une métathèse ionique partielle conduisant à un mélange d'espèces différentes et à une activité de surface différente. En fait, dans les mêmes conditions, $[H][C_{12}]_2[PW_{12}O_{40}]$ et $[H]_2[C_{12}][PW_{12}O_{40}]$ ne fournissent pas d'émulsions stables. Au contraire, avec les nanoparticules de $[C_{12}]_3[PW_{12}O_{40}]$, la conversion atteint 98% après 3 h et l'activité initiale (TOF_0) est multipliée par 3 (Entrée 4). Afin d'estimer les propriétés catalytiques des nanoparticules de $[C_{12}]_3[PW_{12}O_{40}]$ par rapport au $[PW_{12}O_{40}]$ libre, nous avons effectué des essais avec des nanoparticules de silice (Entrées 5 à 7). Il est à noter que la stabilité des émulsions formées avec la silice présente une stabilité similaire aux émulsions stabilisées par les nanoparticules de $[C_{12}]_3[PW_{12}O_{40}]$. Avec le catalyseur acide $[H_3][PW_{12}O_{40}]$, la conversion et l'activité initiale (TOF_0) sont similaires au système ne formant pas d'émulsions (Entrées 1 et 5). En revanche, avec l'addition de quantités stœchiométriques de $[C_{12}][OH]$ (rapport molaire 3:1, Entrée 6), l'activité catalytique augmente jusqu'à $24,4 \text{ h}^{-1}$ pour une conversion de 73% après 3 h. Par conséquent, la présence d'une émulsion stable est essentielle et augmente l'activité catalytique d'un facteur deux (Entrées 3 et 6). Enfin, l'ajout de silice à l'émulsion à base de nanoparticules de $[C_{12}]_3[PW_{12}O_{40}]$ ne donne pas de meilleurs résultats (Entrée 7). Par conséquent, il est démontré que les nanoparticules de $[C_{12}]_3[PW_{12}O_{40}]$ sont le système le plus efficace en raison de leurs propriétés émulsifiante et catalytique. En effet, la bonne activité des nanoparticules de $[C_{12}]_3[PW_{12}O_{40}]$ résulte d'un milieu réactionnel microstructuré, c'est-à-dire que la présence d'une émulsion fournit une aire de contact eau/huile beaucoup plus grande où les nanoparticules catalytiques sont localisées. L'énergie d'activation apparente de ce système catalytique a été estimée à $24,3 \text{ kJ/mol}$. Curieusement, cette valeur est identique à celle du système Janus découplé de type « PAC ». Précédemment, nous avons supposé une limitation par le transfert de matière et par l'activité catalytique. Même, si l'espèce catalytique est la même, la nature du système catalytique est clairement différente. De plus, il est également pertinent de noter que ces performances catalytiques sont obtenues sans agitation

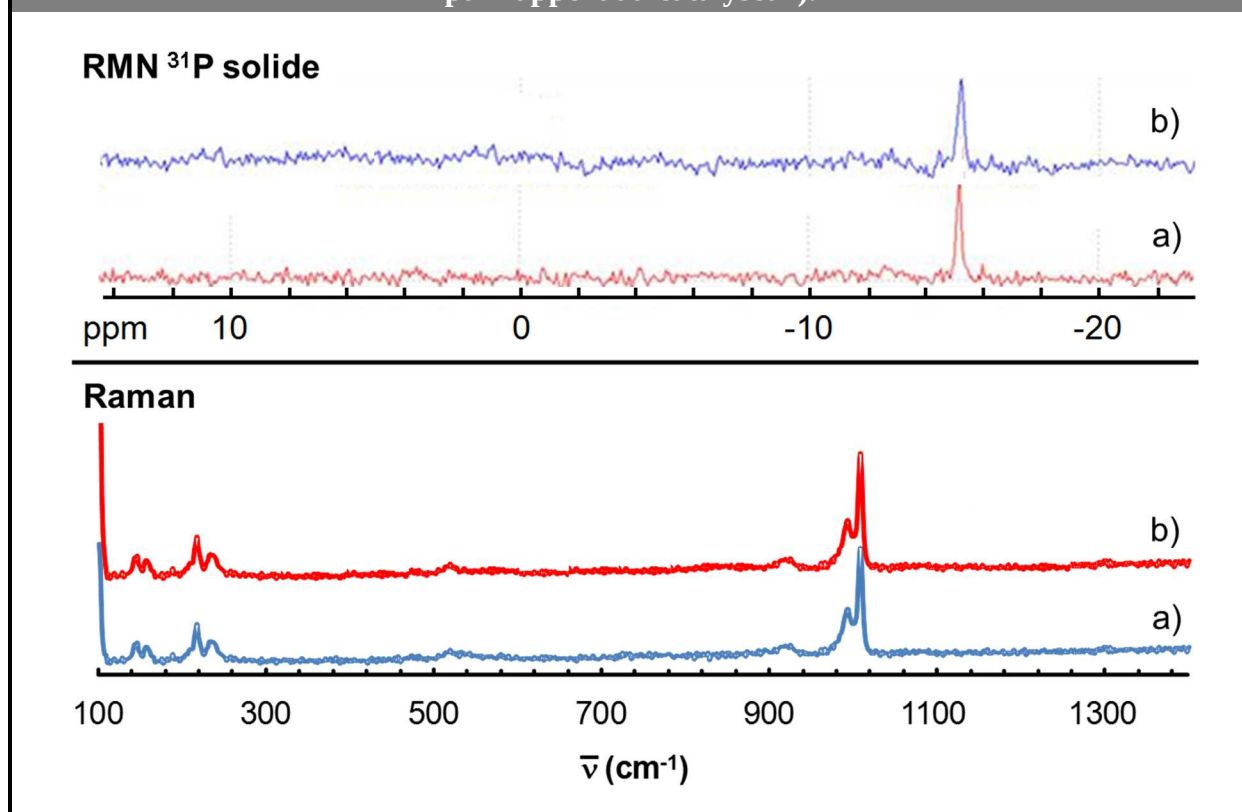
de l'émulsion de Pickering, ce qui indique que le procédé n'est probablement pas véritablement limité par la diffusion des réactants (l'agitation n'augmente pas l'activité initiale). Nous supposons donc que la limitation par le transfert de matière est liée à la nature intrinsèque de l'interface entre l'eau et l'huile (*i.e.*, la rigidité de l'interface). De plus, à 35°C, la réaction donne également une activité relativement bonne (Conv. = 38% et $\text{TOF}_0 = 13,9 \text{ h}^{-1}$). Cependant, comme l'anion $[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]^{3-}$ est connu pour former le catalyseur de Venturello ($[\text{PW}_4\text{O}_{24}]^{3-}$) en présence de H_2O_2 , nous avons également réalisé la réaction avec $[\text{H}]_3[\text{PW}_4\text{O}_{24}]$ et $[\text{C}_{12}]_3[\text{PW}_4\text{O}_{24}]$ (Entrées 8 et 9). Comme prévu, le remplacement de $[\text{H}]_3[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]$ par $[\text{H}]_3[\text{PW}_4\text{O}_{24}]$ fournit une activité catalytique élevée ($\text{TOF}_0 = 58,6 \text{ h}^{-1}$) mais la conversion atteint un plateau à 61% après 3 h (Entrée 8). Ce résultat est clairement amélioré en présence de l'espèce de Venturello $[\text{C}_{12}]_3[\text{PW}_4\text{O}_{24}]$ car on obtient une conversion de 93% après 3 h (Entrée 9). Cependant, malgré sa très faible solubilité dans l'eau et dans les solvants aromatiques, $[\text{C}_{12}]_3[\text{PW}_4\text{O}_{24}]$ ne fournit aucune émulsion probablement parce que la formation de nanoparticules est entravée par la géométrie non sphérique de l'anion. On peut également remarquer que la mouillabilité du solide par l'eau et le toluène est très mauvaise. De plus, bien que connu comme un intermédiaire très actif,¹²⁹ le catalyseur de Venturello souffre de plusieurs inconvénients : i) il nécessite une préparation préalable, ii) seulement 50% du catalyseur peut être recyclé et la conversion est seulement de 63% en 3 h, et iii) le transfert de matière limite la vitesse de réaction (c'est-à-dire que, sans agitation, la conversion est égale à 20% après 3 h alors qu'elle atteint 98% avec $[\text{C}_{12}]_3[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]$). Enfin, à titre de comparaison, l'activité des nanoparticules de $[\text{C}_{12}]_3[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]$ a également été étudiée dans l'acétonitrile et le chloroforme (Entrées 10 et 11). Dans ces deux milieux, l'activité catalytique est beaucoup plus faible en raison de l'absence d'un système d'émulsion stabilisé. Tous ces résultats montrent clairement que les nanoparticules de $[\text{C}_{12}]_3[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]$ agissent à la fois comme émulsifiant et comme catalyseur.

En complément, des expériences Raman et de RMN en phase solide ont été réalisées sur les nanoparticules de $[\text{C}_{12}]_3[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]$ avant et après la réaction (Figure 37). Afin de favoriser l'apparition du catalyseur de Venturello, nous avons introduit dans le milieu réactionnel 100

¹²⁹ a) C. Venturello, R. D'Aloisio, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1553-1557. b) C. L. Hill, C. M. Prosser-McCarthy, *Coord. Chem. Rev.* **1995**, 143, 407-455. c) T. Okuhara, N. Mizuno, M. Misono, *Adv. Catal.* **1996**, 41, 113-256. d) B. Notari, *Adv. Catal.* **1996**, 41, 253-334. e) R. Neumann, *Prog. Inorg. Chem.* **1998**, 37, 317-370. f) T. Sakamoto, C. Pac, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 10009-10012. g) M. Klawonn, M. K. Tse, S. Bhor, C. Döbler, M. Beller, *J. Mol. Catal. A* **2004**, 218, 13-19. h) N. Mizuno, K. Yamaguchi, K. Kamata, *Coord. Chem. Rev.* **2005**, 249, 1944-1956. i) Y. Ding, B. Ma, D. Tong, H. Hua, W. Zhao, *Aust. J. Chem.* **2009**, 62, 739-746. j) K. Kamata, K. Yonehara, Y. Nakagawa, K. Uehara, N. Mizuno, *Nature Chem.* **2010**, 2, 478-483.

équivalents de H_2O_2 par rapport au catalyseur. Les spectres Raman et RMN ^{31}P en phase solide sont identiques : seuls les anions $[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]^{3-}$ sont détectés au début et à la fin de la réaction.^{100,130} De plus, pendant la réaction, l'analyse des phases aqueuses et organiques de l'émulsion par ces deux techniques n'a pas montré la présence du catalyseur de Venturello $[\text{C}_{12}]_3[\text{PW}_4\text{O}_{24}]$. Cependant comme cet intermédiaire est très actif, nous ne pouvons pas complètement exclure son implication dans le processus. Néanmoins, on peut affirmer que, s'il est formé, il ne dépasse pas 0,2% sinon il aurait été détecté.

Figure 37. Spectres Raman et RMN ^{31}P en phase solide des nanoparticules de $[\text{C}_{12}]_3[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]$: (a) avant réaction, et (b) après réaction (6 h, 100 équivalents de H_2O_2 par rapport au catalyseur).



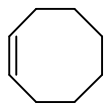
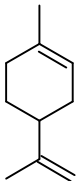
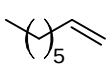
Enfin, les images de MET avant et après réaction révèlent que la morphologie des nanoparticules reste inchangée. Ces observations sont révélatrices de la stabilité des nanoparticules dans les conditions catalytiques et confirment les données de la littérature selon lesquelles l'addition d'un solvant organique a un effet stabilisant sur les anions de type Keggin.¹³¹ Cette hypothèse a également été confirmée par le recyclage des nanoparticules. En effet, le milieu réactionnel émulsionné déjà utilisé a été centrifugé, l'eau et le toluène ont été

¹³⁰ Y. Guo, K. Li, X. Yu, J. H. Clark, *Appl. Catal. B* **2008**, 81, 182-191.

¹³¹ a) R. Neumann, M. Cohen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 36, 1738-1740. b) K. Inumaru, T. Ishihara, Y. Kamiya, T. Okuhara, S. Yamanaka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 7625-7628.

éliminés et les nanoparticules catalytiques ont été chargées à nouveau avec de l'eau, du toluène, du cyclooctène, du H_2O_2 et du $[\text{C}_{12}][\text{H}_2\text{PO}_4]$. L'activité (conversion et TOF_0) et la sélectivité du catalyseur récupéré étaient les mêmes après au moins cinq recyclages consécutifs.

Afin d'étendre la portée de ce système catalytique micro-hétérogène oxydant, nous avons effectué l'époxydation du cyclohexène, du limonène et de l'oct-1-ène. Les résultats sont rapportés dans le Tableau 14.

Tableau 14. Epoxydation du cyclooctène, du cyclohexène, du limonène et de l'oct-1-ène dans une émulsion eau/toluène stabilisée par des nanoparticules de $[\text{C}_{12}]_3[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]$. ^a					
Substrat	H_2O_2 (équiv.)	Δt (h)	Conversion (%) ^b	Epoxyde (%)	TOF_0 (h^{-1}) ^c
	1	3	98	> 99	32,3
	1	3	95	> 99	34,8
	1	6	83	> 95 ^d	27,6
	1,5	6	97	> 95 ^d	32,9
	1	6	49	88	11,1
		17	92	59	
	2	6	63	74	13,4
		15	96	42	

^a Conditions : $[\text{C}_{12}]_3[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}] = 30 \mu\text{mol}$, $[\text{C}_{12}][\text{H}_2\text{PO}_4] = 30 \mu\text{mol}$, $\text{H}_2\text{O} = 4,5 \text{ mL}$, toluène = 1,5 mL, oléfine = 3 mmol, 65°C . ^b Déterminée par CPV (Agilent 6890N, HP-1 (30 m $\times$ 0.32 mm)) après 3 h, époxyde > 99%. ^c Fréquence de renouvellement de cycle [*Initial turnover frequency*]. ^d 1,2-époxy limonène. Tous les systèmes sont émulsifiés à 11500 tr/min (60 s).

La réactivité du cyclohexène est similaire à celle du cyclooctène ($\text{TOF}_0 > 30 \text{ h}^{-1}$) et une conversion complète est obtenue en 3 h avec 1 équivalent de H_2O_2 par rapport au substrat. Pour les deux autres substrats, un léger excès de H_2O_2 est nécessaire pour obtenir une conversion satisfaisante. Dans le cas de l'oct-1-ène, malgré une légère augmentation de la vitesse de réaction, une diminution significative de la sélectivité en époxyde est observée avec le temps en faveur du diol correspondant. Dans tous les cas, l'activité initiale (TOF_0) est supérieure ou équivalente à celle des réactions biphasiques réalisées en présence de catalyseurs de transfert

de phase et rapportées dans la littérature.^{99,132} Par exemple, Maksimchuk *et al.* ont rapporté une activité catalytique initiale (TOF₀) de 24,6 h⁻¹ pour l'époxydation homogène du cyclohexène dans l'acétonitrile avec le catalyseur [H]₃[PW₁₂O₄₀].¹⁰⁰ Cependant, la conversion n'était que 72% pour une sélectivité époxyde de 78% après 3 h. En outre, le catalyseur et les produits ne peuvent pas être séparés facilement et la réaction nécessite 2 équivalents de H₂O₂ par substrat. Des résultats similaires ont été rapportés pour le cyclooctène, le limonène et l'oct-1-ène (TOF₀ = 24,0, 27,6 et 7,8 h⁻¹, respectivement). Dans chaque cas, la conversion et la sélectivité sont inférieures à celles obtenues avec le système d'émulsion de Pickering basé sur nos nanoparticules catalytiques.

1.3.5- Conclusion

Les nanoparticules catalytiques de [C₁₂]₃[PW₁₂O₄₀], formées par l'auto-assemblage supramoléculaire entre des anions POMs et des tensioactifs cationiques, forment très facilement des émulsions de Pickering en présence d'eau et d'un solvant aromatique. Ces nouveaux milieux réactionnels sont particulièrement efficaces pour l'époxydation des oléfines conduisant à des vitesses compétitives, de bons rendements et d'excellentes sélectivités. De telles émulsions catalytiques combinent les avantages de la catalyse biphasique et de la catalyse hétérogène car elles permettent une séparation facile des produits et des catalyseurs, sans leurs inconvénients (temps de démixtion ou lixiviation du catalyseur). Par rapport à la technique d'immobilisation sur silice, la préparation du catalyseur est beaucoup plus simple et n'utilise qu'un processus d'auto-assemblage très flexible. Ce type d'émulsion, basé sur 75% d'eau et seulement 25% de solvant organique, permet la récupération du catalyseur et du produit en deux phases distinctes et le catalyseur peut être aisément recyclé. Son efficacité en termes de réactivité a été démontrée sur la préparation sélective d'époxydes à une échelle préparative (0,5 M).

1.4- Conclusion

L'oxydation des composés organiques est un outil de base en chimie pour obtenir des produits à forte valeur pour l'industrie chimique. De plus, l'utilisation de H₂O₂ constitue une

¹³² a) D. C. Duncan, R. C. Chambers, E. Hecht, C. L. Hill, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 681-691. b) S. G. Casuscelli, M. E. Crivello, C. F. Perez, G. Ghione, E. R. Herrero, L. R. Pizzio, P. G. Vazquez, C. V. Caceres, M. N. Blanco, *Appl. Catal. A* **2004**, *274*, 115-122. c) Y. Ding, Q. Gao, G. Li, H. Zhang, J. Wang, L. Yan, J. Suo, *J. Mol. Catal. A* **2004**, *218*, 161-170. d) R. Tayebie, *Asian J. Chem.* **2008**, *20*, 8-14.

solution écologique et compatible avec des procédés catalytiques propres. L'utilisation de POMs comme catalyseurs pour l'oxydation sélective par H_2O_2 permet de respecter totalement les principes de la chimie « verte » (réaction catalytique qui ne génère que de l'eau comme sous-produit). Cependant, l'incompatibilité entre les POMs et le peroxyde d'hydrogène (hydrophiles) et la plupart des substrats (hydrophobes) engendre la formation d'un système biphasique. Nous avons proposé d'utiliser des émulsions de Pickering comme nouveaux milieux biphasiques structurés. En effet, s'il est vrai que les milieux biphasiques structurés conventionnels répondent aux principes de la chimie « verte » (efficacité énergétique, solvants plus sûrs, *etc.*), leur élaboration nécessite classiquement l'utilisation d'agents tensioactifs qui s'auto-assemblent spontanément permettant ainsi la stabilisation d'entités colloïdales, typiquement micelles, microémulsions et émulsions. Bien que de tels milieux réactionnels nano- et microstructurés présentent de nombreux avantages par rapport aux systèmes biphasiques, l'utilisation de tensioactifs, principalement pétro-sourcés, augmente l'impact environnemental et l'empreinte carbone de ces systèmes. Comme les émulsions de Pickering reposent sur la présence de particules stabilisantes, substituant les tensioactifs moléculaires, ces milieux présentent un avantage indéniable dans le contexte de la chimie « verte ». De plus, comme les particules s'adsorbent de manière quasiment irréversible au niveau de l'interface des gouttes d'émulsions, une stabilité à long terme est obtenue dans des conditions réactionnelles classiques. Cependant, la filtration ou la centrifugation sont suffisantes pour induire une démixtion de phase permettant la récupération facile des particules.

D'un point de vue fondamental, deux types de systèmes catalytiques ont été développés : i) le système Janus découplé de type « PAC » qui fait intervenir des particules jouant le rôle d'émulsifiant alors que la réaction catalytique est assurée par l'utilisation d'un catalyseur homogène, et ii) le système Janus de type « PIC » dans lequel les particules assurent les deux fonctions spécifiques (émulsifiant et catalyseur). Pour ces deux systèmes, les nanoparticules ont été obtenues par auto-assemblage. Le système « PAC » a été obtenu en utilisant des CDs natives. Ces derniers forment des complexes d'inclusion insolubles avec l'huile (ou le substrat) qui se regroupent sous forme de nano-agrégats. Sous agitation, ces agrégats viennent se positionner à la surface des gouttelettes permettant une stabilisation de l'émulsion. Ces CDs ont été utilisées en combinaison avec $[\text{Na}]_3[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]$ qui joue le rôle de catalyseur. Le système « PIC » a été obtenu par auto-assemblage supramoléculaire entre des anions POMs et des tensioactifs cationiques. Cette combinaison permet de générer des nanoparticules donnant accès à des émulsions de Pickering en présence d'eau et d'un solvant aromatique. Ces deux systèmes se sont révélés particulièrement efficaces pour effectuer des réactions catalytiques conduisant

à des vitesses compétitives et de bons rendements tout en respectant les grands principes de la chimie « verte ». A la croisée entre la chimie supramoléculaire et colloïdale, ces émulsions de Pickering micro-structurées constituent donc une nouvelle plateforme versatile et « éco-compatible » (Tableau 15).

Tableau 15. Principaux avantages et inconvénients de la catalyse dans des émulsions de Pickering sur le plan environnemental.			
Système « PAC »		Système « PIC »	
✓	Particules auto-assemblées <i>in situ</i>	✓	Particules auto-assemblées
✓	Adaptabilité des particules au milieu	✓	Particules Janus (émulsifiant et catalyseur)
✓	Activité catalytique élevée	✓	Adaptabilité des particules au milieu
✓	Sélectivité élevée	✓	Activité catalytique élevée
✓	Conditions de réaction douces	✓	Sélectivité élevée
✓	Facilité de traitement/purification	✓	Conditions de réaction douces
✓	Pas de solvant organique	✓	Facilité de traitement/purification
✓	Pas d'émission de composés volatils	✓	Pas d'agitation
✓	Pas d'agitation	✓	Pas de tensioactifs libres
✓	Pas de tensioactifs		
✓	Pas de nanoparticules inorganiques		
✗	Système visqueux	✗	Système visqueux
✗	Catalyseur et émulsifiant non combinés	✗	Présence de toluène

Chapitre 2

Des cyclodextrines aux formulations pharmaceutiques éco-compatibles



« Le pharmacien a deux yeux (il connaît les maladies et leurs remèdes). Le médecin a un œil (il ne connaît que les maladies). Le patient est aveugle (il ne connaît ni les maladies ni les médicaments). »

Aphorisme chinois

2.1- Introduction

Dans le domaine de la chimie hôte-invité, les cyclodextrines (CDs) sont certainement les hôtes les plus utilisés. En effet, les CDs sont capables d'augmenter la solubilité dans l'eau de nombreux principes actifs par inclusion au sein de leur cavité hydrophobe, elles ont donc été largement utilisées pour développer de nombreuses formulations pharmaceutiques. Néanmoins, les CDs sont également capables d'interagir avec des substances endogènes qui proviennent d'un organisme, d'un tissu ou d'une cellule. Ces interactions peuvent être utiles dans un vaste éventail de sujets, notamment la manipulation du cholestérol, le traitement de la maladie d'Alzheimer, *etc.* En outre, l'utilisation de CD natives offre le grand avantage d'éviter ou de réduire l'utilisation d'ingrédients ordinaires dérivés du pétrole. Malheureusement, cet aspect est bien souvent négligé. Dans cette partie, nous allons montrer comment les cyclodextrines peuvent permettre l'élaboration de formulations pharmaceutiques éco-compatibles dans le cadre de la pharmacie « verte » en les utilisant comme excipients ou comme principes actifs.

2.1.1- Pharmacie « verte » et pharmacie durable

Depuis les années 1970, les progrès des techniques analytiques ont montré que des produits pharmaceutiques se retrouvent dans notre environnement (circuit des eaux usées, milieux aquatiques, *etc.*). Cependant, il faudra attendre les années 1990 et l'apparition des concepts de la chimie « verte » pour avoir une approche globale du problème. Par définition, la pharmacie « verte » correspond à la conception de produits et de procédés pharmaceutiques qui éliminent ou réduisent considérablement l'utilisation et la génération de substances dangereuses prévenant ou réduisant ainsi les impacts environnementaux, sécuritaire et sanitaire à la source.¹³³ Cependant, bien qu'un produit pharmaceutique puisse être « vert » en termes de quantité de déchets générés durant sa synthèse ou en termes de matières premières renouvelables utilisées, les composants peuvent s'accumuler dans l'environnement après excrétion. De même, si les matières premières renouvelables nécessitent l'utilisation d'engrais, l'intérêt d'un tel produit est donc limité sur le plan global. En effet, le développement durable ne concerne pas seulement l'utilisation ou la synthèse d'un composé chimique mais l'ensemble du cycle de vie d'un produit pharmaceutique :

- la conception (efficacité, spécificité, effets secondaires, environnement, *etc.*) ;
- les matières premières (basées sur la pétrochimie, matières renouvelables, *etc.*) ;

¹³³ J. H. Clark, *Green Chem.* **2006**, 8, 17-21.

- la synthèse (énergie, déchets, solvants, composés volatils, *etc.*) ;
- la fabrication (énergie, déchets, *etc.*) ;
- le conditionnement (matériaux, déchets, bruits, *etc.*) ;
- la vente (éthique, émission de CO₂, *etc.*) ;
- la distribution et le stockage (émission de CO₂, sécurité, stabilité, *etc.*) ;
- l'utilisation (efficacité, spécificité, sécurité, conformité, coût, disponibilité, *etc.*) ;
- l'excrétion et l'élimination (information, sécurité, *etc.*) ;
- le traitement post-utilisation (persistance, efficacité, énergie, *etc.*).

On comprend alors que le développement durable n'est pas du ressort d'une seule personne mais d'un ensemble d'acteurs (compagnies pharmaceutiques, pharmaciens, médecins, patients, pouvoirs publics, *etc.*).

Surfant sur la « vague verte » de nombreux industriels ont développé des produits dits « naturels ». Le terme « naturel » étant, dans l'esprit de la plupart des consommateurs, synonyme de composé « sans danger », « vert » ou « bénin ». Or, il n'en est rien : bon nombre de produits naturels sont toxiques. Dans cette partie, nous allons utiliser les CDs naturelles mais sont-elles vraiment biocompatibles ?

2.1.2- Cyclodextrines : généralités¹³⁴

2.1.2.1- Cyclodextrines natives

Comme mentionné précédemment, les CDs natives sont produites par l'hydrolyse ordinaire de l'amidon (par exemple, l'amidon de maïs) à l'aide d'une enzyme (la cyclodextrine glycosyltransférase, CGTase).¹³⁵ Pour réduire les coûts de séparation et de purification, des α -, β - et γ -CGTases sélectives ont été mises au point au cours des deux dernières décennies (Figure 38).¹³⁶ Néanmoins, la moins chère reste la β -CD alors que la plus coûteuse est la γ -CD. Du point de vue structurel, les résidus glucopyranosyl sont liés par des liaisons α -1,4 glycosidiques. Tous les résidus de glucose sont dans une conformation 4C_1 (chaise). Ces trois CDs ont des structures similaires (en termes de longueurs de liaisons et d'orientations) en dehors de la nécessité structurale de loger un nombre de glucose différent. Les CDs peuvent être représentés sous la forme d'un cône tronqué. Cette disposition permet une variation de la polarité entre l'extérieur et l'intérieur du cône tronqué : les CDs sont amphipathiques. En effet,

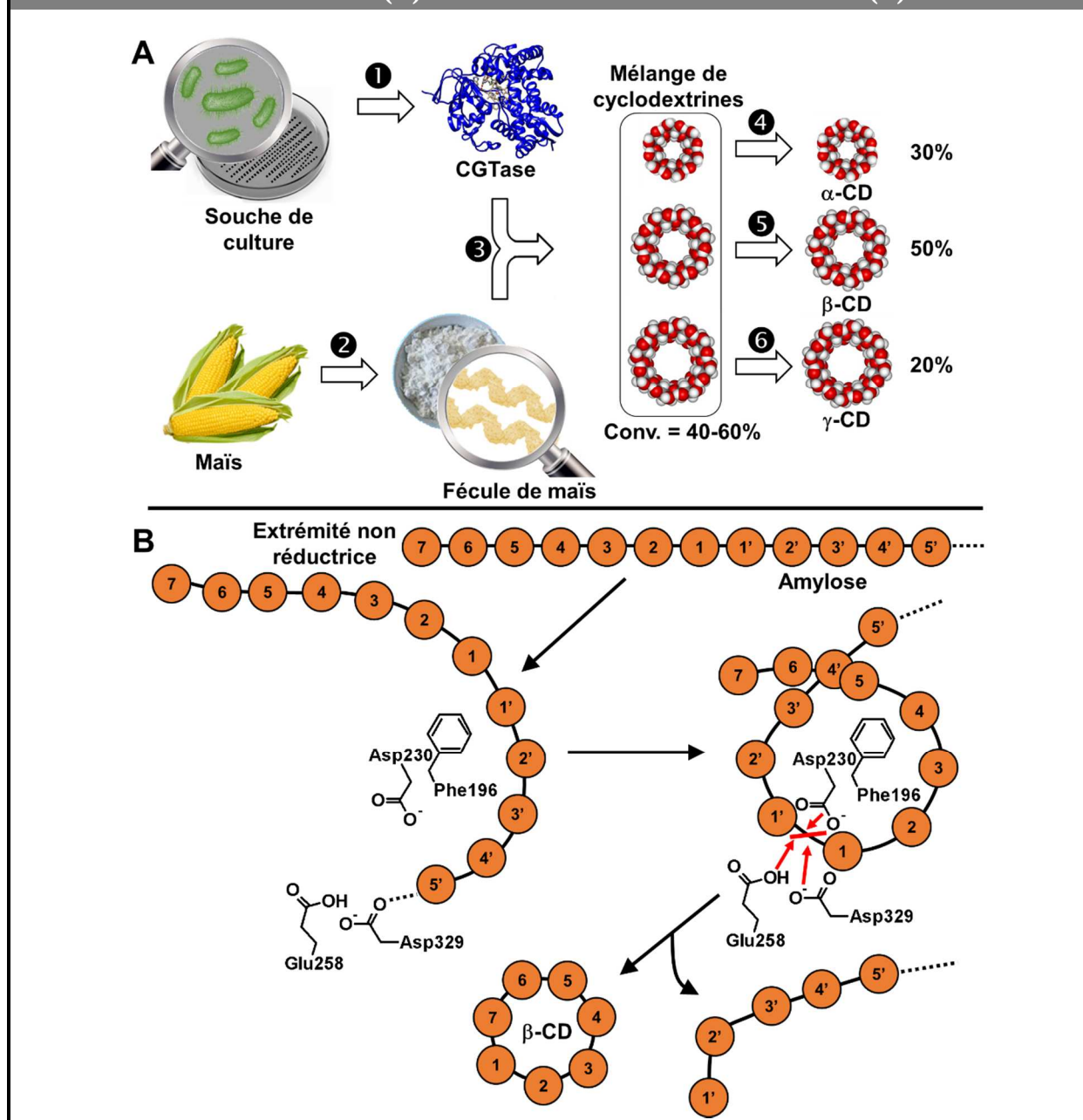
¹³⁴ L. Leclercq, *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, 12, 2644-2662.

¹³⁵ N. Noujeim, L. Leclercq, A. R. Schmitzer, *Curr. Org. Chem.* **2010**, 14, 1500-1516.

¹³⁶ A. Biwer, G. Antranikian, E. Heinzle, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2002**, 59, 609-617.

les hydroxyles rendent l'extérieur hydrophile alors que la cavité possède un caractère « hydrophobe ». En solution aqueuse, la cavité hydrophobe des α , β et γ -CDs contiennent environ 2, 6 et 9 molécules d'eau qui peuvent être facilement déplacées pour recevoir des molécules hydrophobes. La complexation est à la fois sous contrôle enthalpique et entropique. L'invité non polaire de taille appropriée peut être lié avec de nombreux rapports molaires (*e.g.*, 1:1, 2:1, 1:2, *etc.*).⁹³

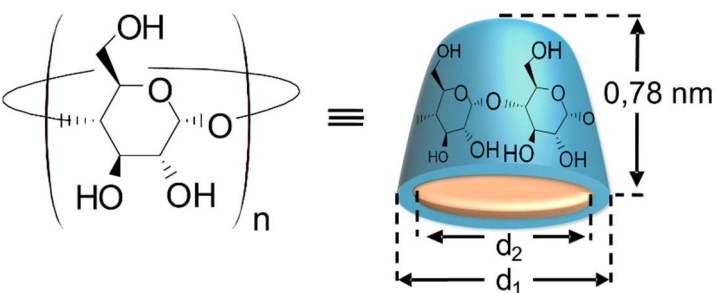
Figure 38. Synthèse enzymatique des cyclodextrines natives à partir de l'amidon de maïs et de la CGTase (A) et mécanisme d'action de la CGTase (B).



Par conséquent, les CDs présentent une bonne solubilité en milieu aqueux avec la possibilité de complexer des molécules hydrophobes. Cette complexation s'effectue avec une sensibilité et

une sélectivité remarquables en fonction de la taille de la cavité (Tableau 16). Dans tous les cas, la connaissance des constantes de liaison (K_{ass}) est cruciale car elles fournissent une indication sur les forces de liaison entre l'hôte et l'invité. La formation des complexes d'inclusion permet d'utiliser des CDs pour améliorer la solubilité dans l'eau des composés hydrophobes. C'est la raison pour laquelle les CDs sont couramment employées pour des applications pharmaceutiques. De plus, les CDs sont considérées comme éco-compatibles (82 % de biodégradation en 28 jours pour la β -CD).

Tableau 16. Principales propriétés des cyclodextrines natives.



The diagram illustrates the structure of cyclodextrin as a truncated cone. On the left, a chemical structure shows a repeating unit of glucose linked by alpha-1,4 glycosidic bonds, forming a cyclic oligomer with 'n' units. On the right, a 3D model of the truncated cone is shown with its dimensions: a height of 0,78 nm, an outer diameter of d_1 , and an inner cavity diameter of d_2 .

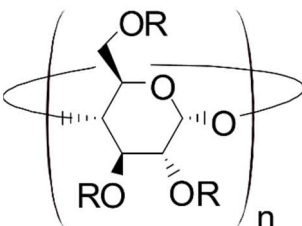
CD	n	Masse molaire (g/mol)	d_1 (nm)	d_2 (nm)	Volume cavité (nm ³)	Solubilité dans l'eau (g/L)	H ₂ O d'hydratation (cavité)	Prix indicatif (€/g)
α -CD	6	972	1,37	0,50	0,174	129,5	6,4 (2,0)	0,73
β -CD	7	1134	1,53	0,65	0,262	18,4	9,6 (6,0)	0,48
γ -CD	8	1296	1,69	0,85	0,472	249,2	14,2 (8,8)	4,76

2.1.2.2- Cyclodextrines modifiées

Étant donné que la solubilité dans l'eau des CDs natives varie de 18 à 232 g/L, une grande variété de CDs modifiées a été développée pour améliorer la formation de complexes d'inclusion ainsi que leur solubilité. En effet, les fonctions hydroxyles servent de point d'ancrage pour de nombreux substituants. Du point de vue de la synthèse chimique, la différence de réactivité entre les hydroxyles primaires et secondaires permet une fonctionnalisation sélective du cône tronqué (Tableau 17).¹³⁷ L'introduction de ces groupes fonctionnels élargit grandement l'utilité des CDs dans leurs nombreuses applications.

¹³⁷ A. R. Khan, P. Forgo, K. J. Stine, V. T. D'Souza, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1977-1996.

Tableau 17. Structures, acronymes et caractéristiques de certaines cyclodextrines modifiées.^a

		
Abréviation	Substituants (R)	Caractéristiques
ME	–H ou –CH ₃	Soluble dans l'eau froide et les solvants organiques, activité hémolytique
HP	–H ou –CH ₂ CH(OH)CH ₃	Fortement soluble dans l'eau, faible toxicité
S	–H ou –SO ₃ Na	pK _a > 1, hydrosoluble
SBE	–H ou –(CH ₂) ₄ –SO ₃ H	Hydrosoluble
G1	–H ou –glucosyle	Fortement hydrosoluble
G2	–H ou –maltosyle	Faible toxicité

^a ME : méthyle ; HP : 2-hydroxypropyle ; S : sulfate ; SBE : sulfobutyléther ; G1 : glucosyle ; G2 : maltosyle.

2.1.2.3- Toxicité et effets biologiques

Comme la sécurité et la toxicité sont des critères importants à prendre en considération avant d'utiliser les CDs pour des usages pharmaceutiques, cette section traite de la question toxicologique. Les α - et β -CD, à la différence de γ -CD, ne peuvent pas être hydrolysés par des amylases pancréatiques et salivaires humaines mais peuvent être fermentés par la microflore intestinale. Lorsqu'elles sont administrées par voie orale, les CDs natives et leurs dérivés hydrophiles ne sont pas absorbés par le tractus gastro-intestinal humain et sont donc pratiquement non toxiques du fait de leur masse moléculaire élevée allant de 1000 à 2000 g/mol et de leur nature hydrophile (*i.e.*, de par la présence d'un nombre significatif de donneurs et d'accepteurs de liaisons hydrogène.¹³⁸ En effet, les CDs violent trois critères de la règle des cinq énoncé par Christopher Lipinski : ¹³⁹ i) pas plus de 5 donneurs de liaisons H, ii) pas plus

¹³⁸ H. Matsuda, H. Arima, *Adv. Drug Deliv. Rev.* **1999**, 36, 81-99.

¹³⁹ C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney, *Adv. Drug Deliv. Rev.* **1997**, 23, 3-25.

de 10 accepteurs de liaisons H, *iii*) une masse moléculaire inférieure à 500 g / mol et *iv*) un coefficient de partage octan-1-ol/eau (log P) non supérieur à 5. Comme ces critères s'appliquent uniquement à l'absorption par diffusion passive de composés à travers les membranes cellulaires, l'absorption des CDs natives et de leurs dérivés hydrophiles n'est pas possible et toute absorption cellulaire, si elle se produit, l'est par transport actif.¹⁴⁰ En revanche, les dérivés lipophiles (ME- β -CD) interagissent plus facilement avec les membranes que les dérivés hydrophiles mais elles ne peuvent pas facilement les pénétrer (voir ci-dessous).¹⁴¹ De plus, l'administration orale de leurs dérivés alkylés, tels que la ME- β -CD, est limitée par leurs toxicités.¹⁴² En effet, la ME- β -CD est partiellement absorbée au niveau du tractus gastro-intestinal dans la circulation systémique. De plus, les CDs alkylées se sont révélées toxiques après administration parentérale. Le contraire s'applique aux dérivés hydrophiles, tels que la HP- β -CD et la SBE- β -CD, qui sont considérés comme sûrs pour l'administration parentérale. D'une manière générale, les γ -CD, HP- β -CD et SBE- β -CD, S- β -CD et G2- β -CD sont globalement plus sûrs que l' α -CD, la β -CD et leurs dérivés alkylés (Tableau 18).¹⁴³

Tableau 18. Pharmacocinétique et aperçu de la sécurité de certaines CDs natives et modifiées chez le rat.				
CD	Fraction excrétée dans les urines sous forme intacte	Adsorption orale	DL ₅₀ orale (g/kg)	DL ₅₀ intraveineuse (g/kg)
α -CD	~ 90%	2-3%	10	0,5-0,75
β -CD	~ 90%	1-2%	18,8	0,45-0,79
γ -CD	~90%	< 0,02%	≥ 8	4
HP- β -CD	~90%	≤ 3%	> 2	10
G ₂ - β -CD	-	-	> 5	-
ME- β -CD	> 95%	0,5-12%	> 8	1,5-2,1
SBE- β -CD	-	-	> 10	> 15

¹⁴⁰ G. L. Amidon, H. Lennernäs, V. P. Shah, J. R. Crison, *Pharm. Res.* **1995**, 12, 413-420.

¹⁴¹ A. M. Totterman N. G. Schipper, D. O. Thompson, J. P. Mannermaa, *J. Pharm. Pharmacol.* **1997**, 49, 43-48.

¹⁴² E. Martin, J. C. Verhoef, F. W. Merkus, *J. Drug Target.* **1998**, 6, 17-36.

¹⁴³ E. M. M. Del Valle, *Process Biochem.* **2004**, 39, 1033-1046.

Après administration, les CDs natives et leurs dérivés hydrophiles disparaissent de la circulation systémique et sont distribués très rapidement dans les divers tissus du corps humain (rein, foie, vessie, etc.). Elles sont principalement excrétées par voie rénale sous leurs formes intactes. À des concentrations élevées, les α -, β - et les dérivés alkylés des CDs peuvent engendrer des lésions rénales conduisant à un dysfonctionnement rénal.¹⁴⁴ En 2008, Stella et He ont discuté en détail de la toxicologie, la mutagénicité, la tératogénicité et la carcinogénicité de diverses CDs.¹⁴⁵ Les signes évidents de toxicité aiguë ne sont pas évidents pour les CDs (aucune réaction inflammatoire et aucune dégénérescence cellulaire). Elles ne sont pas non plus génotoxiques, ni tératogènes, ni mutagènes. Néanmoins, le principal effet secondaire des CDs natives et modifiées est probablement la toxicité cellulaire. Bien qu'elles n'agissent qu'à des concentrations « extrêmement » élevées, cette toxicité est directement corrélée à leurs activités hémolytiques. En effet, plusieurs études *in vitro* ont rapporté la lyse des érythrocytes bien que l'implication toxicologique *in vivo* soit négligeable. Le mécanisme de lyse est lié à leur capacité à extraire les phospholipides et le cholestérol de la membrane plasmique.

2.1.3- Utilisation des cyclodextrines comme excipients

Comme les CDs natives et leurs dérivés sont en mesure d'encapsuler une large gamme de molécules au sein de leur cavité, elles peuvent être utilisées dans une large gamme d'applications, y compris la chimie analytique,¹⁴⁶ l'agriculture,¹⁴⁷ la technologie alimentaire,¹⁴⁸ la catalyse,¹⁴⁹ les cosmétiques,¹⁵⁰ la modification des textiles¹⁵¹ et les technologies de protection de l'environnement (Figure 39).¹⁵² Cependant, le premier consommateur mondial des CDs est sans aucun doute l'industrie pharmaceutique.¹⁵³ En raison de leur cavité hydrophobe et de leur extérieur hydrophile, les CDs peuvent former des complexes d'inclusion avec une large gamme

¹⁴⁴ D. O. Thompson, *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.* **1997**, 14, 1-104.

¹⁴⁵ V. J. Stella, Q. He, *Toxicol. Pathol.* **2008**, 36, 30-42.

¹⁴⁶ a) F. van De Manakker, T. Vermonden, C. F. Van Nostrum, W. E. Hennink, *Biomacromolecules* **2009**, 10, 3157-3175. b) Y. Xiao, S.-C. Ng, T. T. Y. Tan, Y. Wang, *J. Chromatogr. A.* **2012**, 1269, 52-68.

¹⁴⁷ E. V. R. Campos, J. L. De Oliveira, L. F. Fraceto, *Adv. Sci. Eng. Med.* **2014**, 6, 373-387.

¹⁴⁸ L. Szenté, J. Szejtli, *Trends Food Sci. Tech.* **2004**, 15, 137-142.

¹⁴⁹ a) L. Leclercq, H. Bricout, S. Tilloy, E. Monflier, *J. Colloid Interface Sci.* **2007**, 307, 481-487. b) L. Leclercq, M. Lacour, S. H. Sanon, A. R. Schmitzer, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 6327-6331. c) L. Leclercq, F. Hapiot, S. Tilloy, K. Ramkisoensing, J. N. H. Reek, P. W. N. M. Van Leeuwen, E. Monflier, *Organometallics* **2005**, 24, 2070-2075.

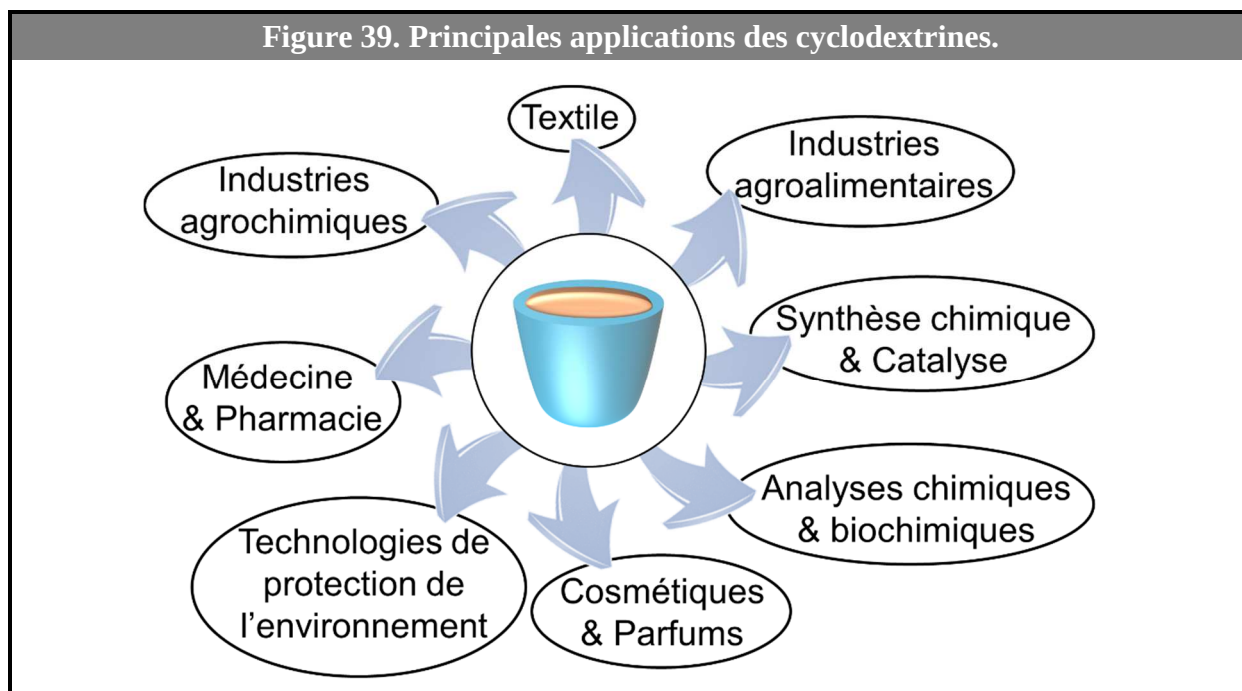
¹⁵⁰ H.-J. Buschmann, E. Schollmeyer, *J. Cosmet. Sci.* **2002**, 53, 185-191.

¹⁵¹ J. Szejtli, *Starch/Stärke* **2003**, 55, 191-196.

¹⁵² a) C. Baudin, C. Pean, B. Perly, P. Goselin, *Int. J. Environ. Anal. Chem.* **2000**, 77, 233-242. b) D. J. Boyle, *Environ. Manage.* **2006**, 80, 380-386.

¹⁵³ T. Loftsson, M. E. Brewster, *J. Pharm. Pharmacol.* **2011**, 63, 1119-1135.

de principes actifs hydrophobes. La plupart du temps, les CDs jouent le rôle de vecteurs pour les substances actives qui peuvent être libérés dans des conditions et sur une cible spécifiques. Dans la plupart des cas, le mécanisme de dégradation contrôlée de ces complexes est basé sur le changement de pH.¹⁵⁴ Des moyens alternatifs pour dissocier les complexes tirent parti d'une élévation de la température ou d'un clivage enzymatique des liaisons α -1,4 reliant les motifs glucosidiques de la CD. Les avantages qui peuvent être obtenus lorsque les CDs sont combinées avec des principes actifs et/ou des excipients sont nombreux. En effet, la complexation par une CD peut améliorer : i) les propriétés physicochimiques (solubilité accrue dans l'eau, pression de vapeur réduite, etc.), ii) la libération contrôlée, iii) la biodisponibilité, iv) la durée de conservation, v) les conditions de stockage, et vi) l'écotoxicité. Cependant, c'est bien souvent une combinaison d'avantages qui est obtenue. Dans la suite de cette section, un certain nombre d'avantages clés sont illustrés par quelques références tirées de la littérature.



2.1.3.1- Utilisation conventionnelle

Les CDs constituent donc un outil très précieux afin de surmonter les limitations de la délivrance des principes actifs hydrophobes.¹⁵⁵ En conséquence, de nombreuses formulations utilisant des CDs sont actuellement commercialisées dans le monde entier pour délivrer de nombreuses substances actives (Tableau 19).

¹⁵⁴ J. Zhang, P. X. Ma, *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2013**, 65, 1215-1233.

¹⁵⁵ a) T. Loftsonn, P. Jarko, M. Másson, T. Järvinen, *Expert Opin. Drug Deliv.* **2005**, 2, 335-351. b) R. Agrawal, V. Gupta, *Int. J. Pharm. Front. Res.* **2012**, 2, 95-112.

Tableau 19. Quelques formulations pharmaceutiques commercialisées contenant des CDs.^a

CD	Principe actif	Formulation	Nom commercial	Marché
α -CD	Alprostadil	Solution IV	Rigidur	Europe E.-U.
α -CD	Céfotiam hexétil	Comprimé oral	Pansporin T	Japon
β -CD	Iode	Solution topique	Mena-Gargle	Japon
β -CD	Nicotine	Comprimé sublingual	Nicorette	Europe
β -CD	Piroxicam	Comprimé oral	Flogene	Brésil, Europe
HP- β -CD	Hydrocortisone	Crème topique	Dexocort	Europe
HP- β -CD	Itraconazole	Solution IV	Sporanox	Europe E.-U.
HP- β -CD	Mitomycine C	Solution IV	Mitozytrex	E.-U.
ME- β -CD	Chloramphénicol	Solution C	Clorocil	Europe
SBE- β -CD	Voriconazole	Solution IV	Vfend	Europe E.-U.
SBE- β -CD	Ziprasidone	Solution IM	Zeldox	Canada E.-U.
γ -CD	Minoxidil	Solution topique	Alopexy	Europe
HP- γ -CD	Diclofénac	Solution C	Voltarenophtha	Europe

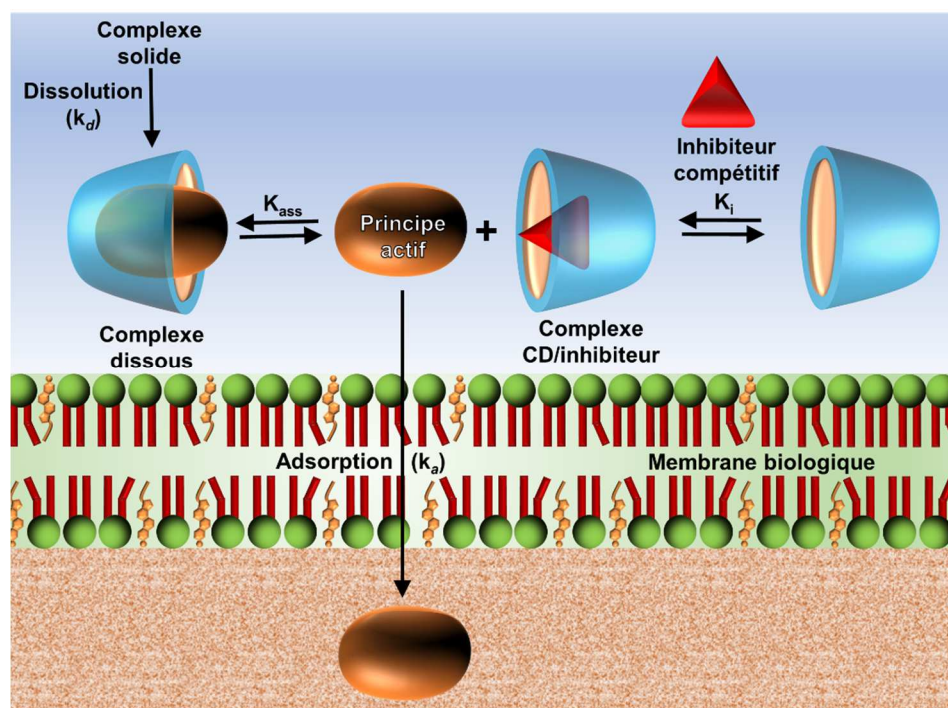
^a Notez que la liste n'est pas exhaustive et que seul un nom commercial est fourni (IV : intraveineux, IM : intramusculaire, C : collyre).

