

Beaucoup d'autres documents disponibles, à télécharger sur www.lavieduboncote.info



MASTER 2 RECHERCHE VEM
UE8



COURS DE CHIMIE VERTE



Sylvain ANTONIOTTI

LCMBA UMR 6001 CNRS,
Bat. Recherche Chimie, bureau 417
28 avenue de Valrose, 06108 Nice cedex 2, FRANCE

sylvain.antonioti@unice.fr
0492076172

2011-2012

Qu'est ce que la Chimie Verte ?

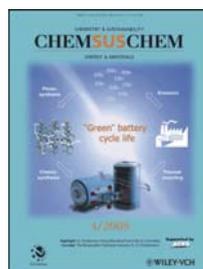
Ensemble des principes et des techniques visant à réduire ou éliminer l'usage ou la formation de substances dangereuses et/ou toxiques dans la conception, la production et l'utilisation des produits chimiques.



1999



2007
Vol. 107, No. 6
(pp 653)



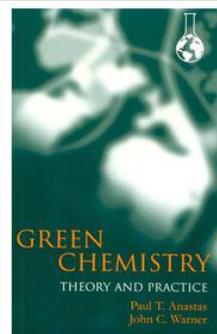
2008

Développement durable :

un développement qui répond aux besoins des générations du présent sans compromettre la capacité des générations futures à répondre aux leurs.

Les 12 principes de la Chimie Verte :

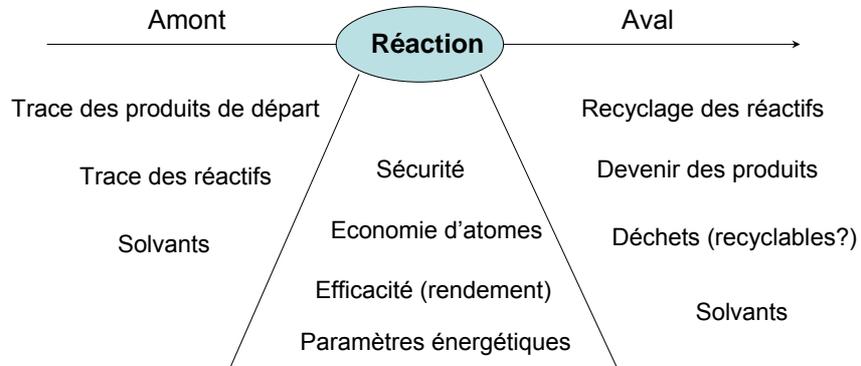
1. Eviter les déchets,
2. Maximiser l'économie d'atomes,
3. Concevoir des synthèses chimiques moins dangereuses,
4. Concevoir des produits chimiques plus sûrs,
5. Utiliser des solvants et des conditions de réaction plus sûrs,
6. Augmenter l'efficacité énergétique,
7. Utiliser des matières premières renouvelables,
8. Eviter d'utiliser des dérivés chimiques,
9. Utiliser des catalyseurs, pas des réactifs stœchiométriques,
10. Concevoir des produits chimiques qui se dégradent après utilisation,
11. Analyser en continu pour éviter la pollution inutile,
12. Limiter les risques d'accidents.



7 principes de la Chimie Verte d'intérêt particulier en chimie organique de synthèse :

1. Eviter les déchets
2. Maximiser l'économie d'atomes
3. Concevoir des synthèses chimiques moins dangereuses
6. Augmenter l'efficacité énergétique
7. Utiliser des matières premières renouvelables
8. Eviter d'utiliser des dérivés chimiques
9. Utiliser des catalyseurs

Comment évaluer le caractère éco-compatible d'une réaction ?



Pas d'équation magique intégrant chaque composante, mais des indicateurs basé sur la masse comme le **E-factor** (R. Sheldon) $E = \text{masse des déchets} / \text{masse de produit}$ ou la **RME** (*reaction mass efficiency*) intégrant économie d'atomes (**AE**), un facteur stoechiométrique (**SF**) et un paramètre de récupération en masse (**MRP**).

$$RME = \epsilon AE \frac{1}{SF} MRP$$

« With great powers comes great responsibility »

Stan Lee, Spider-Man, 1962.



PLAN du COURS

1. **Catalyse**
 - a) Catalyse homogène
 - b) Catalyse hétérogène/supportée
 - c) Catalyse d'oxydation
2. **Biocatalyse**
 - a) Nature et fonction des enzymes chez les organismes vivants
 - b) Utilisation des enzymes pour la synthèse organique
3. **Organocatalyse**
 - a) Généralités
 - b) Exemples de réactions
4. **Milieus non-usuels**
 - a) Chimie dans l'eau
 - b) Fluides supercritiques
 - c) Milieux fluorés
5. **Matières premières renouvelables**
 - a) Dérivés pétrochimiques : état des lieux
 - b) Sous-produits industriels pour la chimie des intermédiaires
 - c) Hémisynthèse et chimie fine
6. **Economie d'atomes**

Principe et exemples

1. Catalyse



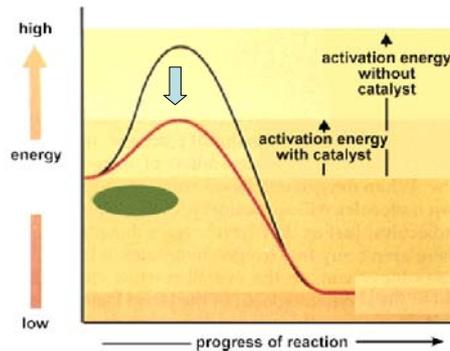
Introduction

Définitions d'un catalyseur :

« 1. CHIM. Corps qui catalyse. 2. Fig. Élément qui provoque une réaction par sa seule présence ou par son intervention. » Petit Larousse

« Un catalyseur est une espèce qui augmente la vitesse d'une transformation, sans figurer dans l'équation de la réaction et sans modifier la composition du système à l'état final. » <http://www.web-sciences.com/>

« Molécule qui, en petite quantité, accélère la vitesse d'une réaction et qui revient à sa forme initiale à la fin de la réaction. Les enzymes sont des catalyseurs biologiques. » <http://www.futura-sciences.com/>

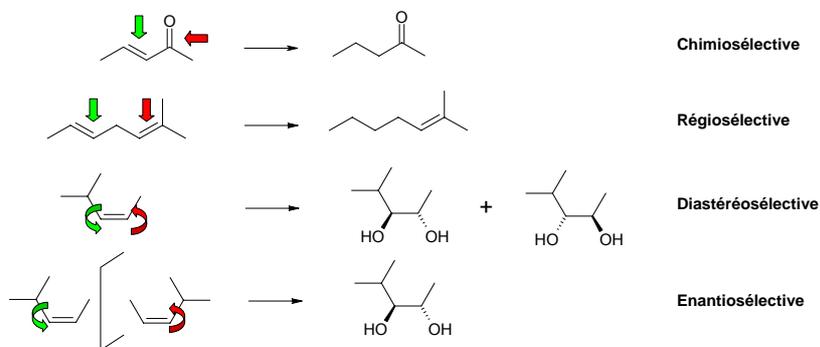


Introduction

A quoi sert la catalyse ?

- Réduire les quantités de déchets par rapports aux réactions stœchiométriques (effet de premier degré)

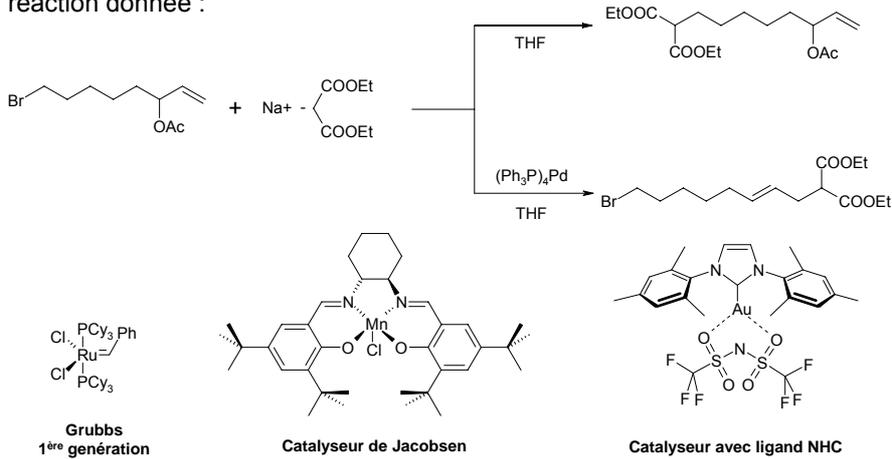
- Apporter la sélectivité dans les réactions (effet de second degré) :



Introduction

Comment obtenir cette sélectivité ?

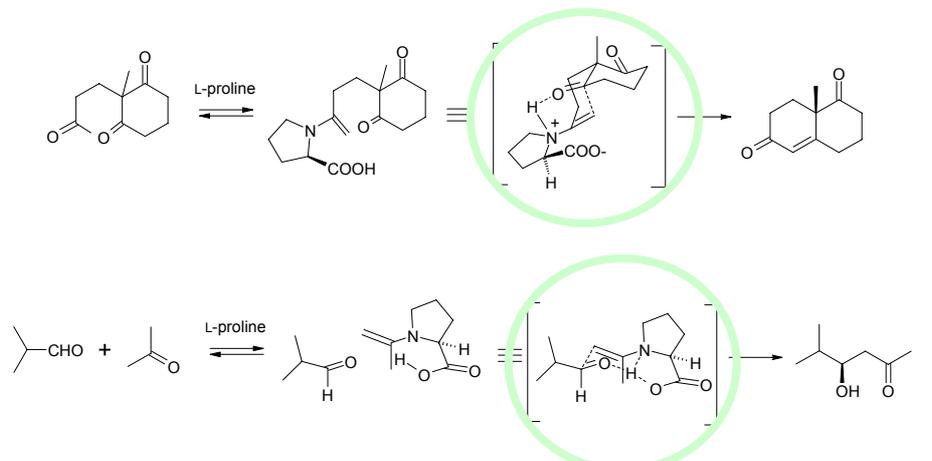
Catalyse organométallique : souvent basée sur un métal de transition et une combinaison de ligands qui vont permettre de créer un environnement moléculaire stérique et électronique parfait pour orienter la réactivité vers une réaction donnée :



Introduction

Comment obtenir cette sélectivité ?

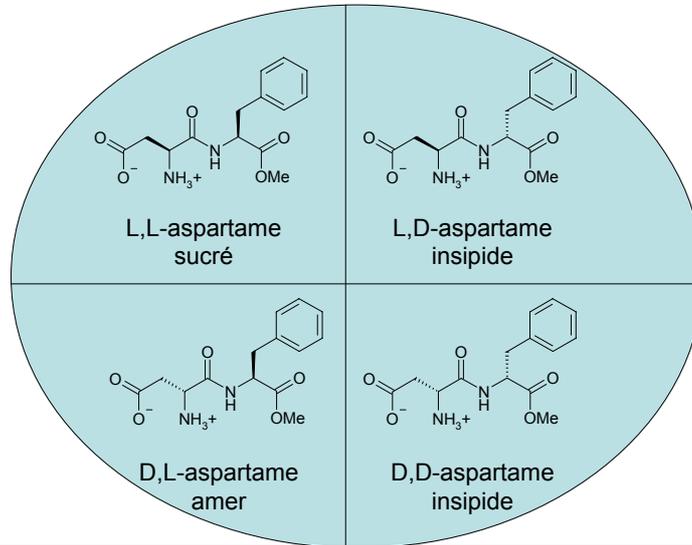
Organocatalyse : formation favorisée d'un état de transition chiral par action d'un catalyseur bifonctionnel comme la L-proline, qui va catalyser des réactions d'aldolisation en formant un intermédiaire covalent avec l'accepteur.



Introduction

Un seul stéréoisomère actif ?

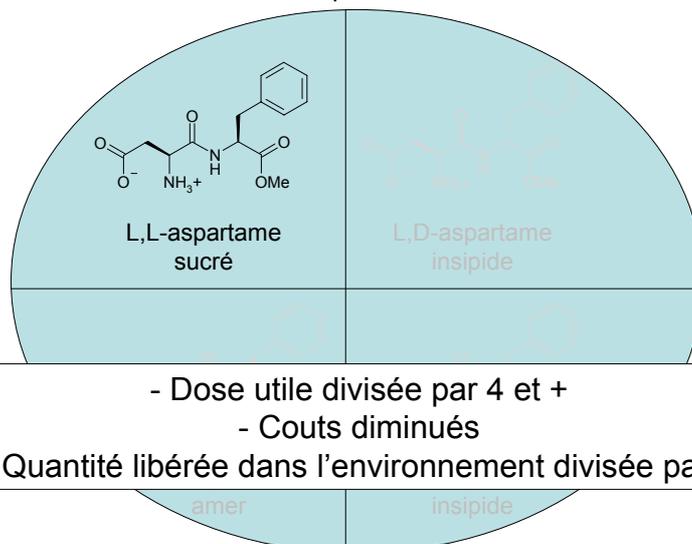
Synthèse énantiosélective du L,L-aspartame, le seul stéréoisomère « sucré »



Introduction

Un seul stéréoisomère actif ?

Synthèse énantiosélective du L,L-aspartame, le seul stéréoisomère « sucré »



Introduction

Comment évaluer la performance d'un catalyseur ?

TON : TurnOver Number = nombre de moles de substrat converties par le catalyseur avec son inactivation. En pratique, pour une réaction totale, c'est l'inverse du taux catalytique. Ce nombre est sans dimension.

TOF : TurnOver Frequency = nombre de moles de substrat converties par le catalyseur par unité de temps, c'est-à-dire le TON par unité de temps. Ce nombre est dimensionné en s^{-1} .

Si catalyseur supporté, et donc recyclable :

Nombre de cycles : nombre de fois où le catalyseur recyclé d'une réaction peut être engagé dans une nouvelle réaction en conservant sa performance

Et éventuellement :

Leaking : fraction de catalyseur (souvent de métal) perdue à chaque cycle

1. Catalyse

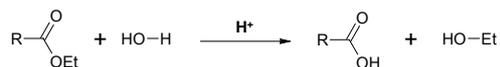
a) Catalyse homogène



1. a) Catalyse homogène

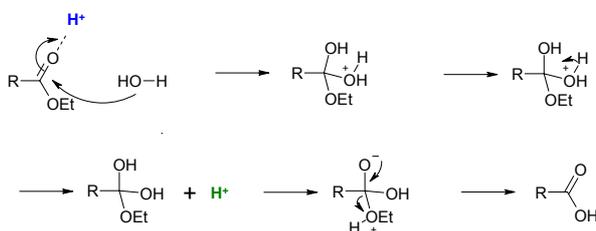
Dans les réactions procédant par catalyse homogène, le catalyseur est une entité soluble dans le milieu réactionnel (liquide le plus souvent).
Le mélange réactionnel est donc homogène = une seule phase

Ex. : l'hydrolyse d'un ester en acide carboxylique par catalyse acide



La catalyse homogène se distingue ainsi de la catalyse hétérogène, dans laquelle le catalyseur est solide, et mis en contact avec un fluide (liquide ou gaz) qui contient les substances à transformer.

