

## Description du cours

Le cours détaille les douze principes de la chimie verte. Il aborde des exemples de réactions respectant ces principes. Des exemples récents seront choisis de la littérature afin de mettre en évidence les avancées dans le domaine. Le cours mettra particulièrement l'accent sur la chimie organique en milieu aqueux et sur les catalyseurs compatibles avec les exigences environnementales. Un objectif important du cours est également d'apprendre à l'étudiant à développer un sens critique en chimie et en chimie verte dans un contexte d'amélioration des conditions réactionnelles en chimie de synthèse et en catalyse.

- Notions de base
- Acteurs principaux
- Règles et métriques
- Exemples industriels concrets
- Stratégie de synthèse dans le cadre de la chimie verte
- Solvants
- Catalyse
- Techniques de synthèse alternatives : micro-ondes, photochimie, électrochimie
- Défis et perspectives

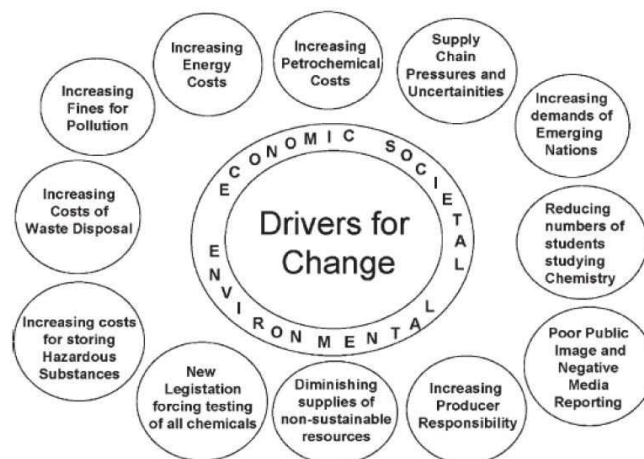
## Green chemistry

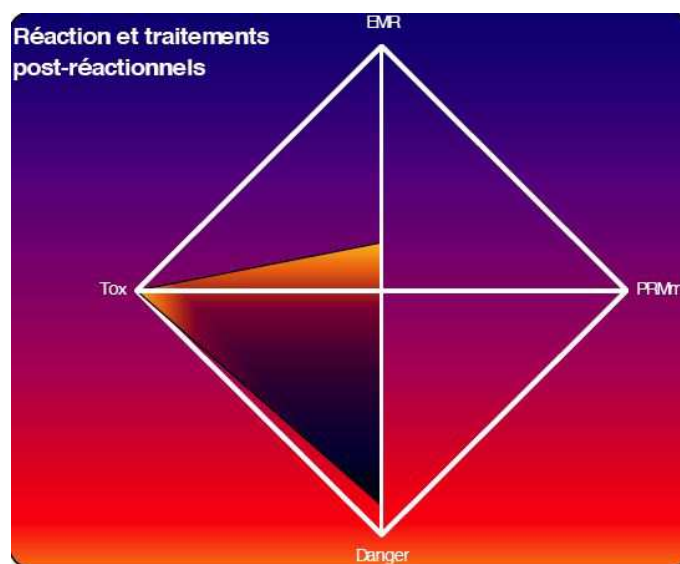
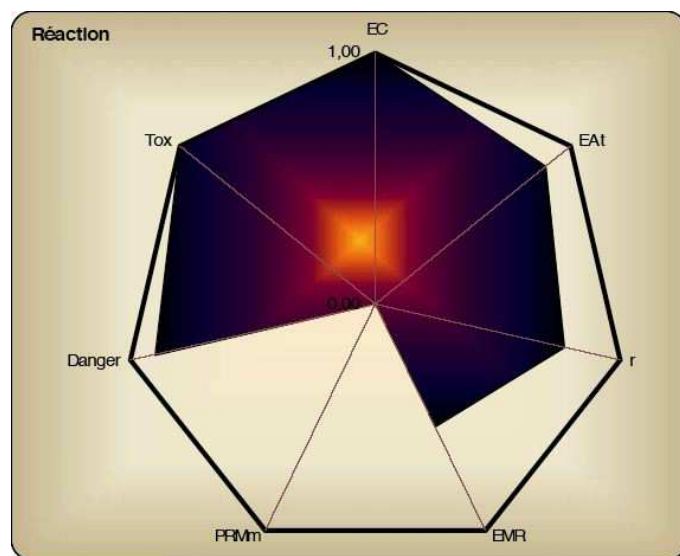
- The goal of this course: *critical* thinking
- What is Green Chemistry?
  - A new trend/movement/intent/etc. (1992)
  - An inquiry, a standard and a priority
  - Green chemistry vs. sustainable development
- Drivers behind Green Chemistry?
  - Social pressure
    - Loss of biological species on land and in water
    - Downstream pollution of fresh and marine waters from unsustainable agricultural practices
    - The introduction of persistent organic pollutants into the ecosystem
    - Global heating
    - But: some people/governments still in denial
  - Regulation
    - Risk = Hazard x Exposure: focus moved from "reduce exposure" to "reduce hazard"
    - Increasing costs of litigation
  - Economics