En effet, afin de surmonter les symptômes du sevrage tabagique, un dispositif de libération contrôlée de la nicotine a pu être mise en place par l'utilisation d'un complexe β -CD/nicotine (Nicorette® comprimés sublingual). Nous pouvons également citer le complexe β -CD/piroxicam, un anti-inflammatoire non stéroïdien, qui est utilisé dans diverses formulations distribuées sous différents noms commerciaux (Brexin®, Flogene® et Cicladon®) pour obtenir

une libération progressive du principe actif.¹⁵⁶ Les effets secondaires de certains ingrédients peuvent également être réduits. Par exemple, l'utilisation de la γ -CD permet de réduire de 6 fois la quantité de propylène glycol, responsable des effets gras et collants, dans les formules de minoxidil, prescrites contre certaines formes d'alopécie androgénique (Alopexy® 2%).¹⁵⁷ L'utilisation de CDs réduit également la sensibilité de certains ingrédients à la lumière, à la chaleur, à l'hydrolyse et à l'oxydation.⁸⁷ Elles peuvent transformer des composés liquides en produits solides (poudres ou comprimés) par précipitation des complexes d'inclusion. Par exemple, les CDs sont utilisées pour encapsuler l'éthanol et pour produire des boissons alcoolisées lorsqu'on mélange ces complexes avec de l'eau. Les CDs permettent également d'augmenter l'efficacité de substances anticancéreuses.¹⁵⁸ Elles peuvent également servir à encapsuler des hormones ou des parfums afin de les protéger des éventuelles agressions de l'environnement extérieur.

L'utilisation colossale des CDs à des fins pharmaceutiques peut s'expliquer également par la réversibilité de la liaison hôte/invité (K_{ass} , voir Figure 40).

Figure 40. Mécanisme de libération contrôlée d'un principe actif à partir du complexe d'inclusion CD/substance active vers une cible biologique donnée.



¹⁵⁶ T. Loftsson, D. Duchêne, *Int. J. Pharm.* **2007**, 329, 1-11.

¹⁵⁷ M. Delaunois, R. Navarro, Patent No. WO 1997003638, **1997**.

¹⁵⁸ P. Calleja, J. Huarte, M. Agüeros, L. Ruiz-Gatón, S. Espuelas, J. M. Irache, *Ther Deliv.* **2012**, 3, 43-57.

Deux cas principaux peuvent être soulignés, en fonction de la nature physique du complexe utilisé :

- pour les complexes solides, la dissociation se produit rapidement lorsque de l'eau est ajoutée. Malgré la barrière énergétique de dissociation initiale due aux interactions entre l'invité et l'hôte, c'est le gradient de concentration qui prévaut, et le principe actif complexé se retrouve alors libre. Compte tenu de la faible concentration en solution, la réformation du complexe est impossible, la molécule libérée reste en solution et peut interagir avec la cible biologique avec une libération contrôlée ;
- pour les solutions, les complexes agissent comme un réservoir de principe actif qui est facilement disponibles pour l'adsorption sur la cible biologique. En effet, comme la concentration en principe actif libre est en équilibre avec celui adsorbé sur la cible et avec les complexes d'inclusion, la diminution de la concentration en espèce libre due à l'adsorption par la cible altère l'équilibre entre le principe actif libre et complexé : ce dernier est alors progressivement libéré en solution (Figure 40).¹⁵⁹

2.1.3.2- Utilisation comme agents émulsifiants

Si les CDs sont couramment employées dans de nombreuses formulations pharmaceutiques, pour les raisons invoquées ci-dessus, il convient de noter qu'elles sont aussi capables de remplacer de façon astucieuse les tensioactifs moléculaires en permettant la stabilisation des émulsions de Pickering. Bien que cet aspect ait été bien souvent négligé, leurs utilisations potentielles ont été mentionnées dans de nombreuses publications précédemment citées (voir Figure 39). Nous avons également montré leurs utilités en tant que milieux réactionnels pour l'oxydation catalytique de substrats hydrophobes (voir Chapitre 1). Bien évidemment, leurs utilisations ne sont pas limitées à l'obtention de systèmes catalytiques structurés. De tels systèmes pourraient être appliqués pour la délivrance de principes actifs par voie cutanée en vue d'une application locale. Classiquement, ils existent différentes formes galéniques afin d'administrer des substances pharmaceutiques par voie cutanée : pommades, crèmes, gels, solutions, poudres, sprays.¹⁶⁰ Les pommades, qui se présentent sous la forme de pâtes grasses, épaisses et insoluble dans l'eau en raison de l'utilisation de graisses ou de cires comme excipients, sont en règle générale utilisées pour les lésions denses, épaisses et sèches (*e.g.*, le traitement des verrues à l'aide de la pommade Maurice Oscar Cochon). L'utilisation des gels,

¹⁵⁹ R. Challa, A. Ahuja, J. Ali, R. K. Khar, *AAPS PharmSciTech. E.* **2005**, 6, 329-357.

¹⁶⁰ M.-H. Sauvageot, S. Demirdjian, J. Schenckery, *Le médicament*, Nathan, Paris, France, **1998**.

lotions ou solutions est plutôt réservée au traitement de large surface (cuir chevelu). Cependant, notons que les lotions sont soit des émulsions fluides soit des suspensions. Les crèmes (émulsions visqueuses), qui sont molles, peu épaisses et qui présentent un étalement relativement aisé, peuvent-être employées sur tout type de lésions même dans les plis ou sur les dermatoses suintantes. Elles présentent notamment les avantages d'hydrater et de protéger la peau. Notons que dans les crèmes, les principes actifs sont dissous ou mis en suspension dans la phase aqueuse ou dans la phase huileuse en fonction de la nature hydrophile ou hydrophobe de la substance active utilisée. Les deux types d'émulsion (H/E ou E/H) peuvent être utilisés, mais le terme « crème » est le plus souvent appliqué aux émulsions H/E.¹⁶¹ Cependant, la formulation des émulsions (crèmes et lotions) nécessite l'emploi de tensioactifs moléculaires afin de les rendre stables. Il a déjà été mentionné que l'utilisation de tensioactifs communs était nocive pour l'environnement (ils sont en règle générale partiellement ou totalement pétro-sourcés) et que leurs biodégradabilités partielles pouvaient parfois être problématiques. De plus leur utilisation, sur le corps humain, peut engendrer des réactions secondaires (irritation de la peau, hémolyse, dénaturation des protéines, *etc.*).¹⁶² Prenons l'exemple de certains tensioactifs couramment employés pour formuler des émulsions pharmaceutiques (stéarate de macrogol, glycérides de macrogol, ou autres dérivés de macrogol). Bien que partiellement bio-sourcés, ces composés sont généralement considérés comme non nuisibles. Cependant, dans la littérature, les sensibilisations aux macrogols (urticaire de contact ou dermatite de contact allergique) sont bien connues, en particulier pour les macrogols à faible poids moléculaire (200-400 Da).¹⁶³ Les dérivés de macrogols (*e.g.*, cétomacrogol, lauromacrogol, nonoxynol, stéarate de macrogol, *etc.*) présentent également des effets secondaires potentiels sur la peau des patients sensibles aux multiples réactions allergiques. Par exemple, la possibilité d'urticaire de contact due au stéarate de macrogol a déjà été rapportée.¹⁶⁴ Cette observation souligne que les allergies aux tensioactifs doivent être considérées même s'il s'agit d'événements rares. D'autant plus que la présence de tensioactifs peut être vue comme un facteur aggravant lorsqu'ils sont associés à d'autres produits actifs ayant des effets secondaires similaires.

¹⁶¹ B. A. Khan, N. Akhtar, H. M. S. Khan, K. Waseem, T. Mahmood, A. Rasul, M. Iqbal, H. Khan, *Afr. J. Pharm. Pharmacol.* **2011**, 5, 2715-2725.

¹⁶² C. T. Jackson, M. Paye, H. I. Maibach, "Mechanism of skin irritation by surfactants and anti-irritants for surfactants-based products" in *Handbook of cosmetic Science and Technology*, A. O. Barel, M. Paye, H. I. Maibach, Eds. CRC Press, Boca Raton, FL, Etats-Unis, **2014**, pp. 353-366.

¹⁶³ A. A. Fisher, *Contact Dermatitis* **1978**, 4, 135-138.

¹⁶⁴ H. B. Co-Minh, P. Demoly, B. Guillot, N. Raison-Peyron, *Allergy* **2007**, 62, 92-93.

Il existe donc une niche potentielle pour l'emploi des CDs en lieu et place des tensioactifs moléculaires et ceux particulièrement dans le contexte de la pharmacie « verte ». En effet, les CDs sont à la fois bio- et éco-compatibles. Cependant, nous n'avons développé, jusqu'à présent, que leurs utilisations comme excipients des préparations galéniques. Cependant, comme mentionné précédemment, les CDs natives et modifiées sont cytotoxiques à des concentrations relativement élevées. Cette toxicité étant directement liée à leur capacité à extraire les lipides des membranes biologiques.

2.1.4- Effets des cyclodextrines vis-à-vis des lipides

Les CDs natives et modifiées peuvent être utilisées pour complexer certains produits chimiques produits naturellement présents dans les cellules et les tissus (substances endogènes). En effet, les CDs sont capables de former des complexes avec les lipides, les glucides, les protéines et les acides nucléiques. Bien que les constantes de liaison soient relativement faibles avec les hydrates de carbone, les acides nucléiques et les protéines, elles sont beaucoup plus importantes avec les lipides (cholestérol et phospholipides). Le mécanisme de ce processus reste peu étudié malgré l'existence de nombreuses études traitant de ce sujet (c'est-à-dire que seules les conséquences de ce phénomène sont rapportées). Pour plus de clarté, seuls quelques exemples typiques sont présentés dans cette section.

L'activité hémolytique des CDs, conduisant à la lyse des globules rouges (érythrocytes) et à la libération de leur contenu dans le fluide environnant (plasma sanguin), constitue probablement l'effet le mieux documenté disponible dans la littérature. En 1982, Irie *et al.* ont rapporté que les CDs natives sont capables de provoquer l'hémolyse des érythrocytes humains.¹⁶⁵ Ce comportement se produit à des concentrations relativement élevées (> 1 mM) et le degré d'extraction du cholestérol est fonction de la CD utilisée, de sa concentration, du temps d'incubation et de la température. Par exemple, dans des conditions données (solution isotonique avec un temps et une température d'incubation similaires), l'hémolyse observée est dans l'ordre $\gamma\text{-CD} < \alpha\text{-CD} < \beta\text{-CD}$.

Cet effet différentiel, observé pour les CDs natives, a été expliqué par Ohtani *et al.* en 1989.¹⁶⁶ Comme la membrane des érythrocytes est composée de protéines (43%) associées à des lipides (49%) et des glucides (8%) et que la fraction de cholestérol ne représente que 25%

¹⁶⁵ T. Irie, M. Otagiri, M. Sunada, K. Uekama, Y. Ohtani, Y. Yamada, Y. Sugiyama, *J. Pharm. Dyn.* **1982**, 5, 741-744.

¹⁶⁶ Y. Ohtani, T. Irie, K. Uekama, K. Fukunaga, J. Pitha, *Eur J Biochem.* **1989**, 186, 17-22.

des lipides membranaires totaux,¹⁶⁷ l'explication proposée est basée sur la spécificité des CDs natives vis-à-vis des composants de la membrane érythrocytaire. En effet, la cavité de l' α et de la β -CD sont parfaitement adaptées pour l'extraction des phospholipides et du cholestérol, respectivement, alors que la γ -CD est généralement moins active vis-à-vis des lipides. Plus précisément, l'affinité des CDs pour la solubilisation de divers composants lipidiques des membranes érythrocytaires est dans l'ordre γ -CD $\ll$ β -CD < α -CD pour les phospholipides et α -CD < γ -CD $\ll$ β -CD pour le cholestérol. Les propriétés hémolytiques des CDs constituent un comportement général et non limité aux érythrocytes humains : tous les globules rouges des mammifères sont affectés par les CDs natives. Par exemple, les érythrocytes des canidés sont également affectés par les CDs natives dans l'ordre γ -CD < α -CD < β -CD.¹⁶⁸ Ainsi, l'amplitude de l'activité hémolytique observée pour les érythrocytes de chien est conforme à l'ordre de grandeur des érythrocytes humains. Cependant, l'activité hémolytique est très largement influencée par les substituants portés par les CDs. En effet, la présence de substituants hydrophiles (glucosyle, 2-hydroxypropyle, 3-hydroxypropyle, maltosyle, sulfate, *etc.*) réduit l'activité hémolytique en comparaison avec les CDs natives alors que la présence de résidus lipophiles (*i.e.*, les résidus alkylés) entraîne les activités hémolytiques les plus fortes.¹⁶⁹ Comme pour les CDs natives, ces différences sont attribuées aux effets de solubilisation différentielle des composants lipidiques et à leur séquestration dans la phase aqueuse externe.

Comme l'hémolyse est attribuée à l'élimination des composants des membranes érythrocytaires, en particulier des phospholipides et du cholestérol, la valeur des constantes de liaison entre les CDs et les lipides peut être très pertinente. À ma connaissance, il n'y a qu'un seul article dans la littérature qui décrit les constantes de liaison entre les CDs (α - ou γ -CD) et les phospholipides courts (diheptanoylphosphatidylcholine, DHPC).¹⁷⁰ Dans cette étude, les constantes d'association ont été estimées à partir de mesures par RMN ^1H . Les résultats ont prouvé que les valeurs de K_1 sont dans l'ordre α -CD < γ -CD alors que les valeurs de K_2 sont dans l'ordre γ -CD < α -CD. Ce comportement a été attribué à la grande cavité de la γ -CD qui est capable d'incorporer les deux chaînes alkyles du DHPC de façon simultanée. En revanche,

¹⁶⁷ D. Voet, J. G. Voet, *Biochemistry*, 4th Edition. John Wiley & Sons Inc., New York, Etats-Unis, **2011**.

¹⁶⁸ S. Arıkan, A.A. Yigit, N. Zengin, *Revue Méd. Vét.* **2004**, 155, 500-503.

¹⁶⁹ H. Arima, K. Motoyama, T. Irie, "Recent findings on safety profiles of cyclodextrins, cyclodextrin conjugates, and polypseudorotaxanes" in *Cyclodextrins in pharmaceuticals, cosmetics, and biomedicine: current and future industrial applications*, E. Bilensoy, Ed. Wiley, Hoboken, Etats-Unis, **2011**, pp. 91-122.

¹⁷⁰ S. Ishikawa, S. Neya, N. Funasaki, *J. Phys. Chem. B* **1998**, 102, 2502-2510.

la formation d'un complexe d'inclusion 1:2 avec l' α -CD est plus facile qu'avec la γ -CD. Ces résultats sont corroborés par Fauvelle *et al.* qui ont rapporté que l' α -CD a la plus forte affinité pour les phospholipides (phosphatidylinositol).¹⁷¹ En 2000, Nishijo *et al.* ont étudié les interactions des CDs avec des liposomes de dipalmitoyl, de distéaroyl et de dimyristoyl phosphatidylcholine. Cette étude met en évidence que l'interaction liposome-CD dépend de la longueur de la chaîne d'acides gras du phospholipide, de la taille de la cavité et de la nature des substituants supportés par la CD.¹⁷² Dans la littérature, la constante de liaison entre le cholestérol et β -CD a été estimée autour de $1,7 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$.¹⁷³ Bien qu'il n'y ait aucune information sur les valeurs des constantes de liaison observées pour l'inclusion du cholestérol dans la γ -CD, le diamètre interne de la cavité de la β -CD correspond parfaitement à la taille des molécules de stérol contrairement à la γ -CD (trop large).¹⁷⁴ En outre, la corrélation positive observée entre les activités hémolytiques de différentes CDs modifiées et leur capacité à solubiliser le cholestérol révèle que la HP- β -CD possède une meilleure affinité pour le cholestérol que la HP- γ -CD, apparemment du fait du diamètre de la cavité interne qui correspond parfaitement à la taille de cette molécule. Enfin, il est à noter que tous les CDs perdent leurs capacités à induire l'hémolyse, lorsque leurs cavités sont occupées par des molécules invitées en raison d'un phénomène d'inhibition compétitive.¹⁷⁵ Toutes ces observations confirment les affinités précitées de l' α -CD pour les phospholipides et de la β -CD pour le cholestérol. En outre, l'utilisation de CDs natives à des concentrations pré-hémolytiques provoque des changements de forme des érythrocytes humains. Par exemple, l' α - et la γ -CD induisent des changements progressifs de la forme discocytes en stomatocytes et des stomatocytes en sphérocytes. En revanche, la β -CD conduit seulement au gonflement des érythrocytes. Des effets similaires sont trouvés pour les CDs chimiquement modifiées. Par exemple, Motoyama *et al.* ont rapporté les changements morphologiques des érythrocytes induits par les CDs méthylées (2,6-di-O-méthyl- α -CD, DM- α -CD, et 2,6-di-O-méthyl- β -CD,

¹⁷¹ a) F. Fauvelle, J. C. Debouzy, S. Crouzy, M. Göschl, Y. Chapron, *J. Pharm. Sci.* **1997**, 86, 935-943. b) J. C. Debouzy, F. Fauvelle, S. Crouzy, L. Girault, Y. Chapron, M. Göschl, A. Gabelle, *J. Pharm. Sci.* **1998**, 87, 59-66.

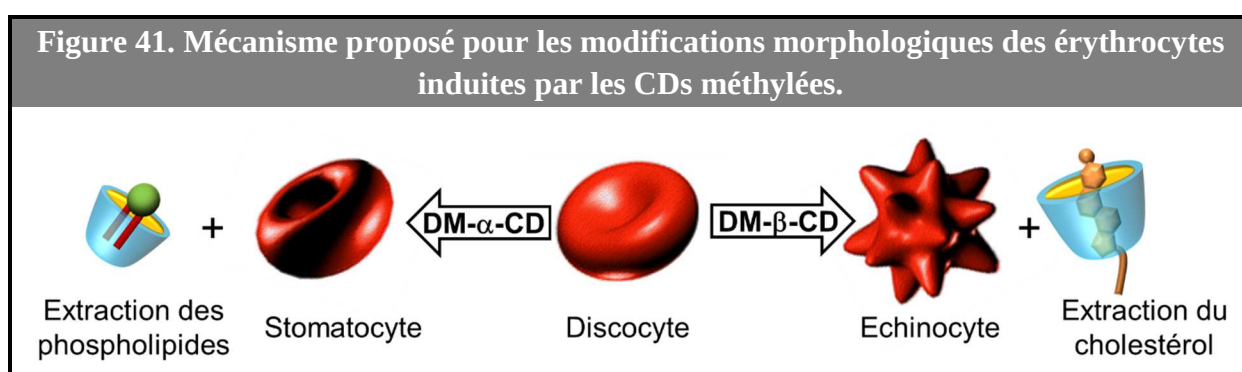
¹⁷² J. Nishijo, S. Shiota, K. Mazima, Y. Inoue, H. Mizuno, J. Yoshida, *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, 48, 48-52.

¹⁷³ a) K. Shiotani, K. Uehata, T. Irie, K. Uekama, D. O. Thompson, V. Stella, *J. Pharm. Res.* **1995**, 12, 78-84. b) H. W. Frijlink, A. C. Eissens, N. R. Hefting, K. Poelstra, C. F. Lerk, D. K. F. Meijer, *Pharmaceut. Res.* **1991**, 8, 9-16.

¹⁷⁴ a) R Ravichandran, S. Divakar, *J. Incl. Phenom. Macrocyclic Chem.* **1998**, 30, 253-270. b) C. Betzel, W. Saenger, B.E. Hingerty, G. M. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 7545-7557.

¹⁷⁵ K. Uekama, T. Irie, M. Sunada, M. Otagiri, K. Tsubaki, *J. Pharm. Dyn.* **1981**, 4, 142-144.

DM- β -CD).¹⁷⁶ Les auteurs rapportent que la DM- α -CD induit des changements morphologiques des érythrocytes de lapin menant à des stomatocytes, tandis que la DM- β -CD conduit à des échinocytes. Cette différence est attribuée à la taille de la cavité des CDs et à leur capacité à extraire la sphingomyéline et/ou le cholestérol des radeaux lipidiques. En effet, les radeaux lipidiques sont constitués de cholestérol, de glycolipides et de sphingomyéline. Néanmoins, leurs structures présentent une hétérogénéité avec la présence de domaines riches en cholestérol et riches en sphingomyéline. En conséquence, la DM- α -CD extrait la sphingomyéline des domaines riches en sphingomyéline alors que le DM- β -CD extrait le cholestérol des radeaux lipidiques riches en cholestérol (Figure 41).



Cette affirmation est étayée par les travaux de Nishijo *et al.* qui ont rapporté les constantes de liaison des complexes 1:1 et 1:2 (cholestérol:DM- β -CD) ($1,09 \times 10^2 \text{ M}^{-1}$ et $5,68 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$, respectivement, à 25°C).¹⁷⁷ Enfin, il est intéressant de noter que la présence de la DM- α -CD et de la DM- β -CD conduit également à l'hémolyse. Comme le cholestérol interagit avec une affinité nettement plus élevée avec les sphingolipides (sphingomyéline) qu'avec les phospholipides membranaires communs, l'extraction du cholestérol par la DM- β -CD ou de la sphingomyéline par la DM- α -CD conduit à une forte modification des radeaux lipidiques riches en cholestérol ou en sphingomyéline, respectivement. Par conséquent, même si la cible est clairement différente, l'effet final est le même : l'hémolyse.

Il convient de noter que cette extraction du cholestérol et/ou des phospholipides n'est pas limitée aux érythrocytes. En effet, toutes les cellules eucaryotes ou procaryotes sont affectées par la présence de CD. Par exemple, la cytotoxicité des α , β , et γ -CDs natives, méthylées et hydroxypropylées a été étudiée sur un modèle *in vitro* de barrière hémato-encéphalique par

¹⁷⁶ a) K. Motoyama, H. Arima, H. Toyodome, T. Irie, F. Hirayama, K. Uekama, *Eur. J. Pharm. Sci.* **2006**, 29, 111-119. b) K. Motoyama, H. Toyodome, R. Onodera, T. Irie, F. Hirayama, K. Uekama, H. Arima, *Biol. Pharm. Bull.* **2009**, 32, 700-705.

¹⁷⁷ J. Nishijo, S. Moriyama, S. Shiota, *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, 51, 1253-1257.

Monnaert et collaborateurs.¹⁷⁸ Les résultats prouvent que les CDs natives sont les plus toxiques (γ -CD < β -CD < α -CD). Comme on pouvait s'y attendre, l' α -CD extrait seulement des phospholipides tandis que la β -CD est capable d'éliminer à la fois des phospholipides et du cholestérol des cellules endothéliales. En revanche, la γ -CD est la moins sélective vis-à-vis des lipides. Cet effet différentiel par rapport à l'ordre de grandeur de l'activité hémolytique (γ -CD < α -CD < β -CD) pourrait être attribué à la plus faible teneur en cholestérol dans les cellules de barrière hémato-encéphalique par rapport aux érythrocytes.

Cependant, le mécanisme d'extraction du cholestérol par les CDs est ouvert à la discussion. Par exemple, Yancey *et al.* ont proposé que les CDs diffusent dans la proximité de la membrane érythrocytaire conduisant à la complexation lipidique sans désorption complète dans la phase aqueuse.¹⁷⁹ En revanche, Besenicar *et al.* ont proposé que les CDs complexent les lipides pendant leur échange naturel entre la membrane et la phase aqueuse.¹⁸⁰ Dans la même idée, Mascetti *et al.* ont proposé que les CDs interagissent directement avec le cholestérol.¹⁸¹ Basé sur des simulations moléculaires, López *et al.* ont proposé le mécanisme suivant : i) association des CDs en solution aqueuse pour former des dimères, ii) fixation de dimères à la surface de la membrane, iii) extraction et complexation du cholestérol et iv) désorption des complexes CD/cholestérol dans la solution aqueuse.¹⁸² Quel que soit le mécanisme moléculaire, l'efflux lipidique par les CDs est clairement différent de celui des tensioactifs. A faibles concentrations, le mécanisme implique la pénétration des tensioactifs dans la membrane lipidique conduisant à une augmentation de la fluidité membranaire et à la lyse cellulaire. En revanche, à des concentrations plus élevées, l'extraction des constituants membranaires est assurée par une solubilisation micellaire.¹⁸³

La capacité des cyclodextrines à piéger et à extraire les lipides (cholestérol et/ou phospholipides) dans les milieux biologiques peut être mise à profit dans de nombreuses applications qui impliquent la « manipulation » de ces biomolécules. Elles jouent alors le rôle de principes actifs.

¹⁷⁸ V. Monnaert, D. Betbeder, L. Fenart, H. Bricout, A. M. Lenfant, C. Landry, R. Cecchelli, E. Monflier, S. Tilloy, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2004**, 311, 1115-1120.

¹⁷⁹ P. G. Yancey, W. V. Rodriguez, E. P. Kilsdonk, G. W. Stoudt, W. J. Johnson, M. C. Phillips, G. H. Rothblat, *J. Biol. Chem.* **1996**, 271, 16026-16034.

¹⁸⁰ M. P. Besenicar, A. Bavdek, A. Kladnik, P. Macek, G. Anderluh, *Biochim Biophys Acta* **2008**, 1778, 175-184.

¹⁸¹ J. Mascetti, S. Castano, D. Cavagnat, B. Desbat, *Langmuir* **2008**, 24, 9616-9622.

¹⁸² C. A. López, A. H. de Vries, S. J. Marrink, *PLoS Comput. Biol.* **2011**, 7, e1002020.

¹⁸³ a) S. L. Moore, S. P. Denyer, G. W. Hanlon, C. J. Olliff, A. B. Lansley, K. Rabone, M. Jones, *Int. J. Antimicrob. Agents* **2006**, 28, 503-513. b) V. Nardello-Rataj, L. Leclercq, *Int. J. Pharm.* **2016**, 511, 550-559.

2.1.5- Utilisation des cyclodextrines comme principes actifs

Les propriétés complexantes des CDs vis-à-vis des lipides permettent d'entrevoir de nombreuses applications. Par souci de clarté, seules quelques applications typiques et issues de la littérature récente sont rapportées dans cette section.

2.1.5.1- Traitements des maladies cardiovasculaires

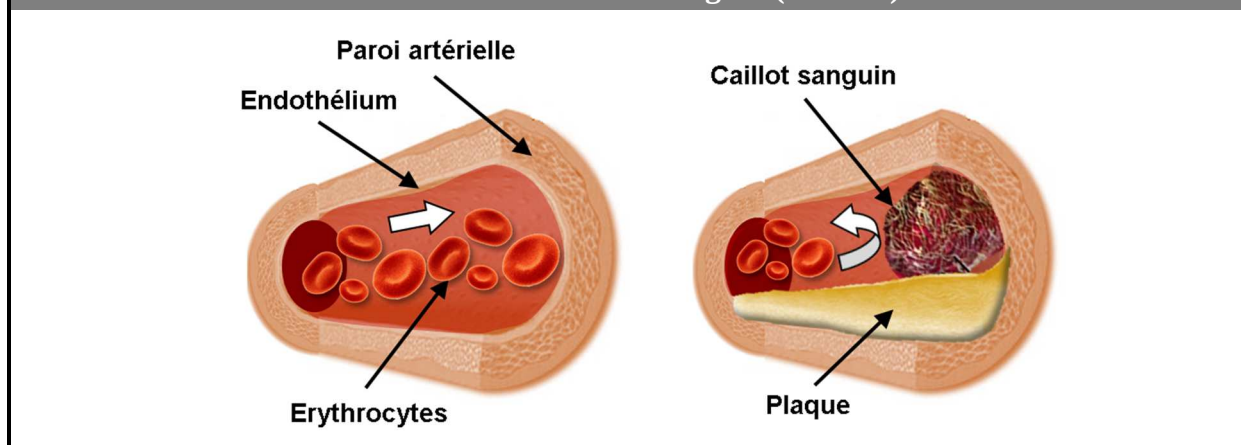
L'athérosclérose est une inflammation de la paroi artérielle provoquée par une élévation des taux de cholestérol dans le sang et une accumulation de cristaux de cholestérol dans les espaces sous-endothéliaux conduisant à la formation de plaques d'athéromes.¹⁸⁴ Il est à noter que le cholestérol représente un maximum de 10% de la masse totale de la plaque d'athérome. Par conséquent, l'élasticité des parois artérielles est réduite, la pression locale peut être modifiée et un caillot sanguin peut être formé (Figure 42). Les maladies cardiovasculaires sont actuellement la principale cause de décès dans le monde. Comme les taux plasmatiques de cholestérol sont associés à la morbidité et à la mortalité cardiovasculaires, l'utilisation de CDs pour solubiliser et éliminer le cholestérol (et réduire la plaque d'athérome) est très prometteuse pour lutter contre cette affection. Il est à noter que des concentrations élevées de β -CD modifiées entraînent une sortie du cholestérol cellulaire bien supérieure à celle obtenue avec les accepteurs physiologiques du cholestérol tels que les lipoprotéines de haute densité ([*high density lipoprotein*], HDL). En effet, les taux plasmatiques de HDL sont inversement associés à la morbidité et la mortalité cardiovasculaires parce que cette lipoprotéine est responsable du transport du cholestérol vers le foie où il peut être éliminé.¹⁸⁵ Le contraire s'applique aux lipoprotéines de basse densité ([*low density lipoprotein*], LDL). Leur fonction est de transporter le cholestérol, libre ou estérifié, dans le sang et à travers le corps pour les amener dans les cellules. Les particules de HDL réduisent également l'accumulation de macrophages, et peuvent ainsi aider à prévenir ou même à faire régresser l'athérosclérose. L'altération de la régulation du cholestérol cellulaire, appelée transport inverse du cholestérol ([*reverse cholesterol transport*], RCT) pourrait être utilisée pour limiter et prévenir l'inflammation de la paroi artérielle.¹⁸⁶

¹⁸⁴ S. J. George, C. Lyon, "Pathogenesis of Atherosclerosis" in *Atherosclerosis: Molecular and Cellular Mechanisms*, S. J. George, J. Johnson, Eds, Wiley-VCH, Weinheim, Allemagne, **2010**, pp. 3-20.

¹⁸⁵ T. L. Slatter, M. J. Williams, R. Frikke-Schmidt, A. Tybjaerg-Hansen, I. M. Morison, S. P. McCormick, *Atherosclerosis* **2006**, *187*, 393-400.

¹⁸⁶ a) T. Irie, K. Fukunaga, J. Pitha, *J Pharm Sci.* **1992**, *81*, 521-523. b) T. Irie, K. Fukunaga, M. K. Garwood, T. O. Carpenter, J. Pitha, *J Pharm Sci.* **1992**, *81*, 524-528.

Figure 42. Artère normale (à gauche) et artère présentant une plaque d'athérome avec formation d'un caillot sanguin (à droite).



Comme l'étape critique dans la formation de la plaque d'athérome est due au recrutement de monocytes (type de globule blanc), qui peuvent se différencier en macrophages et ingérer du LDL, Murphy *et al.* ont proposé d'empêcher l'activation (expression) de l'adhésion des monocytes.¹⁸⁷ Pour cette adhésion cellulaire, des clusters de différenciation telles que l'antigène CD11b sont nécessaires. Les auteurs ont rapporté que la β -CD, mais pas son complexe d'inclusion avec le cholestérol, inhibe l'activation de l'antigène CD11b. Comme la teneur en cholestérol des radeaux lipidiques a diminué après traitement avec les CDs, les auteurs ont proposés que l'extraction du cholestérol du sérum contenant les monocytes constitue le principal mécanisme inhibant l'activation de l'antigène CD11b. Ce comportement conduit probablement à un moyen efficace en vue d'inhiber le développement de plaques d'athéromes.

En 2015, Montecucco et ses collaborateurs ont rapporté l'action de la CRYSMEB (un mélange de β -CDs méthylées où les 2-O-méthylations sont dominantes) sur la plaque d'athérome. Les auteurs ont utilisé comme modèle des souris présentant des plaques d'athéromes.¹⁸⁸ Comme prévu, l'action interférant de ces CDs avec le métabolisme du cholestérol a un impact positif à la fois sur la composition lipidique et sur l'inflammation des plaques d'athéromes. En plus de réduire les niveaux de triglycérides dans le sérum, ces CDs réduisent également l'accumulation du cholestérol dans les plaques d'athéromes par la modification des taux de HDL-cholestérol. Il est à noter que le HDL et l'apolipoprotéine A-I (ApoA-I) provoquent une réduction dose-dépendante de l'activation de l'antigène CD11b

¹⁸⁷ A. J. Murphy, K. J. Woollard, A. Hoang, N. Mukhamedova, R. A. Stirzaker S. P. McCormick A. T. Remaley, D. Sviridov, J. Chin-Dusting, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **2008**, 28, 2071-2077.

¹⁸⁸ F. Montecucco, S. Lenglet, F. Carbone, S. Boero, G. Pelli, F. Burger, A. Roth, M. Bertolotto, A. Nencioni, M. Cea, F. Dallegri, R. A. Fraga-Silva, L. Fougère, C. Elfakir, A. L. Gassner, S. Rudaz, X. Parissaux, D. Wils, M. Salomé, N. Vuilleumier, A. Poggi, F. Mach, *Vascul. Pharmacol.* **2015**, 72, 197-208.

(c'est-à-dire que l'on observe un effet anti-inflammatoire sur les monocytes) par des interactions avec plusieurs récepteurs.

Cependant, le processus, qui conduit à une accumulation aberrante de cholestérol dans les parois artérielles formant des plaques d'athéromes, est complexe. En effet, l'altération du RCT ainsi que l'expression et la fonctionnalité des divers transporteurs (ABCA1, ABCG1 et SR-BI) impliqués dans ce processus pourraient être très utiles dans la lutte contre l'athérosclérose. Comme l'ont souligné Coisne et ses collègues, « *RCT alterations have been poorly studied at the arterial endothelial cell and smooth muscle cells levels* » [les altérations du RCT ont été mal étudiées aux niveaux des cellules endothéliales artérielles et des cellules musculaires lisses].¹⁸⁹ Par conséquent, les auteurs ont étudié l'effet de différentes β -CDs méthylées sur le RCT des cellules endothéliales artérielles et des cellules musculaires lisses. Il convient de noter que ces deux types de cellules expriment les niveaux basiques d'ABCA1 et de SR-BI alors que l'expression d'ABCG1 est uniquement trouvée dans les cellules endothéliales artérielles. Les auteurs ont souligné l'existence d'une corrélation entre les pourcentages d'extraction du cholestérol et le degré de méthylation des CDs. Cet effet était clairement indépendant de la composition membranaire. Les niveaux d'expression d'ABCA1 et ABCG1, ainsi que l'extraction du cholestérol de ApoA-I et des HDL, ont été réduits en raison de l'interaction entre la β -CD méthylée et le cholestérol. En conséquence, le cholestérol cellulaire impliqué dans les plaques d'athéromes est abaissé et l'expression des transporteurs ABCA1 et ABCG1 impliqués dans le RCT est clairement modulée.

En 2016, Zimmer *et al.* ont utilisé la HP- β -CD afin de réduire les plaques d'athéromes.¹⁹⁰ Les auteurs soulignent que la HP- β -CD peut être utilisée pour dissoudre les cristaux de cholestérol (responsable de la réponse inflammatoire complexe) qui peuvent alors être excrétés du corps dans les urines. Le modèle choisi est encore une fois les souris qui ont été nourries avec un régime riche en cholestérol pendant 12 semaines afin de favoriser l'apparition de plaques d'athéromes dans leurs vaisseaux sanguins. Après 8 semaines, ils ont commencé l'injection de la HP- β -CD (2 injections par semaine). Au cours des quatre semaines restantes, les auteurs ont observé une réduction des plaques d'athéromes chez les souris qui avaient consommé de la HP- β -CD par rapport aux plaques présentes dans les vaisseaux sanguins des

¹⁸⁹ C. Coisne, D. Hallier-Vanuxeem, M.-C. Boucau, J. Hachani, S. Tilloy, H. Bricout, E. Monflier, D. Wils, M. Serpelloni, X. Parissaux, L. Fenart, F. Gosselet, *Front. Physiol.* **2016**, 7, 185.

¹⁹⁰ S. Zimmer, A. Grebe, S. S. Bakke, N. Bode, B. Halvorsen, T. Ulas, M. Skjelland, D. De Nardo, L. I. Labzin, A. Kerksek, C. Hempel, M. T. Heneka, V. Hawxhurst, M. L. Fitzgerald, J. Trebicka, I. Björkhem, J.-Å. Gustafsson, M. Westerterp, A. R. Tall, S. D. Wright, T. Espevik, J. L. Schultze, G. Nickenig, D. Lütjohann, E. Latz, *Sci. Transl. Med.* **2016**, 8, 333ra50.

animaux non traités (la réduction est d'environ 46%). D'un point de vue mécanistique, les chercheurs soupçonnent que la CD stimule l'activité des macrophages, leur permettant d'attaquer l'excès de cholestérol sans provoquer d'inflammation. En effet, la CD augmente la production d'oxysterol dans les macrophages et les plaques athérosclérotiques humaines et favorise la reprogrammation transcriptionnelle des récepteurs des oxystérols ([*liver X receptors*], LXR) améliorant ainsi l'efflux du cholestérol.

En outre, l' α -CD peut également être utilisée pour réduire le cholestérol LDL et altérer le profil plasmatique des acides gras.¹⁹¹ En 2016, un essai clinique en double aveugle, contrôlé par placebo a été publié sur l'effet de l' α -CD (voie orale).¹⁹² Après 12 à 14 semaines, 6 grammes d' α -CD ont permis de réduire la glycémie à jeun (1,6%, $p < 0,05$) et l'indice d'insuline (11%, $p < 0,04$) chez 75 hommes et femmes en bonne santé. En outre, le taux de cholestérol LDL a été réduit de 10% ($p < 0,045$) par rapport au placebo. Cette CD a été bien tolérée et aucun effet indésirable sérieux n'a été rapporté. En effet, seulement environ 8% des patients traités par l' α -CD ont signalé des effets secondaires tels que des symptômes gastro-intestinaux mineurs (3% pour le placebo). Par conséquent, l'utilisation d' α -CD permet une réduction du cholestérol LDL et une amélioration de la glycémie à jeun.

2.1.5.2- Traitements des maladies neurologiques

Comme dans d'autres systèmes du corps, les cellules du système nerveux sont également sensibles à l'extraction du cholestérol par les CDs. Dans la présente section, pour des raisons de clarté, seules les applications potentielles des CDs pour lutter contre les maladies d'Alzheimer et de Niemann-Pick type C (NPC) sont rapportées.

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative chronique qui représente 60% à 70% des cas de démence. Cette maladie est caractérisée par la formation de plaques amyloïdes dans le cerveau et est souvent associée à l'accumulation cérébrale du peptide β -amyloïde (A β 42). Cette production est médiée par deux enzymes neuronales (β - et γ -sécrétase) qui peuvent être inhibées par des β -CDs méthylées en raison de l'appauvrissement du cholestérol.¹⁹³ De plus, Yao et ses collègues ont démontré que la HP- β -CD réduit

¹⁹¹ a) J. Artiss, K. Brogan, M. Brucal, M. Moghaddam, K.-L. Jen, *Metabolism* **2006**, 55, 195-202. b) E. M. Wagner, K.-L. C. Jen, J. D. Artiss, A. T. Remaley, *Metab. Clin. Exp.* **2008**, 57, 1046-1051.

¹⁹² M. J. A. Amar, M. Kaler, A. B. Courville, R. Shamburek, M. Sampson, A. T. Remaley, *Lipids Health Dis.* **2016**, 15, 115.

¹⁹³ M. O. W. Grimm, H. S. Grimm, I. Tomic, K. Beyreuther, T. Hartmann, C. Bergmann, *J. Biol. Chem.* **2008**, 283, 11302-11311.

l'accumulation du cholestérol membranaire dans les cellules N2a qui sur-expriment la protéine précurseur de l'amyloïde (SwN2a).¹⁹⁴ La CD a abaissé de façon spectaculaire les taux de A β 42 dans les cellules ainsi que le dépôt de la plaque amyloïde par réduction du clivage de la protéine précurseur de l'amyloïde et par régulation positive de l'expression génique impliquée dans le transport du cholestérol. Dans les modèles cellulaires, cette CD a également amélioré les mécanismes de « nettoyage ».

Les CDs exercent également des effets bénéfiques significatifs dans la maladie de Niemann-Pick type C, qui partage des caractéristiques communes avec la maladie d'Alzheimer. Cette maladie, transmise sur un mode autosomique récessif, est caractérisée par un stockage lipidique neuro-viscéral anormal associée à des mutations génétiques dans les gènes NPC1 et NPC2 codant pour des protéines membranaires intégrales dont la séquence est compatible avec la fonction de transport du cholestérol au-delà des lysosomes.¹⁹⁵ En conséquence, le transport lipidique intracellulaire est interrompu, conduisant à l'accumulation du cholestérol et des sphingolipides dans les endosomes et les lysosomes. Par conséquent, les fonctions des protéines altérées entraînent une neurodégénérescence progressive ainsi que des dysfonctionnements au niveau du foie et des poumons. Comme ces deux protéines agissent en tandem et favorisent l'exportation du cholestérol à partir des endosomes/lysosomes, les CDs peuvent contourner les fonctions des gènes NPC1 et NPC2 et peuvent séquestrer et transporter le cholestérol membranaire des endosomes/lysosomes.¹⁹⁶

2.1.5.3- Utilisations contre les agents pathogènes

Le taux de cholestérol dans la membrane plasmique est extrêmement important dans certaines étapes du processus d'infection virale (entrée du virus, libération des virions, transport de diverses protéines virales). Les CDs ont une activité antivirale claire contre les virus de la grippe,¹⁹⁷ le virus de l'immunodéficience humaine (VIH),¹⁹⁸ les coronavirus,¹⁹⁹ les

¹⁹⁴ J. Yao, D. Ho, N. Y. Calingasan, N. H. Pipalia, M. T. Lin, M. F. Beal, *J. Exp. Med.* **2012**, 209, 2501-2513.

¹⁹⁵ E. D. Carstea, J. A. Morris, K. G. Coleman, S. K. Loftus, D. Zhang, C. Cummings, J. Gu, M. A. Rosenfeld, W. J. Pavan, D. B. Krizman, J. Nagle, M. H. Polymeropoulos, S. L. Sturley, Y. A. Ioannou, M. E. Higgins, M. Comly, A. Cooney, A. Brown, C. R. Kaneski, E. J. Blanchette-Mackie, N. K. Dwyer, E. B. Neufeld, T.-Y. Chang, L. Liscum, J. F. Strauss III, K. Ohno, M. Zeigler, R. Carmi, J. Sokol, D. Markie, R. R. O'Neill, O. P. van Diggelen, M. Elleder, M. C. Patterson, R. O. Brady, M. T. Vanier, P. G. Pentchev, D. A. Tagle, *Science* **1997**, 277, 228-231.

¹⁹⁶ J. E. Vance, B. Karten, *J. Lipid Res.* **2014**, 55, 1609-1621.

¹⁹⁷ a) S. Barman, D. P. Nayak, *Nature* **1997**, 389, 636-639. b) P. Keller, K. Simons, *J. Cell. Biol.* **1998**, 140, 1357-1367.

¹⁹⁸ Z. Liao, D. R. Graham, J. E. Hildreth, *AIDS Res. Hum. Retroviruses* **2003**, 19, 675-687.

¹⁹⁹ E. B. Thorp, T. M. Gallagher, *J. Virol.* **2004**, 78, 2682-2692.

poliovirus,²⁰⁰ le virus T-lymphotropique humain,²⁰¹ les paramyxovirus,²⁰² le virus varicelle-zona,²⁰³ le virus de l'hépatite B,²⁰⁴ le virus de la fièvre catarrhale du mouton,²⁰⁵ etc. Dans ces cas, la diminution du cholestérol membranaire en présence de CDs a été proposée comme le mécanisme de cette activité antiviral. Néanmoins, les effets biologiques des CDs peuvent être classés en fonction de leur rôle : i) empêcher l'entrée virale dans la cellule hôte, ii) diminuer l'infectivité relative des virions, iii) diminuer le titre viral observé et iv) perturber le transport des protéines virales. Cependant, peu d'exemples typiques de l'effet des CDs sur la pathogénicité des virus sont rapportés dans la littérature.

Le VIH est un virus largement étudié en termes d'effets des CDs. Par exemple, les CDs sulfatées sont capables d'inhiber l'infection par le VIH.²⁰⁶ En 1998, Leydet *et al.* ont démontré que des CDs polyanioniques et amphotériques possèdent une activité anti-VIH et anti-cytomégalovirus.²⁰⁷ En 2008, Liao *et al.* ont rapporté que la HP- β -CD a également une activité anti-VIH basée sur l'appauvrissement du cholestérol.²⁰⁸ En effet, le cholestérol membranaire²⁰⁹ et les récepteurs à base de radeaux lipidiques²¹⁰ sont nécessaires pour l'infectiosité et l'entrée du VIH dans la cellule hôte. Les CDs possèdent donc toutes les qualités nécessaires pour une utilisation comme barrière chimique contre le virus du SIDA.

Une autre maladie virale courante est causée par l'herpès simplex (HSV), entraînant plusieurs troubles médicaux distincts, dont l'herpès oro-facial, neuro-méningé, génital et ophtalmique.²¹¹ Le virus de l'herpès comprend deux types : i) HSV-1 responsable des herpès oro-faciaux (95 %), des herpès génitaux (de 20 à 40 % par contamination oro-génitale), ainsi que bon nombre d'herpès neuro-méningés et ophtalmiques, ii) HSV-2 responsable principalement de l'herpès génital et de 5 % des herpès oro-faciaux. Dans ce contexte, la

²⁰⁰ P. Danthi, M. Chow, *J. Virol.* **2004**, *78*, 33-41.

²⁰¹ M. M. Wielgosz, D. A. Rauch, K. S. Jones, F. W. Ruscetti, L. Ratner, *AIDS Res. Hum. Retroviruses* **2005**, *21*, 43-50.

²⁰² a) J. P. Laliberte, L. W. McGinnes, M. E. Peeples, T. G. Morrison, *J. Virol.* **2006**, *80*, 10652-10662.

b) J. P. Laliberte, L. W. McGinnes, T. G. Morrison, *J. Virol.* **2007**, *81*, 10636-10648.

²⁰³ S. Hambleton, S. P. Steinberg, M. D. Gershon, A. A. Gershon, *J. Virol.* **2007**, *81*, 7548-7558.

²⁰⁴ C. M. Bremer, C. Bung, N. Kott, M. Hardt, D. Glebe, *Cell Microbiol.* **2009**, *11*, 249-260.

²⁰⁵ B. Bhattacharya, P. Roy, *J. Virol.* **2008**, *82*, 10600-10612.

²⁰⁶ a) D. Schols, E. De Clercq, M. Witvrouw, H. Nakashima, R. Snoeck, R. Pauwels, A. van Schepdael, P. Claes, *Antiviral Chem. Chemother.* **1991**, *2*, 45-53. b) D. B. Weiner, W. V. Williams, P. B. Weisz, M. I. Greene, *Pathobiology* **1992**, *60*, 206-212.

²⁰⁷ A. Leydet, C. Moullet, J.-P. Roque, M. Witvrouw, C. Panneccouque, G. Andrei, R. Snoeck, D. Schols, E. de Clercq, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 4927-4932.

²⁰⁸ Z. Liao, L. M. Cimasky, R. Hampton, D. H. Nguyen, J. E. Hildreth, *AIDS Res. Hum. Retroviruses* **2001**, *17*, 1009-1019.

²⁰⁹ S. Campbell, K. Gaus, R. Bittman, W. Jessup, S. Crowe, J. Mak, *J. Virol.* **2004**, *78*, 10556-10565.

²¹⁰ W. Popik, T. M. Alce, W. Au, *J. Virol.* **2002**, *76*, 4709-4722.

²¹¹ C. Aitken, D. J. Jeffries, *Clin. Microbiol. Rev.* **2001**, *14*, 528-546.

propriété anti-HSV des CD natifs (α - et β -CD) a été estimée contre HSV-1 et HSV-2.²¹² Ces propriétés antivirales sont clairement dépendantes de la taille de la cavité : l' α -CD ne possède aucune activité anti-herpétique significative, tandis que, dans des conditions similaires, la β -CD réduit à la fois les virus libres et les cellules associées au virus plus efficacement qu'avec l'acyclovir (anti-herpétique). En effet, les résultats révèlent une protection presque complète des cellules Vero contre les souches de HSV sensibles et résistantes à l'acyclovir. La capacité de la β -CD à empêcher la réplication virale a été proposée comme mécanisme antiviral.

Comme l'extraction du cholestérol est générale et ne se limite pas aux infections virales, toute une série d'études ont montré que la présence de CDs empêche l'entrée des bactéries, des champignons et des parasites dans les cellules. Cet effet a été démontré pour différentes espèces de *Plasmodium*,²¹³ *Campylobacter jejuni*,²¹⁴ *Leishmania donovani*,²¹⁵ etc. Ce comportement peut être expliqué par le rôle vital des radeaux lipidiques dans la liaison et l'entrée des agents pathogènes dans les cellules hôtes.