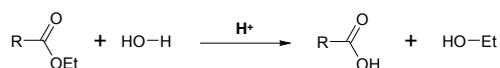
Le mélange réactionnel est donc hétérogène = 2 ou plusieurs phases



1. a) Catalyse homogène

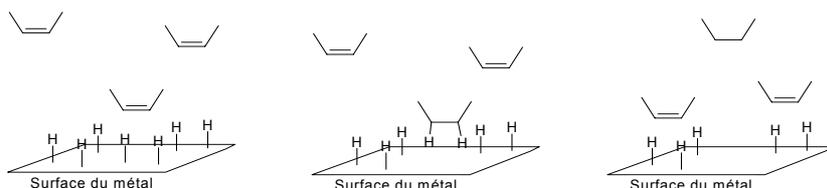
Dans les réactions procédant par catalyse homogène, le catalyseur est une entité soluble dans le milieu réactionnel (liquide le plus souvent).
Le mélange réactionnel est donc homogène = une seule phase

Ex. : l'hydrolyse d'un ester en acide carboxylique par catalyse acide



La catalyse homogène se distingue ainsi de la catalyse hétérogène, dans laquelle le catalyseur est solide, et mis en contact avec un fluide (liquide ou gaz) qui contient les substances à transformer.

Le mélange réactionnel est donc hétérogène = 2 ou plusieurs phases



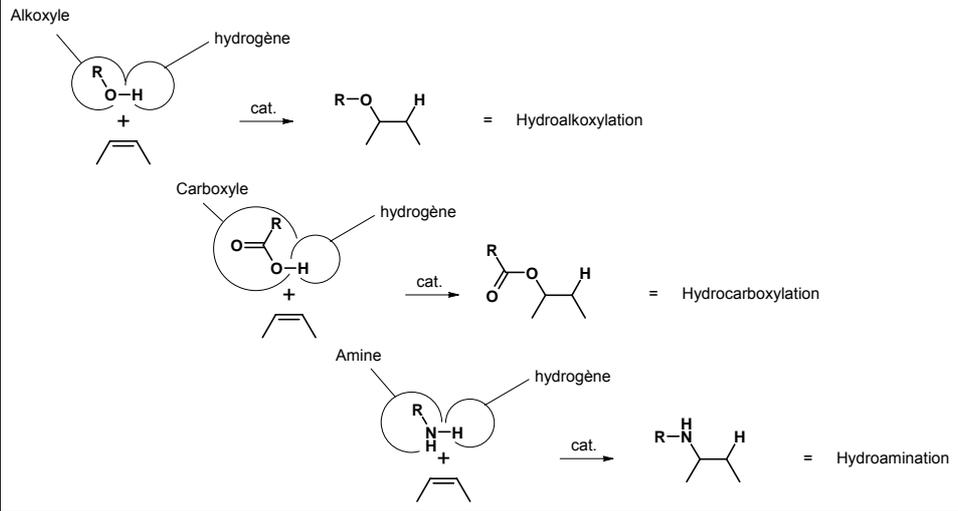
Approche de l'alcène

cis-hydrogénation

Diffusion de l'alcane formé

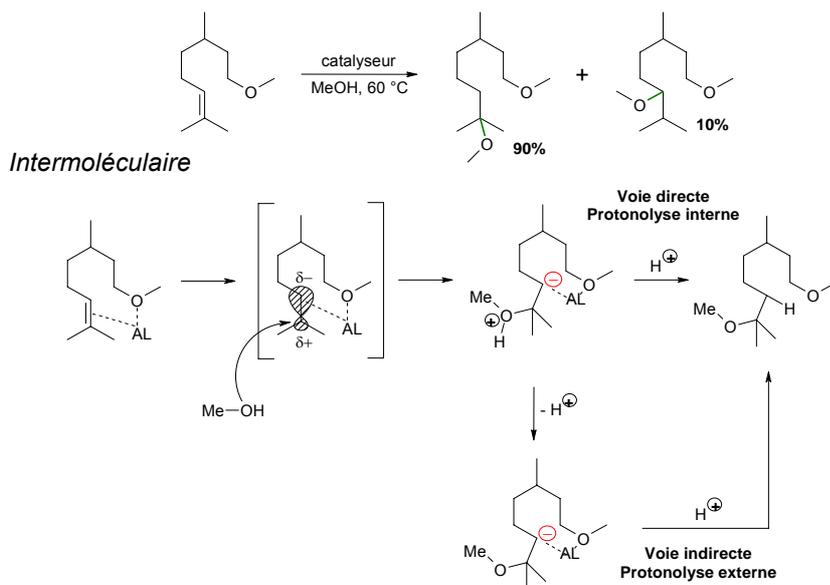
Formation de liaisons carbone-hétéroatome

Le plus souvent, la formation de liaisons carbone-hétéroatome procèdent par **addition électrophile** de composés hétérofonctionnalisés, faisant appel aux doublets non-liants de l'hétéroatome.



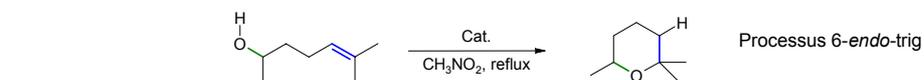
1. a) Catalyse homogène

Hydroalkoxylation d'oléfines catalysées par des acides de Lewis

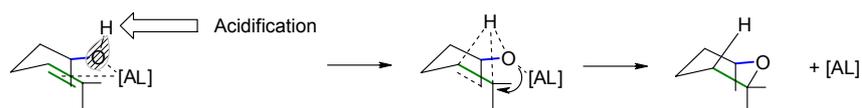


1. a) Catalyse homogène

Hydroalkoxylation d'oléfines catalysées par des acides de Lewis



Intramoléculaire



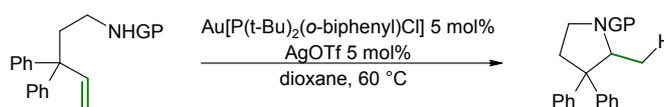
mécanisme LBA : Lewis acid-assisted Bronsted Acid

Règles de Baldwin pour les cyclisations :

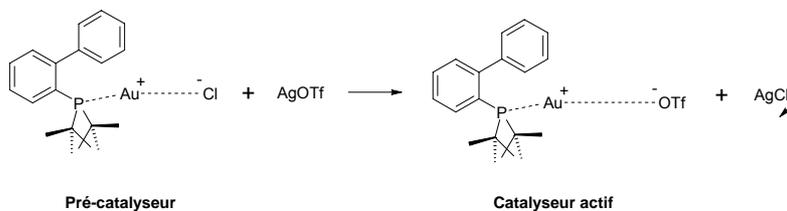
- le chiffre pour la taille du cycle formé (3 à 7)
- *endo*- ou *exo*- selon que la liaison modifiée soit dans ou hors du cycle
- dig, trig ou tet pour l'hybridation du carbone attaqué sp, sp² ou sp³

1. a) Catalyse homogène

Hydroamination d'oléfines et de diènes-1,3 catalysées par des sels d'or

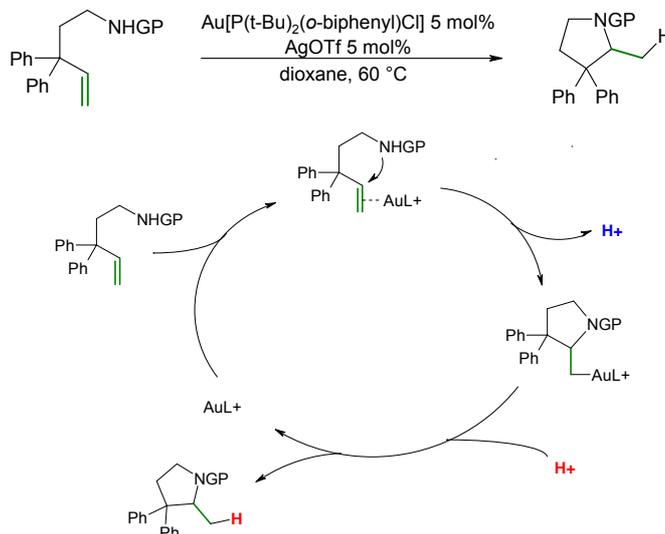


Rôle des sels d'argent :



1. a) Catalyse homogène

Hydroamination d'oléfines et de diènes-1,3 catalysées par des sels d'or



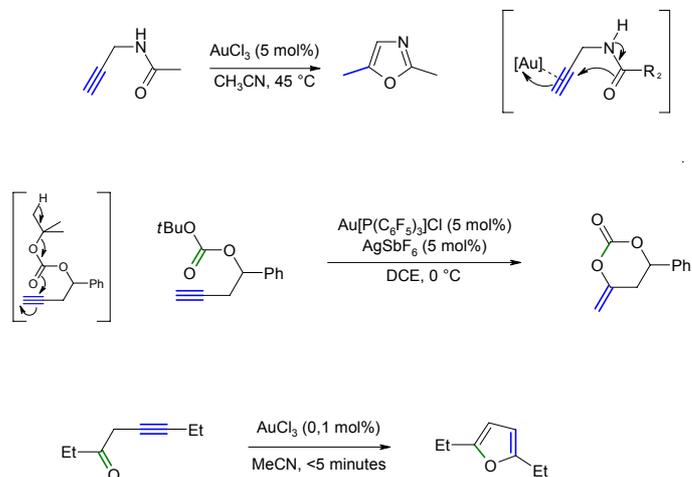
Periodic Table of the Elements

Legend:
 Solids (white)
 Liquids (blue)
 Gases (pink)
 Artificially Prepared (yellow)

Callout for Gold (Au):
 [Au]
 [Au]
 [Au]
 Acide de Lewis π -electrophile

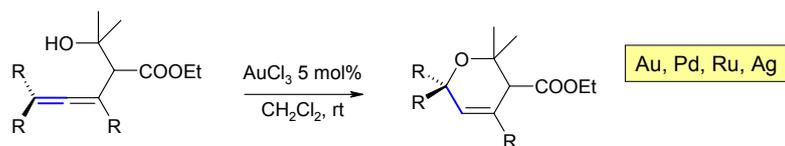
1. a) Catalyse homogène

Cas des énoles

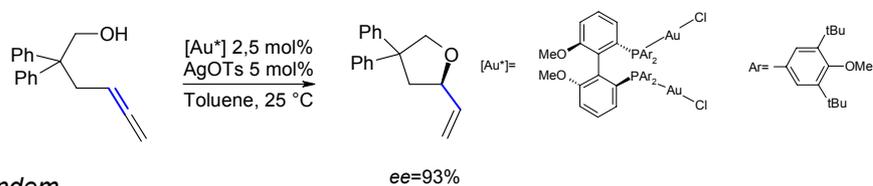


1. a) Catalyse homogène

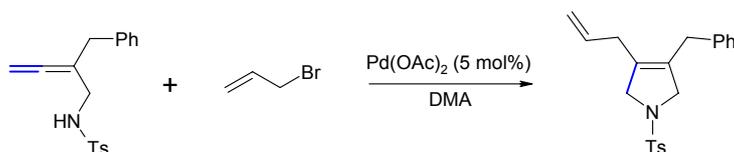
Par addition sur des allènes



Enantiosélective

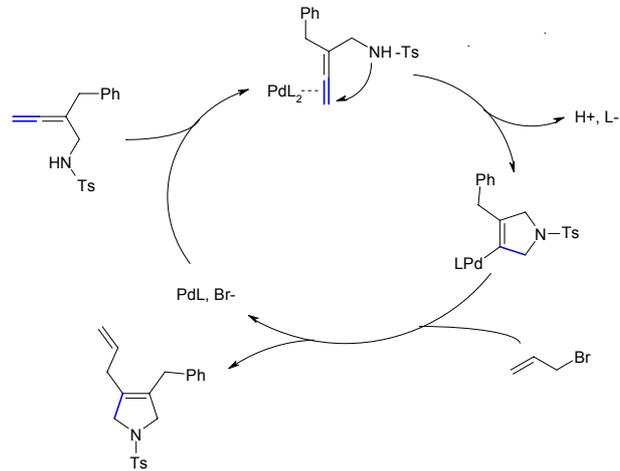


Tandem





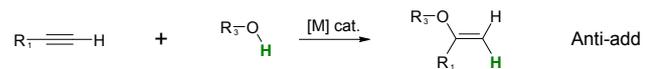
Réaction tandem ?



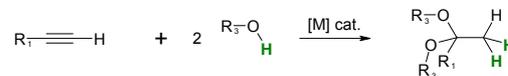
1. a) Catalyse homogène

Formation de liaisons C-X par addition sur des triples liaisons

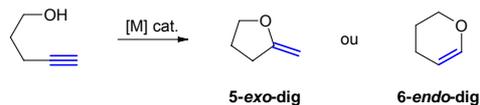
Monoaddition, intermoléculaire ([Ru], [Pt], [Pd], [Ag], [Zn], [Hg])



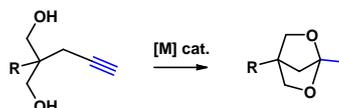
Double addition, intermoléculaire ([Cu], [Au], [Hg])



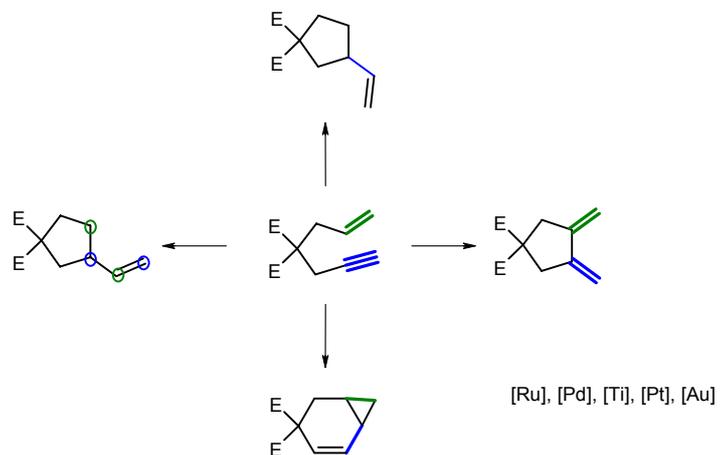
Monoaddition, intramoléculaire ([Ru], [Mo], [Pd], [Cu], [Ag], [Au], [Zn])



Double addition, intramoléculaire ([Au])