## Acteurs clés

- Green Chemistry : facteur d'impact 2018 = 9,4 (2009 = 4.54) (RSC)
- ChemSusChem : facteur d'impact 2018 = 7,8 (Wiley)
- Nouveau journal : ACS Sustainable Chemistry & Engineering : facteur d'impact 2018 = 6,97 (ACS)
- Au Canada : GreenCentre Canada
- Au Québec : Centre en chimie verte et catalyse (FQRNT)
- Au États-Unis : – US EPA (Environmental Protection Agency)  
avec Presidential Green Chemistry Challenge,  
– Green Chemistry Institute (partie de l'ACS)
- En Europe : AEPC (Agence Européenne des Produits Chimiques), législation REACH

## Green Chemistry





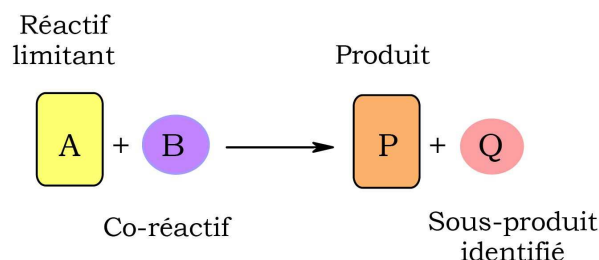
### Principe de la chimie verte

Les douze principes de la chimie verte s'énoncent comme suit :

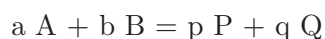
1. La prévention de la pollution à la source en évitant la production de résidus.
2. L'économie d'atomes et d'étapes qui permet de réaliser, à moindre coût, l'incorporation de fonctionnalités dans les produits recherchés tout en limitant les problèmes de séparation et de purification.
3. La conception de synthèses moins dangereuses grâce à l'utilisation de conditions douces et la préparation de produits peu ou pas toxiques pour l'homme et l'environnement.
4. La conception de produits chimiques moins toxiques avec la mise au point de molécules plus sélectives et non toxiques impliquant des progrès dans les domaines de la formulation et de la vectorisation des principes actifs et des études toxicologiques à l'échelle cellulaire et au niveau de l'organisme.
5. La recherche d'alternatives aux solvants polluants et aux auxiliaires de synthèse.
6. La limitation des dépenses énergétiques avec la mise au point de nouveaux matériaux pour le stockage de l'énergie et la recherche de nouvelles sources d'énergie à faible teneur en carbone.
7. L'utilisation de ressources renouvelables à la place des produits fossiles. Les analyses économiques montrent que les produits issus de la biomasse représentent 5 % des ventes globales de produits chimiques et pourraient atteindre 10 à 20 % en 2010. Plus de 75% de l'industrie chimique globale aurait alors pour origine des ressources renouvelables.
8. La réduction du nombre de dérivés en minimisant l'utilisation de groupes protecteurs ou auxiliaires.
9. L'utilisation des procédés catalytiques de préférence aux procédés stœchiométriques avec la recherche de nouveaux réactifs plus efficaces et minimisant les risques en terme de manipulation et de toxicité. La modélisation des mécanismes par les méthodes de la chimie théorique doit permettre d'identifier les systèmes les plus efficaces à mettre en œuvre (incluant de nouveaux catalyseurs chimiques, enzymatiques et/ou microbiologiques).
10. La conception des produits en vue de leur dégradation finale dans des conditions naturelles ou forcées de manière à minimiser l'incidence sur l'environnement.
11. La mise au point des méthodologies d'analyses en temps réel pour prévenir la pollution, en contrôlant le suivi des réactions chimiques. Le maintien de la qualité de l'environnement implique une capacité à détecter et si possible à quantifier, la présence d'agents chimiques et biologiques réputés toxiques à l'état de traces (échantillonnage, traitement et séparation, détection, quantification).
12. Le développement d'une chimie fondamentalement plus sûre pour prévenir les accidents, explosions, incendies et émissions de composés dangereux.

