

Synthèse organique sous micro-ondes en absence de solvant

Un procédé efficace pour la chimie verte

André Loupy

Abstract	Solvent-free microwave organic synthesis as an efficient procedure for green chemistry Solvent-free methods are especially adapted to organic synthesis under green chemistry conditions. When coupled to microwave (MW) irradiation, it results very efficient and clean procedures with noticeable improvements over classical methods. To take advantage of MW specific effects, the most suitable cases involve reactions with polar mechanisms with increases of the polarity during the progress of the reaction and late transition states along the reaction coordinates. Striking examples are described therein highlighting the noticeable potentialities in these techniques.
Mots-clés	Chimie verte, irradiation micro-ondes, réactions sans solvant, supports solides minéraux, catalyse par transfert de phase.
Key-words	Green chemistry, microwave irradiation, solvent-free reactions, solid mineral supports, phase transfer catalysis.

Aux yeux du grand public, qui ne perçoit que certains aspects de la chimie lourde, la chimie est reconnue comme traditionnellement génératrice de risques et de pollutions. Depuis une bonne dizaine d'années, une prise de conscience certaine s'est manifestée visant à concilier la chimie et l'environnement. Ce besoin de réhabilitation est apparu essentiellement pour favoriser les économies d'énergie et à l'appui de programmes de recherches interdisciplinaires du CNRS, notamment l'appel à idées du PIRSEM (1991) « Industrie, technologies et produits propres », ou encore le programme ECOTECH (1993) « Procédés propres et environnement ». Ceux-ci font toujours l'objet d'intérêt marqué de l'AGRICE (Agriculture pour la chimie et l'énergie) et de l'ADEME (Agence de l'environnement et de la maîtrise de l'énergie).

De nouvelles façons d'opérer sont apparues et appelées à se développer. Elles prônent l'utilisation de procédés, de pratiques, de produits qui empêchent ou minimisent le gaspillage, la production de polluants et de déchets, tout en réduisant dans l'ensemble les risques pour la santé humaine et l'environnement. Elles sont alors regroupées sous le vocable de « chimie propre » ou « chimie verte » [1].

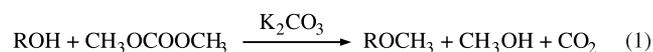
Généralités

Quelques propositions de chimie verte (ou développement durable)

Remplacement de produits dangereux et (ou) polluants par de nouveaux réactifs plus sûrs et inoffensifs pour l'utilisateur et l'environnement

Ainsi, à titre d'exemple, le carbonate de diméthyle (1), peu coûteux, non toxique et biodégradable, s'avère être un agent méthyliant de choix en lieu et place des traditionnels iodure de méthyle, sulfate de diméthyle ou diazométhane qui sont dangereux, irritants, toxiques et mènent à des réactions

souvent incontrôlables. Les sous-produits ne sont ici que le méthanol et le gaz carbonique.



Utilisation de matières premières d'origine végétale (agro-ressources)

Est ainsi mis à profit l'emploi d'esters à longues chaînes provenant des huiles de colza en cosmétique ou comme biocarburants, de tournesol comme liants bitumineux non nocifs (« bitume sans vapeur ») ou de ricin (shampoings doux). Certains dérivés d'hydrates de carbone (glucose, saccharose, amidons...) sont utilisés comme matières premières pour la fabrication de nouveaux plastiques biodégradables (acide polylactique) ou en tant que nouveaux produits cosmétiques ou tensioactifs non ioniques (détergents).

Développement de procédés sûrs et propres

• Nouveaux milieux réactionnels

De nouveaux milieux réactionnels ont été proposés visant à réduire ou à éliminer l'emploi des solvants organiques traditionnels, coûteux, souvent toxiques, posant des problèmes de sécurité, d'utilisation et d'élimination, difficilement recyclables à moindre effort et coût. Par ailleurs, au niveau de la synthèse organique, ceux-ci induisent des limitations en température lors des réactions du fait de leurs points d'ébullition souvent relativement bas et une diminution de la réactivité des systèmes réactionnels par effet de dilution.

A l'heure actuelle, sont préconisés les emplois :

- de l'eau, du fait des effets hydrophobes (tendance à l'association mutuelle des composés organiques lorsqu'ils sont insolubles afin de minimiser leurs interactions défavorables avec l'eau) qu'elle induit et grâce à son énergie de cohésion considérable [2] ;

- des fluides supercritiques, et notamment du dioxyde de carbone [3] ;

- des *liquides ioniques* [4], nouvelle classe de solvants polaires (sels d'iminium ou d'ammonium quaternaires liquides à température ambiante), non toxiques et recyclables ;
 - des techniques de *réactions sans solvant* [5] (cet aspect sera développé plus loin).

• Activation par des méthodes physiques

En synthèse organique, les réactions peuvent être accélérées sous l'effet de la pression (piézochimie) et, plus récemment, grâce à deux nouvelles techniques d'activation non classiques : les *ultrasons* [6] (sonochimie), qui mettent en jeu des phénomènes de cavitation sous l'effet d'ondes acoustiques, essentiellement pour des réactions en milieu hétérogène, et les *micro-ondes* [7] qui exploitent des interactions entre un rayonnement électromagnétique et les molécules polaires. Ce dernier type d'activation prend toute son ampleur et tout son intérêt quand il est couplé aux techniques de réactions sans solvant.

Les réactions en absence de solvant

Elles mènent à des améliorations remarquables en termes de réactivité, de coût, de facilité de mise en œuvre et concernent des réactions réalisées le plus souvent en milieu hétérogène entre réactifs purs (si l'un d'eux est liquide et l'autre solide, la réaction a alors lieu aux interfaces).

Dans le cas des réactions mettant en jeu des espèces chargées (anions et cations) sous forme de sels (solides et non solubles dans les composés organiques), un sel d'ammonium quaternaire est nécessaire en faible quantité pour permettre leur solubilisation dans le réactif organique (procédé connu sous le nom de *catalyse par transfert de phase* [8] *solide-liquide sans solvant*).

Une troisième technique consiste en l'utilisation d'oxydes minéraux comme supports solides en lieu et place des solvants habituellement utilisés. Les réactions sont alors effectuées dans des conditions dites de « milieu sec » [9]. Le choix du support est alors fonction de ses propriétés physico-chimiques (surfaces spécifiques = pouvoir d'imprégnation de réactifs, par exemple) ou acido-basiques selon le pouvoir catalytique exigé pour la réaction. Les supports employés sont non toxiques et recyclables, les plus couramment utilisés étant les alumines, les gels de silice, les argiles et les zéolites.

Le cas des argiles s'avère être particulièrement intéressant car elles permettent de contourner l'emploi des acides minéraux forts, purs ou en solution (acide sulfurique ou acide chlorhydrique) dans la mesure où ce sont de remarquables acides solides recyclables dans des conditions de « milieu sec ». Les cations inclus dans les structures interlamellaires des argiles sont interchangeableables (*figure 1*). Lorsqu'ils sont échangés par des protons (H^+), les argiles obtenues sont commercialisées à faible coût sous le nom de *montmorillonites K10 ou KSF* et largement utilisées dans l'industrie [10].

