

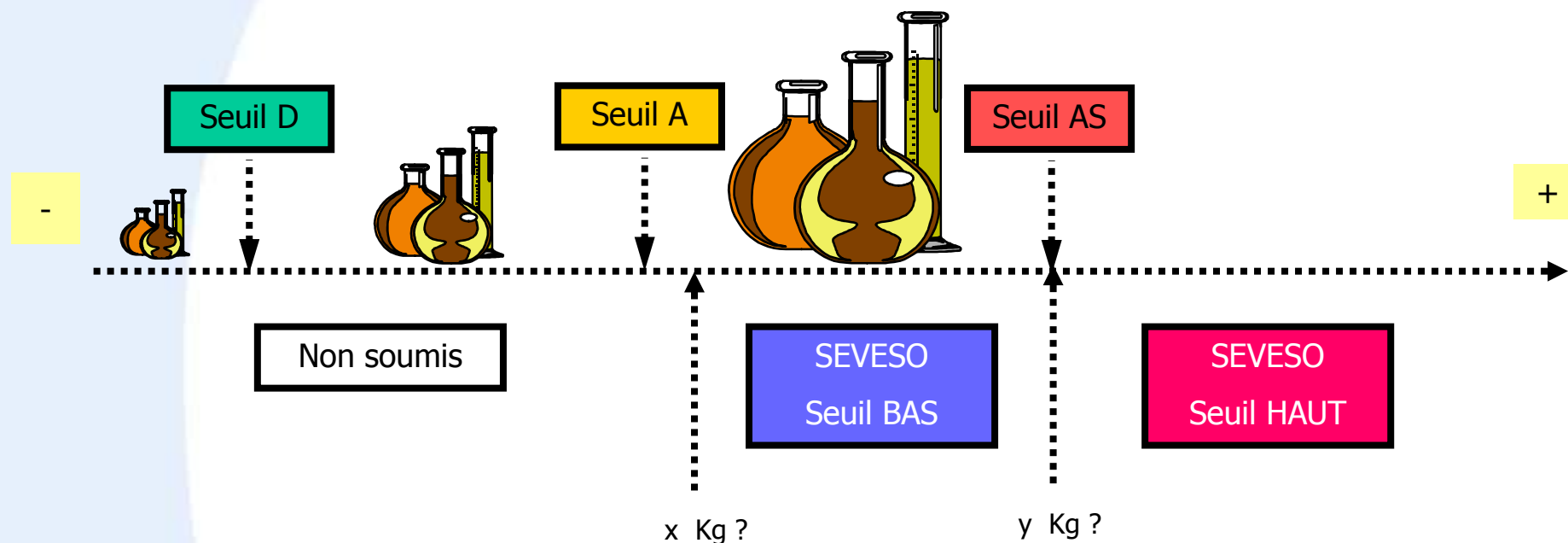
j- sécurité

- Maîtrise des exothermes
 - Stabilité des milieux réactionnels
 - Dégagement gazeux
- ⇒Équilibrer les réactions !!!

Risques liés à la présence de gaz : Anoxie

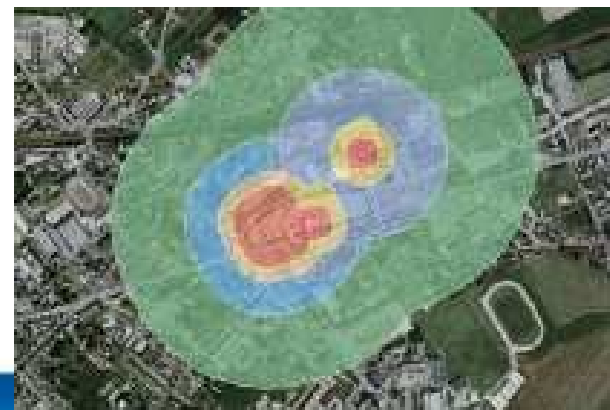
%O ₂	Troubles
19 à 23	Niveau normal, zone sure
16 à 19	Difficultés respiratoires, nausée, vomissement, vertige
12 à 16	Perte de connaissance
< 12	Perte de connaissance immédiate entraînant la mort

Risques liés à la « surpression » : évacuation des gaz formés (cf. dernier chapitre)



Ex : stockage de 200 T de NH_3 gaz → Seveso seuil haut :

- Obligation de réaliser un Plan de Prévention des Risques technologique (“maîtrise” de l’urbanisme environnant,...)
- Le remplacement de NH_3 gaz par NH_3 aqueux a permis de ramener le seuil à un niveau bas, et de contenir le périmètre de danger au sein du site



Incompatibilité : Cas de l'éthanol/ac. nitrique

- Réaction éthanol et acide nitrique????



Nitrate d'éthyle

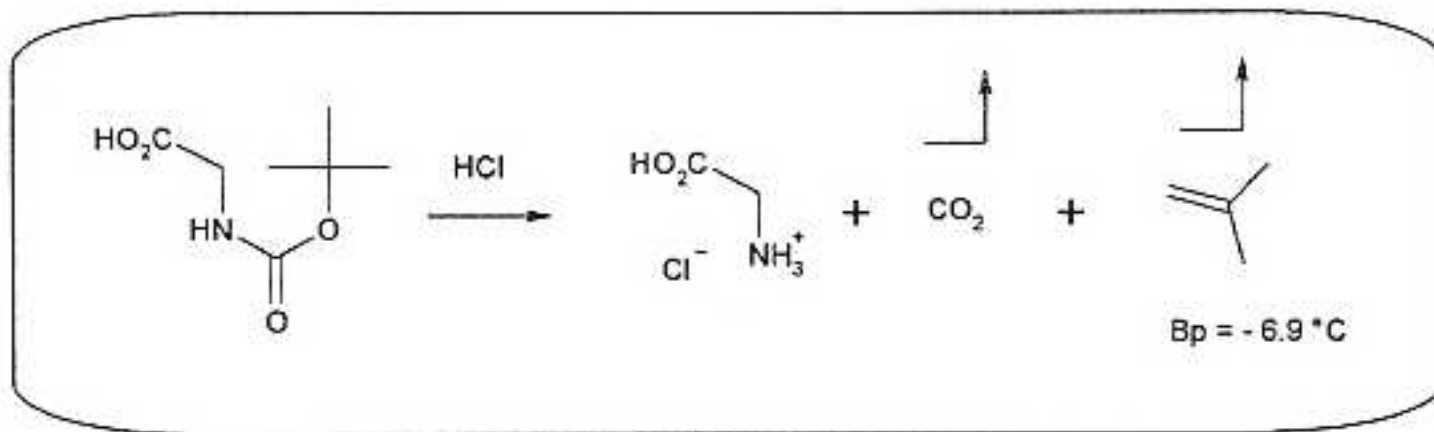
Liquide incolore explosif!

Incompatibilité : Cas de l'éthanol/ac. nitrique

SERVIER

Direction de la Technologie



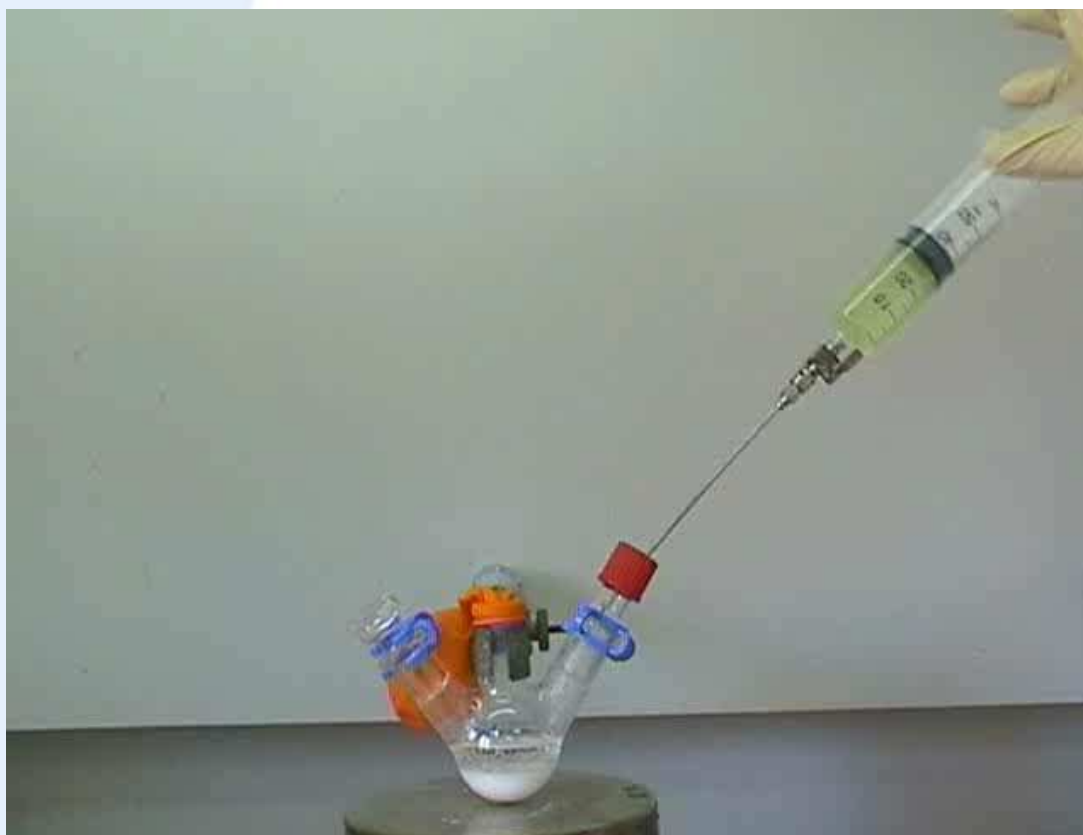


201

Risques liés à l'industrialisation

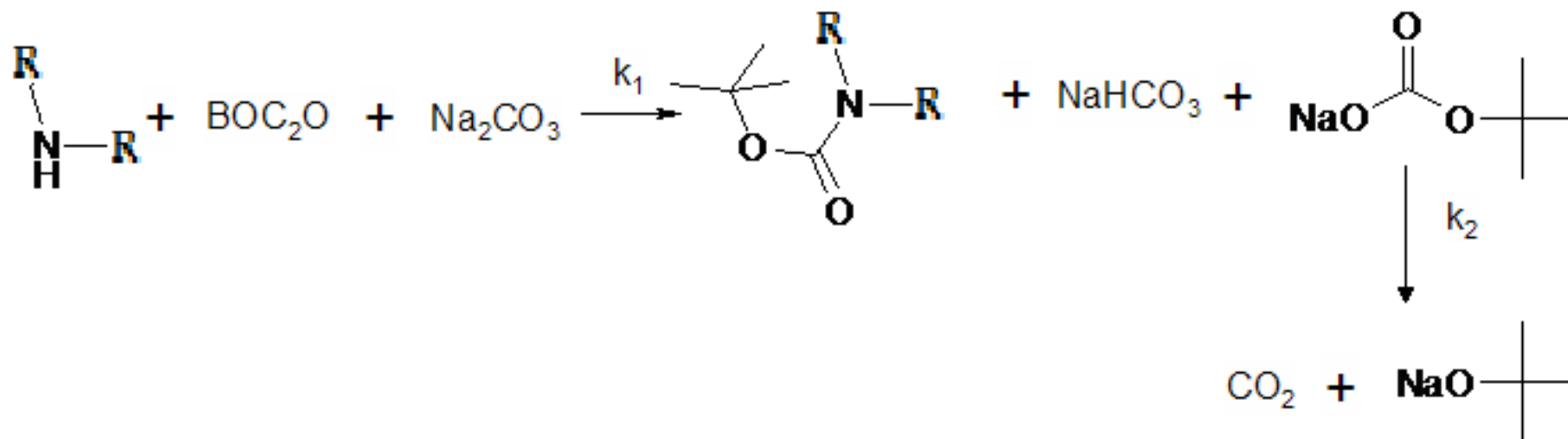
- Risque toxique par la libération de gaz

Nécessité de les identifier et de les piéger.



- Risque de montée en pression:

Du fait d'un dégagement gazeux violent, non maîtrisé.



- Maîtrise-t-on la réaction principale (k_1) ?
- Maîtrise-t-on la réaction secondaire (k_2) ?

Mode opératoire / lots de stade B	
Réactifs	BOC ₂ O
	Na ₂ CO ₃
Solvants	Dioxane
	Eau
Dilution	1/30
Rendement	90 %



Mode opératoire / lots de phase I	
Réactifs	BOC ₂ O
	Na ₂ CO ₃
Solvants	
	Eau
Dilution	1/10
Rendement	93 %

V- Développement chimique

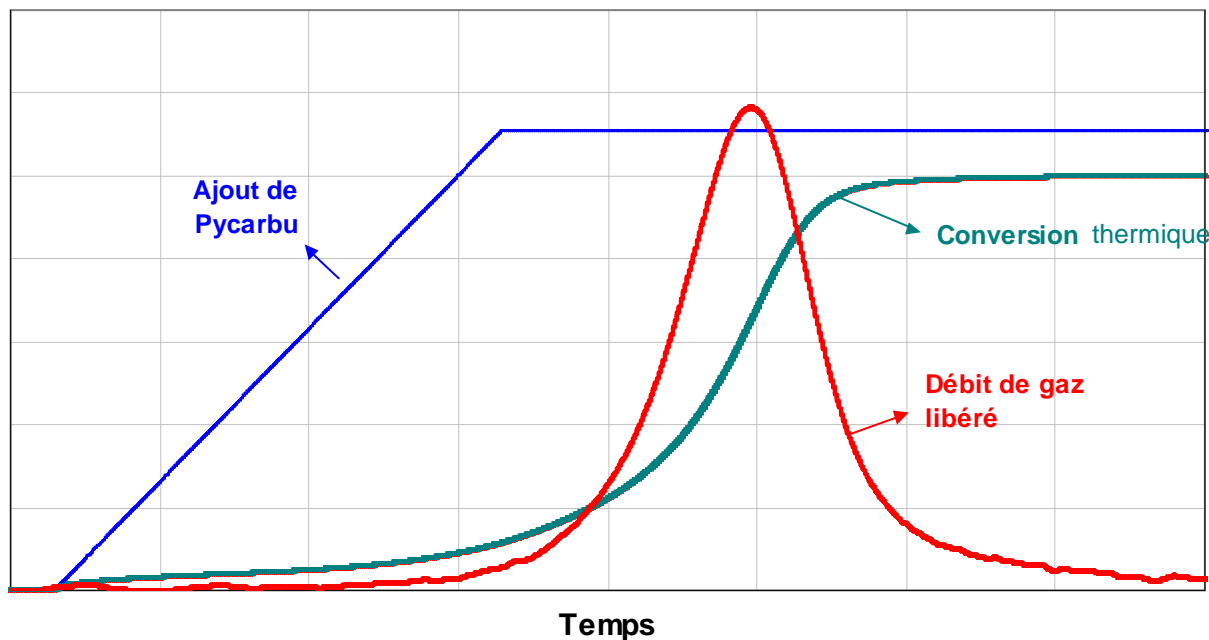
Résultats de l'étude de Sécurité des Procédés

■ Mode de mise en place du groupement BOC dans H₂O:

Pour rappel:

Base: Na₂CO₃

Solvant: H₂O



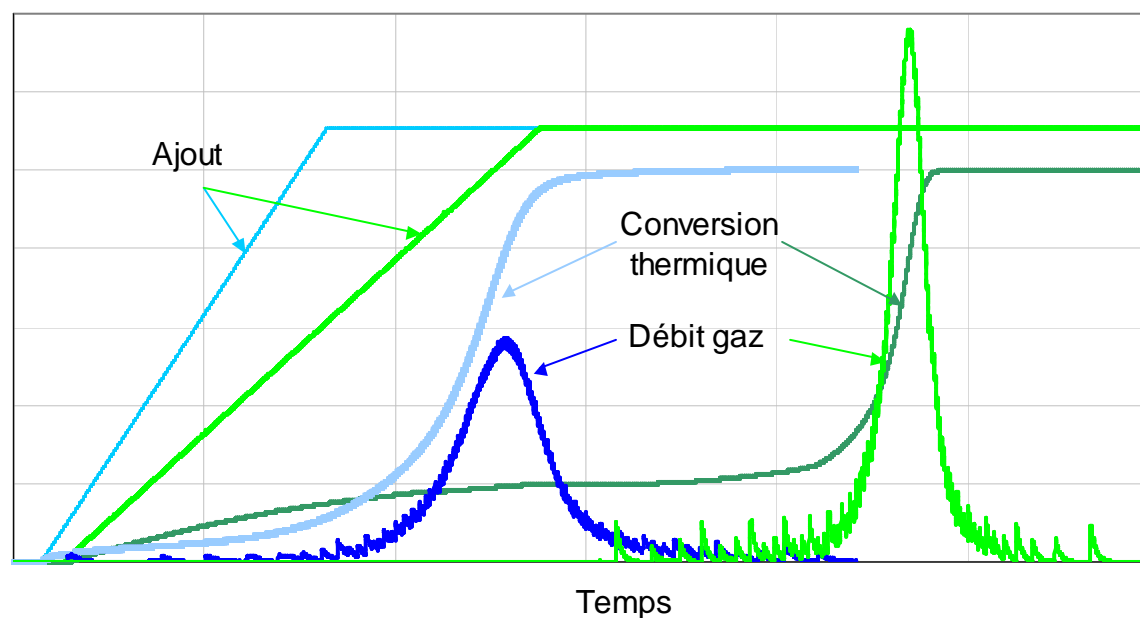
- La réaction de bocage démarre une fois que la totalité du Pycarbu est additionnée;
- Le dégagement gazeux est **soudain, non maîtrisé et important.**

Par exemple: pour 170g de MP engagés: 40L de gaz libérés.

■ Profil de dégagement:

■ - 1er essai

■ - 2nd essai



Deux essais avec:

- des débits d'addition
- différents;
- des températures de synthèse différentes.

Extrapolation des résultats impossible.



Le profil de libération de CO_2 n'est pas prévisible à plus grande échelle.

■ Volume libéré: **Extrapolation des résultats**

	Charge de MP engagée	Volume de gaz à libérer		Montée en pression potentielle
Ballon de 50mL	5g	~1L	➔	de 10 à 50 bars selon le volume de remplissage (vase clos)
Cuve de 2L	170g	~40L		
Réacteur de 1,5m ³	50kg	~11,5m ³		

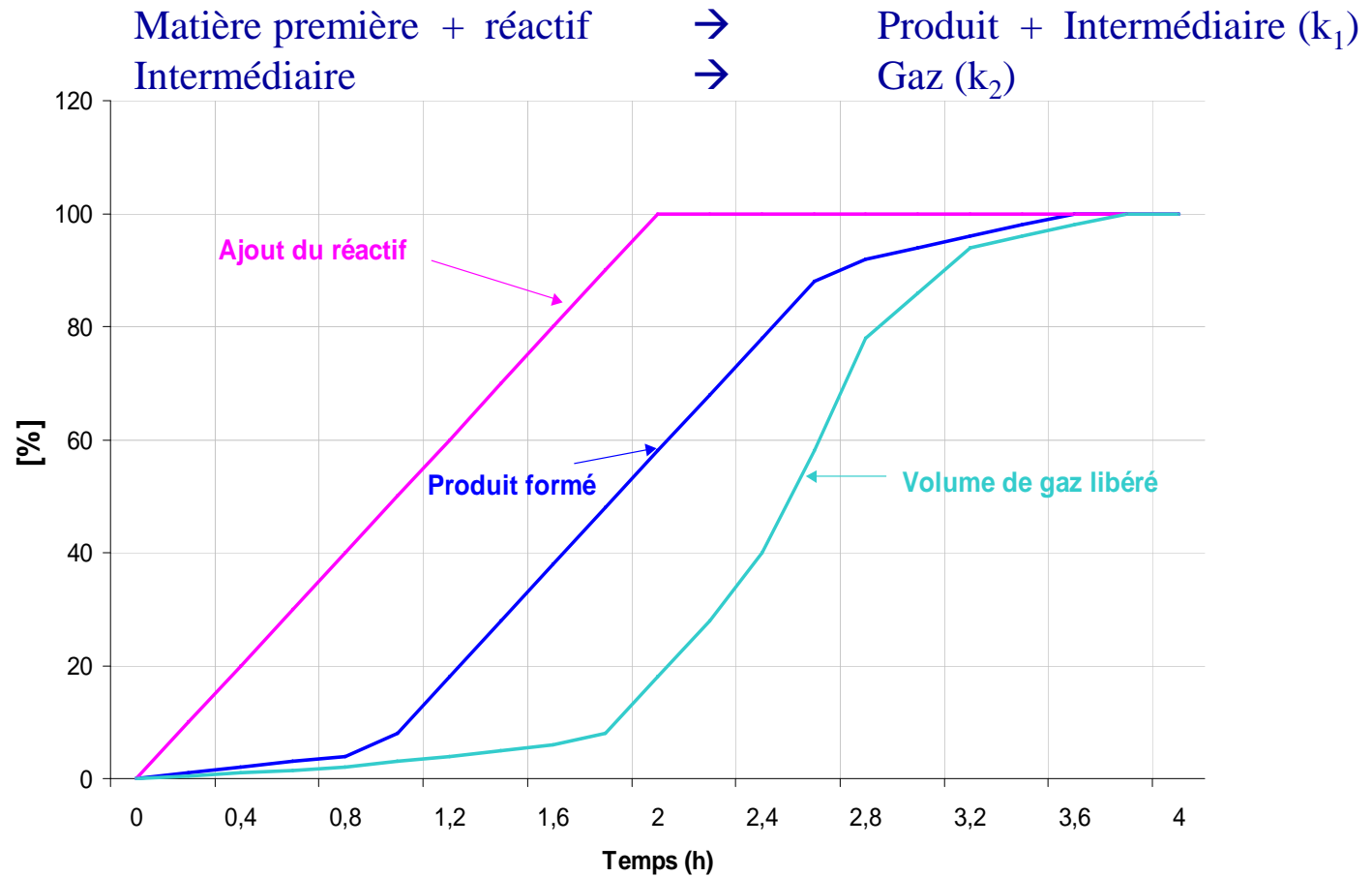
■ Durée de dégagement gazeux:

Exemple: sur charge de 50kg avec les réacteurs d'ORIL

Montée en pression du réacteur si le dégagement gazeux a lieu en moins de 30 minutes.