La survenue d'effets synergiques, qui se produit lorsqu'une substance augmente l'activité d'une autre, représente un cas particulièrement intéressant afin d'augmenter l'activité d'un principe actif. Actuellement, les lacunes dans notre connaissance des circonstances dans lesquelles de tels effets peuvent se produire (par exemple, la composition du mélange, les concentrations utilisées, le temps de contact et la nature des espèces employées) entravent souvent les approches prédictives. Cependant, étant donné que les CDs sont capables d'extraire le cholestérol et d'autres lipides des membranes cellulaires (ou des enveloppes virales), il est probable que leur combinaison avec des molécules actives qui agissent sur la même cible donne un effet synergique. En 2012, notre groupe a étudié la combinaison du chlorure de di-*n*-décyltriméthylammonium, [DiC₁₀][Cl] (biocide très utilisé pour la stérilisation des instruments chirurgicaux avant autoclavage), et des CDs natives (α -, β - et γ -CD).²¹⁶ Comme les CDs et le [DiC₁₀][Cl] présente la même cible biologique (membranes biologiques),²¹⁷ on peut s'attendre à obtenir un effet de synergie lors de l'association de ces deux substances. La combinaison

²¹² R. M. Carlson, M. K. Froberg, M. A. Khan, S. A. Rice, K. B. Wallace, U.S. Patent 0220294, Nov. 27, **2003**.

²¹³ I. E. Crandall, W. A. Szarek, J. Z. Vlahakis, Y. Xu, R. Vohra, J. Sui, R. Kisilevsky, *Biochem. Pharmacol.* **2007**, 73, 632-642.

²¹⁴ C. D. Lin, C. K. Lai, Y. H. Lin, J. T. Hsieh, Y. T. Sing, Y. C. Chang, K. C. Chen, W. C. Wang, H. L. Su, C. H. Lai, *Infect. Immun.* **2011**, 79, 3563-3575.

²¹⁵ T. J. Pucadyil, P. Tewary, R. Madhubala, A. Chattopadhyay, *Mol. Biochem. Parasitol.* **2004**, 133, 145-152.

²¹⁶ L. Leclercq, Q. Lubart, A. Dewilde, J.-M. Aubry, V. Nardello-Rataj, *Eur. J. Pharm. Sci.* **2012**, 46, 336-345.

²¹⁷ L. Leclercq, V. Nardello-Rataj, G. Rauwel, J.-M. Aubry, *Eur. J. Pharm. Sci.* **2010**, 41, 265-275.

[DiC₁₀][Cl]/ β -CD permet une réduction très nette de la concentration minimale inhibitrice, CMI, contre *Candida albicans* comparativement à l'emploi du biocide seul ([DiC₁₀][Cl]). Cet effet n'a été observé que pour le mélange β -CD/[DiC₁₀] : les valeurs de CMI pour les mélanges α - et γ -CD/[DiC₁₀] étaient similaires à celles observées avec [DiC₁₀][Cl] seul. Ce comportement a été attribué à l'interaction de la β -CD avec les composants de la membrane lipidique (phospholipides et/ou cholestérol). D'autres exemples pertinents peuvent être trouvés dans la revue de Macaev et collaborateurs.²¹⁸

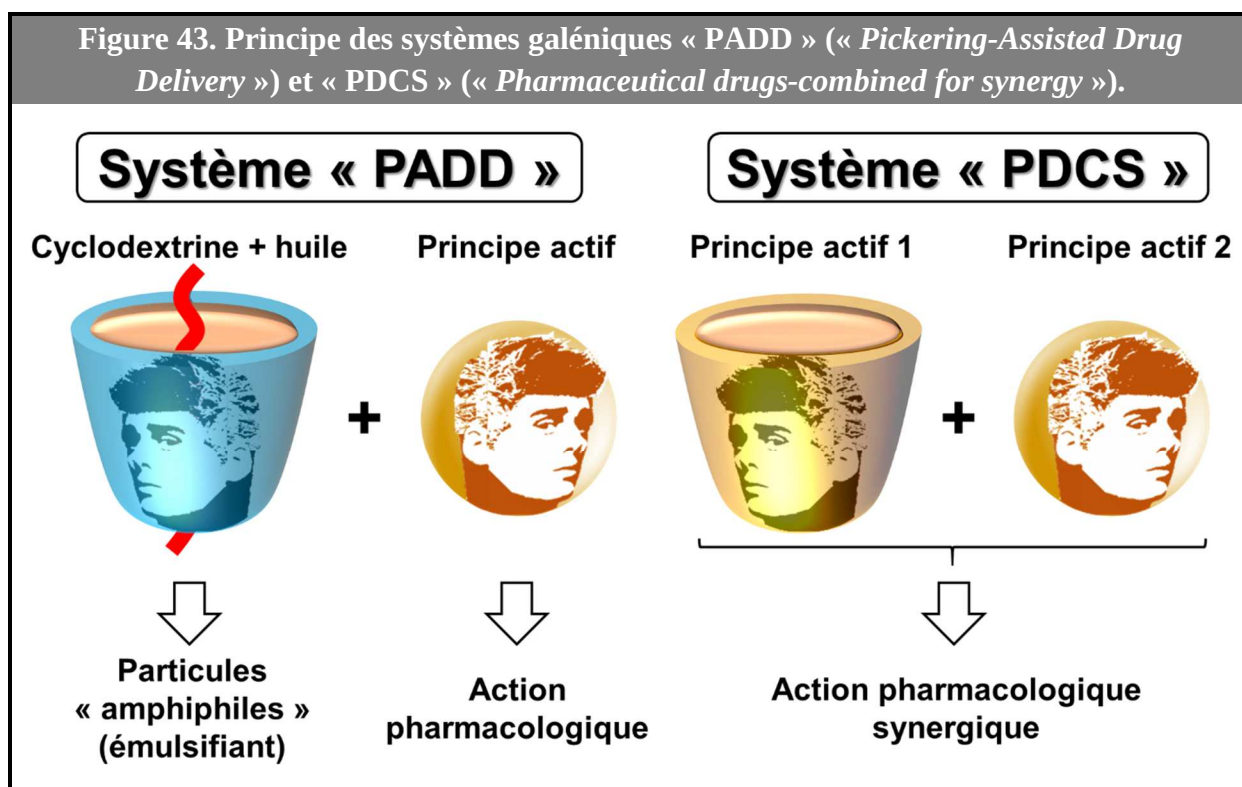
L'utilisation potentielle des CDs en tant que molécules actives dans de nouvelles formulations pharmaceutiques peut s'avérer une solution d'avenir. En effet, leurs interactions avec le cholestérol et/ou les phospholipides des membranes biologiques peuvent permettre éventuellement de : i) contrôler ou limiter les infections virales, bactériennes et parasitaires, ii) « traiter » certaines pathologies neurodégénératives et cardiaques, et iii) obtenir des effets synergiques lorsqu'elles sont combinées avec un (ou plusieurs) autre(s) principe(s) actif(s).

2.1.6- Justification du choix des systèmes étudiés

Les CDs sont des molécules présentant un caractère « Janus » car elles sont amphipathiques du fait de la différence de polarité entre la paroi externe (hydrophile) et la cavité (hydrophobe). Elles peuvent donc former des complexes d'inclusion avec une grande variété de substances hydrophobes, dont bon nombre de principes actifs, mais également avec différentes substances endogènes (principalement avec le cholestérol et les phospholipides). Elles peuvent alors jouer un double rôle : celui d'excipient et/ou celui de substance active permettant ainsi l'élaboration de nombreuses formules pharmaceutiques. D'autre part, les CDs constituent une base viable dans le contexte de la pharmacie « verte ». En effet, les CDs sont des composés biosourcés, faiblement toxiques et hautement biodégradables. Leur emploi paraît donc une solution de choix pour formuler des formes galéniques originales. Nous avons développé deux systèmes différents où les CDs jouent tantôt le rôle d'excipient, tantôt celui de principe actif. Le premier système est basé sur l'utilisation de « particules » sans propriétés pharmaceutiques intrinsèques. Elles servent uniquement à stabiliser l'émulsion. L'action pharmacologique est alors assurée par une substance active distincte. On parle alors de système « PADD » pour « *Pickering-Assisted Drug delivery* » (Figure 43). D'un point de vue fondamental, ce système est totalement identique au système « PAC » développé pour la catalyse d'oxydation. En effet, ces particules peuvent être obtenues très facilement par la formation de complexes d'inclusion insolubles

²¹⁸ F. Macaev, V. Boldescu, A. Geronikaki, N. Sucman, *Curr. Top. Med. Chem.* **2013**, 13, 2677-2683.

entre les CDs et molécules constitutives de l'huile. Il en résulte la formation de « particules » partiellement mouillables par l'eau et l'huile. Ces particules s'adsorbent alors au niveau de l'interface eau/huile et permettent la stabilisation d'émulsions de Pickering. Bien évidemment, l'huile doit être biocompatible. Pour préparer des émulsions pharmaceutiques à usage cutané, les deux huiles couramment utilisées sont l'huile de paraffine et le myristate d'isopropyle. La seconde étant bien sûr préférée dans le cadre d'une préparation « verte ».



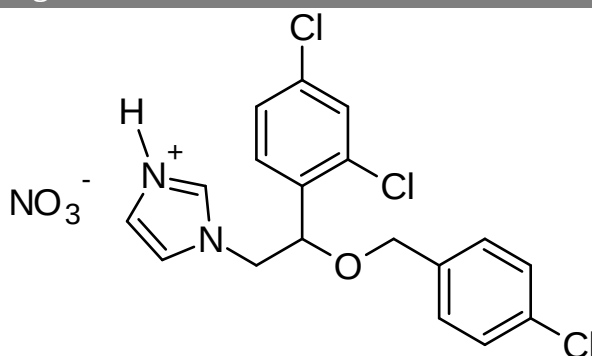
Le second système est basé sur l'utilisation d'une CD en combinaison avec une autre substance active dans le but d'obtenir un effet de synergie. Un tel système est dénommé « PDCS » pour « *Pharmaceutical drugs-combined for synergy* » (Figure 43). D'un point de vue théorique, ce système doit faire intervenir un principe actif ayant la même cible biologique que la CD (*i.e.*, la bicouche phospholipidique). Notons que si un effet synergique est obtenu, une quantité importante du principe actif peut être remplacée par une CD éco- et bio-compatible tout en maintenant la même activité biologique. Ceci est particulièrement intéressant puisque cela résout au moins partiellement l'impact négatif des formulations pharmaceutiques sur l'environnement.

Nota bene : L'étude du système « PADD » a été réalisé lors du stage de Farid Moscatiello tandis que le système « PDCS » a fait entre autre l'objet du stage de Quentin Lubart.

2.2- Emulsions de Pickering éco-compatibles (système « PADD »)²¹⁹**2.2.1- Choix des composants**

Comme notre laboratoire possède une expérience dans la lutte contre les maladies nosocomiales (principalement celles d'origines bactériennes et fongiques), nous avons choisi d'utiliser comme principe actif du système « PADD » le nitrate d'éconazole (Figure 44).

Figure 44. Structure du nitrate d'éconazole.



Cette substance possède une activité antifongique en permettant d'inhiber la synthèse de l'ergostérol (molécule essentielle de la membrane fongique). De plus, l'éconazole présente aussi une activité contre les bactéries Gram+. Ainsi, ce principe actif est utilisé dans le traitement local des mycoses cutanées, habituellement dues à *Candida albicans*, surinfectées ou non par des bactéries Gram+.²²⁰ Comme la solubilité aqueuse de l'éconazole et de ses sels de nitrate est très faible, $2,9 \times 10^{-8}$ et $1,6 \times 10^{-3}$ M²²¹ et que la pénétration cutanée de l'éconazole est difficile, les plates-formes d'administration topiques sont des émulsions commercialisées sous divers noms : Spectazole®, Ecostatin®, Pevaryl®, etc. Pour stabiliser ces émulsions, on utilise des tensioactifs qui peuvent engendrer des effets secondaires locaux (urticaire de contact ou dermatite de contact allergique). Comme le nitrate d'éconazole peut provoquer des érythèmes, la combinaison tensioactif/nitrate d'éconazole peut conduire à une augmentation des effets secondaires chez les patients sensible à l'une ou à l'autre de ces molécules en raison de dommages cumulatifs. Une solution intelligente pour remplacer les tensioactifs moléculaires consiste à utiliser les CDs pour stabiliser des émulsions de Pickering biodégradables et biocompatibles contrairement aux tensioactifs moléculaires. De plus, il est à noter que

²¹⁹ L. Leclercq, V. Nardello-Rataj, *Eur. J. Pharm. Sci.* **2016**, 82, 126-137.

²²⁰ D. Thienpont, J. Van Cutsem, J. M. Van Nueten, C. J. Niemegeers, R. Marsboom, *Arzneimittelforschung* **1975**, 25, 224-230.

²²¹ M. Pedersen, M. Edelsten, V. F. Nielsen, A. Scarpellini, S. Skytte, C. Slot, *Int. J. Pharm.* **1993**, 90, 247-254.

l'utilisation de nanoparticules inorganiques (*e.g.*, silice colloïdale) pourrait permettre d'obtenir également des émulsions de Pickering. Cependant, les risques pour la santé humaine de ces nanoparticules ne sont pas totalement clairs.²²² Par exemple, il a été rapporté que des agrégats de particules de silice pénètrent profondément dans le *stratum corneum* (couche externe de l'épiderme).²²³ Bien que cette pénétration soit limitée et dépendante de la taille des nanoparticules employées, lorsque la barrière cutanée est altérée, la pénétration des nanoparticules est plus facile (patients souffrant d'une atteinte cutanée localisée : dermatite ou eczéma).²²⁴ En conséquence, dans cette section, nous rapportons l'application des trois CDs natives (α -, β - et γ -CD) comme émulsifiants pour des systèmes eau/paraffine ou eau/ myristate d'isopropyle. Ces nouvelles préparations seront comparées à une émulsion commerciale (Pévaryl 1%, émulsion fluide).

2.2.2- Considérations préliminaires

Pour une meilleure compréhension du comportement de l'éconazole et de son sel en milieu biphasique, diverses propriétés physico-chimiques ont été calculées à partir de la modélisation moléculaire. Les coefficients de partage octanol-eau (logP) peuvent être facilement calculés à partir de la méthode de Broto-Moreau.²²⁵ Le logP de l'éconazole et de son sel sont respectivement de 5,1 et 3,7, ce qui suggère que cette molécule a une affinité plus élevée pour la phase organique que pour la phase aqueuse (Tableau 20). Comme les valeurs logP sont uniquement basées sur la contribution du groupe, les calculs sont totalement indépendants des géométries moléculaires. Pour surmonter cette limitation, le logP virtuel (noté vlogP) a été développé au cours de la dernière décennie. Le résultat est plus réaliste parce que les valeurs sont calculées par la projection des propriétés de Broto-Moreau sur la surface accessible des molécules.²²⁶ Bien que le même comportement soit signalé pour les valeurs du logP et de vlogP, la diminution de ce dernier est plus modérée. Ensuite, nous avons calculé le moment lipophile (noté lipole) défini comme la somme des valeurs locales de logP :

²²² A. Vogt, F. Rancan, S. Ahlberg, B. Nazemi, C. S. Choe, M. E. Darvin, S. Hadam, U. Blume-Peytavi, K. Loza, J. Diendorf, M. Epple, C. Graf, E. Rühl, M. C. Meinke, J. Lademann, *Beilstein J. Nanotechnol.* **2014**, 5, 2363-2373.

²²³ J. Frelichowska, M.-A. Bolzinger, J.-P. Valour, H. Mouaziz, J. Pelletier, Y. Chevalier, *Int. J. Pharm.* **2009**, 368, 7-15.

²²⁴ F. Rancan, Q. Gao, C. Graf, S. Troppens, S. Hadam, S. Hackbarth, C. Kembuan, U. Blume-Peytavi, E. Rühl, J. Lademann, A. Vogt, *ACSNano* **2012**, 6, 6829-6842.

²²⁵ a) M. Zloh, S. Gibbons, *Theor. Chem. Acc.* **2007**, 117, 231-238. b) S. S. Rahman, I. Simovic, S. Gibbons, M. Zloh, *J. Mol. Model.* **2011**, 17, 2863-2872.

²²⁶ P. Gaillard, P. A. Carrupt, B. Testa, A. Boudon, *J. Comput. Aided Mol. Des.* **1994**, 8, 83-96.

$$\text{lipole} = \sum_i r_i \times l_i \quad (15)$$

où r_i est la distance entre l'atome i et le centre de la molécule, et l_i est la valeur atomique de lipophilie de l'atome i . Les moments lipophiles sont très proches pour les deux composés. Tous les résultats présentés confirment que les deux formes d'éconazole restent préférentiellement dans la phase huileuse plutôt que dans la phase aqueuse.

Tableau 20. Propriétés moléculaires de l'éconazole nitrate.^a

	logP ^b	vlogP ^b	Lipole ^b	ΔH_{mb} (kcal/mol) ^c		
				E	P	MI
Econazole	5,1	4,5	3,5	4,3 (1,2) ^d	-7,8	-4,4
Econazole nitrate	3,7	3,3	4,0	8,3 (6,6) ^d	-26,5	-14,3

^a Les abréviations suivantes sont utilisées : logP et vlogP sont le coefficient de partage octanol-eau et le coefficient de partage octanol-eau virtuel, lipole et dipôle sont le moment lipophile et dipolaire, respectivement, ΔH_{mb} est l'enthalpie requise par le principe actif pour quitter la sphère de solvation et atteindre la membrane biologique, E, P et MI sont respectivement l'eau, la paraffine liquide et le myristate d'isopropyle. ^b Calculé par la méthode mise en œuvre dans le logiciel VEGA ZZ. ^c Basé sur le calcul PM7-DH2X/COSMO (MOPAC2012TM). ^d Calculé à partir d'APBS inclus dans le logiciel VEGA ZZ.

Finalement, l'enthalpie requise par l'éconazole pour sortir de la sphère de solvation et atteindre une membrane biologique (ΔH_{mb}) a été calculée pour les deux formes. Les données obtenues par cette méthode ont été comparées aux valeurs obtenues à partir de la méthode APBS en résolvant l'équation de Poisson-Boltzmann. Les données obtenues à partir d'APBS sont similaires en termes de différence entre l'éconazole neutre et chargé. Dans tous les cas, le transfert du principe actif de la phase huileuse vers une membrane biologique est plus favorisé pour l'huile de paraffine que pour le myristate d'isopropyle.

Contrairement aux particules solides telles que la silice, les argiles, le carbonate de calcium, le dioxyde de titane ou le latex, le mécanisme de stabilisation des émulsions de Pickering avec des CDs est très différent du fait du processus d'auto-assemblage. Dans le mélange biphasique (eau et huile), les CDs forment d'abord des complexes d'inclusion avec l'huile. Les complexes d'inclusion précipitent. Lors de l'émulsification, ils viennent se placer au niveau de l'interface entre l'eau et l'huile et permettent la stabilisation d'une émulsion de Pickering. Pour ces systèmes, comme le mécanisme de formation implique uniquement des équilibres, la séparation des phases peut être facilement réalisée par dilution ou par augmentation de la température.

Pour un complexe donné, l'augmentation de température entraîne un affaiblissement de la constante de complexation conduisant à une dissociation des complexes. En conséquence, la stabilité des émulsions de Pickering avec la température est un paramètre clé pour obtenir des formulations durables. De plus, comme les températures corporelles normales sont d'environ 37°C, la température est également un facteur facilitant la libération du principe actif avec le temps.

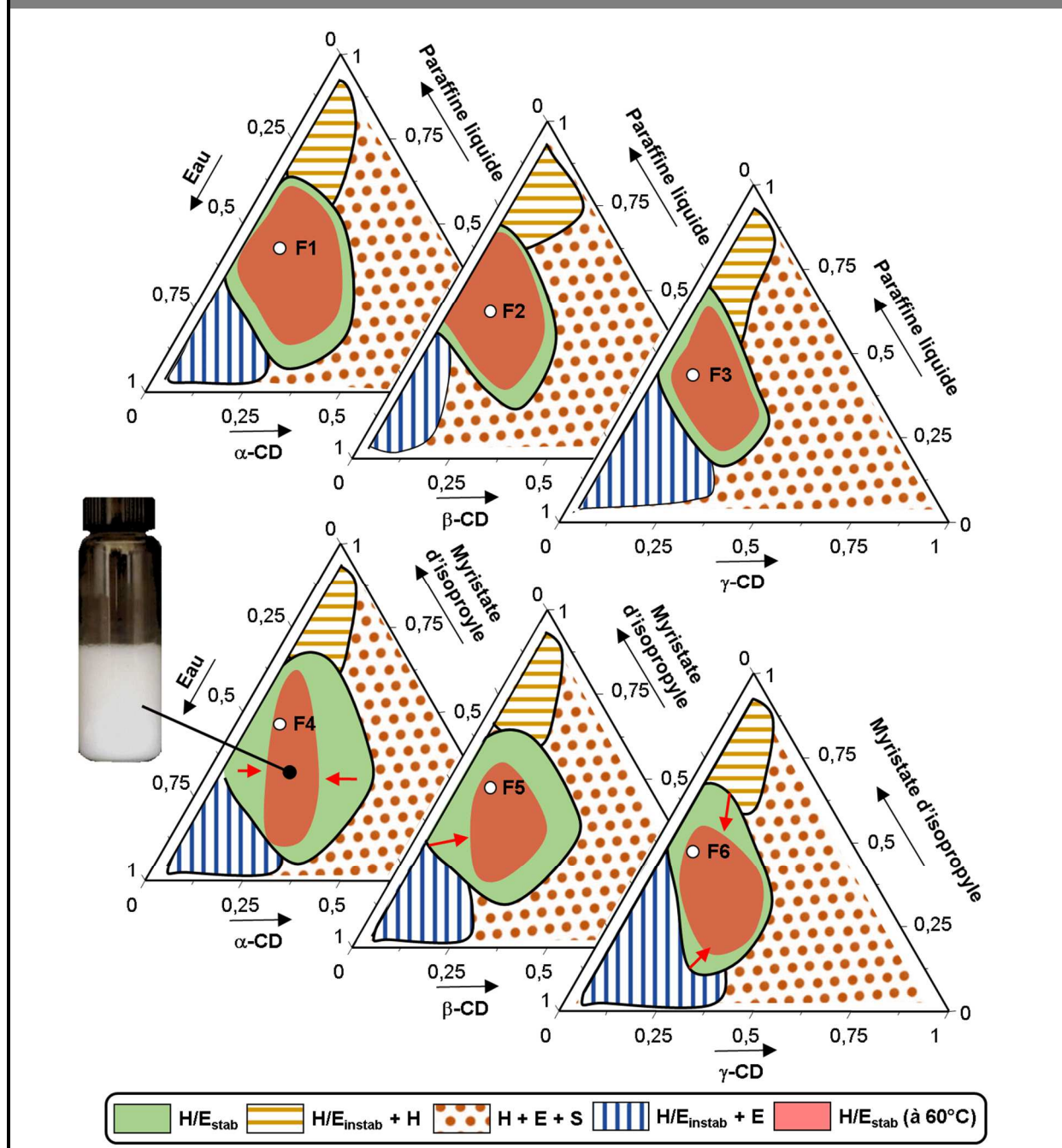
2.2.3- Investigations physicochimiques

2.2.3.1- Mélanges pseudo-ternaires de CD/huile/eau/nitrate d'éconazole

En présence de CDs natives (α -, β - et γ -CD) et après émulsification (11500 tr/min, 60 s, 25°C), le système biphasique huile/eau avec le nitrate d'éconazole (1% en poids) fournit des émulsions stables pour des compositions particulières. La conductivité électrique de ces émulsions indique une phase continue aqueuse. Comme seules des émulsions H/E sont obtenues, θ est inférieure à 90°. En d'autres termes, les particules sont plus mouillées par l'eau que par l'huile. Les diagrammes de phase ternaires du système huile/eau stabilisés par les α -, β - et γ -CD sont présentés dans la Figure 45. On observe quatre types différents de comportement, selon le rapport entre les trois composantes : i) une zone d'émulsion stable (H/E_{stab}), ii) une région d'émulsion H/E instable avec la présence d'une phase aqueuse séparée (H/E_{instab} + E), iii) une zone d'émulsion H/E instable avec une phase huileuse en excès (H/E_{instab} + H), et iv) une région à deux phases liquides avec un précipité solide (H + E + S). Il est clair que la région d'émulsion H/E stable est plus grande pour le myristate d'isopropyle que pour la paraffine. Ce comportement peut être lié à la structure du myristate d'isopropyle. En fait, le myristate d'isopropyle inclus dans la cavité CD est stabilisé par des liaisons hydrogène O-H...O formées entre les groupes hydroxyles et la fonction ester de l'hôte. Dans ces conditions, les constantes de liaison observées entre le myristate d'isopropyle et les CDs sont plus élevées qu'entre la paraffine liquide et les CDs. En conséquence, cette stabilité permet l'obtention d'émulsions pour une plus large gamme de composition. Dans une description plus détaillée, la région d'émulsion H/E stable est également affectée par le type de CD employée. L'aire de la zone d'émulsion stable s'étend dans l'ordre suivant : γ -CD < β -CD < α -CD pour la paraffine liquide et pour le myristate d'isopropyle. Ces résultats peuvent être expliqués par la variation de taille des cavités entraînant une inclusion partielle ou totale de l'invité. Comme les molécules d'huile ne présentent qu'une seule chaîne alkyle hydrophobe, la taille de cavité de l' α -CD

s'ajuste très bien contrairement à la β -et la γ -CD dont la cavité est trop grande pour obtenir une bonne stabilisation de l'huile d'hôte.

Figure 45. Diagrammes ternaires des émulsions huile/eau stabilisées par des CDs (α -, β - ou γ -CD) en présence de nitrate d'éconazole (1%) à 25°C. La composition est donnée en fraction pondérale. Les cercles blancs correspondent aux formulations (F1 à F6) utilisées dans la discussion suivante.

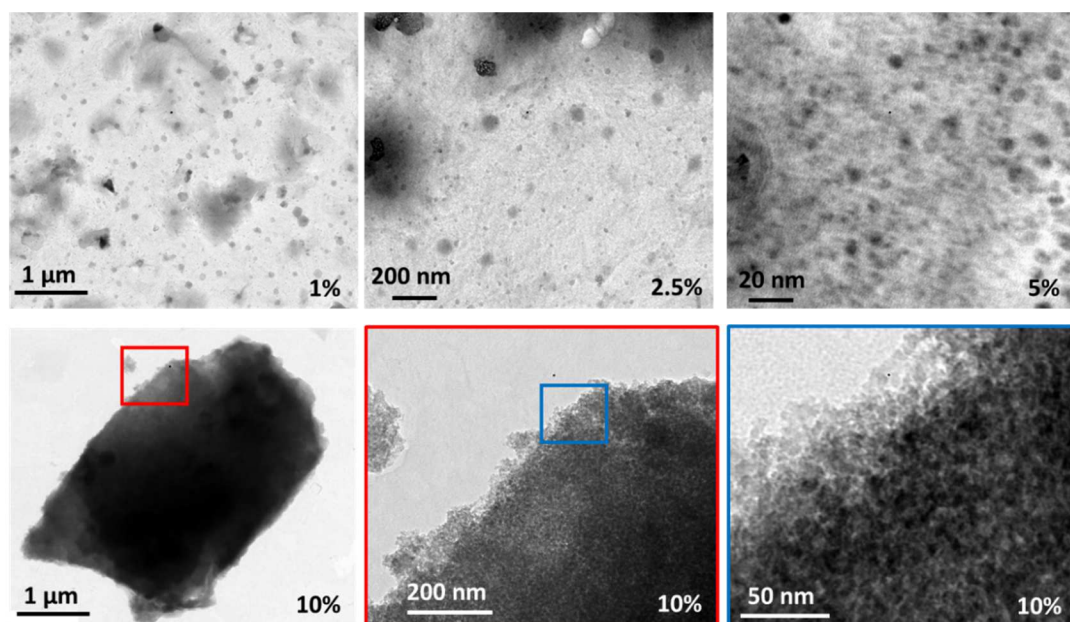


En outre, il convient de noter que les essais de stabilité d'émulsion sont généralement accélérés par le stockage à haute température (40 à 50°C). Par conséquent, la thermorégulation à 60°C permet d'accélérer les essais de stabilité de l'émulsion. L'effet de la température sur la zone

d'émulsion stable est également présenté à la Figure 45 (zone orange). Les résultats montrent une réduction marquée de la zone d'émulsion stable lors de l'augmentation de la température à 60°C pendant 3 heures. Cette réduction est particulièrement significative pour le myristate d'isopropyle probablement dû à la rupture des liaisons hydrogène O-H...O entre l'huile invitée et la CD. Avec la paraffine liquide, l'effet est moins prononcé parce que le complexe d'inclusion est principalement stabilisé par des forces de van der Waals. Il est à noter que pour un pourcentage de CD donné dans la région H/E_{stab}, la viscosité de l'émulsion augmente lorsque le rapport huile/eau augmente. De plus, pour un rapport huile/eau donné, la viscosité de l'émulsion augmente lorsque la quantité de CD augmente. Comme on obtient la meilleure stabilité à long terme pour les émulsions à haute viscosité, le meilleur compromis est obtenu pour 14% en poids de CD complété avec 42,5% d'eau, 42,5% d'huile et évidemment 1% d'éconazole nitrate. A ce point de composition, les émulsions de Pickering sont également stables après stockage à 60°C (voir ci-dessus).

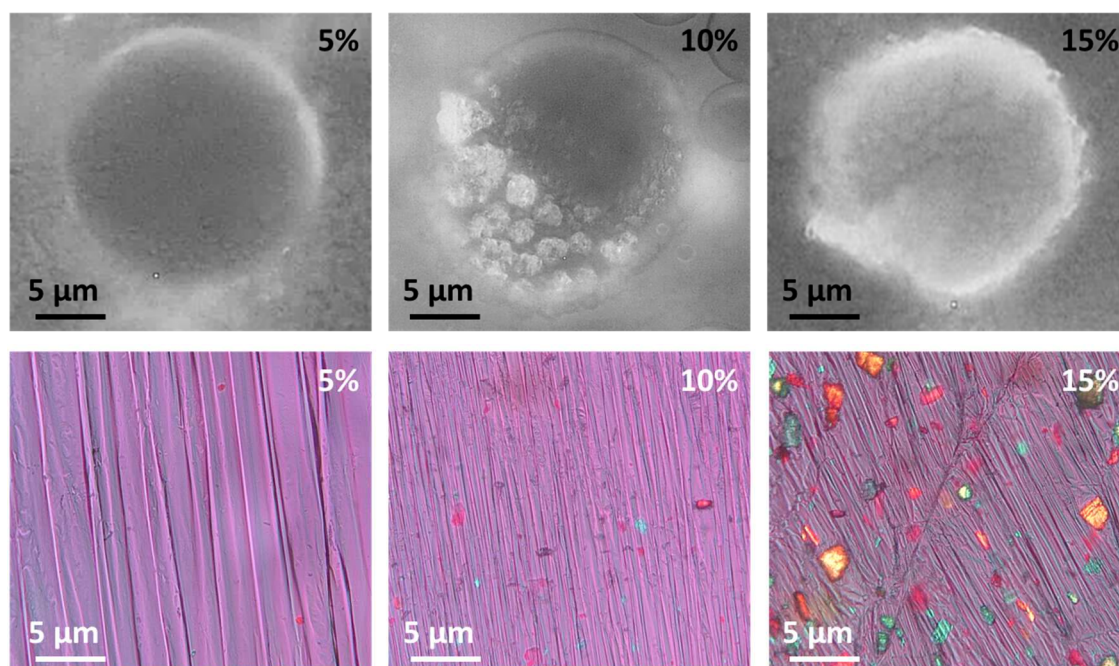
Malheureusement, le mécanisme qui permet la formation d'émulsions de Pickering à base de CD reste incertain. Certains auteurs ont proposé la formation de microcristaux⁸⁴ ou de nanoparticules de complexes d'inclusion insoluble huile/CD. Afin de mettre en évidence le mécanisme de stabilisation, nous avons effectué des analyses de MET en fonction de la concentration en CD (1, 2,5, 5 et 10%, voir Figure 46).

Figure 46. Morphologie structurale des nanoparticules ou microcristaux d'huile de paraffine liquide/ β -CD, séparée, après centrifugation, de l'émulsion paraffine liquide/eau (1/1) stabilisée avec la β -CD (1, 2,5, 5 et 10%) en présence de nitrate d'éconazole (1% en poids).



Les résultats, présentés à la Figure 46 pour l'huile de paraffine liquide et la β -CD, prouvent que les complexes d'inclusion insolubles forment des nanoparticules polydispersées (≈ 30 à 250 nm) pour des concentrations en CD comprises entre 1 et 5%. Pour de plus grandes concentrations, ces nanoparticules s'auto-assemblent dans des structures pseudo-cristallines (≈ 1 à 4 μm). L'état de surface des gouttelettes a été observé par microscopie en lumière polarisée (Figure 47). Il ressort clairement des photographies que les fractions précipitées ont contribué à la formation des émulsions car la biréfringence est observée à la surface des gouttelettes.²²⁷ D'autre part, les interfaces E/H présentent des stries parallèles observées exclusivement en présence de β -CD et après agitation selon un mouvement de va-et-vient (20 oscillations, 60 s.). Cela prouve une rigidification des interfaces sous l'effet de la β -CD. Plus la concentration en CD est élevée, plus les stries sont nombreuses et par conséquent plus la rigidité interfaciale est grande. L'absence notable de structures cristallines pour des concentrations inférieures à 5% suppose l'existence de particules submicroniques (*i.e.*, des nanoparticules) permettant à la fois de rigidifier l'interface et de stabiliser les émulsions. Pour des concentrations en CD supérieures à 5%, ces nanoparticules s'auto-assemblent en des structures cristallines conduisant à une augmentation de la rigidité interfaciale.

Figure 47. Microphotographies observées sous polarisation croisée des émulsions (haut) et des interfaces (bas) eau/paraffine liquide (1/1) en présence de β -CD.



²²⁷ K. Hashizaki, T. Kageyama, M. Inoue, H. Taguchi, H. Ueda, Y. Saito, *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, 55, 1620-1625.

2.2.3.2- Évaluation physicochimique des émulsions de Pickering

La composition des différentes formulations (F1 à F6) est donnée dans le Tableau 21. De plus, l'émulsion commerciale (Pévaryl® 1%) est appelée F0 (nitrate d'éconazole à 1%, acide benzoïque à 0,2%, hydroxyanisole butylé à 0,0052%, eau purifiée, paraffine liquide, agents tensioactifs, silice colloïdale et parfums qsp. 100 g). Il est à noter que nous n'avons pas inclus d'antioxydant dans nos émulsions de Pickering en raison de l'absence de parfums dans notre cas.

Tableau 21. Composition des émulsions de Pickering stabilisées par des cyclodextrines natives (F1 à F6). ^a							
Ingrédients	Rôle	Quantité (g)					
		F1	F2	F3	F4	F5	F6
Nitrate d'éconazole	Principe actif	1	1	1	1	1	1
α -CD	Emulsifiants	13,93	-	-	13,93	-	-
β -CD		-	13,93	-	-	13,93	-
γ -CD		-	-	13,93	-	-	13,93
Acide benzoïque	Conservateur	0,21	0,21	0,21	0,21	0,21	0,21
Eau purifiée	Excipients	42,43	42,43	42,43	42,43	42,43	42,43
Paraffine liquide		42,43	42,43	42,43	-	-	-
Myristate d'isopropyle		-	-	-	42,43	42,43	42,43

^a Dans chaque cas, l'émulsification a été réalisée à l'aide d'un Ultraturrax (11500 tr/min, 60 s, 25°C).

Les émulsions de Pickering H/E stabilisées avec les CDs natives présentent une texture macroscopique fluide sauf pour F1 et F5 qui fournissent des émulsions épaisses (crème). Le pH de toutes les émulsions de Pickering se trouve dans une plage comprise entre 3,90 à 4,54 (Tableau 22). Comme les valeurs de pH de la peau, rapportées dans la littérature, sont comprises dans une large gamme de pH allant de 4,0 à 7,0, toutes nos formulations sont situées dans la plage de pH physiologique de la peau. De plus, le pH de l'émulsion commerciale (F0) est très similaire à celui de nos émulsions formulées (3,90).

Tableau 22. Texture, pH et distribution de taille des gouttelettes du Pevaryl® 1% (F0) et des émulsions stabilisées par des cyclodextrines natives (F1 à F6).

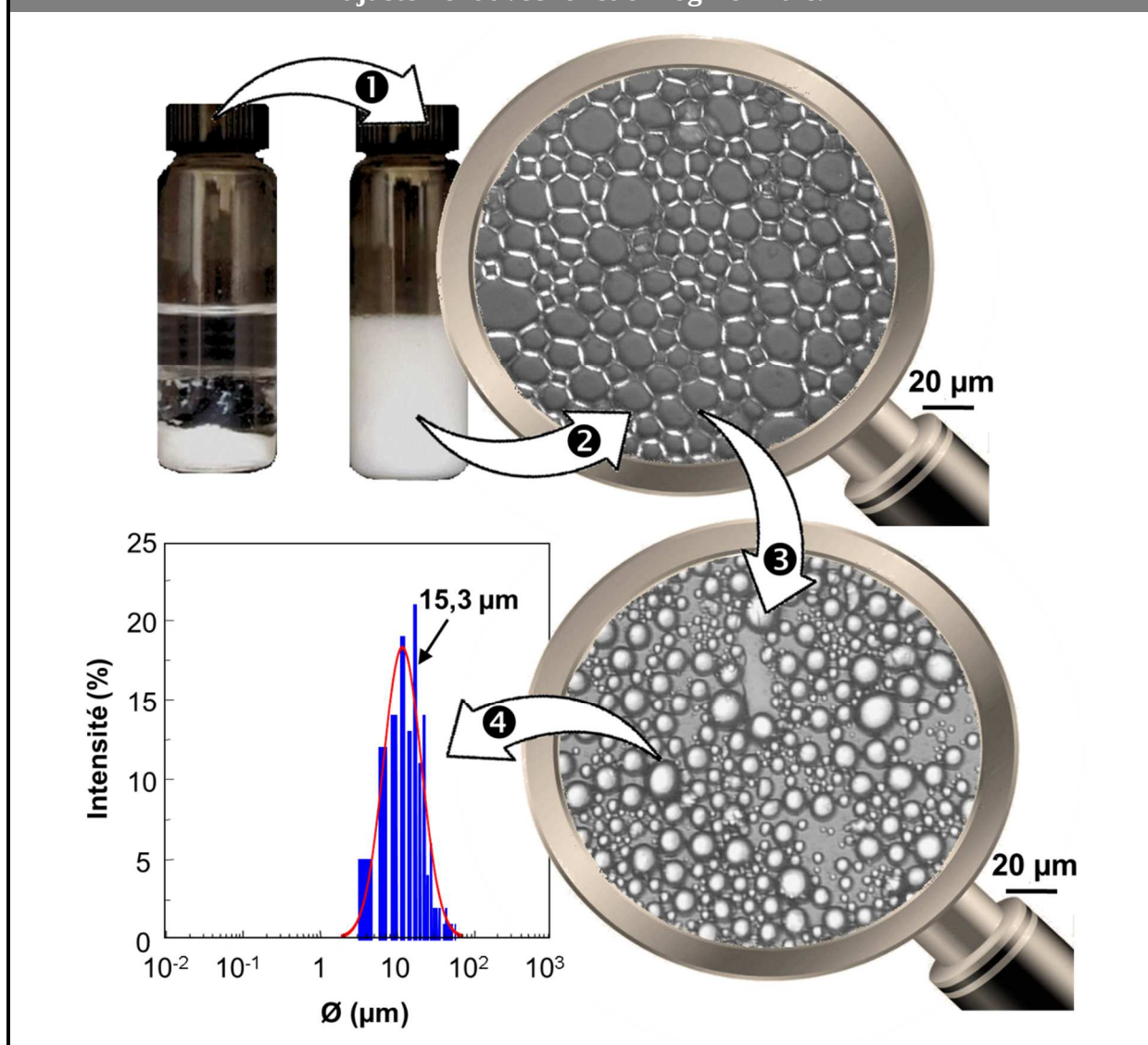
Formulation	Texture ^a	pH ^b	$\varnothing_m$ (μm) ^c	ω^c	A ^c
F0	Fluide	3,90	11,4	0,71	163,5
F1	Crème	4,09	16,1	0,49	263,4
F2	Fluide	3,90	15,6	0,44	355,8
F3	Fluide	3,91	15,3	0,56	336,1
F4	Fluide	4,54	9,2	0,43	279,7
F5	Crème	4,53	13,7	0,64	223,6
F6	Fluide	4,54	10,0	0,51	282,5

^a Texture visuelle des émulsions de Pickering. ^b Déterminé après dilution des émulsions concentrées (1% en poids dans l'eau). ^c ImageJ (N.I.H., Etats-Unis) et OriginPro 8® (Ecart-type = 10%, voir l'équation 5).

Les microstructures des émulsions de Pickering H/E stabilisées avec les CDs natives en présence du nitrate d'éconazole ont été examinées par microscopie optique. Ces résultats ont permis de déterminer le diamètre médian des gouttelettes ($\varnothing_m$), la largeur (ω) et l'amplitude (A) à partir d'une analyse statistique des microphotographies (voir l'équation 5). La distribution observée pour l'émulsion F3 est montrée sur la Figure 48 et les paramètres de distribution de taille des gouttelettes pour toutes les émulsions étudiées sont rapportés dans le Tableau 22. Toutes les émulsions se comportent de manière similaire donnant une émulsion monomodale mais légèrement polydispersée. Les tailles moyennes des gouttelettes sont comprises entre 9,2 et 16,1 μm. Cependant, certaines différences peuvent être observées entre les huiles puisque la paraffine liquide fournit les plus grandes gouttelettes alors que les plus petites sont obtenues avec le myristate d'isopropyle. On peut supposer que la différence de taille des gouttelettes résulte de la capacité plus ou moins grande de l'huile à « solvater », à pénétrer ou à interagir avec les nanoparticules à l'interface. Le degré de pénétration du solvant à travers la matrice organique dépend de sa structure moléculaire et de sa polarité. De plus, la différence de taille des gouttelettes avec la nature des CDs est due à la nature intrinsèque des nanoparticules CD/huile (forme, taille, compacité, *etc.*) et à leurs interactions avec les solvants huile et eau. Enfin, il convient de noter que le diamètre médian des gouttelettes ($\varnothing_m$) de l'émulsion commerciale (F0) est très similaire à celui des émulsions formulées (11,4 μm). Cependant, les

valeurs de largeur (ω), observées pour les émulsions de Pickering (F1 à F6), sont plus faibles que F0.

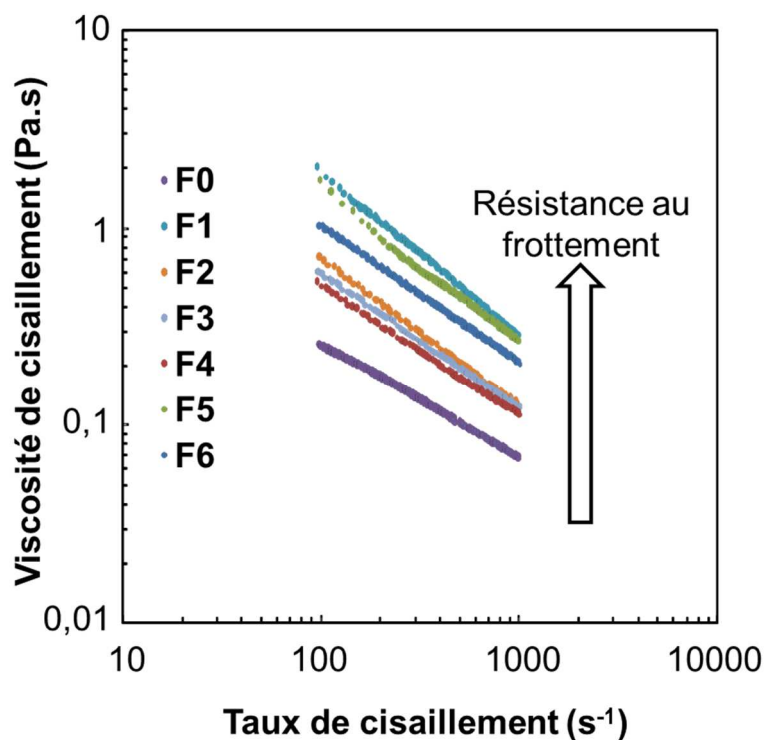
Figure 48. (1) Emulsification de l'émulsion de Pickering F3 (eau purifiée/paraffine liquide/ γ -CD/ nitrate d'éconazole, 42,5/42,5/14/1% en poids, 11500 tr/min, 60 s, 25°C). (2) Microphotographie de l'émulsion de Pickering concentrée F3. (3) Microphotographie de l'émulsion F3 observée après dilution dans l'eau. (4) Profil de distribution des gouttelettes estimé à partir de microphotographies diluées en utilisant une analyse statistique. Le diamètre médian des gouttelettes (Ø_m) est indiqué par la flèche après ajustement avec fonction log-normale.



La rhéologie est utile afin d'effectuer des prédictions rapides de l'étalement des émulsions. En effet, l'étalement est le résultat net d'une combinaison de contributions rhéologiques, dont la viscosité. En conséquence, nous avons effectué une comparaison rhéologique simple entre l'émulsion commerciale (Pévaryl® 1% nommée F0) et nos émulsions alternatives (F1 à F6) formulées. Dans l'étude, seuls les comportements de viscosité sont comparés. Toutes les

émulsions topiques étudiées ont un comportement rhéologique non-newtonien (viscoélastique) attribué à la structure formée par ses ingrédients. En effet, leur viscosité est faible à des taux de cisaillement élevés et élevée à des taux de cisaillement faibles. De plus, toutes les émulsions sont thixotropes. Il est à noter que la thixotropie permet à une émulsion d'être très visqueuse dans des conditions de stockage et d'avoir une faible viscosité lors de l'application (sous cisaillement). Par conséquent, il est essentiel que toutes les mesures de viscosité soient effectuées à des taux de cisaillement qui soient représentatifs de la situation que nous essayons de simuler. Comme l'une des principales zones d'intérêt de nos formulations est leur interaction avec la peau, les prédictions d'étalement ont été réalisées avec des taux de cisaillement compris entre 10^2 et 10^3 s^{-1} (Figure 49).

Figure 49. Viscosité en fonction du taux de cisaillement imitant l'étalement d'une émulsion sur la peau.



La Figure 49 montre une divergence entre l'émulsion commerciale (F0) et les émulsions de Pickering à base de CDs (F1 à F6). En effet, F0 montre une résistance au frottement plus faible que toutes les émulsions de Pickering à base de CDs. Comme F0 est stabilisé par des surfactants moléculaires alors que les émulsions de Pickering (F1 à F6) sont stabilisées par des nanoparticules, la viscosité est améliorée pour ces dernières. La résistance au frottement diminue comme suit : $F1 > F5 > F6 > F2 > F3 > F4 > F0$. Par exemple, la viscosité de cisaillement de F1 est en moyenne 8 fois plus élevée que celle observée avec F0. Cependant,

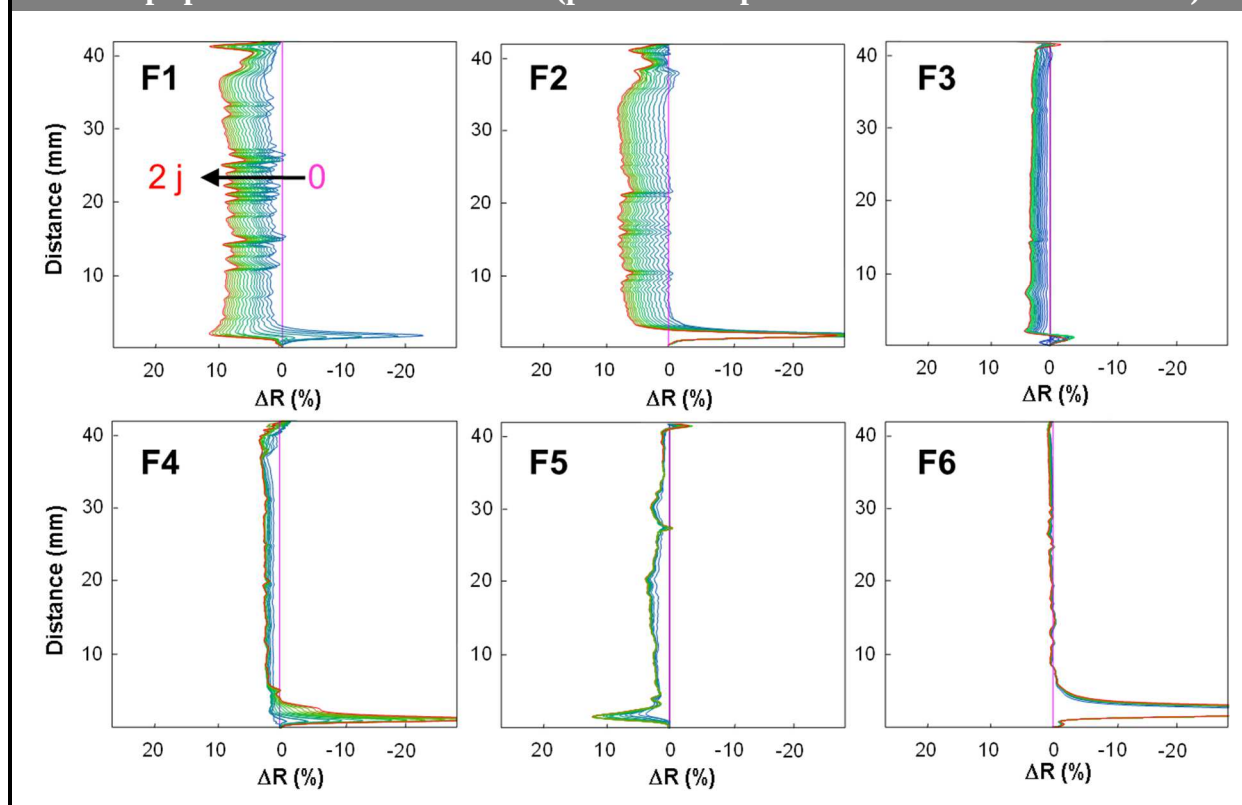
l'évolution de la viscosité de cisaillement avec la nature de la CD est plus difficile à rationaliser mais elle semble dépendre de la taille des gouttelettes de l'émulsion : une viscosité faible est obtenue pour une taille de gouttelette très fine. Par exemple, la distribution de taille des gouttelettes des émulsions de Pickering formulées avec de la paraffine liquide diminue comme suit : $F1 > F2 > F3$ tandis que l'ordre observé avec le myristate d'isopropyle est : $F5 > F6 > F4$. Comme la taille des gouttelettes des émulsions de Pickering est directement corrélée aux particules solides impliquées dans la stabilisation, on peut raisonnablement supposer que la viscosité de cisaillement est sensible à la solubilité, à la structure et à la structuration des complexes d'inclusion précipités. De plus, la thixotropie de ces émulsions prouve la présence d'un réseau tridimensionnel de gouttes et de particules interconnectées. Si, pour une huile donnée et un rapport eau/huile donné, on suppose que la forme et la taille des complexes d'inclusion précipités sont indépendantes du type de CDs employées, les émulsions de plus grande taille sont plus visqueuses en raison des concentrations plus faibles de complexes d'inclusion nécessaires pour stabiliser l'interface eau/huile conduisant à un excès de complexes d'inclusion insolubles dans la phase aqueuse continue. La présence de ces particules en excès augmente la viscosité de cisaillement due à la création d'une structure tridimensionnelle complexe dans ces émulsions. Le contraire est vrai pour les émulsions de plus petite taille, où la structure tridimensionnelle est évidemment moins complexe du fait de la plus grande zone interfaciale eau/huile favorisant la diminution des complexes d'inclusion insolubles dans la phase aqueuse et donc la viscosité de cisaillement. Il est à noter que, même si les viscosités de nos émulsions de Pickering sont supérieures à celles du commerce ($< 2 \text{ Pa.s}$ pour des taux de cisaillement compris entre 100 et 1000 s^{-1}), elles restent donc appropriées pour des applications topiques.