Un exemple caractéristique de leur utilisation réside dans la synthèse de l'antraquinone (2), produit important impliqué dans l'industrie de la pâte à papier (elle sert à la production d'eau oxygénée pour le blanchiment). Le procédé classique impliquant de l'acide sulfurique à 170 °C pendant une dizaine d'heures peut être avantageusement remplacé par des argiles, peu coûteuses, non toxiques ni corrosives et très faciles d'emploi. L'acide *o*-benzoylbenzoïque est simplement dispersé dans l'argile et la réaction est réalisée pendant une trentaine de minutes à 350 °C. A cette température, l'antraquinone se sublime, ce qui permet la

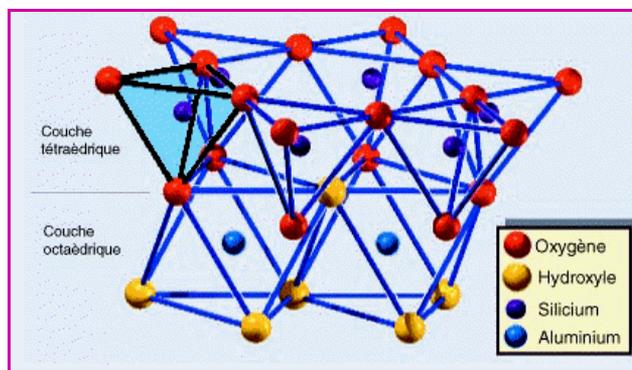
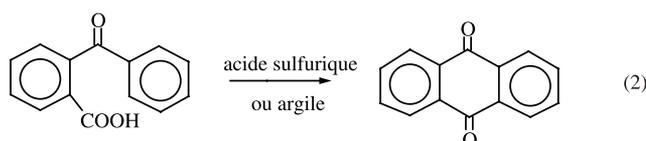


Figure 1 - Structure d'une argile (kaolinite).

récupération du produit pur sans avoir à l'extraire avec un solvant. La sécurité durant l'expérience et le traitement du produit final s'en trouvent notablement simplifiés et les rejets d'effluents très minimisés [11].



Activation par les micro-ondes (MO)

Depuis les travaux de pionniers de Gedye [12] et Giguere [13] qui ont montré la faisabilité de réactions en synthèse organique en milieu solvant à l'aide de fours micro-ondes domestiques, plus de 1 600 publications sont parues à ce jour, certifiant l'exceptionnel intérêt de cette nouvelle technique comme cela est illustré par l'impressionnante progression du nombre de publications dans ce domaine (*figure 2*).

Les domaines d'applications sont très étendus et concernent un large éventail de procédés en synthèse organique incluant, par exemple, la chimie hétérocyclique, la chimie organométallique, la radiochimie, la photochimie, la chimie combinatoire, etc. [7].

La plupart de ces publications décrivent d'importantes accélérations [7, 14-15] pour une grande gamme de réactions organiques, et tout particulièrement pour les procédés sans solvant. Le couplage entre conditions de réactions sans solvant et irradiation par les MO amène de

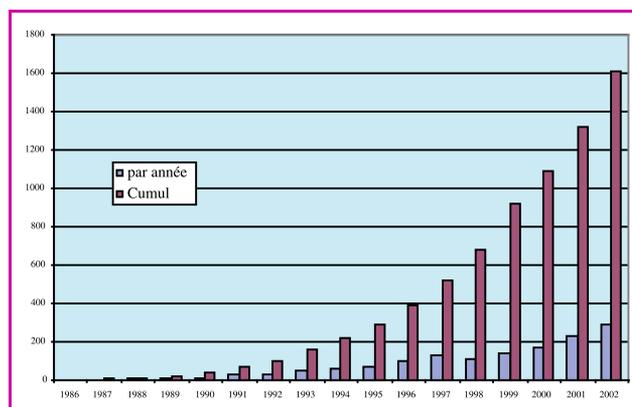


Figure 2 - Nombre de publications traitant de l'utilisation des MO en synthèse organique pour la période 1986-2002.

très nettes diminutions des temps de réaction, des améliorations en matière de conversion et parfois de sélectivité [16], tout en profitant des avantages intrinsèques inhérents aux techniques de réactions sans solvant. Les bénéfices les plus couramment mis en exergue consistent en des réactions extrêmement rapides (le plus souvent quelques minutes d'irradiation MO suffisent) du fait de l'obtention de températures élevées et homogènes, des degrés de pureté des produits améliorés grâce à leur court séjour à haute température et des rendements souvent bien meilleurs.

Exposition des molécules aux micro-ondes et conséquences

Les micro-ondes consistent en un rayonnement électromagnétique dans le domaine des longueurs d'onde de 1 cm à 1 m du spectre électromagnétique. La fréquence autorisée la plus utilisée (imposée par la législation mondiale pour éviter toute interférence avec les ondes radio et radar), aussi bien pour des usages industriels, médicaux que domestiques, est de 2 450 MHz, soit une longueur d'onde de 12,2 cm. Par application de la loi de Planck relative à l'énergie mise en cause par absorption des ondes ($E = hc/\lambda$), l'énergie résultant des interactions MO/matériaux n'est que de 0,3 cal/mol, ce qui n'induit qu'une contribution énergétique négligeable, notablement insuffisante pour exciter les molécules. Il s'ensuit que les interactions onde/matière qui en résultent ne seront que de nature purement électromagnétique. Elles ne mettront donc en œuvre que des molécules polaires.

Il convient aussi de satisfaire au mieux la compatibilité entre la profondeur de pénétration dans la matière et la longueur d'onde qui se doivent d'être, d'après les lois de la physique des rayonnements, du même ordre de grandeur. Ce fait impose de travailler en système « batch » sur une épaisseur de produit de l'ordre du décimètre. Au plan industriel, la montée en échelle ne pourra donc se faire qu'en opérant avec des systèmes en continu.

Le chauffage micro-onde

Le chauffage des produits soumis à une irradiation MO résulte des interactions entre les ondes et les matériaux. Il est apporté du fait d'une transformation en chaleur d'une partie de l'énergie contenue dans l'onde électromagnétique. Les molécules polaires possèdent la propriété de pouvoir s'orienter dans un champ électrique selon le phénomène de polarisation dipolaire. En absence de champ, les dipôles sont orientés de manière aléatoire et les molécules ne sont soumises qu'au mouvement brownien sans aucune orientation préférentielle. S'ils sont soumis à un champ électrique continu, tous les dipôles s'orientent mutuellement selon le sens du champ. S'ils sont soumis à un courant alternatif, le champ électrique subit une inversion de sens à chaque alternance avec, comme conséquence, une tendance des dipôles à se mouvoir ensemble pour suivre le sens du champ. Une telle caractéristique induit des frottements et frictions des molécules qui se dissipent sous forme de chaleur (figure 3).