Nécessité de prendre en considération le dégagement gazeux

Problématique Analyse des cinétiques chimiques



Accumulation de réactif et d'intermédiaire

Problématique

Matière première + réactif
Intermédiaire

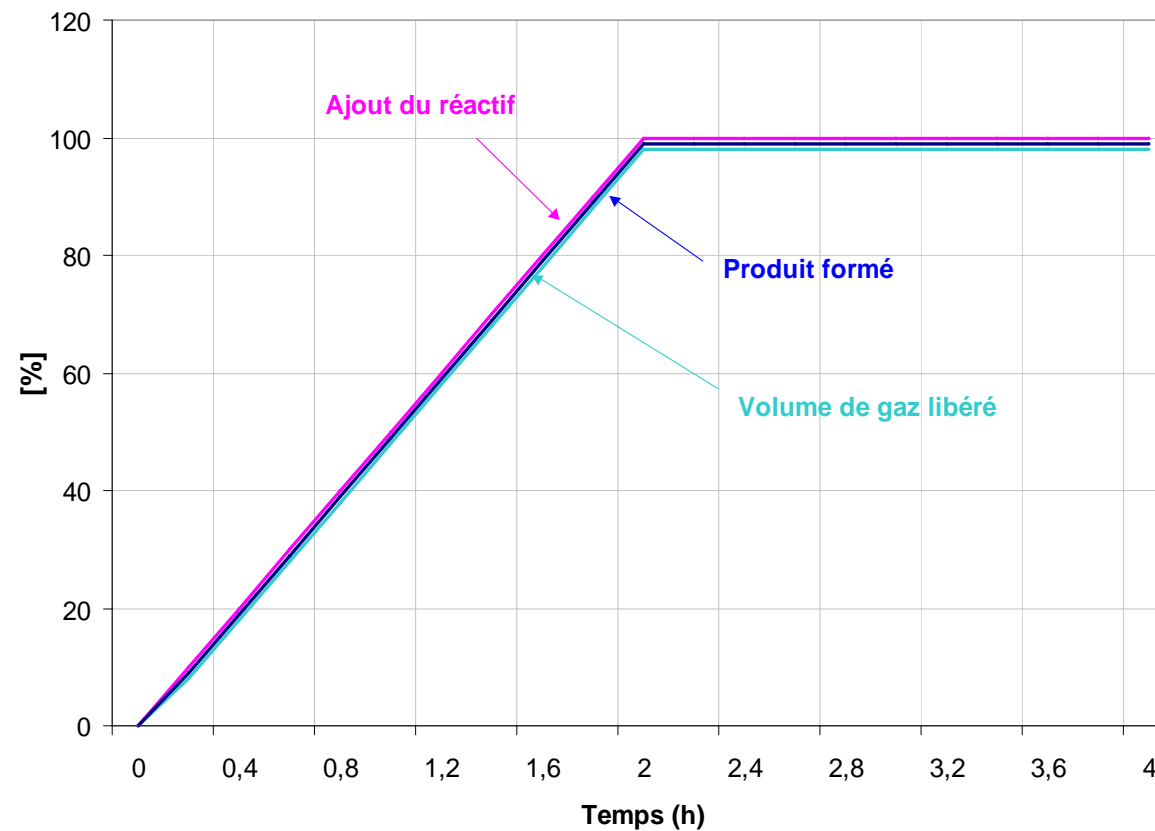
Ajustement des cinétiques chimiques

→

Produit + Intermédiaire (k_1)

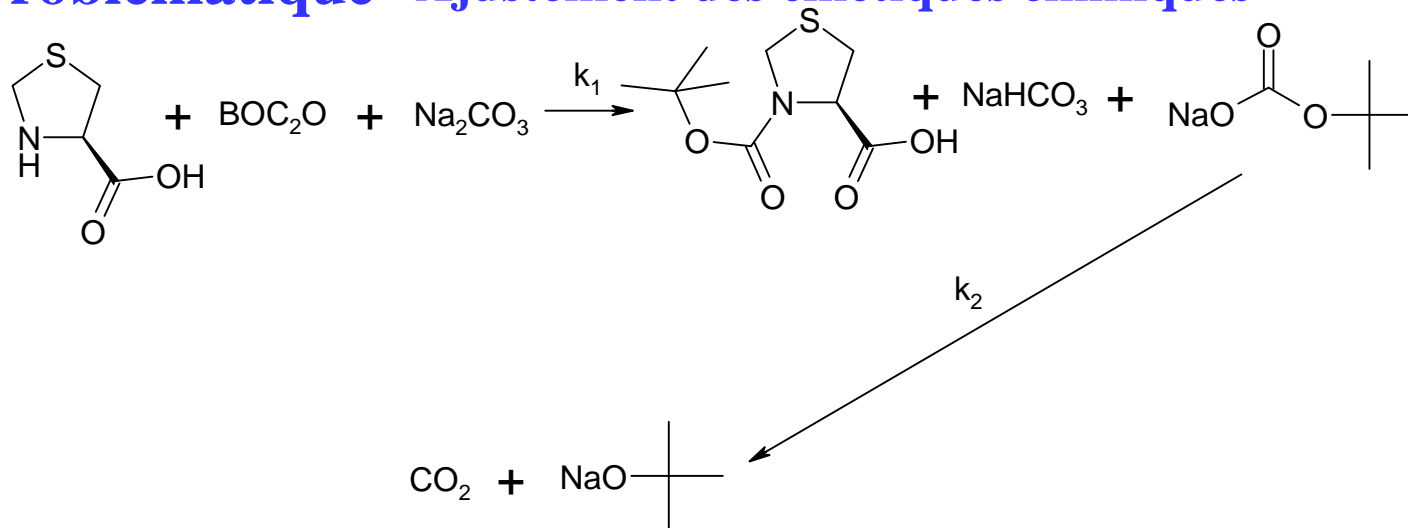
→

Gaz (k_2)



Pas d'accumulation de réactif ni d'intermédiaire

Problématique Ajustement des cinétiques chimiques



■ Paramètres à ajuster :

- Solvants
- Base, pH
- Température
- Agitation

Problématique

Evolution des modes opératoires

Mode opératoire / lots de stade B	
Réactifs	BOC ₂ O
	Na ₂ CO ₃
Solvant	Dioxane
	Eau
Dilution	1/30
Rendement	90 %



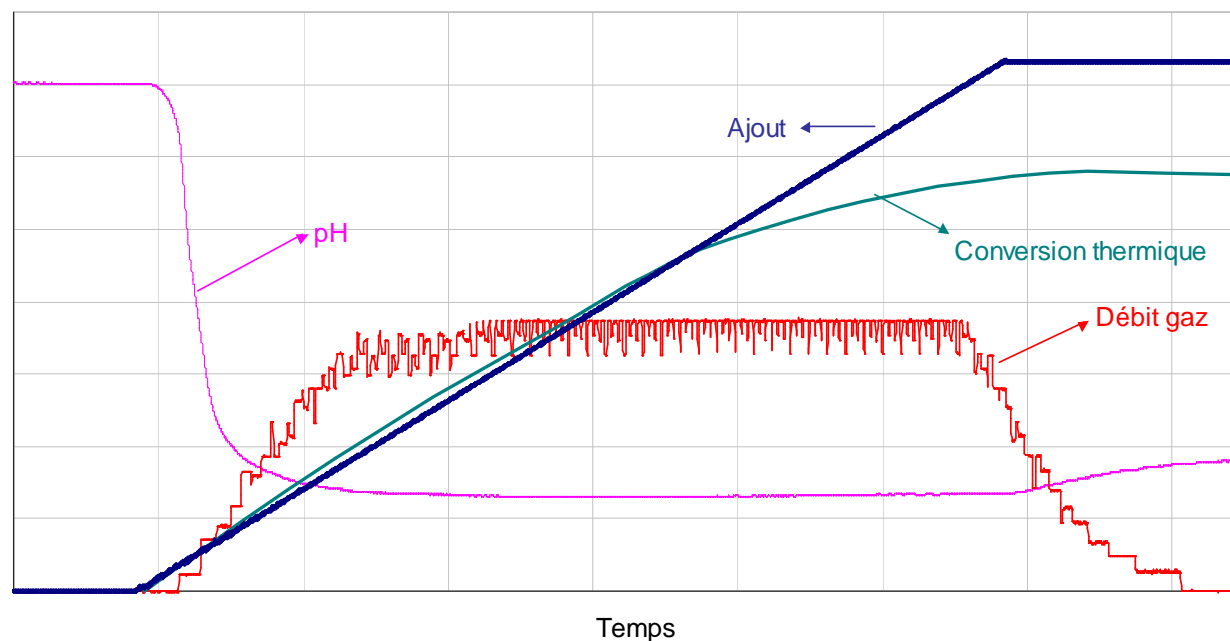
Mode opératoire / lots de phase I	
Réactifs	BOC ₂ O
	Na ₂ CO ₃
Solvant	Eau
Dilution	1/10
Rendement	93 %



Mode opératoire / lots de phase II	
Réactifs	BOC ₂ O
	NaOH
Solvant	THF
	Eau
Dilution	1/8
Rendement	89 %

■ Mode final: Résultats de l'étude de Sécurité des Procédés

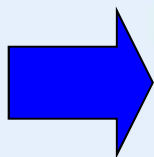
- Base utilisée: NaOH;
- Ajustement du pH initial
- Solvant: THF/H₂O: 50/50



Profil de dégagement gazeux linéaire pendant l'addition (maîtrise).

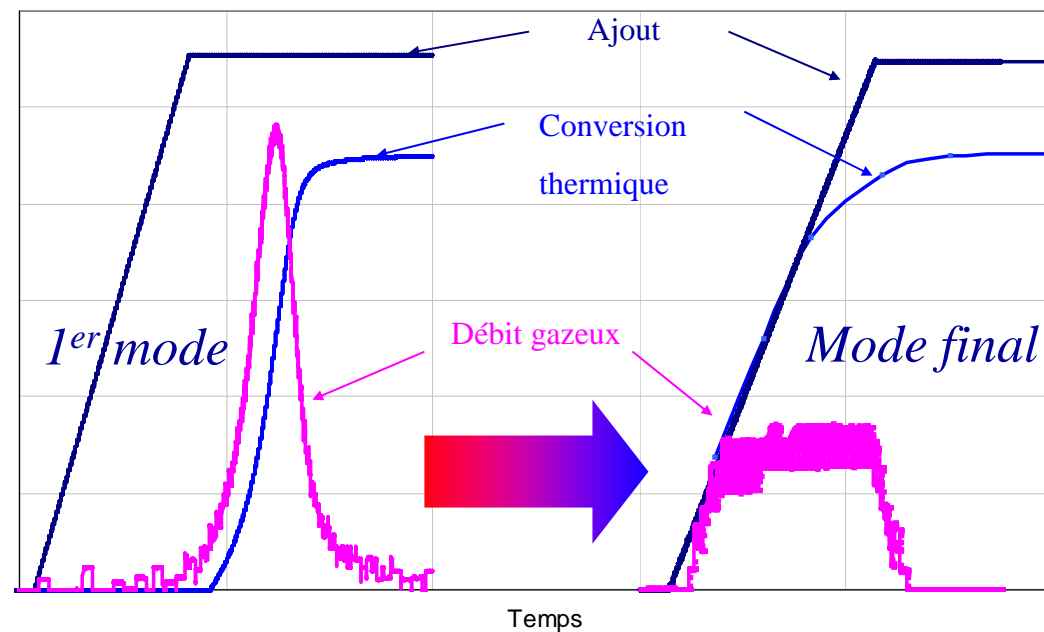
Faible retard au démarrage du dégagement.

Validation des résultats sur une charge de 5 kg au pilote et de 150 kg à Tolède.



V- Développement chimique

- Obtention d'un mode présentant une qualité chimique acceptable et un dégagement gazeux maîtrisé.

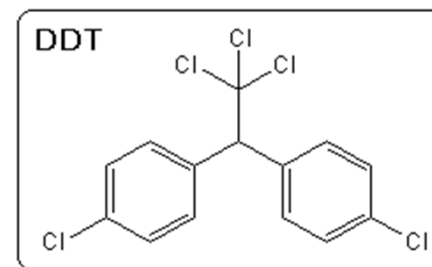


- Nécessité de considérer tôt dans le développement d'un projet, le risque associé à un dégagement gazeux.

k- environnement

La chimie fait aujourd'hui partie de notre quotidien : l'essentiel des produits que nous consommons ou utilisons ont, au moins à une étape de leur fabrication, un lien avec l'industrie chimique.

Exemple : Le DDT est un insecticide très efficace contre les insectes vecteurs de maladie. Utilisé massivement dans les années 1940 dans la lutte contre le paludisme, il a permis d'éviter des millions d'infection. Cependant, ses propriétés physico-chimiques en font un polluant organique persistant (POP). Les Polluants Organiques Persistants (POP) sont des substances chimiques organiques présentant des propriétés physiques et chimiques telles, qu'une fois rejetées dans le milieu naturel : ils restent stables extrêmement longtemps (plusieurs années). Ils se répandent largement par le biais de processus naturels mettant en jeu le sol, l'eau et surtout, l'air. Ils s'accumulent dans les tissus adipeux des organismes vivants, dont l'être humain, et atteignent des concentrations très élevées en haut de la chaîne alimentaire. Ils sont toxiques pour les êtres humains, la flore et la faune.



Objectifs :

- * Diminuer les rejets
- * Déterminer la nature des rejets
 - => équilibrer les réactions
 - => chimie verte

V- Développement chimique

k- environnement : Green chemistry

La chimie verte a pour but de concevoir des produits et des procédés chimiques permettant de réduire ou d'éliminer l'utilisation et la synthèse de substances dangereuses.

(Anastas, US Environmental Protection Agency, 1991)

« dangereuses » au sens large :

- danger physique (substance inflammable, toxique,...)
- danger toxicologique (cancérigène, mutagène,...)
- danger global (destruction de la couche d'ozone, changement climatique,...)

Chimie 'normale'

➔ Gestion des déchets produits pour réguler l'exposition au danger

Chimie 'verte'

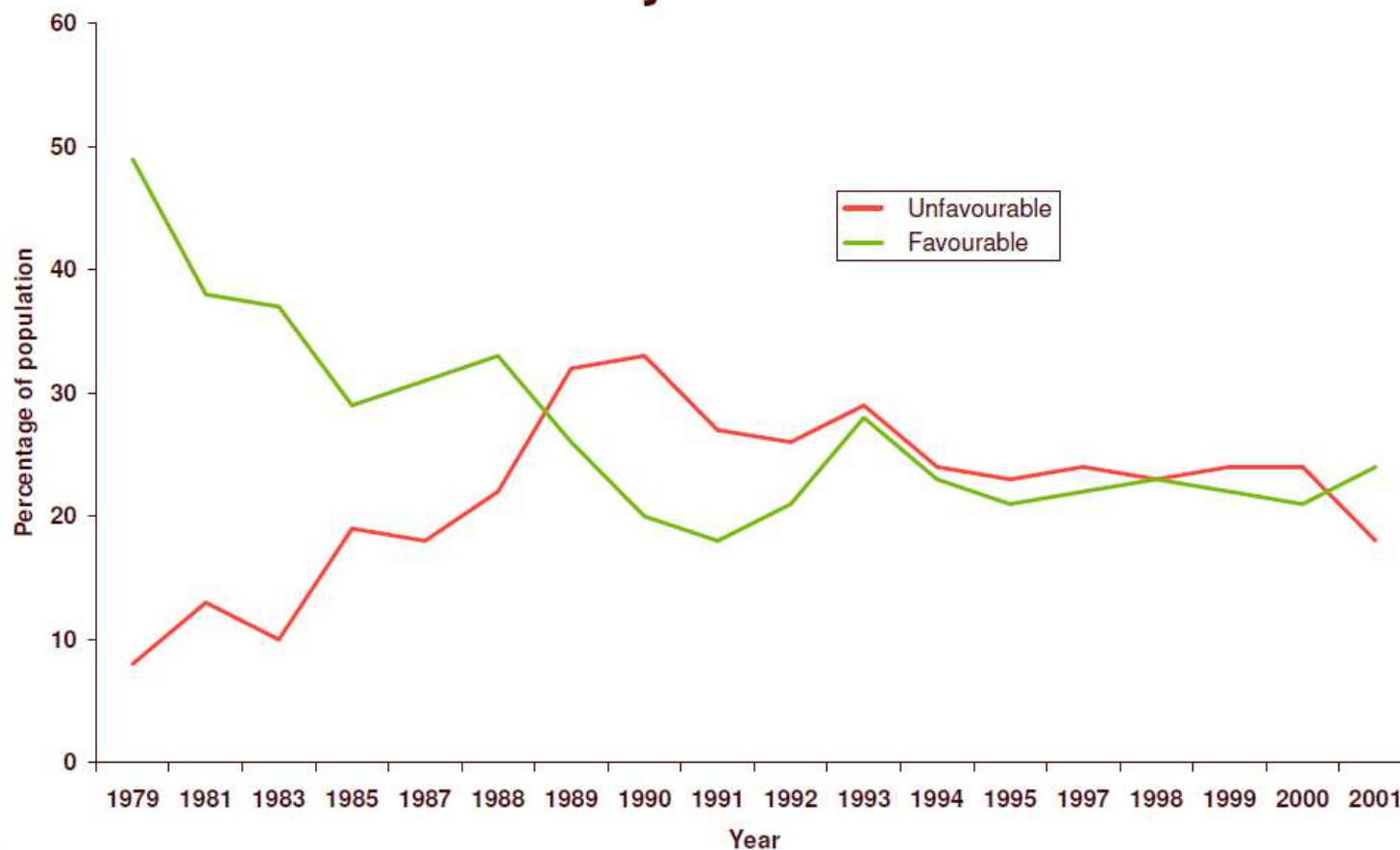
➔ Ne pas créer le danger en arrêtant l'utilisation des substances nocives

V- Développement chimique

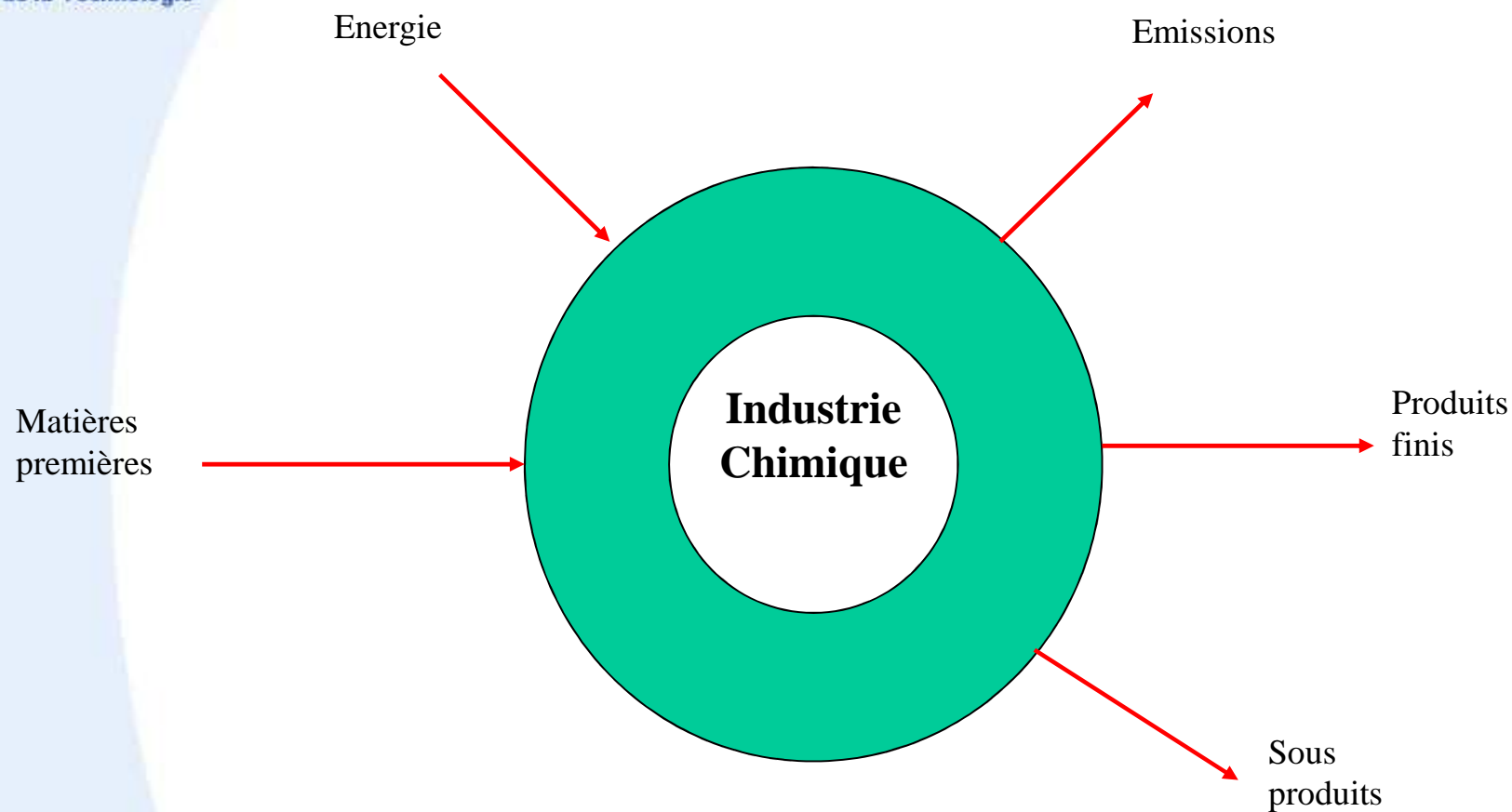


« Green chemistry : today (and tomorrow », J.H. Clark, Green Chem., 2006, 8, 17-21

The Public Perception of the Chemical Industry - March 2001



V- Développement chimique



Chaque flèche de ce schéma correspond à un impact environnemental, pouvant correspondre à la formation/dégagement de substances toxiques ou dangereuses !

i- Les 12 principes de la chimie verte

1 – Il vaut mieux produire moins de déchets qu'investir dans l'assainissement ou l'élimination des déchets

➔ *Prévention*

2 – Les synthèses doivent être conçues dans le but de maximiser l'incorporation des matériaux utilisés au cours du procédé dans le produit final

➔ *Economie d'atomes (addition > substitution)*

3 – Lorsque c'est possible, les méthodes de synthèse doivent être conçues pour utiliser et créer des substances faiblement ou non toxiques pour les humains et sans conséquences sur l'environnement

➔ *Concevoir des méthodes de synthèse moins dangereuses*

4 – Les produits chimiques doivent être conçus de manière à remplir leur fonction primaire tout en minimisant leur toxicité

➔ *Concevoir des produits chimiques moins toxiques*

5 – Lorsque c'est possible, il faut supprimer l'utilisation de substances auxiliaires (solvants, agents de séparation...) ou utiliser des substances inoffensives

➔ *Limiter l'utilisation de solvants (minimiser le nombre de substances auxiliaires à la réaction)*

6 – Les besoins énergétiques des procédés chimiques ont des répercussions sur l'économie et l'environnement dont il faut tenir compte et qu'il faut minimiser. Il faut mettre au point des méthodes de synthèse dans les conditions de température et de pression ambiantes