2.2.3.3- Stabilité des émulsions de Pickering

Afin de quantifier la stabilité de nos émulsions, nous avons effectué des expériences de diffusion de lumière multiples à 25°C pendant 2 jours (Figure 50). L'évolution dans le temps de la lumière rétrodiffusée à mi-hauteur du tube indique une légère augmentation de la taille des gouttelettes due à la coalescence. Il est à noter que le processus de coalescence limité observé avec l'émulsion de Pickering est fréquemment signalé mais ne peut pas être considéré comme une véritable instabilité. Pour la paraffine liquide, les profils cinétiques de stabilité révèlent que F3 est plus stable que F1 et F2. Le même comportement est observé pour le myristate d'isopropyle : F6 est plus stable que F4 et F5. Par conséquent, les émulsions de

Pickering à base de γ -CD présentent une meilleure stabilité. Cependant, les émulsions obtenues avec le myristate d'isopropyle (F4 à F6) sont plus stables qu'avec la paraffine liquide (F1 à F3). Il est à noter que la cinétique de coalescence limitée est augmentée à 37°C (c'est-à-dire la température corporelle normale), mais les émulsions de Pickering restent globalement stables. La forte résistance contre la coalescence est donc le principal avantage de la stabilisation par des particules solides par rapport aux émulsions classiques. De plus, cette bonne stabilité est obtenue sans addition de polymère, de silice colloïdale ou de charges comme dans le cas d'émulsions classiques.

Figure 50. Evolution de la lumière rétrodiffusée, ΔR , à 25°C par rapport à la hauteur et au temps pour les émulsions F1 à F6 (pour les compositions exactes voir Tableau 21).

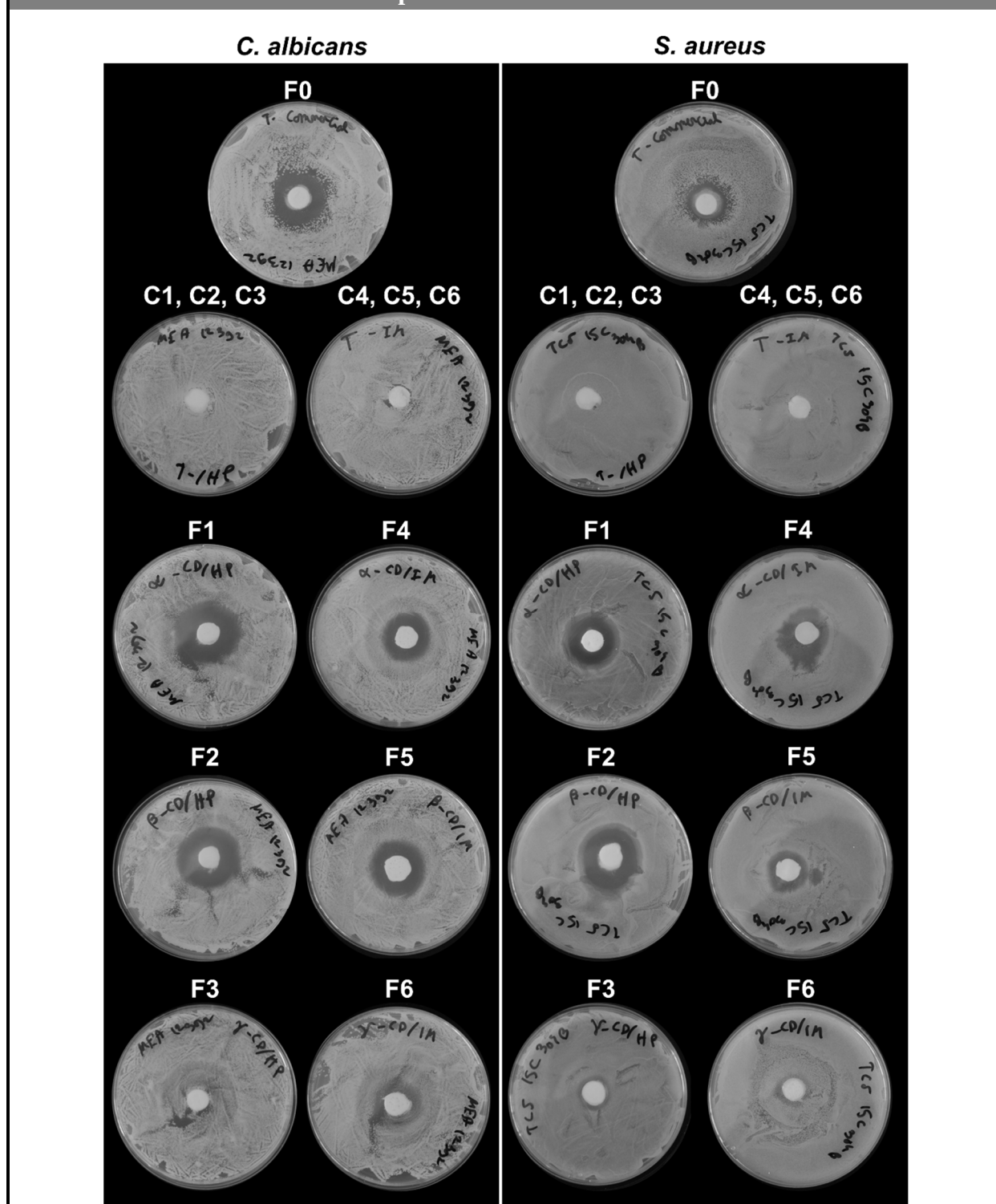


2.2.4- Activité antifongique et antimicrobienne des émulsions de Pickering

Les propriétés antifongiques et antibactériennes des émulsions de Pickering formulées ont été évaluées en utilisant des tests de Kirby-Bauer. Comme l'éconazole nitrate est un antifongique utilisé pour traiter les infections cutanées dues à *C. albicans*, nous avons choisi ce champignon diploïdes pour les tests. De plus, comme le nitrate d'éconazole est également actif contre les bactéries Gram+, nous avons évalué nos formulations sur *Staphylococcus aureus*. Pour comparaison, la formulation commerciale (F0) a également été étudiée. De plus, des expériences de contrôle ont été réalisées avec des émulsions de Pickering sans nitrate

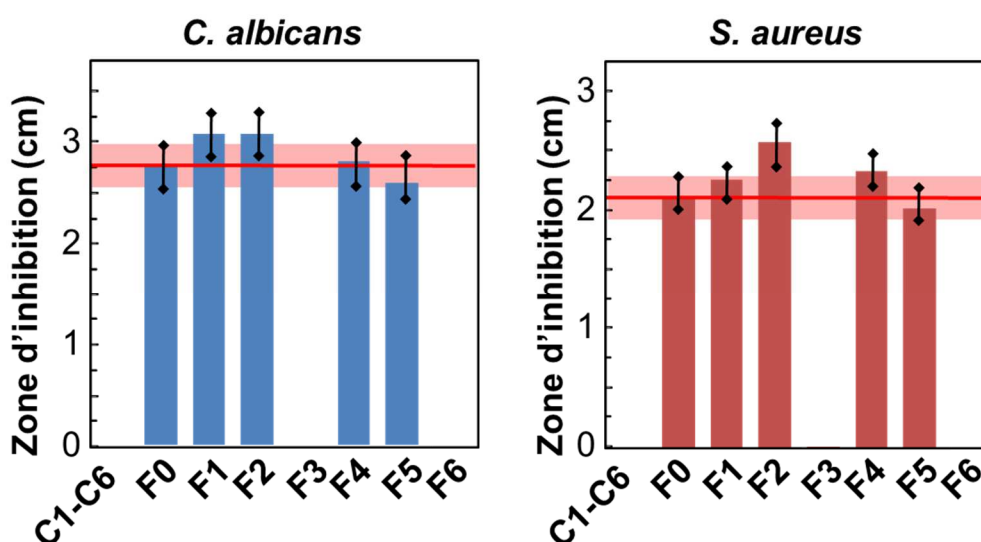
d'éconazole (C1 à C6). Les résultats typiques des propriétés fongicides de contact des émulsions de Pickering et des expériences de contrôle sont montrés sur la Figure 51.

Figure 51. Images photographiques typiques de la zone d'inhibition obtenue par test de Kirby-Bauer contre *Candida albicans* (gauche) et *Staphylococcus aureus* (droite) des émulsions de Pickering formulées avec le nitrate d'éconazole (F1 à F6) ou sans nitrate d'éconazole (C1 à C6). La formulation commerciale (F0) est donnée à titre indicatif. Pour la composition exacte voir Tableau 21.



L'activité fongicide de contact peut être mesurée par la mesure du diamètre de la zone d'inhibition autour du disque après 24 h d'incubation (Figure 52).

Figure 52. Diamètre de la zone d'inhibition obtenue par les tests de Kirby-Bauer contre *Candida albicans* (gauche) ou *Staphylococcus aureus* (droite) des émulsions de Pickering formulées avec le nitrate d'éconazole (F1 à F6) ou sans nitrate d'éconazole (C1 à C6). La formulation commerciale (F0) est donnée à titre indicatif. Pour la composition exacte voir Tableau 21. Cette étude a été réalisée en triple pour chaque formulation et la zone rouge est l'activité fongicide acceptable sur la base de l'écart type de F0.



Il est à noter que les expériences de contrôle, effectuées sans nitrate d'éconazole, ne donnent aucune zone d'inhibition quelle que soit la nature de la phase huileuse ou de la CD. Avec *C. albicans*, les diamètres de la zone d'inhibition pour les émulsions F1, F2, F4 et F5 sont très similaires à la formulation commerciale (F0). Ce résultat indique que ces émulsions de Pickering sont au moins aussi efficaces en termes de propriété antifongique de contact que F0. Par conséquent, l'activité antifongique n'est pas contrôlée par la viscosité. En effet, la formulation F1 est plus visqueuse que F2, mais leurs activités fongicides sont similaires. Les émulsions de Pickering (F1, F2, F4 et F5) ainsi que l'émulsion commerciale libèrent lentement le nitrate d'éconazole qui peut alors diffuser librement dans les milieux d'essai et agir comme agents fongicides. Cependant, F3 et F6 (c'est-à-dire les émulsions de Pickering stabilisées par la γ -CD) n'ont pas de propriétés fongicides de contact ou très faibles. De plus, il est intéressant de noter que les résultats obtenus avec *S. aureus* sont identiques : F1, F2, F4 et F5 ont des propriétés antifongiques de contact au moins aussi efficaces que F0 mais F3 et F6 n'ont pas de propriétés antifongiques de contact. Cependant, un examen attentif des résultats F3 et F6 avec *C. albicans* montre une colonisation moins dense (voir Figure 51). Ce diamètre de colonisation

moins dense correspond généralement au diamètre de l'inhibition observé avec F0. Par conséquent, la diffusion qui contrôle l'activité antifongique est limitée en raison de l'encapsulation probable du nitrate d'éconazole à l'intérieur de la γ -CD. Comme la complexation est un équilibre dynamique, la décomplexation est probablement cinétiquement lente et entraîne une diminution de la concentration de principe actif libre à un moment donné. Ce mécanisme est plus probable qu'un contrôle par la viscosité de l'émulsion de Pickering car il n'y a pas de relation directe entre la viscosité et les résultats des tests microbiologiques. En d'autres termes, la libération de nitrate d'éconazole est très lente avec les émulsions à base de γ -CD. De façon surprenante, le diamètre de colonisation moins dense n'est pas observé pour F3 et F6 avec *S. aureus* en raison de la différence de pH entre les milieux de culture ($5,6 \pm 0,2$ et $7,3 \pm 0,2$ pour *C. albicans* et *S. aureus*, respectivement). A pH 5,6, le composé est presque entièrement ionisé alors qu'il est presque neutre à pH 7,3 ($pK_a = 6,6$).²²⁸ Comme on sait que les espèces ionisées forment un complexe faible avec CD, les constantes de liaison entre les CDs et le nitrate d'éconazole dans une solution tampon de pH neutre (pH 7,1) sont en moyenne 412 fois plus élevées que celles observées dans les solutions non- tamponnée (pH 4,2).²²¹ En conséquence, la libération de nitrate d'éconazole est encore plus lente à pH 7,3 qu'à pH 5,6.

2.2.5- Conclusion

Les émulsions de Pickering formulées avec des CDs biocompatibles, au lieu des tensioactifs classiques ou des nanoparticules potentiellement toxiques, ont été appliquées comme véhicules pour charger un agent antifongique et antibactérien en vue de la libération du principe actif au cours d'applications topiques. Le mécanisme d'émulsification est semble-t-il directement lié à la formation de complexes d'inclusion insolubles entre l'huile et la CD. Cependant, selon la concentration en CD, des nanoparticules ou des microcristaux peuvent être impliqués dans le processus de stabilisation. A partir des résultats présentés, les complexes huile/CD précipités s'adsorbent à l'interface huile/eau pour former un film dense autour de la phase dispersée. Les diagrammes ternaires révèlent une grande région d'émulsion stable dont les propriétés physicochimiques peuvent être ajustées en fonction des proportions relatives d'eau, d'huile et de CD. Le pH, la texture et les viscosités sont influencés par la taille de la CD. Cependant, toutes les émulsions de Pickering formulées restent acceptables pour des applications topiques. Ces émulsions sont globalement stables sans l'utilisation d'autres stabilisants tels que des polymères, de la silice colloïdale ou des charges. Les tests antifongique et antibactérien ont

²²⁸ Y. Xia, X. Zhi, X. Wang, M. Chen, J. Cheng, *Anal. Bioanal. Chem.* **2012**, 402, 1241-1247.

montré que ces émulsions de Pickering, chargées de nitrate d'éconazole, sont capables d'inhiber la croissance des pathogènes (*C. albicans* et *S. aureus*). Ces émulsions de Pickering à base de CDs peuvent probablement être utilisées dans de nombreuses formulations à usage cutané. Elles offrent le grand avantage d'éviter l'utilisation de tensioactifs à base de pétrole et/ou de nanoparticules potentiellement toxiques tout en conservant les mêmes performances.

2.3- Formulations d'éco-biocides (système « PDCS »)²²⁹

2.3.1- Choix des composants

Comme le système « PDCS » utilise les propriétés complexantes des CDs vis-à-vis des lipides membranaires (phospholipides et cholestérol), nous devons les combiner avec un principe actif ayant la même cible (membrane cellulaire) dans l'espoir d'obtenir un effet de synergie. Dans ce but, nous avons choisi d'utiliser des ammoniums quaternaires amphiphiles, contenant une, deux ou trois longue(s) chaîne(s) hydrocarbonée(s) (typiquement de C₈ à C₁₈) et des groupes méthyle ou benzyle liés de façon covalente à un atome d'azote central chargé positivement. En raison de leur propriété d'adsorption, en particulier sur les surfaces chargées négativement, ils sont principalement utilisés comme désinfectants, assouplissants et agents antistatiques. Les chlorures d'alkyldiméthylbenzylammonium (benzalkonium), de (diisobutylphénoxyéthoxyéthyl)diméthylbenzylammonium (benzéthonium) et de di-*n*-décyl-diméthylammonium, [DiC₁₀], sont largement utilisés comme biocides (antimicrobiens). Le [DiC₁₀][Cl] sert principalement dans les hôpitaux pour prévenir les infections nosocomiales (notamment lors de la stérilisation des instruments chirurgicaux). Le mécanisme biocide est basé sur l'interaction des ammoniums quaternaires avec les lipides. Cette interaction perturbe l'intégrité de la membrane plasmique conduisant à sa destruction.²³⁰ Malheureusement, avec leur utilisation, certains agents pathogènes acquièrent une certaine tolérance vis-à-vis des biocides.²³¹ Par conséquent, certains pathogènes se sont révélés avoir une sensibilité réduite aux ammoniums quaternaires et le désinfectant ne peut plus être utilisé contre cette souche particulière.²³² Dans certains cas, la résistance aux biocides peut aussi conduire à une résistance aux antibiotiques.²³³ Comme l'utilisation de biocides est très réglementée aux États-Unis et dans l'Union Européenne, les mélanges de biocides sont souvent rencontrés dans les

²²⁹ L. Leclercq, A. Dewilde, J.-M. Aubry, V. Nardello-Rataj, *Int. J. Pharm.* **2016**, 512, 273-281.

²³⁰ S. P. Denyer, *Int. Biodeter. Biodegr.* **1995**, 36, 227-245.

²³¹ C. P. Gerba, *Appl. Environ. Microbiol.* **2015**, 81, 464-469.

²³² L. E. Moore, R. G. Ledder, P. Gilbert, A. J. McBain, *Appl. Environ. Microbiol.* **2008**, 74, 4825-4834.

²³³ P. Gilbert, A. J. McBain, *Clin. Microbiol. Rev.* **2003**, 16, 189-208.

formulations afin d'améliorer l'efficacité et de diminuer l'effet de résistance. Cependant, ils peuvent conduire à une augmentation de l'écotoxicité et/ou de la sensibilité due à des dommages cumulatifs. En outre, les infections nosocomiales ne se limitent pas aux bactéries ou aux levures. En effet, les infections virales peuvent être acquises dans les établissements de santé : les virus représentent 32% des infections nosocomiales pédiatriques.²³⁴ Le virus respiratoire syncytial (VSR) est la principale cause des infections des voies respiratoires inférieures et des visites à l'hôpital pendant la petite enfance.²³⁵ Une autre maladie virale courante est causée par l'herpès simplex (HSV), entraînant plusieurs troubles médicaux distincts (herpès orofacial et génital ou encéphalite).²³⁶ Les patients ayant des systèmes immunitaires immatures ou affaiblis (nouveau-nés, transplantés, sida) sont sujettes à de graves complications liées aux infections à HSV. Plus récemment, entre 2013 et 2016, l'épidémie de virus Ebola a entraîné au moins 28646 cas suspects et 11323 décès confirmés en Afrique de l'Ouest.²³⁷ Pour éviter sa transmission, des programmes de lutte contre les infections ont été mis au point avec l'utilisation de désinfectants, y compris les ammoniums quaternaires.²³⁸

Dans ce contexte, les CDs, qui se sont avérées efficaces pour l'inactivation des agents pathogènes, y compris les virus, présentent un intérêt potentiel dans la lutte contre les infections nosocomiales. Bien que les CDs natives (α -, β - et γ -CD) soient biocompatibles et qu'elles dérivent de la biomasse, elles ne peuvent malheureusement pas être utilisées directement pour détruire les agents pathogènes en raison de la forte concentration en CD nécessaire pour observer une activité biocide (> 5 mM).²¹² Sur la base de ces considérations et du fait que le développement et la commercialisation de nouveaux biocides est devenu presque impossible pour les industriels, une alternative est de tirer parti des effets de synergie, comme dans de nombreux domaines de nos jours, en particulier dans la formulation. Nous montrons, ci-après, que la combinaison de CDs et des ammoniums quaternaires peut conduire à des effets synergiques très utiles dans la lutte contre les virus. Cependant, il convient de noter que certaines CDs associées à des biocides organiques ont déjà été étudiées. Deux comportements peuvent être mis en évidence : les biocides faiblement solubles sont significativement plus actifs que les biocides seuls en raison de l'amélioration de la solubilité,²³⁹ alors que les biocides

²³⁴ W. M. Valenti, M. A. Menegus, C. B. Hall, P. H. Pincus, R. G. Jr. Douglas, *Infect. Control.* **1980**, *1*, 33-37.

²³⁵ C. B. Hall, *Pediatr. Res.* **1977**, *11*, 236-239.

²³⁶ T. H. Flewett, R. G. Parker, W. M. Philip, *J. Clin. Pathol.* **1969**, *22*, 60-66.

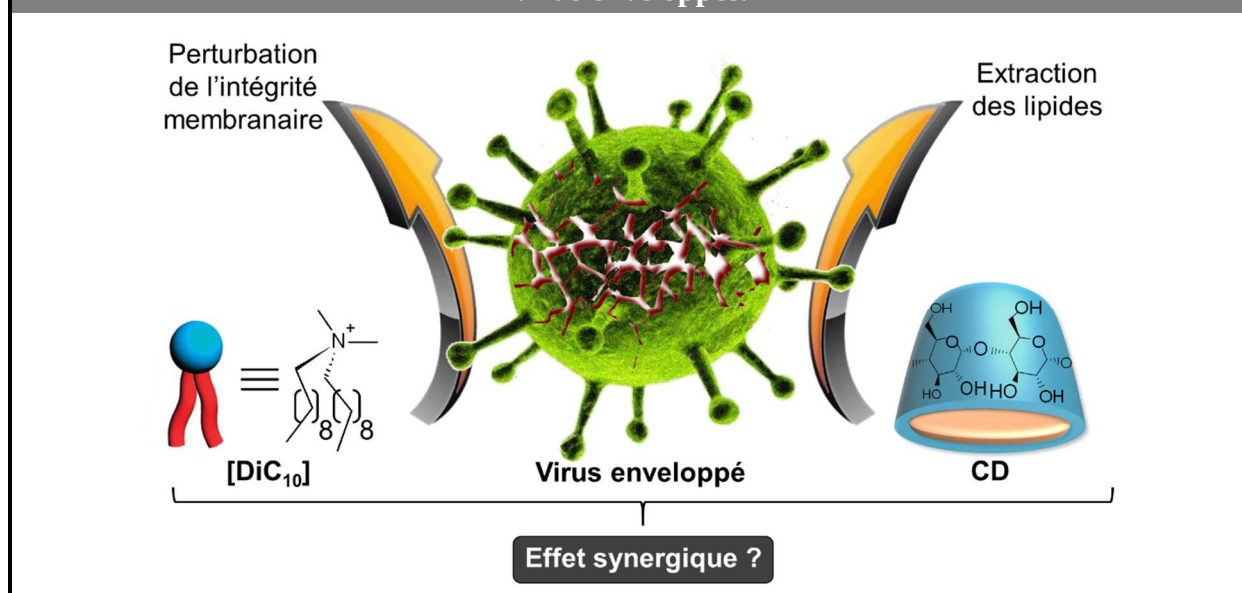
²³⁷ Ebola situation report. World Health Organisation. [30 Mars, 2016].

²³⁸ A. A. Chepurinov, L. F. Bakulina, A. A. Dadaeva, E. N. Ustinova, T. S. Chepurnova, J. R. Jr. Baker, *Acta Trop.* **2003**, *87*, 315-320.

²³⁹ A. Schmidt, H. von der Eltz, K. Kaluza, U.S. Patent 5,506,216, **1996**.

solubles sont plus ou moins inactifs en fonction de leur degré de complexation.²⁴⁰ Pour surmonter cette limitation, Beck *et al.* ont décrit des systèmes à base de chlorite et d'acide sorbique (biocides) qui présentent une faible complexation avec les CDs²⁴¹ Malheureusement, bien qu'efficace, cette méthode est trop restrictive. Dans notre cas, les ammoniums quaternaires étant relativement bien solubles dans l'eau, leur complexation par des CDs réduirait les activités biocides.²⁴² Comme les CDs s'auto-assemblent avec le biocide en milieu aqueux, une façon simple d'éviter la complexation est d'utiliser une solution extrêmement diluée. Dans ce cas, les CDs et les espèces biocides libres prédominent en raison du principe de Le Châtelier. Cependant, un tel système nécessite l'usage de biocides très efficaces pour lesquels la concentration minimale biocide (CMB) soit très faible. Dans ce contexte, l'utilisation du [DiC₁₀][Cl] est très prometteuse puisqu'elle permet d'obtenir une efficacité biocide à une concentration relativement réduite (< 1 mM). Par exemple, le HSV-1 est désactivé en moins de 1 min à une dose de 0,8 mM.²⁴³ Par conséquent, on s'attend à ce que la combinaison du [DiC₁₀][Cl] avec les CDs entraîne des synergies en termes d'activité antivirale, étant donné que les deux ont la même cible (Figure 53). Cet effet pourrait alors être très utile dans la prévention des infections nosocomiales.

Figure 53. Effets du di-*n*-décyldiméthylammonium, [DiC₁₀] et des CDs natives sur les virus enveloppés.



²⁴⁰ a) S. J. Lehner, B. W. Müller, J. K. Seydel, *Int. J. Pharm.* **1993**, 93, 201-208. b) S. J. Lehner, B. W. Müller, J. K. Seydel, *J. Pharm. Pharmacol.* **1994**, 46, 186-191.

²⁴¹ G. J. Beck, E. D. S. Kerslake, O. Olejnik, U.S. Patent 0,076,449, **2002**.

²⁴² a) T. Loftsson, Ó. Stefánsdóttir, H. Friðriksdóttir, Ö. Guðmundsson, *Drug Dev. Ind. Pharm.* **1992**, 18, 1477-1484. b) W. J. Simpson, *FEMS Microbiol. Lett.* **1992**, 90, 197-200.

²⁴³ G. Argy, F. Bricout, F. d'Hermies, A. Cheymol, *C. R. Acad. Sci. III, Sci. Vie* **1999**, 322, 863-870.

Nota bene : Bien que le terme « virucide » soit étymologiquement incorrect puisqu'un virus ne peut pas être considéré comme vivant en raison de l'absence de métabolisme interne, nous avons utilisé ce terme pour désigner des formulations capables d'inactiver des virus, comme cela est souvent le cas dans la littérature.²⁴⁴

2.3.2- Activités virucides du [DiC₁₀][Cl] seul ou en combinaison avec des CDs natives

Dans un premier temps, nous avons évalué les activités virucides du [DiC₁₀][Cl] seul contre des virus à acide désoxyribonucléique et ribonucléique contenant des lipides, tels que HSV-1, VRS et le virus de la vaccine (VACV, modèle de la variole). Comme prévu, après 15 minutes de temps de contact, la population virale diminue avec l'augmentation de la concentration en [DiC₁₀][Cl] (Figure 54, barres bleues). Il est à noter qu'une « réduction de 6-log » équivaut à une réduction de 99,9999% du titre viral. Dans ce cas, il est peu probable que des particules virales intactes soient encore présentes après l'utilisation du [DiC₁₀][Cl]. En d'autres termes, le processus de stérilisation est très efficace. Cependant, la concentration en [DiC₁₀][Cl] nécessaire pour obtenir une réduction supérieure à 6-log dépend clairement du type de virus : ce composé est plus actif contre HSV-1 et VRS (125 μ M) que contre VACV (500 μ M). Cette susceptibilité différentielle peut être corrélée à la taille du virus. En effet, le diamètre du HSV-1 et du VRS est d'environ 200 nm²⁴⁵ tandis que celui du VACV est habituellement 320-380 par 260-340 nm.²⁴⁶ Comme le [DiC₁₀][Cl] interagit et pénètre dans l'enveloppe virale, la rendant plus fragile et conduisant à l'inactivation du virus, on peut raisonnablement supposer que la quantité requise de [DiC₁₀][Cl] pour obtenir une désorganisation complète de l'enveloppe virale, avant inactivation, est plus élevée pour VACV que HSV-1 ou RSV en raison de la taille du virus (*i.e.*, de la taille de l'enveloppe virale). Une autre explication plausible peut être la différence de composition en cholestérol et en phospholipides des enveloppes virales. En effet, les enveloppes riches en cholestérol seront plus stables et moins flexibles que celles pauvres en cholestérol.

Avant d'envisager les mélanges [DiC₁₀][Cl]/CD, une seconde série d'expériences de contrôle a été entreprise en présence des CDs natives sans [DiC₁₀][Cl]. Dans une plage de concentration de 20 à 1000 μ M, aucune activité n'a été trouvée après 15 min ou 2 h de temps

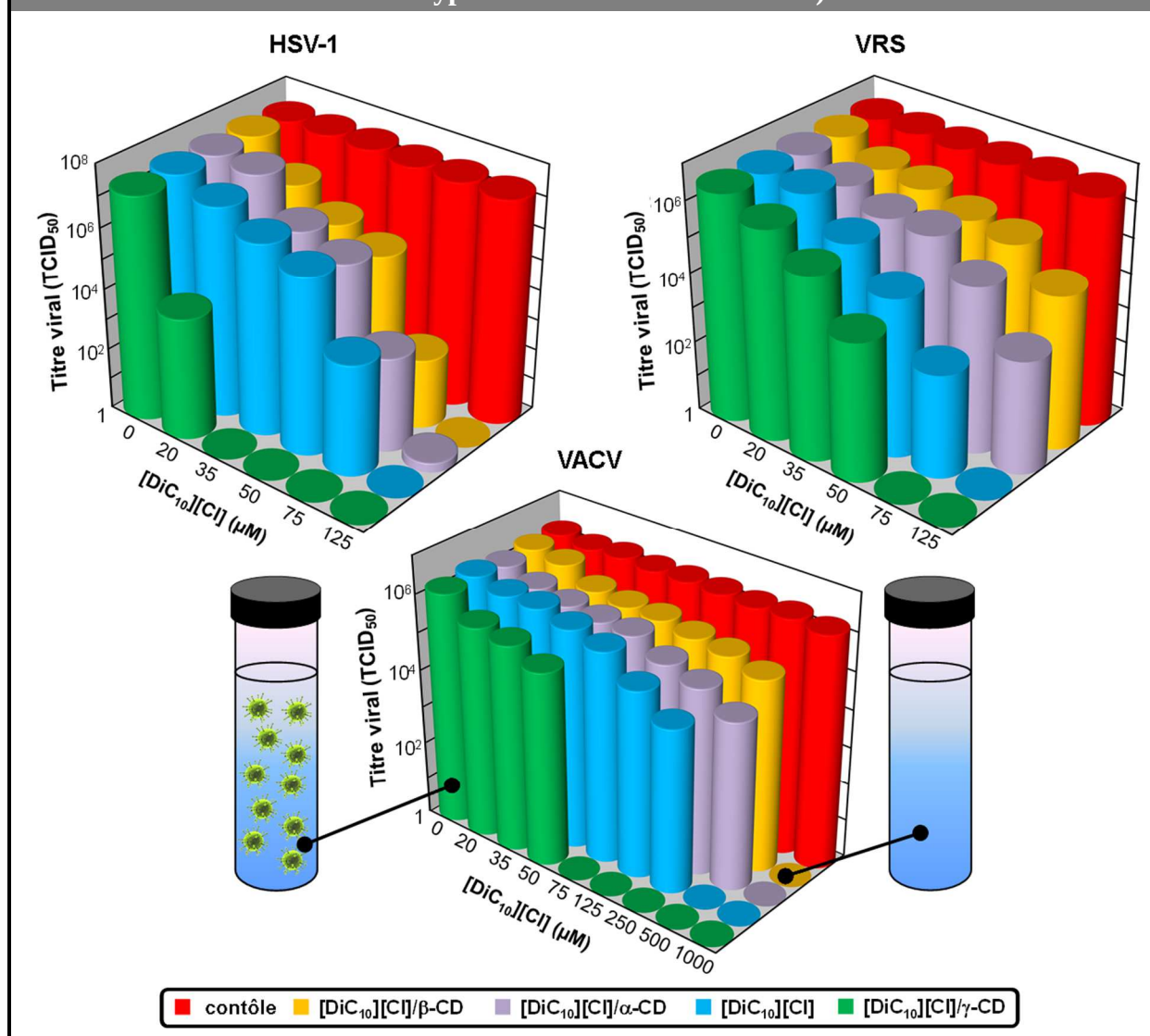
²⁴⁴ J. Steinmann, *J. Hosp. Infect.* **2001**, 48, S15-S17.

²⁴⁵ a) M. Plomp, M. K. Rice, E. K. Wagner, A. McPherson, A. J. Malkin, *Am. J. Pathol.* **2002**, 160, 1959-1966. b) T. J. Utley, N. A. Ducharme, V. Varthakavi, B. E. Shepherd, P. J. Santangelo, M. E. Lindquist, J. R. Goldenring, J. E. Jr. Crowe, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2008**, 105, 10209-10214.

²⁴⁶ A. J. Malkin, A. McPherson, P. D. Gershon, *J. Virol.* **2003**, 77, 6332-6340.

de contact contre HSV-1, VRS et VACV. Il est logique de ne pas observer les activités virucides des CDs natives avec des concentrations six fois inférieures à celles trouvées par Wallace *et al.*²¹² En effet, l'exposition de HSV-1 à la β -CD (6 000 μ M) a abouti à une « réduction de 5-log » du titre viral après 24 h.

Figure 54. Action virucide de [DiC₁₀][Cl] avec ou sans CDs natives sur l'herpès simplex (HSV-1), le virus respiratoire syncytial (VRS) et le virus de la vaccine (VACV) (N.B. Les expériences témoins correspondent au titre viral en l'absence de CD et de [DiC₁₀][Cl], l'écart type du titre viral est de $\pm 10\%$).



En outre, les CDs natives sont bien connues pour induire des changements morphologiques chez les érythrocytes suivis d'un processus d'hémolyse à des concentrations plus élevées. Comme cette activité hémolytique est attribuée à l'extraction des phospholipides et/ou du cholestérol en fonction de la taille de la cavité, cette information est très importante car elle est une mesure fiable pour l'estimation des lésions de la membrane cytoplasmique induite par les

CDs. Nos résultats sont en parfaite concordance avec les activités hémolytiques des CDs natives. En effet, l'hémolyse des érythrocytes humains a été initiée respectivement à 6000, 3000 et 16000 μM pour les α -, β - et γ -CD, alors qu'une hémolyse complète a été observée respectivement à 20000, 10000 et 41000 μM .¹⁶⁶ Sur cette base, il est raisonnable que les CDs natives ne soient pas capables d'induire une activité virucide en raison de leurs faibles concentrations ($< 1000 \mu\text{M}$).

En mettant l'accent sur l'activité virucide des mélanges $[\text{DiC}_{10}][\text{Cl}]/\text{CD}$, les concentrations minimales pour obtenir une « réduction de 6-log » ont été estimées pour plusieurs solutions aqueuses diluées préparées à partir d'une solution mère équimolaire de $[\text{DiC}_{10}][\text{Cl}]$ et de CD. En présence de γ -CD, l'activité biocide du $[\text{DiC}_{10}]$ est améliorée de manière significative chez les trois virus étudiés : la concentration de $[\text{DiC}_{10}][\text{Cl}]$ nécessaire pour obtenir une réduction supérieure à 6 log est diminuée de 72, 40 et 85% contre HSV-1, VRS et VACV, respectivement (Figure 54, barres vertes). Comme l'efficacité de ce mélange est nettement plus élevée que les effets cumulatifs des deux substances seules, ces observations peuvent être directement liées à une synergie moléculaire entre le $[\text{DiC}_{10}][\text{Cl}]$ et la γ -CD. En effet, cette combinaison équimolaire augmente clairement l'efficacité globale de la formulation. De manière surprenante, les mélanges à base d' α - et de β -CD ne présentent pas de synergie (Figure 54, barres violettes et oranges). Le comportement différentiel de la formulation contenant la γ -CD par rapport à celles formulées avec l' α -CD et la β -CD sur les virus n'est pas directement lié à l'activité hémolytique induite par les CDs natives qui augmente dans l'ordre $\gamma\text{-CD} < \alpha\text{-CD} < \beta\text{-CD}$.¹⁶⁶ En effet, les α - et β -CDs sont très bien adaptées pour solubiliser les phospholipides et le cholestérol, respectivement, alors que la γ -CD est moins sélective vis-à-vis des lipides. En se basant uniquement sur les potentiels de ces CDs à solubiliser les composants de l'enveloppe virale, les mélanges les plus virucides devraient être les mélanges α - ou β -CD/ $[\text{DiC}_{10}][\text{Cl}]$ en fonction du rapport phospholipides/cholestérol : α -CD pour les enveloppes riches en phospholipides et β -CD pour les enveloppes riches en cholestérol. Dans notre cas, l'efficacité des CDs natives en terme de synergie avec le $[\text{DiC}_{10}][\text{Cl}]$ (c'est-à-dire en matière d'inactivation virale) est clairement incompatible avec l'ordre de grandeur des activités hémolytiques. Cette différence pourrait être attribuée à la présence du $[\text{DiC}_{10}][\text{Cl}]$. En effet, ce virucide est également un agent membranaire interagissant avec des lipides de l'enveloppe virale avant d'entraîner sa désorganisation complète. Dans la littérature, il est rapporté que les CDs, à de faibles concentrations, peuvent atténuer l'hémolyse induite par certaines substances actives (*e.g.*, l'imiparine, le chlorhydrate de chlorpromazine, le bromure de propanthéline, *etc.*) en

raison de la formation de complexes d'inclusion.²⁴⁷ Néanmoins, ce comportement n'est pas seulement limité aux principes actifs, mais aussi aux tensioactifs à activité hémolytique. En effet, l'atténuation de l'hémolyse induite par le bromure de dodécyltriméthylammonium augmente dans l'ordre $\gamma\text{-CD} < \alpha\text{-CD} \approx \beta\text{-CD}$.²⁴⁸ Cet effet est directement corrélé à l'amplitude des constantes de liaison entre la CD et le tensioactif cationique qui augmente dans l'ordre $\gamma\text{-CD} < \alpha\text{-CD} \approx \beta\text{-CD}$. Par conséquent, la formation de complexes entre le cation dodécyltriméthyl-ammonium et l' α - ou la β -CD supprime l'hémolyse induite par le tensioactif alors que cet effet est conservé avec la γ -CD en raison de la constante de liaison faible. On pourrait faire valoir que les CDs ont en quelque sorte un effet similaire dans notre cas.

2.3.3- Etude thermodynamique des mélanges [DiC₁₀][Cl]/CD

Dans le cas d'un mélange binaire à base d'un seul tensioactif (S) et de CDs, on suppose que deux complexes d'inclusion peuvent être observés en fonction de la taille de la cavité de la CD.²¹⁷ De plus, les tensioactifs peuvent s'auto-assembler pour former des micelles pour des concentrations supérieures à la concentration micellaire critique (CMC). D'autre part, des équilibres supplémentaires se produisent en présence de virus tels que l'extraction des lipides constituant l'enveloppe virale ou l'insertion du tensioactif dans la membrane. La Figure 55 montre un modèle schématique des équilibres se produisant dans les mélanges [DiC₁₀][Cl]/CD. Comme il est bien connu que l'addition de CD sur une solution de tensioactif micellaire peut conduire à la dissociation de la micelle, nous avons déterminé la CMC apparente de mélanges [DiC₁₀][Cl]/[CD]. En conséquence, l'effet des CDs natives sur le processus de micellisation du [DiC₁₀][Cl] a été étudié en mesurant la tension superficielle, σ , à 25°C par la méthode de dilution. Dans cette méthode, comme la dilution se produit pour le tensioactif ainsi que pour la CD, les résultats sont directement comparables avec les tests virucides (voir ci-dessus). En l'absence de CD, l'isotherme de tension superficielle est typique des tensioactifs et la CMC est en bon accord avec les données précédemment rapportées (1200 μM).²⁴⁹ Comme on pouvait s'y attendre, la présence des CDs entraîne des changements significatifs dans les isothermes de tension de surface : la tension superficielle s'écarte de celle observée pour le [DiC₁₀][Cl] seul, reflétant la formation de complexes d'inclusion (Figure 56).

²⁴⁷ a) N. Funasaki, M. Ohigashi, S. Hada, S. Neya, *Langmuir* **1999**, 15, 594-599. b) N. Funasaki, T. Okuda, S. Neya *J. Pharm. Sci.* **2001**, 90, 1056-1065.

²⁴⁸ N. Funasaki, M. Ohigashi, S. Hada, S. Neya, *Langmuir* **2000**, 16, 283-388.

²⁴⁹ L. Leclercq, Q. Lubart, J.-M. Aubry, V. Nardello-Rataj, *Langmuir* **2013**, 29, 6242-6252.

Figure 55. Schéma des interactions entre les équilibres de complexation (K_1 et K_2), la micellisation (K_{mic}), l'extraction de lipides induites par les CDs (K_{ext}) et l'insertion du cation $[DiC_{10}]$ (K_{ins}) pour un mélange binaire de $[DiC_{10}][Cl]$ et de CD en présence de virus (1. protéine, 2. cholestérol, 3. phospholipide, 4. enveloppe et 5. nucléocapside).

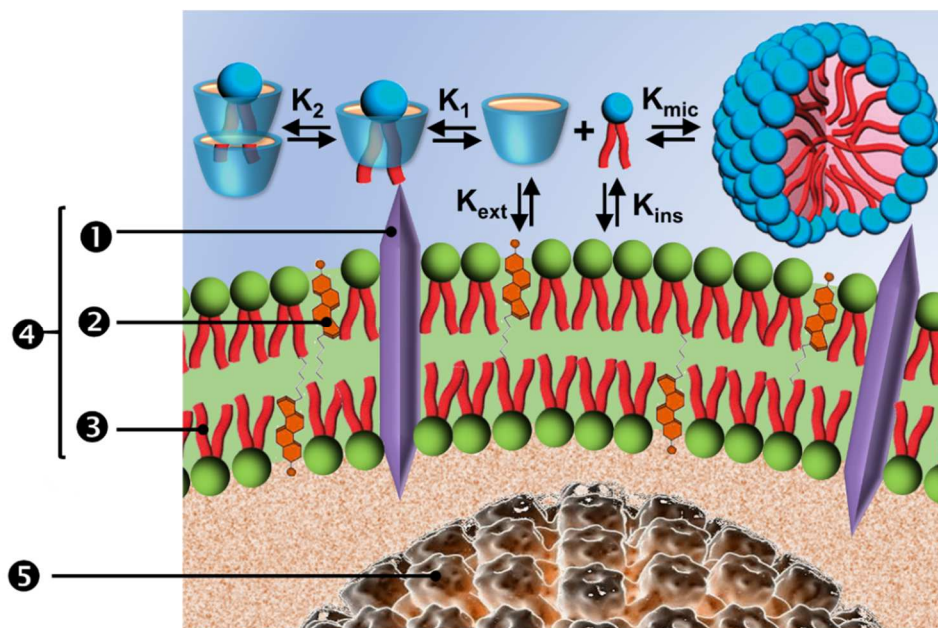
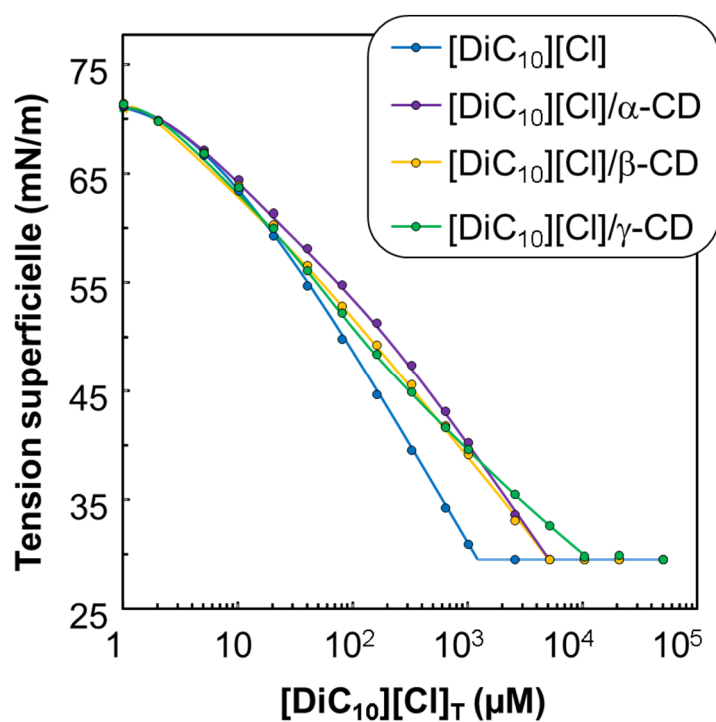


Figure 56. Tension superficielle (σ) en fonction de la concentration totale en $[DiC_{10}][Cl]$ pour $[DiC_{10}][Cl]$ seul et pour des mélanges binaires $[DiC_{10}][Cl]/CD$ à 25°C.

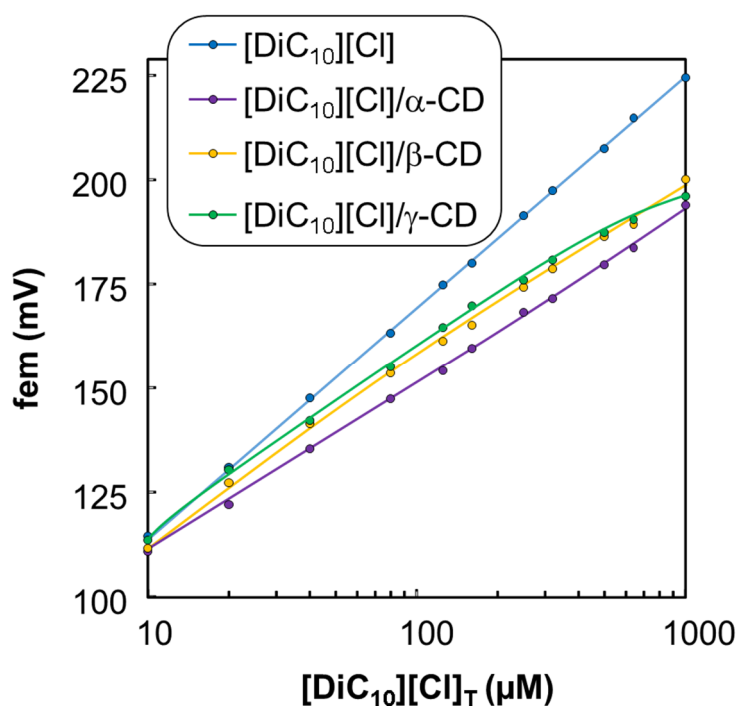


Malheureusement, la rationalisation complète des isothermes avec les CDs est très difficile en raison de la capacité des complexes d'inclusion à participer à la stabilisation de la monocouche

de surface. En fait, nos résultats antérieurs soutiennent que les complexes d'inclusion de type 1:1 entre l' α - ou la β -CD et le $[\text{DiC}_{10}][\text{Cl}]$ participent à la monocouche adsorbée en surface.²⁶³ Cependant, en présence de CD, les CMC apparentes sont dans l'ordre : β -CD (5140 μM) $\approx$ α -CD (5 550 μM) $\ll$ γ -CD (9710 μM). Par conséquent, l'équilibre de la micellisation n'est pas pertinent dans notre cas : les activités virucides sont obtenues dans la région prémicellaire pour tous les mélanges (voir ci-dessus).

Ensuite, afin d'expliquer les équilibres impliqués dans l'état stationnaire initial, nous avons déterminé expérimentalement la concentration du cation libre, $[\text{DiC}_{10}]_{\text{libre}}$, dans les mélanges $[\text{DiC}_{10}][\text{Cl}]/\text{CD}$ en utilisant une électrode sélective au cation $[\text{DiC}_{10}]$ (Figure 57).

Figure 57. Force électromotrice (fem) mesurée par rapport à la concentration totale en $[\text{DiC}_{10}][\text{Cl}]$ pour $[\text{DiC}_{10}][\text{Cl}]$ seul et pour des mélanges binaires $[\text{DiC}_{10}][\text{Cl}]/\text{CD}$ à 25°C.



En l'absence de CD et de virus et en dessous de la CMC du tensioactif (1200 μM), la force électromotrice (fem) d'une solution aqueuse de $[\text{DiC}_{10}][\text{Cl}]$ présente un comportement pseudo-Nernstien qui est une fonction unique de la concentration en $[\text{DiC}_{10}]$ libre, $[\text{DiC}_{10}]_{\text{libre}}$:²⁵⁰

$$\text{fem} = 59.2 + 55.1 \times \log[\text{DiC}_{10}]_{\text{libre}} \quad (16)$$

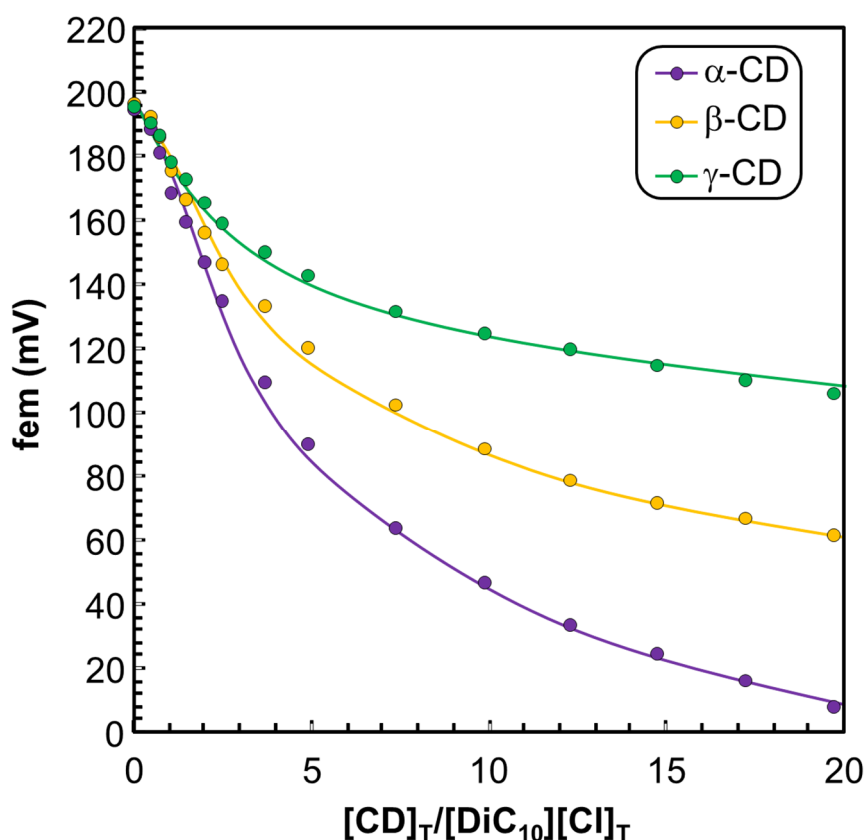
Pour les mélanges $[\text{DiC}_{10}][\text{Cl}]/\text{CD}$, les courbes présentant la fem, enregistrées par la méthode de dilution, s'écartent du comportement « Nernstien ». Ces écarts négatifs sont attribués à la

²⁵⁰ L. Leclercq, V. Nardello-Rataj, M. Turmine, N. Azaroual, J.-M. Aubry, *Langmuir* **2010**, 26, 1716-1723.

formation de complexes d'inclusion qui réduisent la concentration en $[\text{DiC}_{10}]_{\text{libre}}$. L'amplitude de l'écart, directement fonction des valeurs des constantes de liaisons, est dans l'ordre $\beta\text{-CD} \approx \gamma\text{-CD} < \alpha\text{-CD}$.

