

Deux exemples de « chimie éco-responsable »

Estelle Métay, Wissam Dayoub, Bruno Andrioletti et Marc Lemaire

Résumé L'adoption par la Communauté européenne puis l'entrée en vigueur le 1^{er} juin 2007 de la directive REACH a pour objectif de protéger la population en imposant aux producteurs de produits chimiques d'évaluer l'impact environnemental et sanitaire des produits synthétisés. En dehors de cet aspect réglementaire, les industriels avaient déjà anticipé ces évolutions en s'imposant des contraintes sécuritaires et environnementales strictes destinées à protéger leurs employés et la population environnante, tout en cherchant à préserver leur compétitivité économique. Dans cet article, deux exemples illustrent la démarche adoptée au Laboratoire CASYEN, qui consiste à développer la synthèse de molécules à haute valeur ajoutée en réduisant au maximum l'impact sur l'environnement par le biais de réactions catalytiques mettant en jeu des réactifs, des solvants ou des catalyseurs peu ou pas dangereux et non toxiques.

Mots-clés REACH, impact environnemental, réduction, nitrile, amide, éthers de (di)glycérol.

Abstract **Two examples of eco-responsible chemistry**
The adoption by the European Community and the entry into application on June 1st 2007 of the REACH Directive, aims to protect the public by requiring from chemical producers to assess the impact of the synthesized products on environment and health. Besides this regulatory aspect, the industry had already anticipated these developments by adopting strict environmental constraints in order to protect their employees and the surrounding population, while seeking to preserve their economic competitiveness. In this article, two examples illustrate the approach of the CASYEN Laboratory which is to develop the synthesis of molecules with high added value while minimizing the environmental impact through catalytic reactions involving green and non toxic reagents, solvents or catalysts.

Keywords REACH, environmental impact, reduction, nitrile, amide, (di)glycerol ethers.

L'adoption par la Communauté européenne puis l'entrée en vigueur le 1^{er} juin 2007 de la directive REACH (Registration, Evaluation (restriction) and Authorization of Chemicals) apparaît comme l'une des décisions les plus ambitieuses jamais adoptées par le Parlement européen. Cette réglementation a pour objectif de protéger la population en imposant aux producteurs de produits chimiques d'évaluer l'impact environnemental et sanitaire des produits synthétisés. Pourtant cette décision, aussi révolutionnaire soit-elle, n'est que l'aboutissement d'un long processus puisque la prise en compte du risque chimique par les politiques et les industriels était bien antérieure. En effet, depuis 1960, l'Union européenne cherchait à harmoniser les différentes législations nationales sur les produits chimiques. Cette démarche a abouti à la création de l'EINECS (inventaire des substances mises sur le marché) et à la promulgation de nombreuses directives au niveau européen (67/548 CEE du 27 juin 1967, 1999/45/CE du 31 mai 1999) ou international. En dehors de cet aspect réglementaire, les industriels avaient déjà anticipé ces évolutions en s'imposant des contraintes sécuritaires et environnementales strictes destinées à protéger leurs employés et la population environnante, « tout en cherchant à préserver leur compétitivité économique ».

Une évolution similaire mais plus récente s'est également lentement imposée au niveau académique, avec l'apparition de nouveaux concepts comme celui de l'économie d'atomes proposé par B. Trost ou la notion de facteur environnemental développée par R. Sheldon au début des années 90. Plus