➔ *Minimiser la dépense énergétique*

V- Développement chimique

k- environnement : Green chemistry

- 7 – Lorsque la technologie et les moyens financiers le permettent, les matières premières utilisées doivent être renouvelables plutôt que non-renouvelables
 ➔ *Utiliser les ressources renouvelables (matières premières renouvelables > matières fossiles)*
- 8 – Lorsque c'est possible, toute déviation inutile du schéma de synthèse (utilisation d'agents bloquants, protection/déprotection, modification temporaire du procédé physique/chimique) doit être réduite ou éliminée
 ➔ *Réduire le nombre de dérivés (diminuer le nombre d'étapes)*
- 9 – Les réactifs catalytiques sont plus efficaces que les réactifs stœchiométriques. Il faut favoriser l'utilisation de réactifs catalytiques les plus sélectifs possibles
 ➔ *Utiliser de préférence des procédés catalytiques*
- 10 – Les produits chimiques doivent être conçus de façon à pouvoir se dissocier en produits de dégradation non nocifs à la fin de leur durée d'utilisation, cela dans le but d'éviter leur persistance dans l'environnement
 ➔ *Concevoir les produits en vue de leur dégradation finale*
- 11 – des méthodologies analytiques doivent être élaborées afin de permettre une surveillance et un contrôle en temps réel et en cours de production avant qu'il y ait apparition de substances dangereuses
 ➔ *Suivre et contrôler les réactions chimiques à l'aide de méthodes analytiques procédant en temps réel, de façon à éviter toute pollution*
- 12 – les substances et la forme des substances utilisées dans un procédé chimique devraient être choisies de façon à minimiser les risques d'accidents chimiques, incluant les rejets, explosions et incendies
 ➔ *Pratiquer une chimie fondamentalement plus sûre pour minimiser les risques d'accident*

V- Développement chimique

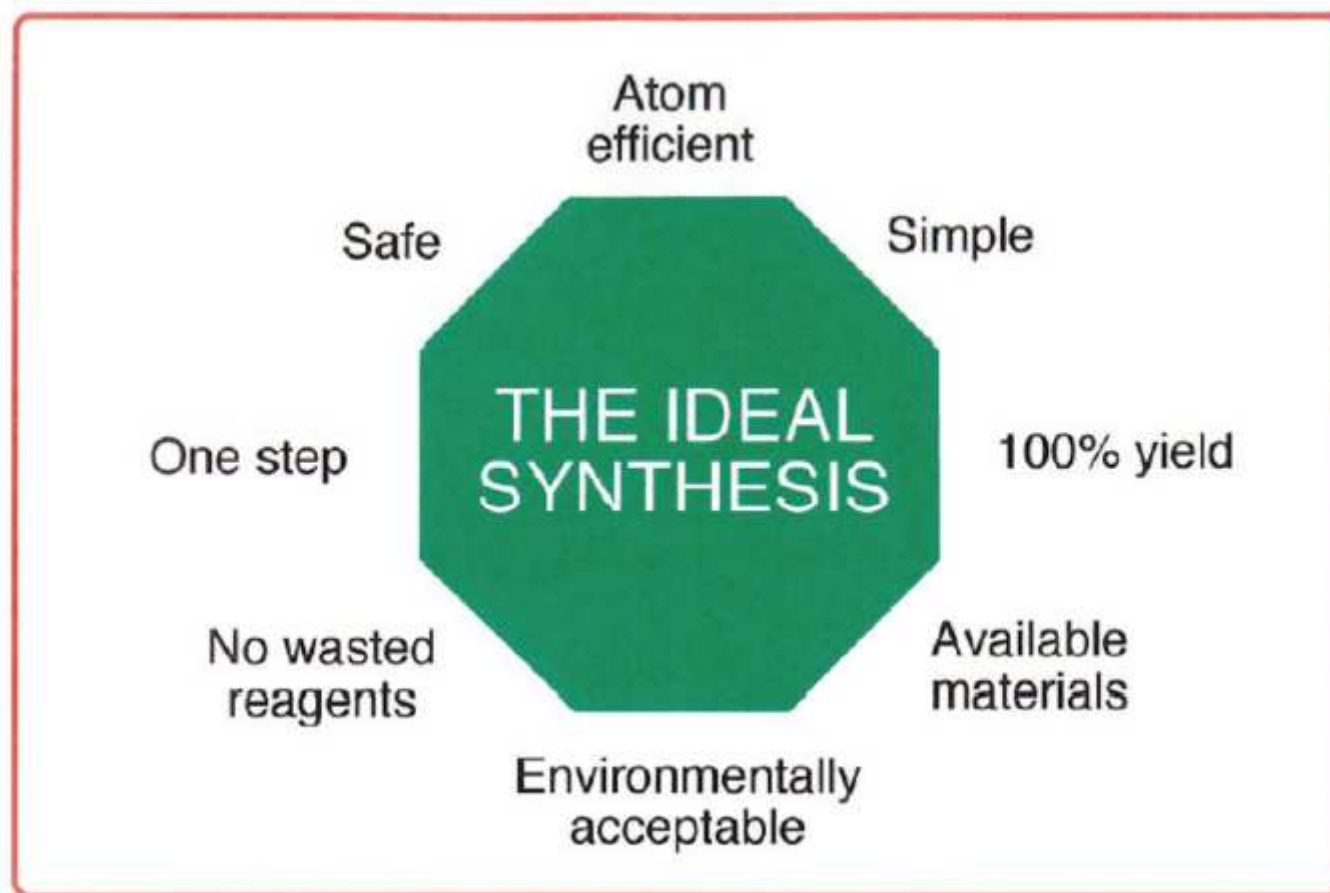
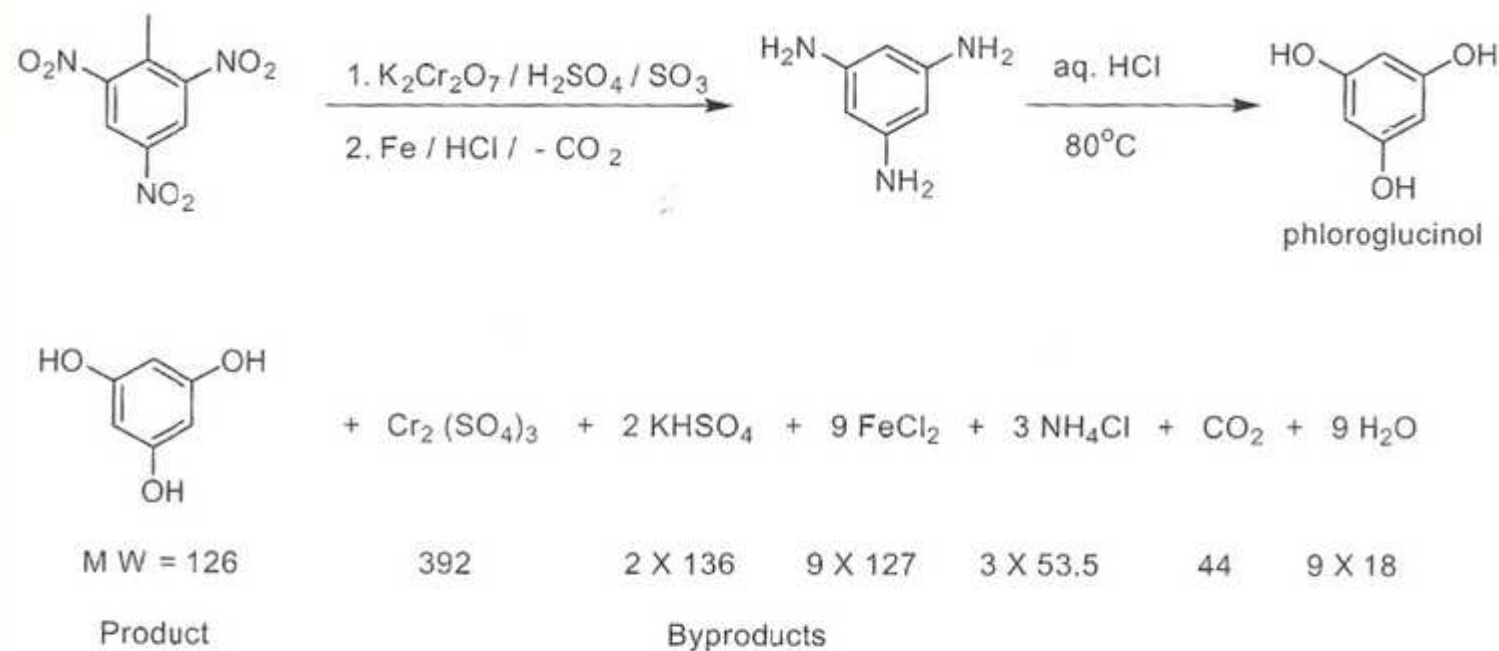


Fig. 1 The ideal synthesis.



40 kg de déchets solide /kg

=> Coût de traitement ~ prix de vente

Atom efficiency = $126 / 2282 = \text{ca. } 5\%$

E factor = ca. 40

Figure 1.3 Manufacture of phloroglucinol from TNT.

Green chemistry in the Pharmaceutical Industry, Ed. by P.J. Dunn, A.S. Wells and M.T. Williams, 2010 Wiley-VCH, p.4

V- Développement chimique

k- environnement : green chemistry

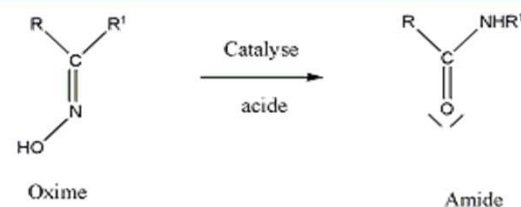
Une approche méthodologique : l'économie d'atomes

L'économie d'atomes est une approche qui cherche à maximiser le nombre d'atomes de réactifs transformés en produit au cours de la synthèse. Elle permet de réduire la quantité de résidus de réaction, voire de les supprimer totalement. Son cadre théorique propose un classement des réactions en fonction de l'économie d'atomes qu'elles offrent, classement qui permet d'optimiser les schémas de synthèses.

Réactions Chimiques	
Bonne économie d'atomes	Mauvaise économie d'atomes
RÉARRANGEMENTS	SUBSTITUTIONS
ADDITIONS	ÉLIMINATIONS

- **réarrangement** : c'est la réorganisation des atomes constituant une molécule, tous les atomes du réactif se retrouvent dans le produit (exemples : la transposition de Beckmann).
- **addition** : les atomes du réactif et du substrat sont tous présents dans le produit (exemple : la réaction de Diels-Alder, la condensation aldolique).
- **substitution** : le substituant remplace un groupe partant. Il y a donc génération d'un produit secondaire. L'économie d'atomes est moins bonne que pour les réactions précédentes, elle dépend du choix du réactif et du substrat (exemples : les substitutions nucléophiles de type SN1 et SN2 comme la synthèse de Williamson).
- **élimination** : le réactif perd des atomes au cours de la réaction. C'est la réaction la moins efficace en terme d'économie d'atomes (exemples : les éliminations de type E1 et E2).

Transposition de Beckmann

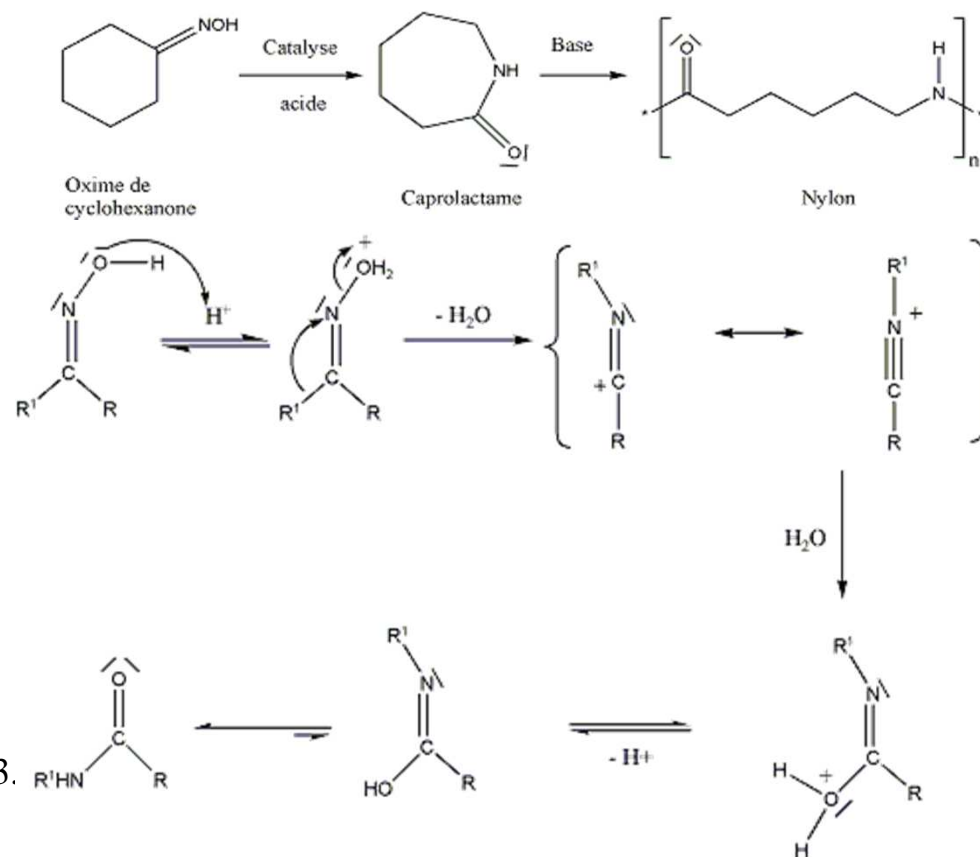


Bilan :

Commentaires :

Il s'agit de l'isomérisation d'une oxime en amide sous catalyse acide (acide sulfurique, acide chlorhydrique, chlorure de thionyle, pentachlorure de phosphore et d'autres chlorures d'acyles et de sulfonyles).

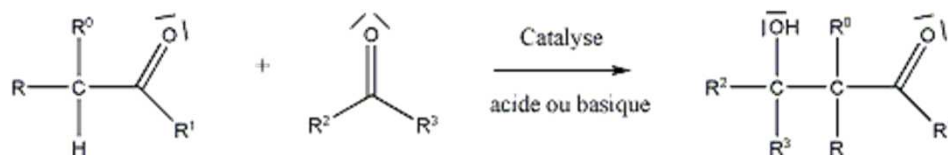
Mécanisme :



Références :

E. Beckmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1886, 19, 988-993.

Bilan :

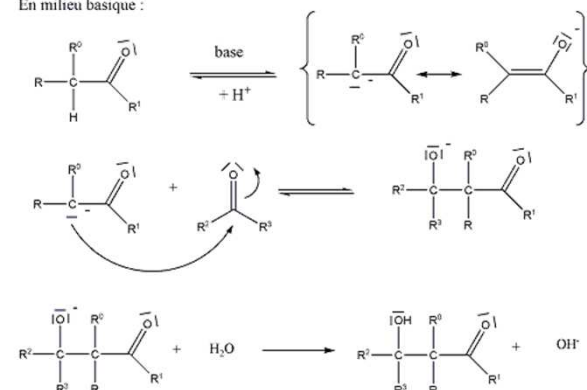


Commentaires :

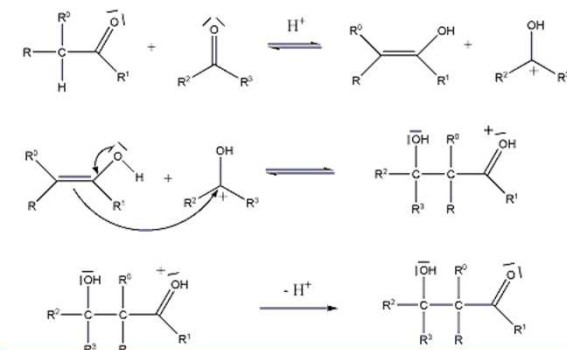
L'addition du carbone en alpha de la fonction carbonyle (aldéhyde ou cétone) énolisable sur un dérivé carbonylé est appelée la réaction d'aldolisation. Cette réaction permet de former des liaisons carbone-carbone, elle est fréquemment utilisée en chimie organique. Cette réaction peut être catalysée soit par une base soit par un acide.

Mécanisme :

En milieu basique :



En milieu acide :

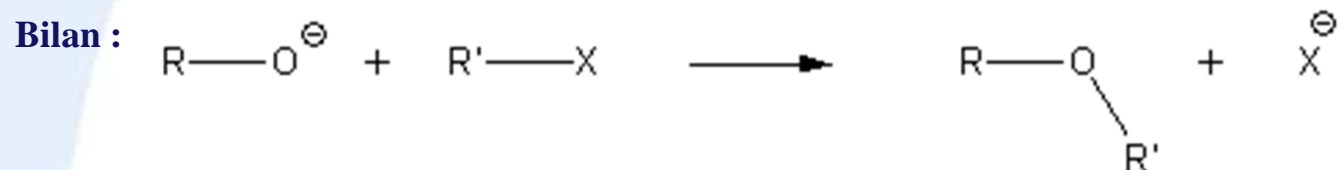


Références :

R. Kane, *Ann. Phys. Chem.*, Ser. 2, 1838, 44, 475.

V- Développement chimique

Synthèse de Williamson



Commentaires :

C'est la synthèse d'un éther oxyde par substitution nucléophile entre un alcoolate et un halogénoalcane. On opère principalement sur les halogénoalcane primaires, le mécanisme est alors une $\text{S}_{\text{N}}2$.

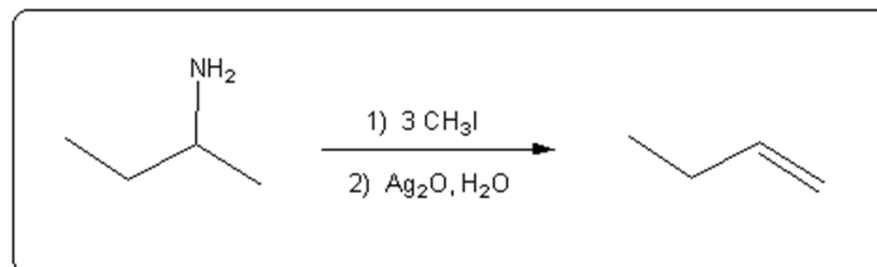
Mécanisme :



Références :

- A. W. Williamson, *J. Chem. Soc.* 1852, **4**, 229

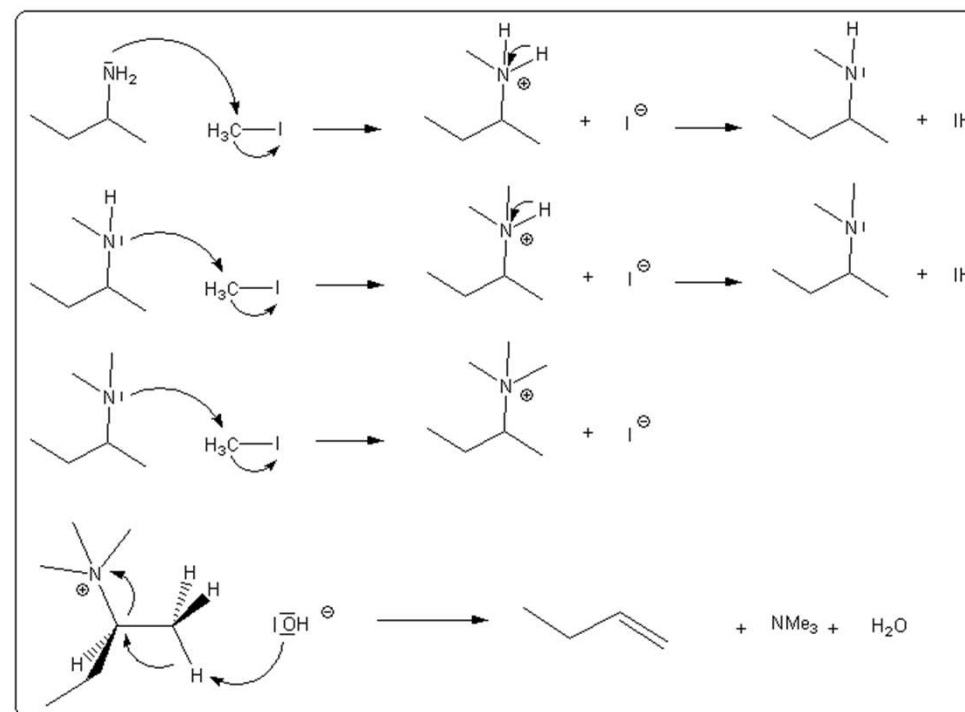
Bilan :



Commentaires :

Formation d'une amine tertiaire et d'une oléfine à partir d'ammonium quaternaire obtenu par alkylations successives. La dernière étape est une élimination stéréospécifique anti qui suit la règle d'Hofmann (hydrogène éliminé situé sur le carbone le moins encombré).

Mécanisme :

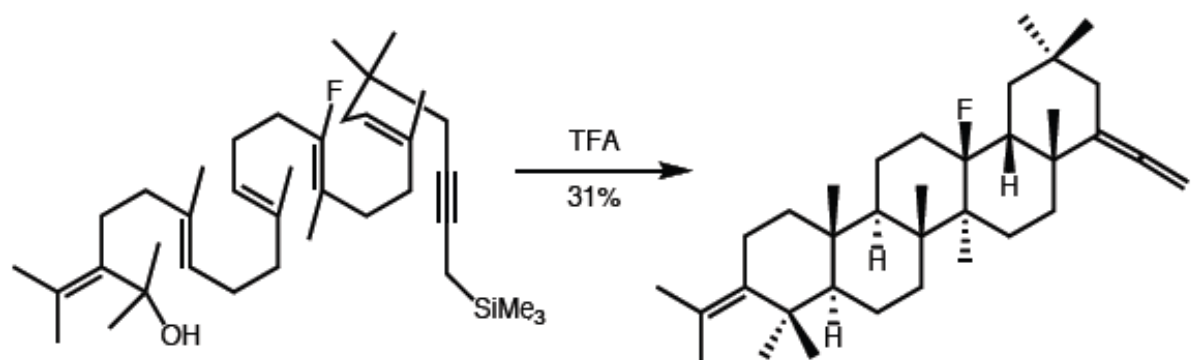


Références :

- A. W. Hofmann , *Ber.*, 1881, 14, 659.