D'autre part, les constantes de liaison (K_1 et K_2) peuvent être déterminées par titration en utilisant l'électrode sélective (Figure 58). Pour éviter l'auto-agrégation, la concentration totale en ammonium, $[\text{DiC}_{10}][\text{Cl}]_{\text{T}}$, a été fixée à 0,3 mM. Comme représenté sur la Figure 58, la fem des solutions de $[\text{DiC}_{10}][\text{Cl}]$ (300 μM) diminue avec l'addition de CD. Cette diminution est attribuée à la réduction de la concentration en $[\text{DiC}_{10}]$ libre, causée par la complexation des cations $[\text{DiC}_{10}]$ par les CDs. Pour un rapport $[\text{CD}]_{\text{T}}/[\text{DiC}_{10}][\text{Cl}]_{\text{T}}$ de 20, l'amplitude de la diminution est dans l'ordre $\gamma\text{-CD} < \beta\text{-CD} < \alpha\text{-CD}$.

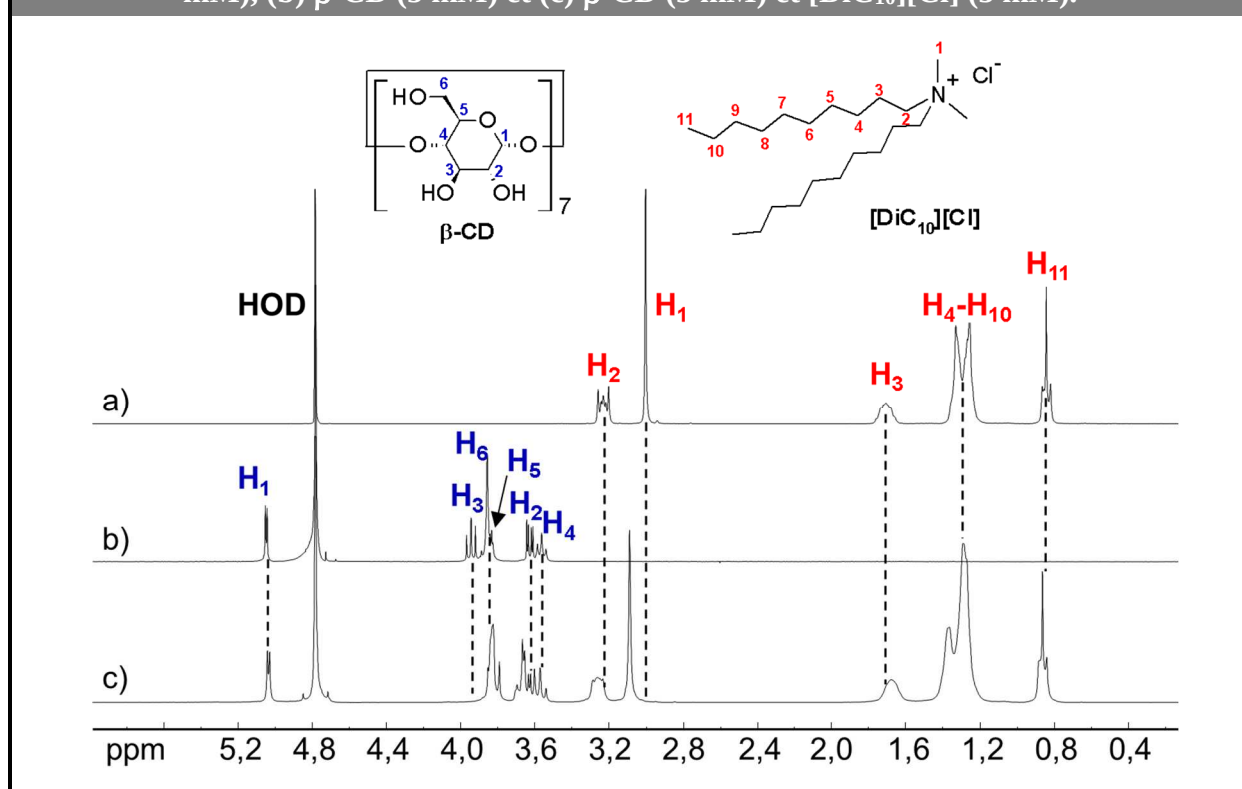
Figure 58. Force électromotrice (fem) mesurée en fonction du rapport $[\text{CD}]_{\text{T}}/[\text{DiC}_{10}][\text{Cl}]_{\text{T}}$ à 25°C. Les courbes proviennent de la modélisation à l'aide des équations 21, 20 et 16 ($[\text{DiC}_{10}][\text{Cl}]_{\text{T}}$ est fixée à 300 μM).



Pour s'assurer de la formation de complexes d'inclusion, nous avons effectué des expériences RMN ^1H . A titre d'exemple, les spectres RMN ^1H sont présentés en Figure 59 pour le mélange $[\text{DiC}_{10}][\text{Cl}]/\beta\text{-CD}$. Il est à noter que la complexation est rapide sur l'échelle de temps de la RMN, les déplacements chimiques correspondent alors à la moyenne pondérée de toutes

les espèces présentes à l'équilibre. Tous les protons de la β -CD enregistrés en présence de $[\text{DiC}_{10}]$ montrent des différences significatives par rapport à celles de la β -CD seule. En particulier, les protons internes (H_3 et H_5) subissent un déplacement vers les champs forts en raison de l'inclusion des chaînes alkyles du $[\text{DiC}_{10}]$ dans la cavité hydrophobe de la CD. En outre, les protons du $[\text{DiC}_{10}]$ montrent des déplacements vers les champs forts, à l'exception des protons H_1 et H_2 . Notons que les protons H_{11} sont peu impactés. Ces résultats supportent la formation de complexes d'inclusion entre le $[\text{DiC}_{10}][\text{Cl}]$ et la β -CD.²⁵¹

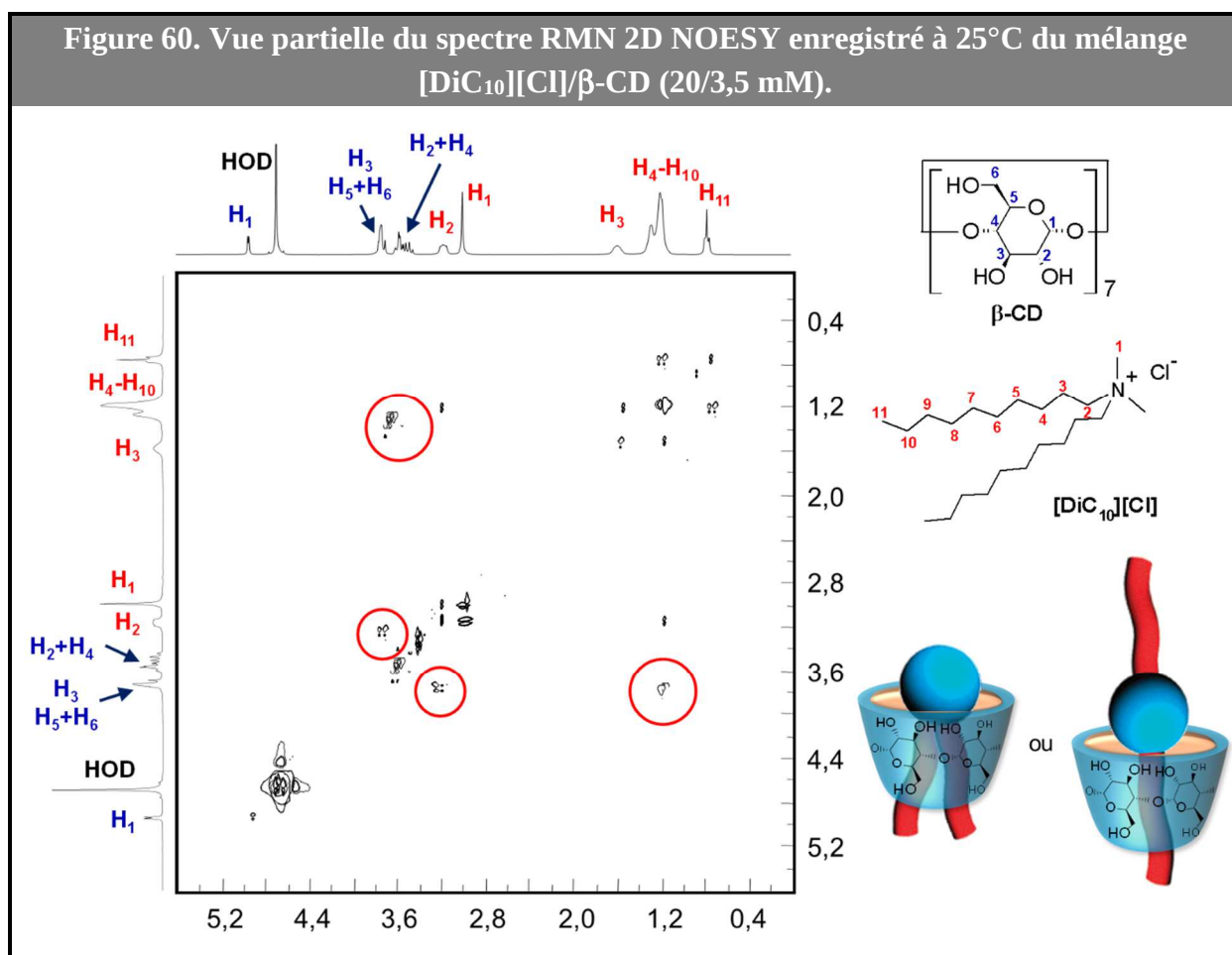
Figure 59. Vues partielles des spectres RMN ^1H enregistré à 25°C de : (a) $[\text{DiC}_{10}][\text{Cl}]$ (5 mM), (b) β -CD (5 mM) et (c) β -CD (5 mM) et $[\text{DiC}_{10}][\text{Cl}]$ (5 mM).



Pour mieux comprendre les interactions moléculaires et la géométrie des complexes, nous avons effectué des expériences de RMN 2D. Les informations d'une NOESY conviennent bien à cet effet, même si les pics COSY sont intenses aux concentrations utilisées, il est possible d'assigner les signaux NOE entre le $[\text{DiC}_{10}][\text{Cl}]$ et la β -CD. La distance spatiale doit être inférieure à 5 Å pour observer l'apparition d'un pic entre deux protons. Le spectre NOESY d'un mélange de $[\text{DiC}_{10}][\text{Cl}]/\beta$ -CD dans l'eau lourde prouve l'existence de pics intenses entre les protons aliphatiques du $[\text{DiC}_{10}][\text{Cl}]$ et les protons internes, H_3 et H_5 , de la β -CD (Figure 60). Ces pics témoignent de la formation d'un complexe d'inclusion entre la β -CD et le $[\text{DiC}_{10}][\text{Cl}]$

²⁵¹ H. J. Schneider, F. Hackett, V. Rüdiger, H. Ikeda, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1755-1786.

en solution aqueuse. Dans notre expérience, la quantité de β -CD étant en quantité sous stœchiométrique par rapport au $[\text{DiC}_{10}][\text{Cl}]$, nous pouvons supposer la présence majoritaire d'un complexe 1:1. Comme pour la β -CD, le diamètre intérieur est de 0,65 nm (voir Tableau 16), la complexation du cation $[\text{DiC}_{10}]$ peut donner lieu à la formation de deux types de complexe de stœchiométrie 1:1 : i) les deux chaînes alkyles du cation $[\text{DiC}_{10}]$ sont complexées, ou ii) une seule et unique chaîne est complexée (voir Figure 60). Bien évidemment, l'existence de stœchiométries plus élevées peut également être observées. Il est à noter que des spectres RMN similaires ont été observés pour les autres CDs natives (α - et γ -CD).



L'existence des complexes d'inclusion étant assurée par les analyses RMN, nous pouvons maintenant calculer les constantes d'association K_1 et K_2 à l'aide de la titration obtenue grâce à l'électrode sélective (Figure 58). Dans l'intervalle de concentration étudié ici, la fem correspond à la variation de la concentration en $[\text{DiC}_{10}]$ libre car la concentration totale de tensioactif est inférieure à la CMC du tensioactif seul (1200 μM). Dans cette région, nous supposons que le comportement observé, en Figure 58, est associé à la formation de complexes 1:1 et 1:2 :

$$[\text{DiC}_{10} \bullet \text{CD}] = K_1 [\text{DiC}_{10}] [\text{CD}] \quad (17)$$

$$[\text{DiC}_{10} \bullet \text{CD}_2] = K_1 K_2 [\text{DiC}_{10}] [\text{CD}]^2 \quad (18)$$

où $[\text{DiC}_{10}]$ et $[\text{CD}]$ sont les concentrations libres de $[\text{DiC}_{10}]$ et de CD , respectivement. Dans les équations 17 et 18, $[\text{DiC}_{10} \bullet \text{CD}]$ et $[\text{DiC}_{10} \bullet \text{CD}_2]$ désignent les concentrations des complexes avec des stœchiométries 1:1 et 1:2, respectivement :

$$[\text{CD}]_T = [\text{CD}] + K_1 [\text{DiC}_{10}] [\text{CD}] + 2K_1 K_2 [\text{DiC}_{10}] [\text{CD}]^2 \quad (19)$$

$$[\text{DiC}_{10}] [\text{CD}]_T = [\text{DiC}_{10}] + K_1 [\text{DiC}_{10}] [\text{CD}] + K_1 K_2 [\text{DiC}_{10}] [\text{CD}]^2 \quad (20)$$

En éliminant $[\text{DiC}_{10}]$, on obtient l'équation :

$$\begin{aligned} & K_1 K_2 [\text{CD}]^3 + K_1 (1 - K_2 ([\text{CD}]_T - 2[\text{DiC}_{10}] [\text{CD}]_T)) [\text{CD}]^2 \\ & + (1 + K_1 [\text{DiC}_{10}] [\text{CD}]_T - K_1 [\text{CD}]_T) [\text{CD}] - [\text{CD}]_T = 0 \end{aligned} \quad (21)$$

La concentration en CD libre ($[\text{CD}]$) peut être calculée à partir de l'équation 21. En remplaçant, la valeur obtenue dans l'équation 20, on obtient la concentration en tensioactif libre ($[\text{DiC}_{10}]$). Enfin, la concentration en $[\text{DiC}_{10}]$ libre peut être substituée dans l'équation 16. Pour chaque rapport ($[\text{CD}]_T/[\text{DiC}_{10}][\text{Cl}]_T$), les données théoriques de la fem (fem_{cal}) peuvent donc être calculées (à partir des équations 21, 20 et 16) afin d'ajuster les paramètres (K_1 et K_2) à l'aide d'un algorithme. Le meilleur ajustement est obtenu en choisissant les valeurs K_1 et K_2 qui minimisent les écarts entre les points théoriques et les points expérimentaux (fem_{obs}). L'algorithme est construit pour encadrer les valeurs des constantes de liaison. Ainsi, deux ensembles de constantes sont donnés, nommés K_n et K'_n . (K'_n est défini comme $K_n - I$, où I est un incrément). Pour les deux constantes, les valeurs calculées de la fem (fem_{cal}) sont comparées aux données expérimentales et l'écart type (σ) est calculé pour K_n et K'_n , respectivement :

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (|\text{fem}_{\text{obs}} - \text{fem}_{\text{cal}}| - |\text{fem}_{\text{obs}} - \text{fem}_{\text{cal}}|)^2}{n}} \quad \text{avec } n \text{ le nombre de données} \quad (22)$$

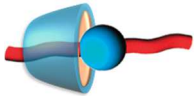
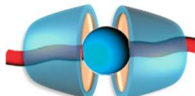
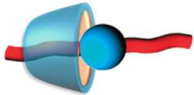
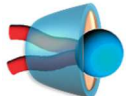
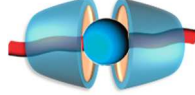
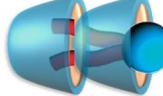
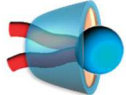
La différence entre les valeurs de σ obtenues pour K_n et K'_n , appelées V.A. (valeur d'ajustement), est calculée selon :

$$\text{V.A.} = |\sigma_K - \sigma_{K-I}| \quad (23)$$

Le but de l'algorithme est d'obtenir une V.A. qui tend vers zéro. Il est à noter que la détermination de K_1 et K_2 est itératif et le processus se termine lorsque la différence entre les valeurs V.A. de deux itérations successives est inférieure à une certaine valeur de tolérance. Enfin, pour les valeurs de constantes de liaison, définie comme la moyenne entre K_n et K'_n , le coefficient de détermination, R^2 , est calculé :

$$R^2 = 1 - \frac{\sum^n (fem_{obs} - fem_{cal})^2}{\sum^n (fem_{obs} - \overline{fem_{obs}})^2} \quad (24)$$

Les courbes présentées en Figure 58 présentent le meilleur ajustement (équations 21, 20 et 16) et le Tableau 23 résume les constantes de liaison obtenues à l'aide du modèle proposé ci-dessus.

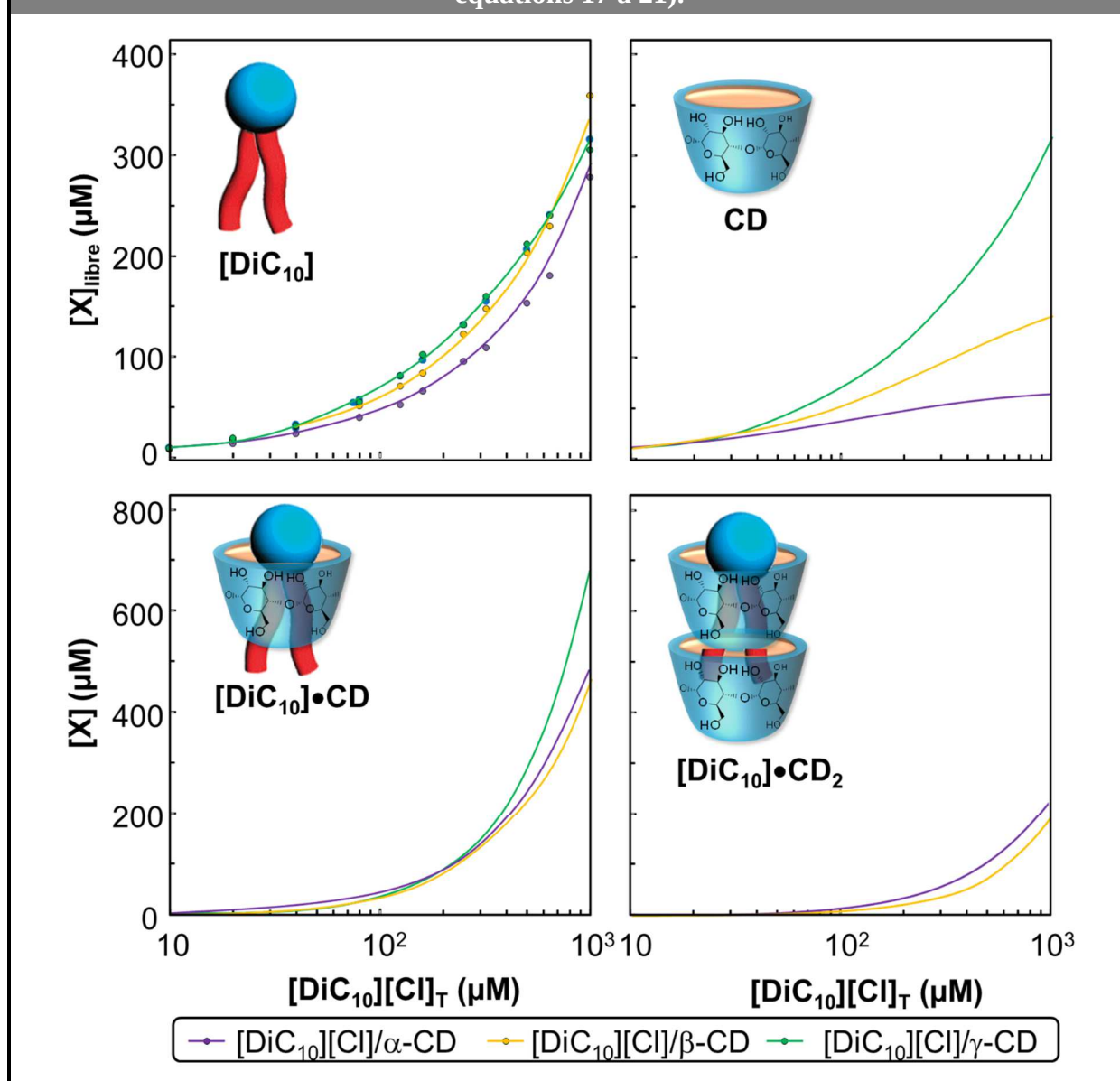
Tableau 23. Constantes d'association (K_1 et K_2) pour divers complexes $CD \cdot [DiC_{10}][Cl] \cdot^a$					
CD	$K_1 (M^{-1})$	Géométrie(s)	$K_2 (M^{-1})$	Géométrie(s)	$R^2 \text{ }^b$
α -CD	26000		7500		0,9926
β -CD	9700	 ou 	2900	 ou 	0,9928
γ -CD	7600		-	-	0,9972

^a Calculé à partir des mesures de la fem à l'aide des équations 20, 19 et 15. ^b Coefficient de détermination, R^2 (Equation 24 et Figure 58).

Pour l' α - et la β -CD, le modèle 1:1 + 2:1 est en bon accord avec les forces électromotrices observées, alors que les données obtenues avec la γ -CD sont clairement en adéquation avec une association de type 1:1. L'origine des stœchiométries observées est due à la taille de la cavité hydrophobe de la CD. En effet, la cavité de l' α -CD (diamètre intérieur de 0,50 nm) est particulièrement bien adaptée à la complexation d'une des deux chaînes alkyles du cation $[DiC_{10}]$. En revanche, la taille de la cavité de la γ -CD, qui est très grande (diamètre interne de 0,85 nm), conduit à la complexation des deux chaînes alkyles du cation $[DiC_{10}]$. Pour la β -CD (diamètre intérieur de 0,65 nm), la complexation peut se produire suivant les deux modes proposés ci-dessus. Il est à noter que ces géométries sont compatibles avec les expériences NOESY. Les constantes de liaison 1:1 sont dans l'ordre α -CD > β -CD $\approx$ γ -CD et les constantes de liaison 2:1 sont dans l'ordre α -CD > β -CD (voir Tableau 23).

D'autre part, comme l'équation 16 fournit des mesures exactes et reproductibles de la concentration en $[\text{DiC}_{10}]$ libre, $[\text{DiC}_{10}]_{\text{libre}}$, et que les concentrations des complexes ($[\text{DiC}_{10}\cdot\text{CD}]$ et $[\text{DiC}_{10}\cdot\text{CD}_2]$) peuvent être calculées avec les équations 17 et 18, l'évolution des concentrations $[\text{DiC}_{10}]_{\text{libre}}$, $[\text{CD}]_{\text{libre}}$, $[\text{DiC}_{10}\cdot\text{CD}]$ et $[\text{DiC}_{10}\cdot\text{CD}_2]$ en fonction de la concentration totale en $[\text{DiC}_{10}][\text{Cl}]$ dans les mélanges $[\text{DiC}_{10}][\text{Cl}]/\text{CD}$ est présentée à la Figure 61.²⁵²

Figure 61. Evolution des concentrations $[\text{DiC}_{10}]_{\text{libre}}$, $[\text{CD}]_{\text{libre}}$, $[\text{DiC}_{10}\cdot\text{CD}]$ et $[\text{DiC}_{10}\cdot\text{CD}_2]$ en fonction de la concentration totale en $[\text{DiC}_{10}][\text{Cl}]$ pour des mélanges $[\text{DiC}_{10}][\text{Cl}]/\text{CD}$ à 25°C à l'état stationnaire. Les cercles correspondent aux valeurs expérimentales tandis que les lignes continues sont calculées à partir des constantes de liaison (voir les équations 17 à 21).



²⁵² G. Rauwel, L. Leclercq, J. Criquelion, J.-M. Aubry, V. Nardello-Rataj, *J. Colloid Interface Sci.* **2012**, 374, 176-186.

Comme représenté sur la Figure 61, les solutions infiniment diluées ($[\text{DiC}_{10}][\text{Cl}]_{\text{T}} \leq 30 \mu\text{M}$) montrent la prévalence des espèces libres ($[\text{DiC}_{10}]$ et CD). Lorsque $[\text{DiC}_{10}][\text{Cl}]_{\text{T}} \geq 30 \mu\text{M}$, des complexes d'inclusion $[\text{DiC}_{10}] \cdot \text{CD}$ et $[\text{DiC}_{10}] \cdot \text{CD}_2$ se forment graduellement, ce qui conduit à une divergence rapide de la concentration en CD libre comparée à la concentration en $[\text{DiC}_{10}]$ libre (ceci est particulièrement visible pour l' α - et la β -CD). Ce comportement est donc directement lié à la formation de complexes d'inclusion 1:2. Ainsi, l'évolution des espèces libres ($[\text{DiC}_{10}]$ et CD) est totalement similaire pour la γ -CD car elle ne forme qu'un complexe de type 1:1. Pour $[\text{DiC}_{10}][\text{Cl}]_{\text{T}} = 35 \mu\text{M}$, il ressort clairement de ces résultats que le rapport relatif des complexes d'inclusion est marginal et que les concentrations libres ($[\text{DiC}_{10}]$ et CD) sont assez similaires pour tous les CDs natives. De plus, à cette concentration, on peut également invoquer que les fractions de lipides (phospholipides ou cholestérol) liées à des CDs natives sont négligeables, car l'ordre de grandeur des constantes de liaison avec les lipides est très similaire aux constantes observées avec le $[\text{DiC}_{10}][\text{Cl}]$ ($\sim 1,7 \times 10^4$ pour l'association β -CD/cholestérol).¹⁷³ Cependant, on peut supposer raisonnablement que les complexes d'inclusion constituent un réservoir de $[\text{DiC}_{10}]$ et de CD qui sont facilement disponibles pour interagir avec l'enveloppe virale. Par conséquent, la thermodynamique à l'état initial ne permet pas d'expliquer les effets différentiels des mélanges $[\text{DiC}_{10}][\text{Cl}]/\text{CD}$ ($35 \mu\text{M}$ chacun) contre les virus (voir Figure 54). En effet, la dilution du milieu est suffisamment importante pour négliger l'apparition et même l'existence des complexes d'inclusion.

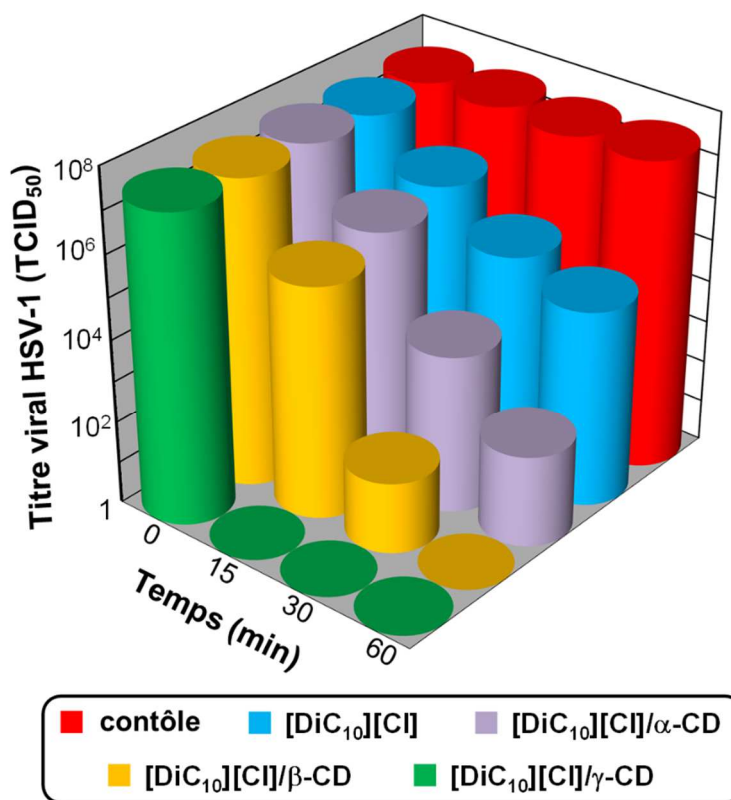
2.3.4- Cinétique de l'inactivation des virus

Il est connu que l'inactivation des virus est un processus cinétique dans lequel la « viabilité » des microorganismes varie en fonction du temps.²⁵³ Comme l'effet différentiel des CDs natives, observé après 15 min d'exposition, peut être lié à des variations des vitesses d'inactivation, nous avons déterminé les titres viraux dans le cas du HSV-1 après 15, 30 et 60 min d'exposition au mélange $[\text{DiC}_{10}][\text{Cl}]/\text{CD}$ (Figure 62). Comme prévu, le taux d'inactivation du virus varie en fonction du temps. Le temps nécessaire à l'obtention d'une réduction supérieure à 6-log pour les mélanges $[\text{DiC}_{10}][\text{Cl}]/\text{CD}$ est dans l'ordre $\gamma\text{-CD} < \beta\text{-CD} < \alpha\text{-CD}$. Il est à noter que ce temps est toujours plus petit que le $[\text{DiC}_{10}][\text{Cl}]$ seul. Par conséquent, la synergie se produit pour tous les CDs natives en termes de vitesse d'inactivation virale. Cependant, le processus le plus rapide

²⁵³ L. K. Weavers, L. K. Wickramanayake, "Kinetics of inactivation of microorganisms" in *Disinfection, Sterilization and Preservation*, S. S. Block, Ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Etats-Unis, **2001**, pp. 65-78.

est obtenu avec le mélange $[\text{DiC}_{10}][\text{Cl}]/\gamma\text{-CD}$. L'analyse et l'interprétation des cinétiques d'inactivation sont extrêmement complexes. Néanmoins, sur la base de l'activité hémolytique des CDs natives, on peut supposer que le mécanisme d'action est tout à fait différent pour l' α -CD d'une part et la β - et la γ -CD d'autre part.

Figure 62. Action virucide du $[\text{DiC}_{10}][\text{Cl}]$ avec ou sans CDs natives (35 μM chacun) sur l'herpès simplex (HSV-1) en fonction du temps (N.B. L'expérience témoin correspondent au titre viral en l'absence de CD et de $[\text{DiC}_{10}][\text{Cl}]$, l'écart type du titre viral est de $\pm 10\%$).

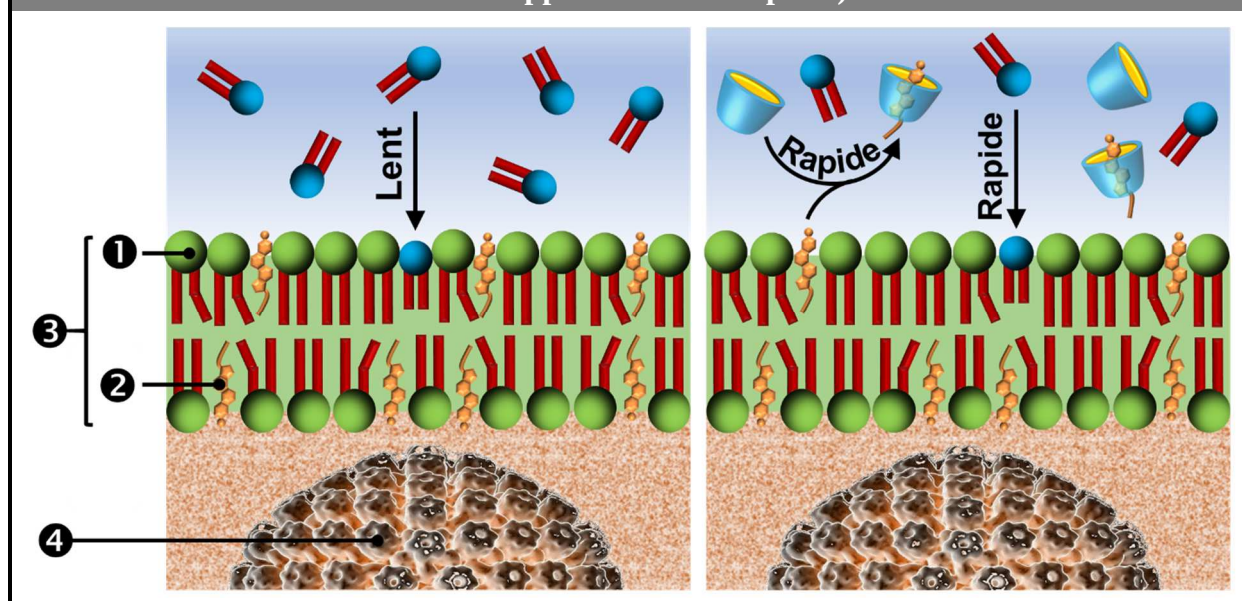


En effet, la cavité de l' α -CD est parfaite pour extraire les phospholipides alors que la β - et la γ -CD extraient de préférence le cholestérol, bien que la γ -CD soit moins active que la β -CD.¹⁶⁶ Toutefois, le taux de transfert du cholestérol entre des liposomes est considérablement accéléré en présence de concentrations submillimolaires de γ - et de β -CD (64 et 63 fois, respectivement) comparées à celles observées en l'absence de CD.²⁵⁴ En revanche, l' α -CD est capable d'accélérer le transfert des phospholipides.²⁵⁴ Par conséquent, même si les fractions de cholestérol lié à la γ -CD sont marginales, on peut raisonnablement supposer que l'insertion du $[\text{DiC}_{10}][\text{Cl}]$ est plus rapide en présence de γ -CD parce que les concentrations de $[\text{DiC}_{10}][\text{Cl}]$ et

²⁵⁴ R. Leventis, J. R. Silvius, *Biophys. J.* **2001**, 81, 2257-2267.

de γ -CD sont identiques en raison de la présence d'un complexe de stœchiométrie 1:1 (voir Figure 61). Dans ces conditions, l'insertion du $[\text{DiC}_{10}][\text{Cl}]$ associée à la complexation du cholestérol par la γ -CD permet un déplacement facile des équilibres et accélère la vitesse apparente d'inactivation virale. En revanche, avec l' α et la β -CD, en raison de la présence de complexes d'inclusion de stœchiométrie 1:2, la concentration de CD libre est plus faible que celle du $[\text{DiC}_{10}][\text{Cl}]$ conduisant à une insertion du $[\text{DiC}_{10}][\text{Cl}]$ plus lente qu'avec la γ -CD. Conformément au temps de contact expérimental, les mélanges α - et β -CD/ $[\text{DiC}_{10}][\text{Cl}]$ agissent plus lentement que le mélange γ -CD/ $[\text{DiC}_{10}][\text{Cl}]$, ce qui entraîne une perte apparente d'activité à un moment et à une concentration donnés. Il est intéressant de noter que des résultats similaires sont obtenus avec les autres virus enveloppés étudiés ici (VRS, VACV). Ainsi, le mécanisme proposé de la synergie est basé sur la capacité de la γ -CD à catalyser l'échange rapide du cholestérol entre l'enveloppe virale et la solution aqueuse. La séquestration du cholestérol dans la phase aqueuse via la formation d'un complexe d'inclusion entre le cholestérol et la γ -CD facilite l'insertion du cation $[\text{DiC}_{10}]$ dans l'enveloppe lipidique conduisant à l'inactivation du virus (Figure 63).

Figure 63. Mécanisme de l'insertion du cation $[\text{DiC}_{10}]$ dans l'enveloppe virale avec ou sans γ -CD. On notera qu'après cette étape, la présence du $[\text{DiC}_{10}]$ induit des modifications morphologiques qui augmentent la fluidité de l'enveloppe et mène à l'inactivation du virus après la rupture de l'enveloppe (1. phospholipide, 2. cholestérol, 3. enveloppe et 4. nucléocapside).



Cela signifie que la présence de γ -CD accélère fortement le taux d'extraction du cholestérol par un facteur bien plus important que lors de l'emploi de l' α - ou de la β -CD. Ces résultats

démontrent un effet clair des CDs sur la « viabilité » des virus enveloppés et fournissent des preuves de leurs utilisations potentielles afin d'améliorer l'efficacité des virucides courants.

2.3.5- Conclusion

Selon le vieil adage : « *l'union fait la force* », nous avons démontré que les cations [DiC₁₀] associés aux CDs agissent comme un agent beaucoup plus virucide que chaque composé seul en raison de l'extraction des lipides (phospholipides et/ou cholestérol) de l'enveloppe virale. En conséquence, la concentration en [DiC₁₀][Cl] est réduite jusqu'à 85% pour la même activité virucide avec la γ -CD. Le meilleur compromis en termes de toxicité (hémolyse, cytotoxicité et dégradabilité) et d'activité virucide (concentration et temps d'obtention de la stérilisation) est obtenu avec le mélange [DiC₁₀][Cl]/ γ -CD en quantité équimolaire. (Tableau 24).

Tableau 24. Toxicité et affinité des CDs natives et paramètres thermodynamiques et activité virucide des mélanges [DiC ₁₀][Cl]/CD.				
		α -CD	β -CD	γ -CD
Toxicité	Hémolyse ^a	++	+++	+
	Cytotoxicité ^b	+++	++	+
	Dégradabilité ^c	+++	+++	+++
Affinité	Phospholipides ^d	+++	++	+
	Cholestérol ^d	+	+++	++
Mélange [DiC ₁₀][Cl]/CD				
Régime initial	Complexes	1:1 + 1:2	1:1 + 1:2	1:1
	[CD] _{libre}	≪ [DiC ₁₀] _{libre}	< [DiC ₁₀] _{libre}	= [DiC ₁₀] _{libre}
Activité virucide	Efficacité comparée	≈ [DiC ₁₀][Cl]	≈ [DiC ₁₀][Cl]	≫ [DiC ₁₀][Cl]
	Vitesse d'inactivation	+	++	+++

^a Référence 165. ^b Référence 169. ^c Référence 255. ^d Référence 166.

²⁵⁵ G. Antlsperger, G. Schmid, "Toxicological comparison of cyclodextrines" in *Proceedings of the Eighth International Symposium on Cyclodextrins*, J. Szejtli, L. Szente, Eds., Springer-Science+Business Media, B.V., Dordrecht, Pays-Bas, **1996**, pp. 149-155.

De tels mélanges virucides, profitant de la synergie entre les CDs natives et les biocides classiques permettent de remplacer au moins partiellement une quantité importante de ce dernier par des CDs éco- et bio-compatibles. Ce résultat est particulièrement intéressant aussi bien pour le formulateur que pour l'utilisateur car il résout les inconvénients toxicologiques et éco-toxicologiques des biocides classiques tout en respectant la réglementation. Les termes éco-compatibles et biocides, largement antinomiques, peuvent donc être combinés pour la première fois sous le nom d'éco-biocide. Ces résultats confirment l'idée que l'assistance supramoléculaire via l'utilisation de CDs est un phénomène d'importance générale. Cet effet synergique fournit des éléments précieux dans la lutte contre les virus et autres infections nosocomiales.

2.4- Conclusion

Les CDs sont des outils précieux pour le formulateur particulièrement dans l'industrie pharmaceutique. En effet, elles permettent de surmonter les limitations lors de la délivrance des principes actifs hydrophobes. En effet, la formation de complexes d'inclusion entre les CDs et les principes actifs apolaires permet d'améliorer les propriétés physicochimiques (solubilité, volatilité...), la biodisponibilité, la libération contrôlée, la durée de conservation, *etc.* En conséquence, de nombreuses formulations pharmaceutiques utilisant des CDs sont actuellement commercialisées dans le monde entier.

Bien que cette application soit largement majoritaire, les CDs peuvent également être utilisées comme émulsifiants en lieu et place des tensioactifs moléculaires. Les tensioactifs étant principalement pétro-sourcés, ils augmentent clairement l'impact environnemental et l'empreinte carbone des formulations les utilisant. Comme les CDs permettent de former des émulsions de Pickering par auto-assemblage, ces milieux présentent un avantage indéniable dans le contexte de la pharmacie « verte ». En effet, elles sont biosourcées, faiblement toxiques et hautement biodégradables. Ce comportement, nous a donc permis de développer un premier système où les CDs jouent le rôle d'émulsifiant. Dans ce premier système, les CDs n'ont aucune propriété pharmaceutique : elles servent uniquement à stabiliser l'émulsion. L'action pharmacologique est donc assurée par une substance active distincte. On parle alors de système « PADD » pour « *Pickering-Assisted Drug delivery* ». Ce système, appliqué à la délivrance cutanée d'un antifongique (le nitrate d'éconazole), s'est avéré aussi performant que les émulsions commerciales actuellement disponibles. Cependant, elles offrent le grand avantage d'éviter l'utilisation de tensioactifs et/ou de nanoparticules potentiellement nocifs aussi bien

pour le patient que pour l'environnement. Ces émulsions de Pickering à base de CDs peuvent probablement être utilisées dans de nombreuses formulations à usage cutané.

Si les CDs sont capables de former des complexes d'inclusion avec une grande variété de substances hydrophobes, dont bon nombre de substances actives, elles peuvent aussi complexer des substances endogènes (principalement les lipides membranaires). Dans ce cas, elles ne jouent plus le rôle d'excipient mais celui de substance active. Cette propriété a pu être exploitée pour la formulation de solutions biocides. Une telle formule requiert donc l'emploi, à minima, d'une CD et d'un biocide conventionnel. Comme ce système fait intervenir deux principes actifs qui ciblent les membranes biologiques, un effet de synergie est obtenu. Un tel système a été dénommé « PDCS » pour « *Pharmaceutical drugs-combined for synergy* ». Cet effet synergique permet de réduire la quantité de principe actif qui peut être remplacé par des CDs éco- et bio-compatibles tout en maintenant la même activité biologique. Ceci est particulièrement intéressant puisque cela résout, au moins partiellement, l'impact négatif de ces formulations sur l'environnement.

Une nouvelle fois, à la croisée entre la chimie supramoléculaire et colloïdale, les CDs constituent une nouvelle plateforme versatile et « éco-compatible » particulièrement utile dans le contexte de la pharmacie « verte » (Tableau 25).

Tableau 25. Principaux avantages et inconvénients des systèmes « PADD » et « PDCS » sur le plan environnemental.			
Système « PADD »		Système « PDCS »	
✓	Particules auto-assemblées <i>in situ</i>	✓	Présence de cyclodextrines bio- et éco-compatibles
✓	Adaptabilité des particules au milieu	✓	Effet de synergie des cyclodextrines avec le biocide
✓	Biocompatible	✓	Réduction jusqu'à 85% de la quantité du biocide
✓	Eco-compatible	✓	Action très rapide
✓	Particules biosourcées		
✓	Pas de tensioactifs		
✓	Pas de nanoparticules inorganiques		
✗	Système visqueux	✗	Besoin d'un biocide très efficace à faible concentration
✗	Présence d'huile de paraffine		

Chapitre 3

Projets de recherche



« Le champ des investigations chimiques, comme d'ailleurs celui des investigations scientifiques en général, est illimité. »

Auguste Béhal (1859-1941)

3.1- Systèmes catalytiques

3.1.1- Nanoparticules de silice pour la production de biodiesel (projet en cours)



3.1.1.1- Problématique et bibliographie sommaire

L'instabilité du marché du pétrole, la quantité limitée de combustibles fossiles et les problèmes environnementaux croissants ont stimulé la recherche de biocarburants.²⁵⁶ Parmi la grande variété de biocarburants, les biodiesels, qui se réfèrent aux esters d'acides gras (AGs) obtenus par transestérification des triglycérides (TG) en utilisant le méthanol, sont devenus une pratique prometteuse.²⁵⁷ Malheureusement, le biodiesel est moins compétitif que le diesel pétrolier du point de vue économique et environnemental. En effet, les procédés industriels utilisent des catalyseurs homogènes et des huiles végétales parfois caractérisées par la présence d'acides gras libres (AGLs).²⁵⁸ Dans ce cas, l'estérification directe des AGLs est la principale

²⁵⁶ a) F. Su, Y. Guo, *Green Chem.* **2014**, 16, 2934-2957. b) K. Wilson, A. F. Lee, *Catal. Sci. Technol.* **2012**, 2, 884-897.

²⁵⁷ a) J. Sáez-Bastante, S. Pinzi, G. Arzamendi, M. D. Luque de Castro, F. Priego-Capote, M. P. Dorado, *Fuel* **2014**, 125, 183-191. b) A. Demirbas, *Energ. Convers. Manage.* **2009**, 50, 14-34. c) N. N. A. N. Yusuf, S. K. Kamarudin, Z. Yaakub, *Energ. Convers. Manage.* **2011**, 52, 2741-2751. d) M. F. Demirbas, M. Balat, *Energ. Convers. Manage.* **2006**, 47, 2371-2381.

²⁵⁸ a) A. Abbaszaadeh, B. Ghobadian, M. Reza Omidkhah, G. Najaf, *Energ. Convers. Manage.* **2012**, 63, 138-148. b) Z. Helwani, M. R. Othman, N. Aziz, J. Kim, W. J. N. Fernando, *Appl. Catal. A* **2009**, 363, 1-10. c) J. van Gerpen, *Fuel Process. Technol.* **2005**, 86, 1097-1107. d) M. Zabeti, W. M. A. W.

voie de production de biodiesel. Par conséquent, les recherches récentes portent sur l'utilisation de catalyseurs acides solides qui ne peuvent être désactivés par les AGLs présents dans la matière première brute et, dans le même temps, remplissent les demandes de chimie « verte ». Parmi les variétés de catalyseurs acides solides, les catalyseurs à base d'acide sulfonique ont montré une activité catalytique prometteuse.²⁵⁹ Cependant, pour obtenir des résultats satisfaisants dans des conditions de chauffage doux (55-85°C), un temps de réaction long (> 10h)²⁶⁰ ou un produit de départ contenant une quantité très élevée de AGLs est nécessaire.²⁶¹ Sinon, on observe des conversions faibles (< 55%)²⁶² sauf avec des températures élevées (100-220°C).²⁶³ Cependant, en raison de la nature non miscible du méthanol et d'huile, tous ces systèmes nécessitent une agitation vigoureuse pour augmenter l'aire interfaciale entre les deux réactifs. Malheureusement, même si le catalyseur fonctionne dans des conditions qui donnent normalement une activité catalytique extrêmement élevée, la vitesse de réaction globale observée est abaissée par le transport inadéquat des réactifs : la vitesse est limitée par le transfert de masse.

Pour résoudre ce problème, les tensioactifs moléculaires peuvent être utilisés afin de produire une aire interfaciale importante et ainsi favoriser le transfert de matière. Malgré tous les avantages des agents tensioactifs, leur présence complique la séparation des phases lors de la formation d'émulsions cinétiquement stables en fin de réaction. De plus, la plupart des tensioactifs courants sont des produits dérivés du pétrole, nuisibles pour l'environnement et partiellement biodégradables. Contrairement aux émulsions classiques, les émulsions de Pickering, stabilisées par des nanoparticules colloïdales, sont de bonnes plateformes pour améliorer le transfert de masse. Comme décrit précédemment, ces émulsions présentent

Daud, M. K. Aroua, *Fuel Process. Technol.* **2009**, *90*, 770-777. e) S. Yan, S. O. Salley, K. Y. Simon Ng, *Appl. Catal. A* **2009**, *353*, 203-212.

²⁵⁹ Y. M. Sani, W. M. A. W. Daud, A.R. A. Aziz, *Appl. Catal. A* **2014**, *470*, 140-161.

²⁶⁰ a) Y. Chang, C. Lee, C. Bae, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 47448-47454. b) F. Liu, A. Zheng, I. Noshadi, F.-S. Xiao, *Appl. Catal. B* **2014**, *136-137*, 193-201. c) I. Noshadi, R. K. Kumar, B. Kanjilal, R. Parnas, H. Liu, J. Li, F. Liu, *Catal. Lett.* **2013**, *143*, 792-797. d) G. Chen, B. Fang, *Bioresour. Technol.* **2011**, *102*, 2635-2640.

²⁶¹ a) K. A. Shah, J. K. Parikh, B. Z. Dholakiya, K. C. Maheria, *Chem. Pap.* **2014**, *68*, 472-483. b) R. Luque, J. H. Clark, *ChemCatChem* **2011**, *3*, 594-597.

