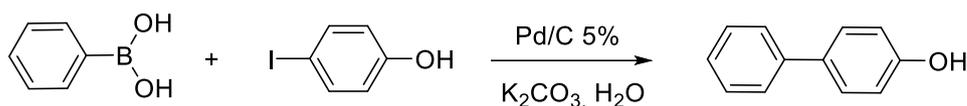


II - Couplages pallado-catalysés

II.A. Couplage de Suzuki

Référence : *Martinand-Lurin, Grüber n°37*

Réactions : formation de liaisons C-C, catalyse organométallique



Techniques : reflux, essorage, filtration, recristallisation

Caractérisations : point de fusion, suivi CCM

Durée : 2 h

Données sur les réactifs :

Réactifs	M (g.mol ⁻¹)	éq	d	T _f (°C)	T _{eb} (°C)	Sécurité
Acide phénylboronique	121,93	1,1	-	216	-	H : 302 P : 280 ; 301 ; 312
4-iodophénol	220,01	1,0	-	92	-	H : 314 ; 302 ; 312 ; 332 P : 304 ; 340 ; 280 ; 301 ; 330 ; 331 ; 305 ; 351 ; 338 ; 310 ; 303 ; 361 ; 353
Carbonate de potassium	138,21	3,1	-	891	-	H : 315 ; 319 ; 335 P : 261 ; 264 ; 271 ; 280 ; 302 ; 352 ; 305 ; 351 ; 338
Palladium sur charbon à 5%	-	0,003	-	-	-	-

Mode opératoire :

Dans un ballon monocol de 100 mL, introduire 250 mg d'acide phénylboronique, 450 mg de 4-iodophénol, 850 mg de carbonate de potassium (**1**) et 20 mL d'eau distillée. Agiter le mélange puis ajouter 12 mg de palladium sur charbon à 5%. Porter le mélange réactionnel au reflux pendant 30 minutes. Contrôler l'avancement de la réaction par chromatographie sur couche mince (éluant éther de pétrole/EtOAc : 8/2). Une fois le 4-iodophénol entièrement consommé (45min/1h), laisser revenir le mélange réactionnel à température ambiante.

Afin de faire précipiter le produit de couplage, ajouter 4-5 mL d'une solution d'acide chlorhydrique à 2 mol.L⁻¹ (vérifier l'acidité du milieu avec du papier pH) (**2**). Essorer le précipité sur Büchner (**3**) puis dissoudre le solide obtenu dans 7 mL d'éthanol à 95%. Filtrer sur papier plissé le palladium sur charbon insoluble dans l'éthanol (**4**). Ajouter 15 mL d'eau distillée au filtrat puis essorer sur Büchner le précipité formé puis le sécher à l'étuve.

Réaliser un spectre RMN ¹H du produit obtenu.

Résultats : Le 4-phénylphénol (M = 170,21 g.mol⁻¹) est un solide blanc (r =71%)

Analyses du produit obtenu :

