

Synthèses multi-étapes sous micro-ondes en solvant ou sur support solide en « milieu sec »

Xavier Bataille, Ewa Przedpelska et Magdalena Ziminska

Résumé Cet article fournit les modes opératoires d'une série de cinq synthèses permettant d'initier des étudiants à la synthèse par activation micro-onde, dans un four domestique en solvant et en milieu sec.

Mots-clés Micro-ondes, chimie verte, synthèse multi-étapes.

Abstract Solvent and solvent-free multistep synthesis under microwave activation

This article provides the procedures of a series of five syntheses making it possible to initiate undergraduate students to the synthesis by microwave activation, in a domestic oven, in solvent and under solvent free conditions.

Keywords Microwave, green chemistry, multistep synthesis.

La chimie sous micro-ondes est une technique de plus en plus utilisée. A la fois simple à mettre en œuvre, rapide et sélective, elle présente de nombreux intérêts mais oblige aussi à prendre certaines précautions que nous décrivons dans cet article. Nous proposons ici une série de synthèses multi-étapes permettant d'illustrer cette technique sous ses différents aspects en l'insérant dans le cadre de deux séances de TP de 3 h pour des étudiants de niveau bac + 2.

Les synthèses sont celles des produits (2) à (6) (voir figure 1). La benzoïne (2, 2-hydroxy-1,2-diphényléthanone) est formée à partir du benzaldéhyde (1). La benzoïne est ensuite oxydée en benzile (3, 1,2-diphényléthanedione), lui-

même utilisé pour la synthèse de la phénytoïne (4, 5,5-diphénylhydantoïne ou 5,5-diphényl-2,4-imidazolidinedione), de la tétracyclone (5, tétraphénylcyclopentadiénone) et de sa réduction en hydrobenzoïne (6, 1,2-diphényléthane-1,2-diol).

Toutes les étapes seront réalisées dans un four micro-ondes domestique en opérant soit dans un solvant, soit sur support solide dans des conditions de « milieu sec », initiant les étudiants à cette technique et permettant du même coup d'illustrer cinq aspects de la synthèse organique : une formation de liaison C-C, une oxydation, une réduction, une transposition benzylique et une cyclisation par double céto-lisation-crotonisation.

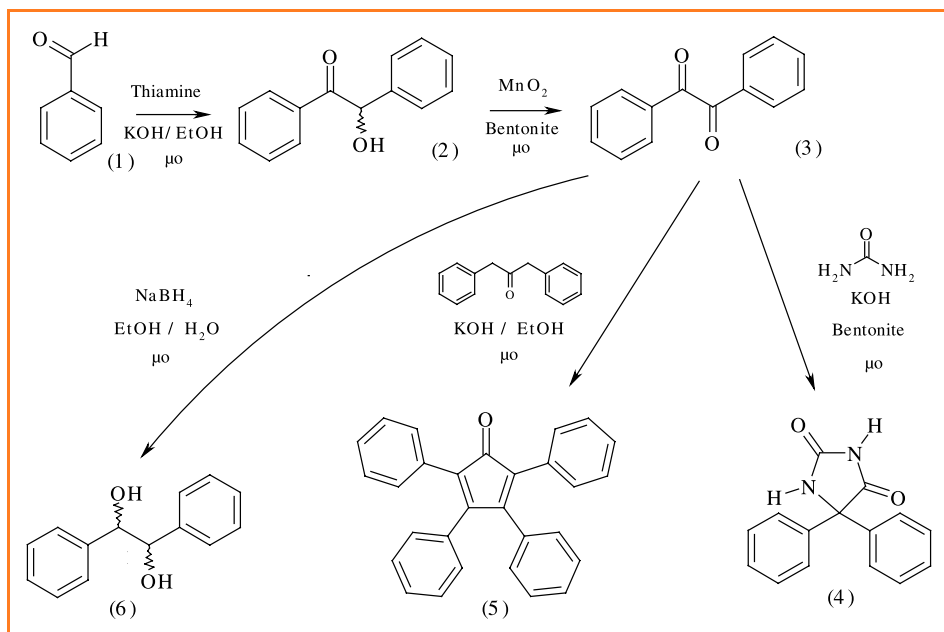


Figure 1.

La synthèse chimique assistée par les micro-ondes

C'est au cours des années 1975 que les fours micro-ondes domestiques sont apparus dans les laboratoires [1]. Utilisés initialement pour sécher la verrerie ou réaliser des réactions de minéralisation, ce n'est que depuis le milieu des années 1980 que le four à micro-ondes s'est révélé être un bon équipement pour réaliser des synthèses organiques, remplaçant le célèbre « reflux » [2]. Un chauffage au cœur de la matière assurant un gain de temps considérable (les synthèses se font en quelques minutes !) ainsi que l'augmentation de la sélectivité et du rendement d'un grand nombre de réactions ont fait que l'intérêt pour cette technique s'est très vite développé [3]. Des modes opératoires destinés à l'usage éducatif ont déjà été publiés [4]

Mais l'activation micro-ondes en four domestique se heurte à deux problèmes majeurs : celui de la surchauffe des solvants organiques et celui de la non-reproductibilité des résultats. En effet, dans un four micro-ondes domestique, un magnétron émet des hyperfréquences, ondes électromagnétiques de fréquence 2,45 GHz canalisées dans un guide d'ondes pour arriver au dessus du plateau tournant (figure 2). Ces ondes sont ensuite dispersées (on parle de four micro-ondes multimode) par réflexions multiples sur les parois créant dans le four un chauffage hétérogène : des zones froides et des zones chaudes (ou zone de champ fort, « hot spot »). C'est essentiellement ce problème d'hétérogénéité de champ qui est tenu comme responsable de la non-reproductibilité des résultats. Les industriels ont donc développé des fours monomodes où le champ d'ondes stationnaires est focalisé grâce à l'utilisation d'un guide d'ondes où les micro-ondes sont canalisées et concentrées sur l'échantillon.

Le deuxième souci que l'on rencontre avec l'utilisation des fours micro-ondes tient dans le danger que représente l'utilisation des solvants organiques. Les micro-ondes possèdent la particularité d'interagir avec les molécules présentant un moment dipolaire permanent non nul [5], créant ainsi, par basculements rapides des molécules résultant d'interactions avec le champ électrique alternatif, un échauffement local par agitation moléculaire (figure 3). Le mode de chauffage fait que l'on peut rapidement faire monter un solvant en surébullition [6], ce qui peut représenter un danger. Notons que les métaux, notamment s'ils sont réduits en poudres fines (les surfaces métalliques étant réfléchissantes) et les oxydes métalliques présentent également la particularité de monter rapidement à haute température [7].

Un apport décisif s'est produit en 1989, lorsque les équipes de Georges Bram et André Loupy [8] de l'Université d'Orsay Paris-Sud (CMMO) et de Didier Villemin de l'ISMRA de Caen ont développé les premières synthèses sur supports solides minéraux (aluminés, gels de silice ou argiles) [9]. Utilisant les travaux déjà réalisés en activation classique, ils ont choisi de conjuguer la synthèse sur support solide et l'activation micro-ondes, évitant ainsi l'utilisation de solvants durant la réaction. Le pouvoir d'activation important des micro-ondes combiné avec la chimie sur support solide permet donc de s'affranchir de travailler avec des réactifs agressifs, et donc toxiques, et de réaliser les synthèses dans des conditions beaucoup plus douces dans des solvants moins toxiques ou sans solvant du tout quand cela est possible. Cette nouvelle approche de la synthèse chimique porte le nom de « chimie verte » [10], nouvelle dynamique animant nombre de laboratoires et cherchant à développer la chimie en respectant au mieux l'environnement. Développée en parallèle avec la sonochimie [11], la synthèse en milieu aqueux [12] ou en liquides ioniques, la chimie sur support solide [13] et la microchimie [14], elle permet d'initier à une nouvelle approche de la synthèse en laboratoire : travailler avec des petites quantités, dans des conditions douces, avec des réactifs peu agressifs, en utilisant le moins de solvant possible.