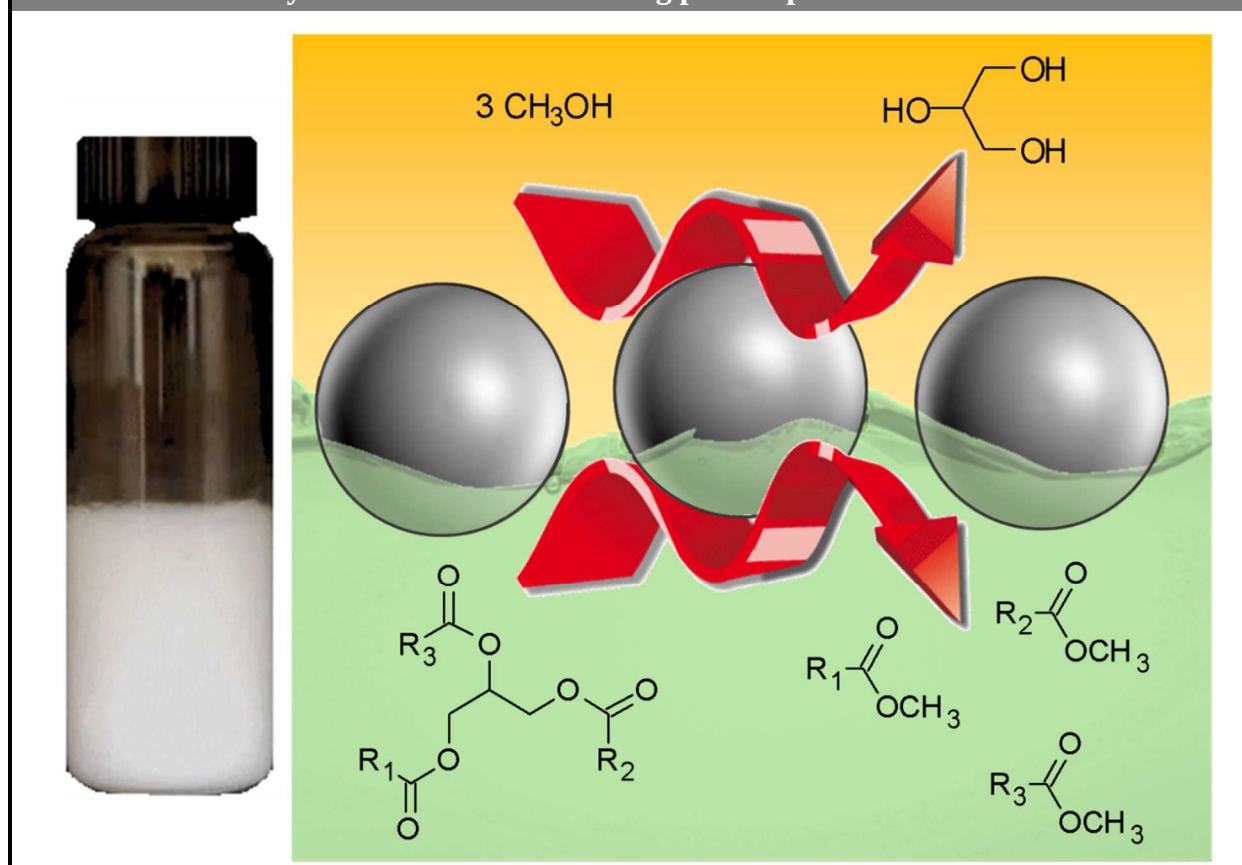
²⁶² a) X. Song, X. Fu, C. Zhang, W. Huang, Y. Zhu, J. Yang, Y. Zhang, *Catal. Lett.* **2012**, *142*, 869-874. b) J. Dhainaut, J.-P. Dacquin, A. F. Lee, K. Wilson, *Green Chem.* **2010**, *12*, 296-303. c) A. Drelinkiewicz, Z. Kalembe-Jaje, E. Lalik, R. Kosydar, *Fuel* **2014**, *116*, 760-771.

²⁶³ a) B. L. A. Prabhavathi Devi, T. Vijai Kumar Reddy, K. Vijaya Lakshmi, R.B.N. Prasad, *Bioresour. Technol.* **2014**, *153*, 370-373. b) B. Chang, Y. Tian, W. Shi, J. Liu, F. Xi, X. Dong, *RSC Adv.* **2013**, *3*, 20999-21006. c) D. R. Stellwagen, F. van der Klis, D. S. van Es, K. P. de Jong, J. H. Bitter, *ChemSusChem* **2013**, *6*, 1668-1672. d) S.-Y. Chen, S. Lao-ubol, T. Mochizuki, Y. Abe, M. Toba, Y. Yoshimura, *Bioresour. Technol.* **2014**, *157*, 346-350.

plusieurs avantages : *i*) présence de nanoparticules dans la région interfaciale, éventuellement dotées d'une activité catalytique, *ii*) présence de micro-domaines qui favorise énormément le transfert de masse, et *iii*) séparation rapide des trois phases (liquide/solide/liquide) par simple centrifugation ou filtration facilitant le recyclage du catalyseur. Compte tenu de tous ces avantages, les nanoparticules catalytiques et amphiphiles, capables de stabiliser les émulsions de Pickering, permettent l'obtention d'un système « PIC » qui améliore : *i*) la performance des systèmes catalytiques, *ii*) la séparation des phases et *iii*) l'aspect écologique du processus.

Ainsi, nous proposons de fonctionnaliser des nanoparticules de silice en greffant des chaînes alkyles inertes (C_3 , C_8 et C_{18}) et des résidus d'acide propylsulfonique actifs pour obtenir des nanoparticules possédant à la fois des propriétés amphiphiles et catalytiques. En présence de méthanol et d'huiles végétales, ces nanoparticules modifiées à base de silice pourraient s'adsorber à l'interface méthanol/huile et stabiliser des émulsions de Pickering. L'utilité et l'efficacité de telles émulsions comme milieux réactionnels seraient illustrées avec la transestérification catalytique d'huiles végétales en utilisant du méthanol dans des conditions douces et sans agitation (Figure 64).

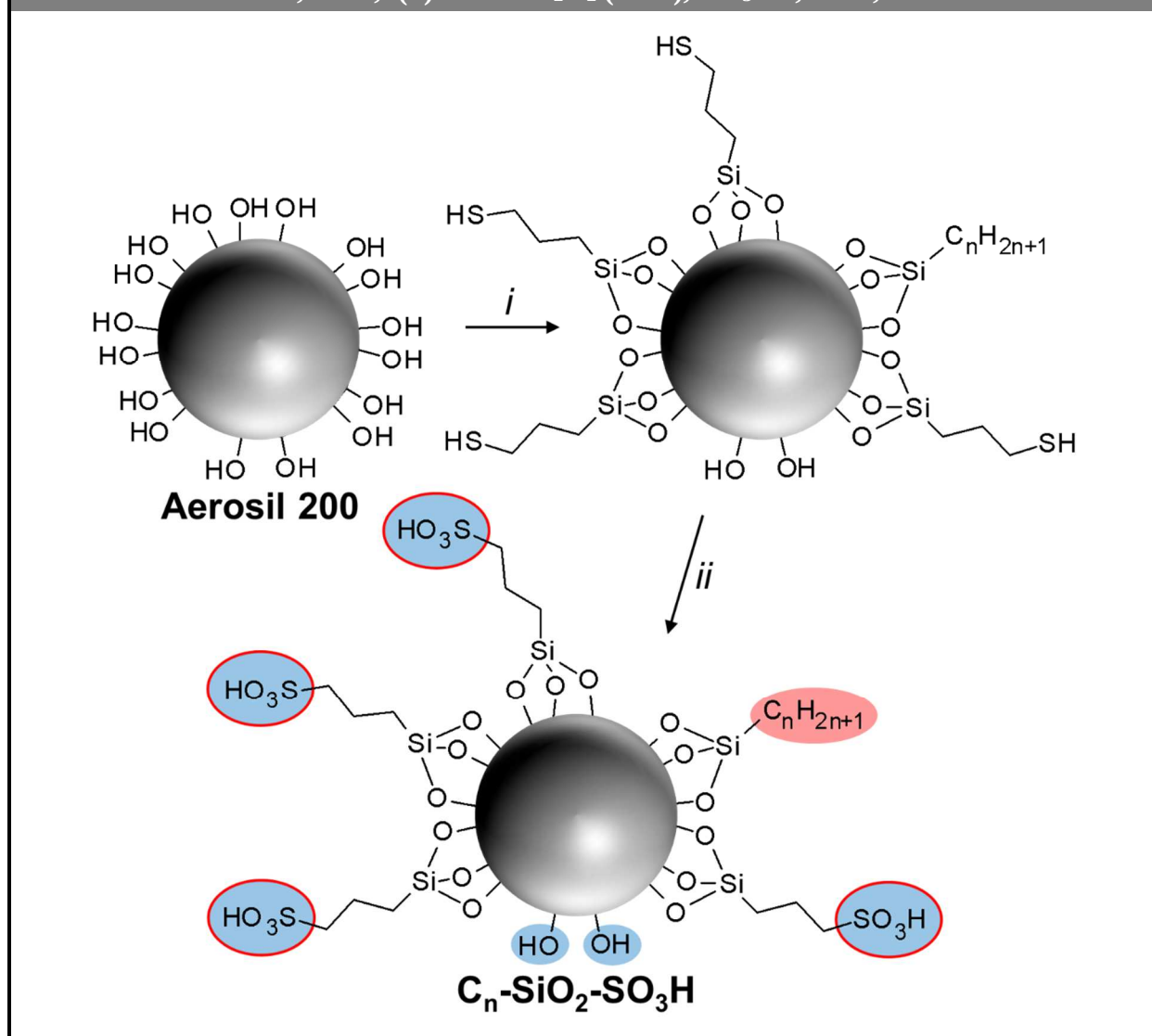
Figure 64. Vue macroscopique d'une émulsion de Pickering MeOH/huile végétale stabilisée par des nanoparticules modifiées à base de silice et représentation schématique de la catalyse interfaciale de Pickering pour la production de biodiesel.



3.1.1.2- Résultats actuels

Cette étude, réalisée par Bingyu Yang (doctorante), est en voie d'achèvement. Les résultats obtenus, jusqu'à présent, sont très encourageants. En effet, la synthèse des nanoparticules de silice modifiées (C_n -SiO₂-SO₃H avec $n = 3, 8$ ou 18) a pu être réalisée sans problème (Figure 65).

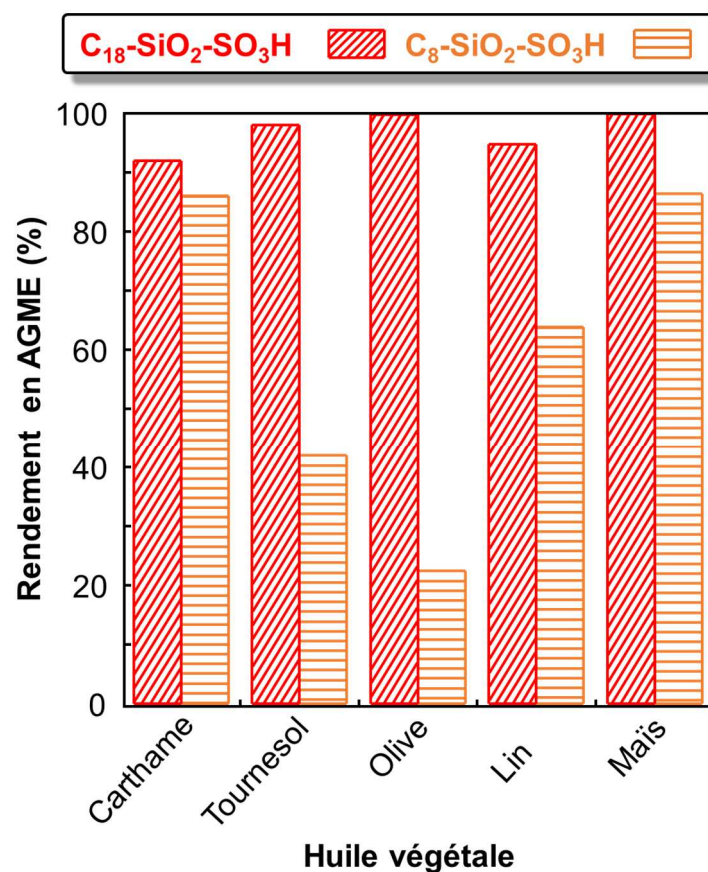
Figure 65. Illustration schématique de la synthèse de nanoparticules, C_n -SiO₂-SO₃H ($n = 3, 8$ ou 18) : (i) 1 g d'Aerosil® 200, 4 mmol d'alkyltriméthoxysilane (alkyle = propyle, octyle ou octadécyle), 16 mmol (3-mercaptopropyl)triméthoxysilane, H₂O/EtOH, pH 9,6, reflux, 24 h ; (ii) 60 mL H₂O₂ (50%), CH₃CN, 40°C, 24 h.



Ces nanoparticules (3,7 % en poids) forment des émulsions de Pickering en présence de méthanol (1,5 mL) et d'huiles végétales (carthame, tournesol, olive, maïs, lin ; 1,5 mL) après agitation à 11500 tr/min durant 60 s. A partir de nos résultats physico-chimiques, il est clair qu'un équilibre optimal entre les groupes fonctionnels de surface inertes et actifs est atteint avec

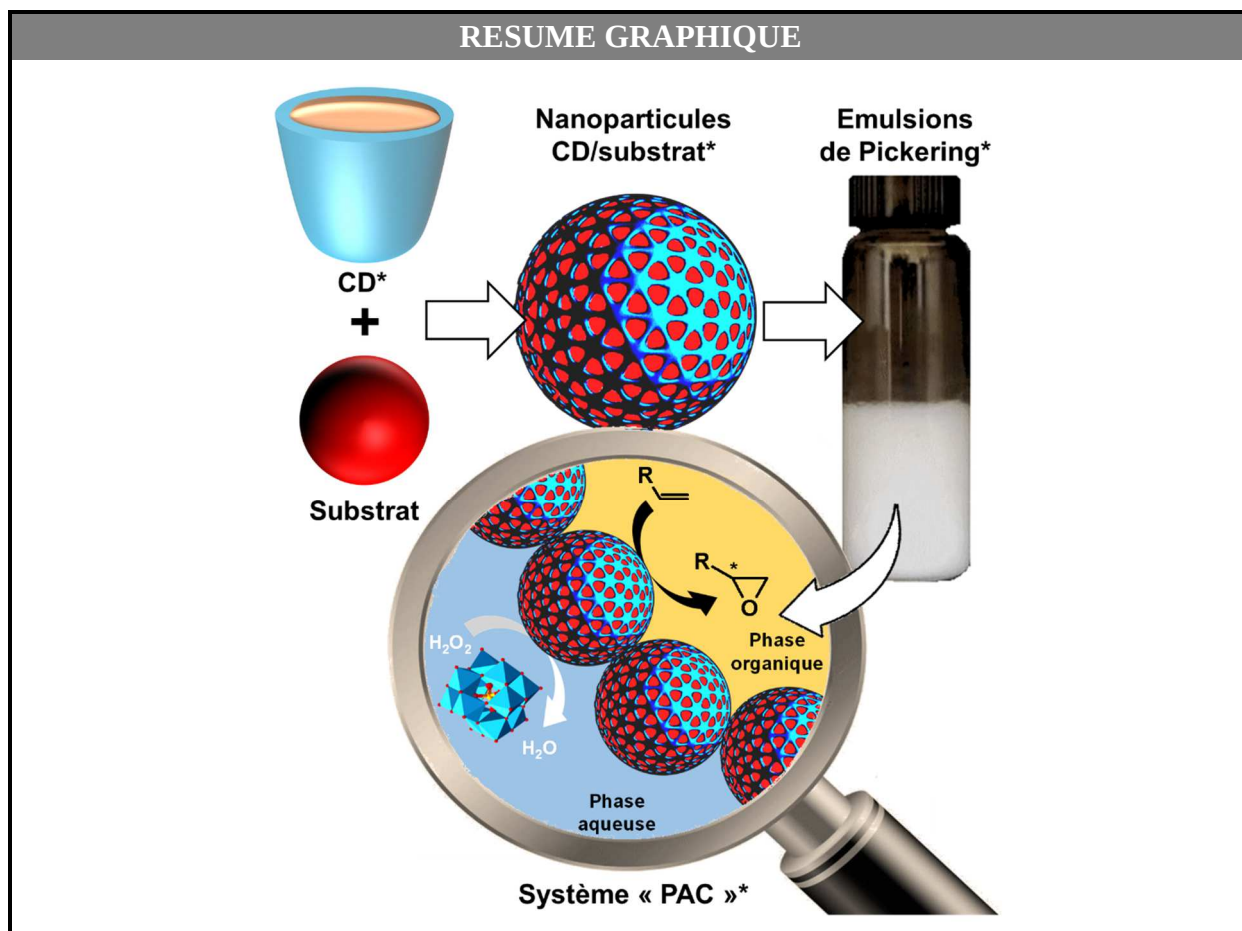
les nanoparticules de $C_{18}\text{-SiO}_2\text{-SO}_3\text{H}$ présentant un rapport molaire $C_n:\text{SO}_3\text{H} = 54:46$ et avec un degré de greffage de 48%. Dans des conditions réactionnelles optimales, de tels systèmes simples sont particulièrement efficaces pour la production de biodiesel avec d'excellentes activités catalytiques : la conversion des TGs est plus élevée que 92% à 90°C après 12 h pour les nanoparticules de $C_{18}\text{-SiO}_2\text{-SO}_3\text{H}$ (Figure 66). Notons que les nanoparticules de $C_8\text{-SiO}_2\text{-SO}_3\text{H}$ ($C_n:\text{SO}_3\text{H} = 22:78$ avec un degré de greffage de 83%) sont beaucoup moins efficaces en raison d'une stabilité moindre des émulsions MeOH/huile végétale.

Figure 66. Rendement des esters méthyliques d'acides gras (AGME) obtenus pour la transestérification de diverses huiles végétales dans des émulsions de Pickering MeOH/huile végétale stabilisées par les nanoparticules de C_8 ou $C_{18}\text{-SiO}_2\text{-SO}_3\text{H}$ (1,5 ml de MeOH, 1,5 ml d'huile végétale, 3,7% en de nanoparticules, 90°C, 12 h).



En outre, le système catalytique n'est pas désactivé par la présence d'acides gras libres dans la matière première brute et les nanoparticules peuvent être utilisées à plusieurs reprises sans perte d'activité. De plus, ce système combine les avantages de la catalyse hétérogène (activité élevée, séparation de phase simple, réutilisation du catalyseur) et de la chimie « verte » (réaction catalytique sans solvant, conditions douces de température, pas d'agitation pendant la réaction, utilisation de matières premières renouvelables).

3.1.2- Système « PAC » à interface chirale

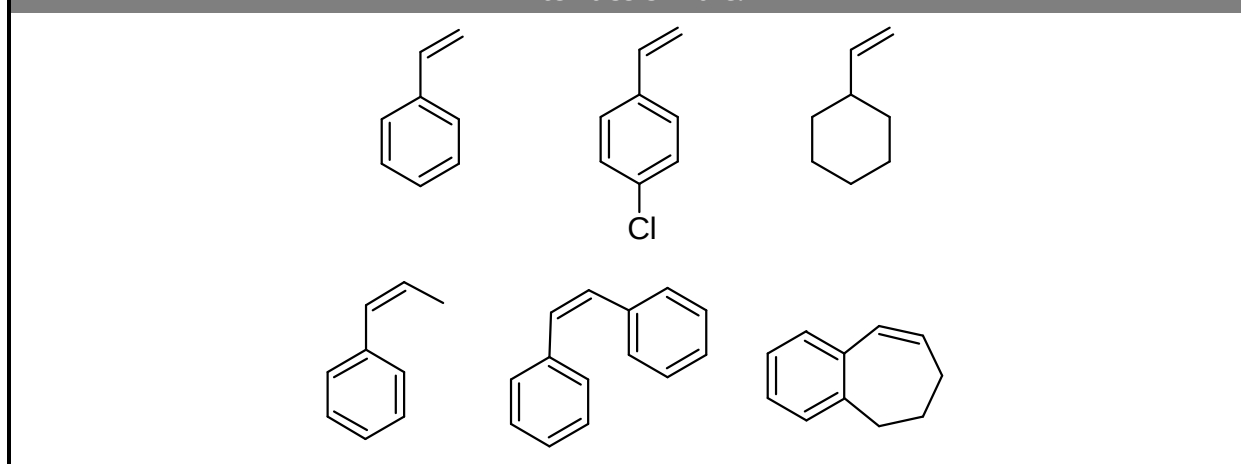


L'utilisation du système « PAC » basé sur l'auto-assemblage séquentiel des CDs en présence d'huile, peut laisser entrevoir la possibilité d'une induction asymétrique. Comme, les cyclodextrines natives sont des entités chirales ($[\alpha]_D = 150, 162$ et 177 pour l' α -, la β - et la γ -CD, respectivement), les complexes d'inclusion CD/huile formés sont également chiraux. Il en résulte donc la formation de nanoparticules (ou de nano-cristaux) chiraux. Après émulsification, l'interface, stabilisée par les nanoparticules (ou les nano-cristaux) devient dès lors chirale. L'idée, ici, est d'utiliser l'interface comme une zone organisée afin d'obtenir une induction asymétrique. Si une propagation de la chiralité, inhérente à la nature de l'interface, est observée au niveau du substrat, la possibilité d'une induction asymétrique devient alors envisageable. Il s'agit alors d'un cas de chiralité péristatique, c'est-à-dire induite par l'environnement chiral (peristasis = environnement).²⁶⁴ Cependant, cette induction asymétrique doit être très faible car il

²⁶⁴ a) K. Mislow, M. Raban, "Stereoisomeric Relationships of Groups in Molecules" in *Topics in Stereochemistry Vol. 1*, N. L. Allinger, E. L. Eliel, Eds. John Wiley & Sons, Hoboken, Etats-Unis, **1967**, pp. 1-38. b) E. Graf, R. Graff, M. W. Hosseini, C. Huguenard, F. Taulelle, *Chem. Commun.* **1997**, 1459-1460. c) C. Huguenard, F. Taulelle, E. Graf, M.W. Hosseini, *J. Chim. Phys.* **1998**, 95, 341-349. d) E. Graf, M. W. Hosseini, *Coord. Chem. Rev.* **1998**, 178-180, 1193-1209.

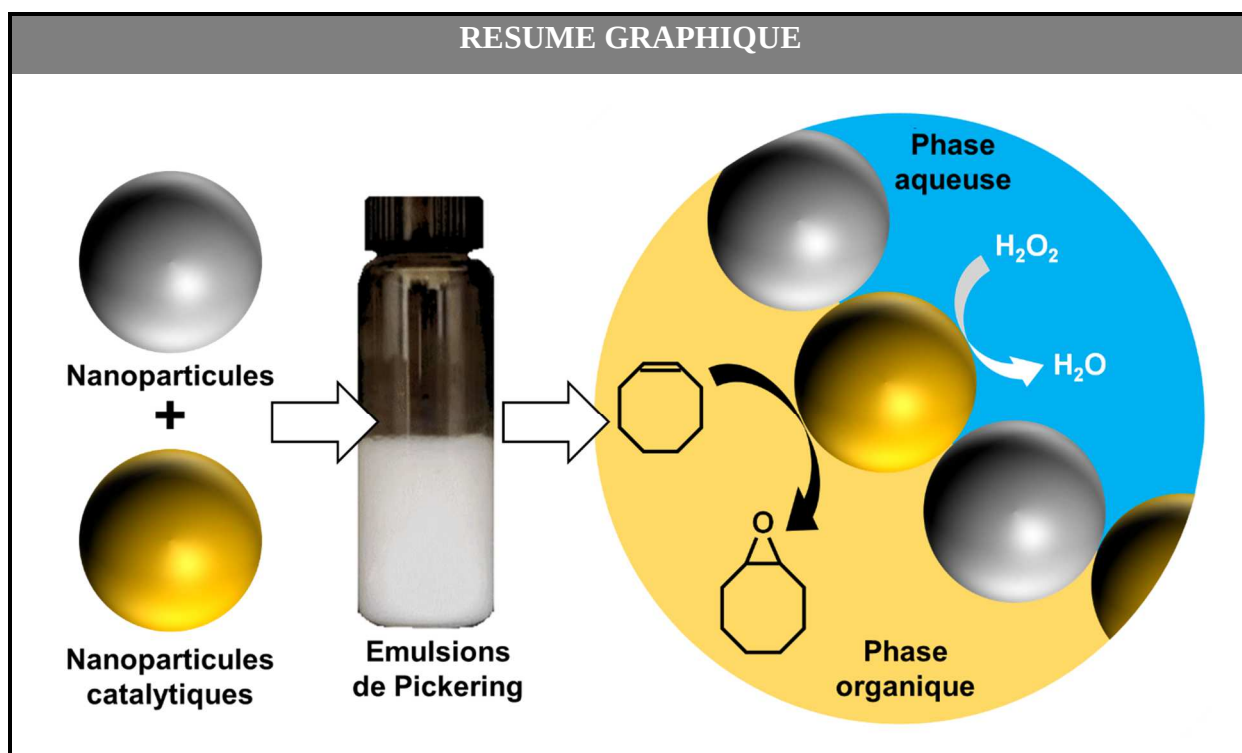
n'existe probablement aucune interaction spécifique entre le substrat et les particules chirales, mais cela mérite d'être tenté d'autant plus que le système est déjà connu à la fois sur le plan physicochimique et sur le plan catalytique (voir précédemment). Quelques exemples de substrats possibles sont illustrés dans la Figure 67.

Figure 67. Substrats permettant une époxydation catalytique dans un système « PAC » à interface chirale.



A la vue de leurs structures moléculaires, ces substrats peuvent probablement former des complexes d'inclusion insolubles permettant ainsi de stabiliser des émulsions de Pickering en présence de la β -CD (voir précédemment).

3.1.3- Système « PIC » à particules mixtes



3.1.3.1- Problématique et bibliographie sommaire

Le système « PIC », à base de nanoparticules de $[C_{12}]_3[PW_{12}O_{40}]$, semble idéal pour réaliser des oxydations catalytiques. Malheureusement, il nécessite une quantité de nanoparticules relativement importante afin de stabiliser l'émulsion (1,7% en poids). On pourrait alors imaginer utiliser un mélange de particules dont seule une partie posséderait à la fois une activité émulsifiante et catalytique. Un tel système permettrait ainsi de réduire la quantité de catalyseur tout en gardant l'émulsion qui est essentielle au bon déroulement de la réaction. Au courant de la dernière décennie, il a été montré que la formation d'émulsions de Pickering à l'aide d'un mélange de particules était tout à fait possible. Cependant, la littérature est très succincte.

En 2010, Wang *et al.* ont rapporté qu'un mélange de particules de silice (30 nm, 470 nm et 2 μ m) et de calcite (2 μ m) permet la stabilisation d'émulsions.²⁶⁵ Notons que le potentiel ζ des particules est sensiblement le même (-38 mV pour les silices et -31,9 mV pour la calcite). Les auteurs ont évalué les effets de la teneur et de la taille des particules de silice sur la stabilité et la taille des gouttelettes des émulsions H/E résultantes. L'augmentation de la teneur en silice dans les particules mélangées diminue la taille des gouttelettes mais elle entraîne également une diminution de la stabilité des émulsions. Les auteurs font remarquer que les particules de silice de grande taille (2 μ m) ont eu plus d'influence sur la stabilité des émulsions, tandis que les plus petites (30 nm) ont eu plus d'influence sur la taille des gouttelettes. Les particules de silice de taille moyenne (470 nm) ont logiquement un comportement intermédiaire entre ces deux extrêmes. La rationalisation de ce comportement est pour le moins peu exhaustive : les auteurs attribuant l'effet des particules de silice sur les émulsions à leur comportement d'adsorption aux interfaces huile/eau qui crée alors une compétition avec l'adsorption des particules de calcite. Cependant, on peut proposer une interprétation plus fine. En effet, les particules de calcite, qui possèdent un large diamètre (2 μ m), ne permettent déjà pas d'avoir une stabilité à long terme (seulement 30 jours) et le diamètre moyen des gouttelettes est par ailleurs assez élevé (60 μ m). On peut comprendre que la stabilisation de telles gouttelettes à l'aide de ces particules ne soit pas très efficace. En effet, plus les particules sont grosses plus facile est la désorption et moins l'émulsion est stable (voir l'équation 4). On peut alors supposer que les petites particules de silice viennent s'intercaler au niveau de l'interface entre les grosses particules de calcite diminuant ainsi la taille des gouttelettes. En effet, la stabilité d'une émulsion n'est que de 6 h après l'emploi d'un mélange contenant 15% de silice (2 μ m) et 85%

²⁶⁵ S. Wang, Y. He, Y. Zou, *Particuology* **2010**, 8, 390-393.

de calcite (2 μm) alors qu'elle atteint 4 jours lors de l'emploi, dans les mêmes proportions, de silice (30 nm). Les tailles moyennes des gouttelettes dans ces deux émulsions sont d'environ 32 μm et 20 μm , respectivement. Cependant, bien que la taille des gouttelettes soit réduite, la durée de vie de ces émulsions à base d'un mélange silice/calcite est toujours très inférieure à celle stabilisée par la calcite seule. On pourrait alors supposer que la désorption de la calcite, en raison de la compétition avec la silice au niveau de l'interface, vient créer des forces attractives (déplétion) facilitant la désorption de la silice et entraînant la déstabilisation rapide de l'émulsion. Au cours des dernières années, Nallamilli et collaborateurs ont utilisé des particules de polystyrène chargées positivement et négativement afin d'obtenir des émulsions de Pickering.²⁶⁶ Ces particules possèdent soit des groupes sulfate soit des groupes amidine sur leurs surfaces. Les deux types de particules utilisées ont un diamètre moyen identique (500 nm) et les valeurs de potentiel ζ sont parfaitement opposées (+ 68,9 et -68,1 mV). En présence d'eau et de *n*-décane et après émulsification, des émulsions de Pickering sont obtenues pour des fractions de particules positives, Φ_P , comprises entre 0,013 à 0,980 (la concentration totale de particules dans chaque système est gardée constante). Les particules chargées négativement ou positivement ($\Phi_P = 0$ ou 1) ne forment pas d'émulsions. En effet, lorsque des particules fortement chargées se rapprochent d'une interface eau/huile cela engendre la création d'une barrière d'énergie répulsive empêchant tout phénomène d'adsorption.²⁶⁷ La taille minimale des gouttelettes est observée pour $\Phi_P = 0,333$ (80 μm). Notons que des tailles proches de 1,5 mm sont observées pour des compositions extrêmes. Il existe donc une composition particulière du mélange qui permet d'obtenir une taille de gouttelettes optimale (phénomène de synergie). Les auteurs supposent que ces particules forment des agrégats stables. Ces agrégats agissent comme des agents stabilisants efficaces. Dernièrement, des particules de polystyrène (500 nm) ayant des charges opposées (-90 et +55 mV) ont été utilisées afin de former des émulsions de Pickering présentant une excellente stabilité à long terme.²⁶⁸ Les résultats montrent que la composition de particules mixtes a une grande influence sur les propriétés des émulsions obtenues. Ainsi, les émulsions les plus stables ont été obtenues pour $\Phi_P = 0,5$. Cette composition fournissant, en solution aqueuse, de larges agrégats de faible potentiel zêta (-19 mV), tandis que de petits agrégats fortement chargés sont observés pour les compositions extrêmes inaptes à stabiliser des émulsions ($\Phi_P = 0$ ou 1). Il est à noter que les auteurs soulignent que les effets

²⁶⁶ T. Nallamilli, E. Mani, M. G. Basavaraj, *Langmuir* **2014**, 30, 9336-9345.

²⁶⁷ H. Wang, V. Singh, S. H. Behrens, *J. Phys. Chem. Lett.* **2012**, 3, 2986-2990.

²⁶⁸ T. Nallamilli, B. P. Binks, E. Mani, M. G. Basavaraj, *Langmuir* **2015**, 31, 11200-11208.

de paramètres tels que le rapport huile/eau et le pH influencent fortement à la fois l'agrégation des particules et les propriétés de l'émulsion.

A la vue de ces trois références, on peut tenter de dresser le portrait-robot des particules qui, en mélange, permettraient l'obtention d'émulsions de Pickering avec une éventuelle synergie en matière de taille de gouttelettes et de stabilité. En effet, les particules doivent être de taille identique et suffisamment petite pour assurer un ancrage maximal au niveau de l'interface. De plus, les particules doivent être chargées de manière opposée mais la charge ne doit pas être trop forte pour créer une barrière d'énergie répulsive empêchant tout phénomène d'adsorption. Ainsi nos nanoparticules de $[C_{12}]_3[PW_{12}O_{40}]$, qui possèdent un diamètre de 35 nm et un potentiel ζ de -37,3 mV, nécessiteraient l'usage, dans la mesure du possible, de co-particules de 35 nm et de potentiel ζ d'environ +37 mV. Cependant, à la lecture des deux dernières publications, l'étape essentielle pour obtenir une synergie de stabilisation semble être les interactions opérant entre les particules permettant de « verrouiller » les particules au niveau de l'interface. Ainsi l'utilisation de particules ayant des charges opposées ne constituerait qu'un exemple particulier permettant d'obtenir des émulsions de Pickering stables. Dans notre cas, les nanoparticules de $[C_{12}]_3[PW_{12}O_{40}]$ sont capables de fusionner à l'interface eau/toluène (voir Figure 36). Cette fusion, provenant de la libération des chaînes alkyles lors de la pénétration du toluène au sein de la structure lamellaire des nanoparticules. Ainsi, on pourrait imaginer que l'utilisation de nanoparticules de silice rendues hydrophobe par le greffage de chaînes alkyles serait en mesure d'interagir avec les nanoparticules de $[C_{12}]_3[PW_{12}O_{40}]$ conduisant ainsi à des émulsions de Pickering plus fines et plus stables. La structure de ces émulsions dépendra donc des interactions entre ces deux particules mais également de la taille et de la forme des agrégats obtenus. L'utilisation d'un système mixte de particules, comme levier de contrôle des propriétés des émulsions de Pickering, se révélera probablement très utile dans la conception de nouveaux systèmes catalytiques de type « PIC » aux propriétés ajustables. Il permettra également de réduire la quantité de catalyseur présent dans le système.

3.1.3.2- Méthodologie

La méthodologie proposée repose sur trois étapes successives : *i*) les investigations physicochimiques, *ii*) l'évaluation catalytique du système pour l'époxydation du cyclooctène (substrat modèle) et *iii*) l'extension à d'autres substrats et à d'autres réactions d'oxydation.

La première étape nécessitera, dans un premier temps, la synthèse de nanoparticules de silice rendues hydrophobe par l'introduction de chaînes alkyles (différente longueur de chaînes et des

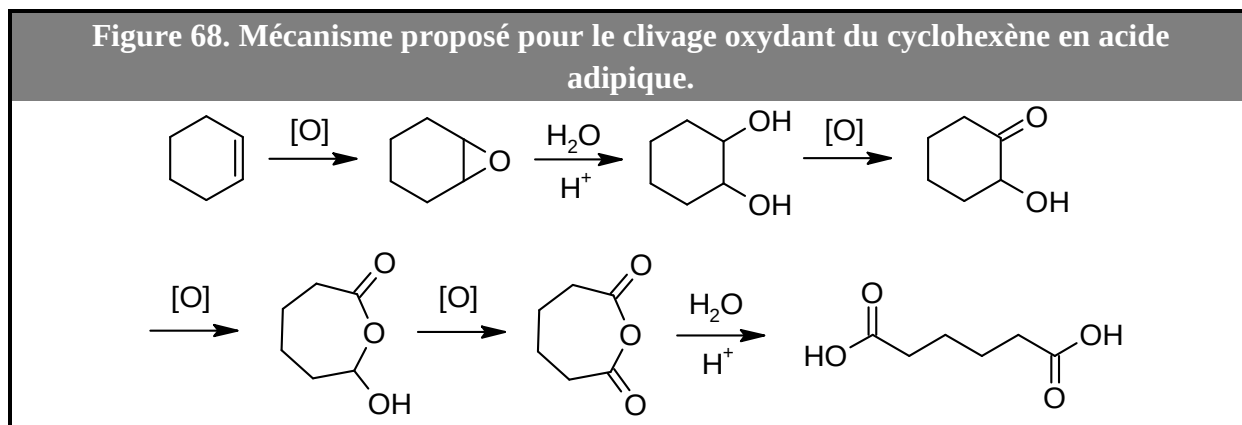
silices de différentes tailles seront utilisées). Les propriétés d'agrégation de ces nanoparticules en présence des particules catalytiques de $[C_{12}]_3[PW_{12}O_{40}]$ seront étudiées. Les nanoparticules seront ensuite émulsionnées en présence d'eau et d'huile afin d'obtenir des émulsions de Pickering. L'influence de la nature de l'huile, de la vitesse d'agitation, du temps d'émulsification, du rapport eau/huile sera étudiée. A l'aide de meilleures conditions trouvées, les diagrammes de phase des systèmes ternaires (particules/eau/huile) seront tracés afin de connaître les compositions permettant d'obtenir des émulsions totales. Une étude physicochimique plus poussée sera réalisée dans l'optique d'obtenir le meilleur compromis entre la stabilité (Turbiscan®), la viscosité (rhéomètre) et la taille des gouttelettes (microscope optique et analyse statistique). Finalement, une tentative de corrélation entre les capacités d'assemblages des particules et la stabilité des émulsions sera recherchée afin de comprendre la nature exacte de la stabilisation.

Dans une deuxième étape, les performances catalytiques de notre système seront étudiées en utilisant le cyclooctène comme substrat modèle en raison de sa facilité à subir une époxydation en présence de peroxyde d'hydrogène et des nanoparticules de $[C_{12}]_3[PW_{12}O_{40}]$ (voir précédemment). Les paramètres ordinaires influençant la réaction seront étudiés (effet de la quantité de catalyseur, de l'agitation, de la température, *etc.*).

La dernière partie sera consacrée à l'extension du système pour réaliser l'époxydation d'autres substrats (cyclohexène, limonène, oct-1-ène, *etc.*). D'autres réactions d'oxydation impliquant du peroxyde d'hydrogène (oxydation des sulfures, oxydation des alcools, clivage oxydant des oléfines, *etc.*) seront également tentées. Notons que le clivage oxydant, à l'aide du peroxyde d'hydrogène, est particulièrement intéressant dans le contexte de la chimie « verte » car il permet, à partir du cyclohexène, d'obtenir de l'acide adipique utilisé dans la fabrication du nylon, et plus généralement pour la synthèse des polyamides.²⁶⁹ Cette transformation pourrait être effectuée par l'utilisation d'un mélange de particules catalytiques dont l'une possède un caractère acide et l'autre un caractère oxydant. Bien évidemment, un tel système pourrait permettre l'obtention d'un phénomène de synergie d'action. En effet, le mécanisme généralement proposé pour l'oxydation du cyclohexène en acide adipique comprend les étapes suivantes : i) conversion du cyclohexène en 1,2-époxydicyclohexane, ii) formation du 1,2-cyclohexanediol par hydrolyse, iii) oxydation successive du diol en 2-hydroxycyclohexan-1-one

²⁶⁹ a) I. Vural-Gursel, Q. Wang, T. Noel, V. Hessel, J. T. Tinge, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2013**, 52, 7827-7835. b) Q. Wang, I. Vural Gürsel, M. Shang, V. Hessel, *Chem. Eng. J.* **2013**, 234, 300-311. c) I. Quesada Peñate, G. Lesage, P. Cognet, M. Poux, *Chem. Eng. J.* **2012**, 200-202, 357-364. d) Y. Wen, X. Wang, H. Wei, B. Li, P. Jina, L. Li, *Green Chem.* **2012**, 14, 2868-2875.

puis en 6-hydroxy-6-hexanolactone, iv) formation de l'anhydride adipique, v) ouverture du cycle en milieu acide pour produire de l'acide adipique (Figure 68).

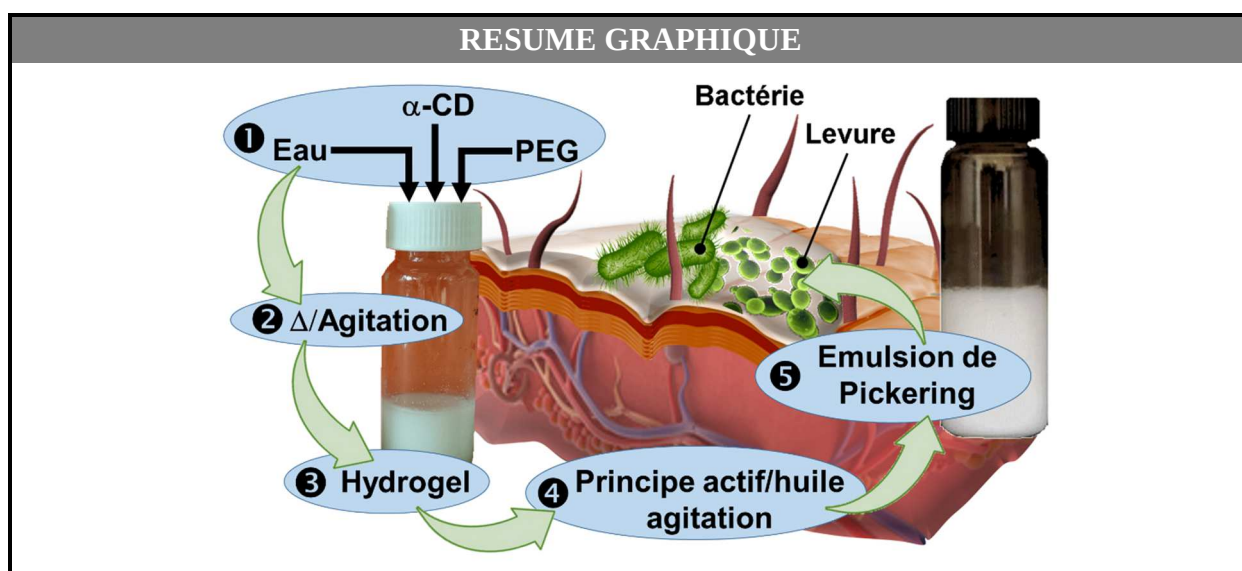


3.1.3.3- Résultats attendus

Le projet visant à améliorer les connaissances dans les domaines des émulsions de Pickering, formées à partir de mélange de particules, en relation étroite avec la catalyse d'oxydation « verte », les principaux objectifs et résultats attendus seront les suivants : i) d'obtenir des émulsions Pickering stabilisées par des mélanges de particules, ii) de comprendre la relation entre leur capacité d'interaction et les propriétés physicochimique de l'émulsion, iii) de contrôler la nature de ces interactions afin de maîtriser totalement les propriétés des émulsions résultantes, iv) d'évaluer les possibilité d'applications en catalyse d'oxydation de ces systèmes.

3.2- Formulations pharmaceutiques

3.2.1- Système « PADD » à base de PEG et d' α -CD (projet en cours)



3.2.1.1- Problématique et bibliographie sommaire

Comme mentionné précédemment, les émulsions sont utilisées pour l'injection de substances pharmaceutiques, de substituts du sang et peuvent également être utilisées en chimiothérapie.²⁷⁰ Il est à noter que des émulsions administrées par voie intraveineuse sont utilisées pour apporter de l'huile à haute teneur en calories à des patients gravement affaiblis (administration parentérale). En effet, les émulsions lipidiques injectables sont utilisées cliniquement comme source d'énergie pour fournir des acides gras essentiels et des vitamines.²⁷¹ En outre, les adjuvants immunologiques, administrés conjointement avec un antigène, sont des composants essentiels des vaccins expérimentaux et autorisés pour stimuler ou renforcer le système immunitaire car l'administration d'un antigène seul est bien souvent insuffisante.²⁷² Les émulsions peuvent alors être utilisées pour augmenter l'absorption de l'antigène et des adjuvants immunologiques dans les cellules.²⁷³ Cependant, en l'absence d'agent(s) émulsifiant(s), les émulsions sont intrinsèquement instables et, par conséquent, ne tendent pas à se former spontanément. En effet, l'apport d'énergie (agitation, homogénéisation ou exposition aux ultrasons) est nécessaire pour former une émulsion. En conséquence, toutes les émulsions sont des mélanges thermodynamiquement instables et ne présentent qu'une stabilité cinétique (à l'exception des microémulsions qui sont thermodynamiquement stables) : il se produit donc une démixion de phase au fil du temps. Afin d'augmenter la stabilité cinétique des émulsions, des tensioactifs sont ajoutés. Comme ces émulsifiants ont tendance à être situés à l'interface eau/huile, la tension interfaciale est réduite et une miscibilité macroscopique des deux phases est observée. De nombreux émulsifiants peuvent être utilisés pour formuler des émulsions.

Les tensioactifs moléculaires, y compris les alcools gras (naturels, partiellement ou totalement synthétiques), sont habituellement utilisés pour la stabilisation des émulsions. Par exemple, le stéarate de macrogol, les glycérides de macrogol ou d'autres dérivés de macrogol sont classiquement utilisés dans de nombreuses formulations. Leurs propriétés physico-chimiques (par exemple, la concentration micellaire critique) peuvent être facilement contrôlées par le nombre de fragments d'oxyde d'éthylène. Cependant, certains inconvénients peuvent être soulignés : i) ils augmentent l'impact environnemental et l'empreinte carbone des formulations les utilisant, ii) ils sont parfois nocifs pour l'environnement en particulier pour les organismes

²⁷⁰ M. Chappat, *Colloid Surf. A* **1994**, 91, 57-77.

²⁷¹ L. W. Kinsell, G. C. Cochrane M. A Coelho. G. M. Fukayama *Calif. Med.* **1954**, 81, 218-220.

²⁷² V. E. Schijns, M. Strioga, S. Ascarateil, *Curr. Protoc. Immunol.* **2014**, 106, 2.18.1-2.18.7.

²⁷³ N. Garçon, G. Leroux-Roels, W.-F. Cheng, *Perspectives in Vaccinology* **2011**, 1, 89-113.

aquatiques, *iii*) ils sont partiellement biodégradables, *iv*) ils ont des effets secondaires potentiels sur le corps humain (urticaire de contact), *v*) ils sont généralement utilisés en mélange conduisant ainsi à une augmentation de la toxicité ou de la sensibilité en raison de dommages cumulatifs, *vi*) une véritable déstabilisation se produit avec le temps (par exemple, la coalescence ultime). Sur la base de ces observations, les tensioactifs moléculaires ne sont clairement pas compatibles avec le concept de chimie « verte » étendu à la pharmacie.

Heureusement, les émulsions peuvent également être stabilisées par l'accumulation de particules au niveau de l'interface huile/eau : on parle alors de stabilisation de Pickering.²⁷⁴ Les particules communes utilisées pour stabiliser ces émulsions sont la silice, l'hydroxyde de magnésium, l'hydroxyde d'aluminium, la bentonite, les argiles, le carbonate de calcium, le dioxyde de titane, *etc.* Les émulsions Pickering possèdent un certain nombre d'avantages par rapport aux systèmes de distribution actuels à base de tensioactifs : elles présentent notamment une meilleure résistance à la coalescence (coalescence limitée), elles ont une meilleure « biocompatibilité » et elles sont globalement plus respectueuses de l'environnement. Cependant, les risques pour la santé humaine de ces nanoparticules ne sont pas totalement clairs. Evidemment, la stabilisation de Pickering n'est pas limitée aux nanoparticules inorganiques. Par exemple, de nombreux colloïdes alimentaires sont stabilisés par la présence de matériaux particuliers biosourcés.²⁷⁵ L'utilisation des CDs natives, nous a ainsi permis de formuler des émulsions plus « vertes » permettant de délivrer un antifongique (voir ci-dessus).

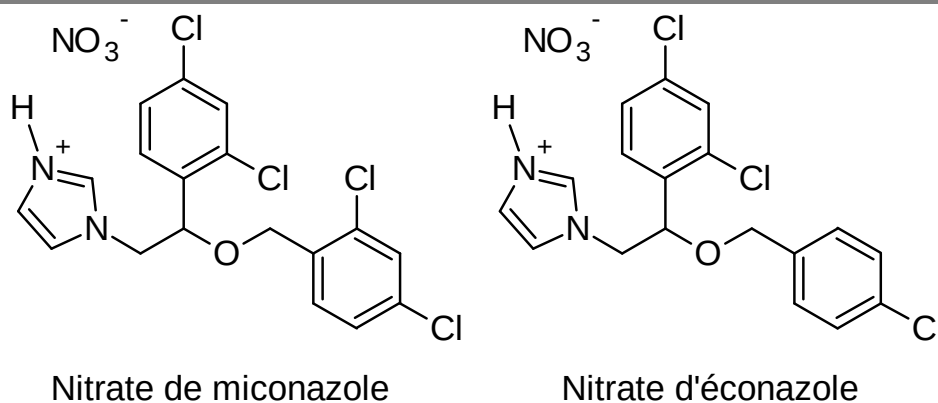
Ces émulsions, stabilisées par des CDs natives, présentent des avantages indéniables dans le contexte de la pharmacie « vertes » : *i*) particules auto-assemblées *in situ*, *ii*) adaptabilité des particules au milieu, *iii*) biocompatible, *iv*) éco-compatible, *v*) particules biosourcées, *vi*) absence de tensioactifs ou de nanoparticules inorganiques. Cependant, quelques inconvénients restent problématiques. En effet, en plus de la viscosité relativement importante de ces systèmes, il existe un phénomène de compétition entre la complexation de l'huile, qui conduit à la formation de particules nanométriques mal définies capables de stabiliser les émulsions H/E, et la complexation du principe actif hydrophobe. Ce phénomène de complexation peut alors engendrer une perte de l'activité fongicide. Ce comportement a été mis en évidence avec les émulsions stabilisées par la γ -CD. En effet, l'activité biologique (antifongique) observée se trouve limitée en raison de l'encapsulation du principe actif (nitrate d'éconazole) à l'intérieur de la γ -CD (voir précédemment).

²⁷⁴ B. P. Binks, *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* **2002**, 7, 21-41.

²⁷⁵ C. C. Berton-Carabin, K. Schroën, *Annu. Rev. Food Sci. Technol.* **2015**, 6, 263-97.

Dans l'espoir de réduire ce phénomène de complexation, les travaux de Potier et collaborateurs, dont la seule application est présentement l'hydroformylation des oléfines grasses, peuvent servir de source d'inspiration.²⁷⁶ Dans ce système, les auteurs utilisent la formation d'un hydrogel formé à partir de la formation d'un pseudorotaxane résultant de la complexation d'un polyéthylène glycol (PEG) par l' α -CD. Cet hydrogel, mis en présence d'huile, permet, après agitation, la formation d'émulsions de Pickering. Comme l'hydrogel est formé préalablement et que l' α -CD montre une affinité réduite avec les antifongiques de la classe des imidazoles (en comparaison avec la β -CD), un tel système permet de minimiser au maximum les interactions entre la CD et le principe actif. Les principes actifs qui ont été sélectionnés sont le nitrate de miconazole et le nitrate d'éconazole en raison de leur utilisation dans des formulations commercialisées : Micatin crème (nitrate de miconazole : 2%) et Pévaryl émulsion fluide (nitrate d'éconazole : 1%). Les structures de ces deux sels sont présentées dans la Figure 69. Par rapport à ces formulations, notre système permet de supprimer l'utilisation des tensioactifs pour l'obtention d'émulsions (voir ci-dessus). Dans tous les cas, nos systèmes présenteraient un nombre d'ingrédients moindre que dans les formules actuellement commercialisées.