récemment, en 1998, la notion de chimie verte est apparue et s'est rapidement inscrite dans le concept plus général du développement durable, notamment après qu'Anastas et Warner aient publié un article décrivant les douze principes de la chimie verte. Ces douze principes sont critiquables sur de nombreux aspects avec, par exemple, des redondances et un manque de prise en compte de nombreux points pourtant cruciaux. Ainsi, ils ne font pas référence aux étapes de séparation et de purification et ne traitent pas la notion de cycle de vie des produits. Anastas les a d'ailleurs complétés plus récemment par les douze principes du « chemical engineering » qui intègrent plus ou moins ces problématiques. Un des principes les plus importants a trait à l'utilisation de substances dangereuses. En effet, les sociétés modernes ne peuvent se passer des produits chimiques. Les médicaments et les matières plastiques, entre autres, sont considérés à juste titre comme indispensables. Par contre, les populations n'acceptent plus les pollutions et les accidents (Seveso, Bhopal, Toulouse...), et si les sociétés qui géraient ces entreprises ont survécu, elles l'ont fait au prix d'un coût financier et d'une perte d'image de marque importants. La chimie doit s'adapter aux nouvelles aspirations sociétales et concevoir des produits et des procédés chimiques permettant de réduire ou d'éliminer l'utilisation et la synthèse de substances dangereuses. Dans cette définition, le terme « dangereuses » est pris au sens le plus large : le danger peut être physique (substance inflammable, explosive...), toxicologique (cancérogène, mutagène...) ou global (destruction de la couche d'ozone, changement climatique...).

Parmi les substances dangereuses, on peut citer les hydrures de bore et d'aluminium utilisés par l'industrie chimique comme réducteurs à l'échelle de 2 000 à 3 000 tonnes par an. En effet, ceux-ci sont très réactifs, pouvant libérer du dihydrogène de manière violente, notamment en présence d'eau ou d'acide, tandis que leur utilisation engendre de grandes quantités de sels et solvants toxiques (THF, glymes...) qu'il convient de retraiter. Leur remplacement est ainsi devenu un objectif économique et écologique majeur.

Une récente étude concernant les réactions utilisées pour la préparation de molécules en développement chez GlaxoSmithKline, AstraZeneca et Pfizer a montré que sur 1 039 transformations chimiques, 9 % concernent des réductions.

Comme décrit dans le *tableau* ci-dessous, qui indique la répartition des différents réducteurs utilisés, les réactions de réductions sont omniprésentes ; il est donc important de mettre en place de nouvelles alternatives sélectives, efficaces, transposables à grande échelle et répondant aux principes majeurs de la chimie verte.

Répartition des différents réducteurs utilisés (d'après [7]).						
	Hétérogène Pd/Pt/Ni, H ₂	Homogène H ₂	Hydruure ; LiAlH ₄ , NaBH ₄ , DIBAL-H	Borane	Autres	Total
Total	41	4	29	10	10	94

Utilisation de dérivés du silicium

L'utilisation de dérivés du silicium, dont le déchet ultime est la silice, constitue une alternative intéressante aux méthodes classiques de réduction. L'hydrosilylation a été intensivement étudiée et de nombreux systèmes ont été développés. Les paramètres à considérer dans ces systèmes sont nombreux ; la nature du métal et du silane, le substrat, le ligand, le solvant, la température et l'additif éventuel sont autant de critères influençant parfois fortement les performances.

Bien que les résultats obtenus selon les méthodes décrites soient très intéressants et apportent parfois une alternative aux méthodes de réduction classiques, leur utilisation à l'échelle industrielle n'a pas été développée, en raison notamment du coût des silanes, de leur faible tension de vapeur, de leur inflammabilité et de leur toxicité. De plus, HSi(OEt)₃ et HSiCl₃ peuvent par redistribution en présence de métaux de transition former du silane (SiH₄), qui est un gaz hautement pyrophorique et toxique. Par voie de conséquence, ces réactifs, même si l'impact écologique de leurs sous-produits est plus faible, sont aussi dangereux que les hydrures de bore et d'aluminium et nécessitent des installations dédiées.

Le poly(méthylhydrosiloxane) (PMHS)

Les polysiloxanes ou silicones, en raison de leur faible coût et de leur stabilité à l'air et à l'eau, sont utilisés pour des réductions de fonctions organiques, y compris dans l'industrie.

Le poly(méthylhydrosiloxane) (PMHS) est un polysiloxane relativement peu onéreux, non toxique, stable à l'air et à l'eau, qui est obtenu comme co-produit dans l'industrie des silicones. Pour ces raisons, cette source « stable » de Si-H a été étudiée en association avec différents activateurs. L'ensemble de ces méthodes permet la réduction d'un grand

nombre de fonctions organiques, y compris de façon énantioselective.