Réactions cascades :
réaction one-pot, réaction domino

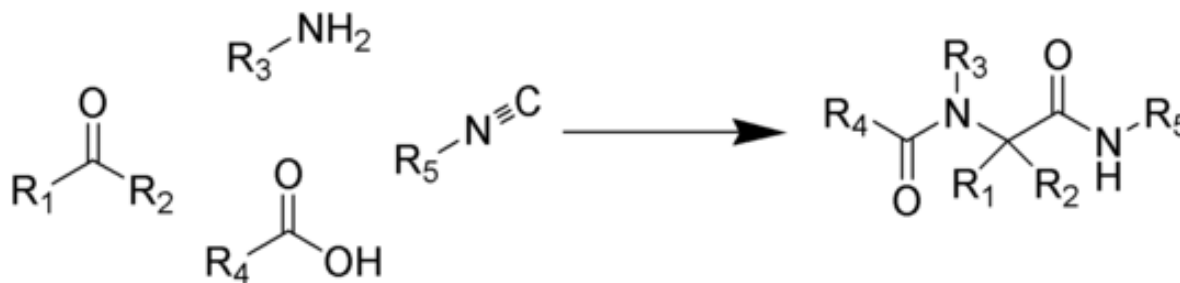
➡ pouvoir former plusieurs liaisons en une séquence, et ce, sans avoir à isoler les intermédiaires, changer les conditions réactionnelles ou ajouter des réactifs



Synthèse biomimétique du Sophoradiol

Convergence de la synthèse

ex : réaction multiple (Ugi)



Eviter les groupements protecteurs

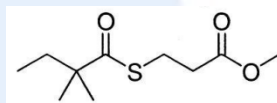
Catalyse vs stoechiométrie

La Simvastatine (Merck) est un anti cholestérol obtenu à partir de la Lovastatine (hemi-synthèse à partir d'un produit issu de la culture de champignons)

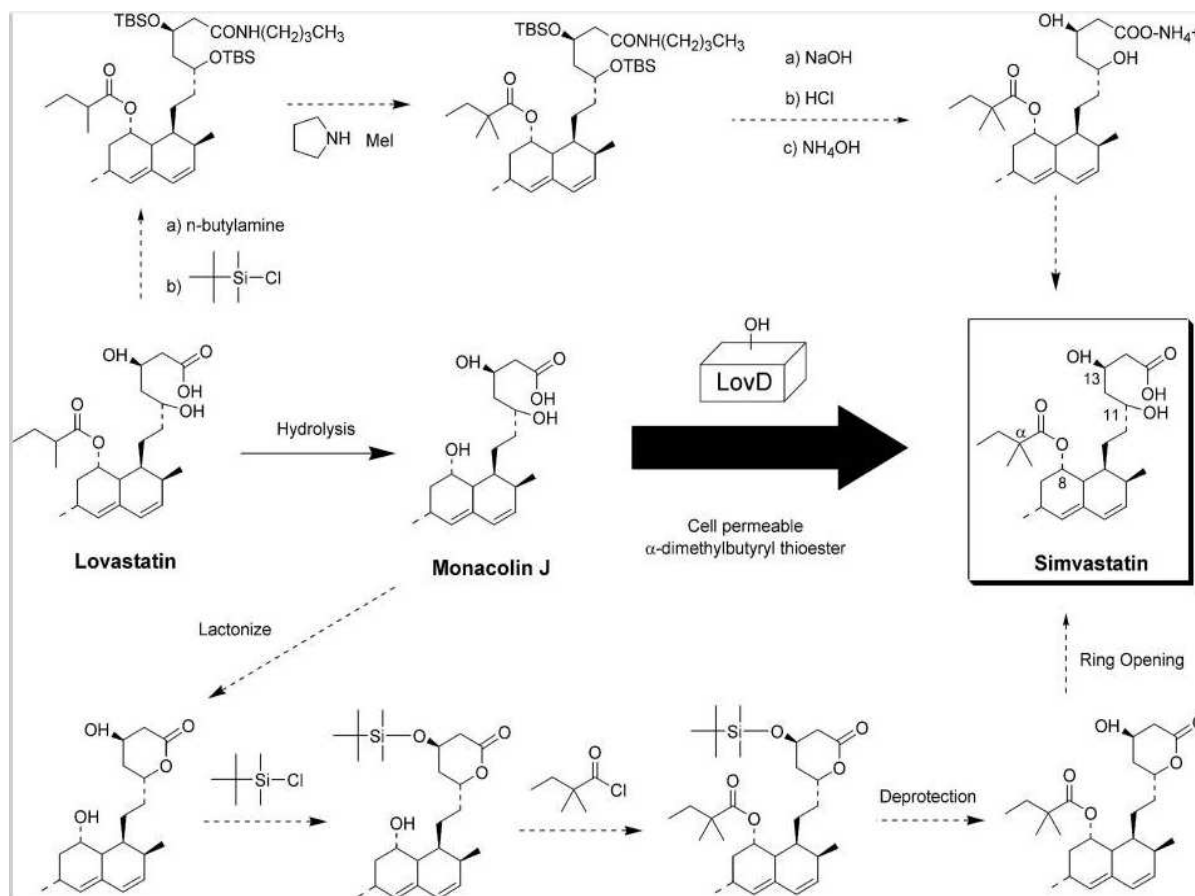
Procédé biocatalytique utilisant une souche d'*Escherichia coli* sur-exprimant l'acyltransférase LovD, permettant une conversion >99% de la monacolin J vers la simvastatin sans aucune étape de protection chimique.

Le point clé du procédé étant l'utilisation d'une membrane-perméable au substrat α -diméthylbutyryl-S-méthyl-mercaptopropionate, efficacement utilisée par LovD comme Source d'acyle.

Le seul sous produit est l'acide 3-mercaptopropionique Qui est recyclé



DMB-S-MMP



2012 Greener Reaction Conditions Award Codexis – Merck www.epa.gov

X. Xie, K. Watanabe, W. A. Wojcicki, C. C. Wang, and Y. Tang, Chem. Biol. 13:1161-1169, 2006

ii- Les indicateurs de la chimie verte :

Utilisation atomique (Atom economy)

L'économie d'atomes ou utilisation atomique (UA) peut être définie comme étant le rapport de la masse de produit obtenu par la masse de tous les réactifs utilisés. On définit le pourcentage d'utilisation atomique (%U.A.) par :

$$\text{Utilisation Atomique} = \frac{M(\text{produit désiré})}{\sum_i M(\text{produit } i)} \times 100 \% = \frac{M(\text{produit désiré})}{\sum_j M(\text{réactif } j)} \times 100 \%$$

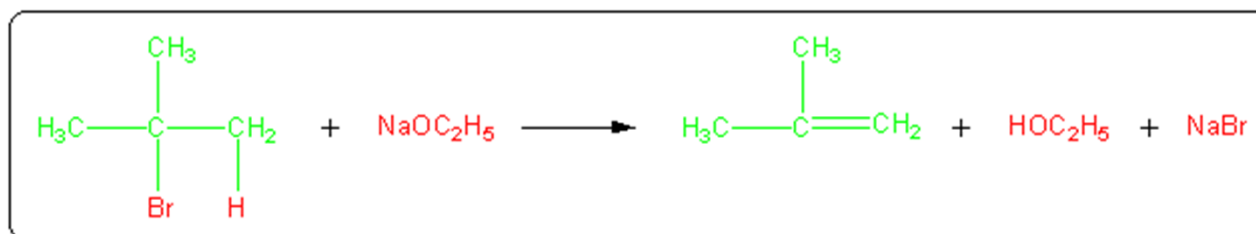
Le pourcentage d'utilisation atomique complète l'évaluation de l'efficacité d'une réaction, il complète d'autres informations que sont le rendement de la réaction et le pourcentage de sélectivité si nécessaire.

Ex : $A + B \rightarrow C$
 $UA = m.w. C / (m.w. A + m.w. B)$

Exemple 1 :

La réaction de déhydrohalogénéation du 2-bromo-2-méthylpropane par l'éthanolate de sodium qui conduit au méthylpropène

Le produit recherché est ici le méthylpropène (en vert). On classe les atomes des réactifs en deux catégories : ceux qui sont incorporés dans le produit désiré (en vert) et ceux qui se retrouvent dans des sous-produits indésirables (en rouge).



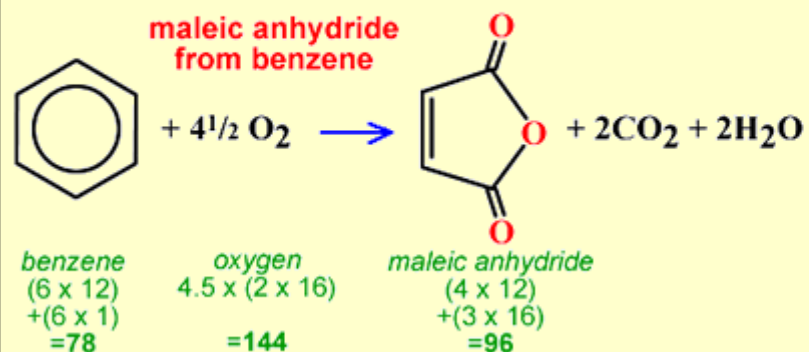
$$\frac{M(\text{méthylpropène})}{M(\text{méthylpropène}) + M(\text{éthanol}) + M(\text{bromure de sodium})} \times 100 \% = 27 \%$$

Le rendement de la réaction est de 100%, seuls 27% en masse des atomes de réactifs sont incorporés dans le produit. Les 73% qui restent constituent des déchets qu'il faudra séparer puis traiter pour les recycler ou les détruire, avec un impact environnemental et financier important. Un procédé sera donc d'autant plus efficace, que son utilisation atomique sera proche de 100% .

Exemple 2 :

Examples

Benzene can be oxidised to make maleic anhydride, an important intermediate chemical.



Utilisation atomique ?

Exemple de l'Ibuprofène

L'exemple de la synthèse de l'ibuprofène est particulièrement représentatif.

Cet anti-inflammatoire, principe actif de plusieurs anti-douleurs commerciaux, est synthétisé en quantités industrielles depuis les années 1960 par le procédé Boots.

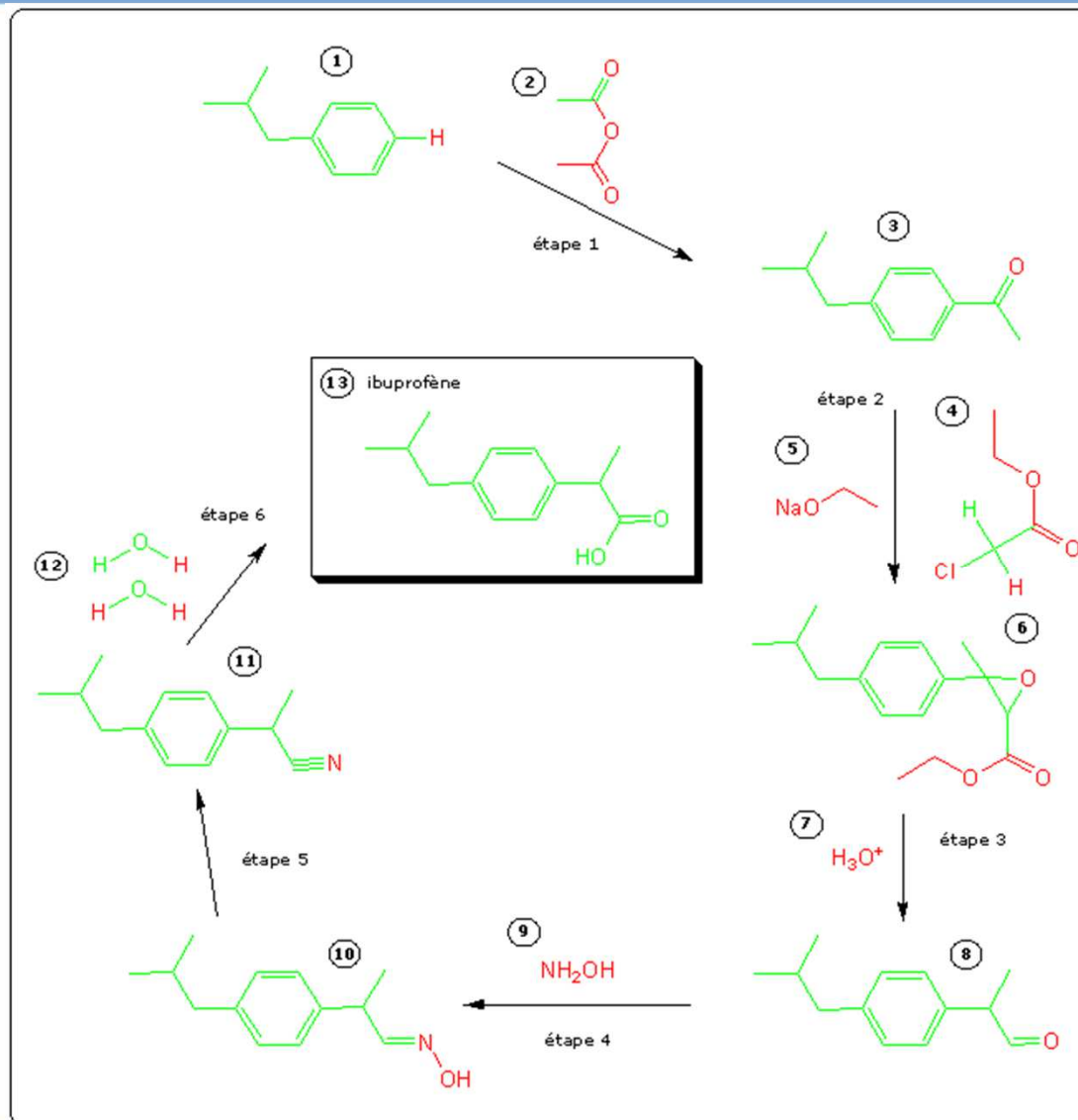
Cette synthèse se déroule en six étapes et génère des quantités très importantes de déchets qu'il faut séparer et éliminer: la production annuelle de 13000 tonnes d'ibuprofène génère plus de 20000 tonnes de déchets.

6 réactions stœchiométriques

UA = 40%

Production annuelle 13.000 tonnes

→ 20.000 tonnes de déchets non exploitables directement

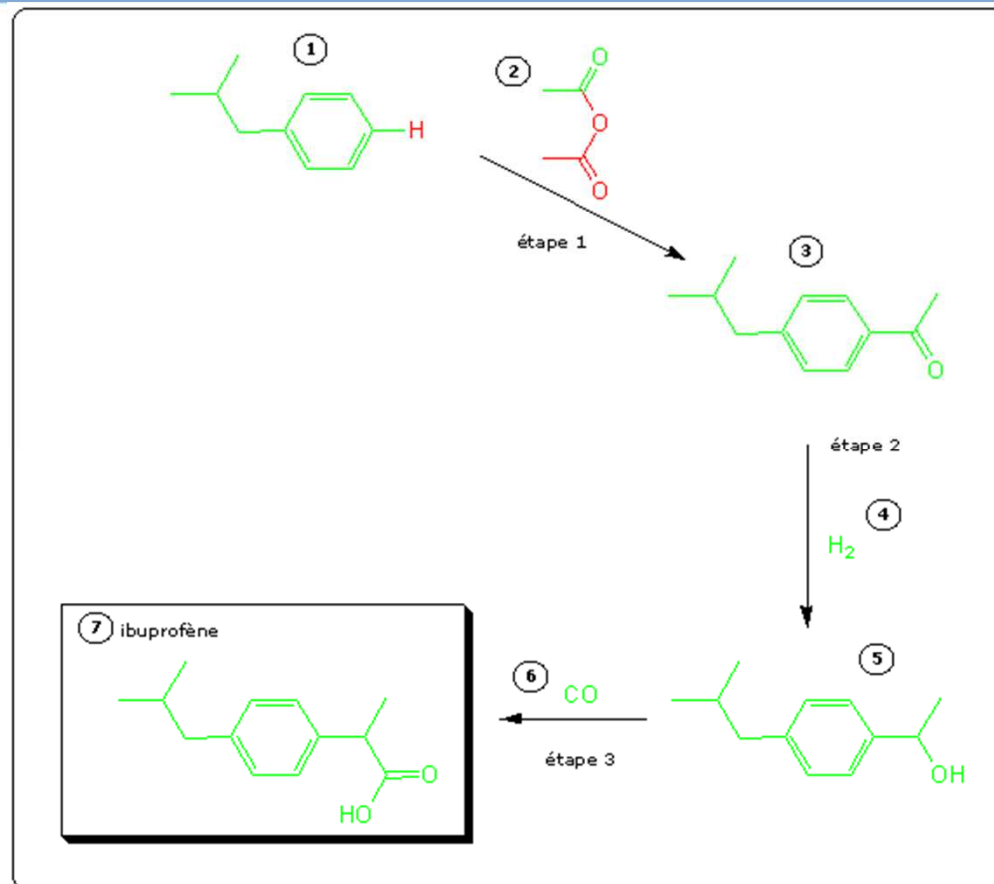


Au début des années 1990, la société BHC a développé et mis en exploitation industrielle un procédé catalytique en trois étapes qui génère une quantité beaucoup plus faible de produits secondaires. Ces sous-produits sont par ailleurs récupérés et valorisés, **ce processus ne génère finalement pas de déchets !**

⇒ le procédé vert n'est pas seulement un procédé moins polluant, il permet également au fabricant de :

- réduire ses dépenses (diminution de la quantité de déchets à retraiter)
- réduction des coûts de séparation/purification
- augmentation de la capacité de production.

⇒ **Les procédés verts sont donc conçus pour être à la fois respectueux de l'environnement et économiquement viables.**



3 réactions catalysées

UA = 77,4%

Sous-produit formé : acide éthanoïque

→ UA = 100% après la séparation

Le facteur E, défini par le Pr R. A. Sheldon, traduit le rapport entre le tonnage de déchets et le tonnage de molécule désiré : plus ce rapport est faible, moins le procédé de production est polluant.

(R.A. Sheldon, *Chemtech*, **1994**, 24, 38-47. R.A. Sheldon, The E Factor: fifteen years on, *Green Chem.*, **2007**, 9, 1273-1283. R.A. Sheldon, Atom Utilisation, E factors and the catalytic solution, The E Factor: fifteen years on, *Green Chem.*, **2007**, 9, 1273-128).

$$\text{Facteur E} = \frac{\sum_i M(\text{déchet } i)}{M(\text{produit désiré})}$$

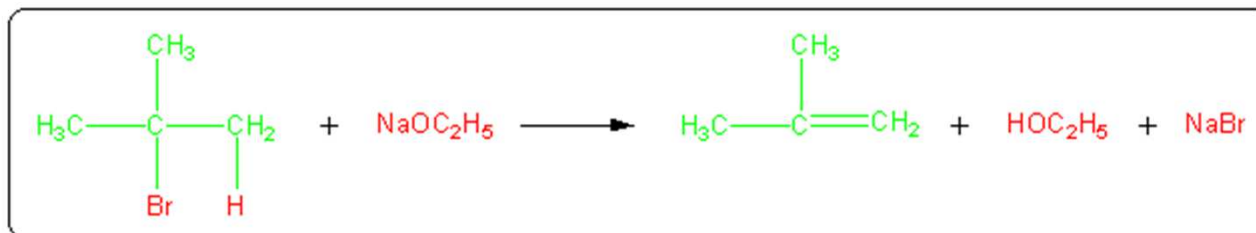
Il existe une relation entre les deux indicateurs UA et E :

$$\text{UA} = \frac{1}{1 + E}$$

Secteur	Tonnage annuel	Facteur E
Chimie lourde	< 10 ⁴ -10 ⁶	< 1 → 5
Chimie fine	10 ² -10 ⁴	5 → > 50
Industrie pharmaceutique	10 ² -10 ³	25 → > 100

R. A. Sheldon, « Atom utilisation, E factors and the catalytic solution » *C. R. Acad. Sci. Paris*, Série IIc (2000) 541

V- Développement chimique

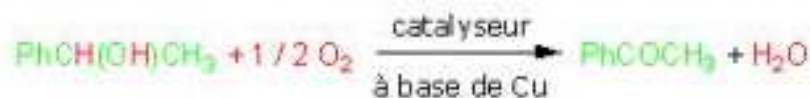


Le facteur E de la réaction précédente est de 2,7.

=> Il y a 2,7 fois plus de déchet, en masse, que de produit désiré. Un procédé sera donc d'autant plus efficace, que son facteur E sera proche de 0.

Stoechio Vs Catalyse

Oxydation d'un alcool



UA	E
42%	1,4
87%	0,15

Il faut noter que les sels de chrome, sous-produits de la réaction stœchiométrique sont très toxiques. Ce problème n'existe pas dans la réaction catalysée au cuivre.

=> il est possible d'introduire un **facteur environnemental Q** qui tient compte de la toxicité des sous-produits, de la facilité de séparation, de leur caractère recyclable, etc. Le produit E.Q devient alors plus « réaliste » pour quantifier l'impact environnemental du procédé.

Efficacité massique de réaction EMR *idem* UA

L'Efficacité Massique de Réaction (*RME, Reaction Mass Efficiency*) est le rapport de la masse de produit obtenu sur la masse de réactifs introduits :

$$EMR = \frac{m_{\text{produit}}}{\sum_i (m_{\text{réactifs}})_i}$$

Ce paramètre met en évidence la masse de produit sur la masse totale de réactifs introduits. Il donne une idée de l'efficacité de la réaction.

⇒ Tient compte de la stœchiométrie, des rendements

⇒ Ne tient pas compte des solvants

Atom Efficiency (efficacité atomique)

Atom efficiency = rendement % * Economie d'atome

Peut remplacer le rendement et l'économie d'atome. Par exemple, l'économie d'atome peut être de 100% mais le rendement de 5%, ce qui ne donne pas un procédé très green !

Carbon Efficiency (efficacité carbone)

Carbon efficiency = 100 * (masse de carbone dans le produit / masse de carbone dans les réactifs)

Effective mass Yield

Effective mass yield = 100 * (poids de produit / poids des réactifs dangereux)

Problème : quel réactifs est dangereux ou non ? Qui décide ?

Exemple de la Tosylation de l'alcool benzylique – Rendement : 90%

Produit	Masse	Moles	Poids moléculaire
alcool benzylique	10.81g	0.1	108.1g/mol
chlorure de tosylo	21.9g	0.115	190.65g/mol
Toluene	500 g		
Triethylamine	15g		101g/mol
Sulfonate ester	23.6g	0.09	262.29g/mol

E-factor = ?

Atom economy = ?

Atom efficiency = ?

Carbon efficiency = ?

RME = ?

V- Développement chimique

- Les moyens :
 - solvants « verts »
 - biocatalyse
 - Réactions one-pot
 - innovations techniques : micro-ondes, électrochimie, photochimie
 - etc...

Qu'est ce qu'un solvant « vert » ?