Figure 69. Structures moléculaires du nitrate de miconazole et du nitrate d'éconazole.



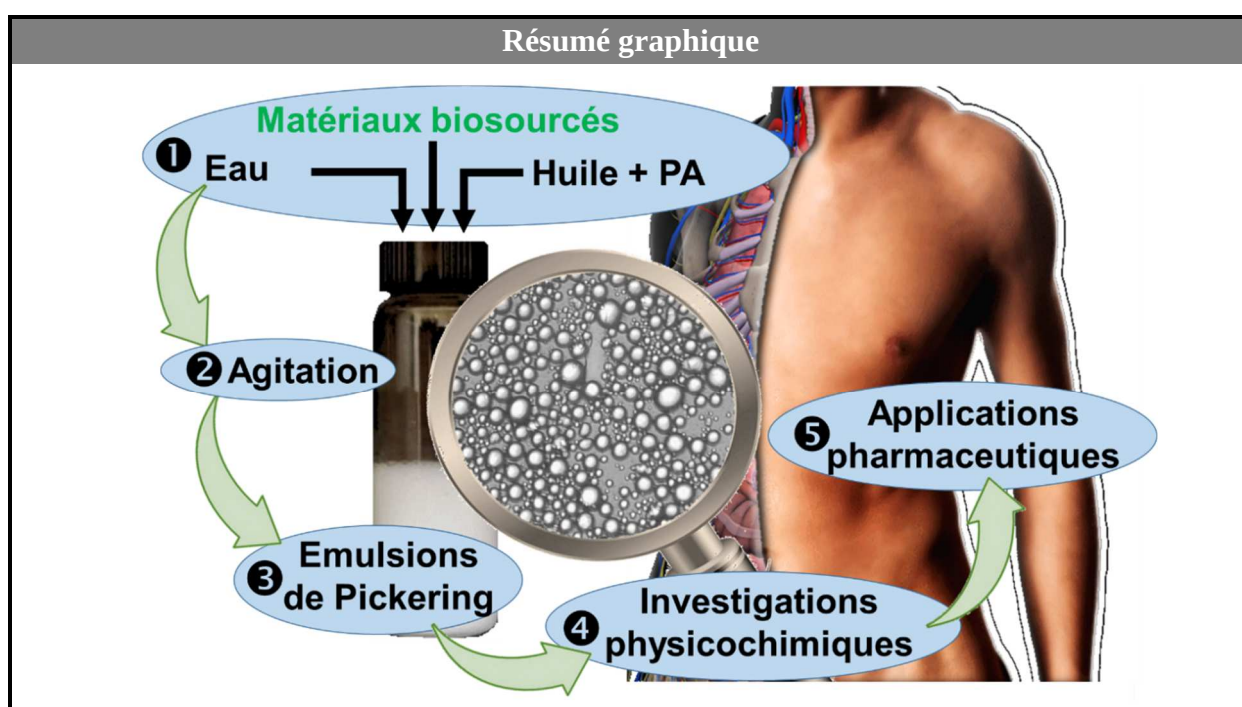
3.2.1.2- Résultats actuels

La partie physicochimique de cette étude a fait l'objet des stages de Martin Recher et de Marjorie Pageot (stagiaires de Master). Des émulsions de Pickering chargées avec 1% et 2% de principe actif ont été obtenues. Ces émulsions sont extrêmement monodisperses et les diamètres médians des gouttelettes sont réduits d'un facteur deux en comparaison des formulations

²⁷⁶ J. Potier, S. Menuel, M.-H. Chambrier, L. Burylo, J.-F. Blach, P. Woisel, E. Monflier, F. Hapiot, *ACS Catal.* **2013**, 3, 1618-1621.

actuellement commercialisées ($\varnothing_m = 5 \mu m$). Les pH de ces émulsions ($\approx 4,5$) sont très similaires aux émulsions commerciales ($\approx 4,0$) et respectent le pH physiologique de la peau (entre 4,0 et 7,0). Ces émulsions sont globalement stables à 37°C. Les viscosités sont identiques aux crèmes actuellement commercialisées (Micatin et génériques) mais supérieure aux émulsions fluides (Pévaryl et génériques). Cependant, les viscosités sont inférieures à 2 Pa.s pour des taux de cisaillement compris entre 100 et 1000 s^{-1} , elles restent donc appropriées pour des applications topiques. Les activités antifongiques et antimicrobiennes de ces émulsions de Pickering sont en cours de réalisation.

3.2.2- Extension du système « PADD »



3.2.2.1- Problématique et bibliographie sommaire

Comme décrit dans la section précédente, les CDs présentent un intérêt dans le but d'obtenir des formulations pharmaceutiques « vertes ». Cependant, d'autres « particules », biocompatibles et dérivées de matières premières issues de la biomasse, peuvent être utilisées pour stabiliser les émulsions de Pickering comme, par exemple, l'amidon,²⁷⁷ la cellulose,²⁷⁸ les protéines,²⁷⁹ les lipides,²⁸⁰ etc. Par conséquent, de nombreux matériaux biosourcés peuvent être

²⁷⁷ D. Marku, M. Wahlgren, M. Rayner, M. Sjö, A. Timgren, *Int. J. Pharm.* **2012**, 428, 1-7.

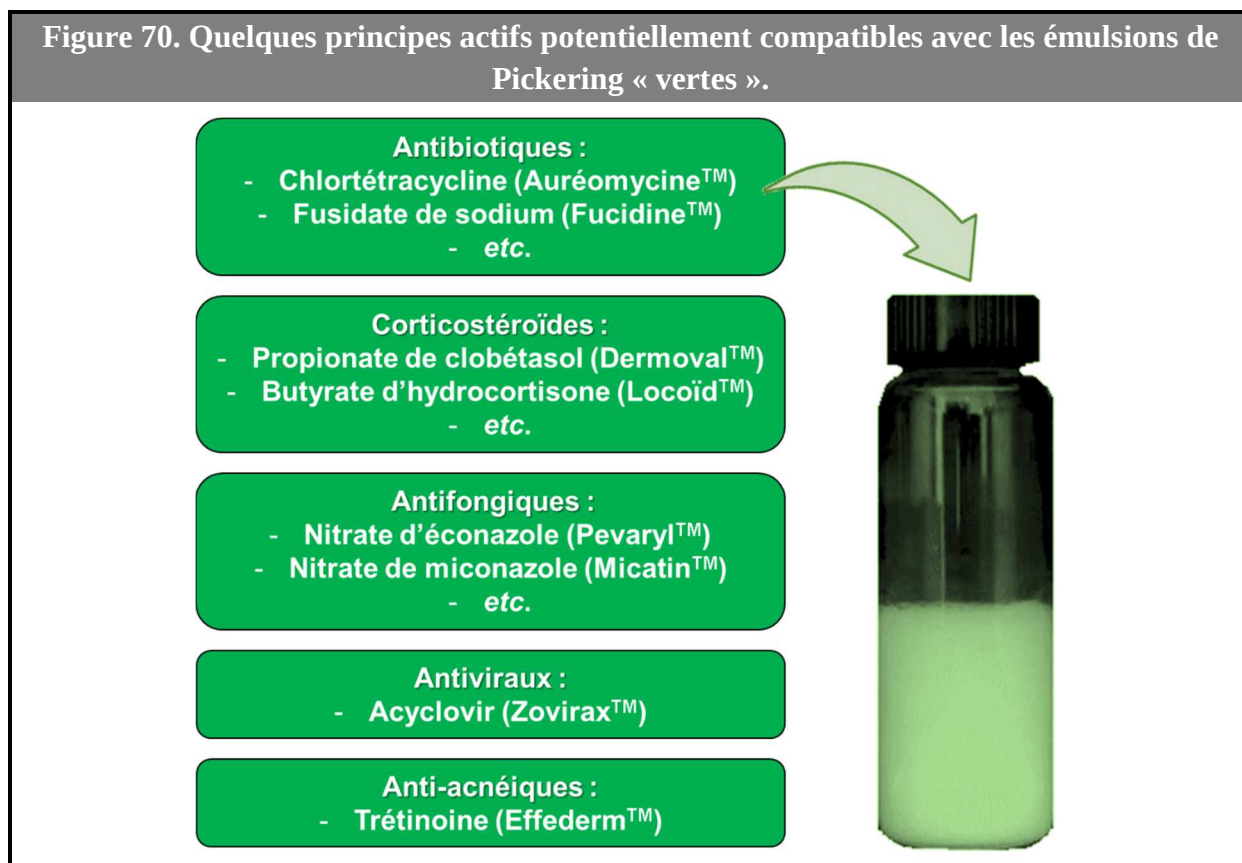
²⁷⁸ I. Kalashnikova, H. Bizot, B. Cathala, I. Capron, *Langmuir* **2011**, 27, 7471-7479.

²⁷⁹ J. Wu, M. Shi, W. Li, L. Zhao, Z. Wang, X. Yan, W. Norde, Y. Li, *Colloids Surf. B* **2015**, 127, 96-104.

²⁸⁰ A. Pawlik, D. Kurukji, I. Nortona, F. Spyropoulos, *Food Funct.* **2016**, 7, 2712-2721.

utilisés pour obtenir des émulsions de Pickering « vertes » qui peuvent être appliquées pour la délivrance de substances pharmaceutiques. Les principaux avantages et limites des émulsions traditionnelles et de Pickering ont déjà été présentés dans les sections précédentes. De plus, pour tous ces matériaux biologiques, la stabilisation de Pickering se produit par la formation de pseudo-cristaux dans la région interfaciale.²⁸¹ Par conséquent, il est essentiel de comprendre la relation entre ces pseudo-cristaux et le(s) mécanisme(s) de stabilisation afin de fournir une évaluation critique des systèmes fonctionnant avec des glucides, des protéines et des lipides.

Ces émulsions de Pickering constituent alors un domaine nouveau et polyvalent avec des certifications « vertes » prometteuses dans le contexte des émulsions pharmaceutiques exemptes de tensioactifs. Si une large gamme de composés biologiques peut être utilisée pour stabiliser ces émulsions, de nombreux principes actifs sont également potentiellement compatibles avec ces systèmes (Figure 70).



Notons que malgré la flexibilité théorique de ces systèmes, la reproductibilité de ces formulations constitue probablement un obstacle majeur au développement de ces émulsions Pickering.

²⁸¹ a) E. Dickinson, *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* **2010**, 15, 40-49. b) D. Rousseau, *Food Res. Int.* **2000**, 33, 3-14. c) D. Rousseau, *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* **2013**, 18, 283-291.

3.2.2.2- Méthodologie

La méthodologie proposée repose sur trois étapes successives : *i*) les investigations physicochimiques, *ii*) l'effet du principe actif sur les systèmes formulés, *iii*) l'évaluation pharmaceutique.

La première étape nécessitera, dans un premier temps, l'élaboration des diagrammes ternaires (particules biosourcés/eau/huile) afin de connaître les compositions permettant d'obtenir des émulsions totales. Bien évidemment, lors de cette étape, un criblage du matériel biologique (glucides, lipides, *etc.*) et de la phase huileuse (paraffine liquide, myristate d'isopropyle, *etc.*) sera réalisé. L'étude physico-chimique de certaines compositions situées dans les zones d'émulsion totale sera réalisée dans l'optique d'obtenir le meilleur compromis entre la stabilité (Turbiscan®), la viscosité (rhéomètre) et la taille des gouttelettes (microscope optique et analyse statistique). Le contrôle des matériaux biologiques étant d'une grande importance afin de s'assurer de la reproductibilité des émulsions, une étude visant à caractériser pleinement les matériaux biologiques (forme, taille, *etc.*) sera effectuée par microscopie électronique. Finalement, une corrélation entre les données physicochimiques des émulsions et la nature des matériaux biologiques permettra sûrement de comprendre la nature exacte de la stabilisation.

Dans une deuxième étape, l'influence des principes actifs sur le(s) système(s) sélectionné(s) sera évaluée (viscosité, taille des gouttelettes, stabilité). Généralement, les principes actifs lipophiles n'ont aucune influence sur les propriétés des émulsions. Néanmoins, au regard de l'origine biologiques de ces particules, il est fort probable qu'un ajustement des systèmes soit nécessaire afin de maintenir les propriétés physico-chimiques désirées.

La dernière partie est consacrée à l'évaluation pharmaceutique des formulations obtenues et à leurs comparaisons avec des émulsions commerciales à base de tensioactifs moléculaires. Une attention particulière sera accordée à la cinétique de libération. En effet, la présence de matériaux solides favorise une libération progressive (ce qui est clairement un avantage).

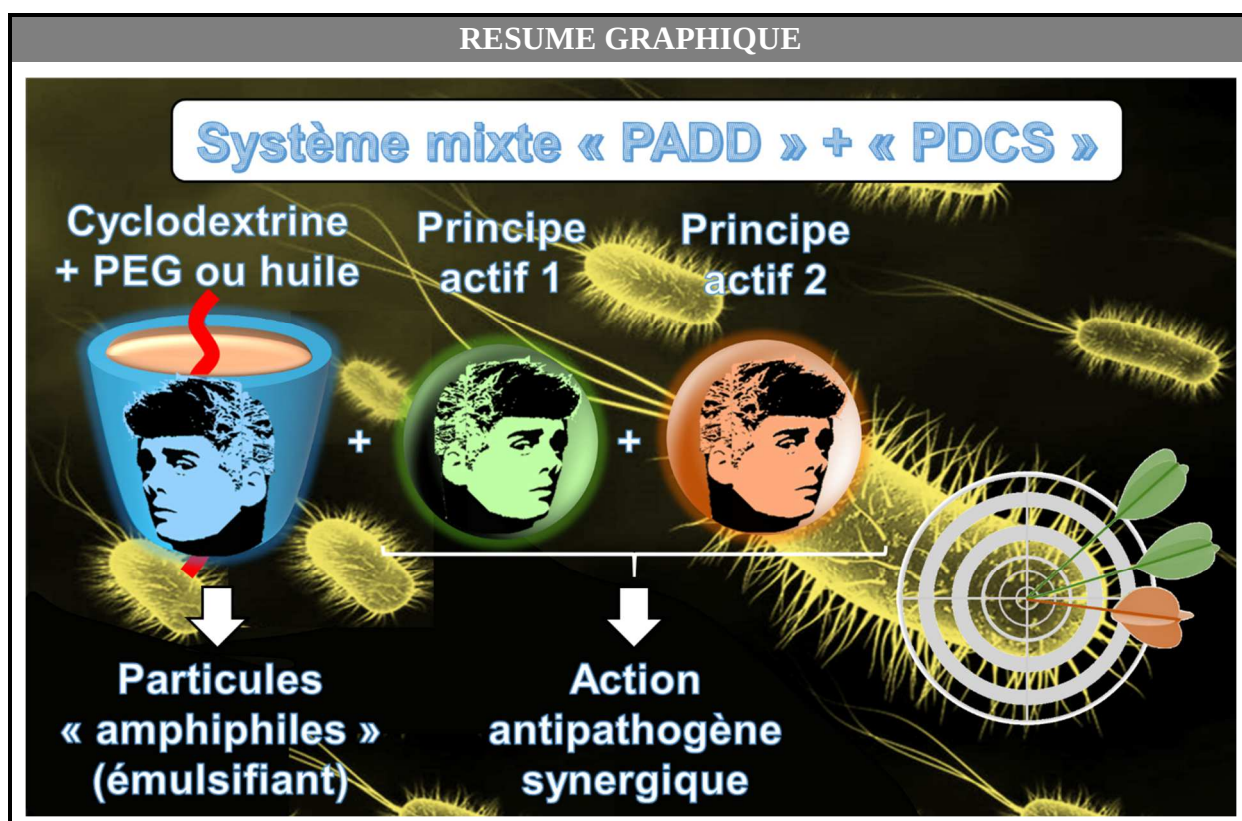
Nota bene : à chaque étape, des corrections peuvent être opérées afin de rectifier les éventuels défauts de formulation en fonction des résultats obtenus.

3.2.2.3- Résultats attendus

Le projet visant à améliorer les connaissances dans les domaines des émulsions de Pickering durables en relation étroite avec la pharmacie « verte », les principaux objectifs et résultats

seront les suivants : i) de définir des plates-formes communes basées sur des émulsions de Pickering « vertes » pour la distribution topique de divers principes actifs (antifongiques, antibiotiques, corticostéroïdes, *etc.*), ii) d'obtenir de nouvelles connaissances sur les propriétés physico-chimiques des émulsions Pickering à base de matériaux biosourcés, y compris la relation entre la nature de ces matériaux (forme, taille) et les propriétés physicochimique de l'émulsion, iii) de contrôler la nature de ces matériaux biologiques afin de maîtriser les propriétés des émulsions résultantes, iv) d'incorporer et d'évaluer la modification du comportement physicochimique des émulsions en présence des différents principes actifs, v) de vérifier les bénéfices des émulsions de Pickering en matière de libération contrôlée, de stabilité, de viscosité, *etc.*, vi) de comparer les émulsions de Pickering à base de matériaux biosourcés aux formulations disponibles dans le commerce, et vii) d'évaluer la possibilité d'applications en relation étroite avec les industries pharmaceutiques.

3.2.3- Système mixte « PADD » et « PDCS »



3.2.3.1- Problématique et bibliographie sommaire

Si les systèmes « PADD » et « PDCS », développés précédemment, semblent très efficaces à la fois sur le plan pharmaceutique mais également sur le plan environnemental, la combinaison des deux pourrait permettre d'obtenir un nouveau système particulièrement

efficace. Bien évidemment, le cahier des charges d'un tel projet doit rester en adéquation avec les concepts de la pharmacie « verte » tout en permettant une action synergique.

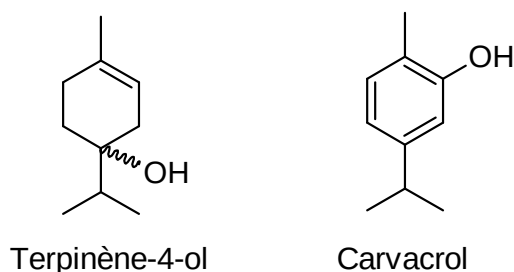
D'un point de vue fondamental, la mise en œuvre d'un tel système peut paraître simple, mais il n'en est rien. En effet, le système « PADD » est basé sur l'utilisation de « particules », sans propriétés pharmaceutiques intrinsèques, formées *in situ* et qui servent uniquement à stabiliser l'émulsion. L'action pharmacologique est alors assurée par l'ajout d'un principe actif. Il a été montré que ces particules peuvent être obtenues très facilement par la formation de complexes d'inclusion insolubles entre les CDs et les molécules constitutives de l'huile. Il en résulte la formation de « particules » partiellement mouillables par l'eau et l'huile. Ces particules s'adsorbent alors au niveau de l'interface eau/huile et permettent la stabilisation d'émulsions de Pickering. Les tests antifongique et antibactérien ont montré que ces émulsions de Pickering, formées à l'aide de deux huiles (huile de paraffine et myristate d'isopropyle) et chargées de nitrate d'éconazole, sont capables d'inhiber la croissance des pathogènes (*C. albicans* et *S. aureus*). D'autre part, les CDs peuvent former des complexes d'inclusion avec différentes substances endogènes (principalement avec le cholestérol et les phospholipides). Elles peuvent alors jouer le rôle de substance active. Ce comportement a été mis à profit dans le système « PDCS ». Ce système est basé sur l'utilisation d'une CD en combinaison avec une autre substance active dans le but d'obtenir un effet de synergie. Le système « PDCS » utilisant les propriétés complexantes des CDs vis-à-vis des lipides membranaires (phospholipides et/ou cholestérol), nous devons les combiner à un principe actif ayant la même cible (membrane cellulaire) dans l'espoir d'obtenir un effet de synergie. Dans ce but, nous avons utilisé le di-*n*-décyldiméthylammonium, [DiC₁₀], dont l'interaction avec les lipides membranaires perturbe l'intégrité de la membrane conduisant à une destruction de cette dernière. Dans ce contexte, la combinaison CD/[DiC₁₀][Cl] s'est révélé particulièrement efficace : la concentration du [DiC₁₀][Cl] est réduite jusqu'à 85% pour la même activité virucide avec la γ -CD.

Malheureusement, si les CDs peuvent être utilisées comme des principes actifs, la formation d'un complexe d'inclusion entre l'huile et les CDs annihilerait totalement leur capacité d'extraction des lipides membranaires et donc leur activité biologique. Il est donc probablement impossible de formuler de façon simple une émulsion de Pickering dans laquelle les CDs joueraient à la fois le rôle d'émulsifiant et de substance active. Au vu de notre expérience, nous avons choisi de conserver le nitrate d'éconazole comme principe actif en vue de cibler les infections fongiques. Si l'obtention d'une émulsion de Pickering en présence de CDs ne pose aucun problème, il est donc nécessaire d'introduire un second principe actif qui se doit d'être

éco-compatible et d'avoir la même cible biologique (*i.e.*, la membrane cellulaire) dans l'espoir d'obtenir l'effet de synergie désiré.

L'utilisation d'une huile végétale possédant des propriétés antifongiques paraît alors idéale puisque cela réduit encore l'impact négatif de la formulation sur l'environnement (même si il ne sera probablement pas possible de l'utiliser pur). Dans la littérature, certaines huiles essentielles possèdent des activités antifongique et antimicrobienne c'est le cas de l'huile d'arbre à thé (riche en terpinène-4-ol)²⁸² ou des huiles essentielles obtenues à partir de l'origan ou du thym (riche en carvacrol).²⁸³ La Figure 71 présente les structures moléculaires du terpinène-4-ol et du carvacrol.

Figure 71. Structures du terpinène-4-ol et du carvacrol.



En ce qui concerne l'huile d'arbre à thé, des tests *in vitro* ont montré une activité antibactérienne notable contre *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium avium*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes* et *S. pneumoniae*.²⁸⁴ Les activités antifongiques ont montré que cette huile inhibe un large spectre de levures (*Aspergillus flavus*, *Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, etc.).²⁸⁵ De plus l'huile d'arbre à thé possède également des propriétés antivirales contre les virus de l'herpès (HSV-1 et HSV-2).²⁸⁶ Le mécanisme d'action du terpinène-4-ol semble impliquer la perte de l'intégrité et des fonctions de la membrane bactérienne ou de l'enveloppe virale. En ce qui concerne les huiles essentielles obtenues à partir de l'origan ou du thym, elles inhibent la croissance de plusieurs souches de bactéries (*Escherichia coli*, *Bacillus cereus*, *Pseudomonas aeruginosa*, etc.).²⁸⁷ Une activité antifongique contre *C. albicans* est également rapportée dans la littérature.²⁸⁸ Ces activités sont

²⁸² K. A. Hammer, C. F. Carson, T. V. Riley, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2012**, 56, 909-915.

²⁸³ M. De Vincenzi, A. Stamatii, A. De Vincenzi, M. Silano, *Fitoterapia* **2004**, 75, 801-804.

²⁸⁴ S. Inouye, T. Takizawa, H. Yamaguchi, *J. Antimicrob. Chemother.* **2001**, 47, 565-573.

²⁸⁵ C. F. Carson, K. A. Hammer, T. V. Riley, *Clin. Microbiol. Rev.* **2006**, 19, 50-62.

²⁸⁶ P. Schnitzler, K. Schön, J. Reichling, *Pharmazie* **2001**, 56, 343-347.

²⁸⁷ a) W.-X. Du, C. W. Olsen, R. J. Avena-Bustillos, T. H. McHugh, C. E. Levin, M. Friedman, *J. Agric. Food Chem.* **2008**, 56, 3082-3088. b) A. Ultee, E. J. Smid, *Int. J. Food Microbiol.* **2001**, 64, 373-378. c) S. D. Cox, J. L. Markham, *J. Appl. Microbiol.* **2007**, 103, 930-936.

²⁸⁸ G. Vardar-Unlu, A. Yağmuroğlu, M. Unlu, *Nat. Prod. Res.* **2010**, 24, 1189-1193.

dues au carvacrol qui provoque des lésions de la membrane plasmique conduisant à sa désorganisation.²⁸⁹

L'utilisation de ces deux huiles semble donc particulièrement intéressante pour l'obtention d'un système mixte « PADD » et « PDCS ». La CD native joue le rôle d'émulsifiant (grâce à la formation de complexe d'inclusion avec un PEG ou de l'huile) alors que le nitrate d'éconazole et l'huile essentielle joue le rôle de principes actifs permettant peut être l'obtention d'une synergie d'action entre ces deux composés. Le système passant par la formation d'un hydrogel sera préféré pour les raisons exposées dans la section précédente.

3.2.3.2- Méthodologie

En supposant comme point de départ l'utilisation d'une émulsion à base de PEG et d' α -CD, la méthodologie proposée repose sur deux étapes successives mais interdépendantes : i) l'effet des deux principes actifs sur les systèmes formulés à base de PEG et d' α -CD, ii) l'évaluation pharmaceutique. Cependant, lors de la seconde étape, les résultats obtenus avec les formulations du type PEG/ α -CD/huile/nitrate d'éconazole/huile essentielle devront être comparés avec les systèmes PEG/ α -CD/huile/nitrate d'éconazole et PEG/ α -CD/huile/ huile essentielle, afin de mettre en évidence un effet de synergie.

3.2.3.3- Résultats attendus

Le projet visant à l'obtention d'une synergie entre deux principes actifs dans des émulsions de Pickering « vertes », les principaux objectifs et résultats seront les suivants : i) d'obtenir une synergie entre les deux substances actives, ii) de réduire au minimum la concentration des principes actifs utilisés, notamment celle du nitrate d'éconazole (composé biosourcé) dans le but de réduire au moins partiellement son impact négatif sur l'environnement, iii) de vérifier les bénéfices des émulsions de Pickering en matière de libération contrôlée, de stabilité, de viscosité, *etc.*, iv) de contrôler la toxicité et l'écotoxicité de ces formulations en raison de dommages cumulatifs possibles, v) de comparer l'efficacité de ces émulsions de Pickering aux formulations actuellement disponibles dans le commerce, et vi) d'évaluer la possibilité d'applications en relation étroite avec les industries pharmaceutiques.

²⁸⁹ a) R. Di Pasqua, G. Betts, N. Hoskins, M. Edwards, D. Ercolini, G. Mauriello, *J. Agric. Food Chem.* **2007**, 55, 4863-4870. b) M. Cristani, M. D'Arrigo, G. Mandalari, F. Castelli, M. G. Sarpietro, D. Micieli, V. Venuti, G. Bisignano, A. Saija, D. Trombetta, *J. Agric. Food Chem.* **2007**, 55, 6300-6308. c) N. Chami, S. Bennis, F. Chami, A. Aboussekhra, A. Remmal, *Oral Microbiol. Immunol.* **2005**, 20, 106-111.

Conclusion générale

*A la croisée de la chimie colloïdale et
supramoléculaire : la chimie « verte » !*

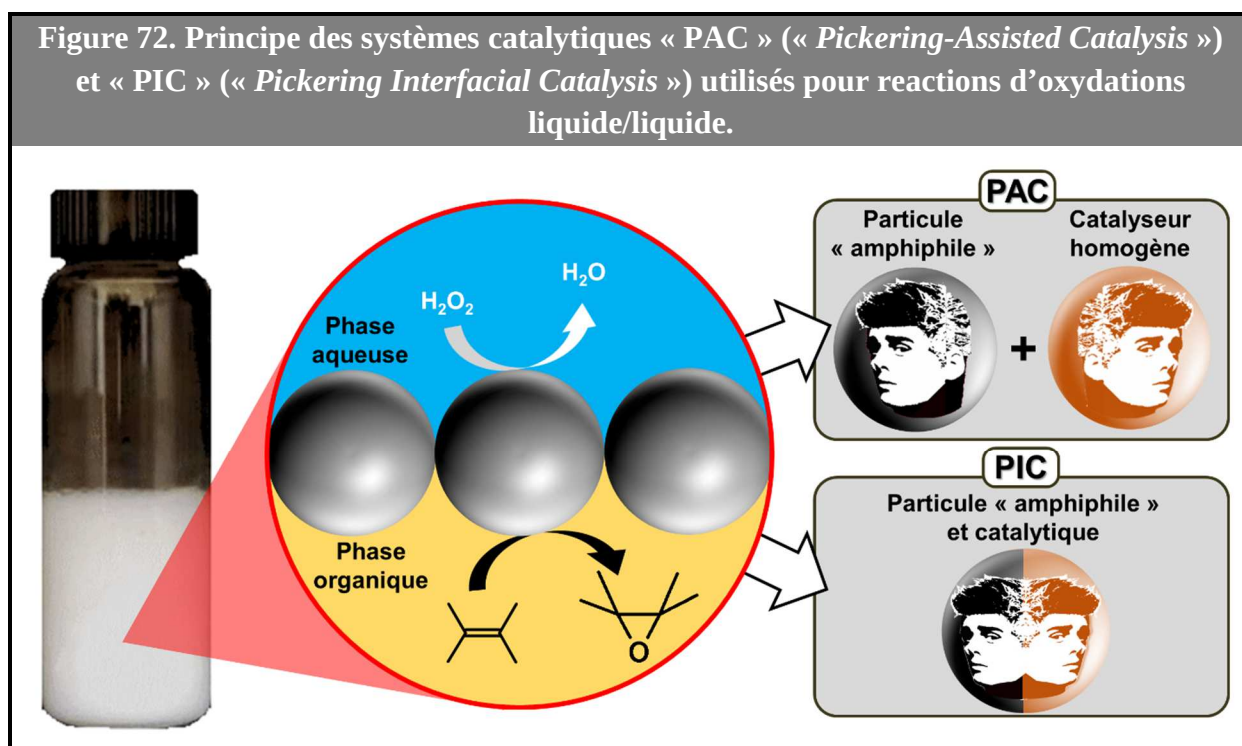


« La nature ne nous montre que la queue du lion. Mais dans mon esprit, l'existence du lion ne fait aucun doute, même s'il ne peut se révéler au monde d'un seul coup, de par sa carrure considérable. »

Albert Einstein (1879-1955)

Le présent manuscrit développe une approche qui se situe à la croisée entre la chimie supramoléculaire et la chimie colloïdale dans l'optique de concevoir de façon rationnelle de nouveaux systèmes catalytiques et/ou pharmaceutiques compatibles avec les concepts de la chimie « verte ». Chacun de ces nouveaux systèmes possède alors des fonctions et/ou des propriétés prédéterminées en étroite relation avec les applications désirées. La conception, la structure et les propriétés de quatre de ces systèmes sont illustrées dans cet ouvrage.

Les deux premiers systèmes ont consisté à utiliser des milieux structurés pour effectuer des réactions d'oxydations liquide/liquide. Afin de favoriser le contact et de « distribuer » le catalyseur entre les deux phases immiscibles, les tensioactifs sont bien souvent employés. Malheureusement, leur utilisation augmente l'impact environnemental et l'empreinte carbone des procédés catalytiques. Dans ce contexte, on peut imaginer des systèmes où les tensioactifs sont substitués par des particules solides : les émulsions de Pickering. Deux types de systèmes catalytiques ont ainsi pu être obtenus (Figure 72).

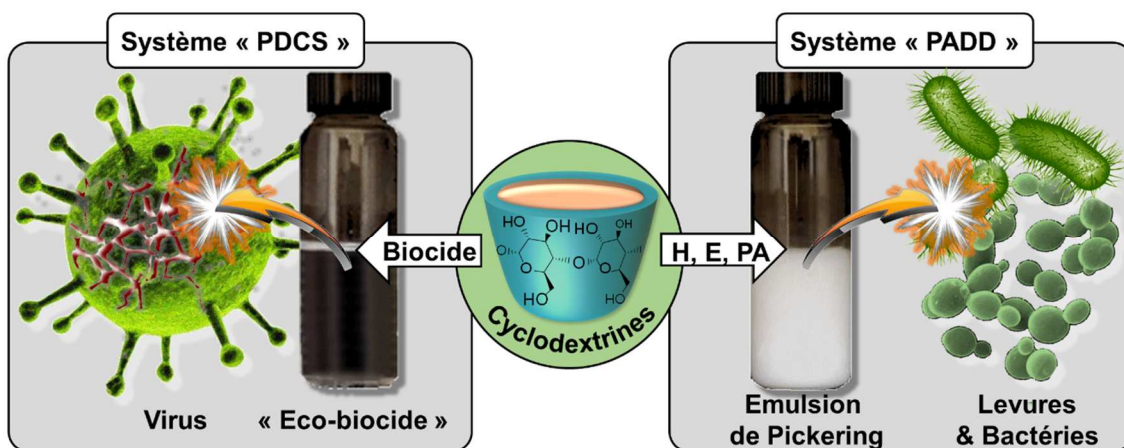


Le premier est basé sur l'utilisation de nanoparticules, sans propriétés catalytiques, qui servent uniquement à stabiliser l'émulsion. La réaction catalytique étant, dans ce cas, effectuée par un catalyseur homogène. On parle alors de système « PAC » pour « *Pickering-Assisted Catalysis* ». Le second système est basé sur l'utilisation de catalyseurs nanométriques capables de stabiliser des émulsions de Pickering, on obtient des milieux catalytiques très élégants où les particules se comportent de façon concomitante comme émulsifiants et catalyseurs. On parle

alors de système « PIC » pour « *Pickering Interfacial Catalysis* ». Dans ces deux systèmes, les nanoparticules ont été obtenues par auto-assemblage. Le système « PAC » a été obtenu en utilisant des CDs natives. Ces dernières forment des complexes d'inclusion insolubles avec l'huile (ou le substrat) qui se regroupent sous forme de nano-agrégats. Sous agitation, ces nano-agrégats viennent se positionner à la surface des gouttelettes permettant une stabilisation de l'émulsion. Les cyclodextrines ont été utilisées en combinaison avec $[\text{Na}]_3[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]$ qui joue le rôle de catalyseur. Le système « PIC » a été obtenu par auto-assemblage supramoléculaire entre des anions $[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]$ et des tensioactifs cationiques. Cette combinaison permet de générer des nanoparticules donnant accès à des émulsions de Pickering en présence d'eau et d'un solvant aromatique. Ces deux systèmes se sont révélés particulièrement efficaces pour effectuer des réactions d'oxydation catalytiques conduisant à des vitesses compétitives et de bons rendements tout en respectant les grands principes de la chimie « verte ».

Les deux autres systèmes ont consisté à tirer profit des propriétés complexantes des cyclodextrines natives vis-à-vis de diverses molécules. En effet, les cyclodextrines sont couramment employées afin de délivrer des substances thérapeutiques hydrophobes jusqu'à leur cible. Elles servent alors d'excipient permettant de compatibiliser le principe actif avec le corps humain majoritairement composé d'eau. Cependant, elles peuvent également complexer des substances endogènes (notamment les phospholipides et le cholestérol). Elles jouent alors le rôle de principe actif. Comme les cyclodextrines sont des composés biosourcés, faiblement toxiques et hautement biodégradables, elles constituent une base viable dans le contexte de la pharmacie « verte ». Ce double comportement, nous a permis d'élaborer deux systèmes où elles jouent tantôt le rôle d'excipient, tantôt celui de principe actif. (Figure 73).

Figure 73. Principe des systèmes pharmaceutiques éco-compatibles « PADD » (« *Pickering-Assisted Drug Delivery* ») et « PDCS » (« *Pharmaceutical drugs-combined for synergy* ») utilisés pour détruire les pathogènes (H : huile, E : eau et PA : principe actif).



Le premier de ces systèmes est basé sur l'utilisation de « particules » sans propriétés pharmaceutiques intrinsèques. Elles servent uniquement à stabiliser une émulsion de Pickering. L'action pharmacologique est alors assurée par une substance active distincte. On parle alors de système « PADD » pour « *Pickering-Assisted Drug delivery* ». D'un point de vue fondamental, ce système est totalement identique au système « PAC » développé pour la catalyse d'oxydation. Ce système chargé avec un agent antifongique et antibactérien a permis de formuler des émulsions de Pickering acceptables pour des applications topiques : ces émulsions de Pickering, chargées de nitrate d'éconazole, sont capables d'inhiber la croissance des pathogènes (*C. albicans* et *S. aureus*). Le principal avantage de ce système étant l'absence totale de tensioactifs moléculaires partiellement ou totalement pétro-sourcés. Le second système est basé sur l'utilisation d'une cyclodextrine en combinaison avec une autre substance active dans le but d'obtenir un effet de synergie. Un tel système est dénommé « PDCS » pour « *Pharmaceutical drugs-combined for synergy* ». D'un point de vue théorique, ce système fait intervenir un principe actif ayant la même cible biologique que la cyclodextrine (*i.e.*, la bicouche phospholipidique). L'effet synergique permet alors de réduire de manière significative la quantité de principe actif (ici le chlorure de di-*n*-décyldiméthylammonium). Ceci est particulièrement intéressant puisque cela résout au moins partiellement l'impact négatif des formulations pharmaceutiques sur l'environnement.

Ces quatre exemples, qui se situent à la jonction entre la chimie supramoléculaire et la chimie colloïdale, nous semble très prometteurs dans la mesure où de tels systèmes présentent un intérêt potentiel tant sur le plan de la catalyse que sur celui de la pharmacie. Ces systèmes, qui permettent de concilier contraintes environnementales, efficacité économique et innovations scientifiques, ouvrent la voie à des solutions toujours plus novatrices dans le cadre de l'élaboration de nouveaux systèmes catalytiques et pharmaceutiques. En effet, la chimie supramoléculaire, qui ne connaît aucune limite sauf celle de notre imagination, permet une infinité de réponse aux problèmes environnementaux. Elle est une invitation à la créativité et à la formulation d'idées originales pouvant déclencher le mouvement, l'action et le changement face à des problèmes importants. Ainsi, si la chimie « verte » semble l'avenir de la chimie, la chimie supramoléculaire est peut être bien le futur de la chimie « verte » : la nature nous fournit des briques élémentaires que nous pouvons auto-assembler pour générer des systèmes supramoléculaires toujours plus respectueux de notre environnement...

Postface

En 1936, Jules Helleboid, mon grand-père, lors d'une conférence sur les rayons X, commençait son propos par : « *Nous sommes, évidemment, quelque peu blasés sur les prodigieuses découvertes faites par la science moderne : on s'habitue vite aux miracles* ». S'il est vrai que la science en général a énormément progressé au tournant du 19^{ème} et du 20^{ème} siècle, la chimie ne date pas d'hier ! Ainsi, dans sa première leçon au Collège de France, le 16 avril 1836, Jean-Baptiste Dumas s'écriait : « *Les services que nous [chimistes] avons rendus nous placent assez haut pour que nous puissions rappeler, sans embarras, notre obscure parenté. Avouons donc, sans détour, que la chimie pratique a pris naissance dans les ateliers du forgeron, du potier ou du verrier, et dans la boutique du parfumeur, et convenons nettement que les premiers éléments de la chimie scientifique ne datent pas d'hier* ». En effet, depuis la plus haute antiquité, la chimie, dont les applications pratiques sont essentielles pour les besoins de l'homme, a concouru aux développements des anciennes civilisations et, lors de leurs chutes, la chimie semblait avec elles (*Abyssus abyssum invocat*). Pour Marcellin Berthelot, la chimie est « *demi-chimérique et demi-positive, fondée elle-même sur le trésor lentement amassé des découvertes pratiques de la métallurgie, de la médecine, de l'industrie et de l'économie domestique* ». La chimie est « *dans tout et [...] rien ne lui échappe* ». Ainsi, la chimie, qui fait un appel constant et systématique à l'observation et à l'expérience, est à la fois « *une science et un art* » !

A la question « *qu'est-ce qu'un chimiste ?* », Auguste Béhal répond sans détour : « *une sorte de satire qui dévoile avec impudence les secrets de la nature. Bien sûr, ce n'est pas un alchimiste qui prétend transformer le vil métal en or et trouver l'élixir de longue vie, mais c'est un créateur, presque un dieu, qui invente des matières colorantes synthétiques plus belles que les couleurs naturelles, qui produit des médicaments qui guérissent, des remèdes qui soulagent, des substances qui suppriment la douleur* ». Si le chimiste était « *un dieu* », il serait probablement Janus, le dieu des commencements et des fins ! La chimie n'est-elle pas la science « *de la construction et de la destruction* » de la matière ? Le chimiste est à l'image du bicéphale Janus : une face tournée vers le passé (les recherches antérieures), l'autre dirigée vers l'avenir. Ainsi, dès 1910, Auguste Béhal joue les prophètes en présentant l'utilisation future des énergies renouvelables en lieu et place des énergies fossiles : « *Le charbon est une extraordinaire énergie. Le charbon fait tourner les machines, produit de l'électricité, chauffe*

nos appartements et fait cuire nos aliments. Et l'on se demande ce qui se produira quand la houille sera épuisée chez nous. Que l'on se rassure ! Il nous restera la houille blanche et l'énergie solaire ».

Bien évidemment, le chercheur se trouverait fort esseulé sans ses collègues, sans ses étudiants, sans sa famille, etc. En 1928, lors de la 9^{ème} conférence de l'Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée, Béhal se questionne : *« Pouvons-nous revendiquer l'acte cérébral qui préside à l'élaboration de tout travail ? Les pensées qui guident nos travaux en chimie ne sont-elles pas issues de celles que nous avons reçues dans l'enseignement ou de celles que nous avons puisées dans les travaux des autres ? Quant au travail lui-même, n'est-il pas le jouet des circonstances. N'y-a-t-il pas des travaux heureux qui dépassent la valeur de celui qui les a accomplis ? N'en est-il pas d'autres au contraire, qui, exigeant plus de finesse de conception et plus d'habileté expérimentale, ne conduisent qu'à des résultats médiocres ? Est-ce que les sciences nouvelles, comparables en cela aux terrains récemment défrichés, ne sont pas plus fécondes que les anciennes ? Fils de leur sol et de leur mère, les élites ne peuvent pas revendiquer la plénitude de leur travail... L'homme n'est que la continuation d'une série ; il peut agrandir le patrimoine de l'humanité par l'utilisation des dons qu'il a reçus en naissant ; mais nul ne peut se flatter d'avoir ajouté à l'héritage des qualités ancestrales. L'œuvre chimique est collective ; tolérants, rapprochés, unis, les ouvriers de l'élite que nous sommes pourront, sans orgueil et avec plus de facilité, agrandir le domaine de la science chimique qui est une de celles qui ont le plus contribué au bien-être de l'humanité ».*

Un jour, nous nous éteindrons, en passant le flambeau à de plus jeunes, avec la plénitude de notre travail d'enseignant et de chercheur accompli.

Aux générations passées et futures...



Acta est fabula

Nota bene : cette postface, avec l'aimable participation d'Auguste BEHAL, est dédiée à la mémoire de Gérard LECLERCQ, mon père, de Michel TEETEN et de Michel BATAILLE, qui ont fait de moi l'homme, le chercheur, le chimiste et l'enseignant que je suis.

Curriculum vitae

ETAT CIVIL ET COORDONNEES

Loïc LECLERCQ

Né le 08 août 1981 à Sainte-Catherine (Pas-de-Calais)

Université de Lille, Sciences et Technologies

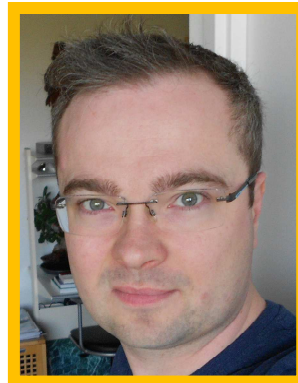
Département de Chimie

UCCS – UMR CNRS 8181 – Bâtiment C6

F-59655 Villeneuve d'Ascq Cedex

loic.leclercq@univ-lille1.fr

Tel : +33(0)3 2043 4448



CURSUS UNIVERSITAIRE

- **2007 : Ph.D. en Chimie Organique et Macromoléculaire**, Allocation du Ministère de la Recherche, Université de Lille :
« *Assistance supramoléculaire des sels d'imidazolium en catalyse organique et organométallique : vers des modèles enzymatiques* ». Sous la direction du Dr. F. Agbossou Nierdercorn (Directrice de recherche CNRS - Université de Lille) et soutenue devant un jury composé des Professeurs A. C. Gaumont (Université de Caen), M. W. Hosseini (Université de Strasbourg), M. Lemaire (Université de Lyon), J.-F. Paul (Université de Lille) et A. Mortreux (Université de Lille).
Mention très honorable à l'unanimité.
- **2004 : Diplôme d'Etudes Approfondies (DEA) en Chimie Organique et Macromoléculaire**, Bourse d'étude DEA-DESS sur critères universitaires, Université de Lille. (1^{er}, mention Très Bien) :
« *Hydroformylation des oléfines grasses en milieu biphasique aqueux : Rôle des cyclodextrines* », Sous la direction des Professeurs Y. Castanet et E. Monflier.
- **2003 : Maîtrise de Chimie**, option Catalyse Organométallique, Université d'Artois, Faculté des Sciences Jean Perrin, Lens (2nd, mention Bien).
- **2002 : Licence de Chimie**, option Biomolécules et Chimie Supramoléculaire, Université d'Artois, Faculté des Sciences Jean Perrin (2nd, mention Bien).
- **2001 : Diplôme d'Etudes Universitaires Générales (DEUG) en Science de la Vie**, Spécialisation Chimie et Biochimie, Université d'Artois (mention Bien).

AUTRES FORMATIONS

- **2008 : Formation pratique à la résolution de structures cristallographiques par diffraction des rayons X** (Dr. M. Simard), Département de Chimie, Université de Montréal.
- **2007 : Auditeur libre : cours « expression des gènes et bases de la biologie moléculaire »** (3^{ème} année de Licence de Biochimie, Université de Lille, Prof. A. Pierce).
- **2007 : Auditeur libre : cours « enzymologie »** (3^{ème} année de Licence de Biochimie, Université de Lille, Prof. S. Bouquelet).

PARCOURS PROFESSIONNEL

- **2008- : Maître de Conférences** en Physicochimie et Formulation, UCCS, Equipe CISCO (Colloïdes, Catalyse et Oxydations), Université de Lille.
- **2007-2008 : Chercheur Postdoctoral**, Groupe du Professeur A. R. Schmitzer, Département de Chimie, Université de Montréal.
Etudes des propriétés des liquides ioniques à base de sels d'imidazolium : Applications en catalyse, au piégeage de l'ADN, complexation par des cyclodextrines, calixarènes, éthers couronne, cucurbiturils et à la formulation d'émulsions thermorégulées.
- **2004-2007 : Moniteur**, Département de Chimie, Université de Lille.
Disciplines enseignées : chimie générale et cristallographie (**TD**), chimie organique et macromoléculaire appliquée (**TP**), synthèses stéréochimiques (**TP**).

AUTRES ACTIVITES PROFESSIONNELS

- **2014 : Consultant pour les Laboratoires ANIOS**
Modélisation et calculs théoriques des équilibres mis en jeu dans les systèmes ternaires à base de cyclodextrines et d'agents biocides (50 heures).

PRODUCTION ET RAYONNEMENT SCIENTIFIQUE

- **Publications scientifiques** : 50
- **Autres publications sur l'histoire de la pharmacie, de la chimie, etc.** : 21
- **Facteur-h** : 19 (Web of Science)
- **Nombre total de citations** : > 890 (Web of Science)
- **Chapitres de livre** : 2
- **Brevets** : 1 (appliqué par les Laboratoires ANIOS)
- **Conférences invitées** : 4
- **Communications orales** : 29
- **Communications par poster** : 27
- **Organisation de congrès, colloques, etc.** : 3
- **Evaluation d'articles pour** : *Physical Chemistry Chemical Physics* (×1) ; *Journal of Colloid and Interface Science* (×1) ; *Colloid and Surfaces A* (×1) ; *Journal of Surfactants and Detergents* (×7) ; *Journal of Chemical Technology & Biotechnology* (×1) ; *Journal of Molecular Structure* (×1) ; *Frontiers in Pharmacology* (×1) ; *Journal of Molecular Liquids* (×1) ; *Green Chemistry* (×1) ; *Beilstein Journal of Organic Chemistry* (×2) ; *Carbohydrate Polymers* (×1) ; *Catalysts* (×1) ; *Current Drug Delivery* (1), *Mycoses* (×1) ; *Anti-Infective Agents* (×1).

CO-ENCADREMENTS DES ETUDIANTS EN THESE

- **Bingyu Yang** : Emulsion de Pickering pour la catalyse, soutenance prévue en **2017** (Directeur : Prof. V. Nardello-Rataj).
- **Roberto Compagny** : Microfluidique et formulation optimale des émulsions : applications aux réactions catalytiques d'oxydation, soutenue le 13 octobre **2014** (Directeur: Prof. V. Nardello-Rataj et J.-M. Aubry).
- **Andrea Muhlbauer** : Synthesis and physicochemical characterization of novel biocompatible ionic liquids for the solubilization of biopolymers, soutenue le 11 décembre **2014** (Directeurs : Prof. V. Nardello-Rataj et W. Kuntz).

- **Bing Hong** : Multiphase microemulsion systems based on catalytic surfactants : physicochemical investigation and application to fine chemistry, soutenue le 7 novembre **2014** (Directeurs : Prof. V. Nardello-Rataj et J.-M. Aubry).
- **Adrien Mouret** : Nouveaux milieux catalytiques oxydant à base de nanoparticules amphiphiles de polyoxometallates : Des émulsions de Pickering aux solvants « verts », soutenue le 17 janvier **2014** (Directeur : Prof. V. Nardello-Rataj).

ENCADREMENTS DES ETUDIANTS DE MASTER

- **Marjorie Pageot** : Etude d'une plateforme commune pour la délivrance de principes actifs, **2017**.
- **Martin Recher** : Formulation d'un système versatile cyclodextrine/polyéthylène glycol pour la délivrance topique de l'éconazole nitrate, **2016**.
- **Neslihan Aslan** : Pickering emulsions based on cyclodextrins for enzymatic reactions, **2016**.
- **Julien Surmont** : Catalytic polyoxometallates : A winning option to lead to greener oxidation processes, **2015**.
- **Julien Surmont** : Etude de la complexation de tensioactifs biocides par les cyclodextrines natives, **2014**.
- **Bingyu Yang** : Nouveaux procédés « verts » à base d'émulsion de Pickering : Applications à la transestérification et à l'oxydation des oléfines, **2014**.
- **Quentin Lubart** : Effets supramoléculaires sur l'activité antivirale du mélange chlorure de di-*n*-decyldiméthylammonium/éther de monododécyl octaéthylène glycol/cyclodextrine, **2012**.
- **Andrea Muhlbauer** : Application of new ecofriendly organized systems to catalytic oxidation reactions, **2011**.
- **Hélène Masset** : Co-micellisation des tensioactifs non ioniques et des ammoniums quaternaires bicaténaires biocides, **2010**.
- **Arnaud Vanzemberg** : Synthèse et caractérisation physicochimique des polyoxometallates surfactifs : Application en catalyse d'oxydation, **2009**.
- **Sami Hasni** : Caractérisation de la co-micellisation des tensioactifs non ioniques et des ammoniums protéinaires biocides : Influence sur les efficacités antimicrobiennes, **2009**.
- **Clotilde Bouaoud** : Oxydation des parfums : Rationalisation de l'oxydabilité d'une molécule organique, **2009**.
- **Adrien Mouret** : Emulsions à base de polyoxométallates amphiphiles : élaboration, caractérisations physicochimiques et applications à l'époxydation catalytiques, **2009**.
- **Lacour Matthieu** : Procédés supramoléculaires thermorégulés d'émulsions pour l'hydroformylation biphasique aqueuse d'oléfines grasses : Utilisation du couple tensioactif à tête imidazolium/ α -cyclodextrine, **2008**.