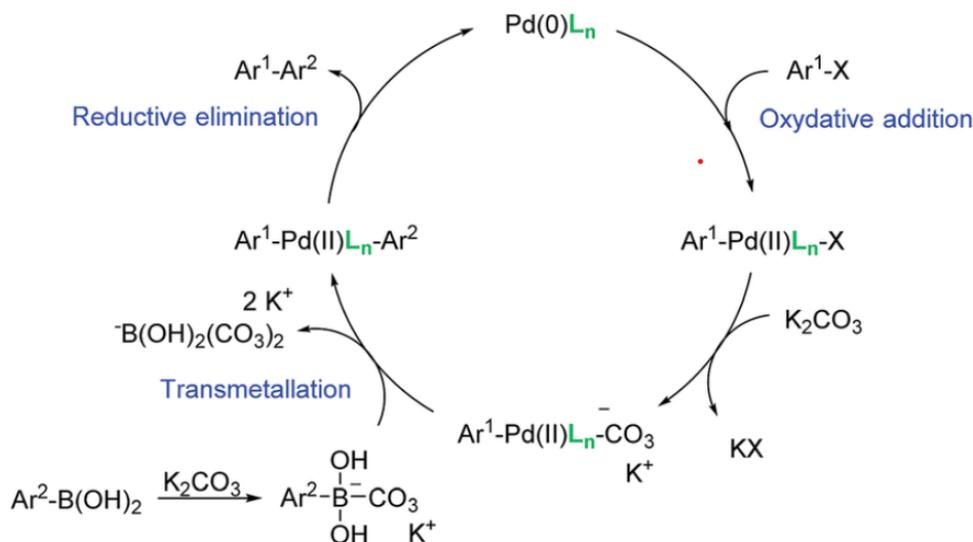
- **CCM** réalisée avec comme éluant éther de pétrole/AcOEt (8/2) : Rf très proches mais on arrive à distinguer les deux tâches (couleurs légèrement différentes)
- **IR** : idem, n'apporte pas d'informations particulières
- **RMN** : difficile à interpréter (à distinguer du réactif) si on utilise CDCl₃ comme solvant, essayer DMSO.
- **Point de fusion** : caractéristique du produit (166°C tabulé pour le 4-phénylphénol)

Remarques :

- (1) La réaction mise en jeu nécessite trois équivalents de carbonate de potassium : un équivalent pour former le 4-iodophénolate, un équivalent pour la transmétallation et un équivalent pour la formation du boronate.
- (2) La vérification du pH s'effectue avec une baguette de verre et un minimum de papier pH !
- (3) Mettre un papier filtre sur le Büchner pour ne pas le contaminer avec le palladium sur charbon. Pensez à humifier le papier filtre avant la filtration.
- (4) Faire sécher le catalyseur et si le temps, relancer une réaction avec le catalyseur récupéré.
- (5) Attention à prendre un ballon assez grand au départ pour pouvoir ajouter de l'eau en cas de trop grande prise en masse du composé.
- (6) Attention à bien mettre la solution dans un bain eau/glace lors de l'ajout de l'acide et y aller doucement (fort dégagement de CO₂).
- (7) Pour gagner du temps dans les filtrations, vous pouvez effectuer une première filtration sur Büchner puis dissoudre le produit dans l'éthanol directement dans le Büchner en changement de fiole à vide pour le filtrer dans la foulée. Si un peu de Pd passe le filtre, faire une nouvelle filtration sur Büchner avec un peu de Célite.

Caractéristiques de la réaction de couplage mise en jeu :

Cette réaction de Suzuki s'inscrit dans le concept de chimie verte. En effet, la réaction se déroule dans l'eau et la base utilisée est un composé inorganique respectueux de l'environnement. La formation de la liaison C-C se fait via une réaction mettant en jeu un catalyseur à base de palladium (Pd/C) relativement peu onéreux, facile à récupérer et sans phosphine, ligand toxique pour l'environnement. Ce catalyseur peut être réutilisé jusqu'à cinq fois sans perte d'efficacité.



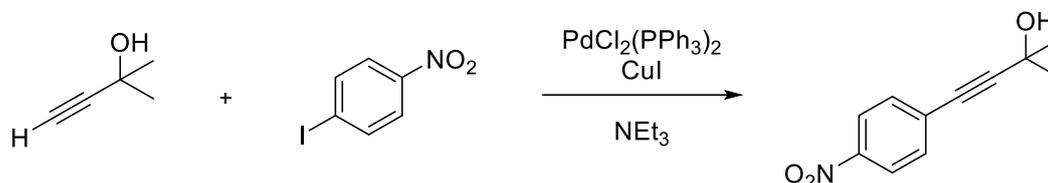
Questions :

- a) Pourquoi est-il nécessaire d'acidifier le milieu en fin de réaction ?
- b) Quelle est l'espèce catalytiquement active ?
- c) Dessiner le cycle catalytique en nommant les différentes étapes mises en jeu et en calculant le DO du palladium et le nombre d'électrons du complexe aux différentes étapes.
- d) Citez d'autres catalyses organométalliques existantes ? Quelles sont leur particularité ?
- e) Commentez l'éluant utilisé. Est-il adéquat pour suivre de cette réaction ?

