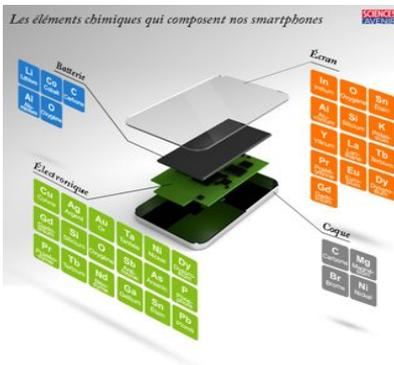
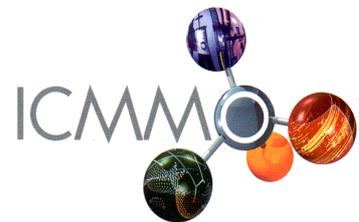


Vers une chimie plus éco-compatible

Marie-Christine Scherrmann
ICMMO, équipe CP3A
Université Paris-Sud
marie-christine.scherrmann@u-psud.fr



Au cours du 20^{ème} siècle:
Augmentation de l'espérance
de vie d'environ 60%
Augmentation de la population
mondiale de 1,6 à 6 milliards
d'individus (7 milliards en
2011).





Matières premières



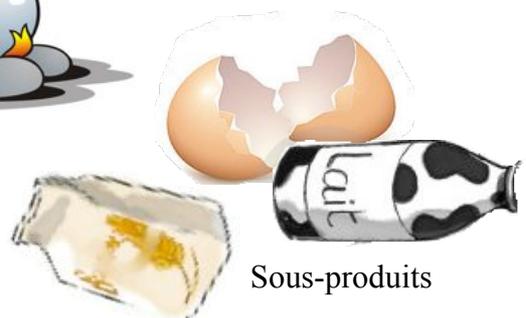
Emissions



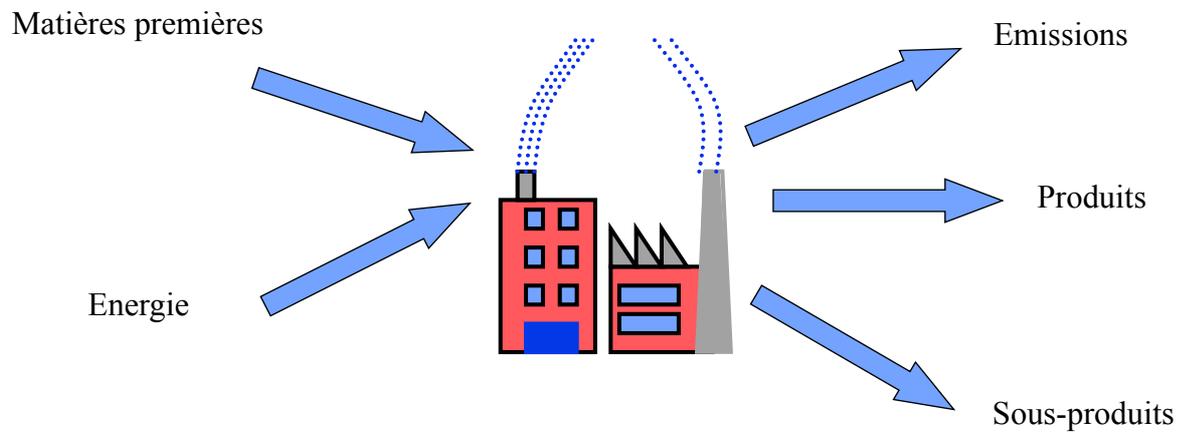
Energie



Produit

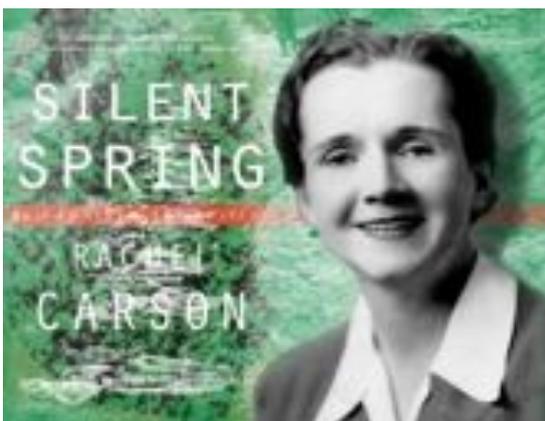


Sous-produits



Impact environnemental ?

La prise de conscience de l'impact des activités humaines sur l'environnement.



1962 : Printemps silencieux

Rachel Carson (1907-1964) : zoologiste et biologiste américaine

Reçut à titre posthume la médaille présidentielle de la Liberté (une des plus hautes décorations civile des États-Unis.).



Remédiation environnementale



- 1987 Commission Mondiale sur l'Environnement et le Développement (« commission Brundtland »)
- 1972 Sommet des Nations Unies sur l'Homme et l'Environnement (Stockholm)
- 1970 Nixon : Agence de protection de l'environnement
- 1969 Loi nationale sur l'environnement (EU)
- 1962 Rachel Carson Printemps silencieux



Gro Harlem Brundtland

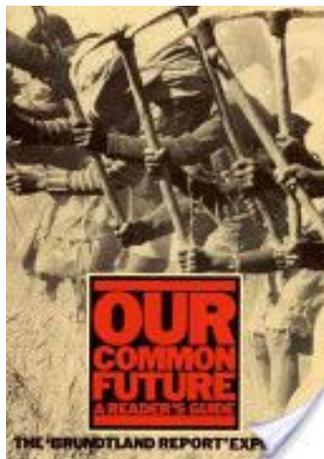
Femme politique norvégienne

Ministre d'État du Royaume de Norvège (3 fois entre 1981 et 1996).
Directrice de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) de 1998 à 2003.

Préside la rédaction du rapport « Notre avenir à tous », dit rapport Brundtland.



Ce rapport pose la définition du principe du développement durable



“Capacité des générations présentes à satisfaire leurs besoins sans compromettre l'aptitude des générations futures à couvrir leurs propres besoins”

3 E

socialement Equitable
Ecologiquement durable
Economiquement viable

3 P

People
Planet
Profit

**Remédiation
environnementale**



- 1987 Commission Mondiale sur l'Environnement et le Développement (« commission Bruntland »)
- 1972 Sommet des Nations Unies sur l'Homme et l'Environnement (Stockholm)
- 1970 Nixon : Agence de protection de l'environnement
- 1969 Loi nationale sur l'environnement (EU)
- 1962 Rachel Carson Printemps silencieux



**Remédiation
environnementale**



Prévention

- 1999 Premier journal scientifique dédié
- 1998 12 Principes de la chimie verte (Anastas et Warner)
- 1994 Agence européenne pour l'environnement (AEE)
- 1993 European Communities Chemistry Council (ECCC) "Chemistry for a Clean World"
- 1990 loi de prévention de la pollution (EU)
- 1987 Commission Mondiale sur l'Environnement et le Développement (« commission Bruntland »)
- 1972 Sommet des Nations Unies sur l'Homme et l'Environnement (Stockholm)
- 1970 Nixon : Agence de protection de l'environnement
- 1969 Loi nationale sur l'environnement (EU)
- 1962 Rachel Carson Printemps silencieux



Prévention Economie d'atomes Synthèses chimiques moins nocives

Conception de produits chimiques plus sûrs

Réduction des solvants et auxiliaires

Amélioration du rendement énergétique

Réduction de la quantité de produits dérivés

Utiliser des matières premières renouvelables

12 principes (Anastas et Warner)



1998

Minimiser les risques d'accidents

Utiliser des catalyseurs plutôt que des réactifs stoechiométrique

Concevoir des produits dégradables

Analyser en temps réel pour éviter la pollution



Green Chemistry Chimie éco-compatible

but : concevoir des produits et des procédés chimiques en vue de

- réduire les besoins en matières premières non renouvelables
- éliminer l'utilisation ou la synthèse de substances dangereuses
- minimiser la production de rejets et déchets
- minimiser la dépense énergétique

Matières premières

NON RENOUVELABLES

ENERGÉTIQUES

Charbon, pétrole, gaz, uranium...