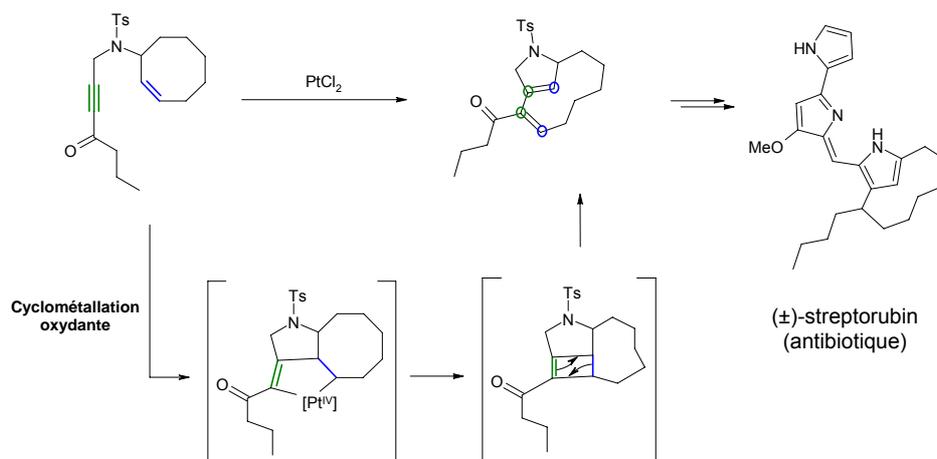


1. a) Catalyse homogène



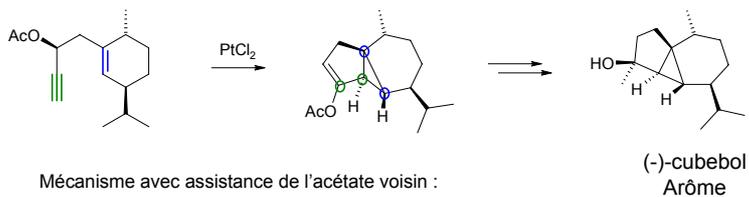
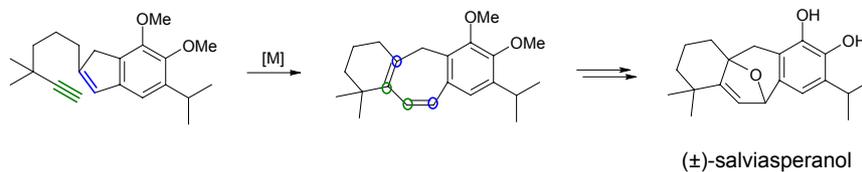
1. a) Catalyse homogène

Applications dans la synthèse de produits naturels bioactifs

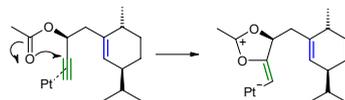


1. a) Catalyse homogène

Applications dans la synthèse de produits naturels bioactifs



Mécanisme avec assistance de l'acétate voisin :

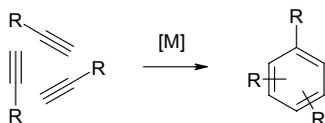


1. a) Catalyse homogène

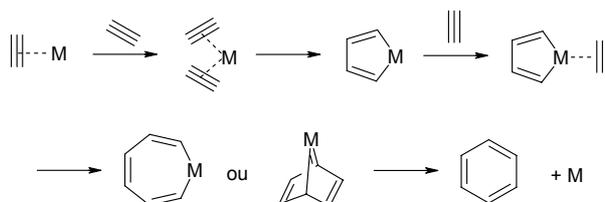
Formation de liaisons C-C par cyclisation d'alcynes

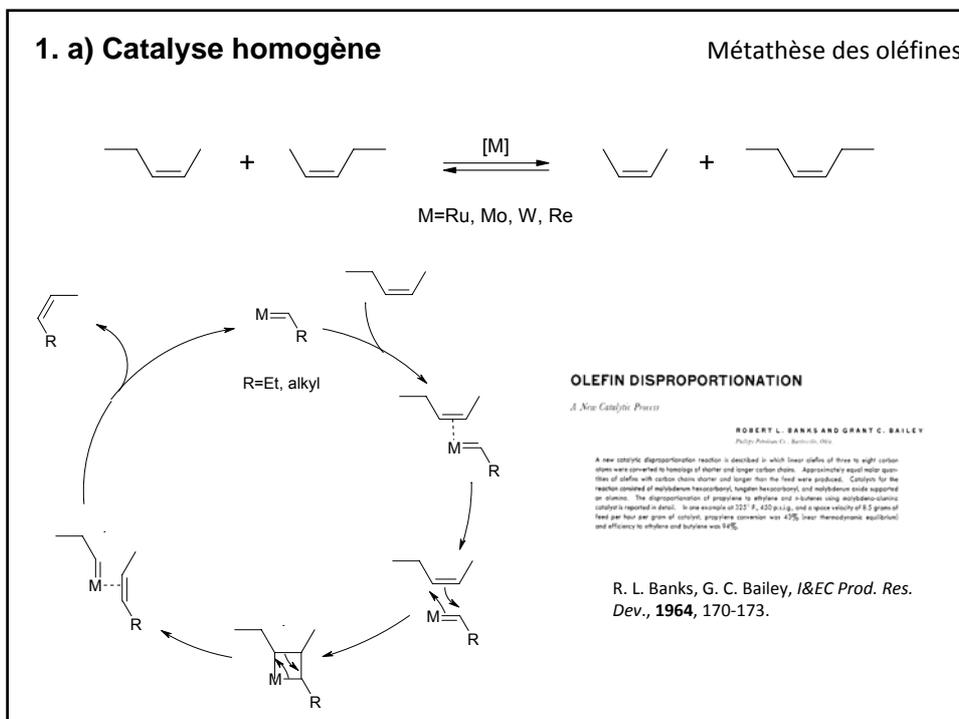
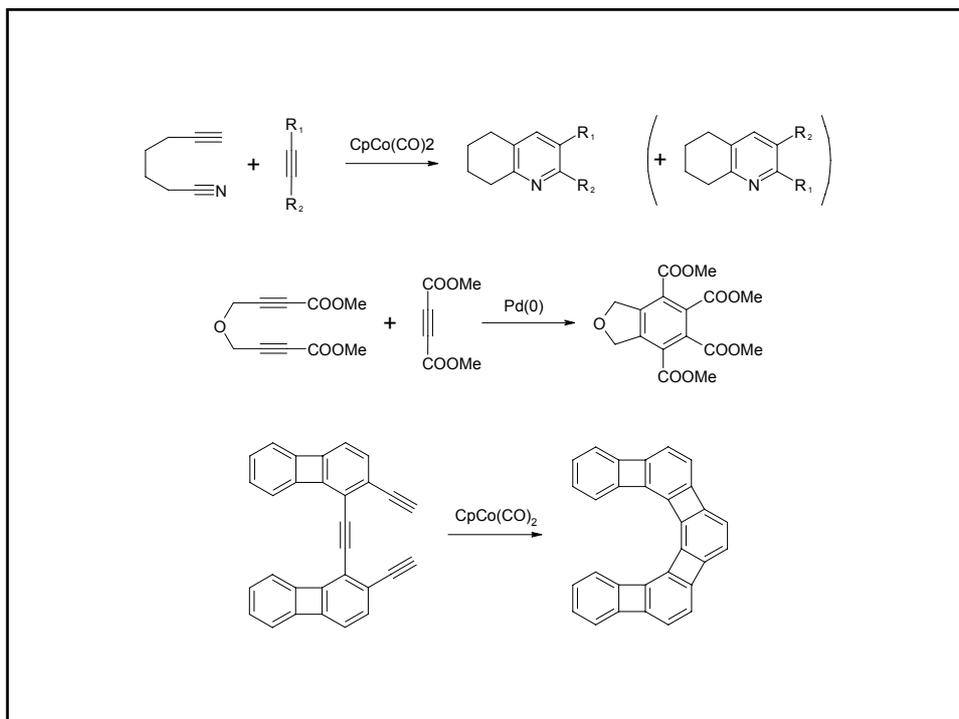
[Co], [Ni], [Rh], [Fe], [Pd]

Egalement appelée cyclotrimérisation



Mécanisme via metallacycle :



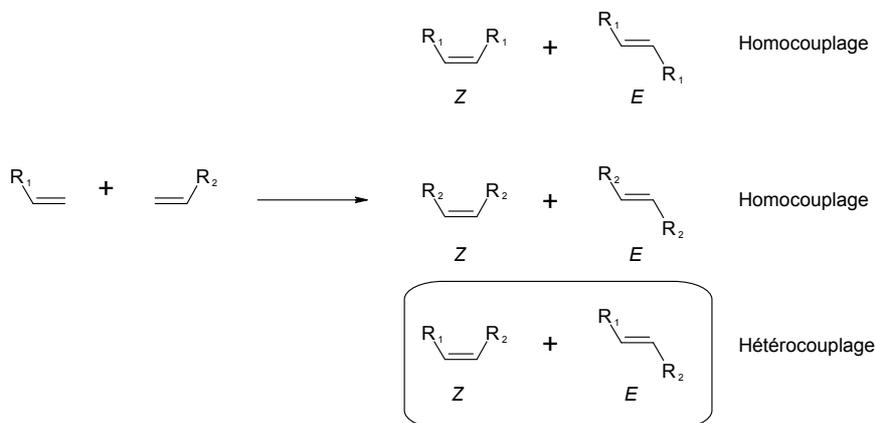


1. a) Catalyse homogène

Métathèse des oléfines

Métathèse croisée (cross-coupling metathesis)

Cette réaction est difficile à rendre sélective : répartition statistique des motifs



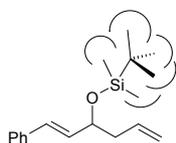
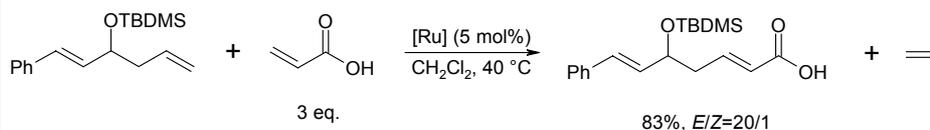
Rendement théorique attendu pour chaque produit (distribution aléatoire) = 17%

1. a) Catalyse homogène

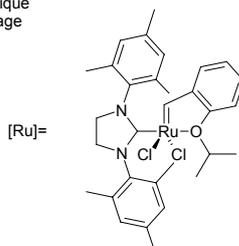
Métathèse des oléfines

Métathèse croisée (cross-coupling metathesis)

Orientation de la réaction par effets stériques :



TBDMS = *tert*-butyldimethylsilyl
= encombrement stérique
limite l'homocouplage



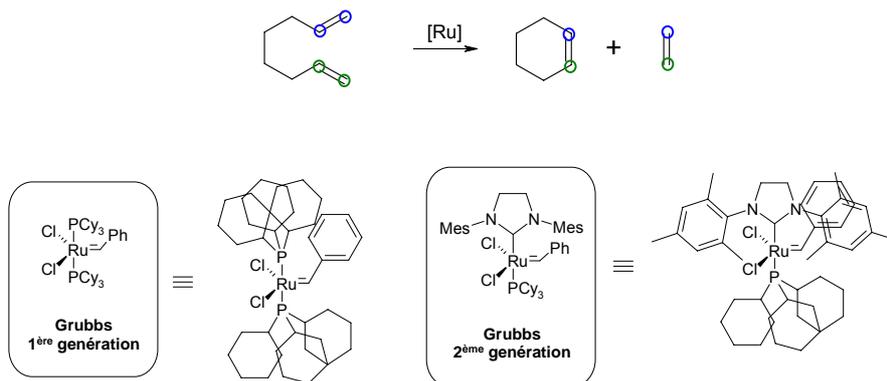
Catalyseur d'Hoveyda-Grubbs

1. a) Catalyse homogène

Métathèse des oléfines

Métathèse cyclisante (Ring-Closing Metathesis, RCM)

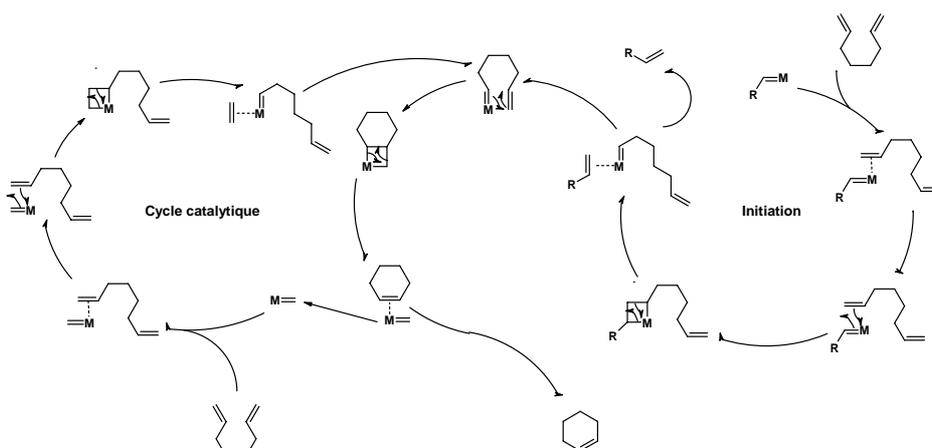
Version **intramoléculaire** de la métathèse des oléfines, elle permet de construire des cycles de 5 à 30 chaînons et tolère un grand nombre de groupements fonctionnels, ce qui en a fait un outil très utilisé en synthèse organique.



1. a) Catalyse homogène

Métathèse des oléfines

Mécanisme de la métathèse

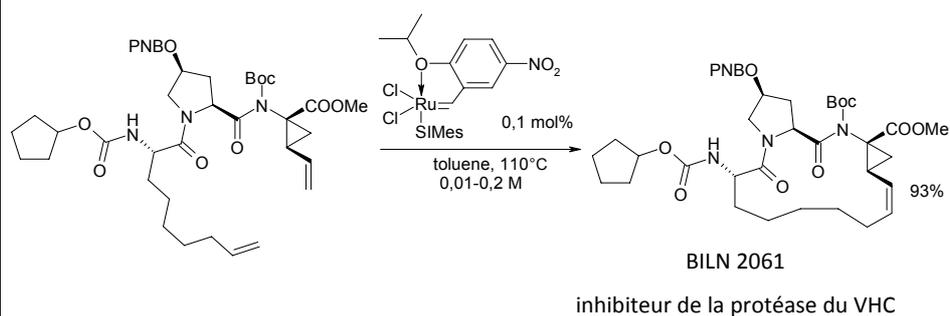


1. a) Catalyse homogène

Métathèse des oléfines

Applications de la métathèse

- Tolérance de groupe fonctionnels
- Conditions strictes pas nécessaire (solvant anhydre, atmosphère contrôlée)
- Macrocyclisation en conditions de dilution

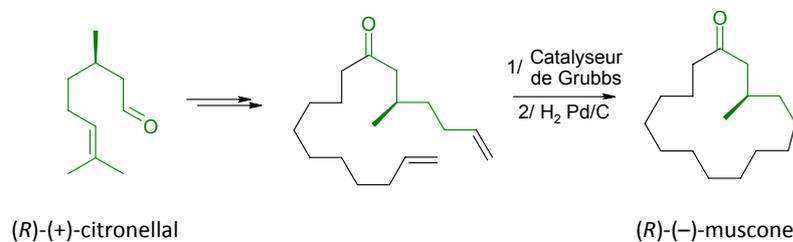


1. a) Catalyse homogène

Métathèse des oléfines

Applications de la métathèse

- Tolérance de groupe fonctionnels
- Conditions strictes pas nécessaire (solvant anhydre, atmosphère contrôlée)
- Macrocyclisation en conditions de dilution



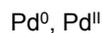
1. a) Catalyse homogène

Chimie du palladium

Periodic Table of the Elements showing the position of Palladium (Pd) in the transition metals.