Spécificités de l'activation micro-ondes

L'activation micro-ondes résulte de deux contributions :

- une d'origine purement thermique résultant de l'agitation moléculaire causée par l'inversion des dipôles avec les alternances du champ électrique,
- une contribution spécifique, d'origine électrostatique, résultant d'interactions de type dipôles-dipôles entre les molécules polaires et le champ électrique : l'apparition de

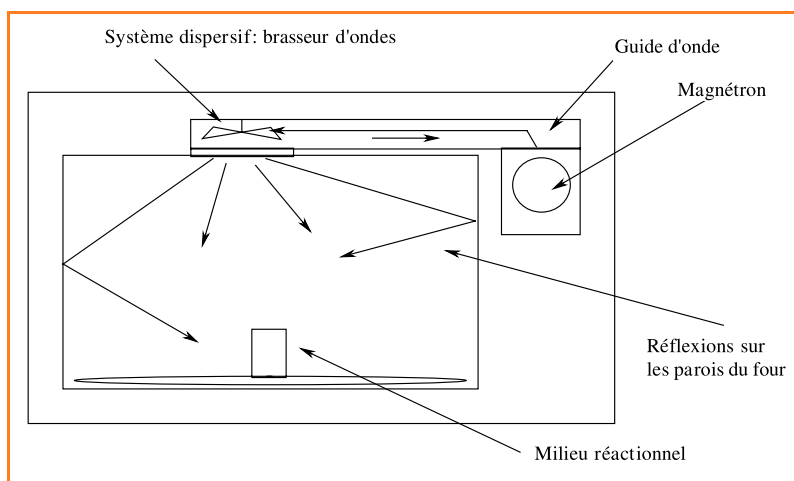


Figure 2 - Schéma de principe d'un four micro-ondes domestique.

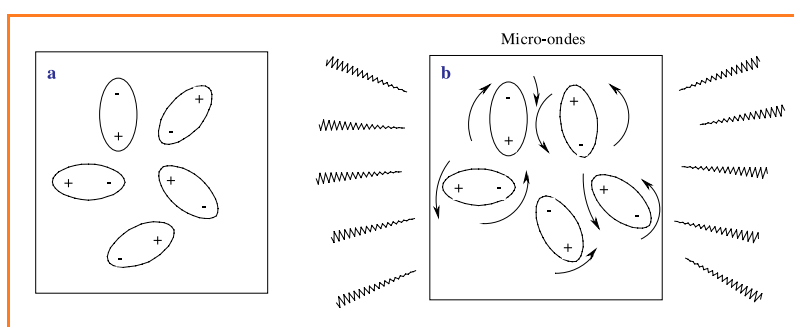


Figure 3 - Comportement des molécules (a) en absence et (b) en présence de radiations micro-ondes.

charges dans l'état de transition, comme par exemple la formation d'un intermédiaire tétraédrique dans un mécanisme d'addition-élimination, est stabilisée sous irradiation micro-ondes [15]. On a donc un effet direct sur la cinétique par la diminution de l'énergie d'activation [16].

L'importance relative de ces deux types d'effets peut être appréciée en comparant les résultats obtenus sous micro-ondes ou par chauffage classique (dans un bain d'huile thermostaté), toutes conditions égales par ailleurs (temps, température...) (figure 4).

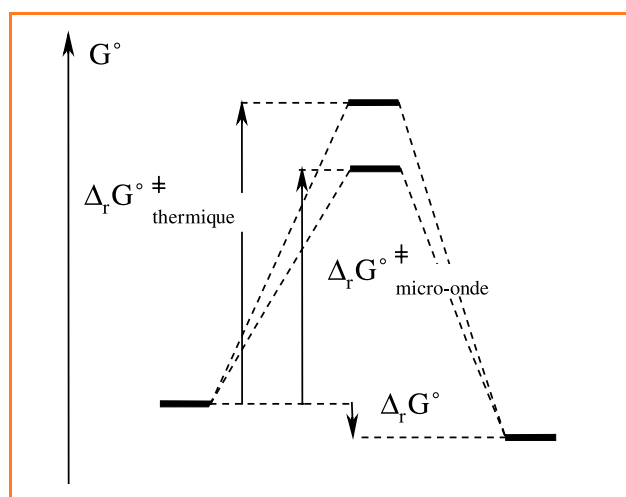


Figure 4 - Comparaison de l'enthalpie libre d'activation sous micro-ondes ou par chauffage classique.



Figure 5.

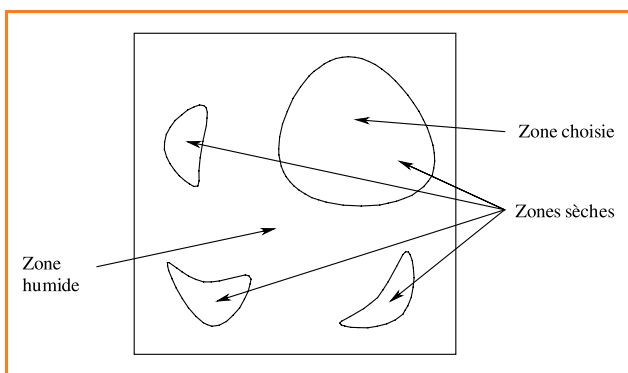


Figure 6 - Détermination des zones chaudes du four.

La synthèse chimique sous micro-ondes constitue donc une technique de plus en plus utilisée en synthèse organique. Destinée à tester rapidement et avec des rendements appréciables de nouvelles voies de synthèses, quelques essais de synthèses industrielles ont été réalisés, mais c'est surtout en laboratoire que l'on pratique ce type d'activation, en synthèse simple comme en synthèse parallèle ou en chimie combinatoire.

Prise en main d'un four micro-ondes

Afin d'utiliser un four micro-ondes domestique pour réaliser des synthèses organiques (figure 5), il faut apprendre à « connaître » l'appareil, son mode de fonctionnement et ses limites [17].

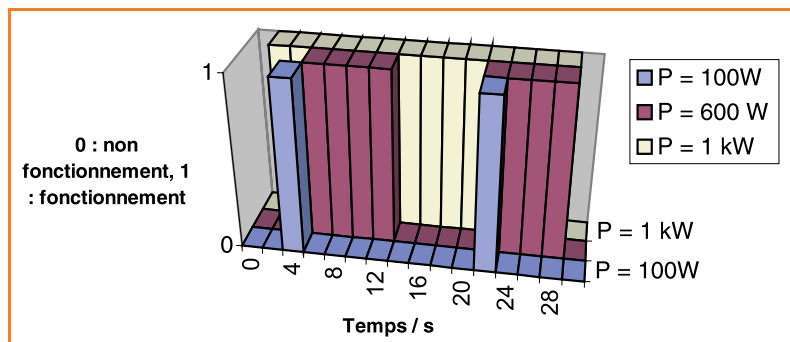


Figure 8 - Taux de fonctionnement du four micro-ondes.