Du fait de ce mode de dissipation de chaleur au cœur de la matière, il résulte une répartition finale de la température bien mieux homogène que par chauffage classique qui offre un gradient de température très important, surtout dans le cas des mauvais conducteurs thermiques

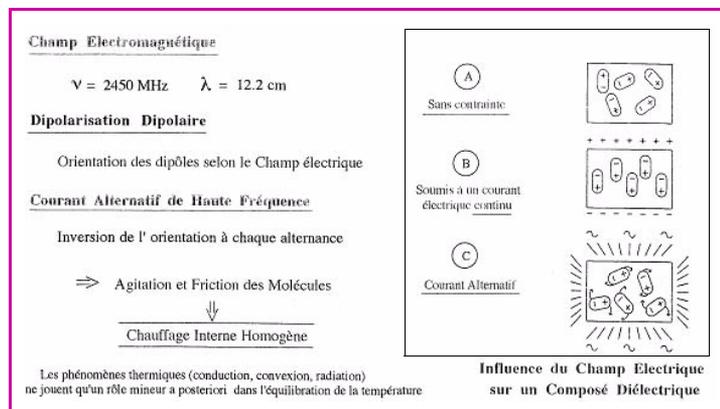


Figure 3 - Chauffage micro-onde.

(isolants). Il s'agit là d'un chauffage diélectrique qui peut se révéler particulièrement efficace là où les procédés conventionnels sont limités ou inopérants. Il présente les avantages suivants : rapidité, absence d'inertie (seul le produit est chauffé), facilité de mise en œuvre, transfert d'énergie au cœur de la matière sans surchauffe locale, spécificité pour les molécules polaires. Seules les molécules polaires sont échauffées, et plus leur moment dipolaire est élevé, plus elles sont sensibles aux MO, alors que les substrats non polaires ne le sont pas (ils sont dits transparents aux MO).

Dans le cas des matériaux solides ou métalliques, la polarisation dite par charge d'espace apparaît quand ceux-ci contiennent des électrons de conduction libres mais dont les déplacements sont limités par certains obstacles. Ce type de polarisation est fondamental en électronique des semi-conducteurs. Il est à l'origine de l'échauffement de certains solides et des métaux. Il est à noter que, alors qu'ils réfléchissent les ondes lorsqu'ils présentent une surface polie, les métaux absorbent celles-ci s'ils sont à l'état de poudres (ils deviennent alors utilisables comme catalyseurs ou milieux réactionnels en synthèse organique sous micro-ondes).

Effets spécifiques non purement thermiques des micro-ondes [17]

Les interactions entre les MO et les matériaux produisent un certain échauffement du milieu réactionnel par des molécules polaires (solvants, réactifs ou complexes, supports solides). A ces effets purement thermiques, peuvent s'ajouter des effets spécifiques dus au rayonnement électromagnétique (figure 4).

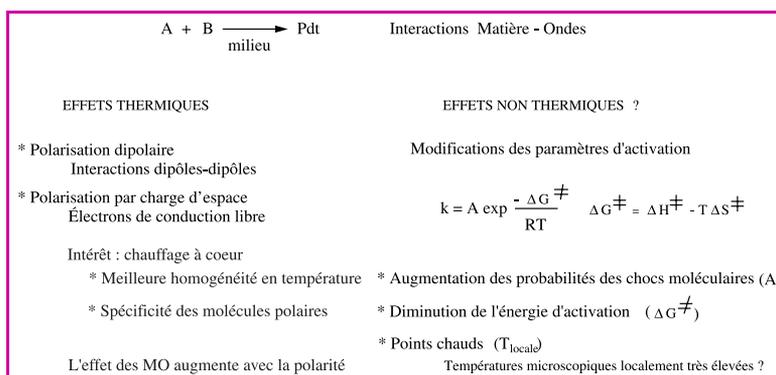
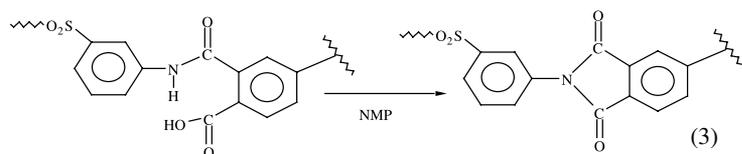


Figure 4 - Effets des micro-ondes en synthèse organique.

Pour mettre en évidence de tels effets, une comparaison rigoureuse est nécessaire pour les réactions effectuées sous irradiation MO ou par chauffage classique (Δ), toutes conditions égales par ailleurs (milieu réactionnel, temps, température, pression, profils de montée en température). Si les résultats obtenus sont différents, il est alors possible de conclure à l'intervention d'effets spécifiques (non purement thermiques). Ceux-ci peuvent avoir plusieurs origines qui sont toutes incluses dans l'équation d'Arrhenius quantifiant la cinétique des réactions :

$$k = A \exp -\Delta G^\ddagger/RT$$

- une intervention possible de points chauds avec de très hautes valeurs des températures microscopiques locales, ainsi que cela a été proposé en sonochimie (chimie sous ultrasons) ;
- une augmentation du facteur pré-exponentiel A, représentatif de l'efficacité des chocs moléculaires et qui peut être affecté par l'orientation préalable des systèmes polaires sous MO (polarisation dipolaire), qui favorise des attaques directionnelles (ex : alignement de dipôles) ;
- une diminution de l'énergie d'activation ΔG^\ddagger . Ceci a pu être mis en évidence au plan expérimental par Lewis [18] lors de l'imidisation d'un acide polyamique (3) menée sous MO ou chauffage classique et où l'énergie d'activation est largement réduite de 105 à 57 kJ/mol.



Synthèse organique sous micro-ondes [7, 14-17]

Les domaines d'applications de telles techniques mettent essentiellement en jeu deux types de conditions :

- les réactions thermiques, qui nécessitent des températures élevées pendant de longs temps de réaction, qui pourront être accélérées selon le mécanisme mis en jeu (*vide infra*) avec une moindre décomposition des produits finaux et donc des rendements améliorés ;
- les réactions équilibrées avec déplacement par vaporisation de petites molécules polaires volatiles (eau, alcool).

Limitations

Les points d'ébullition des solvants sont atteints très rapidement, posant dès lors des problèmes de sécurité (explosions fréquentes). Pour contourner cet inconvénient majeur, les réactions doivent être menées dans des systèmes fermés (généralement dans des récipients en Téflon, transparents aux MO et résistants jusqu'à des températures de 250 °C et des pressions de 80 psi). Il est aussi vivement conseillé de n'opérer que sur de petites quantités de produits, n'occupant qu'environ 1/10 du volume total. Tout ceci constitue de toute évidence une limitation sérieuse en matière de sécurité et de montée en échelle des expériences.

Un autre inconvénient majeur est lié aux difficultés de mesurer et contrôler la température. Toutefois, ces limitations peuvent être levées moyennant deux adaptations du procédé :

- réaliser les réactions en absence de solvant,

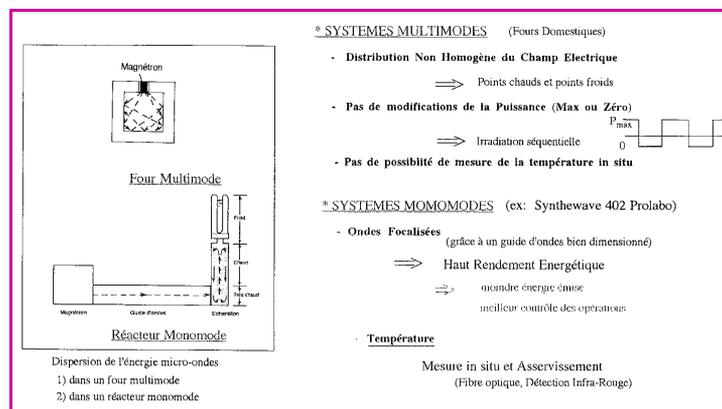


Figure 5 - Les équipements micro-onde de laboratoire.