L'utilisation du PMHS constitue une réelle avancée en matière de sécurité lors du déroulement des réactions par rapport aux silanes, et autres méthodes classiques de réduction. Cependant, il présente certains points négatifs, liés à son emploi :

- Généralement, ces réductions sont réalisées dans le THF ou les alcools.

- Dans certains cas (par exemple pour la réduction d'oxydes de phosphine), le Ti(OiPr)₄ est présent en quantité stœchiométrique pour obtenir des résultats comparables ou même inférieurs à ceux obtenus avec des silanes ; dans d'autres cas, les réductions sont obtenues avec des catalyseurs coûteux et/ou toxiques (ruthénium, étain...).

- Généralement, le PMHS est utilisé en excès en termes d'hydrures par fonction à réduire.

- En fin de réaction lors de l'hydrolyse, le PMHS conduit à la formation d'un polymère réticulé dont certains sites sont peu accessibles et doit donc être traité dans des conditions drastiques (potasse alcoolique) pour éliminer toutes traces résiduelles de Si-H. La formation de gels du fait de cette réticulation rend difficile le traitement de la réaction, augmente la quantité de solvant nécessaire à l'extraction du produit et *in fine* tend à diminuer le rendement. Malheureusement la destruction de l'excès d'hydrure, délicate, a déjà conduit à un accident mortel !

- La quantité de déchets produite est relativement importante, ainsi l'utilisation du PMHS est moins attractive en termes d'économie d'atomes.

Le tétraméthylidisiloxane (TMDS)

L'utilisation du tétraméthylidisiloxane (TMDS) présente plusieurs avantages par rapport aux huiles de silicone hydrogénées (PMHS). Il s'agit d'un sous-produit de l'industrie du silicone et le sous-produit obtenu en fin de réaction, qui est une silicone linéaire, peut être valorisé, notamment pour le traitement hydrofuge de matériaux (*figure 1*). De par l'absence de formation de gel au cours de la réaction, le traitement est beaucoup plus simple et il est également plus facile de travailler avec des quantités de Si-H proches de la stœchiométrie. Malgré tous ces avantages, il reste peu exploité.

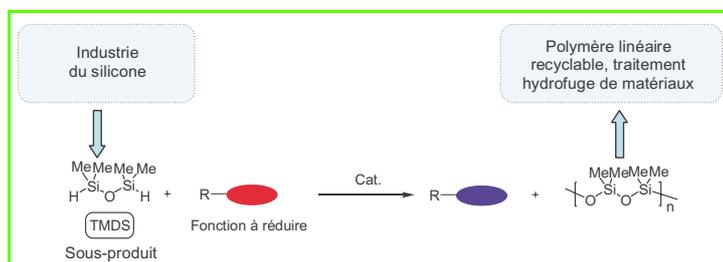


Figure 1 - Cycle de vie du TMDS (tétraméthylidisiloxane).

Au Laboratoire, dans le cadre de collaborations industrielles et du projet FUI RedSuP (avec les sociétés Minakem et Rhodia), différentes méthodes de réduction impliquant l'utilisation de TMDS ont été développées (*figure 2*). Nos premiers travaux ont concerné l'étude de la réduction des oxydes de phosphines secondaires ou tertiaires en phosphines correspondantes [1]. Cette méthodologie offre

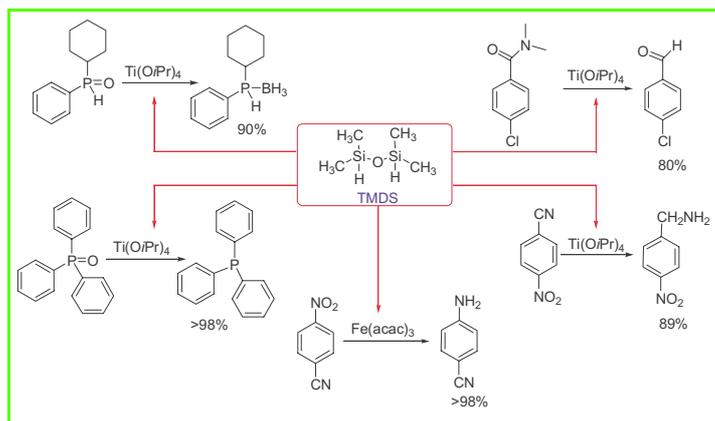


Figure 2 - Les différents procédés de réduction impliquant l'utilisation de TMDS développés au Laboratoire.

une alternative très intéressante aux méthodes actuelles. En effet, les oxydes de phosphines secondaires peuvent être réduits par le diphenylsilane à 210 °C (température bien au-delà de la température limite de la plupart des réacteurs industriels), le trichlorosilane à 110 °C (point éclair - 13 °C et point d'ébullition + 31 °C), le LiAlH₄ ou le DIBAL-H.