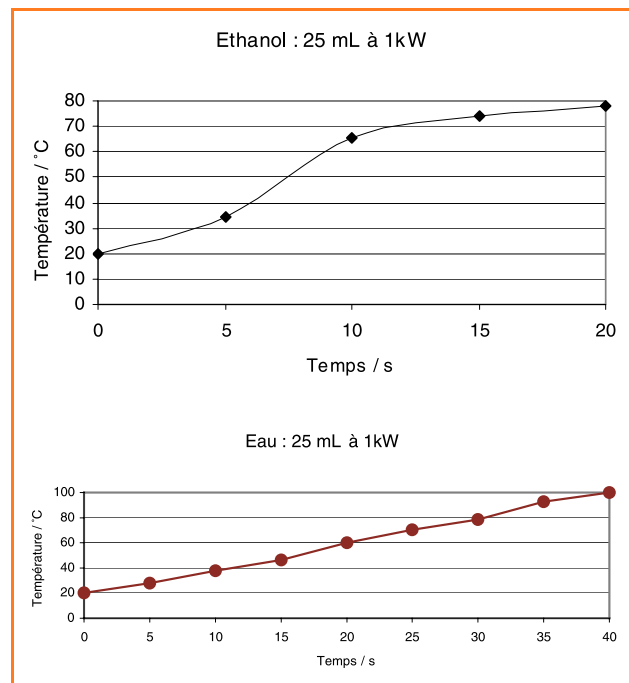


Figure 7.

Fonctionnement du four

Trouver les zones chaudes du four

Pour déterminer la cartographie du four, il suffit de placer un papier buvard coloré sur lequel on a vaporisé de l'eau [18] sur le plateau, mettre en chauffe 30 s au maximum de puissance, plateau débrayé, et localiser à quels endroits le séchage a commencé. C'est l'un de ces endroits qui sera choisi pour placer le milieu réactionnel (figure 6).

Déterminer la cinétique de montée en température de solvants et évaluer la puissance micro-ondes effectivement utilisable dans ces zones chaudes

Il suffit de placer du solvant (25 mL d'eau, d'éthanol, etc.) sur la zone choisie précédemment et de mesurer sa température au bout de différents instants (figure 7). On sait alors à quelle vitesse chauffe le four, en fonction de la nature du solvant. On peut aussi constater la corrélation avec les propriétés physiques du solvant (moment dipolaire, capacité thermique) et la température atteinte en un temps donné. La puissance est accessible en mesurant la température obtenue après un certain temps d'une quantité connue d'eau, sachant que 1 watt est la puissance nécessaire pour élever de 1 °C un gramme d'eau en une seconde.

Connaître le taux de fonctionnement du magnétron

Le magnétron envoie des impulsions micro-ondes en « tout ou rien ». En puissance maximale, il émet en continu. Pour les puissances plus basses, il émet par intermittence (figure 8). Pour connaître le taux de fonctionnement du four, on utilise un petit tube de néon que l'on place sur le plateau et qui s'éclaire uniquement lorsque le magnétron est en action (attention : le néon va s'échauffer lors de ce test).

Une fois que l'on connaît à quel rythme et à quel endroit du four sont envoyées les impulsions micro-ondes, on peut commencer à réaliser des

synthèses. On travaille en mode plateau débrayé en mono-synthèse sur la zone chaude choisie, et on laisse le plateau tourner pour de la synthèse parallèle [19].

Sécurité

Compte tenu des montées en température importantes qu'il peut y avoir dans un four micro-ondes, plusieurs règles sont à respecter pour éviter les désagréments :

- Placer deux béciers de 200 g d'alumine au fond du four de façon à absorber les rayonnements micro-ondes excédentaires (figure 5).
- Il est conseillé de travailler avec des erlenmeyers ou des béciers à col large recouverts d'un entonnoir, de façon à éviter l'évaporation des solvants et de mieux maîtriser les éventuels débordements. On peut aussi envisager de travailler dans des réacteurs en téflon.
- Toujours respecter les temps proposés ; les dépasser peut s'avérer dangereux.
- Il est **impératif de toujours surveiller le milieu réactionnel au cours de la réaction** : le solvant peut bouillonner et déborder, l'erlenmeyer se briser, etc.
- La température peut être suivie à l'aide d'un thermomètre ou d'un thermo-couple que l'on introduit rapidement, juste après irradiation, à l'ouverture du four.

Travail en phase solide

Travailler en phase solide implique une certaine préparation du solide. L'imprégnation des réactifs sur le solide se fait à partir d'une solution de ce réactif dans un solvant volatil (éthanol, dichlorométhane...) dans laquelle est ajouté le support solide minéral. Après homogénéisation, la pâte obtenue est passée soit à l'évaporateur rotatif, soit séchée à l'air ; on obtient une poudre fine sèche. S'ensuit le passage au four micro-ondes. La quantité de support s'estime en évaluant la surface des molécules à adsorber. Prenons l'exemple de la réduction du benzile sur alumine. On peut estimer la surface de la molécule de benzile à $500 \text{ pm} \times 1 \text{ nm}$ ($0,5 \text{ nm}^2$), celle du tétrahydruroborate de sodium (NaBH_4) à $200 \text{ pm} \times 200 \text{ pm}$ ($0,04 \text{ nm}^2$). 500 mg de benzile correspond à $1,4 \times 10^{21}$ molécules, soit une surface de 700 m^2 . Or l'alumine utilisée ici possède une surface spécifique de $300 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$; il faut donc environ 3 g d'alumine pour adsorber le benzile et NaBH_4 . En fin d'utilisation, les argiles peuvent être régénérées par un lavage au méthanol suivi d'un séchage au four micro-ondes.

Synthèses multi-étapes

Sur les différentes étapes de la synthèse multi-étapes décrite ici, nous avons proposé deux types de milieux réactionnels : solvant eau-éthanol ou éthanol absolu et synthèse sur support solide (alumine) ou sur argile (bentonite). Nous avons utilisé pour cette série de manipulations un four micro-ondes domestique (multimode, $f = 2,45 \text{ GHz}$) Samsung M-192 DN, de puissance 1 kW, à plateau tournant débrayable.

Condensation du benzaldéhyde en benzoïne (2)

Cette synthèse de la benzoïne à partir du benzaldéhyde, catalysée par la thiamine (vitamine B1 : vitamine essentielle dont la carence est responsable du béri-béri), repose sur des modes opératoires existant [20] transposés sous micro-ondes en présence de solvant (figure 9). Cette synthèse,

initialement catalysée par les ions cyanure [21], présente l'intérêt, comme l'a découvert Ukai en 1943 puis interprété Ronald Breslow en 1958 [22], d'utiliser une vitamine comme catalyseur [23]. Dans cette réaction biomimétique, le problème rencontré est que la thiamine est thermodégradable.

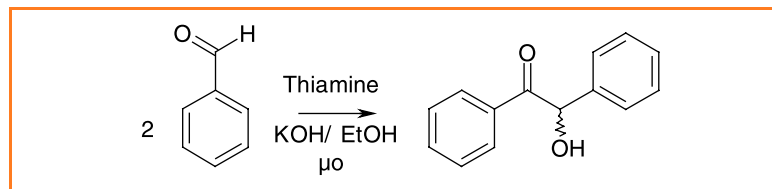


Figure 9.

L'activité de la thiamine est due au fait qu'elle subit, en milieu basique, une déprotonation de son cycle thiazolique (figure 10). Ici, plusieurs hypothèses ont été évoquées. Pour R. Breslow, c'est cette base, analogue structural de l'ion cyanure, qui va catalyser la réaction en l'amorçant par une addition nucléophile sur le carbone de la liaison carbonyle du benzaldéhyde [24a]. Pour d'autres, le mécanisme serait plus complexe [24b].