- Toxicité faible
- Facilement recyclable
- Elimination facile du produit
- Faible réactivité

Quelques pistes :

- Procédé sans solvant (catalytique) :
le meilleur solvant est l'absence de solvant !
- Réactions dans l'eau
- Dioxide de carbone super critique
- Catalyse aqueuse biphasique
- Systèmes catalytiques biphasiques fluorés
- Liquides ioniques

Réaction sans solvant

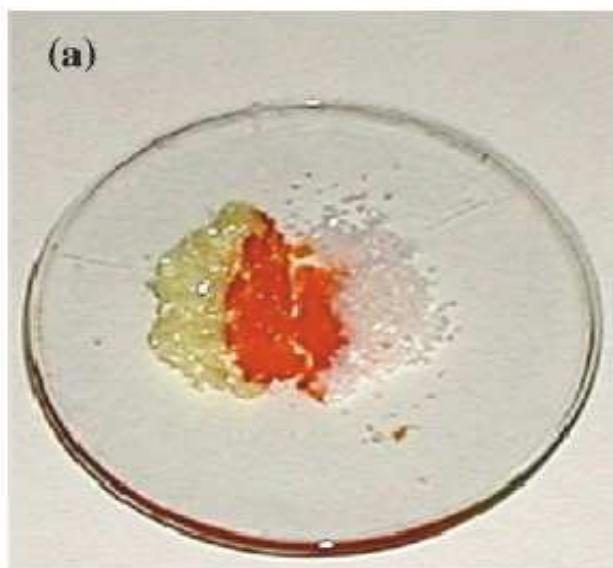
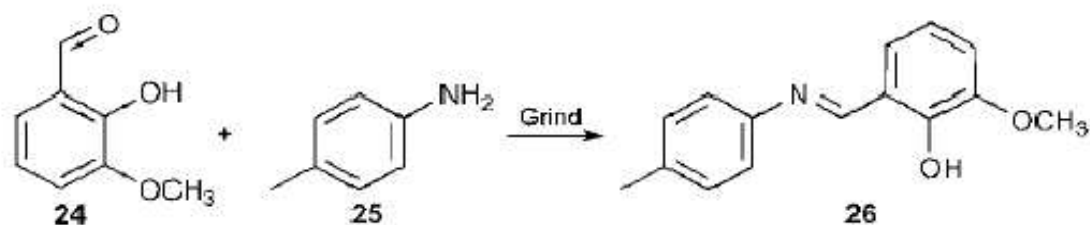


Fig. 7 Photographs of liquid phase formed upon mixing of *o*-vanillin and *p*-toluidine. (a) Pale yellow crystalline *o*-vanillin (left) and white crystalline *p*-toluidine (right) form an orange liquid phase upon contact.

"Recent Advances in Solventless Organic Reactions: Towards Benign Synthesis with Remarkable Versatility"
G. W. V. Cave, C. L. Raston and J. L. Scotta, *Chem. Commun.*, **2001**, 21, 2159-2169.

L'eau : un solvant vert ?

Avantages :

- ▶ Non toxique (liquide + vapeur)
- ▶ Non inflammable
- ▶ Facilement disponible (meilleure disponibilité que les solvants organiques dans les pays moins développés)
- ▶ Bon marché

Inconvénients :

- ▶ Corrosion (rouille)
- ▶ Se dilate lorsque gelée
- ▶ Haut point d'ébullition :
- ▶ Les procédés à base d'eau, sont gourmands en énergie
- ▶ Séchage des produits gourmands en énergie/long
- ▶ Solubilité faible en général des matières organiques
- ▶ C'est aussi une ressource vitale qui doit être conservée et protégée (100 litres d'eau nécessaires pour teindre 1kg de fibres)

Quelles réactions dans l'eau ?

Réactivité dans l'eau :

Réaction Diels Alder

Métathèse (Comité du Nobel : “Metathesis is used daily in the chemical industry, mainly in the development of pharmaceuticals and of advanced plastic materials. Thanks to the Laureates' contributions, synthesis methods have been developed that are more efficient (fewer reaction steps, fewer resources required, less wastage), simpler to use (stable in air, at normal temperatures and pressures) and environmentally friendlier (non-injurious solvents, less hazardous waste products). This represents a great step forward for “*green chemistry*”, *reducing potentially hazardous waste* through smarter production. Metathesis is an example of how important basic science has been applied for the benefit of man, society and the environment.”

Oxydation, etc...

“Reactions of C-H Bonds in Water”, C. I. Herrerias, X. Yao, Z. Li and C.-J. Li, *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 2546-2563.

“Organic Reactions in Aqueous Media with a Focus on Carbon-Carbon Bond Formations: A Decade Update”

Li C.-J., *Chem. Rev.*, **2005**, *105*, 3095-3165.

“Stereoselective Organic Reactions in Water”, Lindström U. M., *Chem. Rev.*, **2002**, 2751-2772.

Réaction dans l'eau : exemple

Direction de la Technologie

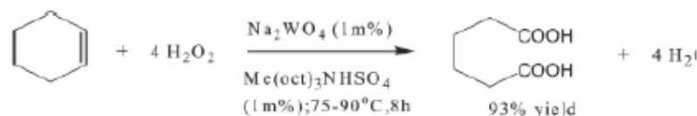


Fig. 7 Green synthesis of adipic acid.

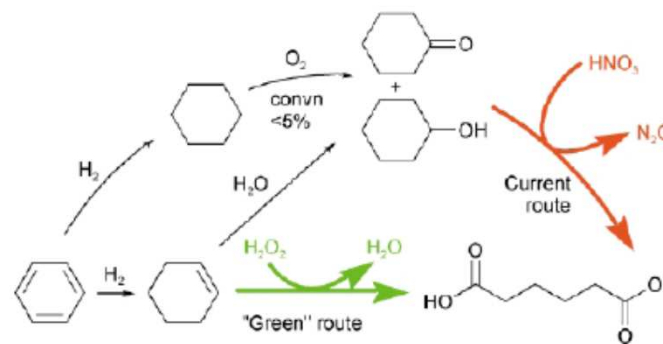
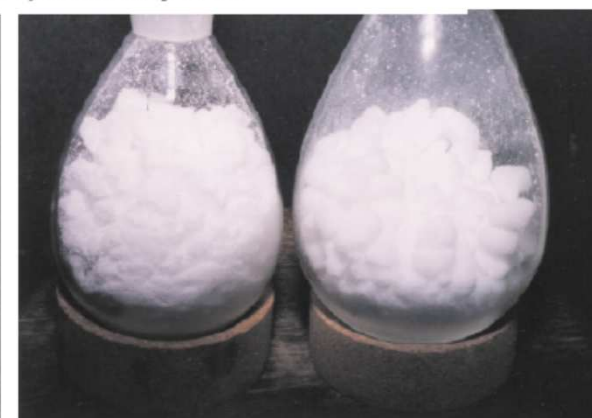
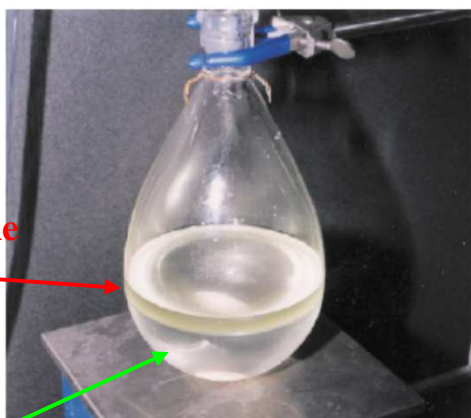


Fig. 13 Synthesis of adipic acid.

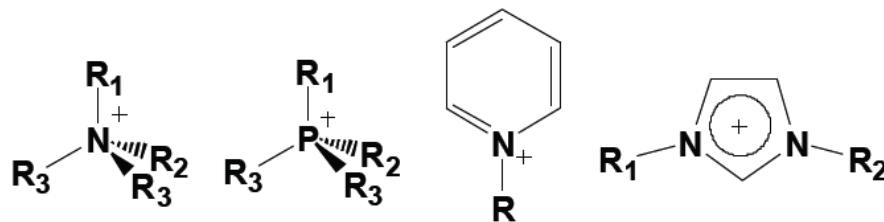


"Green Oxidation with Aqueous Hydrogen Peroxide", R. Noyori, M. Aoki and K. Sato, *Chem. Commun.*, **2003**, 1977-1986.

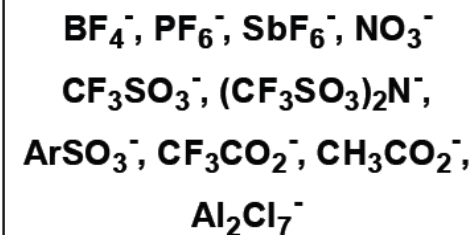
- ⇒ Cyclohexene mis au contact de la phase aqueuse, précipitation de l'acide adipique
- ⇒ Après filtration, la phase aqueuse et le catalyseur sont ré-activés avec H_2O_2
- ⇒ Beaucoup moins coûteux que le procédé original, moins de déchets à traiter et pas d'émission de gaz

Liquides ioniques

CATIONS



ANIONS

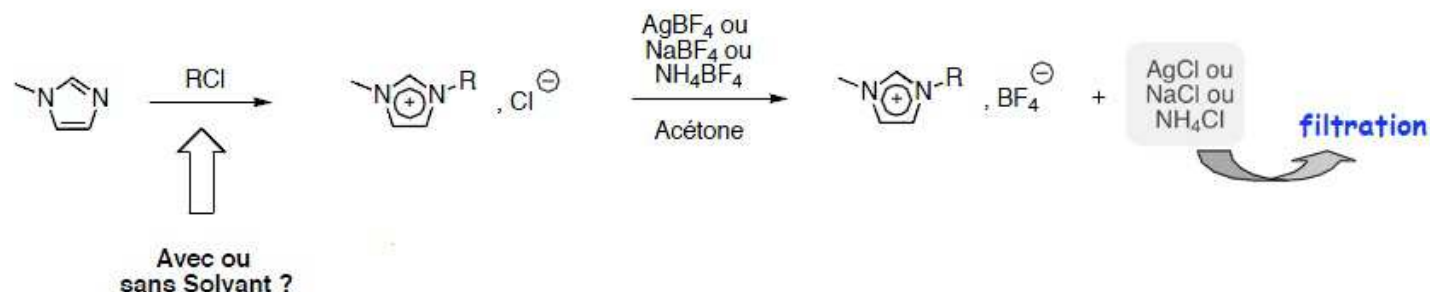


1. État liquide à 25°C (viscosité faible) et/ou $F < 60^\circ\text{C}$
2. Stable thermiquement jusqu'à 300°C, stable à l'air et à l'eau
3. Tension de vapeur négligeable
4. Solubilité: bonne avec les composés organiques et organométalliques
6. Acidité de Lewis/Brönsted : variable à excellente ($\text{pK}_a \sim -20$)
7. Réutilisable par lavage avec un solvant organique approprié
8. Synthèse : peu de difficultés
9. Coût de synthèse : modéré
10. Activités biologiques : antibactérien, antifongique
11. Solvants « adaptables » : ex bmim BF_4 hydrophile
bmim PF_6 hydrophobe

Réactions: hydrogénation, hydroformylation, Heck, dimérisation, etc....

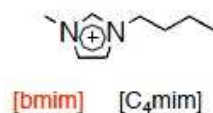
1. La synthèse:

Bonhôte P., *Inorg. Chem.* **1996**, 35, 1168



2. Propriétés physiques:

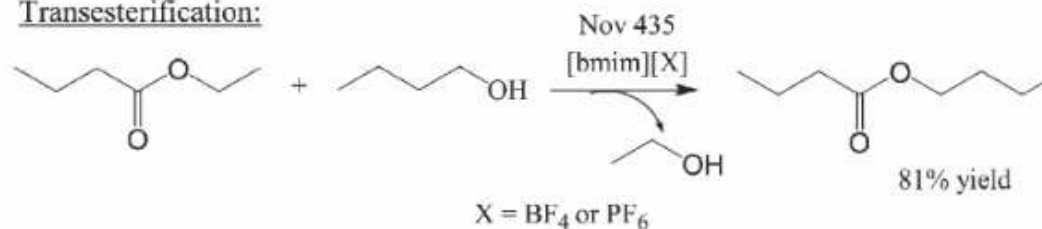
Rogers R.D., *Green Chemistry* **2001**, 3, 156



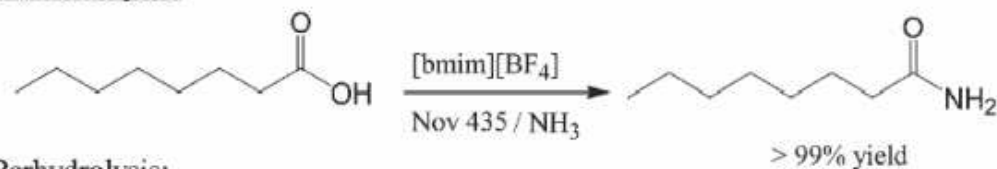
Anion	Température de décomposition (°C)	Qtité d'eau après séchage (ppm)	Viscosité (cP)			Point de fusion (°C) après séchage
			20°C	25°C	30°C	
[BF ₄]	403	4530	233	219	154	- 81
[PF ₆]	349	590	371	250	204	- 61
[NTf ₂]	439	474			52	- 4

La biocatalyse est possible !

Transesterification:



Ammoniolysis:



Perhydrolysis:

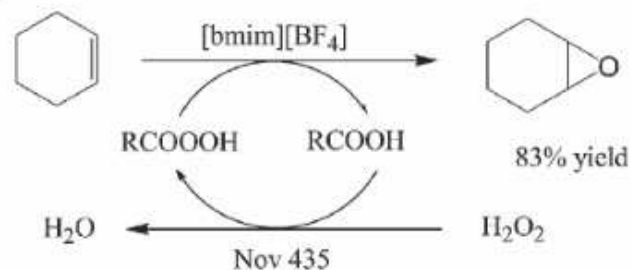
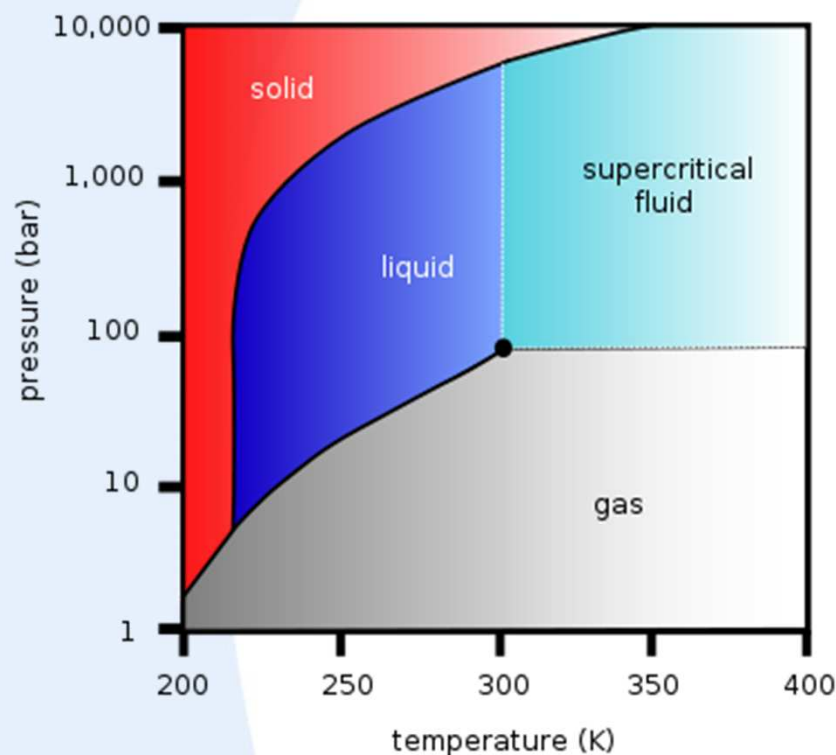


Fig. 20 *Candida antarctica* lipase B (Nov435) catalysed transformations in water-free ionic liquids.⁵⁴

"Lipase-catalyzed reactions in ionic liquids",

R. Madeira Lau, F. van Rantwijk, K. R. Seddon and R. A. Sheldon, *Org. Lett.*, **2000**, 2, 4189–4191.

"Biocatalysis in Ionic Liquids", F. van Rantwijk and R. A. Sheldon, *Chem. Rev.*, **2007**, 107, 2757–2785.



Quelques avantages :

- ▶ Non toxique
- ▶ Inerte
- ▶ Non inflammable
- ▶ Abondant et peu onéreux
- ▶ Elimination facile : simple dépressurisation
- ▶ Miscible avec l'hydrogène et l'oxygène
- ▶ Remplacement de composé organique volatile (COV) dans des opérations d'extraction (decaféination du café)
- ▶ Enzymes plus stables dans scCO₂ que dans l'eau
- ▶ Grandes vitesses de réaction (propriétés entre gaz et liquide)
- ▶

Au-delà de son point critique, le dioxyde de carbone entre dans une phase appelée supercritique.

La courbe d'équilibre liquide-gaz est interrompue au niveau du point critique, assurant à la phase supercritique un continuum des propriétés physico-chimiques sans changement de phase.

C'est une phase aussi dense qu'un liquide mais assurant des propriétés de transport (viscosité, diffusion) proches de celles d'un gaz .

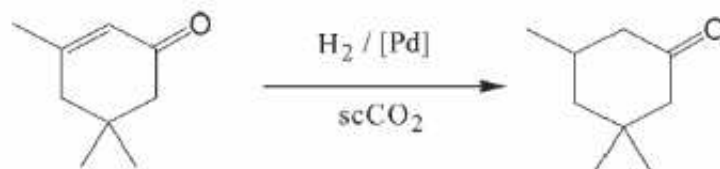


Fig. 12 Hydrogenation of isophorone in scCO₂.

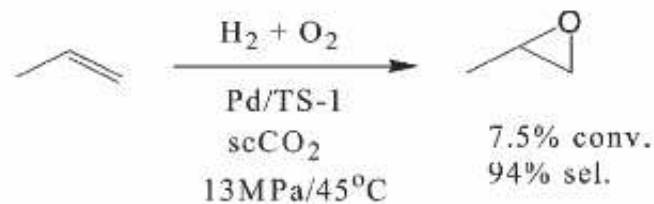


Fig. 13 Epoxidation of propylene with H₂-O₂ in scCO₂.

P. Licence, J. Ke, M. Sokolova, S. K. Ross and M. Poliakoff, *Green Chem.*, **2003**, 5, 99–104.

T. Danciu, E. J. Beckman, D. Hancu, R. Cochran, R. Grey, D. Hajnik and J. Jewson, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2003**, 42, 1140–1142.

Catalyse aqueuse biphasique

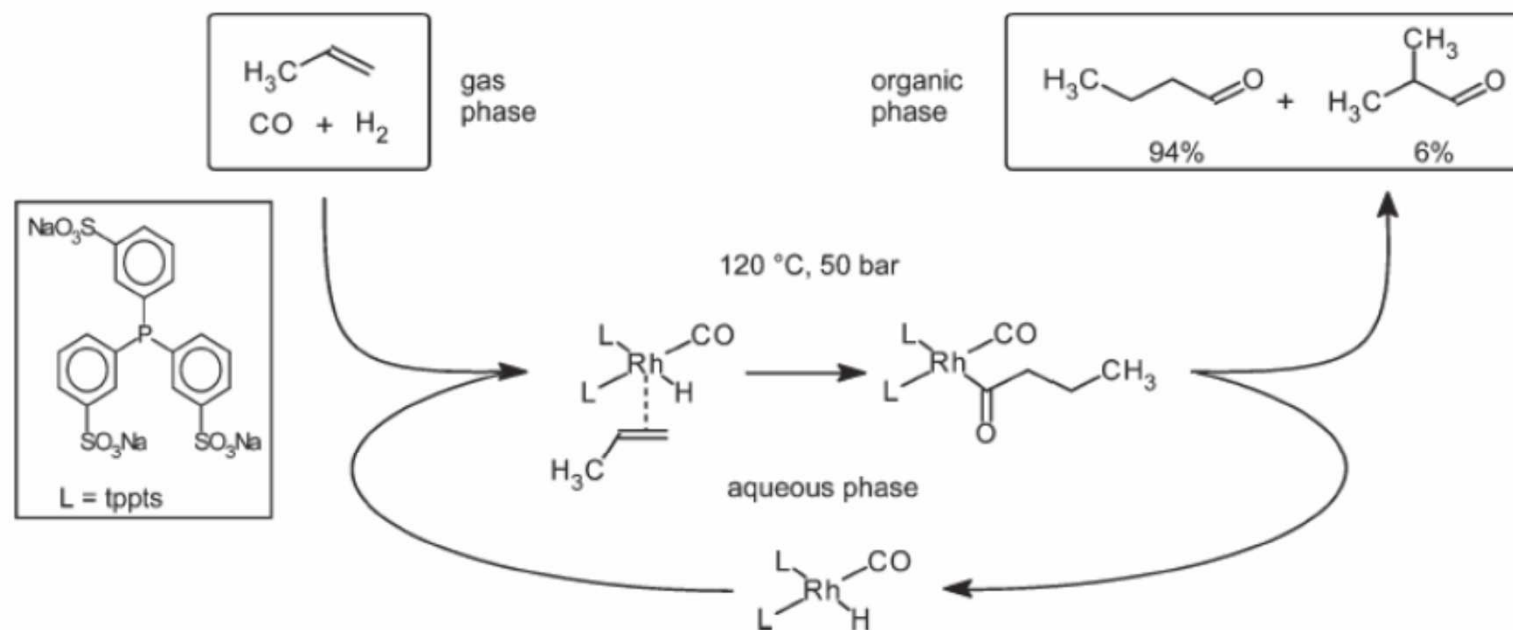


Fig. 2 Rhône-Poulenc/Ruhrchemie process for aqueous biphasic hydroformylation.

E. G. Kuntz, *Chemtech*, **1987**, 17, 570–575

E. G. Kuntz, French Patent, 2 314 910, **1975**.

"Green Solvents for Sustainable Organic Synthesis: State of the Art"

Sheldon R. A., *Green Chem.*, **2004**, 7, 267–278.