Plus récemment, nous avons montré que le TMDS, associé à des métaux faiblement ou non toxiques, permet également la réduction de fonctions nitriles en amines et la réduction d'amides en aldéhydes [2]. Les fonctions nitro- sont généralement transformées en amines par hydrogénation en présence de différentes sources métalliques rares et onéreuses comme le palladium, le platine, l'or ou le nickel (toxique). Une autre approche consiste en l'utilisation d'une quantité stœchiométrique de fer en milieu acide (conditions de Béchamp). Au Laboratoire, nous avons montré qu'en présence d'une quantité catalytique de sels de fer, le TMDS permet d'effectuer de façon très efficace la réduction des fonctions nitro- en amines [3] (figure 2). Cette dernière réaction, publiée par Nagashima (au Japon) [4], montre l'intérêt croissant des chimistes pour ces nouveaux réactifs.

Les procédés développés au Laboratoire rentrent parfaitement dans la démarche du développement durable qui impose d'intégrer les dimensions sociétales et environnementales dans la création de valeur, et ceci grâce à l'utilisation :

- d'une catalyse organométallique qui emploie des métaux de transition non toxiques comme le titane ou encore le fer,
- de réducteurs industriels (source d'hydrure) de faible coût telles les huiles silicones à motifs Si-H,
- de solvants peu toxiques tels que le méthylcyclohexane ou méthyltétrahydrofurane,
- d'une faible quantité d'eau en fin de réaction permettant d'hydrolyser les complexes de type alcoxyde de titane ; cette réaction d'hydrolyse est de plus peu exothermique, ce qui n'est pas le cas lorsqu'on utilise des hydrures d'aluminium et du bore,
- d'une quantité la plus proche de la stœchiométrie possible d'hydrure par rapport à la fonction à réduire ; ce point est essentiel tant pour des raisons économiques que de sécurité.

Synthèse d'éthers de glycérol

Un autre aspect de la chimie verte développé au Laboratoire concerne la valorisation des sous-produits

de l'industrie chimique. Un des exemples particulièrement éloquent concerne le domaine des agrocarburants et là aussi, ce travail est réalisé en coopération avec un partenaire industriel (Onidol), en partenariat avec une université chinoise (professeure Chen, ECUST Shanghai). En effet, les esters méthyliques d'acides gras, aussi connus sous le nom de « biodiesel », sont obtenus par transestérification d'huiles végétales et de graisses animales avec du méthanol et se présentent comme des substituts au carburant diesel d'origine fossile. La production croissante d'agrocarburants à partir d'huiles végétales a conduit à une production massive de glycérol, le sous-produit de la réaction de transestérification. La production mondiale de glycérol atteint aujourd'hui 2 Mt contre 1 Mt en 2005, entraînant une baisse des cours de cette matière première. Ainsi, la pérennité de cette branche de l'économie ainsi que le coût inhérent au stockage du surplus de glycérol requièrent le développement de nouveaux marchés. Il existe déjà un grand nombre d'applications des dérivés du glycérol, qui interviennent comme additifs dans les carburants, comme monomères, solvants, émulsifiants, ou encore dans la synthèse d'agents tensioactifs...