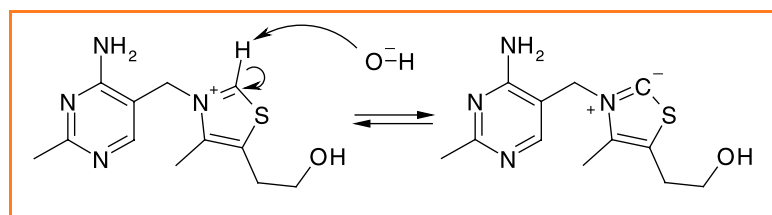


Figure 10.

Oxydation de la benzoïne en benzile (3)

Les modes opératoires connus de cette oxydation très classique utilisent différents oxydants : acide nitrique [25], mélange acétate de cuivre (II)/nitrate d'ammonium [26], acétate de cuivre (II) [27], clayfen (mélange d'une argile, la montmorillonite K10 et de nitrate de fer (II)) [28], ainsi que l'oxydation propre à base de zéolithe [29]. Nous avons choisi ici de travailler en phase solide sur bentonite, une argile volcanique, avec le dioxyde de manganèse comme oxydant [30] (figure 11).

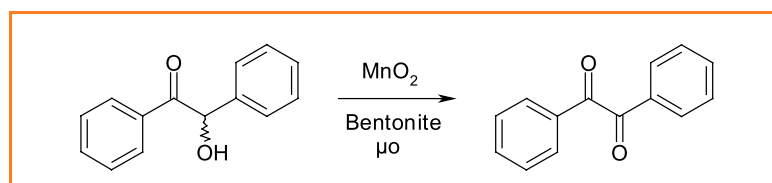


Figure 11.

Le rendement est de 80 % en 2 min d'activation micro-ondes. La température finale est de $200 \text{ }^\circ\text{C}$.

Une variante colorée est proposée en solvant (acide acétique) avec l'acétate de cuivre (II) comme oxydant [31].

Synthèse de la phénytoïne (4)

La phénytoïne ou diphenylhydantoïne est un principe actif utilisé dans le traitement de l'épilepsie. C'est une molécule dérivée de l'allantoïne, elle-même proche de l'hydantoïne

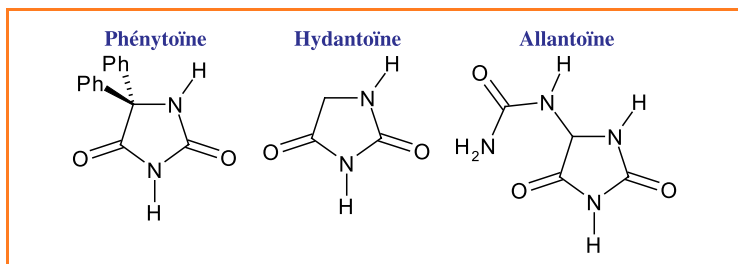


Figure 12.

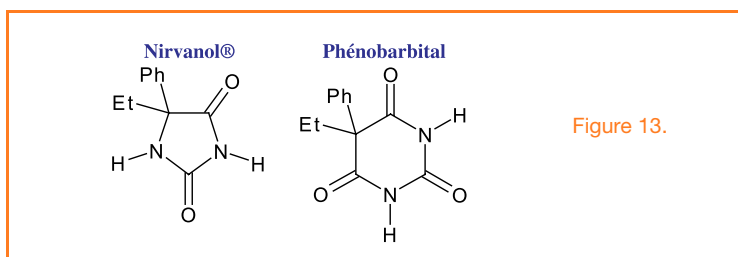


Figure 13.

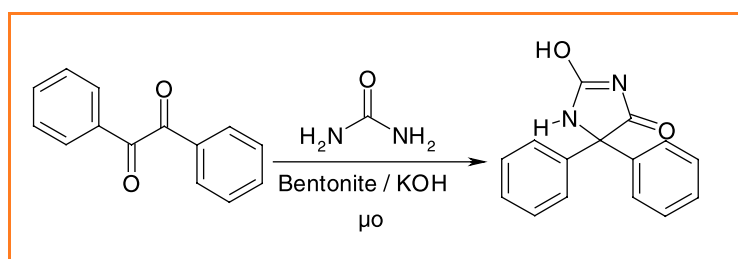


Figure 14.

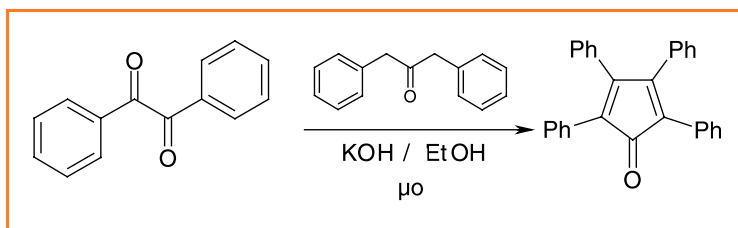


Figure 15.

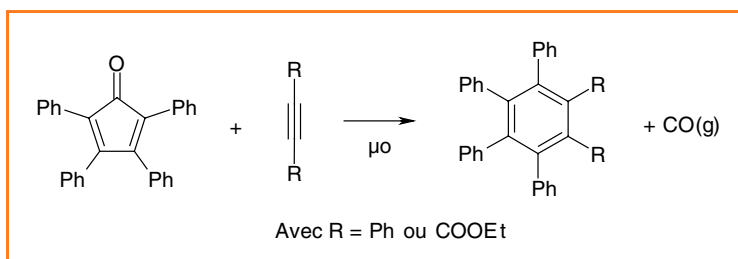


Figure 16.

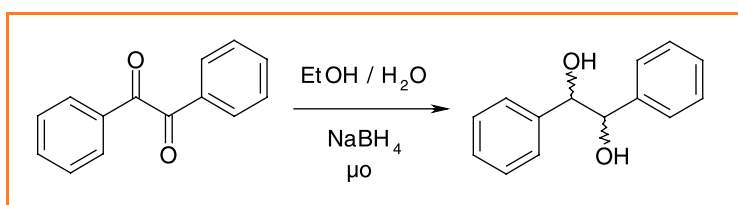


Figure 17.

(figure 12), molécule découverte en 1861 par le chimiste allemand Adolf von Baeyer (1835-1917) [32-33].

De structure apparentée aux barbituriques, les hydantoïnes ont des propriétés pharmacologiques importantes. Ainsi, la première hydantoïne commercialisée (1916), le Nirvanol® (nom commercial de la 5-éthyl-5-phénylhydantoïne), présente de fortes analogies structurales avec le phénobarbital (acide 5-éthyl-5-phénylbarbiturique), sédatif bien connu (figure 13).

La synthèse de la phénytoïne à partir du benzyle est connue sous le nom de synthèse de Biltz, du nom du chimiste allemand Heinrich Biltz, et date de 1907 [34]. Biltz en proposa le mécanisme en 1908 [35]. Sans application immédiate, ses propriétés d'anticonvulsivant seront mises en évidence en 1937 [36]. Hormis son action dans le traitement des crises d'épilepsie, la phénytoïne présente des propriétés d'anti-rythmique, mais est également utilisée contre l'hypertension artérielle, les psychoses, comme antidépresseur, etc.