MÉTALLIQUE

Aluminium, fer, or, argent, platine...



MINÉRALES

Sable, gravier, argiles, ardoise...



CHIMIQUES

Pétrole, calcaire, sels...



Source : Bundesanstalt für Geowissenschaften und Rohstoffe

Utilisation de matières premières renouvelables

RENOUVELABLES

VÉGÉTALES

Céréales, bois, caoutchouc, coton, algues...



ANIMALES

Lait, viande, laine, peaux, crustacés, poissons...

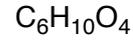
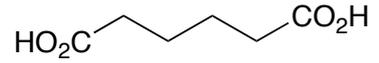


BIOMASSE

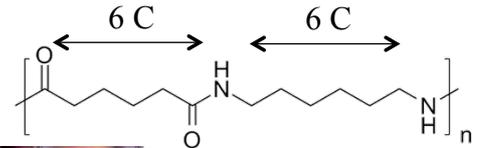
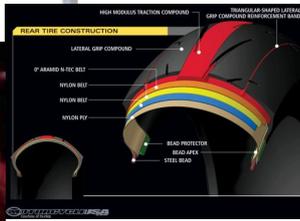
« La fraction biodégradable des produits, des déchets et des résidus d'origine biologique provenant de l'agriculture (y compris les substances végétales et animales), de la sylviculture et des industries connexes, y compris la pêche et l'aquaculture, ainsi que la fraction biodégradable des déchets industriels et municipaux ».

[directive 2009/28/CE]

exemple : acide adipique précurseur du nylon 66

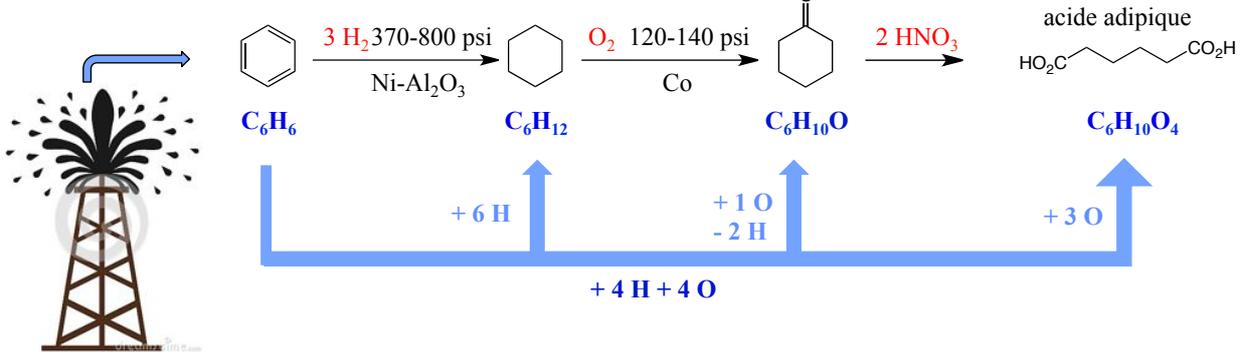


demande mondiale : 2,3 millions de tonnes (2012); croissance à 3-5% par an

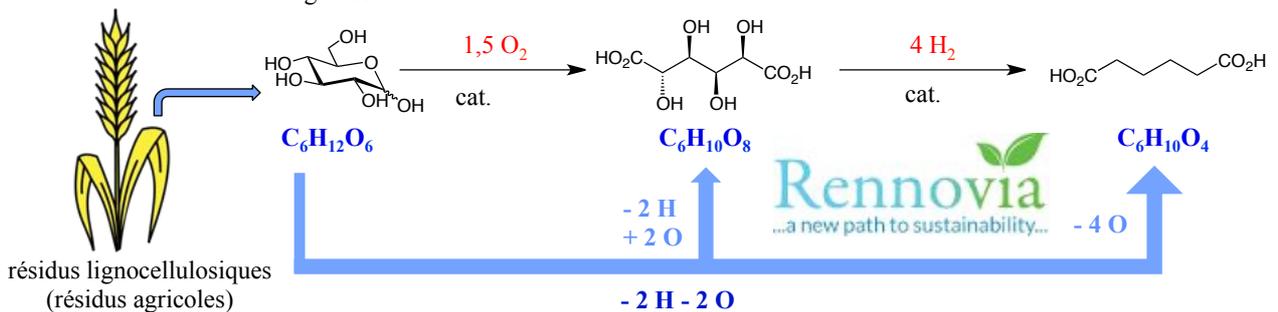


SENSIBILISANT, MUTAGÈNE, CANCÉROGÈNE, REPROTOXIQUE

benzène



D-glucose

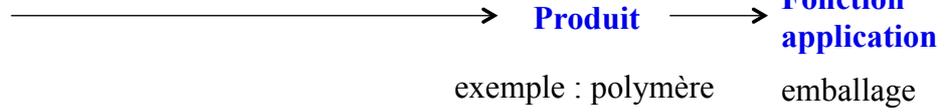


résidus lignocellulosiques (résidus agricoles)

Approche structurale



procédé chimique

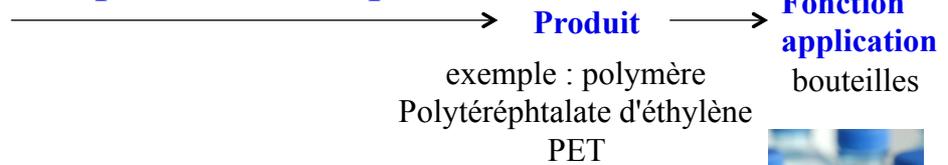


nouveau procédé chimique

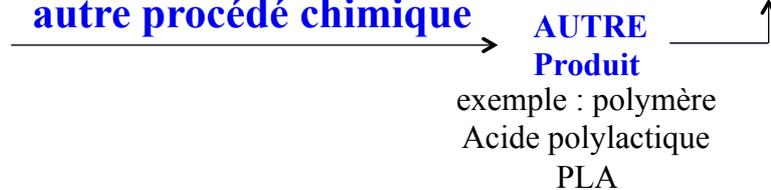
Approche fonctionnelle



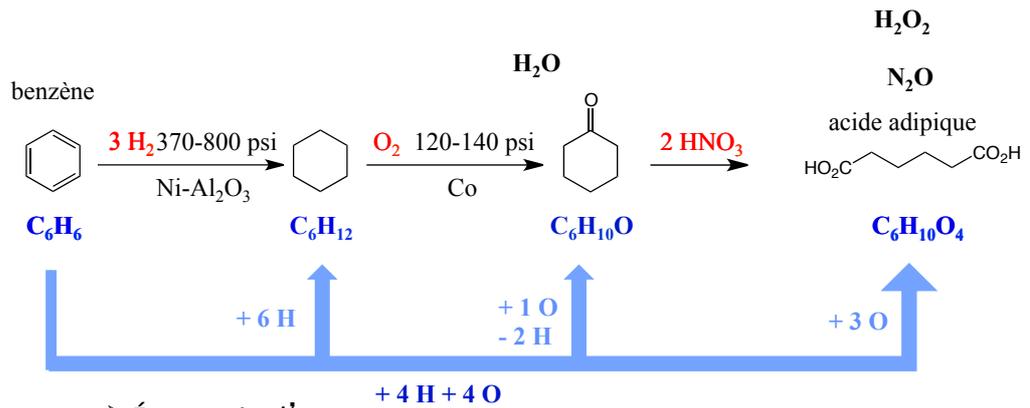
procédé chimique



autre procédé chimique



L'économie d'atomes

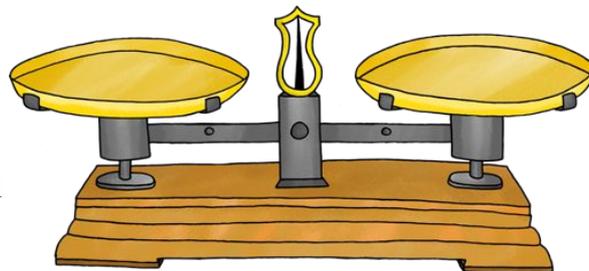


➤ Économie d'atomes :

$$EA = [M_{\text{produit}} / \sum(M_{\text{réactifs et substrat}})] = 146,14 / 242,18 = 60,3\%$$