## Description des paramètres

L'équation de réaction est au centre de tous les calculs qui suivent. Nous distinguerons néanmoins deux types de paramètres : ceux issus de paramètres théoriques (masses molaires, nombre d'atomes) de ceux issus de valeurs expérimentales (masses, volumes, etc.).



Soit la réaction :



A est le réactif limitant, B le co-réactif, P le produit principal et Q un sous-produit. a, b, p et q sont les nombres stœchiométriques correspondants. On note C le catalyseur, Si les solvants utilisés pour la synthèse,  $S_{PRi}$  et  $R_{PRi}$  les solvants et réactifs<sup>1</sup> utilisés pour les traitements post-réactionnels (PR), c'est-à-dire extraction, lavage, neutralisation, séchage, purification etc. On note D, l'ensemble des déchets dont on ne connaît pas la nature, essentiellement des produits parasites formés lors de la réaction ainsi que la quantité résiduelle de A ou de B n'ayant pas réagi.

La conservation de la masse lors de la réaction se traduit par :  
 $m(A) + m(B) = m(P) + m(Q) + m(D)$ .

à quoi on doit rajouter, pour le traitement réactionnel, le catalyseur et les solvants :

$$m(C) + \sum_i m(S)_i$$

et pour le traitement post-réactionnel :

$$\sum_i m(S_{PR})_i + \sum_i m(R_{PR})_i$$

La masse totale utilisée pour la synthèse est donc :

$$m_{\text{totale}} = \sum_i (m_{\text{réactif}})_i + m(C) + \sum_i m(S)_i + \sum_i m(S_{PR})_i + \sum_i m(R_{PR})_i$$

---

1. comme les desséchants de type  $\text{Na}_2\text{SO}_4$

Avec l'équation de conservation de matière :

$$\sum_i (m_{\text{reactif}_i}) = m(\text{A}) + m(\text{B}) = m(\text{P}) + m(\text{Q}) + m(\text{D})$$

## Économie de carbones ( $E_C$ )

L'Économie de carbone (CE, Carbon Efficiency) se calcule comme le rapport pondéré du nombre d'atomes de carbone du produit sur celui des réactifs :

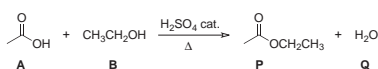
$$E_C = \frac{\nu_{\text{produit}} \cdot n(\text{C})_{\text{produit}}}{\sum_i |\nu_i| \cdot (n(\text{C})_{\text{réactifs}})_i}$$

ou dans le cas choisi :

$$E_C = \frac{p \cdot n_C(\text{P})}{a \cdot n_C(\text{A}) + b \cdot n_C(\text{B})}$$

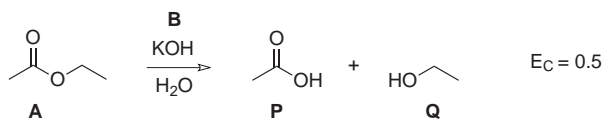
Une valeur de EC de 1<sup>2</sup> met en évidence l'absence de disparition de composés carbonés dans les sous-produits.<sup>3</sup>