La synthèse classique [37] a été transposée sous micro-ondes sur argile. Cette synthèse a fait l'objet de publications récentes [38], mais c'est un mode opératoire différent, développé indépendamment, qui est proposé ici (figure 14).

La réaction se fait en 1 min 30 s sous micro-ondes avec un rendement de 90 %. La température finale est de 200 °C. La synthèse peut aussi être réalisée directement, en « one pot », à partir de la benzoïne (2).

Synthèse de la tétracyclone (5)

La synthèse de la tétracyclone repose sur des modes opératoires existant [39] transposés sous micro-ondes [40] (figure 15).

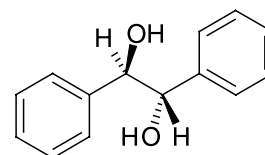
La réaction se fait en 15 s sous micro-ondes avec un rendement de 90 %. La température finale est de 80 °C.

La tétracyclone, diène très réactif, peut être utilisé par la suite dans une réaction de Diels-Alder aboutissant à la formation d'un noyau benzénique. Cette réaction se fait avec un bon rendement, mais la formation de monoxyde de carbone nous interdit de la réaliser dans un four à micro-ondes domestique dans un cadre éducatif (figure 16).

Réduction du benzile (3) en hydrobenzoïne (6)

Cette réaction classique de réduction par le tétrahydroborate de sodium a été transposée sous micro-ondes [41]. Nous la proposons en présence de solvant, mais elle peut aussi être réalisée sur alumine (NaBH_4 sur alumine basique est commercialisé par Aldrich) (figure 17).

Les analyses montrent que la réduction forme préférentiellement le stéréoisomère *méso* :



La formation d'un acétal sur ce diol peut être envisagée.

Analyses

Pourront être faits sur les solides obtenus : points de fusion, spectres IR et UV et passage en CPG-SM après silylation pour certains composés. Nous avons choisi pour

Tableau I - CCM de plaque de silice, révélation UV à 254 nm.

Éluant : éther de pétrole/acétate d'éthyle 3:1 (v/v)					
R _f	Thiamine 0,00	Benzaldéhyde 0,8	Acide benzoïque 0,3	Benzoïne 0,5	Benzile 0,7
R _f	Urée 0,8	Phénytoïne 0,2	Hydrobenzoïne 0,1	Tétracyclone 0,8	
Éluant : dichlorométhane					
R _f	Thiamine 0,6	Benzaldéhyde 0,8	Benzoïne 0,4	Benzile 0,7	Dihydrobenzoïne 0,2

Tableau II - CLHP : Wakosil C18 ; 5 µ ; 250 × 4 mm ; ACN/eau : 70/30 ; 1 mL.min⁻¹ ; 25 °C : t = 1 mg.L⁻¹ dans l'éluant ; λ = 254 nm.

	Acide benzoïque	Phénytoïne	Hydrobenzoïne	Benzaldéhyde	Benzoïne	Benzile	Tétracyclone
t _r /min	1,7	2,5	2,6	3,1	3,2	5,3	8,6

les cinq synthèses les mêmes conditions de CLHP ainsi que deux éluants de CCM (voir les *tableaux I et II*).

Partie expérimentale

Pour des chimistes débutants, il est conseillé de réaliser une synthèse multi-étapes fictive en partant à chaque nouvelle étape de produits commerciaux. La première séquence de TP peut être utilisée pour la synthèse des produits **2 à 4** et la seconde pour la synthèse des produits **5 et 6** et les analyses spectroscopiques et chromatographiques.

Ces synthèses ont été réalisées par les étudiants du post-BTS de synthèse organique de l'AFTIA-CFA ID2F [42].

Condensation du benzaldéhyde (1) en benzoïne (2)

Dans un erlenmeyer de 100 mL, introduire 1,35 g d'hydrochlorure de thiamine ($M = 337,26$; $n = 4$ mmol ; $T_f = 260$ °C), 4 mL d'eau, 15 mL d'éthanol à 95 %, un mélange de 450 mg de KOH ($M = 56,1$; $n = 8$ mmol) dans 7 mL d'eau ($C = 1$ mol.L⁻¹). Agiter à température ambiante. Ajouter 2 mL de benzaldéhyde ($M = 106,13$; $d = 1,045$; $n = 20$ mmol). Recouvrir d'un entonnoir en PVC et chauffer sous micro-ondes 1 min à 0,6 kW. Sortir du four et laisser cristalliser très lentement (> 1 h), puis refroidir dans la glace. Filtrer sur bûchner, laver avec de l'eau glacée jusqu'au pH neutre du filtrat, et rincer avec un mélange refroidi eau-éthanol 1:1 (v/v). On obtient des cristaux blancs. Rendement : $\rho \sim 60$ %. La benzoïne peut être purifiée par recristallisation dans l'éthanol à 95 % (~ 2 mL.g⁻¹).

Caractériser la benzoïne ($M = 212,24$) par : *point de fusion* ($T_f = 136-137$ °C) ; *CCM* : voir *tableau I* ; *spectre IR* benzoïne (ATR, σ/cm^{-1}) : 1 679 (C=O) ; benzaldéhyde (KBr, σ/cm^{-1}) : 1 703 (C=O) ; thiamine (ATR, σ/cm^{-1}) : 1 659 ; *CLHP* : voir *tableau II* ; $\rho_{\text{CLHP}} \sim 99$ % ; *UV-vis* ($\lambda_{\text{max, EtOH}} = 248$ nm, $\epsilon = 13 200$, $C = 100$ µmol.L⁻¹) ; *CPG-SM* (EI-Quad, 70 eV, M⁺, m/z) : 212 (parent, faible), 107, 105 (base), 79, 77.

Oxydation de la benzoïne (2) en benzile (3) en phase solide

Dans un ballon pour évaporateur rotatif de 100 mL, introduire 1 g de benzoïne ($M = 212,24$; $n = 4,71$ mmol), 500 mg de MnO₂ ($M = 86,9$; $n = 5,75$ mmol), 2 g de bentonite et 4 mL de dichlorométhane. Faire évaporer le dichlorométhane à

l'évaporateur rotatif pour obtenir une poudre homogène finement divisée. Transvaser dans un erlenmeyer, recouvrir d'un entonnoir, puis chauffer sous micro-ondes 2 min à 1 kW. En cas de surchauffe, arrêter le four, sortir l'erlenmeyer et réhomogénéiser le solide, puis le remettre en chauffe le temps restant. Laisser refroidir. Ajouter 15 mL d'éthanol chaud à 95 % (le chauffage de l'éthanol peut être fait au four micro-ondes, 25-30 s). Filtrer à chaud sur bûchner, laisser cristalliser. On obtient des cristaux jaune pâle. Rendement : $\rho \sim 80$ %. Le benzile peut être purifié par recristallisation dans l'éthanol à 95 % (~ 4 mL.g⁻¹).

Variante :

oxydation de la benzoïne (2) en benzile (3) en solvant

Dans un erlenmeyer de 100 mL, introduire 1 g de benzoïne ($M = 212,24$; $n = 4,71$ mmol), 2,1 g de Cu(CH₃COO)₂ ($M = 217,65$; $n = 9,5$ mmol) et 5 mL d'acide acétique glacial. Recouvrir d'un entonnoir, puis chauffer sous micro-ondes 2 min à 1 kW. Ajouter 10 mL d'éthanol, puis repasser 2 min à 1 kW en interrompant le chauffage en cas d'ébullition trop marquée. La solution initialement bleue verdit par la formation de benzile jaune, et de l'oxyde de cuivre (I) (CuO) « rouge brique » se forme. La réaction peut aller jusqu'à la formation de cuivre métallique. Laisser refroidir. Ajouter 25 mL d'eau froide, filtrer sur bûchner. Éliminer le filtrat puis dissoudre le benzyle du solide dans de l'éthanol à 95 % chaud. Filtrer, puis isoler le filtrat et le laisser cristalliser. Filtrer sur bûchner.