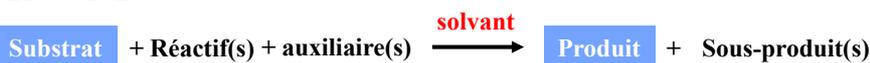
Mesure le pourcentage **théorique** d'incorporation en masse des atomes des substrats et réactifs dans le produit final.

$$\begin{array}{r} 78,11 \\ 3 \cdot 2,02 \\ 32,00 \\ 2 \cdot 63,01 \\ \hline 242,18 \text{ g/mol} \end{array}$$



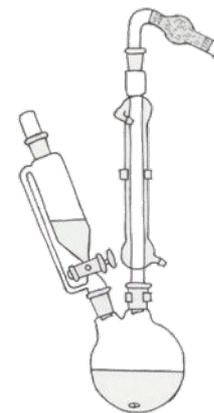
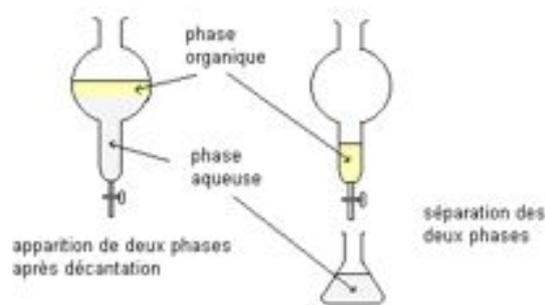
$$\begin{array}{r} 146,14 \\ 18,02 \\ 34,01 \\ 44,01 \\ \hline 242,18 \text{ g/mol} \end{array}$$

Réaction Le facteur environnemental /intensité de masse



Traitement

Neutralisation, extraction...



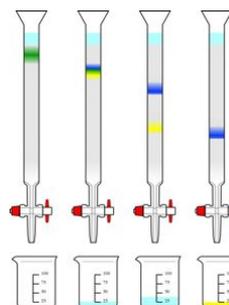
Purification

Distillation, cristallisation, chromatographie...

$$MI = \frac{\text{masse totale utilisée dans le procédé}}{\text{masse du produit}}$$

$$MI = MI_r + MI_t + MI_p$$

$$E = MI - 1 \quad E = \frac{\text{masse de déchets}}{\text{masse du produit}}$$



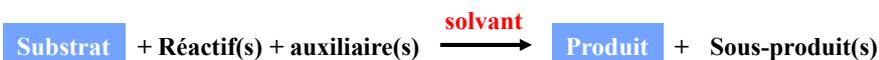
Pour une chromatographie
300 < MI < 1000

Sheldon R. A. *Chemtech* 1994 March 38.

$$EA = [M_{\text{produit}} / \Sigma(M_{\text{réactifs et substrats}})] \times 100$$

Mesure le pourcentage théorique d'incorporation des atomes des substrats et réactifs dans le produit final.

Réaction



Traitement

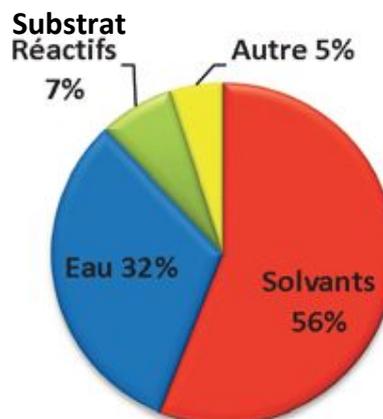
Neutralisation, extraction, ...

Purification

Distillation, cristallisation, chromatographie...

$$MI = \frac{\text{masse totale utilisée dans le procédé}}{\text{masse du produit}}$$

$$MI = MI_r + MI_t + MI_p$$

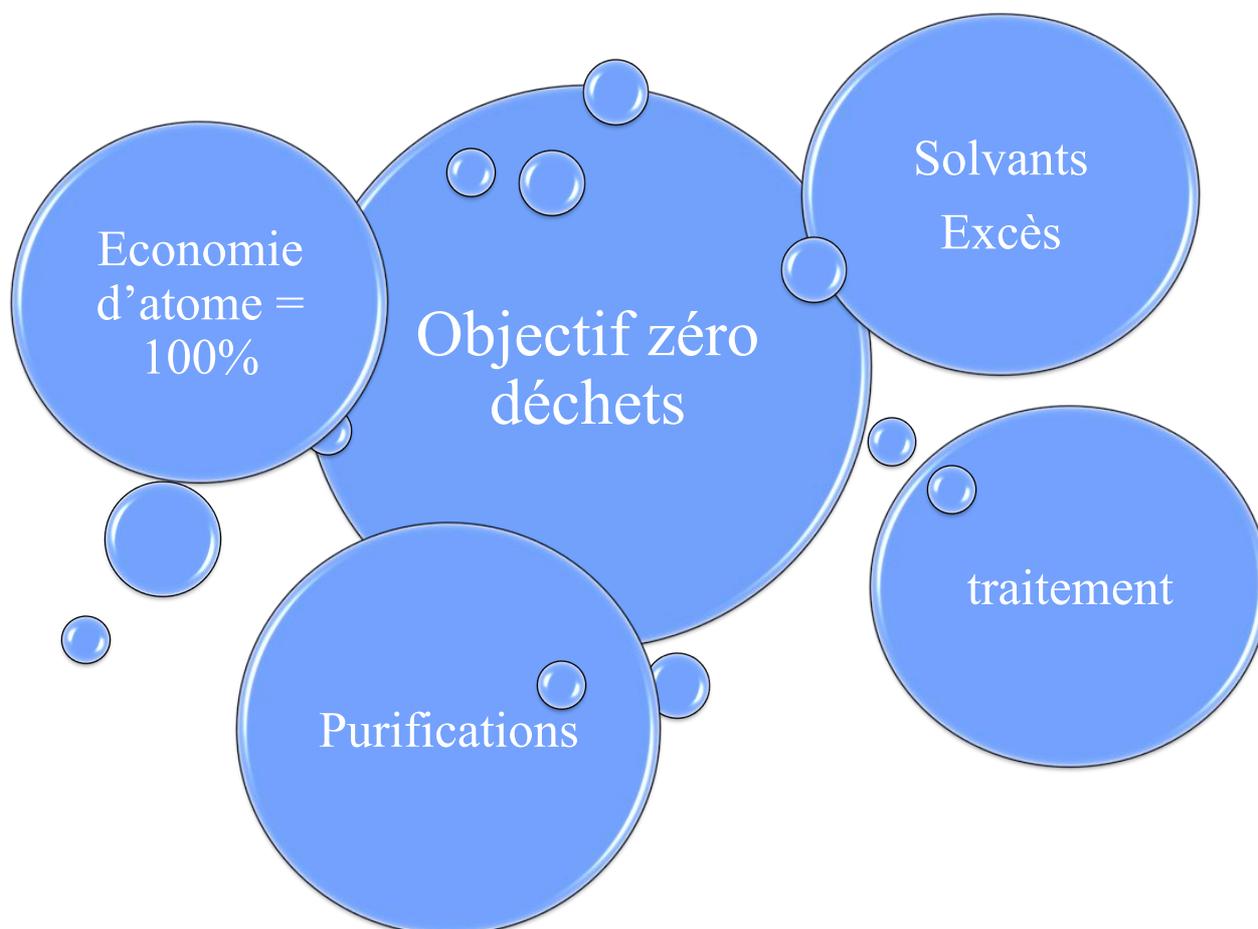


Composition en masse des matières utilisées pour la production d'un principe actif dans l'industrie pharmaceutique