*Exemple 1. Estérification de Fischer (acide acétique/éthanol) :*

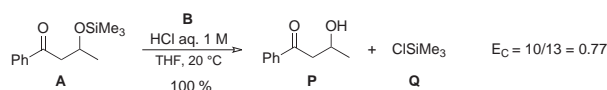


$$E_C = \frac{n_C(\text{P})}{n_C(\text{A}) + n_C(\text{B})} = \frac{n_C(\text{CH}_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)}{n_C(\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}) + n_C(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH})} = \frac{4}{4} = 100\%$$

*Exemple 2. Réaction inverse : saponification de l'ester :<sup>4</sup>*



*Exemple 3. Déprotection d'un aldol silylé :*



2. Il faut privilégier l'utilisation de la valeur 1 plutôt que celle de 100 %

3. Hydrolyses, éliminations de groupes carbonés, décarboxylations,

4. La valeur de EC pour la transformation doit être comparée à l'exemple 1!

### Économie d'atomes ( $E_{At}$ )

Le concept d'Économie d'atomes a été introduit par Trost.<sup>5</sup> On appelle économie d'atomes (AE, Atom Economy) la grandeur définie comme le rapport pondéré de la masse molaire du produit sur la somme des masses molaires des réactifs :

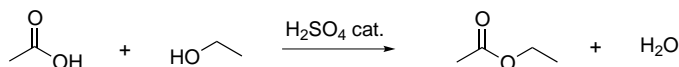
$$E_{At} = \frac{\nu_{\text{produit}} \cdot M_{\text{produit}}}{\sum_i |\nu_i| \cdot (M_{\text{réactifs}})_i}$$

C'est finalement l'économie de carbones transposée à tous les atomes. Dans notre exemple :

$$E_{At} = \frac{p \cdot M(P)}{a \cdot M(A) + b \cdot M(B)}$$

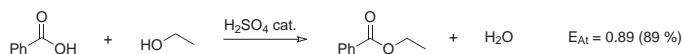
Une valeur proche de 1 de  $E_{At}$  met en évidence le peu de perte d'atomes en sous-produits lors de la réaction. Dans une réaction sans sous-produit prévu,  $E_{At} = 1$ .

*Exemple 1. Estérification acide éthanoïque/éthanol, le sous-produit (Q) est l'eau :*



$$E_{At} = \frac{M(\text{CH}_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)}{M(\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}) + M(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH})} = \frac{72}{90} = 80\%$$

*Exemple 2. Estérification de l'acide benzoïque/éthanol :*



*Exemple 3. Hydrogénation du benzène :*

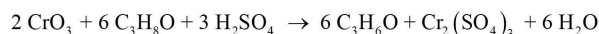


$$E_{At} = \frac{M(\text{C}_6\text{H}_{12})}{M(\text{C}_6\text{H}_6) + 3 M(\text{H}_2)} = 100\%$$

5. Trost, B. M. *Science*, **1991**, *254*, 1471–1477 ; Trost, B. M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1995**, *34*, 259–281

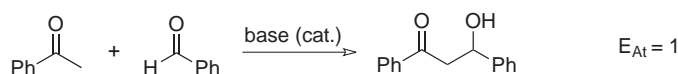


Exemple 4. Oxydation de l'isopropanol :

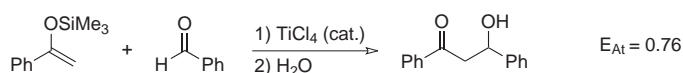


$$E_{\text{At}} = \frac{6 \text{ M}(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})}{2 \text{ M}(\text{CrO}_3) + 6 \text{ M}(\text{C}_3\text{H}_8\text{O}) + 3 \text{ M}(\text{H}_2\text{SO}_4)} = \frac{6.58}{2.100 + 6.60 + 3.98} = 41\%$$

Exemple 5. Aldolisation :



Exemple 5. Réaction de Mukaiyama aldol :



On constate que les réactions d'addition sont privilégiées ( $E_{\text{At}} = 1$  (100 %)) au profit des réactions à réactifs multiples ( $E_{\text{At}} = 0.20\text{--}0.60$  (20-60 %)).

