

M2CV

MODULE 'SYNTHESE PROPRE'

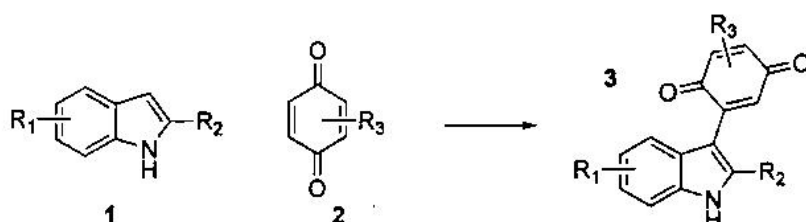
A. SYNTHESE ORGANIQUE EN MILIEU AQUEUX

1) Pourquoi l'eau est-elle une alternative intéressante aux solvants organiques traditionnels? Donnez trois arguments justifiant votre réponse (autres que les propriétés physicochimiques de l'eau).

2) Rappelez les propriétés physicochimiques (au moins 2!) conférant à l'eau son caractère unique en tant que solvant.

3) Quel est l'inconvénient majeur (à priori) d'utiliser l'eau comme solvant en synthèse organique? proposez une alternative pour contourner cet inconvénient.

4) Le groupe de Chao-Jun LI a récemment décrit une méthode de couplage direct d'indoles 1 avec des 1,4-benzoquinones 2 conduisant à la formation du squelette 3-indolylquinone 3 qui est présent dans de nombreuses substances naturelles bioactives (*Eur. J. Org. Chem.* 2006, 869).



(i) Sachant qu'elle est généralement catalysée par un acide, proposez un mécanisme pour cette transformation.

(ii) L'objectif des auteurs a été de mettre au point une version sans catalyseur. Pour cela, ils ont étudié l'interaction entre 1a ($R_1=H$ et $R_2=Me$) et 2a ($R_3=H$) dans différents systèmes de solvant. Les résultats sont regroupés dans le tableau ci-contre et les rendements correspondent au rendement en le produit 3a ($R_1=R_3=H$ et $R_2=Me$) après 10 heures d'agitation à température ambiante.

Entry	Solvent	Yield of 3a (%) ^[b]
1	CH ₂ Cl ₂	13
2	CH ₃ CN	— ^[c]
3	Et ₂ O	— ^[c]
4	THF	— ^[c]
5	toluene	trace
6	C ₂ H ₅ OH	38
7	THF/H ₂ O (1:2) ^[d]	55
8	C ₂ H ₅ OH/H ₂ O (10:1) ^[d]	51
9	H ₂ O ^[d]	82
10	H ₂ O ^[d]	39
11	— ^[f]	20

[a] Room temperature for 10 h. [b] Isolated yield. [c] No product was detected. [d] Aqueous suspension. [e] At 50 °C. [f] Solvent-free conditions.

(ii.a) quelle information apporte les 5 premières expériences (entrées 1-5)?

(ii.b) comparez le résultat de l'entrée 6 aux résultats des entrées 1-5. Proposez une explication à ce résultat.

(ii.c) analysez les résultats des entrées 9 à 11 (1a et 2a étant insolubles dans l'eau!). En déduire les paramètres qui sont à l'origine des conditions optimales obtenues (entrée 9).

(ii.d) qu'apportent les résultats des entrées 7 et 8?

(ii.e) cette réaction est-elle une réaction « dans », « avec » ou « sur » l'eau?

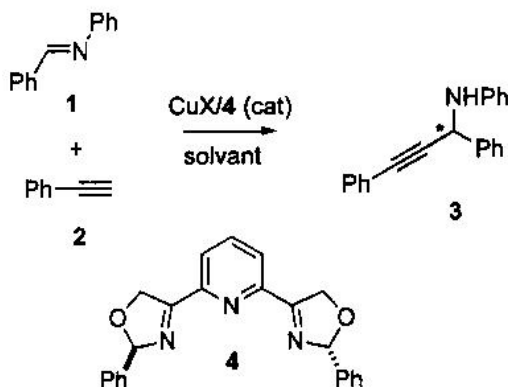
(ii.f) d'un point de vue pratique, comment réaliseriez-vous cette réaction, le produit 3a étant également insoluble dans l'eau?

(ii.g) dans le cas présenté ici, l'utilisation de l'eau est-elle justifiée? Pourquoi?

B. SYNTHÈSE ORGANIQUE EN MILIEU LIQUIDE IONIQUE

- 1) Rappelez la définition d'un liquide ionique.
- 2) Donnez deux points communs et deux différences existant entre l'eau et un liquide ionique.
- 3) Donnez deux caractéristiques des liquides ioniques qui les placent dans la catégorie de « solvants verts ».
- 4) Quels sont les inconvénients des liquides ioniques (au moins 2)?

5) En 2004, l'équipe de Carlos AFONSO a étudié la faisabilité d'addition énantiosélective d'alcynes **1** sur des imines **2** en milieu liquide ionique (*J. Mol. Catal. A* 2004, 214, 161).



- (i) quel est le rôle du composé **4** dans la réaction?
- (ii) représentez la structure du composé noté [bmim].
- (iii) proposez un protocole expérimental pour réaliser cette transformation en milieu liquide ionique.
- (iv) le résidu cationique du liquide ionique a-t-il une influence sur la transformation?
- (v) comparez l'efficacité de la transformation en milieu liquide ionique et en solvant organique traditionnel.
- (vi) le choix du solvant se justifie-t-il donc en termes d'efficacité? Si non, comment justifier son utilisation comme solvant pour cette transformation? Dans cette optique de valorisation, quelles expériences complémentaires feriez-vous?

Entry	Temperature (°C) ^a	Solvent	CuX	Yield (%) ^c	e.e. (%) ^d
1	(22)	(water)	(CuOTf)	(71)	(84)
2	(22)	(toluene)	(CuOTf)	(78)	(96)
3	rt	toluene	CuOTf	74	95
12	rt	[bmim][PF ₆]	CuOTf	75	86
13	rt	[C ₄ mim][PF ₆]	CuOTf	76	27
14	rt	[bmim][NTf ₂]	CuOTf	74	94
15	40 °C	[bmim][NTf ₂]	CuOTf	88	88

^a **2a** (50 mg, 0.28 mmol), **3** (1.1 eq.), CuX (5 mol%), **1** (5 mol%), solvent (250 μ l), 4 days. In brackets are presented reported results [4].

^b Room temperature refers to an average temperature of 20 °C.

^c Isolated yield after purification by flash chromatography.

^d The enantiomeric excess of **4a** (e.e.) is referred to the (+) enantiomer.

C. MICRO-ONDES EN CHIMIE ORGANIQUE

- 1) Quels sont les effets des micro-ondes sur des molécules.
- 2) Sur ces bases, quelles sont les conditions requises pour activer une réaction par micro-ondes ?
- 3) Comment le vérifier expérimentalement ?