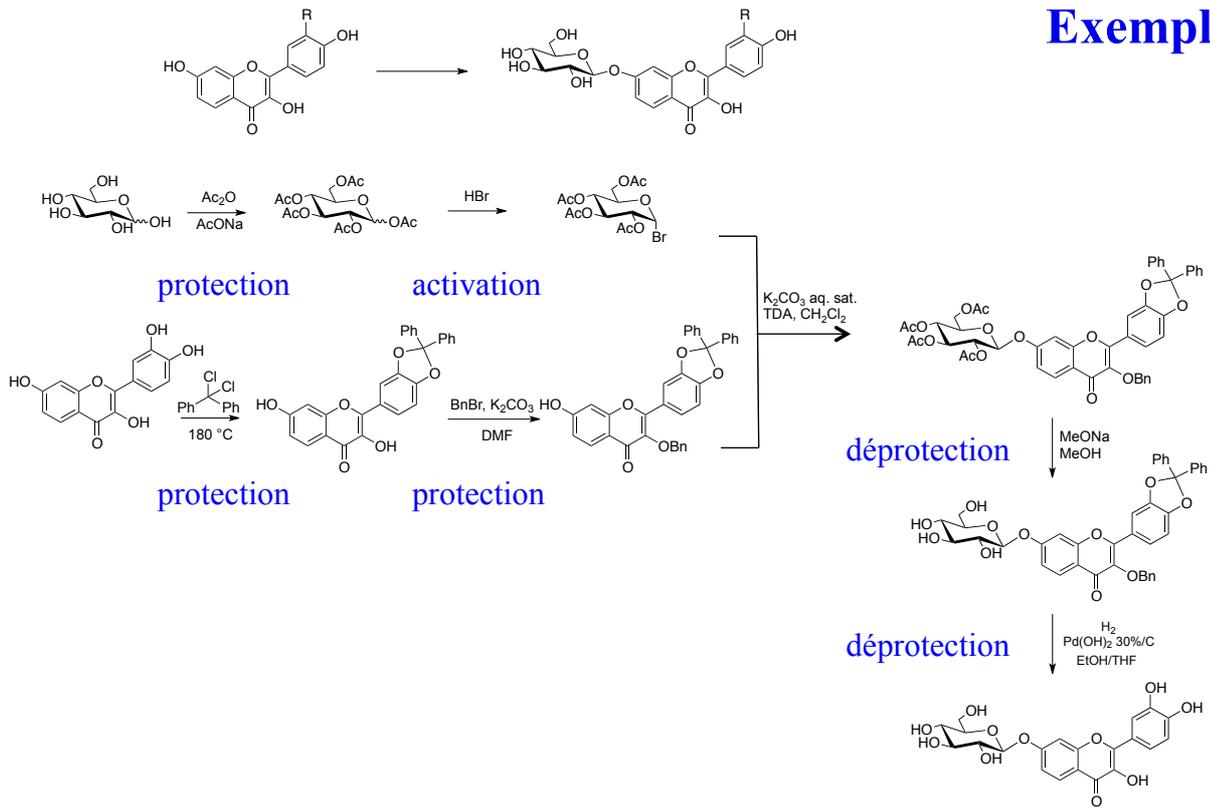
R.K. Henderson, et al *Green Chem.* **2011**, *13*, 854-862.

Augé J., Scherrmann M.-C. *New J. Chem.* **2012**, *36*, 1091-1098.

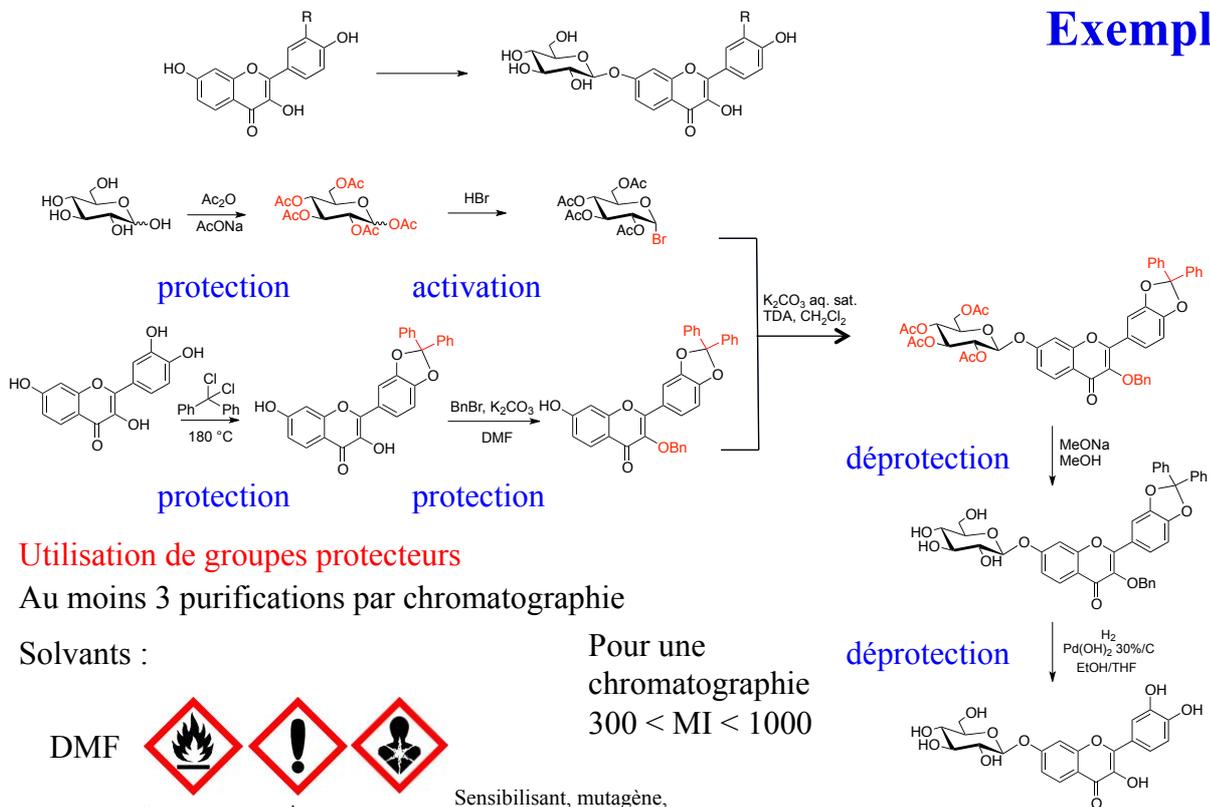
F. Pessel, J. Augé, I. Billault, M.-C. Scherrmann, *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 2351-2357.



Exemple



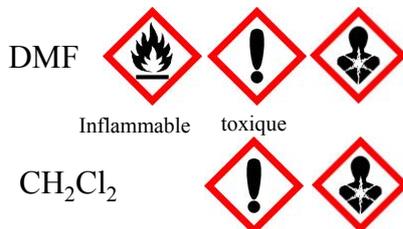
Exemple



Utilisation de groupes protecteurs

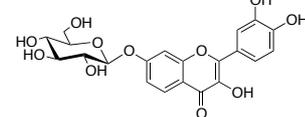
Au moins 3 purifications par chromatographie

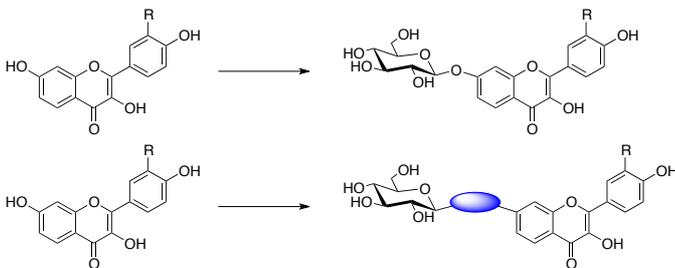
Solvants :