- opérer avec un réacteur chimique adapté tout particulièrement à la chimie permettant une homogénéité du champ électrique et de la température, ceci étant possible grâce à des guides d'ondes (systèmes monomodes tels le Synthewave Prolabo, appareil pionnier dans ce domaine, ou le Discover CEM), ou des brasseurs d'ondes (ex : Milestone Ethos MR system). Il convient aussi d'avoir une évaluation sûre de la température (par fibre optique ou détection infrarouge) et son asservissement par la puissance émise par le magnétron tout au long d'une réaction chimique.

Équipements

Deux types de réacteurs commerciaux peuvent être utilisés au laboratoire (figure 5) :

- Les réacteurs *multimodes* et, plus particulièrement, les fours domestiques avec une puissance émise de l'ordre de 800-1 000 W. Ils sont caractérisés par la distribution du champ électrique qui n'est pas homogène du fait des multiples réflexions des ondes sur les parois métalliques du four. Deux autres inconvénients de ces enceintes résident dans le fait que la puissance n'est pas réellement modifiable (ces systèmes n'opèrent qu'en irradiation séquentielle du type tout ou rien) et que la température n'est ni mesurée ni maîtrisable.
- Les réacteurs *monomodes* où les inconvénients apportés par les fours multimodes sont éliminés grâce à des applicateurs qui permettent la focalisation des ondes (voir plus haut). Il en résulte une distribution uniforme du champ électrique d'où des températures homogènes au sein des échantillons soumis à l'irradiation MO. Des puissances émises par le magnétron beaucoup plus faibles sont dès lors suffisantes avec un bien meilleur rendement énergétique.

Les effets spécifiques des micro-ondes [17]

Selon le mécanisme réactionnel

Les effets des MO résultent d'interactions entre les ondes et les matériaux. En relation avec le phénomène de polarisation dipolaire, les effets aussi bien thermiques que spécifiques sont d'autant plus prononcés que les molécules sont plus polaires. En termes de réactivité et de cinétique des réactions, ils doivent être considérés en fonction de la nature du mécanisme de la réaction. En particulier, il est vital de savoir comment la polarité d'un système évolue au cours de

l'avancement de la réaction en relation avec son mécanisme. Des effets spécifiques des MO peuvent être attendus dans le cas des mécanismes polaires, c'est-à-dire quand la polarité du milieu augmente lors du passage de l'état initial de la réaction (EI) vers son état de transition (ET). Leur implication est alors essentiellement liée au milieu utilisé et au mécanisme des réactions.

Des interactions électrostatiques de type dipôles-dipôles entre les molécules polaires et le champ électrique résultent des stabilisations des niveaux énergétiques des systèmes réactionnels. Si la stabilisation de ET est plus grande que celle de EI, il s'ensuit une exaltation de la réactivité par suite d'une diminution de l'énergie d'activation (*figure 6*).

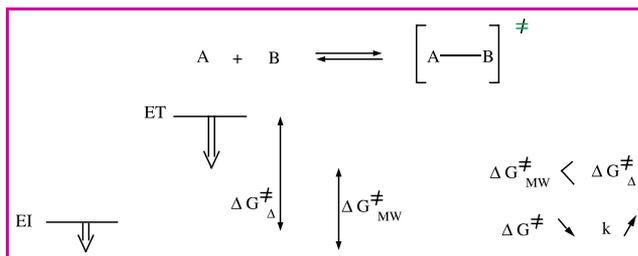


Figure 6 - Stabilisations relatives de ET (plus polaire) et EI dans le cas d'un mécanisme polaire.

On peut ainsi aisément justifier l'absence d'effets des MO lors des réactions de type Diels-Alder (voir *figure 10*, 1^{ère} équation), le mécanisme mis en jeu étant isopolaire de type concerté synchrone et les polarités de EI et ET étant identiques. Dans le cas de la synthèse de diazépines, le mécanisme concerné est polaire avec un ET où il y a développement d'un dipôle (cf. *figure 10*, 2^e équation), d'où l'effet très important observé pour les MO par rapport au chauffage classique.

Les interactions MO/matériaux augmentent avec la polarité des systèmes. Dès lors, des effets spécifiques positifs des MO peuvent être attendus si la polarité du système réactionnel s'accroît durant le cours de la réaction, soit donc si la polarité de ET est supérieure à celle de EI. Les cas les mieux adaptés concernent principalement des réactions entre molécules neutres via un ET dipolaire, ou des réactions anioniques mettant en jeu des paires d'ions intimes dans EI qui deviennent plus lâches (et par là même plus polaires) dans ET (*figure 7*).

L'interprétation proposée pour les effets des MO en termes d'interactions dipôles-dipôles est identique à celle admise pour justifier des effets de solvants (théorie de Hughes-Ingold) [18], les molécules de solvants polaires étant

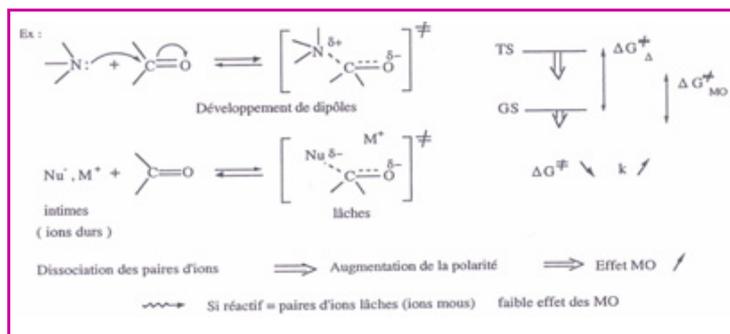


Figure 7 - Effets des micro-ondes selon le mécanisme réactionnel.

remplacées par un champ électrique. Par conséquent, l'emploi des solvants aprotiques polaires peut être évité et substitué par une activation par les MO à condition d'utiliser des solvants non polaires, ou bien mieux encore, des techniques de réactions sans solvant. Un exemple éloquent dans ce sens réside dans la phénacylation régiosélective du 1,2,4-triazole (*figure 8*) qui est susceptible de donner différents produits d'alcoylation en position 1 (N₁) ou 4 (N₄) ou même les deux à la fois (N_{1,4}) [19].

		%	N ₁	N ₄	N _{1,4}
Ex : 	DMF		95	5	0
	o-xylène	Δ	32	28	40
		MO	100	0	0
	sans solvant	Δ	36	27	37
		MO	100	0	0

Figure 8 - Phénacylation régiosélective du 1,2,4-triazole.

Il est clair que des résultats identiques sont obtenus soit en utilisant un solvant aprotique polaire (DMF), soit en absence de solvant, moyennant d'activer le système par les MO. Dans ces conditions, la réaction est régiospécifique et ne donne que le seul produit N₁. Une telle analogie dans les résultats étaye indubitablement l'approche proposée pour interpréter les effets des MO.

