

# Utilisation de solvant eutectique profond naturel comme additif de broyage : Couplage de Suzuki-Miyaura par mécanochemie

Emilie Thiery, Pierre-Olivier Delaye, Jérôme Thibonnet et Leslie Boudesocque-Delaye

Laboratoire Synthèse et Isolement de Molécules BioActives (SIMBA, EA 7502), Université de Tours, Faculté de Pharmacie, Parc de Grandmont,  
31 Avenue Monge, 37200 Tours, France. [emilie.thiery@univ-tours.fr](mailto:emilie.thiery@univ-tours.fr)



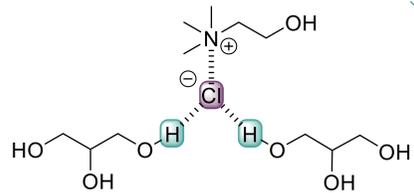
La mise au point de méthodes de synthèse plus respectueuses de l'environnement est un défi majeur pour la recherche et le développement. Les 12 principes de la chimie verte décrits par Anastas *et al.* soulignent l'importance du choix des catalyseurs, des réactifs et des solvants. En effet, les solvants organiques volatils couramment utilisés en synthèse académique et industrielle pour leur pouvoir solubilisant, ont des propriétés toxiques et nocives pour l'environnement. L'utilisation d'un solvant vert pour remplacer les solvants organiques courants est une possibilité intéressante.

## Les NaDES, une alternative aux solvants organiques

Les solvants eutectiques profonds naturels

Mélange de plusieurs composés dont au moins un **donneur de liaisons hydrogène** et un **accepteur de liaisons hydrogène**

- ✓ Issus des ressources naturelles
- ✓ Biodégradables
- ✓ Ininflammables
- ✓ Faible toxicité



chlorure de choline/glycérol (1:2, mol/mol)  
**Glyceline** ( $T_f = -40^\circ\text{C}$ )

## Inconvénients et alternatives

- × Viscosité élevée
- × Agitation difficile
- × Chauffage



Utilisation d'un broyeur planétaire :

Association mécanochemie et solvants verts



## Couplage de Suzuki-Miyaura, mise au point



Pd(OAc) <sub>2</sub> /PPh <sub>3</sub>	0 mol%	2,5 mol%
<b>Pd(OAc)<sub>2</sub></b>	5 mol%	<b>1 mol %</b>
PdCl <sub>2</sub>		
PdCl <sub>2</sub> dppf		
Pd <sub>2</sub> dba <sub>3</sub>		
Pd/C		

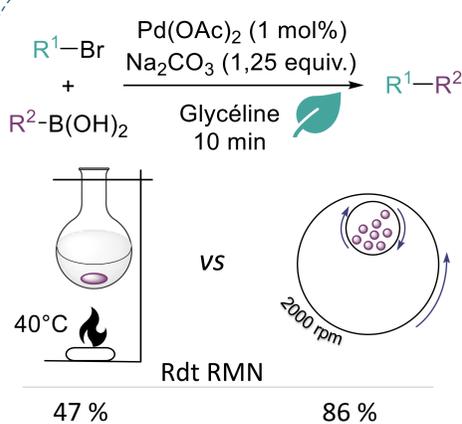
4 g	1,5-cyclooctadiène
Chlorure de choline/urée	Glycérol
2,5 g	<b>Glyceline</b>
Glycérol/urée	0,5 g
	Ethanol 1 g
0 g	Chlorure de choline/éthylène glycol
	0,25 g

20 g	Ø 20 mm
<b>Billes</b>	
Ø 5 mm	0 g
10g	30 g
Ø 0,8 mm	

650	1525
<b>2000 rpm</b>	
2400	1000



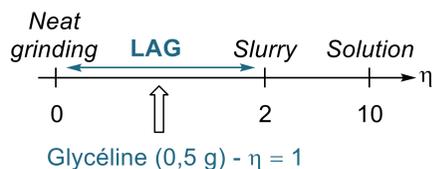
## Mécanochemie



### → Broyage assisté par un liquide (LAG)

Ajout d'une faible quantité de liquide au milieu réactionnel pour favoriser son homogénéité.

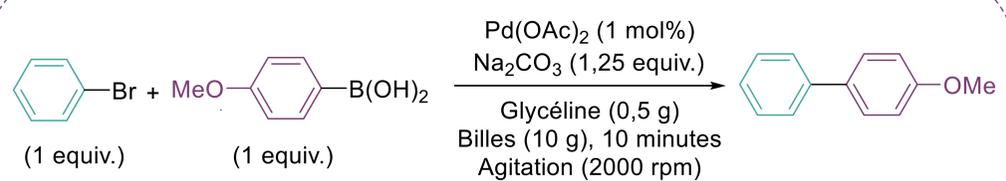
$$\eta = \frac{\text{volume de liquide } (\mu\text{L})}{\text{masse totale de solide } (\text{mg})}$$