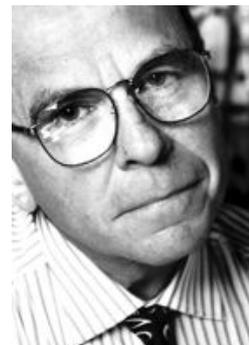
Pour une chromatographie
300 < MI < 1000

déprotection





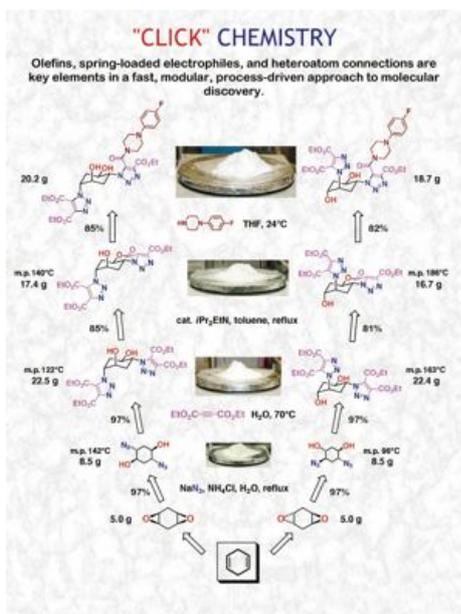
Exemple



Barry Sharpless



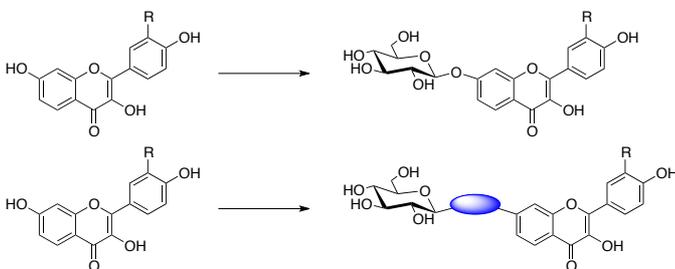
Prix Nobel 2001



Chimie « click »

Réactions thermodynamiquement favorisées, à haut rendement, stéréospécifiques.

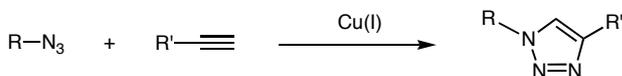
Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2001, 40, 2004



Exemple



Isabelle Billault



Economie d'atome

$$AE = \frac{M \text{ du produit}}{\sum M \text{ des produits}} = 100\%$$

Compatible avec pratiquement tous les solvants

Haut rendement



Freddy Pessel

Un problème : contamination des produits par le cuivre

C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 3057-3064

V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, 41, 2596-2599.



- Polyethylene glycol (PEG)
- Polyethylene oxide (PEO)
- Polyoxyethylene (POE)
- Carbowax



Raphael Turgis



PEG 400 $n = 8 \pm 1$
 PEG 2000 $n = 47 \pm 10$
 PEG 6000 $n = 140 \pm 24$

$300 < M_w < 20\,000$

$M < 1000$ liquides visqueux incolores

$M > 1000$: solide ($60^\circ\text{C} < P_f < 80^\circ\text{C}$)



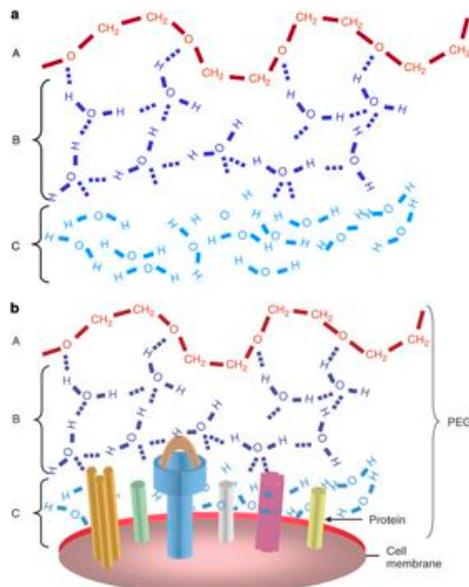
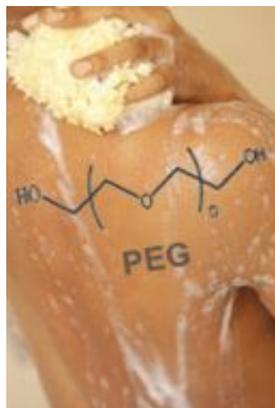
Soluble dans CH_2Cl_2 , MeOH, Acétone,... H_2O

Insoluble dans Et_2O , *i*-PrOH, ...

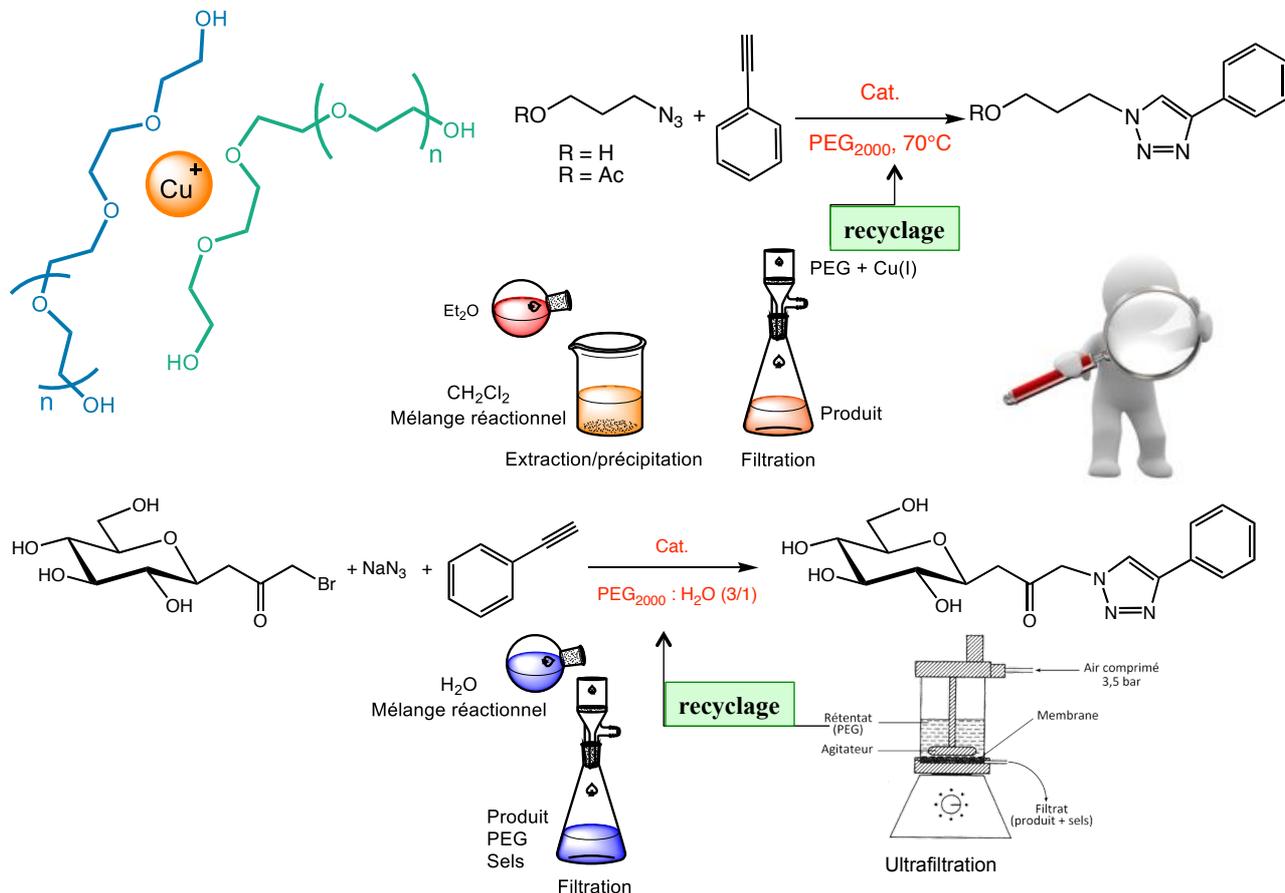
R. Turgis, I. Billault, S. Acherar, J. Augé, M.-C. Scherrmann, *Green Chem.* **2013**, *15*, 1016-1029