Quelques avantages :

Non miscible avec la plupart des solvants organique à t.a

⇒ Formation d'une troisième phase liquide qui permet de récupérer le catalyseur

Miscible à haute température

⇒ Permet une catalyse monophasique à des t° élevées

Haute solubilité de l'oxygène dans les solvants fluorocarbonés : rend possible les oxydations aérobics

Un peu moins chers comparés aux solvants organiques classiques

Quelques inconvénients :

Catalyseur doit être soluble dans la phase fluorée

Durée de vie importante dans l'environnement

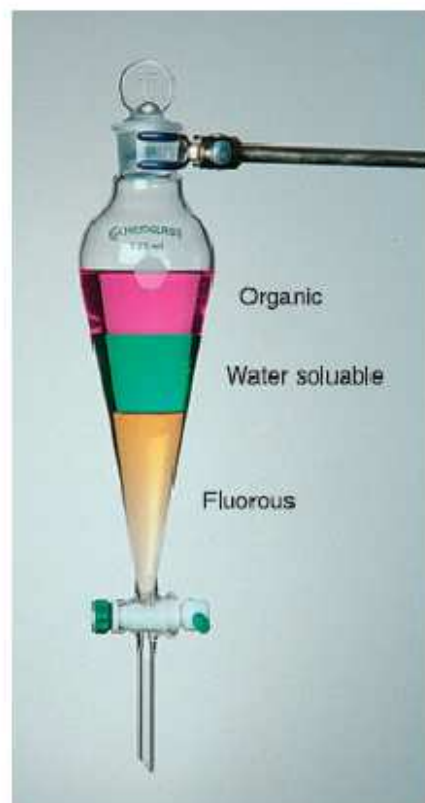
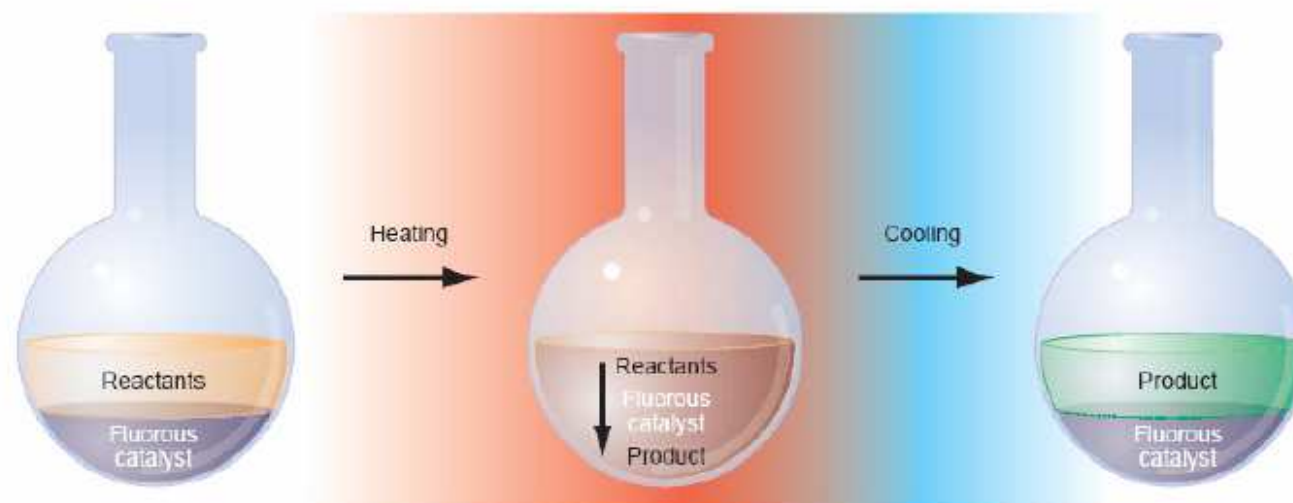
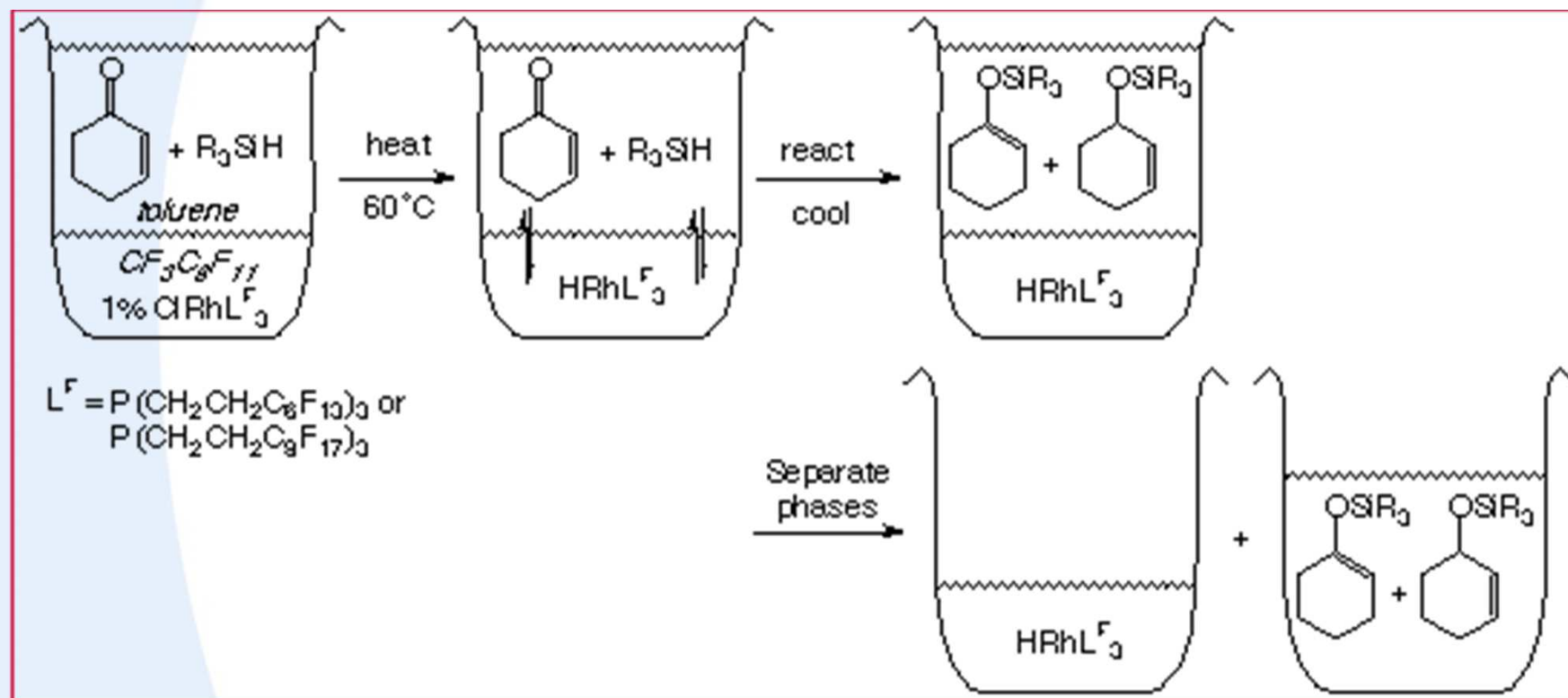


Fig. 1. A photograph of a typical three-phase liquid-liquid extraction is shown with an organic (yellow), inorganic (blue), and fluorous (clear) phases. [Illustration from (65)]



Mix masters. Fluorous solvents can make catalysts and reaction products easy to retrieve.

"Practical Approaches to Green Solvents", J. M. DeSimone, *Science*, **2002**, 297, 799-803.



Quelques avantages :

Conditions douces (pH physiologique et température)

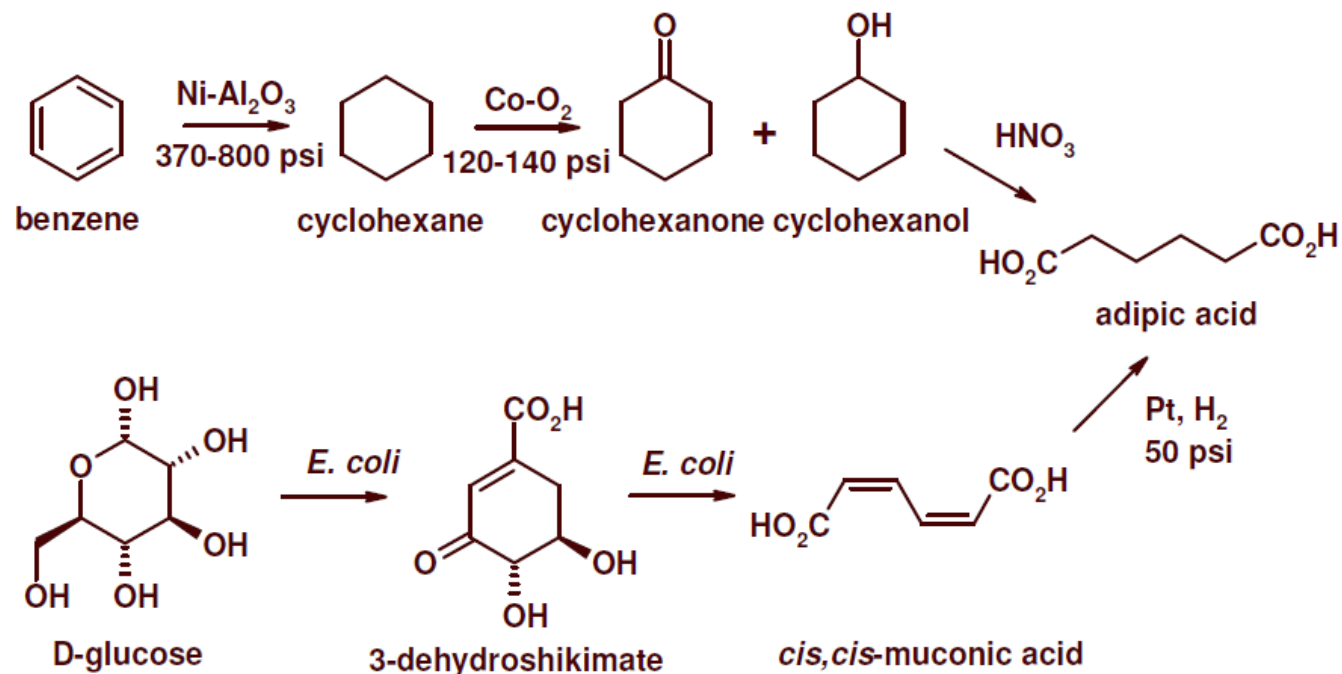
Catalyse « Environmentally friendly » (enzyme)

Utilisation de solvant « environmental friendly » (water)

Haute chimio-, regio-, stéréosélectivité sur les molécules comportant plusieurs fonctions

Evite les étapes de protection/déprotection

Draths-Frost Biotechnological Synthesis

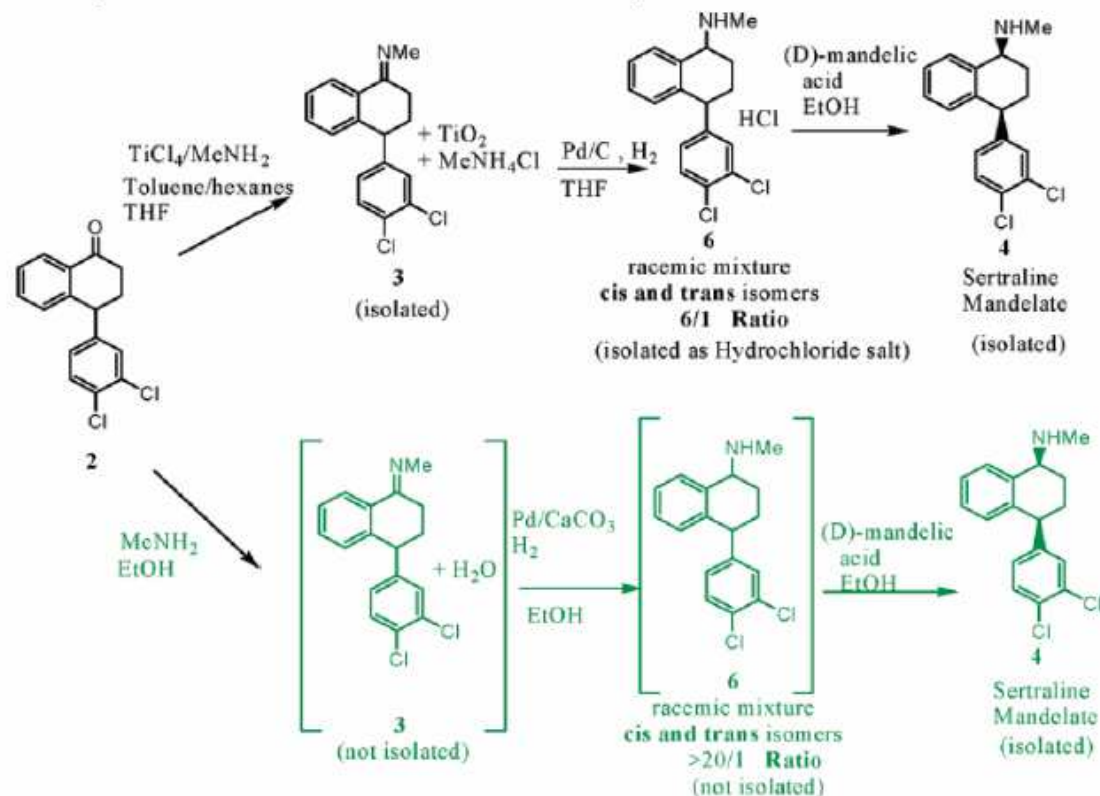


Typical feed solution:

In 1 litre of water	6 g Na_2HPO_4	0.12 g MgSO_4	Yield = 20.4 mmol % Yield = 33 %
10 g bacto tryptone	3 g KH_2PO_4	1 mg thiamine	
5 g bacto yeast	1 g NH_4Cl		
10.5 g NaCl	10 g glucose (62 mmol)		

Réaction one-pot : Exemple du Zoloft (anti-dépresseur)

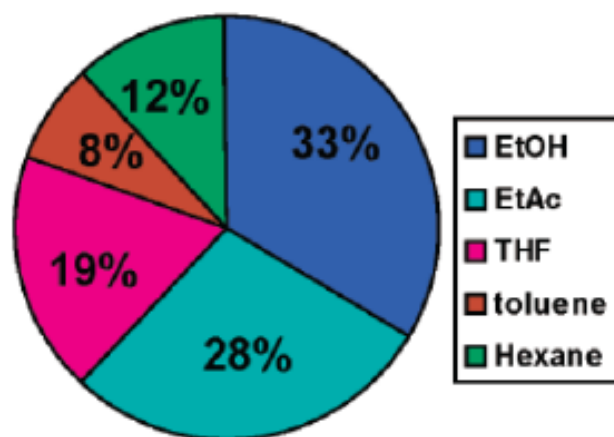
Route comparison between the old and new commercial synthesis of Zoloft



"A New and Simplified Process for Preparing N-[4-(3,4-Dichlorophenyl)-3,4-dihydro-1(2H)-naphthalenyldene]methanamine and a Telescoped Process for the Synthesis of (1S-cis)-4-(3,4-Dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-N-methyl-1-naphthalenamine Mandelate: Key Intermediates in the Synthesis of Sertraline Hydrochloride"

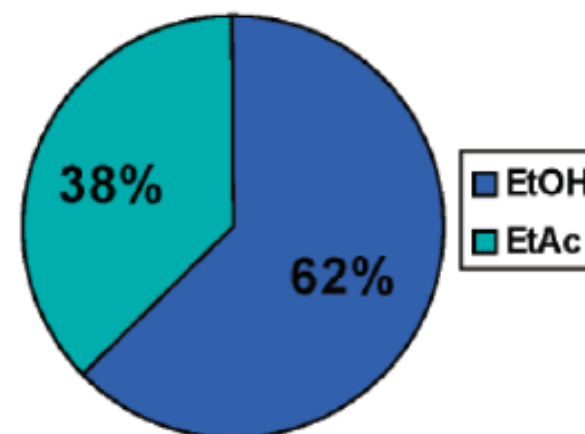
Taber G. P., Pfisterer D. M., and Colberg J. C., *Org. Process Res. Dev.*, **2004**, *8*(3), 385 – 388.

Sertraline Hydrochloride First Commercial Route



•EtOH	34,000 L
•EtAc	28,400 L
•THF	19,000 L
•Toluene	8,000 L
•Hexane	12,000 L
Total	101,400 L

Sertraline Hydrochloride New Route



•EtOH	15,000 L
•EtAc	9,000 L
Total	24,000 L

Figure 4. Comparison of solvent utilization (solvents L/1000 kg of sertraline hydrochloride) between the first commercial route and the new route for Zoloft.

Taber G. P., Pfisterer D. M., and Colberg J. C., *Org. Process Res. Dev.*, **2004**, 8(3), 385 – 388.

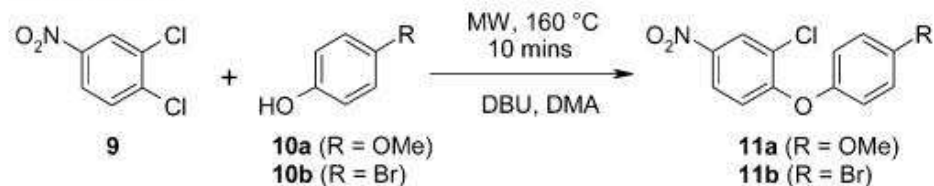
A Commercial Continuous Flow Microwave Reactor



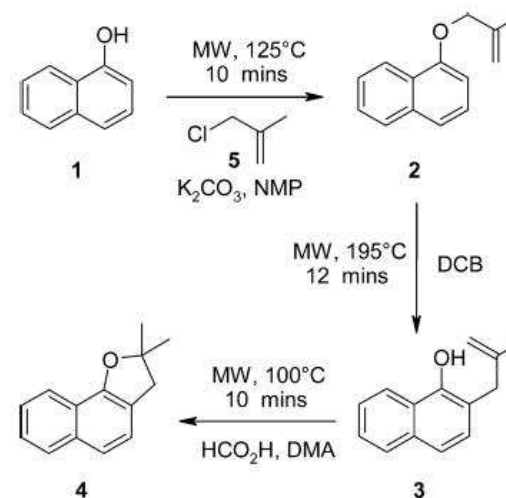
Figure 1. The Milestone FlowSYNTH. Photo courtesy of Milestone (Italy).

OPRD, 2010, 926-930

Scheme 3



Scheme 1



Avantages :

- Améliore souvent la réactivité (grande quantité d'énergie et vite!)
- Souvent des milieux plus propres (meilleure sélectivité)

Inconvénient majeur :

- Marche sur des milieux homogènes
- Scale-up limité pour le moment (1-6Lh => 0.5 à 3 mol/h) => 30kg/24h

L'oxydation chimique d'alcools et de polyols, en particulier de sucres, est souvent un processus utilisant des réactifs agressifs et/ou générant des sous-produits pénalisant les procédés.

Conditions initiales: TEMPO/NaBr/NaOCl



Conditions électrochimique : oxydation anodique sur feutre de graphite, TEMP cat.
Rendement de 95%

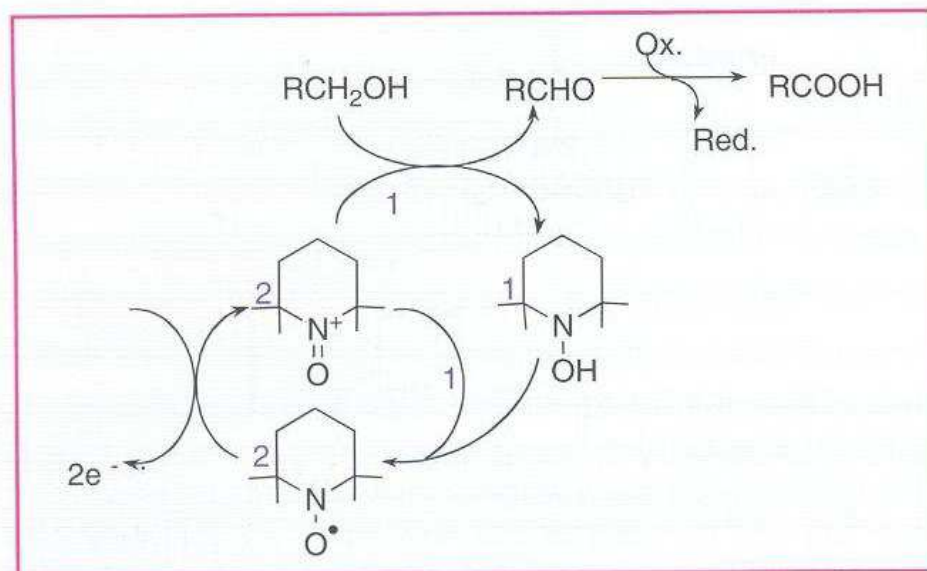


Figure 28 - Cycle d'oxydation électrocatalytique d'alcools par le TEMPO.

Exemple de la synthèse d'alcaloïdes :

Synthèse initiale par G. Stork en 1963 : 15 étapes

Synthèse via la photochimie : 6 étapes

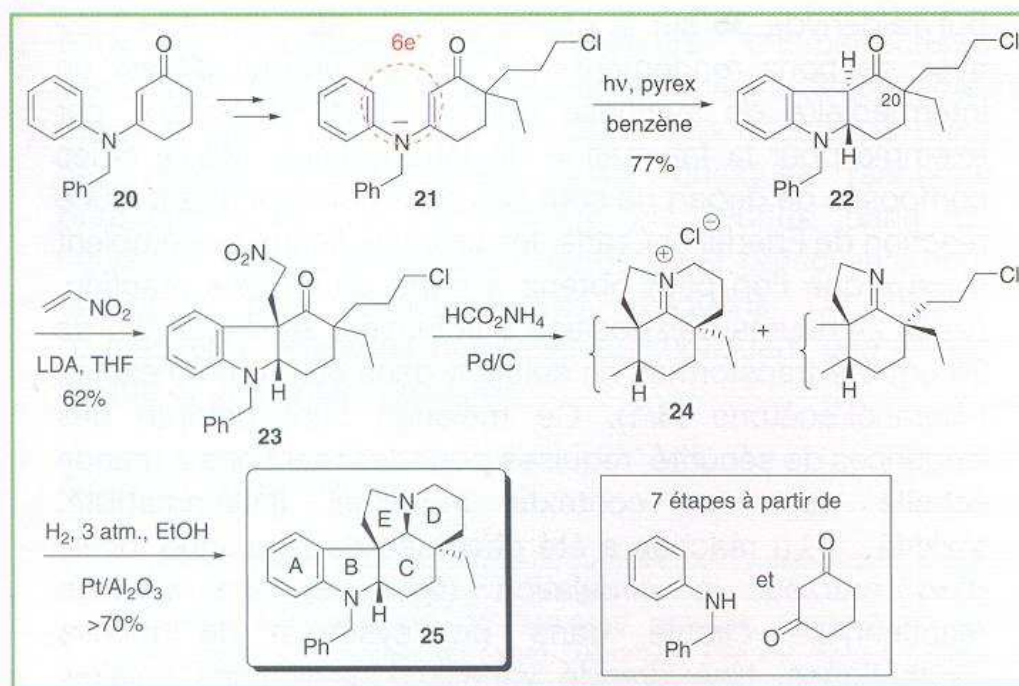


Figure 14 - Photocyclisation à six électrons π . Synthèse de la (\pm)-N-benzyl-asidospermidine.

Développement de ce type de chimie limité jusque là par des contraintes matériels (grosse déperdition d'énergie, sécurité des procédés)

Evolution des techniques

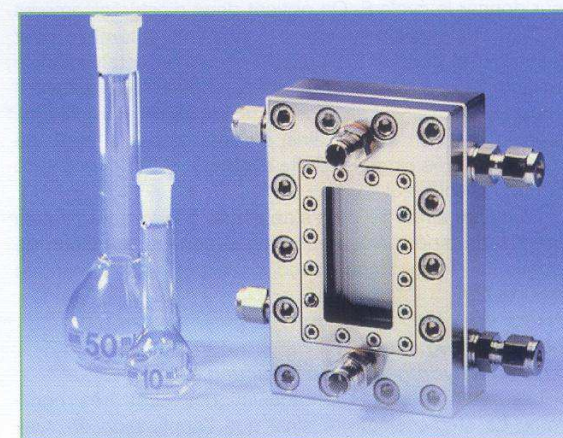
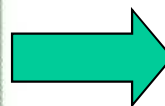


Figure 20.