II.B. Couplage de Sonogashira

Référence : *J. Chem. Educ.* 2015, 92, 1110–1114

Réaction :



Techniques : extraction/lavage, colonne de chromatographie, montage sous atmosphère inerte

Caractérisations : IR, RMN, point de fusion, CCM

Durée : 3h

Données sur les réactifs :

Réactifs	M (g.mol ⁻¹)	éq	T _f (°C)	T _{eb} (°C)	Sécurité
2-methyl-3-butyn-2-ol	84.12	1.3	2.6	104	H : 225 ; 302 ; 318 ; 336 ; 361fd P : 202 ; 210 ; 280 ; 301 ; 312 ; 305 ; 351 ; 338 ; 308 ; 313
1-iodo-4-nitrobenzene	249.01	1	172	289	H : 302 ; 312 ; 332 ; 315 ; 319 ; 335 P : 261 ; 280 ; 301 ; 312 ; 302 ; 352 ; 312 ; 304 ; 340 ; 312 ; 305 ; 351 ; 338
Copper iodide	190.45	4%	-	-	H : 302 ; 315 ; 317 ; 318 ; 410 P : 261 ; 273 ; 280 ; 301 ; 312 ; 302 ; 352 ; 305 ; 351 ; 338
Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	701.9	1%	-	-	H : 317 ; 413 P : 261 ; 272 ; 273 ; 280 ; 302 ; 352 ; 333 ; 313
Triethylamine	101.19	-	-	89	H : 225 ; 302 ; 311 ; 331 ; 314 ; 335 P : 210 ; 280 ; 301 ; 330 ; 331 ; 303 ; 361 ; 353 ; 304 ; 340 ; 311 ; 305 ; 351 ; 338 ; 310

Mode opératoire :

Triethylamine (10 mL) was sparged for 10 minutes with nitrogen in a two-neck flask then 2-methyl-3-butyn-2-ol (0.44 g, 5.2 mmol), 1-iodo-4-nitrobenzene (1.0 g, 4.0 mmol), CuI (30 mg, 0.16 mmol) and Pd(PPh₃)₂Cl₂ (28 mg, 0.040 mmol) were added sequentially. The reaction is monitored by TLC **(1)** and stirred during 30 min at 50 °C. Upon completion **(2)**, the reaction was poured onto 2M HCl (50 mL) in an ice bath and with stirring, and EtOAc (30 mL) added. The organic layer was separated and washed sequentially with 2M HCl (20 mL), sat. aq. Na₂S₂O₃ (20 mL), water (20 mL), brine (20 mL) and dried (Na₂SO₄). The drying agent was removed by filtration and the solvent removed *in vacuo*. The crude oil was purified by column chromatography on silica (loading in toluene) **(3)** and eluting with pet. ether (60 mL) then 50% Et₂O/pet. ether (60 mL) **(4)** furnishing the

product as an orange oil which solidified upon standing to give a waxy brown solid (Tf = 100-102 °C).

Remarques :

- (1) L'alkyne est révélé par KMnO_4 .
Effectuer une mini extraction avant le dépôt sur CCM.
- (2) Le produit de la réaction n'est pas très visible sous UV.
- (3) Si le brut réactionnel n'est pas limpide, vous pouvez filtrer avant de déposer sur la colonne.
- (4) Ajouter un éluant intermédiaire de composition 70/30 pet.ether/ Et_2O pour éviter un trop gros choc de polarité pour la silice (risque de fissure dans le gel).