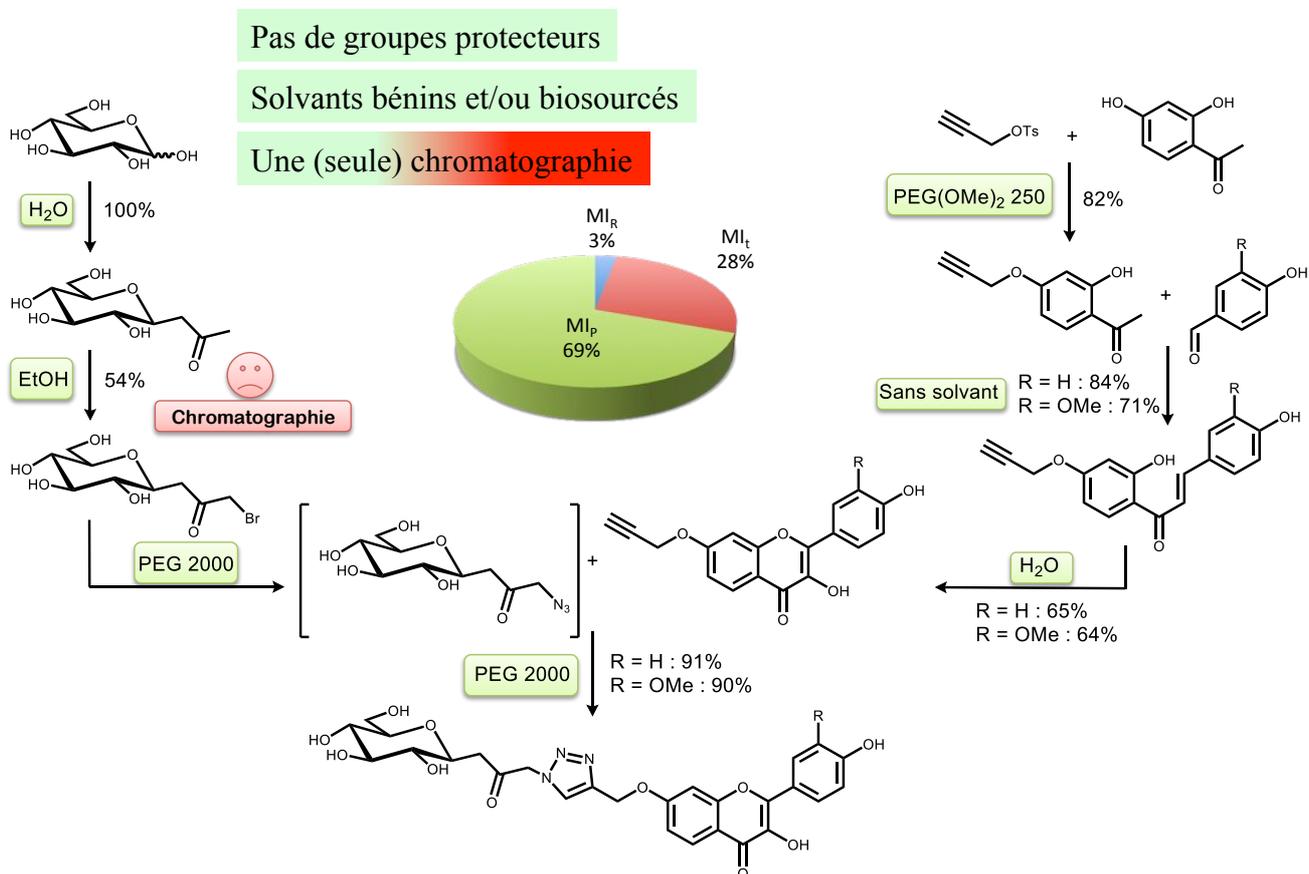
PEG solvant éco-compatible



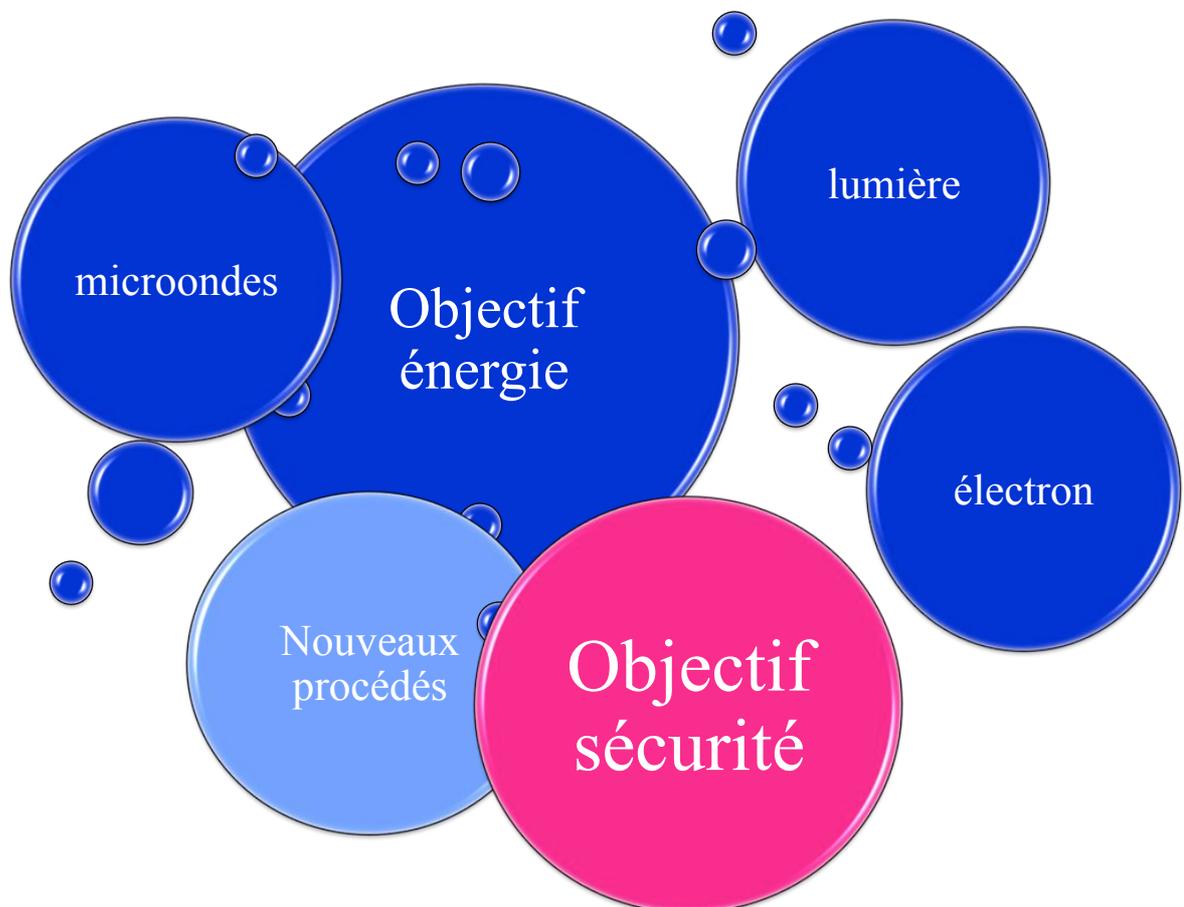
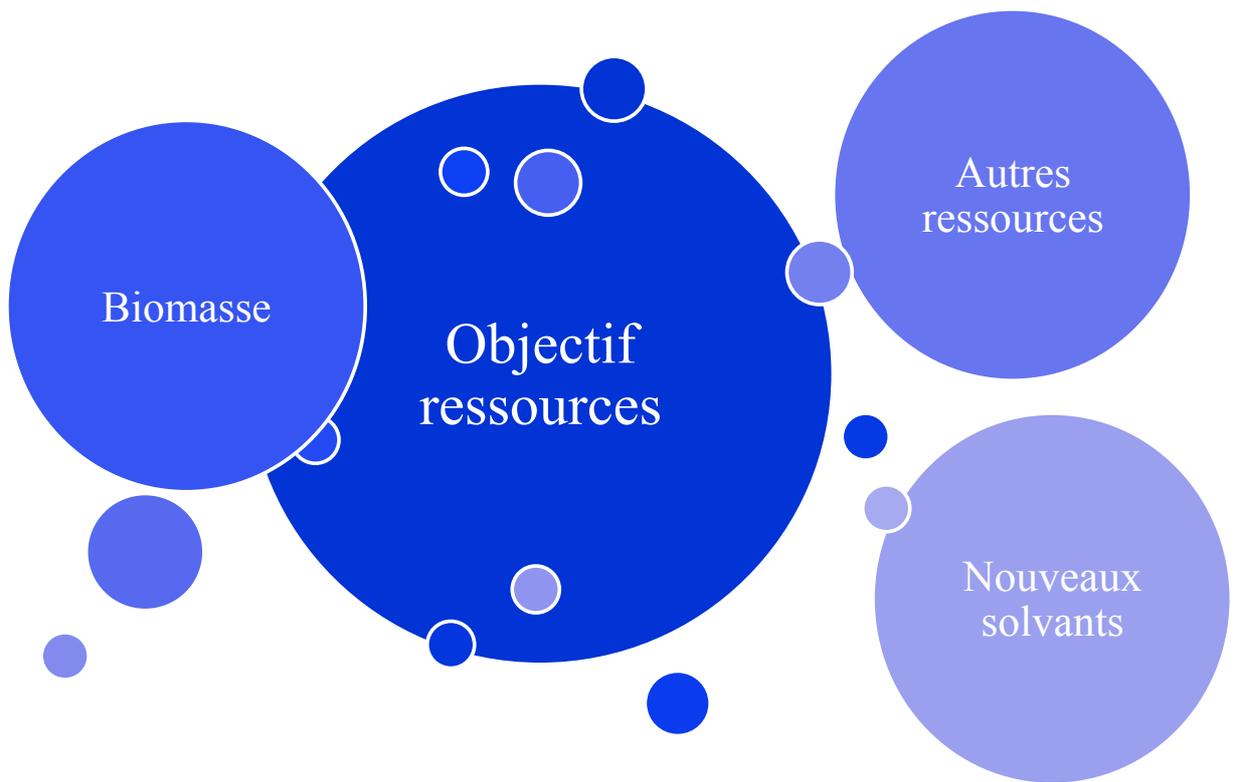
T. Hauet, M. Eugene *Kidney International* (2008) **74**, 998-1003