Selon la position de l'état de transition sur les coordonnées réactionnelles

Il convient aussi de prendre en considération la position de l'état de transition sur les coordonnées réactionnelles en relation avec le célèbre postulat de Hammond.

Quand une réaction ne nécessite qu'une faible énergie d'activation ΔG^\ddagger , la structure de son ET ressemble à celle de EI. Par conséquent, la polarité n'est que faiblement modifiée lors du passage de EI vers ET lors de l'avancement de la réaction, et l'on ne peut donc s'attendre à n'observer que des effets spécifiques faibles des MO dans ces conditions. Au contraire, une réaction plus difficile implique une énergie d'activation élevée. Dès lors, ET intervient plus tardivement sur les coordonnées réactionnelles et sa structure diffère notablement de EI en étant plus semblable à celle des produits finaux de la réaction. L'influence des effets de modification de la polarité peut donc se faire ressentir très nettement. On peut ainsi supposer que l'effet des MO sera toujours nettement plus prononcé quand l'ET d'une réaction est tardif. Plus une réaction est difficile, plus on peut s'attendre à mettre à profit des effets spécifiques des MO importants [20], à la condition toutefois que l'ET présente un caractère polaire.

Selon le milieu réactionnel

La situation la plus adaptée pour observer des effets propres des MO met nécessairement en jeu des solvants non polaires, transparents aux MO, qui permettent des interactions spécifiques entre les ondes et les partenaires de la réaction. Les solvants polaires doivent être impérativement évités car ils masquent les éventuels effets spécifiques sur les réactifs du fait de leur grande propension à absorber les ondes (*figure 9*).

SOLVANTS	
POLAIRES	* aprotiques DMF * protiques ROH
Absorption des MO essentiellement par le solvant ⇒ transfert d'énergie du solvant au milieu réactionnel et réactifs	
Les résultats seront quasiment identiques par chauffage classique (CC) ou pour le moins limités par le solvant (+ effet de surchauffe en système clos non agité)	
NON POLAIRES	Xylène Toluène Hydrocarbures
Pas d'interactions MO - solvant ⇒ Absorption spécifique des MO par les réactifs transfert d'énergie des réactifs au solvant	
Les résultats peuvent être différents sous MO et CC et dépendre du mécanisme	
SANS SOLVANT	
Interactions MO - matériaux optimales non limitées par l'absorption du solvant	
Réactifs seuls	systèmes liquides / liquides systèmes solides / liquides Réactions aux interfaces
Réactifs supportés en « Milieu Sec »	Alumines Silices Argiles Zéolites
Catalyse par Transfert de Phase solide-liquide sans solvant Électrophile liquide à la fois réactif et phase organique	

Figure 9 - Effets des micro-ondes selon la nature du milieu réactionnel.

Lors d'une réaction de type S_N2 d'anions carboxylates sur une résine chlorométhylée dans un solvant aprotique polaire (NMP), il a été décrit une réduction importante du temps de réaction de 24 h par chauffage classique à 80 °C à 5 min sous micro-ondes... à 200 °C. En fait, une comparaison stricte dans des conditions équivalentes montre que, dans ce milieu, il n'y a pas d'effet particulier des MO contrairement aux premières apparences (les rendements sont identiques en 6 h à 80 °C selon les deux modes d'activation) [21].

Quand les réactions sont effectuées dans un solvant non polaire (CCl_4 ou xylène), il est évident que la possibilité d'intervention des effets spécifiques des MO dépend du type de réaction considérée (figure 10). Ceux-ci n'existent pas dans les cas de cycloadditions concertées de type Diels-Alder ou des réactions éne [22-23] pour lesquels les rendements sont strictement identiques. Au contraire, ils sont extrêmement importants lors de synthèses de diazépines [24, 25] dans la mesure où les réactions sont quantitatives en 10 min sous MO, alors qu'elles ne marchent pas du tout par chauffage classique dans des conditions similaires.

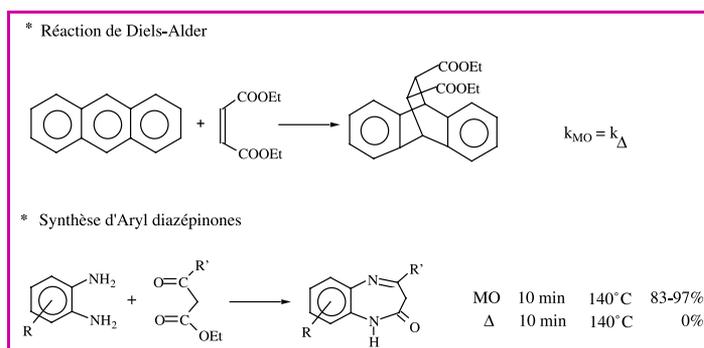


Figure 10 - Effets spécifiques contradictoires des MO.

Finalement, la meilleure situation pour profiter des effets spécifiques des MO met en jeu les conditions de réactions sans solvant. Dans ce cas, les interactions MO/matériaux sont optimales car non limitées par une absorption parasite des ondes par le solvant. Elles concernent les trois types de procédés évoqués plus haut et leur couplage avec l'activation par les MO s'avère être un outil prometteur et d'une rare efficacité en matière de chimie verte.

Quelques exemples caractéristiques de synthèses organiques sans solvant sous micro-ondes

Il est maintenant bien admis que les conditions de réactions sans solvant sont particulièrement bien adaptées à l'activation par les MO, d'une part avec des approches plus théoriques énoncées plus haut, mais aussi expérimentalement par le fait qu'elles peuvent être réalisées en toute sécurité sous pression atmosphérique sur des quantités importantes de produits.

Quelques exemples parmi les plus typiques et frappants de l'efficacité du couplage réactions sans solvant avec l'activation par les MO sont décrits ici. Quand ils sont disponibles, seront indiqués à titre de comparaison les résultats obtenus avec les méthodes de chauffage conventionnel (Δ) réalisées dans des bains d'huile ou de sable préalablement chauffés à des températures identiques à celles atteintes sous MO.

Réactions sur supports solides minéraux [14, 26]

Les oxydes minéraux sont le plus souvent de très mauvais conducteurs de chaleur (ce sont couramment de bons isolants) mais s'avèrent être des absorbants du rayonnement MO très efficaces. Il en résulte alors un chauffage très rapide et homogène. Par conséquent, quand ils sont impliqués comme milieu réactionnel, ils sont à l'origine de très importants effets spécifiques des MO en relation avec une homogénéité en température difficilement accessible par chauffage classique et une moindre dégradation des produits finaux du fait de la rapidité de la réaction.

Quelques exemples typiques sont donnés dans les figures 11 et 12.