Pour notre part, nous nous sommes intéressés à la synthèse de mono-éthers non symétriques de glycérol ou de diglycérol pouvant être utilisés industriellement comme des composés tensioactifs. Les tensioactifs ou agents de surface sont des molécules amphiphiles qui modifient la tension superficielle entre deux surfaces. Ces molécules présentent deux parties de polarités différentes : l'une lipophile, apolaire ; l'autre hydrophile, polaire. De par cette différence de polarité, elles permettent de solubiliser deux phases non miscibles, en interagissant avec la première phase qui est apolaire (c'est-à-dire lipophile, donc hydrophobe), par la partie hydrophobe ; tandis qu'avec la deuxième phase qui est polaire, elles interagissent par la partie hydrophile. Les tensioactifs non ioniques les plus recherchés du fait de leur faible pouvoir irritant et de leur plus grande stabilité requièrent la formation de liaison éther entre la partie hydrophile (dans notre cas le glycérol ou un dérivé du glycérol) et la partie hydrophobe, ici un aldéhyde gras.

Traditionnellement, la synthèse d'éthers est principalement réalisée selon la réaction de Williamson (chimiste britannique, 1824-1904) qui est l'une des plus anciennes réactions organiques utilisées industriellement. Cependant, cette transformation présente plusieurs limitations. En effet, elle nécessite l'utilisation de bases fortes telles que l'hydrure de sodium ou les alcoolates de sodium ou de potassium, la rendant inadaptée vis-à-vis des molécules sensibles aux bases et générant des quantités stœchiométriques de sels. De plus, les quelques procédures décrites dans la littérature pour la synthèse d'éthers mettant en œuvre des catalyseurs (nickel sur silice, oxyde de platine, catalyse acide...) ne donnent que de faibles rendements. Ces problèmes ont pu être résolus au sein de notre Laboratoire il y a quelques années par la mise au point de la réaction d'alkylation réductrice des alcools [5] (figure 3). Cette méthode conduit à la formation d'éthers avec des rendements élevés et avec l'eau comme unique sous-produit. Cette réaction est restée longtemps inexploitée, mais

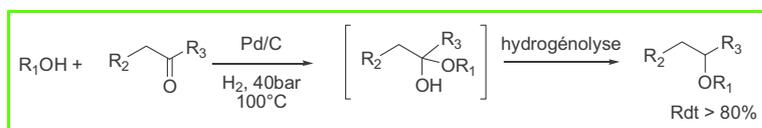


Figure 3 - Alkylation réductrice des alcools.

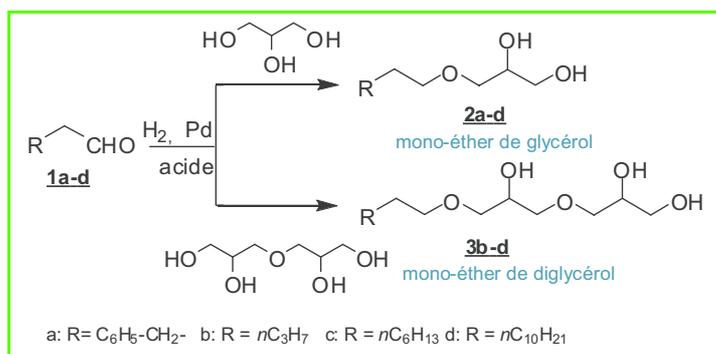


Figure 4 - Accès aux mono-éthers de (di)glycérol.

l'intérêt pour la valorisation du glycérol nous a permis de trouver une nouvelle application.

L'extension de cette réaction au glycérol a pu être réalisée par l'utilisation d'une faible quantité d'un catalyseur (Pd/C), sous une pression d'hydrogène en présence d'un co-catalyseur (acide). Ainsi dans ces conditions, la réaction entre un aldéhyde linéaire et le glycérol ou le diglycérol conduit, dans des conditions douces, aux mono-éthers de (di)glycérol avec de très bons rendements et une excellente régiosélectivité (> 95 %), sans production de sels [5-6] (figure 4).

En fin de réaction, les produits sont récupérés très simplement par filtration suivie d'une séparation (décantation ou extraction liquide-liquide), comme montré sur la figure 5.