Métaux nobles
(*coinage metals*)



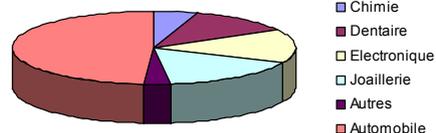
Coté en bourse :
470 \$ / oz (mars 2010)
(1 oz = 31,10 g)

Toxicité : RAS

Extraction minière (4-7 g /tonnes de minerai extrait)
Traitement : thermique, électrolytique

Production annuelle (2006) : 230 t
Pays producteurs Russie (70%) AFS (20%)

Demande (2006) :

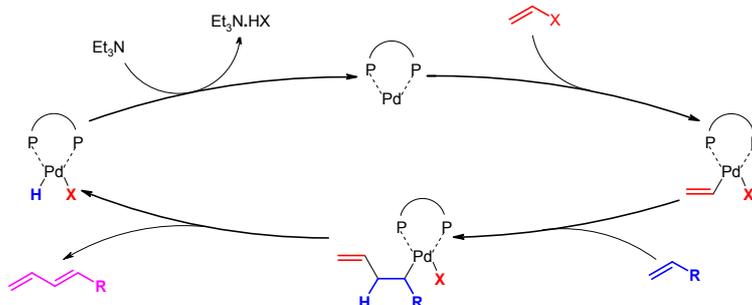
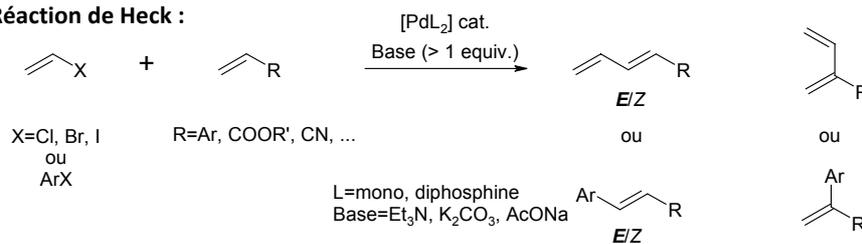


1. a) Catalyse homogène

Chimie du palladium

Les grandes réactions de couplage

Réaction de Heck :

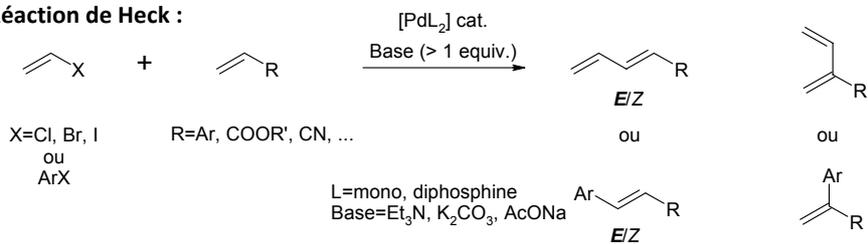


1. a) Catalyse homogène

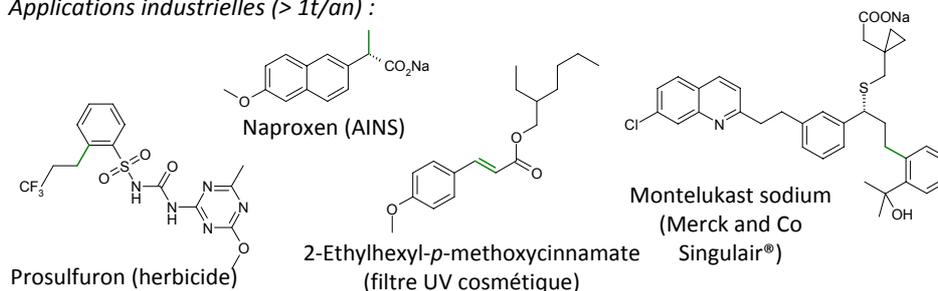
Chimie du palladium

Les grandes réactions de couplage

Réaction de Heck :



Applications industrielles (> 1t/an) :

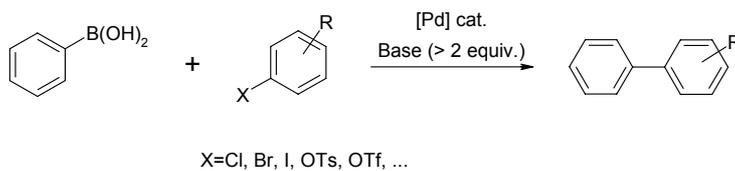


1. a) Catalyse homogène

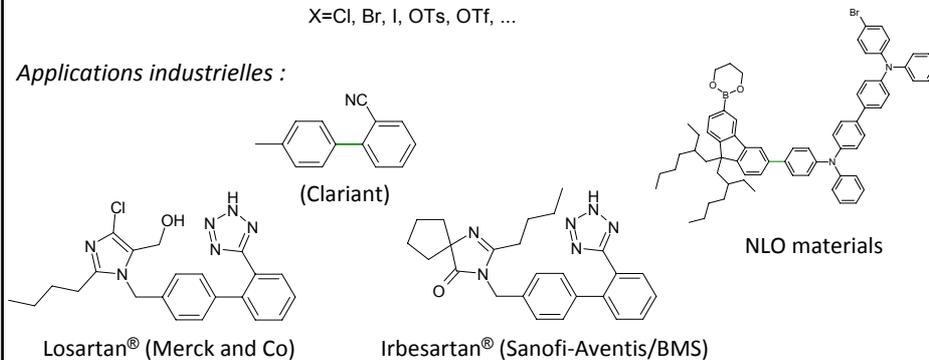
Chimie du palladium

Les grandes réactions de couplage

Réaction de Suzuki-Miyaura :



Applications industrielles :

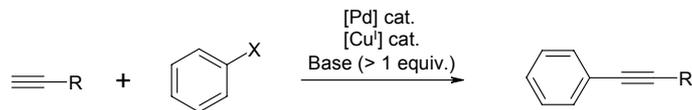


1. a) Catalyse homogène

Chimie du palladium

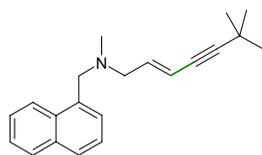
Les grandes réactions de couplage

Réaction de Sonogashira :

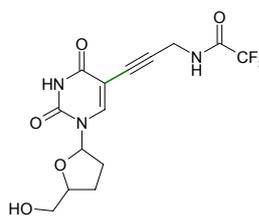


X=Cl, Br, I, OTs, OTf, ...

Applications industrielles :



Terbinafin (antimycosique,
Novartis Lamisil®)



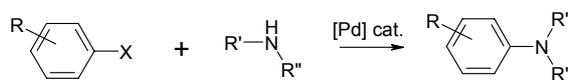
DNA sequencing agent (DuPont)

1. a) Catalyse homogène

Chimie du palladium

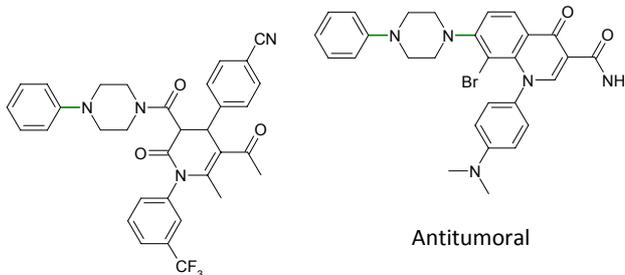
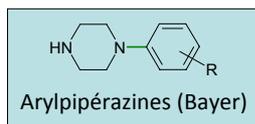
Les grandes réactions de couplage

Réaction de Buchwald-Hartwig :



X=Cl, Br, I, OTs, OTf, ...

Applications industrielles :



Antitumoral

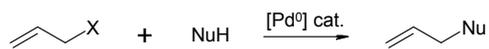
Traitement désordre cardio-vasculaire

1. a) Catalyse homogène

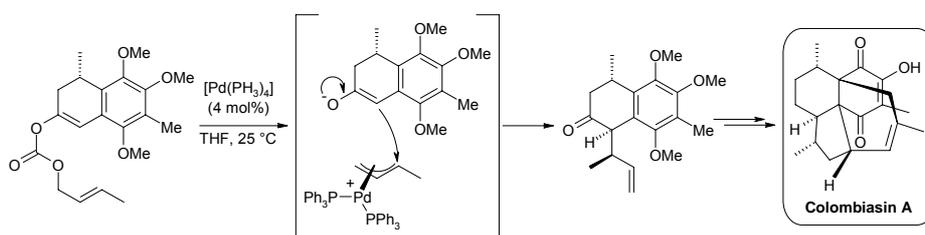
Chimie du palladium

Les grandes réactions de couplage

Réaction de Tsuji-Trost :



X=OAc, Br, OCO₂R

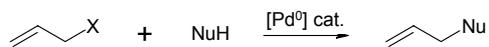


1. a) Catalyse homogène

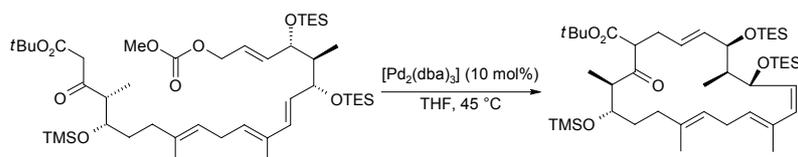
Chimie du palladium

Les grandes réactions de couplage

Réaction de Tsuji-Trost :



X=OAc, Br, OCO₂R

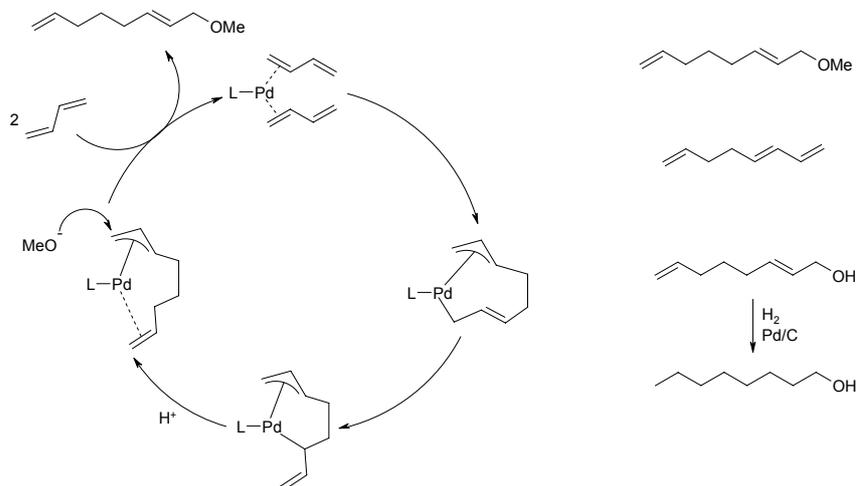


1. a) Catalyse homogène

Chimie du palladium

Les grandes réactions de couplage

Réaction de télomérisation du butadiène :

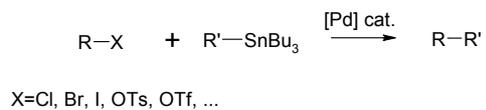


1. a) Catalyse homogène

Chimie du palladium

Les grandes réactions de couplage

Réaction de Stille :



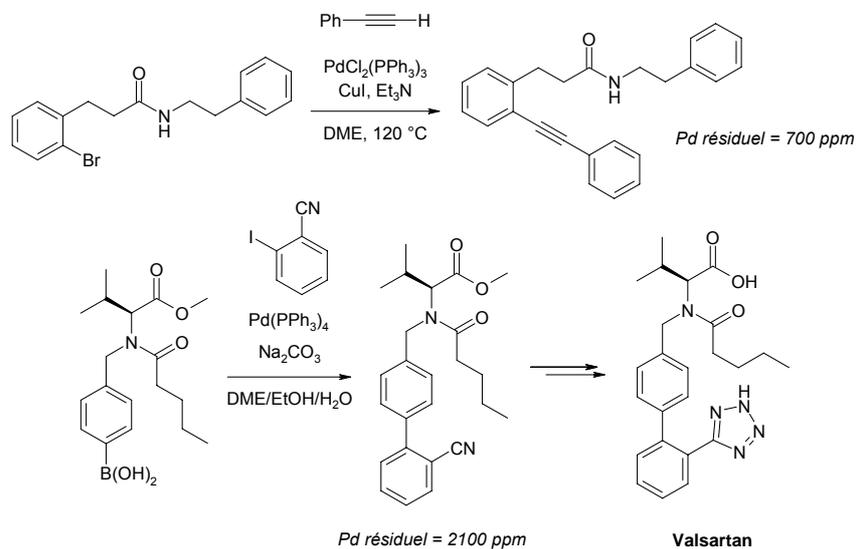
Réaction de Negishi :



1. a) Catalyse homogène

Chimie du palladium

Palladium résiduel dans les principes actifs pharmaceutiques (APIs)

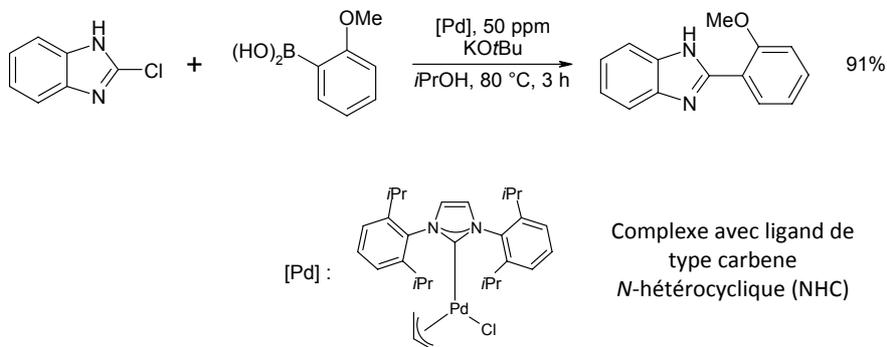


1. a) Catalyse homogène

Chimie du palladium

Recherche de taux catalytiques les plus bas

Réaction de Suzuki-Miyaura :

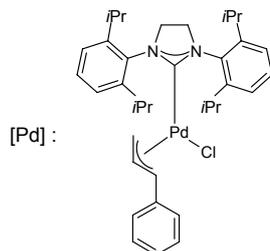
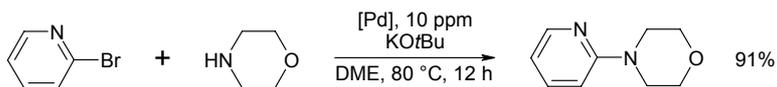