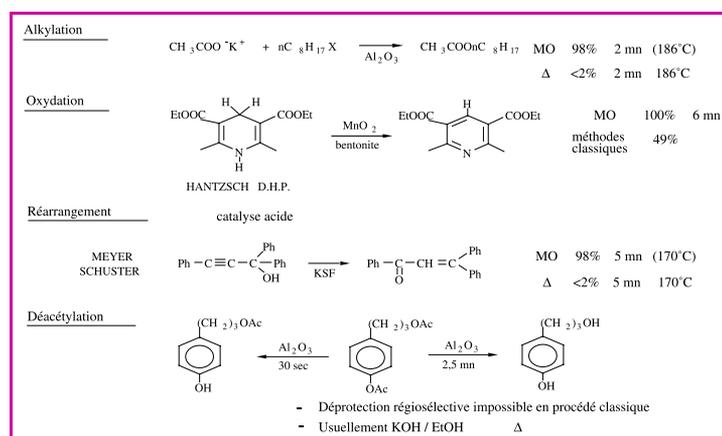


Figure 11 - Quelques exemples caractéristiques de réactions sur supports solides minéraux sous MO.

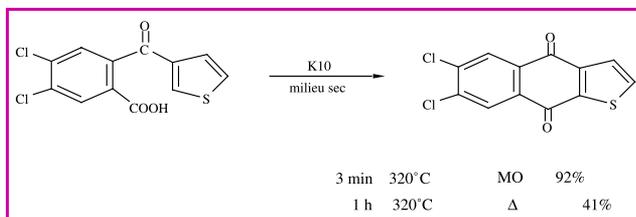


Figure 12 - Synthèse de quinones hétérocycliques dans l'argile K10 sous MO [27].

Catalyse par transfert de phase (CTP) [28]

A la suite d'un équilibre d'échanges d'ions, il y a formation de paires d'ions lâches Nu^- , NR_4^+ qui sont des espèces très réactives, lipophiles et polaires. Elles sont alors très sensibles à l'exposition aux MO.

Quelques exemples caractéristiques concernant des alcoylations d'anions carboxylates par des halogénures à longues chaînes sont donnés dans la figure 13.

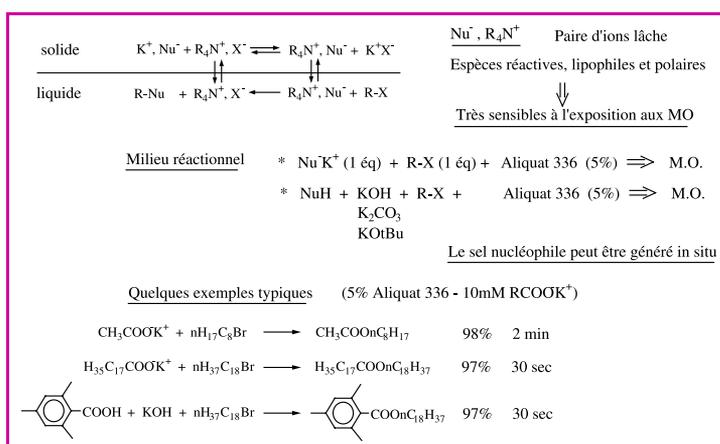


Figure 13 - Quelques exemples typiques de CTP sans solvant sous MO.

Un exemple frappant d'effet des MO selon la difficulté de la réaction réside dans le cas de la saponification d'esters aromatiques encombrés [29]. La réaction du mésitoate d'octyle, la plus difficile, ne se fait que grâce aux MO, alors que celle du benzoate de méthyle, la plus facile, peut intervenir aussi bien par chauffage classique. Cet exemple montre combien l'effet des MO est lié à la position de l'état de transition sur les coordonnées réactionnelles (figure 14).

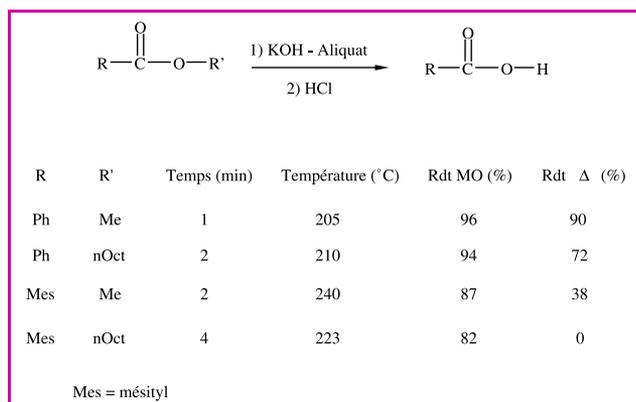


Figure 14 - Saponification d'esters par CTP sans solvant sous MO.

Réactions sans solvant, ni support, ni catalyseur

Ce type de réactions est illustré ici, comme exemple caractéristique, par la possibilité de réaliser très facilement l'amination réductrice de cétones selon la réaction de Leuckart sous MO. En absence de solvant, des rendements quantitatifs sont obtenus en 20 ou 30 min alors que, dans les conditions classiques, les rendements sont médiocres après 20 h de chauffage intense sous vide (figure 15) [30].

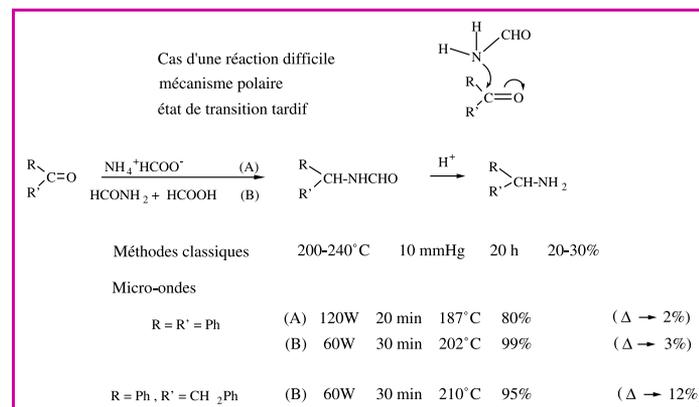


Figure 15 - Amination réductrice sous MO de cétones selon Leuckart.

Cet exemple constitue un excellent cas, propice à l'activation spécifique par les MO, pour une réaction particulièrement difficile (ET tardif) mettant en jeu un mécanisme polaire (addition nucléophile du formamide neutre sur une fonction carbonyle via un ET dipolaire).

Un autre exemple éloquent réside dans la synthèse d'amides par réaction directe, sans solvant ni catalyseur, d'acides et d'amines via la formation préalable *in situ* de sels d'ammonium suivie de leur thermolyse [31]. Sur la figure 16 est rapportée la synthèse d'amides de l'acide tartrique qui peuvent être obtenus sous MO en 12 min en lieu et place de 16 h à la même température (180 °C) par chauffage classique avec un rendement qui demeure inférieur [32].

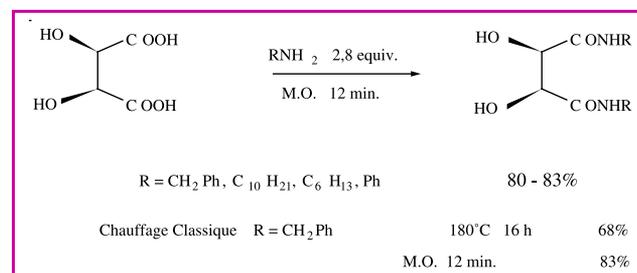


Figure 16 - Synthèse de tartramide sans solvant sous MO.