Les observations suivantes peuvent être faites concernant l'économie d'atomes pour différents types de réactions :<sup>6</sup>

Reaction Classification	General Trends
Multi-component reactions	<ul style="list-style-type: none"> <li>Most highly atom economical reaction type of all</li> </ul>
Carbon-carbon bond forming reactions	<ul style="list-style-type: none"> <li>Atom economy increases as the molecular weights of the combining fragments increase</li> </ul>
Non-carbon-carbon bond forming reactions	<ul style="list-style-type: none"> <li>Atom economy increases as the molecular weights of the combining fragments increase</li> </ul>
Condensations	<ul style="list-style-type: none"> <li>Highly atom economical since small molecules of water or alcohol are liberated</li> <li>Atom economy increases as the molecular weights of the combining fragments increase</li> <li>For cyclization reactions such as the Dieckmann condensation and the synthesis of cyclic ethers from straight chain diols the atom economy increases with increasing ring size</li> </ul>
Oxidations or reductions with respect to substrate	<ul style="list-style-type: none"> <li>Worst atom economical performance of all (exceptions are catalytic hydrogenation and oxidation with molecular oxygen or hydrogen peroxide)</li> <li>Characterized by the production of significant waste byproducts that are the result of oxidation or reduction of reducing and oxidizing reagents, respectively</li> <li>Recycling of byproducts back to the original oxidizing or reducing reagents necessarily involves at least another redox couple</li> </ul>
Rearrangements	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rearrangements of substrates always have atom economies of 100%</li> <li>Some rearrangement reactions involve rearrangements of intermediates along their reaction pathways and so their corresponding atom economies are less than 100%</li> </ul>
Substitutions	<ul style="list-style-type: none"> <li>Atom economy increases if the in-coming group is heavier than the leaving group, otherwise it will decrease</li> <li>The caveat is that good leaving groups tend to be large</li> </ul>
Fragmentations/eliminations	<ul style="list-style-type: none"> <li>Proportion of high atom economical reactions is low since these reactions are the reverse of skeletal building up reactions</li> <li>Atom economy decreases as the molecular weight of the leaving fragment increase</li> </ul>

6. Andraos, J.; Sayed, M. *J. Chem. Ed.* **2007**, *84*, 1004–1010

**Rendement ( $\rho$ )**

Le rendement est le rapport pondéré de la quantité de matière du produit sur la quantité de matière du réactif limitant, ici, A :

$$\rho = \frac{a}{p} \cdot \frac{n(P)}{n(A)}$$

Bien évidemment, un rendement de 1, ou 100 %, montre que la réaction a été totale par rapport à la quantité de réactif limitant.

**Facteur économie de matière ( $E_m$ )**

Le facteur (d'impact) environnemental (E Factor) ou facteur économie de matière introduit par Roger Sheldon<sup>7</sup> est défini comme le rapport de la masse totale de déchets sur la masse de produit.



$$E_m = \frac{\sum_i (m_{\text{déchets}})_i}{m_{\text{produit}}}$$

Un facteur environnemental  $E_m$  met en évidence l'importance de la masse de déchets générés lors d'une synthèse. Sa valeur idéale est la plus faible possible, en tendant vers zéro.