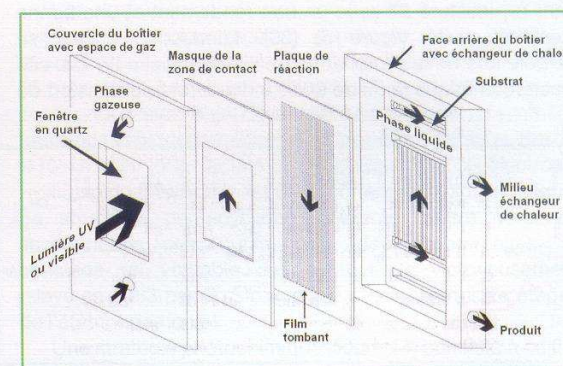


Figure 21.

Photochimie et énergie renouvelable

Énergie solaire :



Fig. 1 Small-scale parabolic trough reactor equipped with aluminum mirrors. The storage vessel and O₂-feeding equipment can be seen on the lower left hand-side.

Green Photochemistry: Solar-Chemical Synthesis of Juglone with Medium Concentrated Sunlight
M. Oelgemöller, N. Healy, L. de Oliveira, C. Jung and J. Mattay, *Green Chem.*, **2006**, *8*, 831-834.

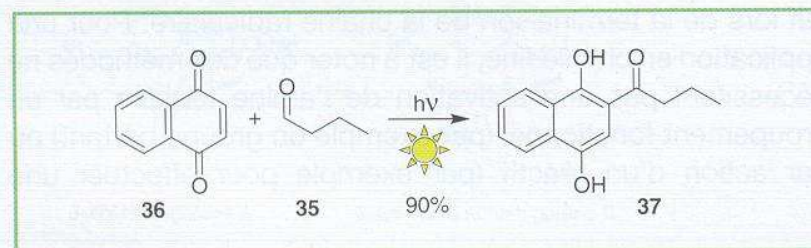


Figure 18.



Figure 19 - Réacteur PROPHIS (DLR (Agence Aérospatiale Allemande), Köln-Portz) [42].

Résumé

La plupart des techniques citées précédemment sont relativement récentes (hors biocatalyse et catalyse liquide/liquide) et restent au niveau industriel lourdes à développer (souvent procédé spécifique) et leur champ d'application plus restreint que la chimie organique « classique »

La plupart de ces techniques devraient se développer dans les années à venir mais...

Direction de la Technologie

Paludisme : Sanofi réalise la synthèse de l'artémisinine

Le laboratoire pharmaceutique a reçu cette semaine le prix Pierre Potier de la chimie « verte » pour la fabrication industrielle de l'artémisinine, le plus efficace des traitements antipaludéens.

Le monde manque d'artémisinine. Or les dérivés de cette substance sécrétée par l'armoise (*Artemisia annua*), une plante originaire de Chine, fournissent l'essentiel des traitements utilisés contre l'épidémie de paludisme responsable de près d'un million de morts par an, principalement en Afrique et en Asie du Sud-Est. Pour le moment, l'essentiel de la production mondiale d'artémisinine (de 30 à 40 tonnes par an) provient de l'agriculture. Mais les aléas, en particulier climatiques, menacent la stabilité des approvisionnements et renchérissent les prix (avec des écarts allant de 1 à 4 ces dernières années), alors que, dans le même temps, les besoins en traitements antipaludéens ne cessent de croître.

Éradiquer le paludisme

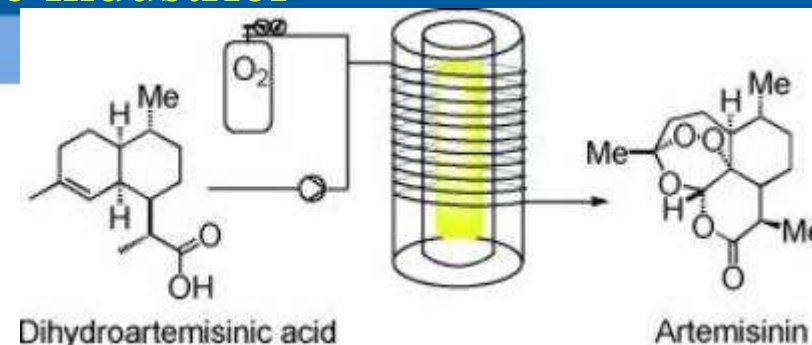
«Si demain on veut éradiquer le paludisme, il faudra produire au moins 80 tonnes d'artémisinine par an», souligne Francis Carré, vice-président du département chimie et biotechnologies de Sanofi. Le tout à des prix stables et accessibles, sachant que la maladie frappe surtout les pays les plus démunis de la planète. On en est loin... Pour y parvenir, Sanofi a mis au point, avec le soutien de la Fondation Bill et Melinda Gates, un procédé industriel de fabrication de l'artémisinine qui a reçu cette semaine l'un des trophées du prix Pierre Potier «pour l'innovation en chimie en faveur du développement durable».

Vendue à prix coûtant

Après huit ans de recherches, menées principalement en France, la production a démarré cet été dans l'usine italienne de Sanofi, à Garessio.

« En année pleine, nous serons en mesure de fournir, selon les besoins, c'est-à-dire en complément de la production agricole, entre 50 et 80 tonnes d'artémisinine vendue à prix coûtant », explique Francis Carré. La synthèse s'effectue en deux phases. La première, mise au point à l'université de Berkeley (Californie) par le Pr Jay Kiesling, consiste à produire de l'acide artémisinique à partir de levures génétiquement modifiées cultivées dans de grands fermenteurs. Puis, dans un second temps, ce composé est transformé en artémisinine par catalyse et photo-oxygénation. Là, les chercheurs et les techniciens de Sanofi sont partis de zéro. Bien que les deux composés soient chimiquement très proches le passage de l'acide artémisinique à l'artémisinine a été très compliqué à obtenir, le procédé générant quantité d'impuretés et de composés instables, autrement dit explosifs.

«En plus de la cause qu'il sert, ce projet nous a permis de développer un concept mature de chimie verte, économe en énergie et en composés chimiques intermédiaires», se réjouit Francis Carré.



<http://sante.lefigaro.fr/actualite/2012/09/14/19053-paludisme-sanofi-realise-synthese-lartemisinine>

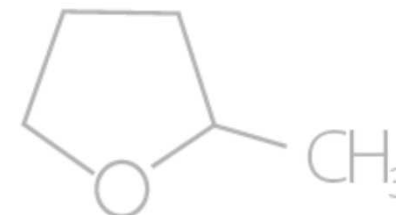
http://www.futura-sciences.com/fr/news/t/medecine/d/un-antipaludeen-lartemisinine-pourrait-etre-produit-en-masse_36176/

Quelques freins au développement de la chimie verte

- Manque d'harmonisation globale
- Le développement de nouveau produit & procédé ralentit par une importante réglementation
- Absence de mesures largement acceptées sur le produit ou le procédé « vert »
- Manque de méthodes de substitution techniquement acceptables
- Vision à court terme de l'industrie et des investisseurs
- Difficulté d'obtenir des fonds pour la R&D
- Difficulté d'obtenir des informations générales à propos des bonnes pratiques
- Très peu d'enseignement traitant de chimie propre et durable
- Manque de communication entre chimistes
- Etc...

2-Me-THF : 2 méthyl tetrahydrofurane

⇒ Alternative au dichlorméthane et au THF



Description et Avantages :

- Solvant aprotique polaire
- Forme un azéotrope avec l'eau
- Miscibilité limitée dans l'eau (14g/100g à 23°C)
- Point d'ébullition élevé (80°C) en comparaison avec le THF
- Faible énergie de vaporisation

Alternative au THF pour les réactions organométalliques :

- Grignard
- Lithiation
- Etc...

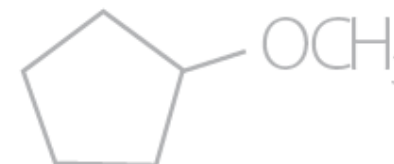
Alternative au dichlorométhane pour les réactions bi-phasiques :

- Alkylation
- Réaction de substitution nucléophile
- Etc...

CPME : cyclopentyl methyl ether

Description et Avantages :

- Plus stable que le THF et le 2-MeTHF
- Solvant éther hydrophobe
- Forme un azéotrope avec l'eau
- Miscibilité limitée dans l'eau (1,1g/100g à 23°C)
- Point d'ébullition élevé (106°C) en comparaison avec le THF et le 2-MeTHF
- Faible énergie de vaporisation



Applications :

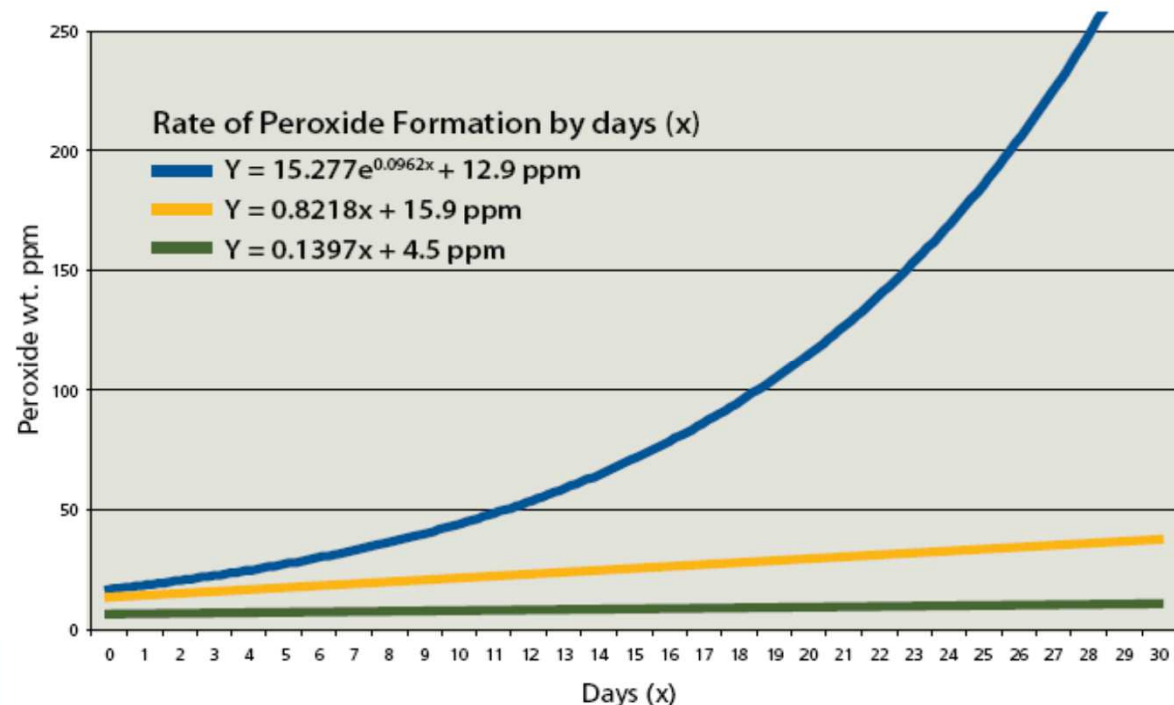
- > Importante pureté optique et sélectivité
 - Alkylation asymétrique de Michael
 - Addition de Michael R_2CuLi
 - etc...
- > Réactions nucléophiles
 - Débenzylation
 - Alkylation d'amine
 - etc...
- > Réactions utilisant métaux
 - Réaction de cétone utilisant $NaBH_4$
 - Réaction utilisant n-BuLi
 - etc...

OPRD, 2007, 11, 251-258

Physical Properties of Solvents

Properties	CPME	2-MeTHF	THF	Ether	DCM	1,4-Dioxane	MTBE
Density (20 °C) [g/cm ³]	0.86	0.86	0.89	0.71	1.32	1.03	0.74
Dielectric constant (25 °C)	4.76	6.97	7.58	4.197	8.93	2.227	—
Boiling point [°C]	106	80	65	34.6	39.8	101	55
Heat of Vaporization (bp) [Kcal/kg]	69.2	87.1	98.1	86.1	80.5	98.6	81.7
Solubility of Solvent in Water (23 °C)	1.1	14	Infinite	6.5	1.3	Infinite	4.8
Solubility of Water in Solvent (23 °C)	0.3	4.4	Infinite	1.2	0.2	Infinite	1.5
Azeotropic temperature with Water [°C]	83	89	64	34	39	88	52
Flash point [°C]	-1	-11.1	-14.2	-45	—	12	-28
Explosion range [vol%] Lower / Upper limit	1.1% / 9.9%	—	1.84% / 11.8%	1.85% / 48%	14% / 22%	2% / 22%	1.6% / 15.1%

Peroxide Formation of Ether Solvent



THF 19 days to reach 100 ppm

THF Stabilized 102 days to reach 100 ppm

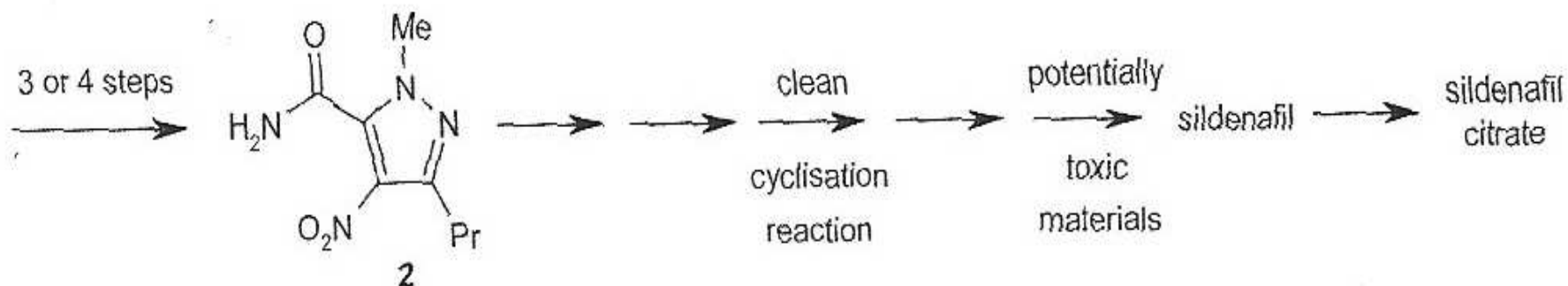
CPME Stabilized 683 days to reach 100 ppm

Conditions

- 20 mL of each sample in a brown bottle (capacity of 65 mL)
- Stored at room temperature, in a dark place and in the presence of air

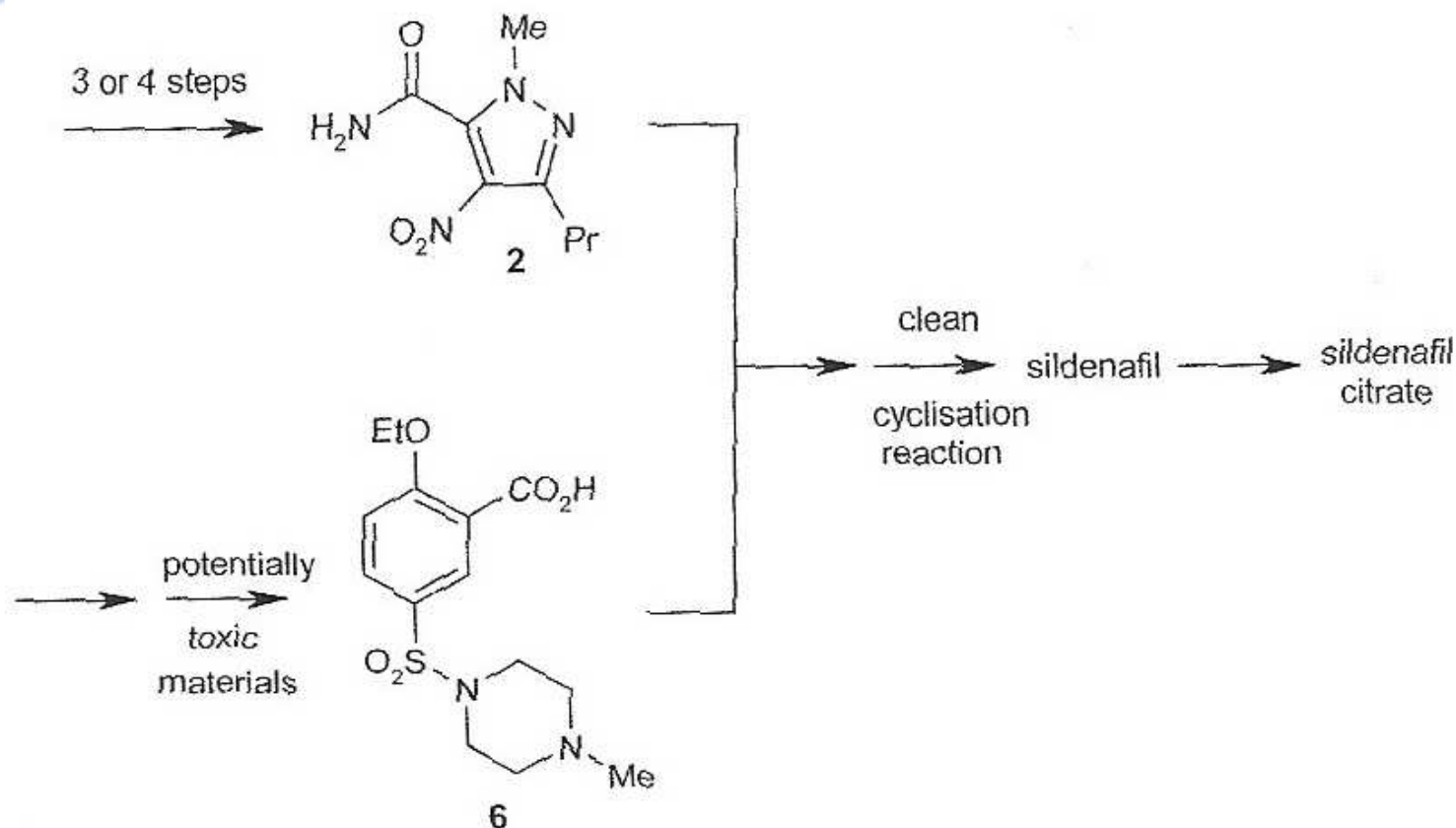
CPME is a product of Zeon Corporation with approval by Toxic Substances Control Act (TSCA) and European List of Notified Chemical Substances (ELINCS).

V- Développement chimique : retour au Sildafenil



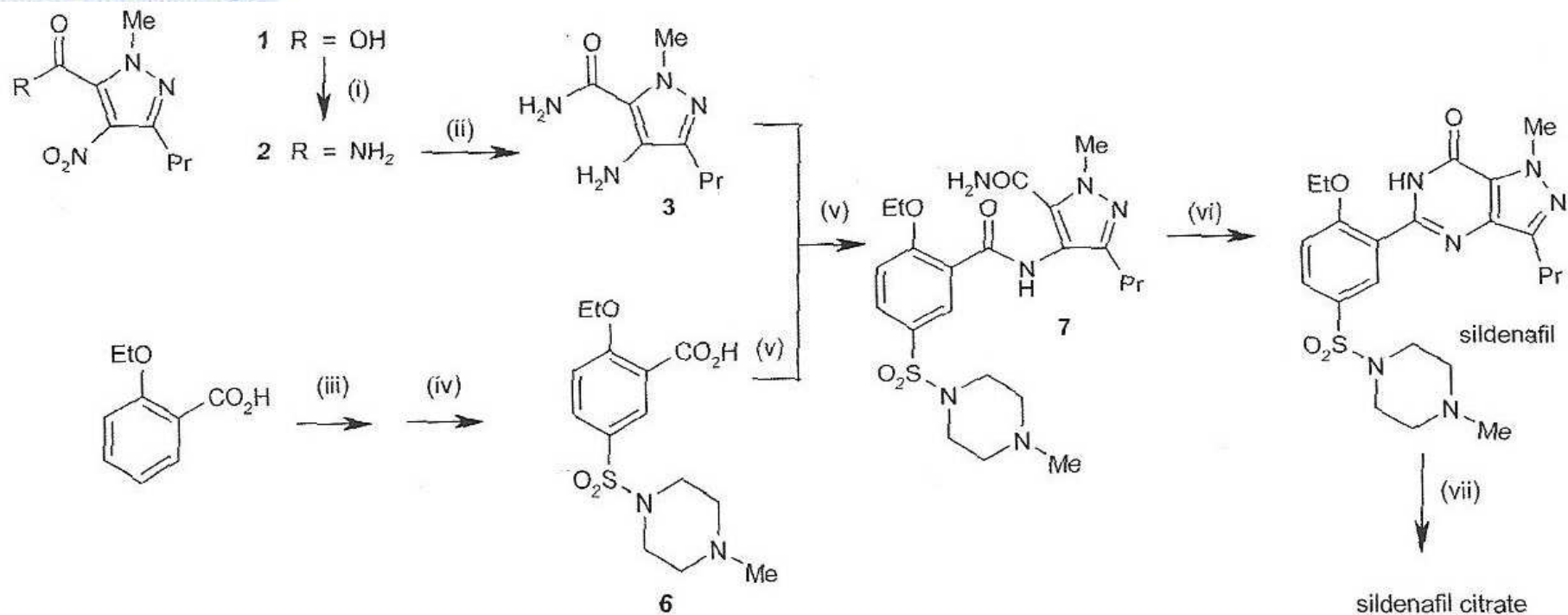
Voie de chimie médicinale optimisée

- Linéaire
- La réaction donnant un produit propre est en milieu de synthèse
- Les produits potentiellement toxiques sont à la dernière étape de synthèse



Voie de synthèse commerciale

- Convergente
- La réaction donnant un produit propre est à la dernière étape
- Les produits potentiellement toxiques sont en début de synthèse

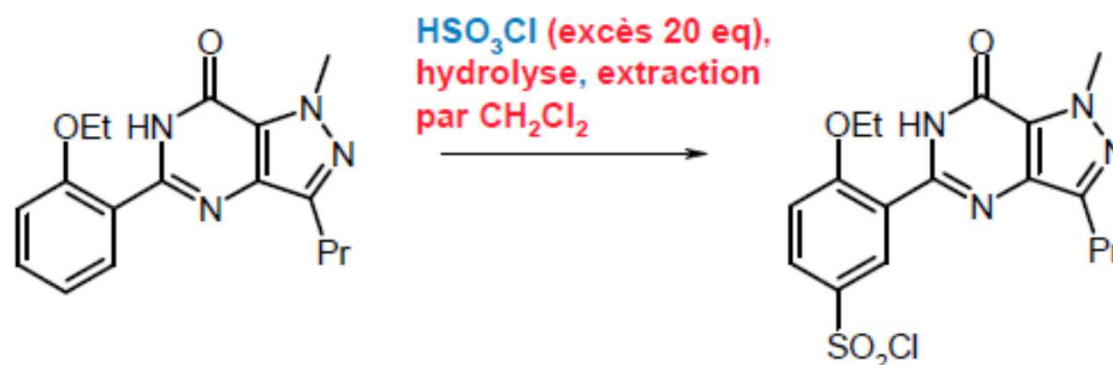


75 % Overall yield from 1 to sildenafil citrate (1997 process)

(i) Step 1, SOCl₂, DMF (cat.), Δ toluene; NH₃ (aq) (92%) (ii) Step 3a, H₂ Pd/C EtOAc (100%) (iii) Step 2, ClSO₃H, SOCl₂ 25°C (iv) Step 2, N-methylpiperazine, water, 25°C then neutralisation (v) Step 3b, 6 + CDI, EtOAc, add 3 (90 %) (vi) Step 4, KOBu^t, Δ t-BuOH, (92 %) (vii) Step 5, citric acid, 2-butanone (99 %).