1. a) Catalyse homogène

Chimie du palladium

Recherche de taux catalytiques les plus bas

Réaction de Buchwald-Hartwig :



Complexe avec ligand de type carbène N-hétérocyclique (NHC)

1. a) Catalyse homogène

Chimie du palladium

Recherche de taux catalytiques les plus bas

Triéthylamine extra pur

conditionnement	référence
500 ml bouteille verre	T/3200/08
2,5 l bouteille verre	T/3200/17
2,5 l bouteille verre gainée plastique	T/3200/PB17

CAS : 121-44-8
 formule : C₆H₁₅N
 MM : 101,19 g/mol
 densité à 20°C : 0,73
 point de fusion : -115 °C
 point d'éclair : -11 °C
 teneur (CG) : >99 %

point d'ébullition : 90 °C
 pression d'ébullition : 760 mmHg
 risque : R11, R20/21/22, R35
 sécurité : S3, S16, S26, S29, S36/37/39, S45

spécifications garanties		
Couleur	<20 APHA	Plomb (Pb) <2 ppm
Eau	<0,2 %	Potassium (K) <2 ppm
Résidu d'évaporation	<100 ppm	Silicium total (Si) <2 ppm
Calcium (Ca)	<5 ppm	Sodium (Na) <5 ppm
Cuivre (Cu)	<2 ppm	Soufre total (S) <5 ppm
Fer (Fe)	<5 ppm	Zinc (Zn) <2 ppm
Magnésium (Mg)	<2 ppm	Diéthylamine <0,5 %
Phosphore total (P)	<2 ppm	

Ether diéthylique stabilisé avec BHT NOUVEAU extra pur

conditionnement	référence
500 ml bouteille verre gainée plastique	D/2400/PB08
2,5 l bouteille verre	D/2400/17
2,5 l bouteille verre gainée plastique	D/2400/PB17
5 l bidon métallique	D/2400/21
25 l fût métallique	D/2400/25
25 l fût inox	D/2400/DH25
200 l fût métallique	D/2400/27

CAS : 60-29-7
 formule : C₄H₁₀O
 MM : 74,12 g/mol
 densité à 20°C : 0,71
 point de fusion : -116 °C
 teneur (CG) : >99 %

point d'éclair : -45 °C
 point d'ébullition : 34,6 °C
 pression d'ébullition : 760 mmHg
 risque : R12, R19, R22, R66, Re7
 sécurité : S9, S16, S29, S33

spécifications garanties		
Couleur	<10 APHA	Phosphore total (P) <1 ppm
Eau	<0,2 %	Plomb (Pb) <1 ppm
Acidité / alcalinité	<0,001 meq/g	Potassium (K) <2 ppm
Réducteurs KMnO4	<0,005 %	Silicium total (Si) <1 ppm
Résidu d'évaporation	<20 ppm	Sodium (Na) <5 ppm
Calcium (Ca)	<5 ppm	Soufre total (S) <1 ppm
Cuivre (Cu)	<1 ppm	Zinc (Zn) <1 ppm
Fer (Fe)	<2 ppm	Ether peroxyde <10 ppm
Magnésium (Mg)	<2 ppm	

1. a) Catalyse homogène

Chimie du fer

Periodic Table of the Elements

Fe : [Ar] 4s² 3d⁶

35% de la composition de la terre (5% de la croûte terrestre)

Fe^{II}, Fe^{III}

Coût :
1,66 € / oz (mars 2010)
(1 oz = 31,10 g)

Toxicité, écotoxicité : quasi-nulle

Extraction minière (FeO, Fe₂O₃, Fe₃O₄)
Traitement : haut-fourneau

Production annuelle (2005) : 1 300 000 000 t
Pays producteurs Brésil (22%) Chine (15%)
Australie (20%) Inde (11%)

Demande (2005) : = production

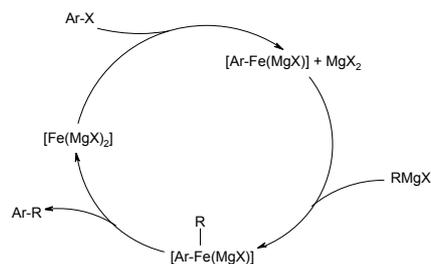
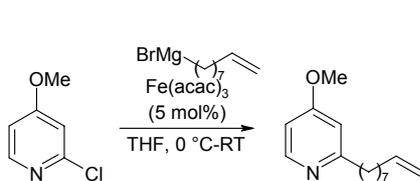


1. a) Catalyse homogène

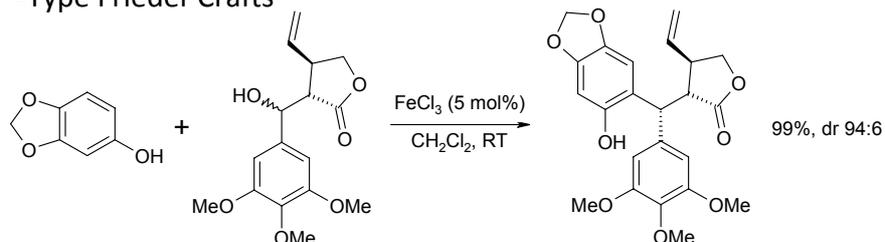
Chimie du fer

Réactions de couplage croisé :

-Type Grignard (espèce catalytiquement active [Fe(MgX)₂])



-Type Friedel-Crafts

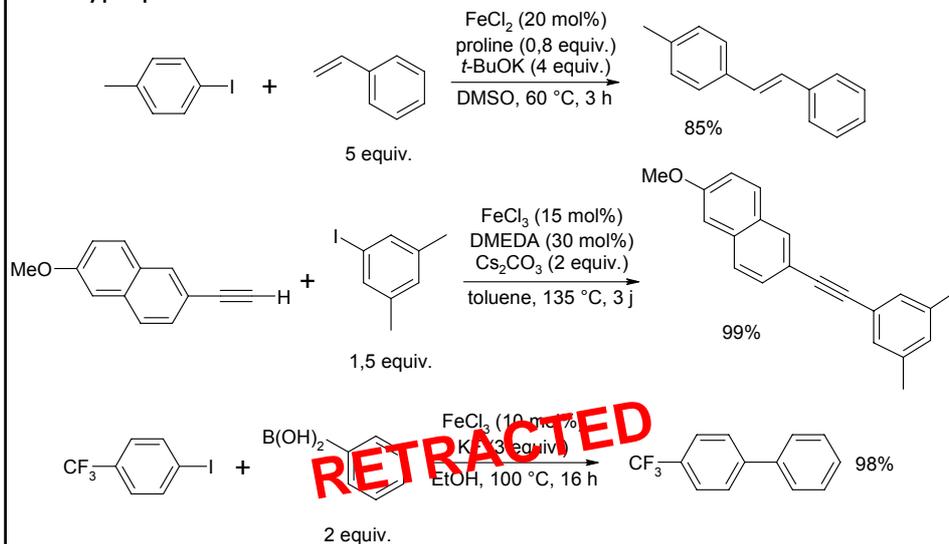


1. a) Catalyse homogène

Chimie du fer

Réactions de couplage croisé :

-Type palladium



1. a) Catalyse homogène

Chimie de l'or

Periodic Table of the Elements



Métaux nobles
(*coinage metals*)



$\text{Au}^I, \text{Au}^{III}$

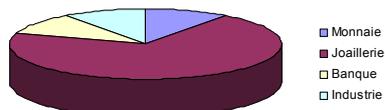
Coté en bourse :
1110 \$ / oz (mars 2010)
(1 oz = 31,10 g)

Toxicité : RAS

Extraction minière (1-30 g /tonnes de minerai extrait)
Traitement : Hg, NaCN

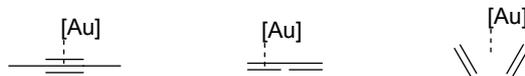
Production annuelle (2004) : 2300 t (120 000 t en circulation)
Pays producteurs USA (24%) AFS (22%)

Australie (13%) Japon (10%)
Demande (2006) :

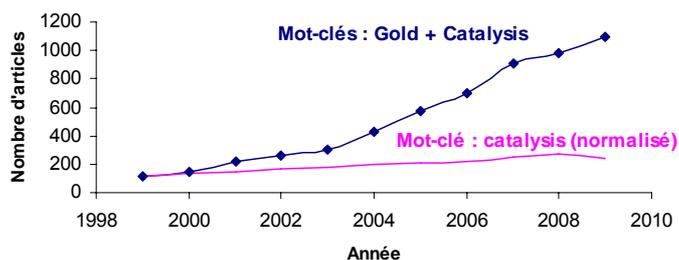


1. a) Catalyse homogène

Chimie de l'or



Acide de Lewis π-électrophile



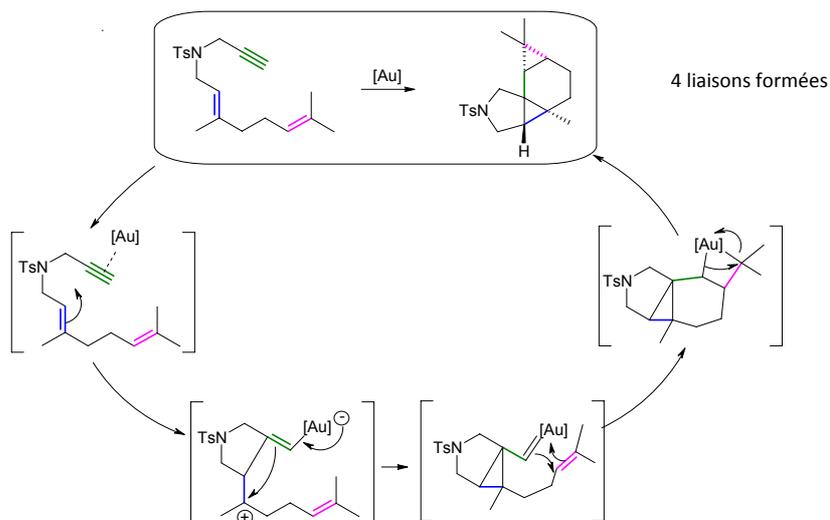
X10 en 10 ans

Source : SciFinder CAS

1. a) Catalyse homogène

Chimie de l'or

Création de complexité moléculaire :
Réactions « tandem »



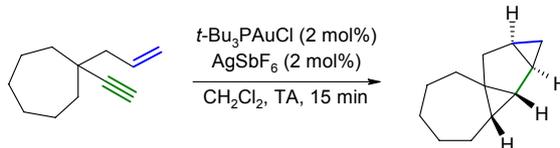
1. a) Catalyse homogène

Chimie de l'or

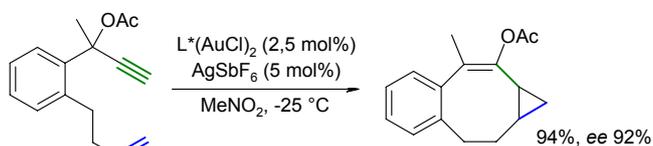
Création de complexité moléculaire :

Réactions « tandem »

Cycloisomérisation d'ényne-1,5 et insertion de Csp^3-H



Cycloisomérisation d'ényne-1,8 asymétrique avec réarrangement acétate propargylique

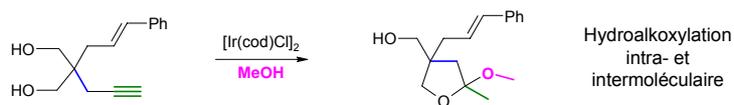


$L^* = (R)\text{-}3,5\text{-xylyl-BINAP}$

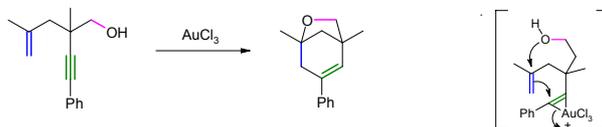
1. a) Catalyse homogène

Création de complexité moléculaire :

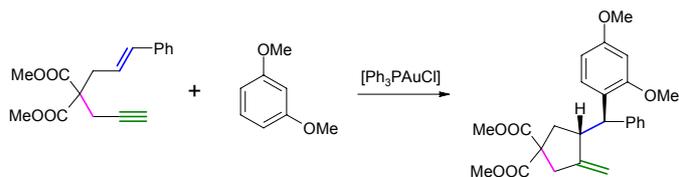
Réactions « tandem »



Cycloisomérisation
d'ényne-1,6 et
hydroalkoxylation
intramoléculaire



Cycloisomérisation
d'ényne-1,6 et
Friedel Crafts

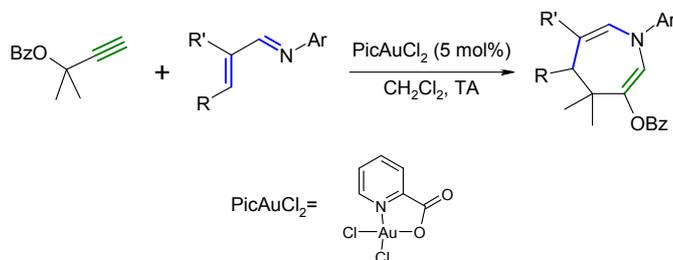


1. a) Catalyse homogène

Chimie de l'or

Création de complexité moléculaire :

Cycloaddition [4+3] d'esters propargyliques et *N*-phenylimines

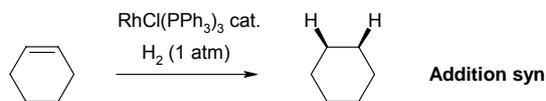


1. a) Catalyse homogène

Hydrogénation

Certains catalyseurs solubles à base de platine, palladium ou rhodium, permettent de réaliser l'hydrogénation catalytique en phase homogène.

C'est le cas du catalyseur de Wilkinson-Osborn : RhCl(PPh₃)₃

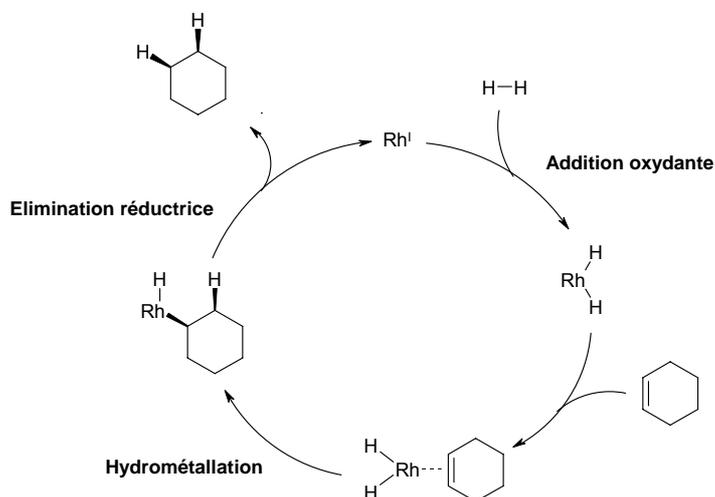


Solvants d'hydrogénation : EtOH/benzène, toluène

La réaction procède par un mécanisme impliquant addition oxydante et élimination réductrice, avec une étape d'hydrométallation qui conduit à une stéréosélectivité *syn*.