Résultats :

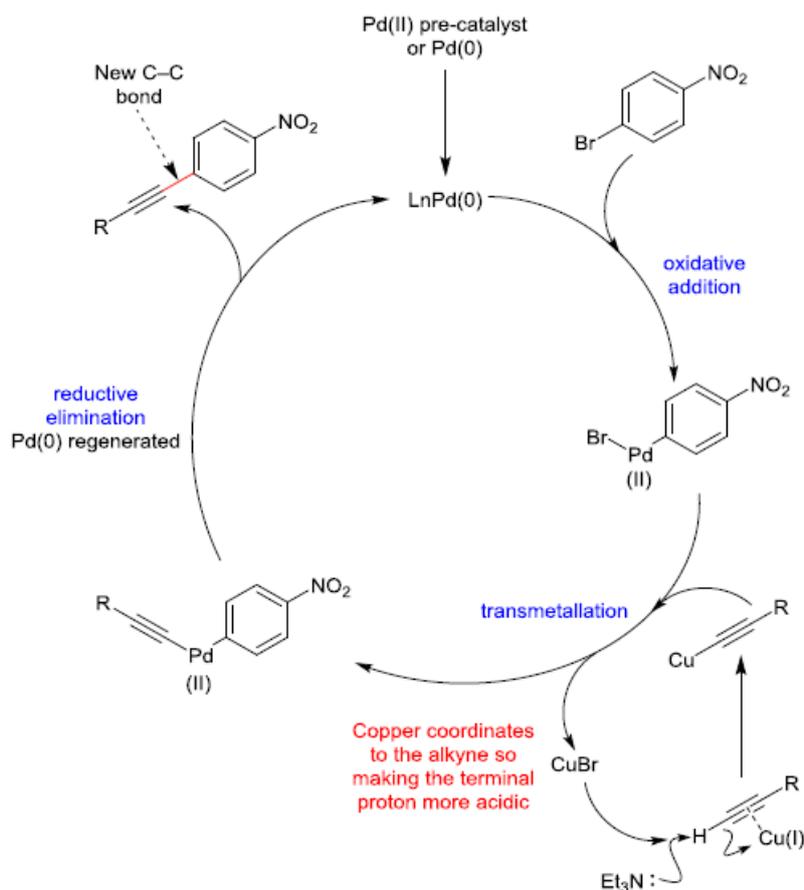
- **CCM** EtOAc/pet. ether 10/90 permet de séparer le produit ($R_f=0,08$) et le iodonitrobenzene ($R_f=0,53$), révélables sous UV. En revanche l'alkyne vrai (révéléable par KMnO_4) et le produit ont des R_f similaires.
- **RMN** : dans CDCl_3 , concluante
- **IR** : concluant, la vibration de la liaison triple est très peu visible
- Une conversion non complète peut venir d'une triéthylamine pas fraîche (normalement il faudrait la distiller préalablement)

A propos de la réaction de Sonogashira :

The Sonogashira reaction, first disclosed in 1975, is important within organic synthesis, drug discovery and Materials Science. This reaction is used to join an sp^2 hybridised carbon (e.g. an aryl iodide, bromide or triflate ($-\text{O}_3\text{S}-\text{CF}_3$)) with a terminal alkyne in the presence of an amine base, a copper(I) species and a palladium catalyst.

Beginning from a palladium catalyst in the zero oxidation state, there are 3 main steps: oxidative addition, transmetallation and reductive elimination.

It should be noted that the role of the copper catalyst is not known with certainty, but what is generally accepted is shown below.



This reaction is also possible with other aryl iodide derivatives: iodobenzene, 4-iodoanisole and 2,4-dichloriodobenzene. Difference is mainly for reaction time and yield.

Questions :

- 1) Pourquoi effectuer un lavage au thiosulfate de sodium ?
- 2) Pourquoi le volume de toluène ajouté pour le dépôt est important ?
- 3) Quel est le rôle de l'iodure de cuivre ? Justifier proprement.
- 4) Quel rôle peut jouer la triéthylamine dans la réduction du Pd(II) en Pd(0) ?
- 5) L'alcyne n'a pas été choisi au hasard. Il possède un groupement hydroxy-isopropyl qui peut facilement être retiré pour reformer un alcyne vrai. Il permet ainsi de poursuivre la réaction par d'autres couplages. Ecrivez le mécanisme de la réaction en prenant en compte le pK_a d'un alcyne.