I. Billault, F. Pessel, A. Petit, R. Turgis, M.-C. Scherrmann, *New J. Chem.*, **2015**, 393, 1986-1995.



F. Pessel, I. Billault, M.-C. Scherrmann, *Green Chem.*, **2016**, 18, 5558-5568.

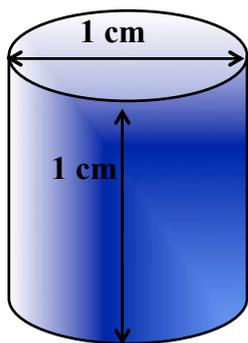


Transfert de chaleur



Transfert de chaleur

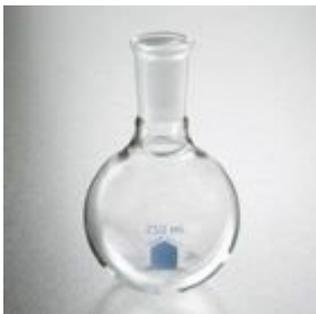
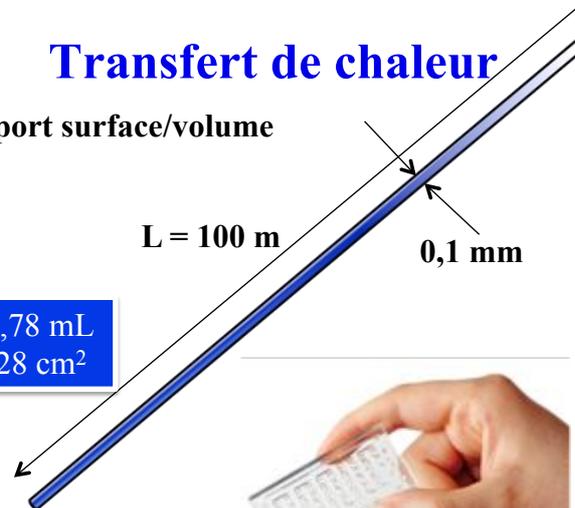
Le transfert de chaleur est proportionnel au rapport surface/volume



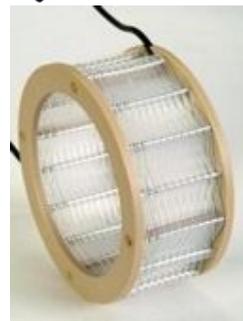
$V = 0,78 \text{ mL}$
 $S = 6,28 \text{ cm}^2$

$V = 0,78 \text{ mL}$
 $S = 628 \text{ cm}^2$

S X 100



ballon de 250 mL
0,7 cm²/mL



réacteur serpentin de 10 mL (id 1 mm, L = 12,7 m)
40 cm²/mL



Procédés traditionnels

Laboratoire (recherche)



0,005 - 2 L

Pilote (développement)



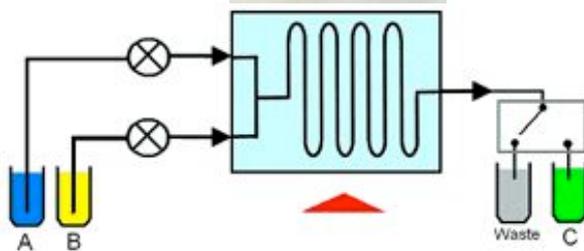
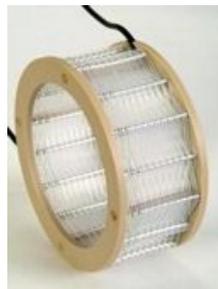
15 - 250 L

Production

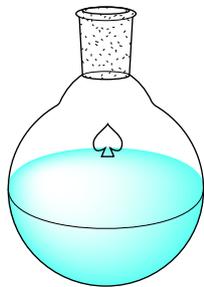


100 - 21 000 L

Echelle = volume

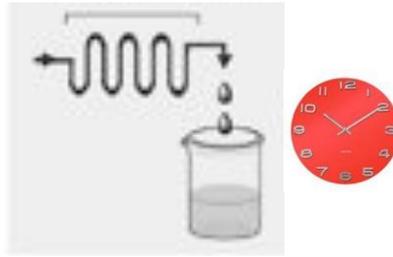


microréacteurs & flux continu

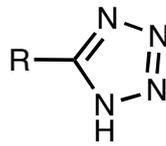
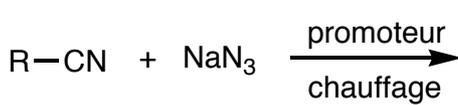
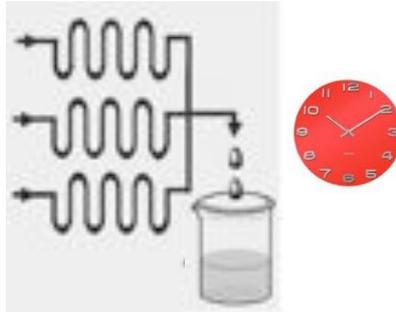


Echelle = volume

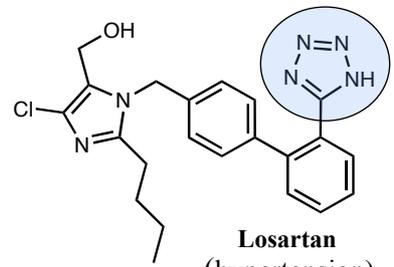
Echelle = temps



Echelle = temps*nombre



tétrazole

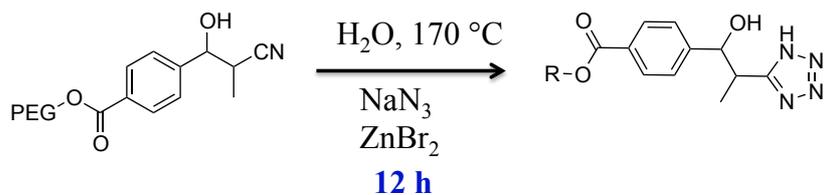


Losartan
(hypertension)