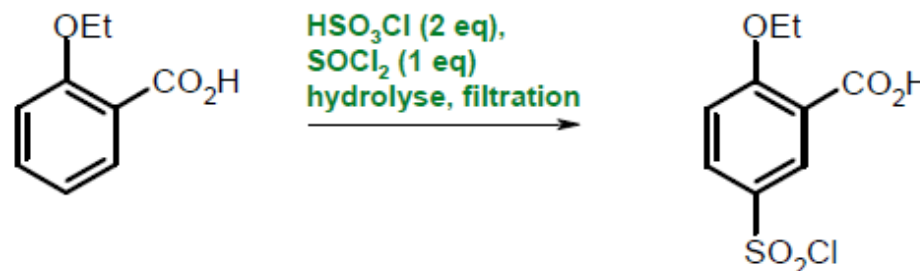
Scheme 3 The commercial route to sildenafil citrate.

Dans la voie « chimie médicinale », la sulfonylation est réalisée sur un intermédiaire avancé. De très grandes quantités de HSO_3Cl sont utilisées, ce qui pose des problèmes lors de l'hydrolyse et génère de grandes quantités de solutions aqueuses acides qu'il faut ensuite neutraliser.



Solution :

Placer la chlorosulfonylation en amont de la synthèse, sur un produit de départ de faible masse moléculaire. Diminuer la quantité de HSO_3Cl . Faire précipiter le produit après hydrolyse.



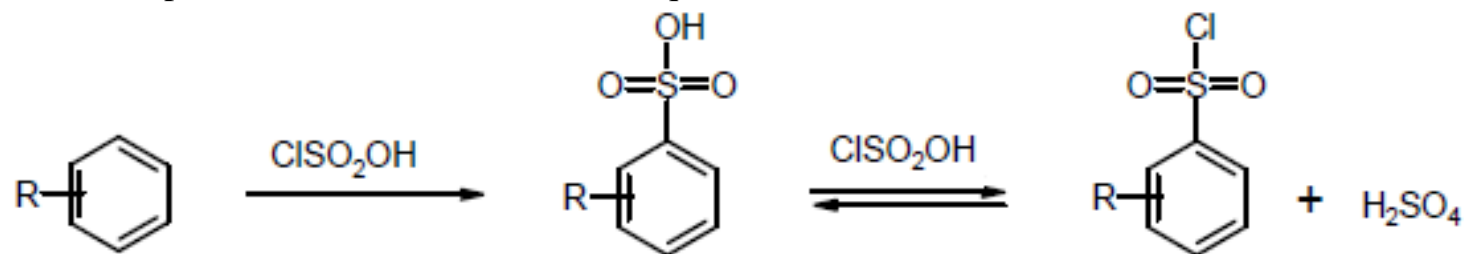
V- Développement chimique

Comment diminuer la quantité de HSO_3Cl ? A quoi sert l'excès ?

L'excès :

1ère étape (formation de ArSO_3H) : réaction en général totale et irréversible

2ème étape (accès à ArSO_2Cl) : réaction équilibrée



⇒ Fort excès ClSO_3H pour une réaction quasi-totale

Diminution :

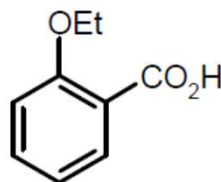
Emploi de SOCl_2 pour passer de ArSO_3H à ArSO_2Cl

⇒ diminution de la quantité d'eau pour l'hydrolyse

⇒ diminution très importante des calories à évacuer

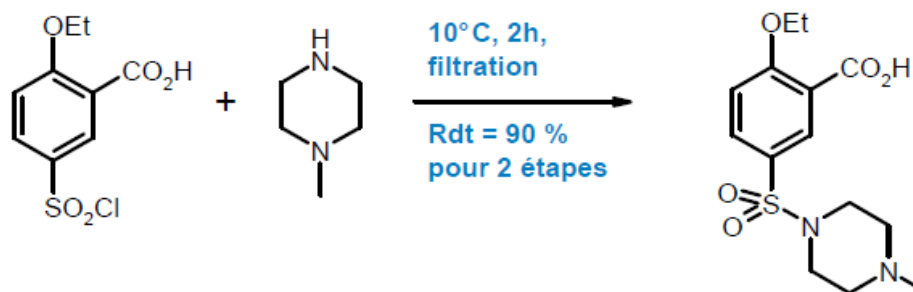
Comment rendre la synthèse de la sulfonamide plus « green » ??

Le produit de départ est un solide à bas point de fusion (19-20°C)



⇒ Il y a possibilité de l'utiliser fondu. Pas de problème de solubilité dans le mélange $\text{HSO}_3\text{Cl}/\text{SOCl}_2$

⇒ Utilisation d'un faible volume de mélange chlorosulfonylant



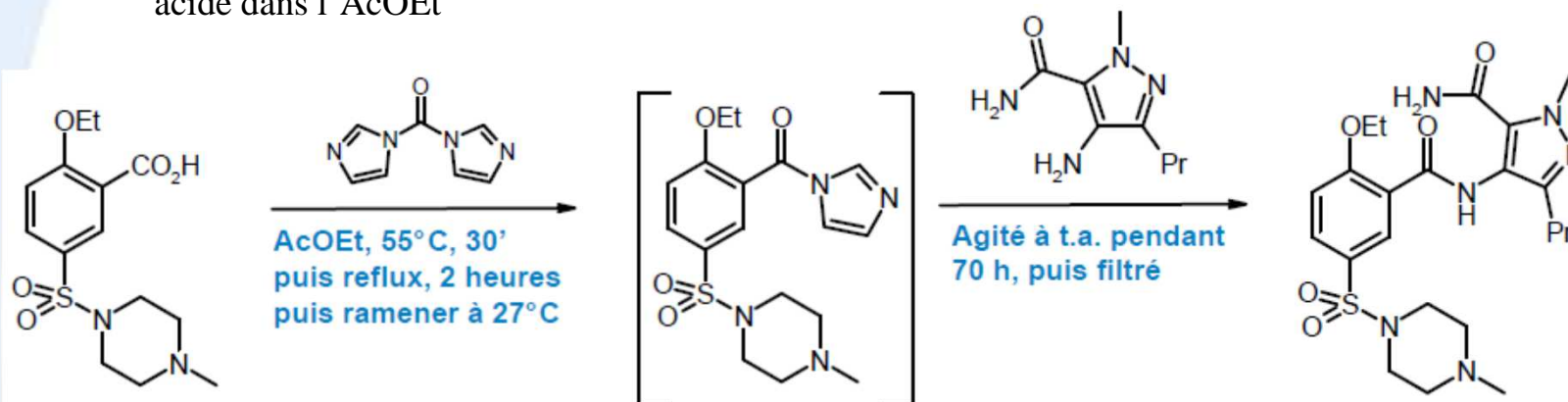
Le dérivé chlorosulfonylé précédent est alors remis en suspension dans l'eau puis traité par de la *N*-méthyl pipérazine. Après ajustement du pH, le produit est précipité de l'eau.

⇒ Aucun solvant organique n'est utilisé

V- Développement chimique

Développement de la réaction de couplage

Dans la voie initiale, l'activation de l'acide a été réalisée par $(\text{COCl})_2$ ou SOCl_2 . Il a été retenu comme solution d'utiliser le carbonyldiimidazole (CDI) comme agent d'activation de la fonction acide dans l'AcOEt

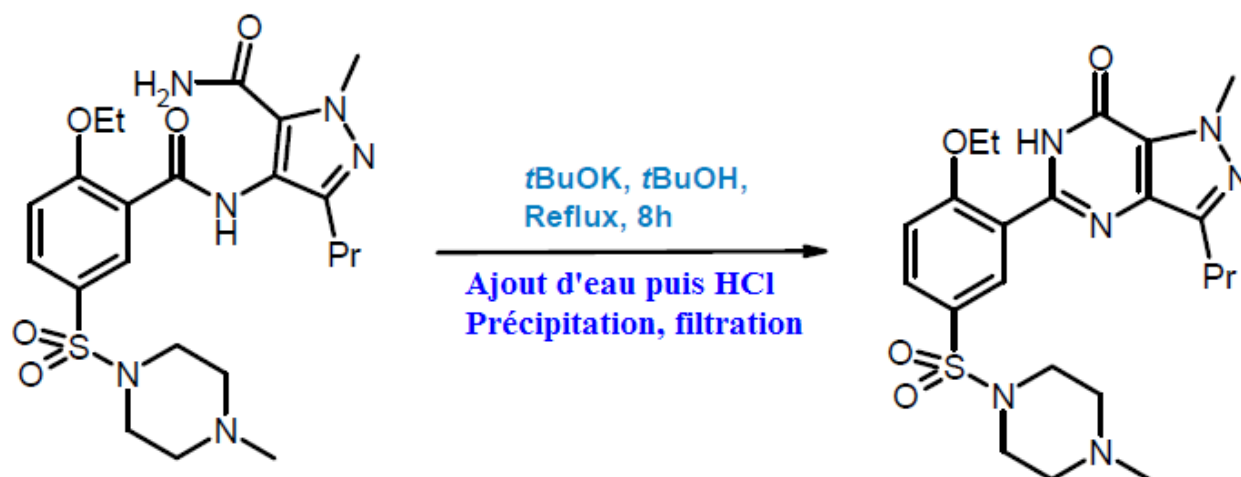


Raisons :

- =>L'enchaînement : réduction de la fonction NO_2 du pyrazole/activation de l'acide/couplage peut être réalisé dans un même solvant : l'AcOEt :3 étapes « one pot ».
- =>Il n'y a pas de traitement aqueux, d'où un impact environnemental faible
- =>L'AcOEt est un solvant facile à recycler
- =>En mélangeant simplement l'imidazolidine et le pyrazole, le produit de couplage cristallise directement dans la solution
- =>Le procédé est très robuste
- =>Il n'y a pas de risque de générer des composés organiques volatiles (EtCl) par interaction entre l'AcOEt et SOCl_2 ou $(\text{COCl})_2$

V- Développement chimique

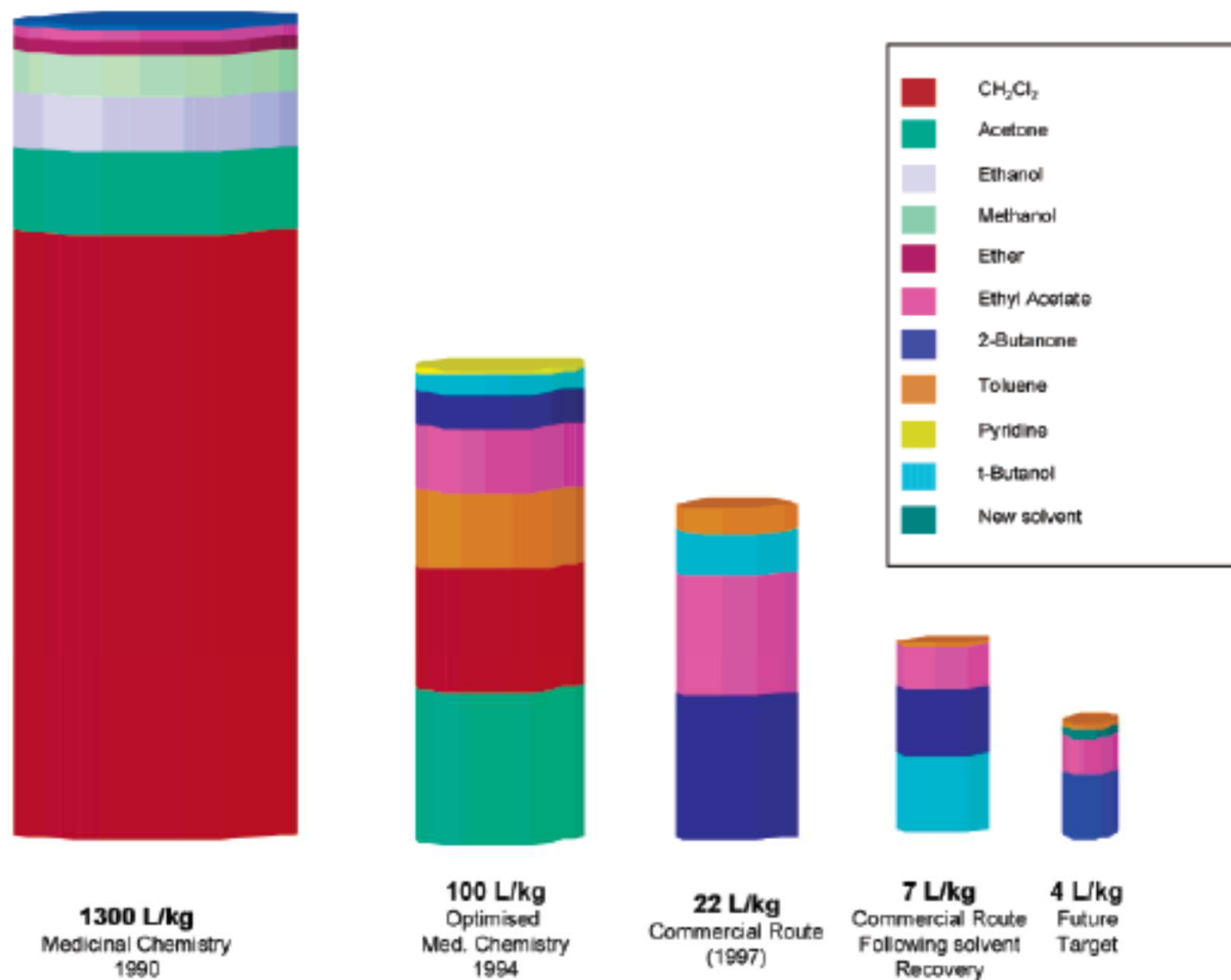
CYCLISATION FINALE



Le produit ouvert est mis en solution dans le $t\text{BuOH}$ (à forte concentration 3,75l/kg)

- produit isolé par simple filtration, avec une qualité clinique et un rendement de 92%
- le produit peut alors être salifié en présence d'acide citrique dans la 2-butanone

Direction de la Technologie



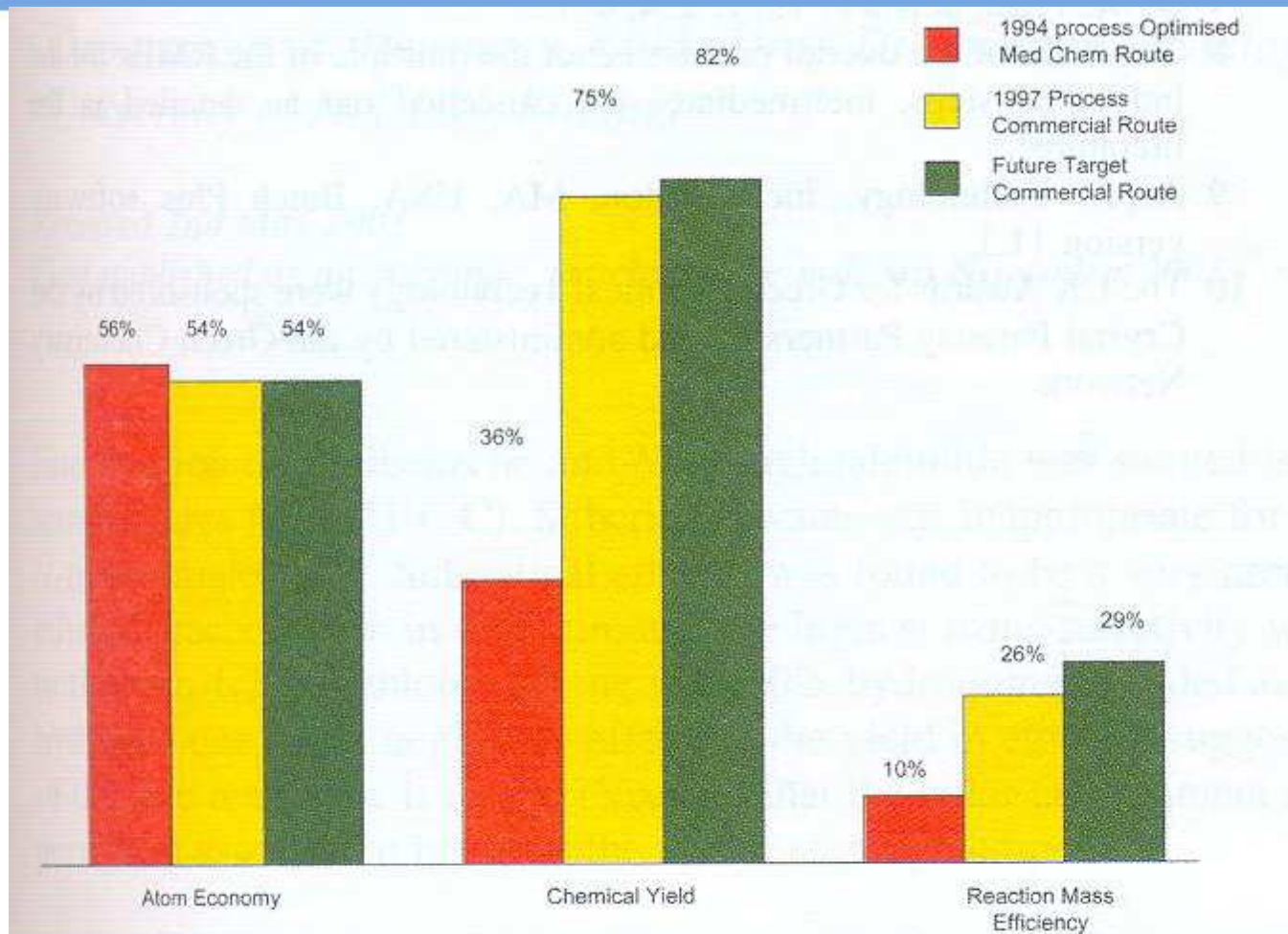


Fig. 2 Atom economy, chemical yield and RME at various time points in the sildenafil citrate process.

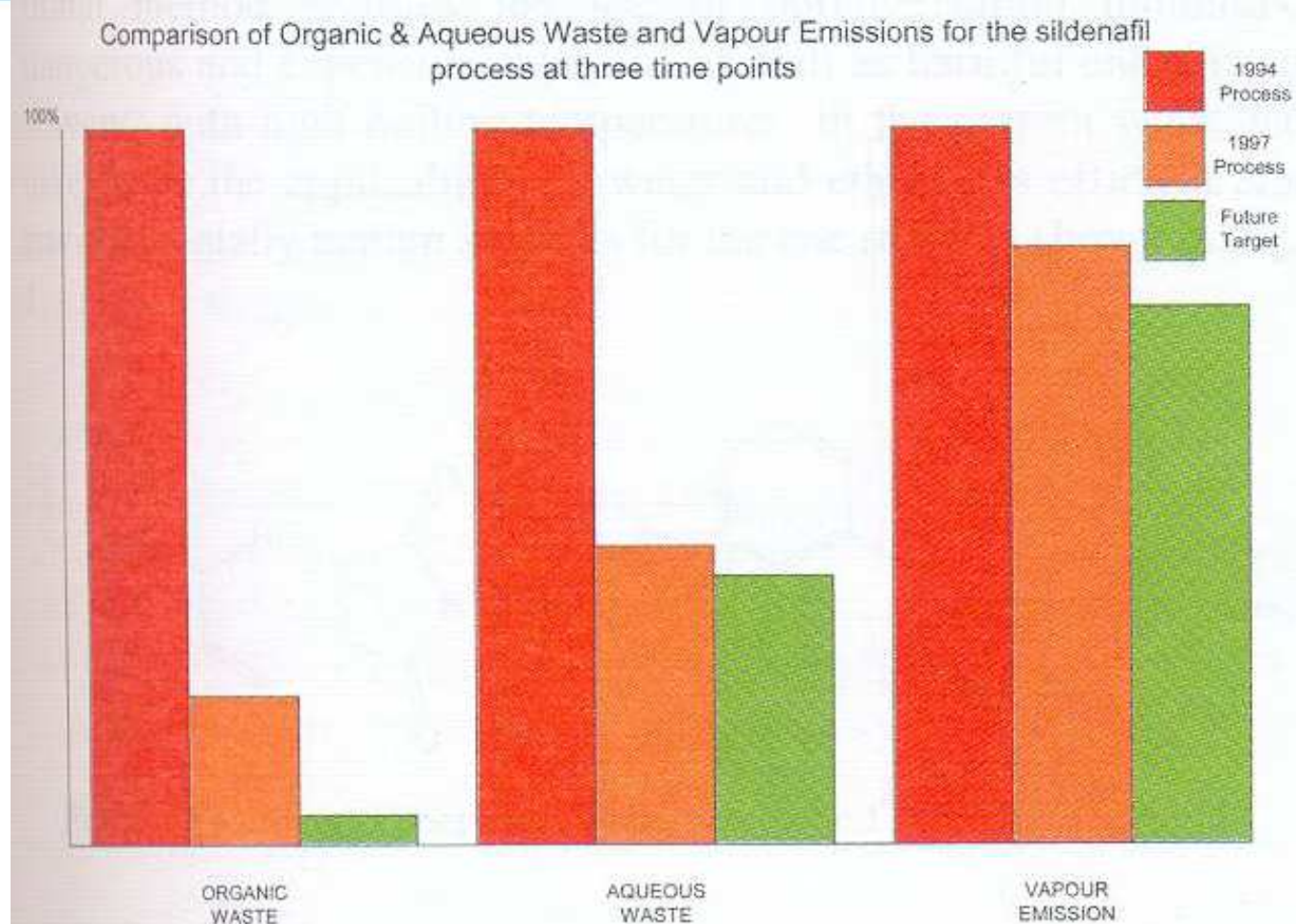


Fig. 3 Comparison of organic and aqueous waste and vapour emissions for the sildenafil citrate process at three time points.

CONCLUSION

- Rendement : 9 → 75%
- Synthèse linéaire → convergente
- 11 stades isolés → 7 stades isolés
- Suppression des chromatographies
- Procédé robuste avec contrôle de la qualité
- Amélioration notable de la sécurité
- Diminution de l'impact environnemental