Caractériser le benzile ($M = 210,22$) par : *point de fusion* ($T_f = 94-95$ °C) ; *CCM* : voir *tableau I* ; *spectre IR* benzile (ATR, σ/m^{-1}) : 1 676, 1 660 ; *CLHP* : voir *tableau II*, $\rho_{\text{CLHP}} \sim 99-99,9$ % ; *UV-vis* ($\lambda_{\text{max, MeOH}} = 258$ nm, $\epsilon = 22 000$, $C = 100$ µmol.L⁻¹) ; *CPG-SM* (EI-Quad, 70 eV, M⁺, m/z) : 210 (parent, faible), 105 (base), 77, 51.

Synthèse de la diphenylhydantoïne (4) en phase solide

Dans un ballon pour évaporateur rotatif de 100 mL, introduire 1 g de benzile ($M = 210,22$; $n = 4,8$ mmol), 450 mg d'urée ($M = 60,07$; $n = 7,5$ mmol), et 4 g de bentonite. Ajouter un mélange de 1,6 g de KOH ($n = 28,6$ mmol) dans 20 mL d'éthanol absolu. Mélanger puis évaporer l'éthanol. Transvaser le solide dans un erlenmeyer de 100 mL. Mélanger, recouvrir d'un entonnoir et soumettre aux micro-ondes 1,5 min à 1 kW (9 × 10 s : chauffer, mélanger, éventuellement refroidir et remettre au four). Laisser refroidir. Ajouter 10 mL

d'eau tiédie, mélanger, puis filtrer sur büchner. Ajouter de l'acide acétique glacial jusqu'à un pH de 4-5 (attention : réaction vive !). Filtrer les cristaux sur büchner. Rendement : $\rho \sim 90\%$. La diphénylhydantoïne peut être purifiée par recristallisation dans l'éthanol à 95 % ($\sim 3 \text{ mL.g}^{-1}$).

Caractériser la diphénylhydantoïne ($M = 252,29$) par : *point de fusion* ($T_f = 295\text{-}296\text{ }^\circ\text{C}$) ; *CCM* : voir *tableau I* ; *spectre IR* phénytoïne (ATR, σ/cm^{-1}) : 1 771, 1 739, 1 716 ; urée (ATR, σ/cm^{-1}) : 1 677, 1 619, 1 594 ; *UV-vis* ($\lambda_{\text{max}1, \text{MeOH}} = 258$ et $\lambda_{\text{max}2, \text{MeOH}} = 264 \text{ nm}$), *CLHP* : voir *tableau II*, $\rho_{\text{CLHP}} \sim 98\text{-}100\%$; *CPG-SM* (EI-Quad, 70 eV, M^+ , m/z) : 252 (parent), 223, 209, 180 (base), 165, 104.

Synthèse de la diphénylhydantoïne (4) en « one pot » à partir de la benzoïne (2)

La synthèse en « one pot » où l'on peut enchaîner dans le même erlenmeyer l'oxydation à MnO_2 et la transposition fournit de très bons résultats.

Synthèse de la tétraphénylcyclopentadiénone (5)

Dans un erlenmeyer de 100 mL, introduire 700 mg de benzile ($M = 210,22$; $n = 3,33 \text{ mmol}$), 700 mg de 1,3-diphénylacétone ($M = 210,28$; $n = 3,33 \text{ mmol}$) dans 10 mL d'éthanol absolu. Agiter et chauffer jusqu'à dissolution. Ajouter un mélange de 100 mg de KOH ($n = 1,78 \text{ mmol}$) dans 1 mL d'éthanol absolu. Mélanger, recouvrir d'un entonnoir et irradier sous micro-ondes 15 s à 1 kW. Refroidir dans un bain d'eau glacée. Filtrer sur büchner, puis laver les cristaux avec de l'éthanol à 95 %. On obtient des cristaux violets foncés. Rendement : $\rho \sim 90\%$. Recristallisation dans un mélange 1:1 (v/v) toluène-éthanol à 95 % ($\sim 25 \text{ mL.g}^{-1}$).

Caractériser la tétracyclone ($M = 385,48$) par : *point de fusion* ($T_f = 219\text{-}220\text{ }^\circ\text{C}$) ; *CCM* : voir *tableau I* ; *spectre IR* tétracyclone (ATR, σ/cm^{-1}) : 1 712 (C=O) ; 1,3-diphénylacétone (KBr, σ/cm^{-1}) : 1 717 (C=O) ; *spectre UV-vis* ($\lambda_{\text{max}1, \text{MeOH}} = 258 \text{ nm}$ ($\epsilon = 21\,000$), $\lambda_{\text{max}2, \text{MeOH}} = 332 \text{ nm}$ ($\epsilon = 24\,500$), $\lambda_{\text{max}3, \text{MeOH}} = 264 \text{ nm}$ ($\epsilon = 18\,300$), $C = 100 \mu\text{mol.L}^{-1}$) ; *CPG-SM* (EI-Quad, 70 eV, M^+ , m/z) : 384 (parent), 356, 178 (base).

Réduction du benzile (3) en hydrobenzoïne (6)

Dans un erlenmeyer de 100 mL, introduire 500 mg de benzile ($M = 210,22$; $n = 2,4 \text{ mmol}$), et 8 mL d'éthanol à 95 %. Mélanger, puis ajouter 200 mg de tétrahydroborate de sodium ($M = 37,83$; $n = 5,3 \text{ mmol}$). Mélanger, recouvrir d'un entonnoir et soumettre aux micro-ondes 20 s à $P = 1 \text{ kW}$. Ajouter 10 mL d'eau, puis une solution d'acide chlorhydrique à 1 mol.L⁻¹ (dégagement gazeux de dihydrogène) jusque pH = 6. Refroidir dans un bain d'eau glacée. Filtrer sur büchner, puis laver avec de l'eau glacée. Recristallisation dans un mélange eau/éthanol, 1:2 (v/v) ($\sim 25 \text{ mL.g}^{-1}$). Rendement : $\rho \sim 60\%$.

Caractériser l'hydrobenzoïne ($M = 214,27$) par : *point de fusion* (T_f (méso-hydrobenzoïne) = 137-139 °C ; T_f ((1*R*,2*R*)-1,2-diphényléthane-1,2-diol) = T_f ((1*S*,2*S*)-1,2-diphényléthane-1,2-diol) = 120-121 °C ; *CCM* : voir *tableau I* ; *spectre IR* hydrobenzoïne (ATR, σ/cm^{-1}) : 1 021, 1 033 ; *CLHP* : voir *tableau II*, $\rho_{\text{CLHP}} \sim 99\%$; *UV-vis* ($\lambda_{\text{max}1, \text{MeOH}} = 253 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{max}2, \text{MeOH}} = 258 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{max}3, \text{MeOH}} = 263 \text{ nm}$, $C = 100 \mu\text{mol.L}^{-1}$) ; *CPG-SM* de l'hydrobenzoïne silylée (EI-Quad, 70 eV, M^+ , m/z) : 357 (parent faible), 343, 179 (base), 147, 73.