Quelques exemples caractéristiques utilisant des dérivés de la biomasse

Dans le cadre de la « valorisation non alimentaire des produits agricoles », plusieurs procédés ont été mis au point pour proposer de nouveaux développements pour des produits d'agro-ressources renouvelables.

Acétalisation de la L-galactono-1,4-lactone, sous-produit de l'industrie sucrière [33]

La L-galactono-1,4-lactone est un sous-produit dérivé de la betterave sucrière. Quand on la fait réagir avec des

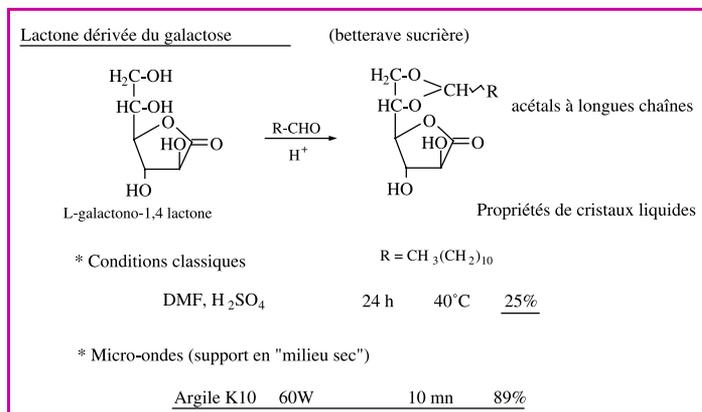


Figure 17 - Acétalisation de la L-galactono-1,4-lactone sous MO selon un procédé de chimie verte.

aldéhydes à longues chaînes, on a accès à des acétals possédant des propriétés de cristaux liquides. Il est possible d'améliorer très sérieusement la méthode classique utilisant un solvant polaire (le DMF) et l'acide sulfurique (rendement 25 %) en opérant dans des conditions de chimie verte (rendement 89 %), en prenant de l'argile comme catalyseur (K10 montmorillonite) et en travaillant sans solvant sous MO (figure 17).

Éthérification de l'isosorbide [34]

Parmi les D-anhydrohexitols, l'isosorbide est un des produits les plus importants de l'industrie de l'amidon. Il peut être transformé en diéthers à l'aide de la CTP sans solvant. Dans des temps de réaction très courts (5-30 min), les rendements sont remarquablement améliorés de 10-45 % par chauffage classique, jusqu'à 98 % sous MO (figure 18).

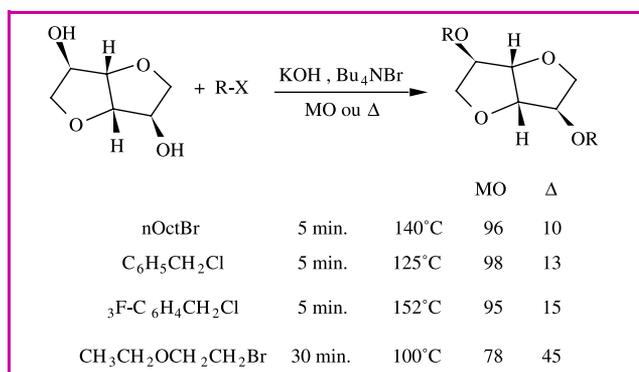


Figure 18 - Diéthérification de l'isosorbide par CTP sans solvant sous MO.

Polyéthérification de l'isosorbide [35]

Dans le but d'avoir accès à des polymères biodégradables à partir de dérivés de la biomasse, et comme extension du travail ci-dessus, la synthèse de polyéthers de l'isosorbide a été réalisée en faisant réagir des dihalogénures ou dimésylates dans des conditions similaires. De petites quantités de solvant non polaire (ici, le toluène) se sont avérées être nécessaires pour permettre une bonne maîtrise de la température du milieu réactionnel et pour en diminuer la viscosité (figure 19).

En plus des effets cinétiques positifs sur la réaction, les MO ont des conséquences sur la structure même des polymères obtenus, comme en témoignent des études structurales par

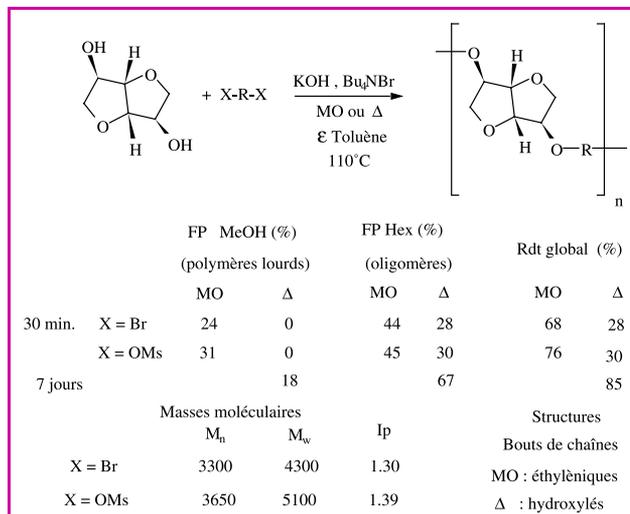


Figure 19 - Polyéthérification de l'isosorbide par CTP sans solvant sous MO.

FP MeOH : fraction de polymères précipités dans le méthanol ; FP Hex : idem dans l'hexane ; Ip : indice de polymolarité des polymères (M_w/M_n).

spectrométrie de masse MALDI-TOF. Des polymères avec des masses moléculaires plus élevées sont obtenus sous MO avec des bouts de chaînes éthyléniques, contrairement au chauffage classique où l'on obtient des polymères plus courts avec des terminaisons hydroxylées.

Glycosylation de monosaccharides [36]

Une synthèse en trois étapes, toutes sans solvant et assistées par MO, de décyl D-glucopyranoside avec le 1-décanol a été mise au point à partir du D-glucose puis étendue au D-galactose et au D-mannose. Les rendements globaux moyens sur les trois étapes (peracétylation, glycosylation et saponification) sont de l'ordre de 70 %. Des accélérations des vitesses et des augmentations des rendements sont observées pour les deux dernières étapes lorsqu'elles sont menées sous irradiation MO (figure 20).

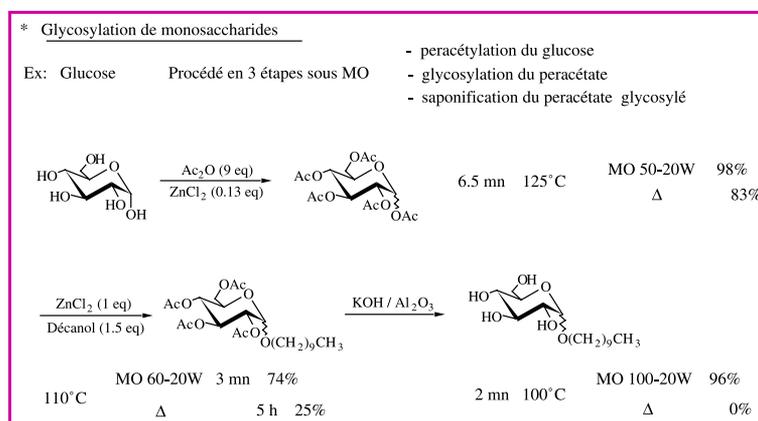


Figure 20 - Glycosylation du glucose par le 1-décanol en trois étapes sans solvant sous MO.