1. a) Catalyse homogène

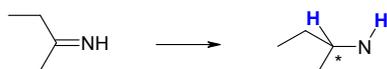
Hydrogénation



1. a) Catalyse homogène

Hydrogénation

L'hydrogénation peut être réalisée en présence de ligands chiraux qui vont transmettre leur chiralité aux produits formés. Les catalyseurs sont à base de rhodium, ruthénium, platine, palladium.

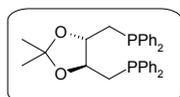


Les ligands chiraux utilisés dans ces réactions sont souvent des phosphines chirales, présentant un centre, ou un axe de symétrie. On parle alors de phosphines chirales par atropoisomérisation.

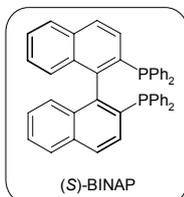
1. a) Catalyse homogène

Hydrogénation

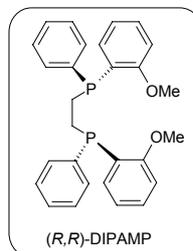
Phosphines chirales



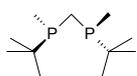
(S,S)-DIOP



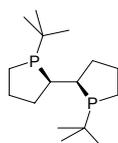
(S)-BINAP



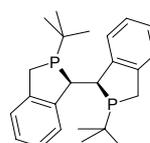
(R,R)-DIPAMP



(R,R)-tBu-MiniPHOS



TangPHOS



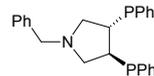
DuanPHOS



(S,S)-CHIRAPHOS



(S,S)-SKEWPHOS



DEGUPHOS
(Degussa)

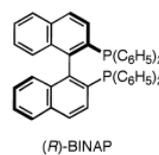
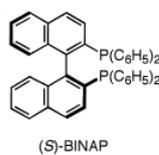
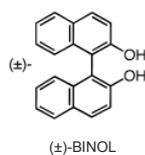
1. a) Catalyse homogène

Hydrogénation

En 2001, le prix Nobel de chimie a été attribué à **William S. Knowles**, **Ryoji Noyori** et **Barry K. Sharpless** pour leur travail sur les réactions catalytiques énantiosélectives.



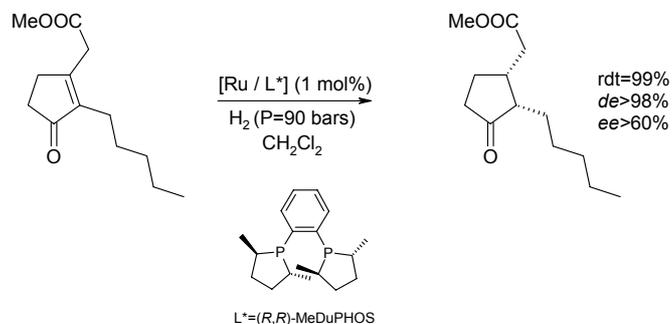
R. Noyori a notamment travaillé sur les ligands atropoisomères dérivés du binaphthol, et utilisé ceux-ci en hydrogénation asymétrique.



1. a) Catalyse homogène

Hydrogénation

Applications : synthèse de la paradisone® (procédé Genêt-Firmenich)



Réaction **diastéréosélective** (*cis* vs *trans* avec 98% d'excès) et **énantiosélective** (*SS* vs *RR* avec 60% d'excès).

1. a) Catalyse homogène

Hydrogénation

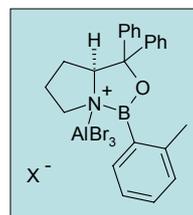
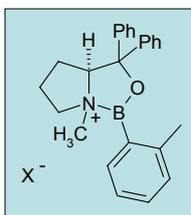
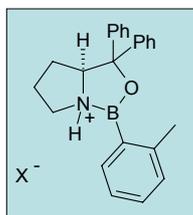
Applications : synthèse de la paradisone® (procédé Genêt-Firmenich)



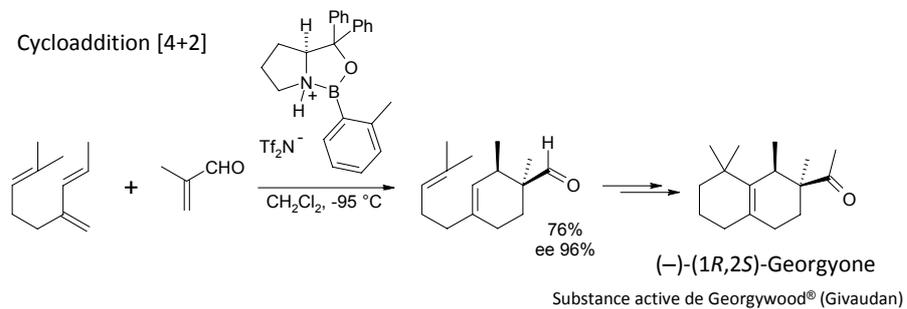
1. a) Catalyse homogène

Acide de Lewis

Oxazaborolidinium



Cycloaddition [4+2]



1. Catalyse

b) Catalyse hétérogène, supportée



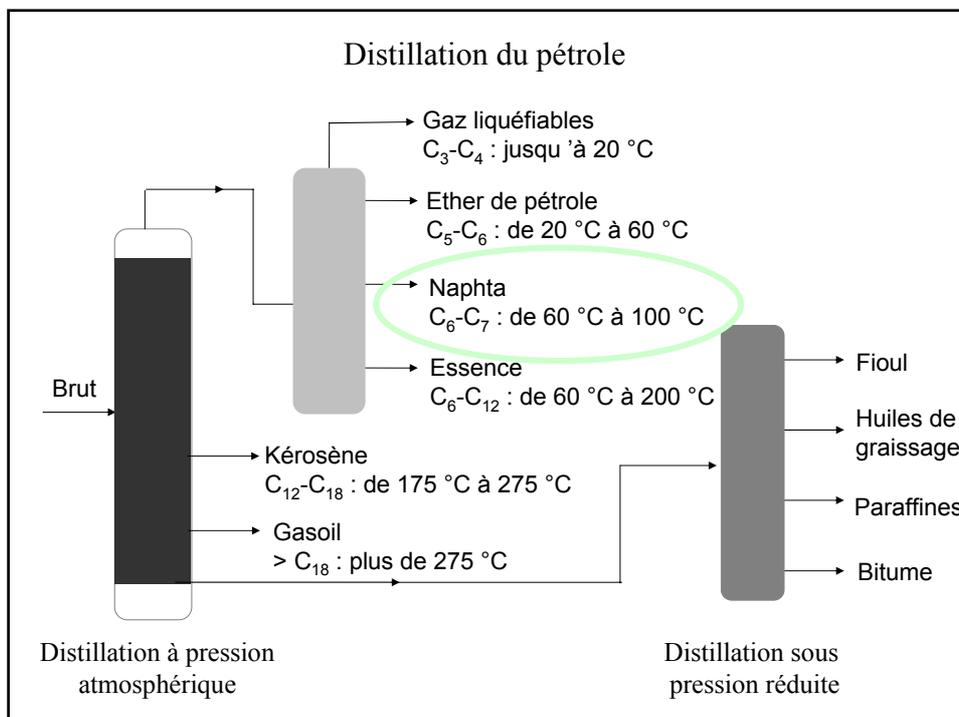
1. b) Catalyse hétérogène

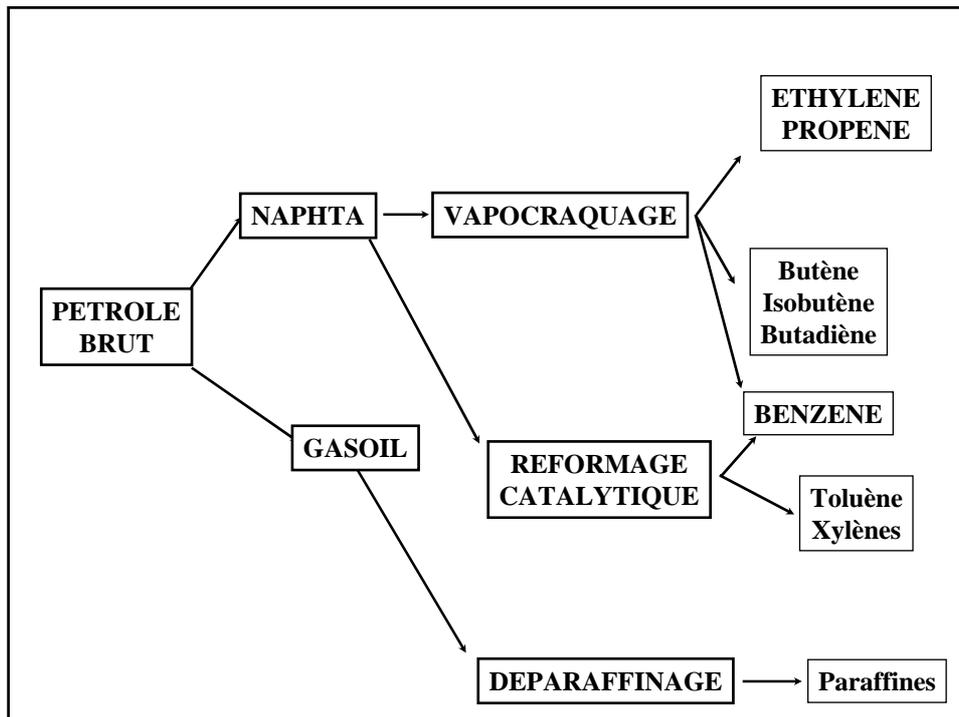
Dans les processus de catalyse hétérogène, le catalyseur est solide et la phase réactive est fluide (liquide ou gazeuse). Ces réactions interviennent à l'interface, est font appel à des notions de chimie de surface comme l'adsorption, la désorption, mais aussi les notions de surface spécifique, porosité.

De nombreux procédés industriels font appel à la catalyse hétérogène, en particulier dans des réactions de raffinage, craquage, et autre transformation de chimie des intermédiaires.

Souvent, ces catalyseurs sont actifs dans des conditions de température et de pression assez élevés, pour des réaliser des transformations de base :

- Craquage, vapo-craquage
- Reformage catalytique
- Conversion méthane/syngas
- Procédé Fischer-Tropsch
- Synthèse du méthanol
- Procédé Monsanto de synthèse de l'acide acétique
- Hydroformylation des alcènes, procédé OXO
- Zéolithes
- Hydrogénation catalytique

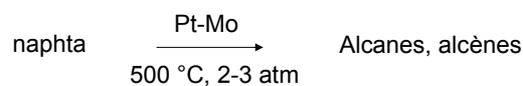




1. b) Catalyse hétérogène

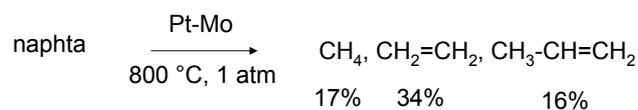
Craquage catalytique

Le craquage catalytique est un processus dans lequel des alcanes à longue chaîne se brisent lorsqu'ils sont portés à 500 °C environ en présence de catalyseurs platine-molybdène. En résulte un alcane et un alcène de masse molaire plus faible.



Vapocraquage

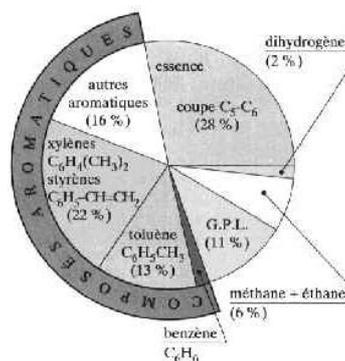
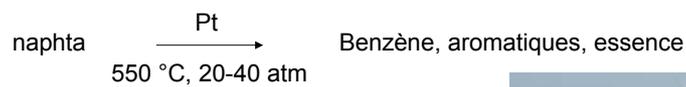
Les produits de départ sont généralement du naphta, mais peuvent également être de l'éthane ou du GPL. Mélangés avec de la vapeur d'eau, ils sont amenés à environ 800 °C par passage dans des tuyaux en acier (25% chrome, 20% nickel) et fragmentent en produit insaturés, principalement éthylène et propylène, selon la charge utilisée.



1. b) Catalyse hétérogène

Reformage catalytique

Le reformage catalytique est un processus dans lequel les composés naphthéniques dont le cyclohexane, sont déshydrogénés à 550 °C sous haute pression en présence de catalyseurs à base de platine.

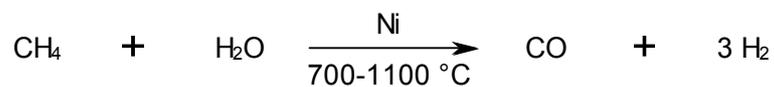


1. b) Catalyse hétérogène

Conversion méthane/syngas

Le gaz de synthèse est un mélange de CO et H₂ formé par chauffage (1000 °C) de carbone solide et de vapeur d'eau sous O₂.

Par chauffage en présence de catalyseur à base de nickel, on peut également former le gaz de synthèse :



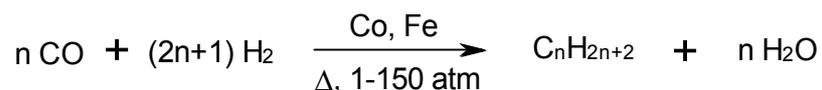
La proportion CO/H₂ peut être modulée par la réaction du gaz à l'eau (*syngas reaction*) :



1. b) Catalyse hétérogène

Procédé Fischer-Tropsch

Au cours du procédé Fischer-Tropsch, monoxyde de carbone et dihydrogène (syngas) sont convertis en hydrocarbures (C_4 , C_5 et jusqu'à C_9). Les catalyseurs les plus courants sont à base de fer ou de cobalt.

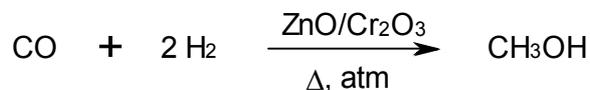


Cette méthode a été évaluée comme source éventuelle d'essence de synthèse, mais cette réaction conduit à la formation d'isomères, de 1-alcènes, est quelques composés oxygénés (aldéhydes, cétones, ...), et reste bien plus onéreuse que l'essence issue des raffineries.

1. b) Catalyse hétérogène

Synthèse du méthanol

Il s'agit à l'origine d'un procédé très ancien (BASF, 1923) de synthèse du méthanol à partir du gaz de synthèse sur des catalyseurs de type ZnO et Cr_2O_3 .