Matériel

- *CLHP* : pompe Gynkotec-Pomp, série P-580 ALPG, boucle d'injection rhéodyne 20 μL , détecteur Gynkotec UVD 340-S à barrette de diodes 200-595 nm.
- *UV* : spectrophotomètre Hitachi U-2010.
- *IR* : Avatar 320 FT-IR, thermo Nicolet.
- *CPG-MS* : quadripôle Agilent 5973N ; *CPG* : Agilent 6890 ; injecteur split/splitless ; gaz vecteur H_2 ; colonne HP5ms 30 m 0,25 mm 0,25 μm ; sous Chemstation.

Remerciements

Cet article est dédié à George Bram. Nos remerciements vont à A. Loupy (ICMMO, Orsay) ainsi qu'à G. Colpin, directeur de l'ENCPB, et à C. Bazot, D. Charpentier, B. Friedrich, R. Galéra, D. Moreillon, C. Ordu, F. Pesnelle, P. Vitale et au dévouement sans failles de M. Filippi.

Notes et références

- [1] Cresswell S.L., Haswell S.J., Microwave Ovens Out of the Kitchen, *J. Chem. Educ.*, **2001**, *78*, p. 900.
- [2] Les premières synthèses datent de 1986 et ont été faites parallèlement par Richard Gedye de l'Université Laurentienne (Ontario, Canada) et Raymond Giguere de l'Université de Mercer (Atlanta, Georgie, États-Unis). a) Gedye R., Smith F., Westaway K., Ali H., Baldisera L., Laberge L., Rousell J., The use of microwave ovens for rapid organic synthesis, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *26*, p. 279 ; b) Giguere R.J., Bray T.L., Duncan S.M., Majetich G., Application of commercial microwave ovens to organic synthesis, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, p. 4945.
- [3] a) Loupy A. (ed.), *Microwaves in organic synthesis*, Wiley VCH, **2002** ; b) Lidström P., Tierney J., Wathey B., Westman J., Microwave assisted organic synthesis, a review, *Tetrahedron (report n° 589)*, **2001**, *57*, p. 9225 ; c) Caddick S., Microwave assisted organic reactions, *Tetrahedron (report n° 381)*, **1995**, *51*, p. 10403 ; d) Majetich G., Hicks R., Applications of microwave-accelerated organic synthesis, *Radiat. Phys. Chem.*, **1995**, *45*, p. 567.
- [4] a) Bari S.S., Bose A.K., Chaudhary A.G., Manhas M.S., Raju V.S., Robb E.W., Reactions accelerated by microwave radiation in the undergraduate organic laboratory, *J. Chem. Educ.*, **1992**, *69*, p. 938 ; b) Elder J.W., Holtz K.M., Microwave microscale organic experiments, *J. Chem. Educ.*, **1996**, *73*, p. A104 (cinq synthèses sont proposées dans cet article) ; c) Trehan I.R., Brar J.S., Arora A.K., Kad G.L., Fries rearrangement accelerated by microwave radiation in the undergraduate organic laboratory, *J. Chem. Educ.*, **1997**, *74*, p. 324 ; d) Parquet E., Lin Q., Microwave assisted Wolff-Kishner reduction reaction, *J. Chem. Educ.*, **1997**, *74*, p. 1225 ; e) Mirafzal G.A., Summer J.M., Microwave irradiation reactions: synthesis of analgesic drugs, *J. Chem. Educ.*, **2000**, *77*, p. 356.
- [5] Que ce soit des solvants polaires protogènes (eau, éthanol...) ou polaires aprotiques (DMSO, DMF...). Des solvants non polaires comme le cyclohexane ne chauffent pas dans un four micro-ondes. Pour plus d'informations sur l'aspect physique du chauffage sous micro-ondes : Gabriel C., Gabriel S., Grant E.H., Halstead B.S.J., Mingos D.M.P., Dielectric parameters relevant to microwave dielectric heating, *Chem. Soc. Rev.*, **1998**, *27*, p. 213.
- [6] L'eau peut être chauffée, en absence d'agitation ou de germes de nucléation, en phase liquide à 105 °C, l'acétone ($T_{\text{eb}} = 56\text{ }^\circ\text{C}$) à 89 °C, l'acétonitrile ($T_{\text{eb}} = 82\text{ }^\circ\text{C}$) à 120 °C, etc. Voir [15] et Erné B.H., Thermodynamics of water superheated in the microwave oven, *J. Chem. Educ.*, **2000**, *77*, p. 1309.
- [7] Le carbone graphite monte à 1280 °C en 1 min, le dioxyde de manganèse à la même température en 6 min, le fer à 760 °C en 7 min (voir [15]).
- [8] a) Gutierrez E., Loupy A., Bram G., Ruiz-Hitzky E., Inorganic solids in dry media: an efficient way for developing microwave irradiation activated organic reactions, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30(1)*, p. 945 ; b) Bram G., Loupy A., Majdoub M., Gutierrez E., Ruiz-Hitzky E., Alkylation of potassium acetate in dry media thermal-activation in commercial microwave ovens, *Tetrahedron*, **1990**, *46*, p. 5167 ; c) Ben-Alloum A., Labiad B., Villemin D., Application of microwave heating techniques for dry organic reactions, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, **1989**, p. 386.
- [9] Varma R.S., Clay and clay-supported reagents in organic synthesis, *Tetrahedron (report n° 598)*, **2002**, *58*, p. 1235.
- [10] a) Loupy A., Synthèse organique sous micro-ondes en absence de solvant : un procédé efficace pour la chimie verte, *L'Act. Chim.*, fév. **2004**, p. 18 ; b) Varma R.S., Solvent-free organic synthesis using supported reagents and microwave irradiation, *Green Chem.*, June **1999**, p. 115.
- [11] Cintas P., Luche J.-L., Green Chemistry, The sonochemical approach, *Green Chem.*, **1999**, *1*, p. 43.