Conclusions

Le couplage des techniques de réactions sans solvant avec l'irradiation sous micro-ondes se révèle être d'une efficacité impressionnante tout en constituant un procédé propre, sûr

et économique. Des améliorations considérables et des simplifications des modes opératoires sont apportées par rapport aux méthodes classiques. Il en résulte le plus souvent des réductions notables des temps de réaction, des puretés accrues des produits finaux et des augmentations des rendements.

Des effets spécifiques, non purement thermiques, des micro-ondes peuvent être mis en évidence essentiellement en opérant en présence de solvants non polaires, ou mieux encore en absence de solvant. Ils interviennent dans le cas des réactions évoluant selon des mécanismes polaires (passant par des états de transition plus polaires que les états initiaux). Ils sont d'autant plus importants que les réactions sont plus difficiles, nécessitant donc des énergies d'activation élevées. Dans tous les cas, le contrôle et la maîtrise de la température et de la puissance micro-onde émise sont indispensables pour assurer une bonne fiabilité et reproductibilité des réactions.

Une telle association de techniques présente des potentialités considérables dans tous les domaines de la synthèse organique comme en témoignent le nombre croissant des publications et l'étendue des sujets couverts.

Références

- [1] Anastas P.T., Warner J.C., *Green Chemistry, Theory and Practice*, Oxford University Press, **1998**.
- [2] Lubineau A., Augé J., *Modern Solvents in Organic Synthesis*, *Top. Curr. Chem.*, P. Knochel (ed), Springer-Verlag, Berlin, **1999**, 206, p. 1 ; Schermann M.-C., Lubineau A., *L'Act. Chim.*, **2003**, 4-5, p. 72.
- [3] Jessop P.G., Leitner W. (ed), *Chemical Synthesis Using Supercritical Fluids*, Wiley-VCH, Weinheim, **1999**.
- [4] Wasserscheid P., Welton T. (ed), *Ionic Liquids in Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2003**.
- [5] Loupy A., *Modern Solvents in Organic Synthesis*, *Top. Curr. Chem.*, P. Knochel (ed), Springer-Verlag, Berlin, **1999**, 206, p. 153 ; Tanaka K., *Solvent-Free Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2003**.
- [6] Luche J.L. (ed), *Synthetic Organic Sonochemistry*, Plenum Press, New York, **1998**.
- [7] Loupy A. (ed), *Microwaves in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2002**.
- [8] Sasson Y., Neumann R. (ed), *Handbook of Phase Transfer Catalysis*, Blackie Academic & Professional, Chapman & Hall, Londres, **1997**.
- [9] Laszlo P. (ed), *Preparative Chemistry Using Supported Reagents*, Academic Press, San Diego, **1987**.
- [10] Balogh M., Laszlo P., *Organic Chemistry Using Clays*, *Reactivity and Structure Concepts in Organic Chemistry*, Springer-Verlag, Berlin, **1993**, 29 ; Smith K. (ed), *Solid Supports and Catalysts in Organic Synthesis*, Ellis Horwood and Prentice Hall, Chichester, **1992**.
- [11] Devic M., Shirmann J.-P., Decarreau A., Bram G., Loupy A., Petit A., *New J. Chem.*, **1991**, 16, p. 33 ; Bram G., Loupy A., Majdoub M., Petit A., *Chem. Ind.*, **1991**, p. 396.
- [12] Gedye R., Smith F., Westaway K.C., Ali H., Baldisera L., Laberge L., Roussel J., *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, p. 279.
- [13] Giguere R.J., Bray T.L., Duncan S.M., Majetich G., *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, p. 4945.
- [14] Loupy A., Petit A., Hamelin J., Texier-Boullet F., Jacquault P., Mathé D., *Synthesis*, **1998**, p. 1213.
- [15] Lidström P., Tierney J., Wathey B., Westman J., *Tetrahedron*, **2001**, 57, p. 9225.
- [16] Langa F., De la Cruz P., De la Hoz A., Diaz-Ortiz A., Diez-Barra E., *Contemporary Organic Synthesis*, **1997**, p. 373.
- [17] Perreux L., Loupy A., *Tetrahedron*, **2001**, 57, p. 9199.
- [18] Reichardt C. (ed), *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, VCH, Weinheim, **1988**.
- [19] Loupy A., Perreux L., Liagre M., Burle K., Moneuse M., *Pure Appl. Chem.*, **2001**, 73, p. 161.
- [20] Lewis D.A., Summers J.D., Ward T.C., McGrath J.E., *J. Polym. Sci.*, **1992**, 30A, p. 1647.
- [21] Stadler A., Kappe C.O., *Eur. J. Org. Chem.*, **2001**, p. 919.
- [22] Laurent R., Laporterie A., Dubac J., Berlan J., Lefevre S., Audhuy M., *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, p. 7099.
- [23] Raner K.D., Strauss C.R., Vyskoc F., Mokbel L., *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, p. 950.
- [24] Bougrin K., Bennani A.K., Fkih-Tetouani S., Soufiaoui M., *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, p. 8373.
- [25] Chandra Sheker Reddy A., Shantan Rao P., Venkataratnam R.V., *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, p. 2845.
- [26] Varma R.S., *Green Chem.*, **1999**, 1, p. 43.
- [27] Acosta A., De la Cruz P., De Miguel P., Diez-Barra E., De la Hoz A., Langa F., Loupy A., Majdoub M., Martin N., Sanchez C., Seoane C., *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, p. 2165.
- [28] Deshayes S., Liagre M., Loupy A., Luche J.-L., Petit A., *Tetrahedron*, **1999**, 51, p. 10851.
- [29] Loupy A., Pigeon P., Ramdani M., Jacquault P., *Synthetic Commun.*, **1994**, 24, p. 159.
- [30] Loupy A., Monteux D., Petit A., Aizpurua J.M., Palomo C., Dominguez E., *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, p. 8177.
- [31] Perreux L., Loupy A., Volatron F., *Tetrahedron*, **2002**, 58, p. 2155.
- [32] Massicot F., Plantier-Royon R., Portella C., Saleur D., Sudha A.V.R.L., *Synthesis*, **2001**, p. 2441.
- [33] Csiba M., Cléophax J., Loupy A., Malthête J., Gero S., *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, p. 1787.
- [34] Chatti S., Bortolussi M., Loupy A., *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, p. 3367.
- [35] Chatti S., Bortolussi M., Loupy A., Blais J.-C., Bogdal D., Majdoub M., *Eur. J. Polym.*, **2002**, p. 2578.
- [36] Limousin C., Cléophax J., Petit A., Loupy A., Lukacs G., *J. Carbohydrate Chem.*, **1997**, 16, p. 327.



André Loupy

est directeur de recherches CNRS et responsable scientifique du Laboratoire des réactions sélectives sur supports*.

* Laboratoire des réactions sélectives sur supports, ICMMO, Université Paris-Sud, bât. 410, 91405 Orsay Cedex.
Fax : 01 69 15 46 79.
Courriel : aloupy@icmo.u-psud.fr

Retrouvez la SFC et L'Actualité Chimique sur la toile

<http://www.sfc.fr>