Aujourd'hui, le procédé a été amélioré avec notamment l'utilisation d'un catalyseur au cuivre (à 250°C et sous 15-150 bars).

Procédé METHANEX

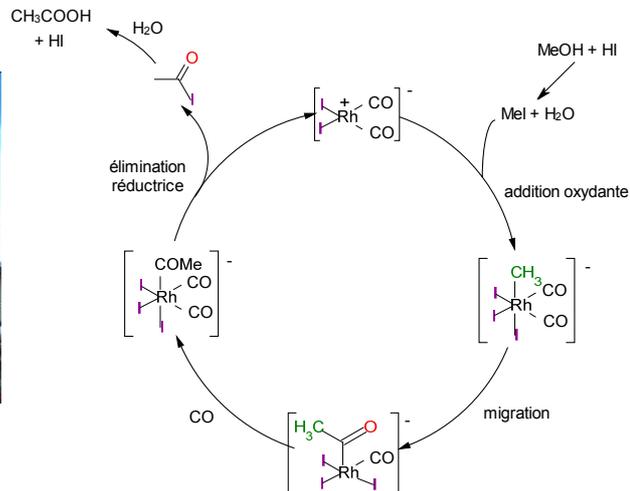
La production de méthanol représente 36 Mtonnes par an (en 2006). Le méthanol peut servir de substance de base à la production d'essence synthétique (procédé MTG, *methanol to gasoline* sur zéolithes)

Procédé Monsanto de synthèse de l'acide acétique

La société Monsanto (St-Louis, USA) dispose d'un procédé de synthèse d'acide acétique à partir du méthanol par carbonylation en présence de catalyseur au cobalt ($\text{HCo}(\text{CO})_4$) ou au rhodium ($[(\text{CO})_2\text{RhI}_2]\cdot\text{Ph}_4\text{As}$) à 200 °C sous 30-40 atm.



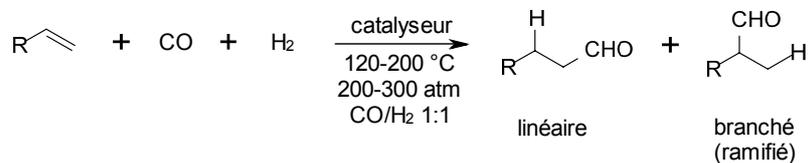
Demande mondiale :
6,5 Mtonnes/an



1. b) Catalyse hétérogène

Hydroformylation des alcènes, procédé OXO

Comme son nom l'indique, la réaction consiste en l'addition d'un hydrogène (hydro) et d'un groupe CHO (formyle) à une double-liaison C-C.



La formation du linéaire (le plus demandé industriellement) est stériquement favorisée. On peut donc contrôler le rapport linéaire/ramifié en ajoutant au catalyseur des ligands.

Cette réaction peut être réalisée par catalyse homogène ou hétérogène.

Catalyseurs : $\text{HRh}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2$, $\text{HCo}(\text{CO})_4$ ($\rightarrow \text{HCo}(\text{CO})_3$)

1. b) Catalyse hétérogène

Zéolithes

Une zéolithe est un minéral appartenant à la famille des aluminosilicates hydratés de métaux des groupes IA et IIA, tels le calcium, le magnésium et le potassium. Les propriétés acides remarquables des zéolithes et la sélectivité que leur donne leur structure poreuse en ont fait des catalyseurs très utiles pour les transformations d'hydrocarbures (raffinage et pétrochimie). Une autre propriété essentielle des zéolithes est leur grande adaptabilité. La taille des pores et leur tortuosité peuvent être légèrement modifiées permettant le tamisage souhaité des molécules de réactifs ou de produits. Ces catalyseurs hétérogènes sont utilisés comme catalyseurs acides.

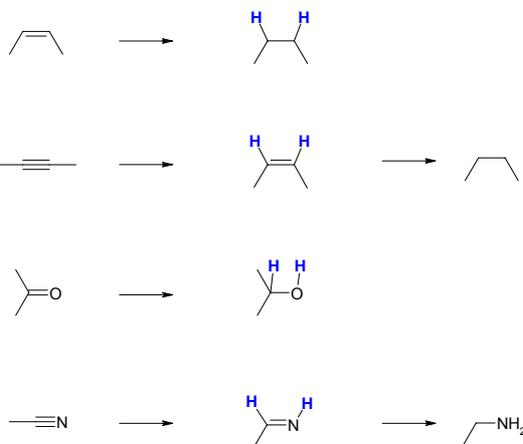


Applications : conversion MeOH \rightarrow essence par HZMS5 (MTG), zéolithes dopées par des métaux (Ti, Pt, ...), craquage catalytique, alkylation du benzène (ethylbenzène, cumène), isomérisation de coupes

1. b) Catalyse hétérogène

Hydrogénation catalytique

Les liaisons multiples, doubles ou triples peuvent être hydrogénées par H_2 en présence d'un catalyseur.



1. b) Catalyse hétérogène

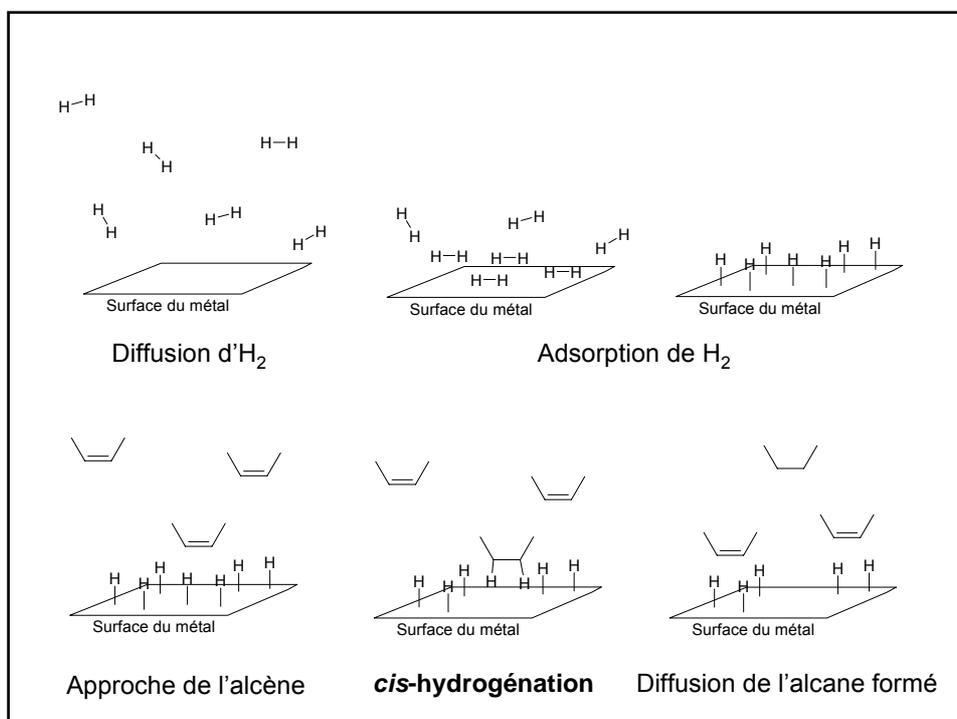
Hydrogénation catalytique

a) Palladium ou platine supporté

On connaît depuis longtemps l'hydrogénation catalysée par le palladium sur charbon. C'est une réaction catalytique hétérogène, au cours de laquelle le catalyseur n'est pas solubilisé dans le milieu réactionnel, et qui intervient à la surface de ce dernier.

Les principaux métaux utilisés pour cette réaction sont le palladium et le platine, plus rarement le nickel, finement divisé, supportés sur charbon à une teneur de 5 ou 10%. Souvent, ils se trouvent à l'état d'oxydation 0, mais on peut aussi utiliser $\text{Pd}(\text{OH})_2$, ou d'autres sels supportés.

Le catalyseur de Lindlar est un palladium « empoisonné », c'est-à-dire traité au préalable par une substance qui va diminuer son activité, en l'occurrence le sulfate de barium, BaSO_4 , ou l'acétate de plomb, $\text{Pb}(\text{OAc})_4$. Cette modification permet d'hydrogéner les triples liaisons, plus réactives, en s'arrêtant aux alcènes formés.



1. b) Catalyse hétérogène

Catalyse supportée

Dans les processus de catalyse hétérogène, le catalyseur est solide et la phase réactive est fluide (liquide ou gazeuse). Ces réactions interviennent à l'interface, est font appel à des notions de chimie de surface comme l'adsorption, la désorption, mais aussi les notions de surface spécifique, porosité.

Dans les processus de catalyse supportée, des catalyseurs homogènes sont liés à des supports solides insolubles de façon à profiter de la sélectivité et de l'efficacité de la catalyse homogène pour la chimie fine, tout en profitant aussi de la simplicité de traitement en fin de réaction et de la recyclabilité des catalyseurs hétérogènes.



Il est possible d'immobiliser des catalyseurs sur des supports insolubles pour les utiliser dans des réactions de catalyse hétérogène.

1. b) Catalyse hétérogène

Catalyse supportée

Immobilisation sur des supports organiques ou minéraux (charbon, alumine, célite, cellulose, verre poreux, résines organiques, polystyrène) par :

- adsorption (interactions de faible énergie)
- liaison covalente
- agrégation

ou piégeage dans des réseaux :

- gel (hydrogel, xérogels, ...)
- résines
- dendrimères
- micelles
- nanotubes de carbone



Résine



Mélange
(CH₂Cl₂)



1 minute



Equilibre
(2-3 minutes)

1. b) Catalyse hétérogène

Catalyse supportée

Le principe d'immobilisation des catalyseurs a pour but un gain en stabilité, mais également de les séparer facilement des substrats et produits en fin de réaction.

On peut parvenir au même résultat en attachant le substrat à un support, et en laissant le catalyseur libre en solution.

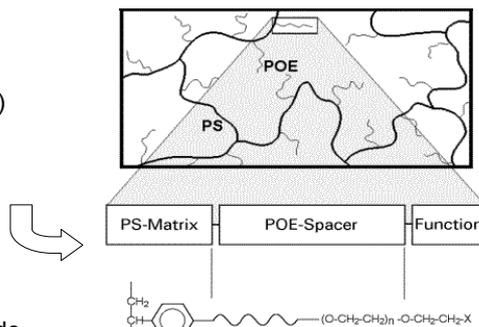
On utilise les résines organiques de la chimie en phase solide :

- **Polystyrene, PL**

- Polystyrene, hétéropolymère avec :
2% PolyTetraHydroFuran (PTHF)
= **Jandajel®**
PEG + acrylamide = **PEGA**
50-70% PEG = **Tentagel®**

- **PEG₁₅₀₀**

portant une fonction chimique qui sert de
site d'ancrage
(0,2-1,0 mmol/g de support)



www.rapp-polymere.com

1. b) Catalyse hétérogène

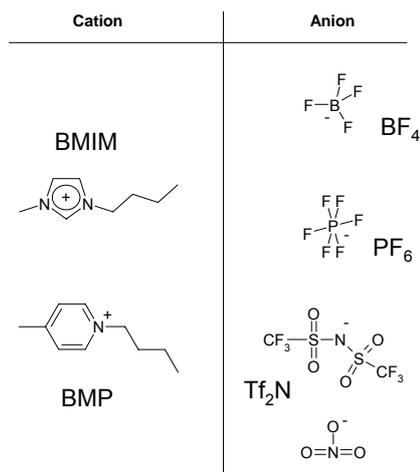
Cas des liquides ioniques

Les liquides ioniques (en anglais RTILs, Room Temperature Ionic Liquids) sont des sels formés à partir de cations organiques et sont liquides à température ambiante.

Ces liquides se caractérisent par une très faible pression de vapeur, une forte polarité et dans certains cas une forte hydrophobie. Ils ne sont pas solubles dans les solvants organiques usuels.

Ces caractéristiques en font des solvants intéressants pour des réactions biphasiques.

Les principaux intérêts sont le recyclage du catalyseur; que l'on dit « séquestré » dans le liquide ionique.



1. Catalyse

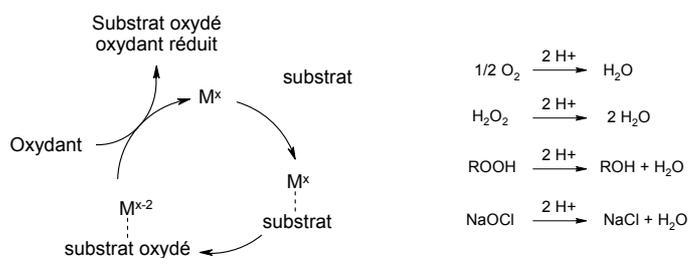
c) Catalyse d'oxydation



c) Catalyse d'oxydation

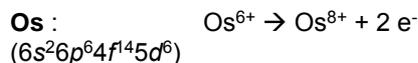
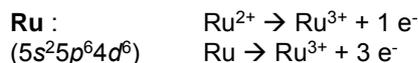
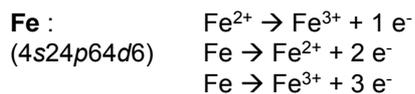
L'oxydation consistant en la perte d'électron(s), elle ne peut se faire qu'en présence d'un accepteur d'électrons qui devra donc être présent en quantité stœchiométrique ou en excès.

L'oxydation catalytique est donc l'utilisation de catalyseur comme agent de transfert des électrons entre le substrat organique et l'oxydant terminal, qui sera le plus souvent O_2 , H_2O_2 ou $NaOCl$. La présence du catalyseur va permettre d'activer ces oxydants terminaux et d'obtenir une bonne sélectivité dans les produits d'oxydation



c) Catalyse d'oxydation

On cherche à utiliser des métaux dont les potentiels redox E° vont être compatibles avec les potentiels des substances organiques.