- [12] a) Sherrmann M.-C., Lubineau A., Synthèse organique en phase aqueuse, *L'Act. Chim.*, avril-mai 2003, p. 72 et réf. citées ; b) Fringuelli F., Piermatti O., Pizzo F., One-pot synthesis of 7-hydroxy-3-carboxycoumarin in water, *J. Chem. Educ.*, 2004, 81, p. 874.
- [13] Smith K. (ed.), *Solid supports and catalysts in organic synthesis*, Prentice Hall, 1992.
- [14] Cheymol N., Eastes R.-E., Hoff M., « La microchimie » : une nouvelle façon de penser dans l'enseignement de la chimie expérimentale, *L'Act. Chim.*, fév. 1998, p. 10.
- [15] Perreux L., Loupy A., A tentative rationalization of microwave effects in organic synthesis according to the reaction medium, and mechanistic considerations, *Tetrahedron (report n° 588)*, 2001, 57, p. 9199.
- [16] Cet effet spécifique diminue dans un solvant très polaire (voir [15]).
- [17] Villemin D., Thibault-Starzyk F., Domestic microwave ovens in the laboratory, *J. Chem. Educ.*, 1991, 68, p. 346.
- [18] On peut aussi imbiber la feuille de chlorure de cobalt qui est rose lorsqu'elle est humidifiée, et qui bleuit en séchant.
- [19] On peut placer jusqu'à 10 erlenmeyers de 100 mL sur le plateau. Les temps de réactions sont alors à multiplier approximativement par le nombre d'erlenmeyers.
- [20] a) Pavia D., Lampmann G.M., Krutz G.S., *Introduction to organic laboratory techniques (2^e éd.)*, Saunders College Publishers, Expt. 40 : « Coenzyme synthesis of benzoïn », 1982, p. 237 ; b) Williamson K.L., *Macroscale and microscale organic experiments (3^e éd.)*, Houghton Mifflin, 1999, p. 616.
- [21] Et dont le mécanisme réactionnel avait été proposé dès 1903 par Arthur Lapworth (1872-1941).
- [22] a) Ukai T., Tanaka S., Dokawa S., *J. Pharm. Soc. Jpn.*, 1943, 63, p. 269 ; b) Breslow R., Mechanism of thiamine action, *Chem. and Ind.*, 1956, p. 28 ; c) Breslow R., Mechanism of thiamine action: Participation of a thiazolium zwitterion, *Chem. and Ind.*, 1957, p. 893 ; d) Breslow R., Aha Moments, *Chem. & Eng. News*, nov. 2003, 3(44), p. 81.
- [23] Vilkas M., *Vitamines, mécanismes d'action chimique*, Hermann, 1994, p. 37.
- [24] a) Le mécanisme réactionnel classique est détaillé dans : Vollhardt K.P.C., *Chimie organique*, DeBoek, 1990, p. 1001-1006 ; b) Castells J., Lopez-Calahorra F., Domingo L., *J. Org. Chem.*, 1988, 53, p. 4433.
- [25] a) Zinin N.N., *Ann.*, 1840, 34, p. 188 ; b) Buck J.S., Jenkins S.S., *J. Am. Chem. Soc.*, 1929, 51, p. 2163.
- [26] Weiss M., Appel M., The catalytic oxidation of benzoïn to benzil, *J. Am. Chem. Soc.*, 1948, 70, p. 3666.
- [27] a) Depreux P., Bethegnies G., Marcincal-Lefebvre A., Synthesis of benzil from benzoïn with copper(II) acetate, *J. Chem. Educ.*, 1988, 65, p. 553 ; b) Mayo D.W., Pike R.M., Trumper P.K., *Microscale organic laboratory (4^e éd.)*, Wiley, 2000, p. 431.
- [28] a) Bessermann M., Cornelis A. Laszlo P., *C. R. Acad. Sci., C*, 1984, 299, p. 427. Dans cette publication, les auteurs effectuent l'oxydation de la benzoïne en benzile ; b) Laszlo P., *Le Phénix et la Salamandre, histoire de sciences*, Le Pommier, 2004, p. 147.
- [29] Balalaie S., Goliezh M., Hashtroudi M.S., Clean oxidation of benzoïn on zeolite: a using microwave irradiation under solvent-free conditions, *Green Chem.*, 2000, 2, p. 277.
- [30] a) Varma R.S., Saini R.K., Dahiya R., Active manganese dioxide on silica: oxidation of alcohols under solvent-free conditions using microwaves, *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38, p. 7823. Cette réaction existe aussi en version sans activation micro-onde : b) Crouch R.D., Holden M.S., Burger J.S., Oxidation of benzoïn to benzil using alumina-supported active MnO₂, *J. Chem. Ed.*, 2001, 78, p. 951.
- [31] Depreux P., Bethegnies G., Marcincal-Lefebvre A., Synthesis of benzil from benzoïn with copper(II) acetate, *J. Chem. Educ.*, 1988, 65, p. 553.
- [32] Baeyer A., *Ann.*, 1861, 117, p. 178.
- [33] Ware E., The chemistry of hydantoins, *Chem. Rev.*, 1950, 46, p. 403.
- [34] Biltz H., *Ber.*, 1907, 40, p. 4806.
- [35] Biltz H., *Ber.*, 1908, 41, p. 1379. Basée sur une transposition benzylique, réaction mise en évidence en 1838 par Justus von Liebig (1803-1873) (Liebig J., *Ann.*, 1838, 25, p. 27).
- [36] a) Putnam T.J., Merritt H.H., Experimental determination of the anticonvulsant properties of some phenyl derivatives, *Science*, 1937, 85, p. 525 ; b) Merritt H.H., Putnam T.J., *J. Am. Med. Assoc.*, 1938, 111, p. 1068.
- [37] a) Hayward R.C., Synthesis of the anticonvulsant drug 5,5-diphenylhydantoin: an undergraduate organic chemistry experiment, *J. Chem. Educ.*, 1983, 60, p. 512 ; b) Pankaskie M., Small L., The synthesis of diphenylhydantoin; a novel benzil-benzilic acid rearrangement, *J. Chem. Ed.*, 1986, 64, p. 650 ; c) Mohrig J.R., Morrill T.C., Hammond C.N., Neckers D.C., *Experimental organic chemistry*, Freeman, New York, 1997, p. 419.
- [38] a) Muccioli G.G., Poupaert J.H., Wouters J., Norberg B., Poppitz W., Scriba G.K.E., Lambert D.M., A rapid and efficient microwave-assisted synthesis of hydantoins and thiohydantoins, *Tetrahedron*, 2003, 59, p. 1301 ; b) Muccioli G.G., Poupaert J.H., Wouters J., Norberg B., Poppitz W., Scriba G.K.E., Lambert D.M., Versatile access to benzhydryl-phenylureas through an unexpected rearrangement during microwave-enhanced synthesis of hydantoins, *Org. Lett.*, 2003, 5, p. 3599. Une réaction apparentée a été développée sur silice : c) Paul S., Gupta M., Gupta R., Loupy A., Microwave-assisted synthesis of 1,5-disubstituted hydantoins and thiohydantoins in solvent-free conditions, *Synthesis*, 2002, 1, p. 75.
- [39] a) Johnson J.R., Grummitt O., Tetraphenylcyclopentadienone, *Org. Synth.*, 2002, 3, p. 806 ; b) Williamson K.L., *Macroscale and microscale organic experiments (2^e éd.)*, Houghton Mifflin, Boston, 1994, p. 461.
- [40] Elder J.W., Microwave synthesis of tetraphenylcyclopentadienone and dimethyl tetraphenylphthalate, *J. Chem. Educ.*, 1994, 71, p. A142.
- [41] D'autres modes opératoires utilisent différents supports (célite, silice, sulfate de magnésium, cellulose) pour des réactions apparentées : Chen S.T., Yu H.M., Wang K.T., Microwave-assisted solid reaction: reduction of ketones using sodium borohydride, *J. Chin. Chem. Soc.*, 1999, 46, p. 509.
- [42] AFTIA-CFA ID2F, Centre de formation par l'apprentissage, ENCPB, 11 rue Pirandello, 75013 Paris.



X. Bataille

Xavier Bataille
est professeur à l'ENCPB*.



E. Przedpelska

Ewa Przedpelska
a été étudiante en stage Erasmus à l'ENCPB entre octobre 2003 et mars 2004. Elle est actuellement en poste au département de Morphogénèse de l'Institut de Biologie Expérimentale de l'Université de Varsovie.

Magdalena Ziminska
a été étudiante en stage Erasmus à l'ENCPB entre octobre 2002 et mars 2003. Elle est actuellement en poste au Laboratoire de spectrométrie de masse de la Faculté de Chimie de Varsovie.



M. Ziminska

* ENCPB, 11 rue Pirandello, 75013 Paris.
Courriel : xavierbataille@free.fr

L'Actualité Chimique vient d'ouvrir son nouveau site web

Retrouvez la revue dès maintenant sur <http://www.lactualitechimique.org>

Découvrez les sciences chimiques à l'interface des sciences de la vie et de la physique.

Consultez les brèves et archives en ligne.

Bonne navigation et Joyeuses fêtes !