Si on se limite à la réaction :

$$E_m = \frac{m(A) + m(B) - m(P)}{m(P)}$$

Si on généralise à l'ensemble de la réaction et du traitement post-réactionnel :

$$E_{m,PR} = \frac{m_{\text{totale}} - m(P)}{m(P)}$$

Soit :

$$E_{m,PR} = \frac{\sum_i (m_{\text{réactif}})_i + m(C) + \sum_i m(S)_i + \sum_i m(S_{PR})_i + \sum_i m(R_{PR})_i - m(P)}{m(P)}$$

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

Les observations suivantes sont importantes :<sup>8</sup>

Sheldon's E factor: the mass ratio of waste to desired product

- Waste = everything but the desired product, including fuel
- Primary waste of organic manufacturing: inorganic salts
- Catalytic better than stoichiometric (reduction w/ metals and w/ metal hydrides; oxidations, sulfonations, nitrations, halogenations, diazotisations, Friedel-Crafts acylation, etc.)
- According to Sheldon's E factor, the petrochemical industry is the least polluting chemical sector (!)
- Widely adopted

Industry	Product tons per year	Waste/product ratio by weight
Oil refining	$10^6 - 10^8$	~0.1
Bulk chemicals	$10^4 - 10^6$	< 1-5
Fine chemicals	$10^2 - 10^4$	5-50
Pharmaceuticals	$10^0 - 10^3$	25-> 100

8. Sheldon, R. A., Atom Efficiency and Catalysis in Organic Synthesis, *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1233-1246.

**Efficacité massique de réaction (EMR)**

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.

Ici :

$$EMR = \frac{m(P)}{m(A) + m(B)}$$

Donc :

$$EMR = \frac{n(P).M(P)}{n(A).M(A) + n(B).M(B)}$$

Si nous sommes en proportions stoechiométriques :

$$\frac{n(A)}{a} = \frac{n(B)}{b}$$

On en déduit :

$$EMR = \frac{n(P)}{n(A)} \cdot \frac{M(P)}{M(A) + M(B) \cdot \frac{b}{a}}$$

$$\rho = \frac{p}{a} \cdot \frac{n(P)}{n(A)} \quad \text{et} \quad E_{At} = \frac{p.M(P)}{a.M(A) + b.M(B)}$$

$$EMR = \rho \cdot \frac{a}{p} \cdot \frac{\frac{p.M(P)}{a}}{\frac{a.M(A)}{a} + \frac{M(B).b}{a}} = \rho \cdot E_{At}$$

Finalement :

$$\text{EMR} = \rho \cdot E_{\text{At}}$$

Une EMR de 1 signifie qu'il y a eu à la fois un rendement de 100 % et pas de perte d'atomes.

Lien entre le facteur environnemental  $E_m$  et l'efficacité massique de réaction EMR :

$$E_m = \frac{m(\text{A}) + m(\text{B}) - m(\text{P})}{m(\text{P})} = \frac{m(\text{A}) + m(\text{B})}{m(\text{P})} - 1 = \frac{1}{\text{EMR}} - 1$$

$$E_m = \frac{1}{\text{EMR}} - 1$$

$$\text{EMR} = \frac{1}{E_m + 1}$$

### Paramètre de récupération de matière (*PRM*)

Le paramètre de récupération de matière (PRM-MRP, Material Recovery Parameter) permet de tenir compte du recyclage des solvants et/ou des catalyseurs utilisés au cours de la réaction et des traitements post-réactionnels.

Le paramètre de récupération de matière, noté PRM (ou MRP), se calcule comme le rapport de la masse des espèces recyclables (catalyseur, solvants) sur la masse de ces espèces :

$$\text{PRM}_m = \frac{\sum_i (m_{\text{recyclé}})_i}{m_{\text{totale}} - \sum_i (m_{\text{réactif}})_i}$$

### Facteur stœchiométrique (*SF*)

Le facteur stœchiométrique (SF) prend en compte l'excès des réactifs (SF = 1 pour des réactions stœchiométriques où aucun réactif n'est mis en excès, SF >1 si au moins un des réactifs est mis en excès).<sup>9</sup>

$$\text{SF} = 1 + \frac{\sum \text{excess masses of all reagents}}{\sum \text{stoichiometric masses of all reagents}}$$

---

9. Andraos, J. *L'actualité chimique canadienne* **2007**, 14-17; Andraos, J. *Org. Proc. Red. Dev.* **2009**, 13, 161-185.