ENCADREMENTS DES ETUDIANTS DE STAGE DE LICENCE

- **Farid Moscatiello** : Formulations d'émulsion de Pickering à base de cyclodextrines pour la délivrance de composés pharmacologiques, **2015**.
- **Ilias Krim** : Emulsions de Pickering à base de cyclodextrines : caractérisation physicochimique et application en catalyse, **2010**.
- **Quentin Lubart** : Cinétique d'action des complexes d'inclusion cyclodextrines/di-*n*-décyldiméthylammonium vis-à-vis de *Candida albicans*, **2010**.
- **Quentin Lubart** : Modélisation de la complexation ammonium/cyclodextrines, **2009**.

- **Eloïse Yang** : Synthèses de sels d'imidazolium, **2008**.
- **Samantha Sanon** : Sels d'imidazolium : Synthèses et propriétés de surface, **2008**.

AUTRES (PROJETS D'ETUDES, PROJETS BIBLIOGRAPHIQUES)

- **Simonne Axelle et Guillaume Domingues** : Système versatile cyclodextrine/polyéthylène glycol pour la délivrance de l'éconazole nitrate, **2016**.
- **Juliana Caixeta Guimarães et Sophie Hong** : Utilisation des hydrogels en formulation : Applications aux cyclodextrines, **2016**.
- **Solène Tallo et Carole Maurer** : Application des cyclodextrines en formulation pharmaceutique, **2014**.
- **Solène Tallo et Carole Maurer** : Etude des caractéristiques physicochimiques d'un biocide à propriétés tensioactives : le *N,N*-bis-(3-aminopropyl)dodecylamine, **2014**.
- **Charlotte Prevost et Gaëlle Pecqueur** : Déformulation et Formulation d'encre, **2013**.
- **Bastien Hamounic et Florent Pinot** : Méthodes d'encapsulation de principes actifs, **2011**.
- **Lucie Podevin, Bastien Hamounic et Maxime Deligny** : Encapsulation du complexe cyclodextrine/jaune de méthyle **2010**.
- **Clotilde Bouaoud et Masset Hélène** : Les ammoniums quaternaires : Action biocide et interactions avec les tensioactifs non ioniques, **2010**.
- **Quentin Lubart** : Encapsulation d'agents biocides par les cyclodextrines, **2009**.
- **Arnaud Vanzemberg et Hassan Hamze** : Evaluation des propriétés complexantes des cyclodextrines vis-à-vis des tensioactifs cationique, **2009**.

ACTIVITES D'ENSEIGNEMENT (DEPUIS 2008)

(**CM** = Cours magistraux, **TD** = Travaux dirigés, **TP** = Travaux pratiques)

- **Master « Chimie et Ingénierie de la Formulation » (94 h) :**
 - ✓ 2^{ème} année : Stratégies, Méthodologies et Caractérisation en Formulation (**CM**) Formulation (**TP**). Physicochimie Colloïdale (**TP**).
 - ✓ 1^{ère} année : Physicochimie des Colloïdes et des Systèmes Dispersés (**TD** et **TP**) Spécialités Chimiques et Formulation Industrielle (**TD** et **TP**).
- **Licence « Chimie » (56 h) :**
 - ✓ 3^{ème} année : Chimie Organique 3 (**TD** et **TP**).
 - ✓ 2^{ème} année : Chimie Organique 1 (**TD**).
- **Licence « Sciences de la Vie » (63 h) :**
 - ✓ 3^{ème} année : Structure et Métabolisme des Lipides (**CM** et **TD**).
 - ✓ 1^{ère} année : Chimie Organique 1 (**CM** et **TD**).

PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES

(**FP** = Full Paper, **COM** = Communication, **REV** = Review)

- [50] **L. Leclercq***, P. Bauduin, V. Nardello-Rataj*, Supramolecular “Big-Bang” in single ionic surfactant/water system driven by electrostatic repulsions: from vesicles to micelles. *Langmuir*, **2017**, 33, 3395. (**FP**) **JOURNAL COVER**
- [49] **L. Leclercq***, Interactions between cyclodextrins and cellular components: towards greener medical applications? *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, 12, 2644. (**REV**) **INVITED PAPER**

- [48] **L. Leclercq***, A. Dewilde, J.-M. Aubry, V. Nardello-Rataj*, Supramolecular assistance between cyclodextrins and didecyldimethylammonium chloride against enveloped viruses: toward eco-biocidal formulations. *Int. J. Pharm.* **2016**, 512, 273. (FP)
- [47] V. Nardello-Rataj, **L. Leclercq***, Aqueous solutions of didecyldimethylammonium chloride and octaethylene glycol monododecyl ether: toward synergistic formulations against enveloped viruses. *Int. J. Pharm.* **2016**, 511, 550. (FP)
- [46] **L. Leclercq***, V. Nardello-Rataj, Pickering emulsions based on cyclodextrins: a smart solution for antifungal azole derivatives topical delivery. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2016**, 82, 126. (FP)
- [45] **L. Leclercq**, A. Mouret, S. Renaudineau, V. Schmitt, A. Proust, V. Nardello-Rataj*, Self-assembled polyoxometalates nanoparticles as pickering emulsion stabilizers. *J. Phys. Chem. B* **2015**, 119, 6326. (FP)
- [44] B. Hong, **L. Leclercq**, M. Collinet-Fressancourt, J. Lai, P. Bauduin, J.-M. Aubry, V. Nardello-Rataj*, Synergy between bis(dimethyldioctylammonium) molybdate and tetraethylene glycol mono-octyl ether: a winning combination for interfacial catalysis in thermo-controlled and switchable microemulsions. *J. Mol. Catal. A*, **2015**, 397, 142. (FP)
- [43] M. Pera-Titus*, **L. Leclercq**, J.-M. Clacens, F. De Campo, V. Nardello-Rataj*, Pickering interfacial catalysis for biphasic systems: from emulsion design to green reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 2006 et *Angew. Chem.* **2015**, 127, 2028. (REV)
- [42] V. Nardello-Rataj, **L. Leclercq***, Encapsulation of biocides by cyclodextrins: toward synergistic effects against pathogens. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, 10, 2603. (REV) **INVITED PAPER**
- [41] A. Mouret, **L. Leclercq**, A. Mühlbauer, V. Nardello-Rataj*, Eco-friendly solvents and amphiphilic catalytic polyoxometalate nanoparticles: a winning combination for olefin epoxidation. *Green Chem.* **2014**, 16, 269. (FP)
- [40] **L. Leclercq**, A. Mouret, P. Bauduin, V. Nardello-Rataj*, Supramolecular colloidosomes based on tri(dodecyltrimethylammonium) phosphotungstate: a bottom-up approach. *Langmuir* **2014**, 30, 5386. (FP)
- [39] **L. Leclercq**, A. R. Schmitzer*, The liquid crystal state: An intermediate state to obtain crystal packing. *J. Mol. Liq.* **2014**, 200, 283. (FP)
- [38] F. Boissou, A. Mühlbauer, K. De Oliveira Vigier, **L. Leclercq**, W. Kunz, S. Marinkovic, B. Estrine, V. Nardello-Rataj*, F. Jerome*, Transition of cellulose crystalline structure in biodegradable mixtures of renewably-sourced levulinate alkyl ammonium ionic liquids, γ -valerolactone and water. *Green Chem.* **2014**, 16, 2463. (FP) **JOURNAL COVER**
- [37] B. Hong, J. Lai, **L. Leclercq**, M. Collinet-Fressancourt, J.-M. Aubry, P. Bauduin*, V. Nardello-Rataj*, Binary and ternary phase behaviors of short double-chain quaternary ammonium amphiphiles: surface tension, polarized optical microscopy, and SAXS investigations. *J. Phys. Chem. B*, **2013**, 117, 14732. (FP)
- [36] **L. Leclercq**, R. Company, A. Mühlbauer, A. Mouret, J.-M. Aubry, V. Nardello-Rataj*, Versatile eco-friendly Pickering emulsions based on substrate/native cyclodextrin complexes: a winning approach for solvent-free oxidations. *ChemSusChem* **2013**, 6, 1533. (FP)
- [35] **L. Leclercq**, Q. Lubart, J.-M. Aubry, V. Nardello-Rataj*, Modeling of multiple equilibria in the self-aggregation of di-*n*-decyldimethylammonium chloride/octaethylene glycol monododecyl ether/cyclodextrin ternary systems. *Langmuir*, **2013**, 29, 6242. (FP)

- [34] M. Collinet-Fressancourt, B. Hong, **L. Leclercq**, P. Alsters, J.-M. Aubry, V. Nardello-Rataj*, Acidic three-liquid-phase microemulsion systems based on balanced catalytic surfactant for epoxidation and sulfide oxidation under mild conditions. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 409. (FP)
- [33] **L. Leclercq**, I. Suisse, P. Roussel, F. Agbossou-Niedercorn*, Inclusion of tetrabutylammonium cations in a chiral thiazolium/triflate network: solid state and solution structural investigation. *J. Mol. Struct.* **2012**, 1010, 152. (FP)
- [32] **L. Leclercq**, A. Mouret, A. Proust, V. Schmitt, P. Bauduin, J.-M. Aubry, V. Nardello-Rataj*, Pickering emulsion stabilized by catalytic polyoxometalate nanoparticles: a new effective reaction medium for oxidation. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 14352. (FP)
- [31] **L. Leclercq**, Q. Lubart, A. Dewilde, J.-M. Aubry, V. Nardello-Rataj*, Supramolecular effects on the antifungal activity of cyclodextrin/di-*n*-decyldimethylammonium chloride mixtures. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2012**, 46, 336. (FP)
- [30] G. Rauwel, **L. Leclercq**, J. Criquelion, J.-M. Aubry, V. Nardello-Rataj*, Aqueous mixtures of di-*n*-decyldimethyl-ammonium chloride/polyoxyethylene alkyl ether: dramatic influence of tail/tail and head/head interactions on co-micellisation and biocidal activity. *J. Colloid Int. Sci.* **2012**, 374, 176. (FP)
- [29] **L. Leclercq**, A. R. Schmitzer*, Influence of the flexibility of the diimidazolium cations on their organization into crystalline materials. *Cryst. Growth Des.* **2011**, 11, 3828. (FP)
- [28] M. Collinet-Fressancourt, **L. Leclercq**, P. Bauduin, J.-M. Aubry, V. Nardello-Rataj*, Counter anion effect on the self-aggregation of dimethyl-di-*n*-octylammonium cation: a dual behavior between hydrotropes and surfactants. *J. Phys. Chem. B* **2011**, 115, 11619. (FP)
- [27] **L. Leclercq**, A. R. Schmitzer*, Assembly of tunable supramolecular organometallic catalysts with cyclodextrins. *Organometallics*, **2010**, 29, 3442. (FP)
- [26] **L. Leclercq**, V. Nardello-Rataj*, G. Rauwel, J.-M. Aubry, Structure-activity relationship of cyclodextrin/biocidal double-tailed ammonium surfactant host-guest complexes: towards a delivery molecular mechanism? *Eur. J. Pharm. Sci.* **2010**, 41, 265. (FP)
- [25] N. Noujeim, **L. Leclercq**, A. R. Schmitzer*, Imidazolium cations in organic chemistry: from chemzymes to supramolecular building blocs. *Current Organic Chemistry* **2010**, 14, 1500. (REV) **INVITED PAPER**
- [24] C. Pardin, **L. Leclercq**, A. R. Schmitzer*, *N,N'*-methylene diimidazolium salts: from self-assembly to an efficient DNase protection system. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 4686. (FP)
- [23] **L. Leclercq**, I. Suisse, G. Nowogrocki, F. Agbossou-Niedercorn*, Kinetic resolution of racemic secondary alcohols mediated by *N*-methyl imidazole in the presence of optically active acyl chlorides. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 14, 2696. (FP)
- [22] N. Badi, P. Guégan, F.-X. Legrand, **L. Leclercq**, S. Tilloy, E. Monflier*, β -Cyclodextrins modified by alkyl and poly(ethylene oxide) chains: a novel class of mass transfer additives for aqueous organometallic catalysis. *J. Mol. Catal. A* **2010**, 318, 8. (FP) **EDITORS CHOICE PAPER**
- [21] **L. Leclercq**, V. Nardello-Rataj*, M. Turmine, N. Azaroual, J.-M. Aubry, Stepwise aggregation of dimethyl-di-*n*-octylammonium chloride in aqueous solutions: from dimers to vesicles. *Langmuir*, **2010**, 26, 1716. (FP)
- [20] **L. Leclercq**, N. Noujeim, A. R. Schmitzer*, Development of *N,N'*-diaromatic diimidazolium cations: arene interactions for highly organized crystalline materials. *Cryst. Growth Des.* **2009**, 9, 4784. (FP)

- [19] S. Samsam, **L. Leclercq**, A. R. Schmitzer*, Recognition of 1,4-xylylene binding sites in poly-imidazolium cations by cucurbit[7]uril: towards pseudorotaxane assembly. *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 9493. (FP)
- [18] **L. Leclercq**, M. Lacour, S. H. Sanon, A. R. Schmitzer*, Thermoregulated microemulsions by cyclodextrin sequestration: a new approach to efficient catalyst recovery. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6327. (COM)
- [17] **L. Leclercq**, M. Simard, A. R. Schmitzer*, 1,3-Dibenzylimidazolium salts: a paradigm of water and anion effect on the supramolecular H-bond network. *J. Mol. Struct.* **2009**, *918*, 101. (FP)
- [16] **L. Leclercq**, A. R. Schmitzer*, Supramolecular effects involving the incorporation of guest substrates in imidazolium ionic liquids networks: recent advances and future developments. *Supramol. Chem.* **2009**, *21*, 245. (REV)
- [15] **L. Leclercq**, A. R. Schmitzer*, Supramolecular encapsulation of 1,3-bis(1-adamantyl)imidazolium chloride by α -cyclodextrins: towards inhibition of C(2)-H/D exchange. *J. Phys. Org. Chem.* **2009**, *22*, 91. (COM)
- [14] **L. Leclercq**, N. Noujeim, S. Sanon, A. R. Schmitzer*, Study of the supramolecular cooperativity in the multirecognition mechanism of cyclodextrins/cucurbituril/disubstituted diimidazolium bromides. *J. Phys. Chem. B* **2008**, *112*, 14176. (FP)
- [13] **L. Leclercq**, A. R. Schmitzer*, Multiple equilibria in the complexation of dibenzylimidazolium bromide salts by cyclodextrins: towards controlled self-assembly. *J. Phys. Chem. B* **2008**, *112*, 11064. (FP)
- [12] **L. Leclercq**, I. Suisse, G. Nowogrocki, F. Agbossou-Niedercorn*, On the solid state inclusion of tetrabutylammonium cation in the imidazolium/trifluoromethanesulfonate H-bonds network formed in ionic co-crystals. *J. Mol. Struct.* **2008**, *892*, 433. (FP)
- [11] **L. Leclercq**, A. R. Schmitzer*, Dibenzylimidazolium halides: from complex molecular network in solid state to simple dimer in solution and in gas phase. *J. Phys. Chem. A* **2008**, *112*, 4996. (FP)
- [10] N. Noujeim, **L. Leclercq**, A. R. Schmitzer*, *N,N'*-Disubstituted methylenediimidazolium salts: a versatile guest for various macrocycles. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3784. (FP)
- [9] F. Hapiot, **L. Leclercq**, N. Azaroual, S. Fourmentin, S. Tilloy, E. Monflier*, Rhodium-catalyzed hydroformylation promoted by modified cyclodextrins: current scope and future developments. *Current Organic Synthesis* **2008**, *5*, 162. (REV) **INVITED PAPER.**
- [8] D. Kirschner, M. Jaramillo, T. Green, F. Hapiot, **L. Leclercq**, H. Bricout, E. Monflier*, Fine tuning of sulfoalkylated cyclodextrin structures to improve their mass-transfer properties in an aqueous biphasic hydroformylation reaction. *J. Mol. Catal. A* **2008**, *286*, 11. (FP)
- [7] **L. Leclercq**, I. Suisse, F. Agbossou-Niedercorn*, Biphasic hydroformylation in ionic liquids: interaction between phosphane ligands and imidazolium triflate, toward an asymmetric process. *Chem. Commun.* **2008**, 311. (COM)
- [6] **L. Leclercq**, I. Suisse, G. Nowogrocki, F. Agbossou-Niedercorn*, Halide-free highly-pure imidazolium triflate ionic liquids: preparation and use in palladium-catalysed allylic alkylation. *Green Chem.* **2007**, *9*, 1097. (FP)
- [5] **L. Leclercq**, H. Bricout, S. Tilloy, E. Monflier*, Biphasic aqueous organometallic catalysis promoted by cyclodextrins: can surface tension measurements explain the efficiency of chemically modified cyclodextrins? *J. Colloid Int. Sci.* **2007**, *307*, 481. (FP)

- [4] D. Kirschner, T. Green, F. Hapiot, S. Tilloy, **L. Leclercq**, H. Bricout, E. Monflier*, Heptakis(2,3-di-O-methyl-6-O-sulfopropyl)- β -cyclodextrin: a genuine supramolecular carrier for aqueous organometallic catalysis. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 379. (COM)
- [3] B. Sueur, **L. Leclercq**, M. Sauthier, Y. Castanet, A. Mortreux, S. Tilloy, H. Bricout, E. Monflier*, Rhodium complexes non-covalently bound to cyclodextrins: novel water-soluble supramolecular catalyst for the biphasic hydroformylation of higher olefins. *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 6228. (FP)
- [2] **L. Leclercq**, F. Hapiot, S. Tilloy, K. Ramkisoensing, J.N.H. Reek, P.W.N.M. van Leeuwen, E. Monflier*, Sulphonated Xantphos ligand and methylated cyclodextrin: a winning combination for rhodium catalysed hydroformylation of higher olefins in aqueous medium. *Organometallics* **2005**, 24, 2070. (FP)
- [1] **L. Leclercq**, M. Sauthier, Y. Castanet, A. Mortreux, H. Bricout, E. Monflier*, Two-phase hydroformylation of higher olefins using randomly methylated α -cyclodextrin as mass transfer promoter: a smart solution for preserving the intrinsic properties of the rhodium / trisulfonated triphenylphosphine catalytic system. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 55. (COM)

AUTRES PUBLICATIONS (HISTOIRE ET VULGARISATION)

(FP = Full Paper, COM = Communication, REV = Review)

- [21] **L. Leclercq***, Guislain Decrombecque (1797-1870) et Alfred Wagon (1849-1928) à l'origine de la carrière d'Auguste Béhal (1859-1941) ? *Rev. Hist. Pharm.* **2016**, 392, 605. (FP)
- [20] **L. Leclercq***, Guislain Decrombecque (1797-1870). Le patriarche de l'agriculture progressive et l'homme de science. Traitement symptomatique de l'emphysème des équidés. *Gauheria*, **2016**, 97, 9. (FP)
- [19] **L. Leclercq***, Guislain Decrombecque (1797-1870). Le patriarche de l'agriculture progressive et l'homme de science. La vaccination : « nouvelles difficultés, nouvelle science à acquérir ». *Gauheria*, **2015**, 95, 19. (FP)
- [18] **L. Leclercq***, Guislain Decrombecque (1797-1870). Le patriarche de l'agriculture progressive et l'homme de science. L'aventure du sucre. *Gauheria*, **2015**, 94, 37. (FP)
- [17] **L. Leclercq***, Pierre-André Delaby (1925-2002) : une carrière au service des laboratoires Dausse. *Rev. Hist. Pharm.* **2013**, 377, 23. (FP)
- [16] **L. Leclercq***, Ludovic Willay (1877-1941) : « Pétillante - Saine - Digestive, exiger l'Autobrasseur ». *Rev. Hist. Pharm.* **2012**, 60, 65. (FP)
- [15] **L. Leclercq***, Pierre-André Delaby (1925-2002). *Gauheria*, **2012**, 83, 72. (FP)
- [14] B. Hammounic, F. Pinot, J-M. Aubry, **L. Leclercq**, V. Nardello-Rataj*, La microencapsulation : une technologie de choix pour la formulation d'actifs. *Actualité Chimique*, **2011**, 352, 39. (COM)
- [13] **L. Leclercq***, André Detœuf (1884-1931): pharmacien, industriel et chimiste. *Rev. Hist. Pharm.* **2011**, 369, 85. (COM)
- [12] **L. Leclercq***, Notes sur le pharmacien Ludovic Willay et l'Autobrasseur. *Gauheria* **2010**, 75, 56. (COM)
- [11] **L. Leclercq***, Annexes à l'article : « Histoire de Noroxo » d'Antoine Limousin (Ingénieur chimiste dans les laboratoires de la société Kuhlmann puis d'Exxon, Ancien membre du comité de Direction de Noroxo). *Gauheria* **2010**, 75, 30.
- [10] **L. Leclercq***, La betterave sous toutes ses formes : la plante sucrière et l'association présidée par Auguste Béhal. *Gauheria* **2010**, 74, 11. (FP) **JOURNAL COVER.**
- [9] **L. Leclercq***, Les Detœuf ; un chimiste, un polytechnicien, un député et un physicien. *Gauheria* **2010**, 73, 57. (FP) **JOURNAL COVER.**

- [8] **L. Leclercq***, Notes sur le Nobel Lillois Jean Perrin (1870-1942). *Gauheria* **2009**, 70, 63. (COM) **JOURNAL COVER**.
- [7] **L. Leclercq***, Amand Valeur et Raymond Delaby : l'œuvre de deux pharmaciens -« Béhaliens » en chimie organique au XXe siècle. *Rev. Hist. Pharm.* **2009**, 361, 41. (FP)
- [6] **L. Leclercq***, La chimie française vers les mécanismes réactionnels (1800-1930). *Actualité Chimique* **2009**, 329, 42. (FP)
- [5] **L. Leclercq***, Raymond Delaby : Le dernier grand chimiste Lensois ? *Gauheria* **2008**, 65, 49. (FP) **JOURNAL COVER**.
- [4] **L. Leclercq***, Auguste Béhal : Précurseur et visionnaire de la chimie organique moderne. *Rev. Hist. Pharm.* **2007**, 355, 329. (FP) **INVITED PAPER**.
- [3] **L. Leclercq***, Amand Valeur : Lensois, chimiste et... Béhalien. *Gauheria* **2007**, 63, 55. (FP)
- [2] **L. Leclercq***, Jean Wyart, un grand savant originaire d'Avion. *Gauheria* **2006**, 62, 59. (FP) **INVITED PAPER**.
- [1] **L. Leclercq***, Auguste Béhal ou l'essor de la chimie organique moderne. *Gauheria* **2006**, 60, 47. (FP) **JOURNAL COVER**.

BREVETS

- [1] G. Rauwel, J. Criquelion, B. Letartre, V. Rataj, J.-M. Aubry, **L. Leclercq**, Compositions Désinfectantes et Détergentes. Brevet FR N° 11 03026, Laboratoires ANIOS, **2011**.

CHAPITRES DE LIVRE

- [2] **L. Leclercq***, *Smart medical textiles based on cyclodextrins for curative or preventive patient care in Active Coatings for Smart Textiles*. pp 391-427, Ed. J. Hu, Publisher: Woodhead Publishing, **2016**.
- [1] F. Hapiot, **L. Leclercq**, N. Azaroual, S. Fourmentin, S. Tilloy, E. Monflier*, *Rhodium-catalyzed hydroformylation promoted by modified cyclodextrins: current scope and future developments in Advances in Organic Synthesis* Vol. 4, pp. 36-63, Ed. A.-ur-Rahman, Bentham Books, **2013**.

CONFERENCES INVITEES

- [4] **L. Leclercq**, Applications des cyclodextrines pour l'obtention de nouveaux systèmes catalytiques et pharmaceutiques éco-compatibles, Conférence d'Eté du Département de Chimie, Université de Montréal, Montréal (Canada), 24 mai **2016**.
- [3] **L. Leclercq**, Auguste Béhal (1859-1941) : De Lens aux mécanismes pré-électroniques. Année Internationale de la Chimie, Université de Lille, Villeneuve d'Ascq, 5 décembre **2011**.
- [2] **L. Leclercq**, Les lensois au cœur de la science durant le 19^{ème} siècle : des sciences agricoles aux nouveaux outils de la chimie. Université d'Artois, Lens, 5 mai **2011**.
- [1] **L. Leclercq**, Auguste Béhal (1859-1941) : De nouveaux outils pour une chimie raisonnée. SCF - Club Histoire de la Chimie, Autour d'Auguste Béhal (1859-1941), Paris (France), 22 janvier, **2010**.

COMMUNICATIONS ORALES

- [29] **L. Leclercq**, V. Nardello-Rataj, Formulation de virucides éco-compatibles à base de Cyclodextrines, 17^{ème} journées Cyclodextrines, Nancy (France), 6-7 octobre **2016**.

- [28] V. Nardello-Rataj, **L. Leclercq**, Emulsions de Pickering à base de cyclodextrines : élaboration, caractérisation et exemples d'application, Clubemulsion, Castres (France), 3-4 octobre **2016**.
- [27] B. Yang, **L. Leclercq**, J.-M. Clacens, V. Nardello-Rataj, Système « vert » pour la production de biodiesel : émulsions de Pickering catalytiques, Journées Nord-Ouest Européennes des Jeunes Chercheurs, Villeneuve d'Ascq (France), 9-10 juin **2016**.
- [26] B. Yang, **L. Leclercq**, J.-M. Clacens, V. Nardello-Rataj, catalytic Pickering emulsions: green systems for biodiesel production, catalysis applied to biomass – toward sustainable processes and chemicals, Compiègne (France), 9-11 mars **2016**.
- [25] **L. Leclercq**, V. Nardello-Rataj, Pickering emulsions based on cyclodextrins for antifungal econazole nitrate topical delivery. 4th European Conference on Cyclodextrins, Lille (France), 6-9 septembre **2015**.
- [24] **L. Leclercq**, V. Nardello-Rataj, P. Bauduin, A. Proust, Pickering emulsions based on polyoxometalate nanoparticles: a smart platform for catalysis. 5th International Colloids Conference (Amsterdam), 21-24 juin **2015**.
- [23] A. Mühlbauer, **L. Leclercq**, B. Estrine, W. Kunz, V. Nardello-Rataj, Quaternary ammonium ionic liquids with biosourced carboxylate anions: synthesis, physicochemistry and biodegradability, EUPOC 2013 – Polymers & Ionic Liquids, Gargnano (Italie), 1-5 septembre **2013**.
- [22] **L. Leclercq**, A. Dewilde, J.-M. Aubry, V. Nardello-Rataj, Formulation of detergent/disinfectant based on di-*n*-decyldimethylammonium chloride/cyclodextrin, FORMULA VII, Mulhouse (France), 1-4 juillet **2013**.
- [21] R. Company, **L. Leclercq**, V. Nardello-Rataj, Eco-friendly catalytic oxidation in Pickering emulsions stabilized by cyclodextrins, FORMULA VII, Mulhouse (France), 1-4 Juillet **2013**.
- [20] A. Mühlbauer, F. Boissou, **L. Leclercq**, K. De Vigier -Oliveira, B. Estrine, W. Kunz, F. Jérôme, V. Nardello-Rataj, Amphiphilic ionic liquids with biosourced carboxylate counter anions: surface activity, self-assembling properties, theoretical modeling and application to cellulose dissolution, International Conference on Renewable Resources and Biorefineries (RRB), Anvers (Belgique), 5-6 juin **2013**.
- [19] V. Nardello-Rataj, **L. Leclercq**, A. Mouret, B. Hong, R. Company, P. Bauduin, A. Proust, J.-M. Aubry, Three-liquid-phase microemulsions and Pickering emulsions as non-conventional effective and eco-friendly reaction media for catalytic oxidation in the elaboration of fine and intermediate chemicals. 2nd International Symposium on Green Chemistry Renewable carbon and Eco-Efficient Processes, La Rochelle (France), 21-24 mai **2013**.
- [18] P. Bauduin, L. De Viguerie, O. Diat, G. Guillemot, A. Proust, A. Mouret, **L. Leclercq**, J.-M. Aubry, V. Nardello-Rataj, Physico-chemical and catalytic properties of polyoxometalate surfactants. ACS Meeting, Philadelphie (Pennsylvanie, USA), 19-23 août **2012**.
- [17] A. Mouret, **L. Leclercq**, V. Nardello-Rataj, Amphiphilic polyoxometalates: from nanoparticles to Pickering emulsions, Emulsification: Modeling, Technologies and Application, Lyon (France), 19-21 novembre **2012**.
- [16] R. Company, **L. Leclercq**, J.-M. Aubry, V. Nardello-Rataj, O/W emulsions stabilized by cyclodextrins and its application for green epoxidation of cycloalkenes, Emulsification: Modeling, Technologies and Application, Lyon (France), 19-21 novembre **2012**.
- [15] V. Nardello-Rataj, M. Fressancourt-Collinet, A. Mouret, B. Hong, **L. Leclercq**, A. Proust, P. Bauduin, J.-M. Aubry, Amphiphilic polyoxometalate nanoparticles for

- oxidation in Pickering emulsions. Adhoc Congress, Jerusalem (Israël), 2-7 septembre **2012**.
- [14] A. Mouret, **L. Leclercq**, V. Nardello-Rataj, J.-M. Aubry, Pickering emulsion based on amphiphile polyoxometalates for olefin epoxidation, Journées Nord-Ouest Européennes des Jeunes Chercheurs, Villeneuve d'Ascq (France), 7-8 juin **2012**.
 - [13] **L. Leclercq**, A. Mouret, A. Proust, P. Bauduin, J.-M. Aubry, V. Nardello-Rataj, Catalytic epoxidation in emulsions based on polyoxometalate nanoparticles: towards a greener process, A Greener Chemistry for Industry GCI 2011, Villeneuve d'Ascq (France), 12-14 décembre **2011**.
 - [12] A. Mouret, **L. Leclercq**, V. Nardello-Rataj, J.-M. Aubry, Emulsion de Pickering à base de polyoxométallates amphiphiles. Rencontres émulsions, CRPP Bordeaux (France), 23-24 juin **2011**.
 - [11] **L. Leclercq**, G. Rauwel, V. Nardello-Rataj, J.-M. Aubry, Cyclodextrines/diécyl diméthyl ammonium : Etude des complexes d'inclusion et propriétés biocides. Journées Cyclodextrines, Dunkerque (France), 9 décembre **2010**.
 - [10] **L. Leclercq**, V. Nardello-Rataj, Diméthyl-di-*n*-octylammonium cation: a paradigm of the supramolecular stepwise self-aggregation in aqueous solution. J.-M. Aubry, 3^{ème} Atelier Franco-Canadien de Chimie Supramoléculaire, Paris, Lille, Montréal, Victoria, Strasbourg, (France-Canada), 21-23 juin **2010**.
 - [9] V. Nardello-Rataj, G. Rauwel, **L. Leclercq**, J.-M. Aubry, Self-aggregation of binary surfactant mixtures of dialkyldiméthylammonium and polyoxyéthylène lauryl éthers in aqueous medium: consequences in detergency and disinfection, Sepawa, Wurzburg (Allemagne), 14-16 octobre **2009**.
 - [8] J.-M. Aubry, V. Nardello-Rataj, T. Leseur, **L. Leclercq**, Adsorption des quats bicationnaires sur les surfaces et des salissures modèles : conséquences en détergence. GR13 ANIOS, Beaune (France), 11-12 décembre, **2008**.
 - [7] A. R. Schmitzer, **L. Leclercq**, N. Noujeim, S. Samsam, Supramolecular assemblies based on imidazolium and diimidazoliums salts: a new class of supramolecular networks. 91st Canadian Chemistry Conference and Exhibition (CSC), Edmonton (Alberta, Canada), 24-28 mai, **2008**.
 - [6] N. Noujeim, **L. Leclercq**, A. R. Schmitzer, Diimidazoliums cations as versatile guests for various macrocycles. 91st Canadian Chemistry Conference and Exhibition (CSC), Edmonton (Alberta, Canada), 24-28 mai, **2008**.
 - [5] **L. Leclercq**, A. R. Schmitzer, Imidazolium dimer formation *versus* cyclodextrin complexation: the importance of supramolecular interactions between two imidazolium cations. 10th Chemistry Biochemistry G.R.C., Concordia University, Montréal (Québec, Canada), 23-24 novembre, **2007**.
 - [4] M. Ferreira, **L. Leclercq**, H. Bricout, A. Sayede, S. Tilloy, E. Monflier, Homologues méthylés de la triphénylphosphine trisulfonée (TPPTS) : des ligands hydrosolubles pour la catalyse biphasique ne formant pas de complexe d'inclusion avec les β -cyclodextrines. 2^{ème} Journées Nord-Ouest Européennes des Jeunes Chercheurs - Société Française de Chimie, Caen (France), 12-13 juin, **2007**.
 - [3] M. Ferreira, **L. Leclercq**, H. Bricout, A. Sayede, S. Tilloy, E. Monflier, Catalyse organométallique en phase aqueuse assistée par des cyclodextrines : comment modifier la phosphine pour éviter sa complexation par des β -cyclodextrines ? GECOM-CONCOORD 2007, Plancoët (France) 20-25 mai, **2007**.
 - [2] **L. Leclercq**, I. Suisse, F. Agbossou-Niedercorn, Assistance supramoléculaire des sels d'imidazolium chiraux en catalyse organométallique. 43^{ème} Semaine d'Etudes de Chimie Organique, Fréjus (France), 14-20 mai, **2006**.

- [1] **L. Leclercq**, I. Suisse, F. Agbossou-Niedercorn, Medium impact on organometallic catalytic reaction: application of ionic liquids as chiral supramolecular network. 1^{ère} Journées Nord-Ouest Européennes des Jeunes Chercheurs - Société Française de Chimie, Villeneuve d'Ascq (France), 13-14 avril, **2006**.

COMMUNICATIONS PAR AFFICHES

- [27] **L. Leclercq**, V. Nardello-Rataj, Antifungal and antibacterial Pickering emulsions based on cyclodextrins, FORMULA VIII, Barcelone (Espagne), 4-7 juillet **2016**.
- [26] **A. Mühlbauer**, **L. Leclercq**, B. Estrine, W. Kunz, V. Nardello-Rataj, Cellulose solubilization in biodegradable mixtures of short-chain quaternary ammonium carboxylate ionic liquids (QACILs) and green co-solvent, International Symposium on Solubility Phenomena and Related Equilibrium Processes, Karlsruhe (Allemagne), 21-25 Juillet **2014**.
- [25] J.-M. Aubry, **L. Leclercq**, A. Dewilde, V. Nardello-Rataj, Boosting effect of cyclodextrins on biocidal activity of di-*n*-decyldimethylammonium surfactant, 20th International Symposium on Surfactants in solution, Coimbra (Portugal), 22-27 juin **2014**.
- [24] **A. Mühlbauer**, F. Boissou, **L. Leclercq**, K. De Vigier -Oliveira, B. Estrine, W. Kunz, F. Jérôme, V. Nardello-Rataj, Amphiphilic quaternary ammonium carboxylate ionic liquids: physicochemical properties, theoretical modeling and application to cellulose dissolution, 2nd International Symposium on Green Chemistry, La Rochelle (France), 21-24 mai **2013**.
- [23] V. Nardello-Rataj, **L. Leclercq**, R. Lebeuf, E. Deniau, B. Estrine, J.-M. Aubry, Cationic, anionic and nonionic terpene-based hydrotropes and surfactants with biosourced polar head groups: physicochemical and functional properties, 2nd International Symposium on Green Chemistry, La Rochelle (France), 21-24 mai **2013**.
- [22] **A. Mühlbauer**, F. Boissou, **L. Leclercq**, K. De Vigier -Oliveira, B. Estrine, W. Kunz, F. Jérôme, V. Nardello-Rataj, Amphiphilic quaternary ammonium carboxylate ionic liquids: physicochemical properties, theoretical modeling and application to cellulose dissolution, International Congress on Ionic Liquids (COIL), Faro (Portugal), 21-25 avril **2013**.
- [21] **L. Leclercq**, A. Mülbauer, V. Nardello-Rataj, Synthesis and properties of bio-based ionic liquids composed of choline-derived cations and carboxylate anions, International Congress on Ionic Liquids (COIL), Faro (Portugal), 21-25 avril **2013**.
- [20] **A. Mouret**, **L. Leclercq**, M. Collinet-Fressancourt, V. Nardello-Rataj, J.-M. Aubry, Emulsion based on polyoxometalate amphiphiles: physical chemistry and application to catalytic oxidation. A Greener Chemistry for Industry, Lille (France), 12-14 décembre **2011**.
- [19] **A. Mouret**, **L. Leclercq**, M. Collinet-Fressancourt, V. Nardello-Rataj, J.-M. Aubry, Emulsion based on polyoxometalate amphiphiles: physical chemistry and application to catalytic oxidation. 13th European Student Colloid Conference, Falkenberg (Suède), 14-17, **2011**.
- [18] **L. Leclercq**, V. Nardello-Rataj, Gaétan Rauwel, J.-M. Aubry, Optimization of biocidal formulations: Investigation on cyclodextrin/di-*n*-decyl-dimethylammonium surfactant complexes. Formula VI, Stockholm (Suède), 7-10 juin, **2010**.
- [17] **A. Mouret**, **L. Leclercq**, V. Nardello-Rataj, J.-M. Aubry, CataSurfs with polyoxometallates: synthesis and applications for oxidation of organic compounds. Journées Nord-Ouest Européennes des Jeunes Chercheurs, Villeneuve d'Ascq (France), 18-19 mars, **2010**.

- [16] **L. Leclercq**, V. Nardello-Rataj, M. Turmine, N. Azaroual, J.M. Aubry, Dimeric self-assembly of double tailed ammonium surfactant in water. 23rd Conference of the European Colloid and Interface Society, Antalya (Turquie), 6-11 septembre, **2009**.
- [15] **A. R. Schmitzer**, **L. Leclercq**, N. Noujeim, Assemblies of *N,N'*-Dibenzylimidazolium and diimidazolium salts: a new class of supramolecular networks. International Symposium on Macrocyclic and Supramolecular Chemistry (III ISMSC), Las Vegas (Nevada, USA), 13-18 juillet, **2008**.
- [14] **L. Leclercq**, I. Suisse, F. Agbossou-Niedercorn, Imidazolium triflate ionic liquids: Preparation of halide free salts and application in palladium-catalysed allylic alkylation and hydroformylation: toward asymmetric processes. International Symposium on Homogeneous Catalysis (ISHC XVI), Florence (Italie), 6-11 juillet, **2008**.
- [13] **L. Leclercq**, A. R. Schmitzer, Controlled switchable self-assembly of dibenzylimidazolium bromide salt by cyclodextrin complexation. 91st Canadian Chemistry Conference and Exhibition (CSC), Edmonton (Alberta, Canada), 24-28 mai, **2008**.
- [12] **L. Leclercq**, I. Suisse, F. Agbossou-Niedercorn, Molecular recognition ability of *N*-methylimidazole in kinetic resolution of secondary alcohols: application for asymmetric acyl transfert. 91st Canadian Chemistry Conference and Exhibition (CSC), Edmonton (Alberta, Canada), 24-28 mai, **2008**.
- [11] **L. Leclercq**, A. R. Schmitzer, Importance of supramolecular interactions in imidazolium salt: competition between dimer formation and cyclodextrin complexation. 35th Physical Organic Mini-Symposium, University of Waterloo, Waterloo (Ontario, Canada), 9-11 Novembre, **2007**.
- [10] **L. Leclercq**, I. Suisse, F. Agbossou-Niedercorn, Molecular recognition ability of *N*-methylimidazole in kinetic resolution of alcohols: toward a "biomimetic" approach to catalysed asymmetric acyl transfer. 5^{ème} conférence Paul Sabatier sur la catalyse (DivCat-SFC et IDECAT), Ottrott (France), 12-16 Septembre, **2007**.
- [9] **L. Leclercq**, I. Suisse, F. Agbossou-Niedercorn. Enzymatic mime by *N*-acylimidazolium: a winning molecular recognition for asymmetric acyl transfer. SFC07 - Société Française de Chimie, Paris (France), 16-18 Juillet, **2007**.
- [8] **L. Leclercq**, I. Suisse, F. Agbossou-Niedercorn, Utilisation d'un intermédiaire *N*-acylimidazolium pour l'obtention d'un transfert d'acyle aux propriétés enzymatiques (Prix du Poster). 2^{ème} Journée Nord-Ouest Européennes des Jeunes Chercheurs - Société Française de Chimie, Caen (France), 12-13 Juin, **2007**.
- [7] **L. Leclercq**, I. Suisse, F. Agbossou-Niedercorn, Tsuji-Trost in ionic liquid: generation of auto-organized system. 7^{ème} Symposium Sigma-Aldrich des Jeunes Chimistes, Balaruc-les-bains (France), 16-18 Octobre, **2006**.
- [6] **L. Leclercq**, I. Suisse, F. Agbossou-Niedercorn, Liquides ioniques chiraux et catalyse asymétrique : vers un développement durable en chimie fine ? International Symposium "tomorrow... towards a selected chemistry", Lyon (France), 25-26 Septembre, **2006**.
- [5] **L. Leclercq**, I. Suisse, F. Agbossou-Niedercorn, Chiral ionic liquid just not a solvent: evidence of supramolecular assistance in organometallic catalysis. France-China workshop molecular catalysts and catalysis, Rennes (France), 18-21 Juillet, **2006**.
- [4] **L. Leclercq**, I. Suisse, F. Agbossou-Niedercorn, Effet supramoléculaire des triflates d'imidazoliums chiraux sur les propriétés intrinsèques du système catalytique palladium/phosphine en alkylation allylique. 6^{ème} Symposium Sigma-Aldrich des Jeunes Chimistes, Lille (France), 17-19 Octobre, **2005**.
- [3] **A. Mortreux**, **L. Leclercq**, M. Sauthier, Y. Castanet, H. Bricout, E. Monflier, Biphasic hydroformylation of water insoluble olefins mediated by chemically modified cyclodextrins: a smart solution to preserve the intrinsic properties of the Rh/TPPTS

- catalytic system. 14th International Symposium on Homogeneous Catalysis, Munich (Allemagne), 5-9 Juillet, **2004**.
- [2] **L. Leclercq**, M. Sauthier, Y. Castanet, A. Mortreux, H. Bricout, E. Monflier, Randomly methylated α -cyclodextrins: highly efficient cyclodextrins for rhodium catalyzed hydroformylation of water insoluble olefins in biphasic medium. 12th International Cyclodextrin Symposium, Montpellier (France), 16-19 Mai, **2004**.
- [1] **L. Leclercq**, M. Sauthier, Y. Castanet, A. Mortreux, H. Bricout, E. Monflier, Modified α -cyclodextrins: Enhanced rates of olefin hydroformylation in aqueous medium. 1^{ère} Journées Nord-Européennes des Jeunes Chercheurs - Société Française de Chimie, Villeneuve d'Ascq (France), 16-17 Mars, **2004**.

ORGANISATION DE CONGRES, COLLOQUES

- **16^{ème} Journées de Formulation**, Groupe Formulation – Société Chimique de France, Villeneuve d'Ascq, 9-10 décembre **2014**. Organisateurs : Prof. V. Nardello Rataj (Université de Lille), Prof. J.-M. Aubry (ENSCL), Dr. L. Leclercq (Université de Lille), Dr. R. Lebeuf (ENSCL), Dr. C. Pierlot (ENSCL), Dr. M. Catte (Université de Lille).
- **3^{ème} Atelier Franco-Canadien de Chimie Supramoléculaire**, Paris, Lille, Montréal, Victoria, Strasbourg, 21-23 juin **2010**. Organisateurs : Prof. B. Hasenknopf (Université Pierre et Marie Curie, Paris), Dr. L. Leclercq (Université de Lille), Prof. A. R. Schmitzer (Université de Montréal), Prof. G. Hanan (Université de Montréal), Pr. F. Hof (University of Victoria).
- **44^{ème} Semaine d'Etudes de Chimie Organique**, Port-Barcarès, 20 au 26 mai **2007**. Organisateurs : Doctorants en 3^{ème} année de thèse.

RESPONSABILITES COLLECTIVES

- **Membre élu du vivier de sélection du Département de Chimie pour le recrutement des Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER) et des Maîtres de Conférences** : section CNU 32 (Chimie organique, minérale, industrielle) depuis le 15 novembre 2011.
- **Participation à la préparation de la manifestation « Histoire de chti'mistes - La saga de la chimie dans le Nord de la France » à l'Espace Culture de l'Université de Lille dans le cadre de l'Année Internationale de la Chimie 2011**. Organisateurs : Jacques Fournier, Prof. J.-P. Joly (Université de Lyon), Dr. Loïc Leclercq (Université de Lille), A. Matrimon (Chargé du Patrimoine Scientifique de l'Université de Lille), Prof. A. Mortreux (Université de Lille) et Prof. J.-P. Sawerysyn (Université de Lille).
- **Participation au projet : « Histoire de la Chimie à la Faculté des Sciences et à l'Université des Sciences et Technologies de Lille de 1950 à 1986 »**.
- **Participation aux démonstrations effectuées en lycée sur la thématique : « formulation » dans le cadre de l'Année Internationale de la Chimie 2011**.
- **Responsable des TP de Licence de Chimie** : Module : « Chimie Organique 3 ».
- **Responsable du Cours et des TD et TP de Licence de Sciences de la Vie** : Module « Structure et Métabolisme des Lipides ».
- **Responsable des TD et TP de Master Chimie et Ingénierie de la Formulation** : Modules : « Physicochimie des Colloïdes et des Systèmes Dispersés » et « Spécialités Chimiques et Formulation Industrielle ».
- **Correspondant réseau, services informatiques et gestion des comptes utilisateurs et des comptes de service** pour l'équipe CISCO (2009-).

- **Responsable du site web de l'EA Chimie Moléculaire et Formulation** (2012-2014).
- **Responsable de l'équipement DLS-SLS** (LS Instruments).
- **Responsable du Zetasizer Nano ZS** (Malvern).
- **Responsable microscopie optique** (Zeiss).

PRIMES, BOURSES, PRIX

- **Prime d'Excellence Scientifique**, campagne nationale (2013-).
- **Prime Brevet de l'Université de Lille** (2012).
- **Bourse Congrès Jeunes Chercheurs de la Société Chimique de France - DivCat 2008 pour le 91st Canadian Chemistry Conference and Exhibition**, Edmonton, AB, 24-28 Mai 2008.
- **Prix du poster aux Journées Nord-Ouest Européennes des Jeunes Chercheurs – SCF**, Caen, 12-13 juin 2007.

AFFILIATION PROFESSIONNELLE

- **Société Chimique de France** (2005-).
- **Association d'Education Populaire Gauheria** (2006-).
- **Société d'Histoire de la Pharmacie** (2007-).
- **Société Canadienne de Chimie** (2008).
- **Institut de Chimie du Canada** (2008).
- **Société Française des Cyclodextrines** (2010-).

Applications de la chimie supramoléculaire et colloïdale pour l'obtention de systèmes catalytiques et pharmaceutiques éco-compatibles : vers un nouveau paradigme de la chimie « verte »

De nos jours, les préoccupations environnementales sont devenues des enjeux majeurs pour les industriels car les dommages, liés aux progrès technologiques et industriels, peuvent être imposés de façon irréversible aux générations futures. L'industrie chimique, principalement basée sur l'utilisation et la modification à grande échelle des hydrocarbures, devient dès lors un objectif capital du développement écoresponsable. D'autre part, bien au-delà de la chimie moléculaire, fondée sur les liaisons covalentes, s'étend la chimie supramoléculaire et la chimie colloïdale qui, par le truchement des interactions non-covalentes, permettent de construire une variété quasiment infinie de systèmes ayant des fonctions et/ou des propriétés spécifiques. A la jonction entre ces différents domaines, le développement de nouveaux systèmes catalytiques et pharmaceutiques peut être envisagé. Le présent ouvrage décrit donc les fondements et les applications de ces systèmes dans le cadre de la chimie durable.

Mots-clefs : Chimie supramoléculaire, Chimie colloïdale, Chimie verte, Catalyse d'oxydation, Formulations pharmaceutiques, Emulsions de Pickering, Polyoxométallates, Cyclodextrines, Virucides, Antifongiques.

Applications of supramolecular and colloidal chemistry to obtain eco-compatible catalytic and pharmaceutical systems: towards a new paradigm of "green" chemistry

Today, environmental concerns have become major issues for manufacturers, as damage, linked to technological and industrial advances, can be imposed irreversibly on future generations. The chemical industry, mainly based on the large-scale use and modification of hydrocarbons, thus becomes a major issue in eco-responsible development. On the other hand, far beyond molecular chemistry, based on covalent bonds, there is supramolecular chemistry and colloidal chemistry which, by means of non-covalent interactions, make it possible to construct an almost infinite variety of systems with specific functions and/or properties. At the junction between these various fields, the development of new catalytic and pharmaceutical systems can be envisaged. This manuscript describes the fundamentals and applications of these systems in the context of sustainable chemistry.

Keywords: Supramolecular chemistry, Colloidal chemistry, Green chemistry, Oxidation catalysis, Pharmaceutical formulations, Pickering emulsions, Polyoxometalates, Cyclodextrins, Virucides, Antifungal drugs.

Toepassingen van supramoleculaire chemie en colloïd chemie voor het verkrijgen van katalytische systemen en farmaceutische formuleringen in het kader van de duurzame chemie: naar een nieuw paradigma

Trefwoorden: Supramoleculaire chemie, Duurzame chemie, Colloïden, Oxidatiekatalyse, Farmaceutische formuleringen, Pickering emulsies, Polyoxometalaten, Cyclodextrines, Viruciden, Fungiciden.