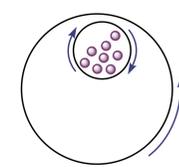
✓ Activation mécanochemique

✓ Effet NaDES

## Optimisation du procédé d'extraction



**Extraction classique**  
30 mL H<sub>2</sub>O  
4 x 15 mL AcOEt  
Séchage sur MgSO<sub>4</sub>  
Evaporation du solvant  
Rdt RMN = 86 %



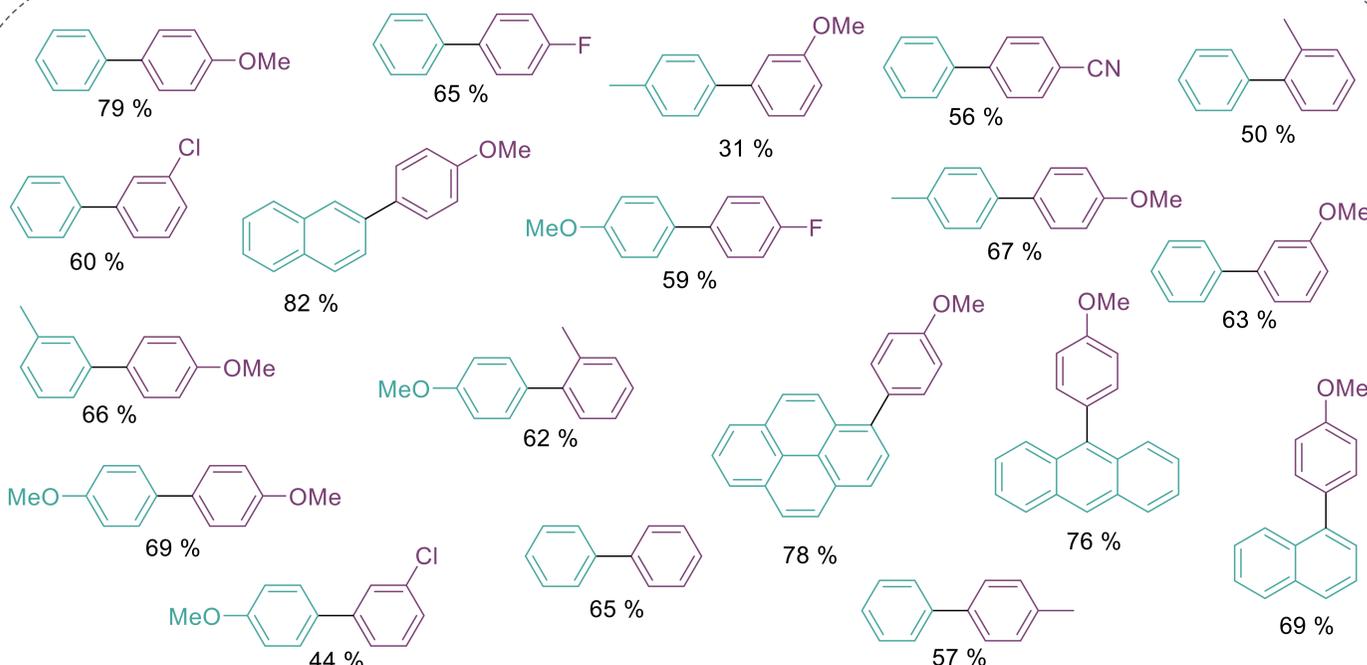
### Extraction mécanique

4 x 5 mL AcOEt, agitation 2 minutes à 2000 rpm  
Evaporation du solvant  
Rdt RMN = 96 %

✓ Diminution de la quantité de solvant

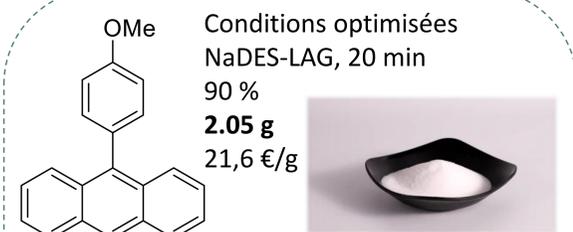
✓ Optimisation du temps procédé

## Synthèse de biaryles



Conditions:  $\text{R}^1\text{-Br}$  (1 mmol),  $\text{R}^2\text{-B(OH)}_2$  (1 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (1 mol%), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,25 mmol), Glyceline (0,5 g), billes (ZrO<sub>2</sub>, Ø 5 mm, 10 g), agitation à 2000 rpm pendant 10 min.  $\text{R}^1\text{-R}^2$  Rendement isolé

## Gram scales et CHEM21



→ Paramètres métriques calculés selon la boîte à outils CHEM21 développée par Clark *et al.*  
Efficacité massique de la réaction (RME) 62,5  
Economie d'atomes (AE) 69,5  
Efficacité optimale (OE) 89,9 / Facteur E 81,9  
Intensité massique du processus (PMI) 97,2 g·g<sup>-1</sup>  
Rendement spatio-temporel (STY) 488  
▣ Solvant ▣ Catalyse ▣ Stœchiométrie  
▣ Élément critique ▣ Énergie ▣ Extraction

- ✓ efficacité de la mécanochemie associée aux NaDES en tant qu'additif de broyage
- ✓ amélioration écologique et économique