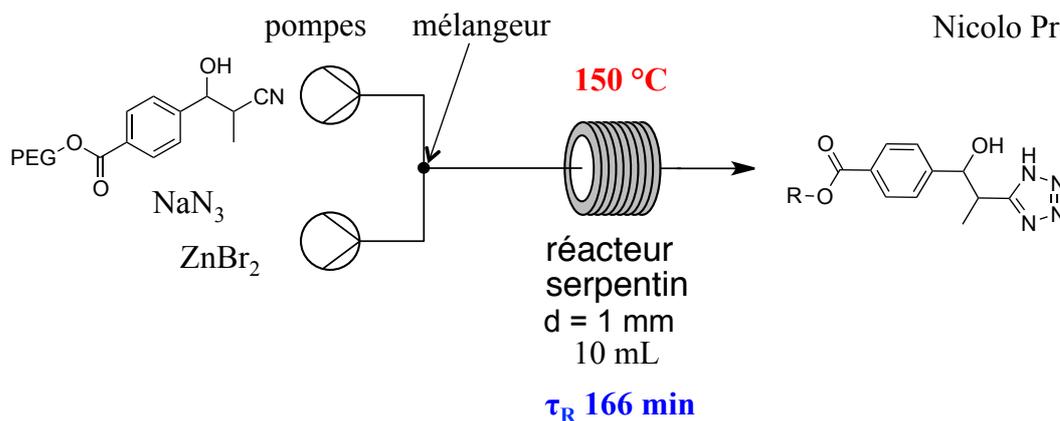
NaN_3

DANGERS CHIMIQUES : Peut exploser après échauffement au-dessus du point de fusion, spécialement lors de chauffage rapide, en provoquant des risques d'incendie et d'explosion. La solution dans l'eau est une base faible. Réagit avec le cuivre, le plomb, l'argent, le mercure et le disulfure de carbone pour former des composés particulièrement sensibles aux chocs. Réagit avec les acides, en formant l'acide azothydrique toxique et explosif.



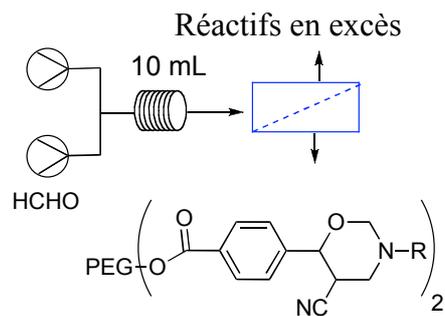
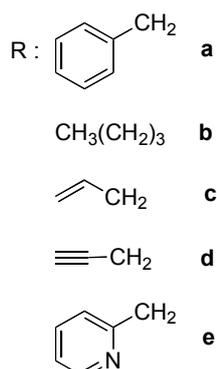
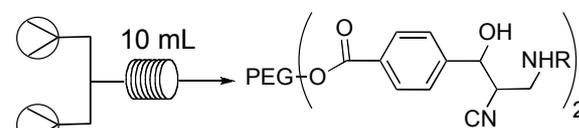
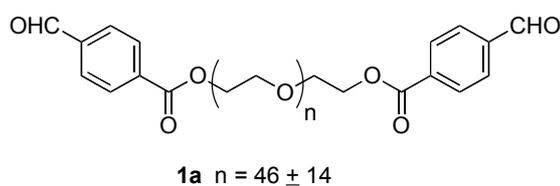
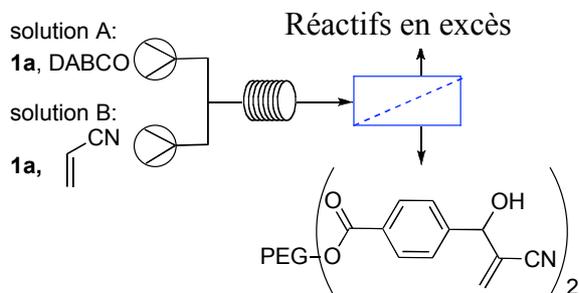


Nico Prosa



N. Prosa, R. Turgis, R. Piccardi, M-C. Scherrmann, *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, 2188-2200.
 N. Prosa, M-C. Scherrmann, D. Merlet, J. Farjon, *J. Magn. Reson.*, **237**, **2013**, 63-72

Synthèses multiétapes : 1,3-oxazines



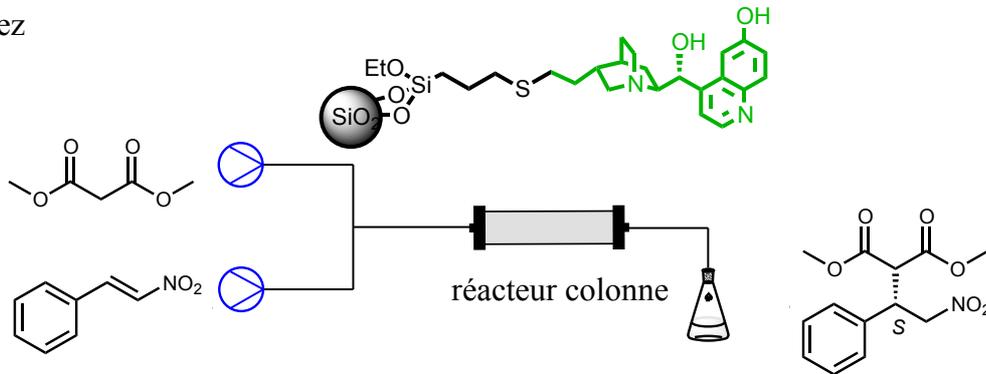
N. Prosa, R. Turgis, R. Piccardi, M-C. Scherrmann, *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, 2188-2200.
 N. Prosa, M-C. Scherrmann, D. Merlet, J. Farjon, *J. Magn. Reson.*, **237**, **2013**, 63-72



Remy Launez

Organocatalyse en flux

alkaloïde issu de l'espèce végétale *Cinchona*



Solvant = 2-MeTHF

Résidus de maïs et canne à sucre

Conversion : 90-97%
ee% : 85%

TON : Turn Over Number
(nombre de moles de substrat transformées/mole de catalyseur)
TOF : Turn Over Frequency (productivité)

X 2

TON = 70
TOF = 0,36h⁻¹

X 5

TON = 14
TOF = 0,175 h⁻¹

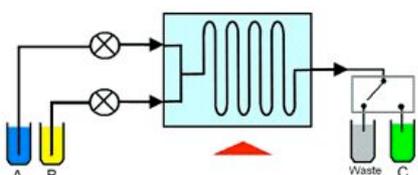
I. Billault, R. Launez and M.-C. Scherrmann, *RSC Adv.*, 2015, 5, 29386–29390.

Procédés intensifiés

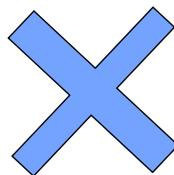
**Laboratoire
(recherche)**



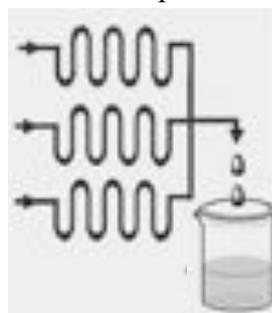
réacteur intensif
optimisé au
laboratoire
micro - milli-Litre



**Pilote
(développement)**



Echelle = temps*nombre



Production



réacteurs identiques
en parallèle pour
assurer la
production





Equipe Chimie Peptidomimétique, Photochimie, et Procédés Alternatifs



À quoi tu
penses ?

TOUT EST CHIMIE

je pense à
ces milliards d'atomes
qui se sont assemblés
en millions de molécules
pour former une
boule de
glace à la
framboise.
et tout ça
pour en
arriver là...