Nous avons ainsi développé un procédé éco-compatible pour la synthèse de mono-éthers de glycérol et de diglycérol avec des rendements élevés et une sélectivité totale, sans production de sels inorganiques non désirés. Les principales caractéristiques du nouveau procédé sont l'utilisation du glycérol et diglycérol à la fois comme solvants et réactifs, une faible quantité de catalyseur et un acide comme co-catalyseur. Les produits sont récupérés par simple séparation de phases en fin de réaction. Ce procédé, très sélectif, ouvre une nouvelle alternative à l'éthérisation de Williamson pour la synthèse d'éthers de glycérol avec différentes balances hydrophile lipophile, produisant donc des produits à très haute valeur ajoutée dans de nombreux domaines de recherche.

Conclusion

Les deux exemples montrés ici illustrent la démarche que nous avons adoptée au Laboratoire CASYEN, qui consiste à développer la synthèse de molécules à haute valeur ajoutée en réduisant au maximum l'impact sur l'environnement par le biais de réactions catalytiques mettant en jeu des réactifs, des solvants, des catalyseurs peu ou pas dangereux et non toxiques. Ces résultats, fruits de coopérations avec l'industrie, présentent un aspect finalisé évident, mais requièrent des efforts d'innovation et d'originalité qui n'ont, selon nous, rien ou peu à envier à la plupart des travaux réalisés dans un cadre purement académique.



Figure 5 - Simplicité des appareillages utilisés : réaction en autoclave, filtration du catalyseur et séparation des produits.

Références

- [1] Petit C., Favre-Réguillon A., Albela B., Bonneviot L., Mignani G., Lemaire M., Mechanistic insight into the reduction of tertiary phosphine oxides by Ti(OiPr)₄/TMDS, *Organometallics*, **2009**, *28*, p. 6379 ; Petit C., Favre-Réguillon A., Mignani G., Lemaire M., A straightforward synthesis of unsymmetrical secondary phosphine boranes, *Green Chemistry*, **2010**, *12*, p. 326.
- [2] Laval S., Dayoub W., Favre-Réguillon A., Berthod M., Demonchaux P., Mignani G., Lemaire M., A mild and efficient method for the reduction of nitriles, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*(50), p. 7005 ; Laval S., Dayoub W., Favre-Réguillon A., Demonchaux P., Mignani G., Lemaire M., A mild titanium-based system for the reduction of amides to aldehydes, *Tetrahedron Lett.*, **2010**, *51*(16), p. 2092.
- [3] Pehlivan L., Métay E., Laval S., Dayoub W., Demonchaux P., Mignani G., Lemaire M., Iron-catalysed selective reduction of nitro compounds to amides, *Tetrahedron Lett.*, **2010**, *51*(15), p. 1939.
- [4] Sunada Y., Kawakami H., Imaoka T., Motoyama Y., Nagashima H., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, p. 9511.
- [5] Bethmont V., Fache F., Lemaire M., An alternative catalytic method to the Williamson's synthesis of ethers, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*(24), p. 4235.
- [6] Shi Y., Dayoub W., Favre-Réguillon A., Chen G.-R., Lemaire M., Straightforward selective synthesis of linear 1-O-alkyl glycerol and diglycerol monoethers, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*(49), p. 6891.
- [7] Carey J.S., Laffan D., Thomson C., Williams M.T., *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, *4*, p. 2337.



E. Métay



W. Dayoub



B. Andrioletti



M. Lemaire

Estelle Métay est chargée de recherche au CNRS, **Wissam Dayoub**, ingénieur de recherche contractuel, **Bruno Andrioletti** et **Marc Lemaire** (auteur correspondant), professeurs, au Laboratoire de CAlyse, SYnthèse et ENvironnement (CASYEN), Université Claude-Bernard Lyon 1*. Marc Lemaire a reçu le Prix Le Bel 2007 (Grand prix de la SCF) et est membre senior de l'IUF.

* Université Claude-Bernard Lyon 1, ICBMS, UMR 5246, Campus scientifique de la Doua, Laboratoire CASYEN, Bât. H. Currien (CPE), 43 bd du 11 Novembre 1918, F-69626 Villeurbanne Cedex.
Courriel : marc.lemaire@univ-lyon1.fr



facebook

• www.facebook.com/pages/Soci%C3%A9t%C3%A9-Chimique-de-France/114534205270205

La SCF sur Facebook, vous aimez ?

Parlez-en autour de vous,
et invitez vos amis et collègues à nous rejoindre !