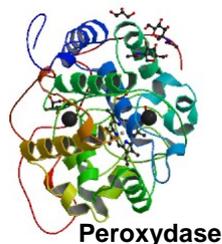
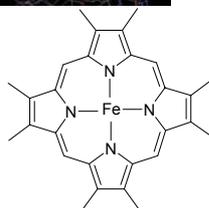
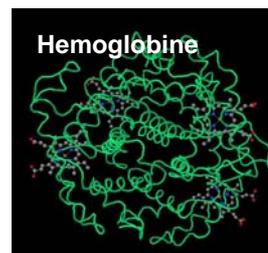
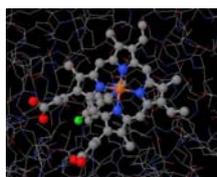
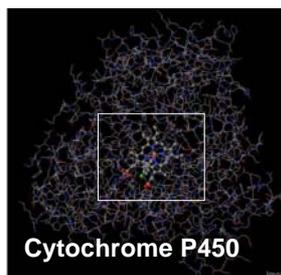


	$E^\circ (V)_{ESH}$
MnO ₄ ⁻ /MnO ₂	+1.68
MnO ₄ ⁻ /Mn ²⁺	+1.51
MnO ₂ /Mn ²⁺	+1.21
Ru ⁴⁺ /Ru ³⁺	+0.49
OsO ₄ /Os	+0.85
Fe ³⁺ /Fe ²⁺	+0.77
Cu ⁺ /Cu	+0.52
Cu ²⁺ /Cu	+0.34
Cu ²⁺ /Cu ⁺	+0.15
Sn ⁴⁺ /Sn ²⁺	+0.15
Sn ²⁺ /Sn	-0.14
Bi ³⁺ /Bi	-0.23
Fe ²⁺ /Fe	-0.44
RuO ₂ /Ru	-0.80
Al ³⁺ /Al	-1.66
Sm ³⁺ /Sm	-2.01
Sc ³⁺ /Sc	-2.08
Mg ²⁺ /Mg	-2.37
Ca ²⁺ /Ca	-2.87

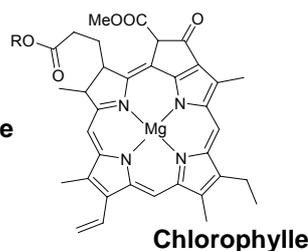
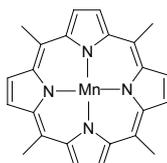
Trop bas

c) Catalyse d'oxydation

Dans la Nature, ces métaux participent aussi aux processus d'oxydation de substrats organique :



Porphyrine



c) Catalyse d'oxydation

a) Système au fer

Deux type d'activation d' H_2O_2 peuvent intervenir avec le fer :

♣ Réaction de Fenton (1894) :

Coupage homolytique du peroxyde \rightarrow radicaux



Source de radicaux pour oxyder alcanes, alcools et sulfures, principalement.

♣ Formation d'intermédiaires de type métal-oxo

Coupage hétérolytique du peroxyde



c) Catalyse d'oxydation

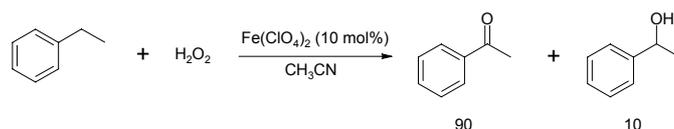
a) Système au fer

C'est le couple $\text{Fe}^{3+}/\text{Fe}^{2+}$ qui est impliqué dans la plupart des processus d'oxydation catalytique, biologique ou chimique, en association avec l'oxygène moléculaire O_2 ou à l'hydroperoxyde d'hydrogène H_2O_2 .

Réaction de Fenton (1894) : $\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2 \longrightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{HO}\cdot + \text{HO}\cdot$

Coupage homolytique du peroxyde \rightarrow radicaux

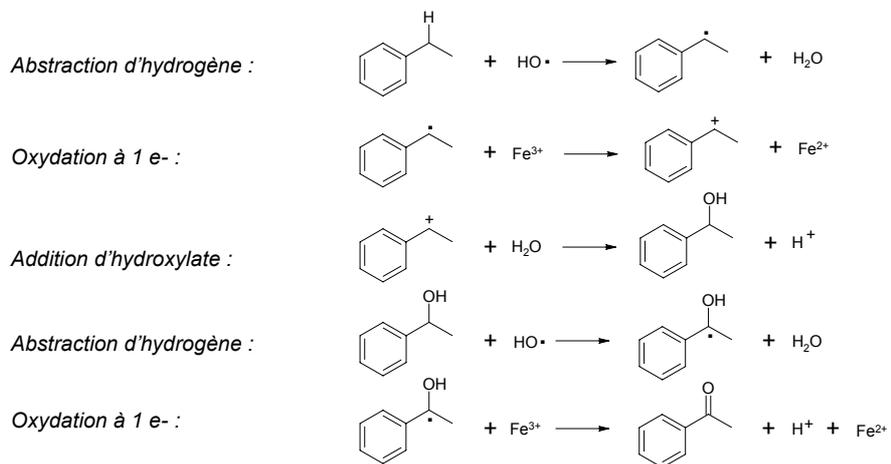
Source de radicaux pour oxyder alcanes, alcools et sulfures, principalement.



c) Catalyse d'oxydation

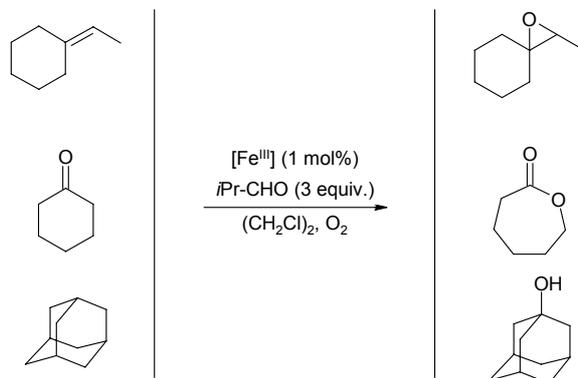
a) Système au fer

Mécanisme radicalaire



c) Catalyse d'oxydation

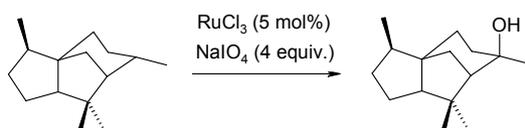
a) Système au fer



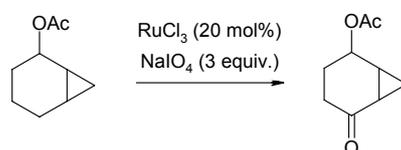
c) Catalyse d'oxydation

b) Système au ruthénium

Activation de C-H d'alcane



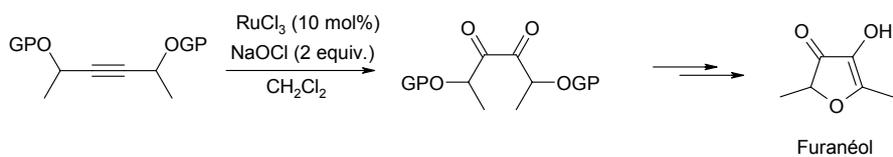
(Espèce catalytiquement active : RuO_4)



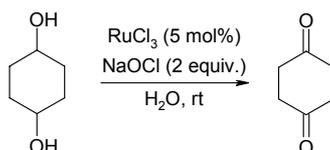
c) Catalyse d'oxydation

b) Système au ruthénium

Oxydation d'alcynes



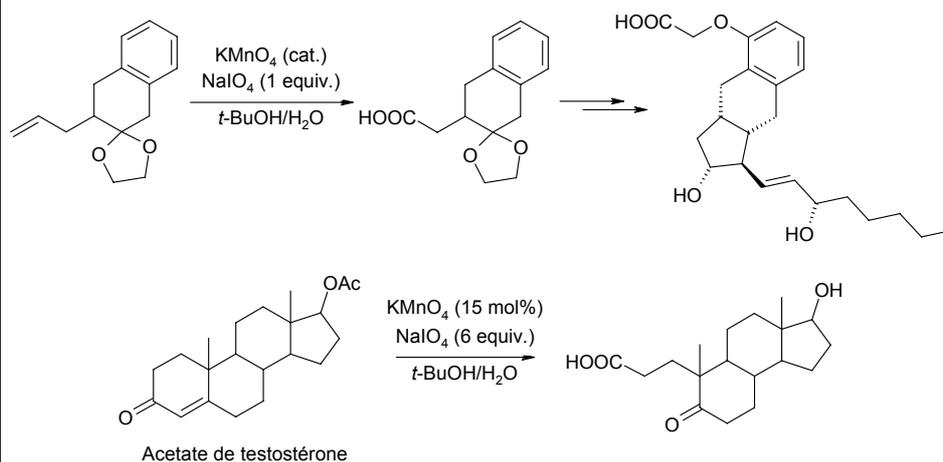
Oxydation de fonctions oxygénées



c) Catalyse d'oxydation

c) Système au manganèse

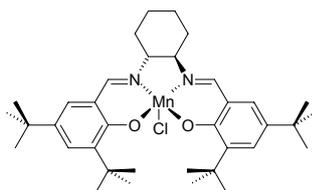
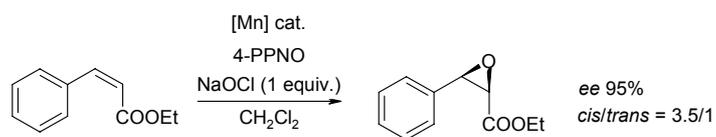
Coupure oxydante l'alcènes



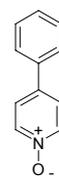
c) Catalyse d'oxydation

c) Système au manganèse

Epoxydation asymétrique de Jacobsen



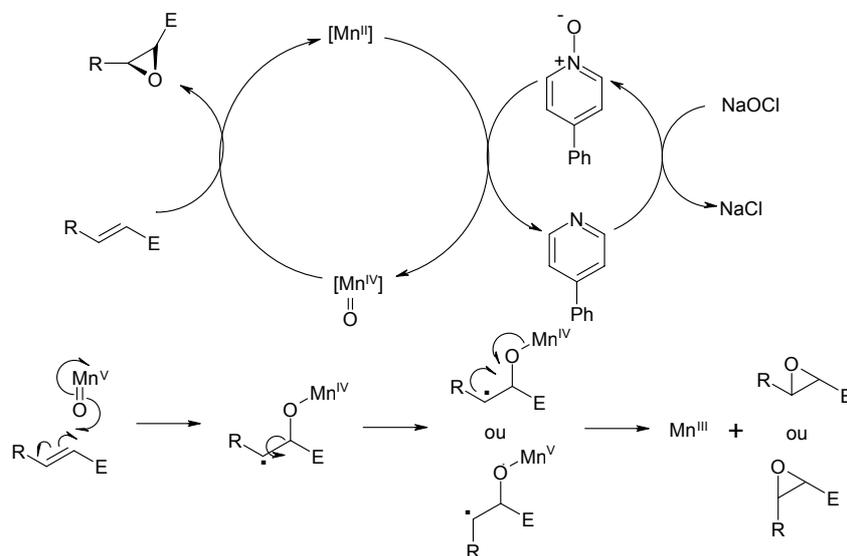
Catalyseur de Jacobsen



4-PPNO

c) Catalyse d'oxydation

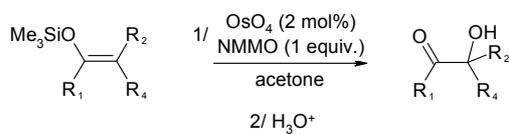
Epoxydation asymétrique de Jacobsen (mécanisme)



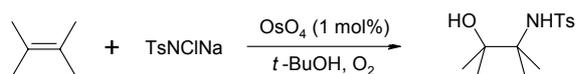
c) Catalyse d'oxydation

d) Système à l'osmium

Oxydation en α de carbonyle (ou leurs équivalents)



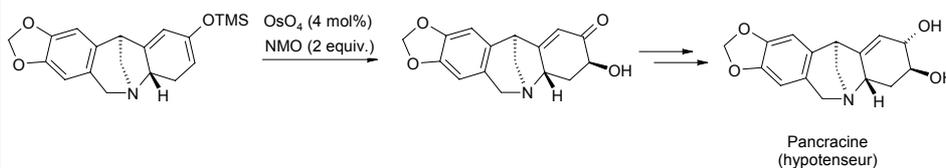
Oxyamination d'oléfines



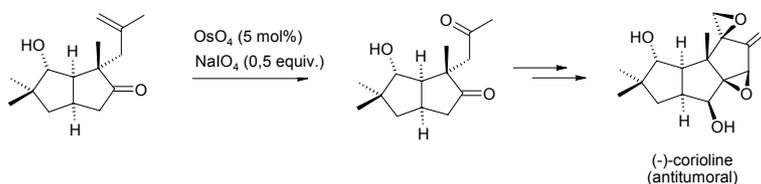
c) Catalyse d'oxydation

d) Système à l'osmium

Oxydation en α de carbonyle (ou leurs équivalents)



Coupure oxydante l'alcènes

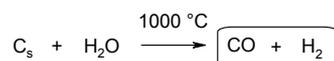


Catalyse : Applications industrielles

a) Fischer - Tropsch

Le **procédé Fischer-Tropsch** est une réaction impliquant le monoxyde de carbone et le dihydrogène pour les convertir en hydrocarbures. Les catalyseurs utilisés pour cette réaction sont à base de fer ou de cobalt le plus souvent. L'intérêt de la conversion étant de produire du carburant liquide synthétique à partir de charbon et de gaz.

Gaz de synthèse :



Réaction de Fischer – Tropsch :

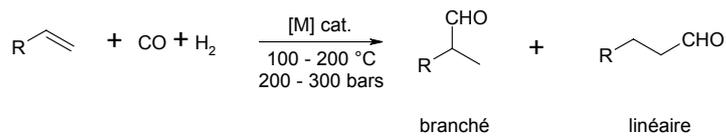


20 barils/jour

Catalyse : Applications industrielles

b) Hydroformylation / hydrocarboxylation

Il s'agit de l'addition d'un hydrogène (hydro-) et d'un groupement CHO (formyl) sur une double liaison, catalysée par des complexes du rhodium ou du cobalt (Procédé OXO). Cette réaction fait également appel au gaz de synthèse (syngas).

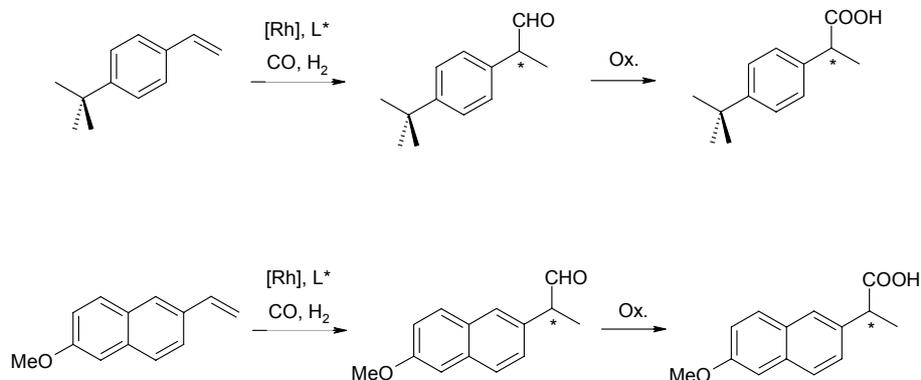


L'espèce catalytiquement active est un hydruure métallique, et le mécanisme implique une hydrométtallation, insertion de CO, addition oxydante et élimination réductrice.

Catalyse : Applications industrielles

b) Hydroformylation / hydrocarboxylation

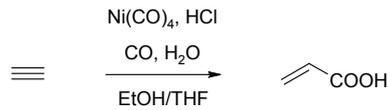
Application : synthèse de l'ibuprofène® et du naproxène®



Catalyse : Applications industrielles

Pour l'hydrocarboxylation, on remplace H_2 par H_2O , ROH , NHR_2 pour former les acides, esters ou amides correspondant selon un mécanisme similaire.

Application : synthèse de l'acide acrylique à partir de l'acétylène.

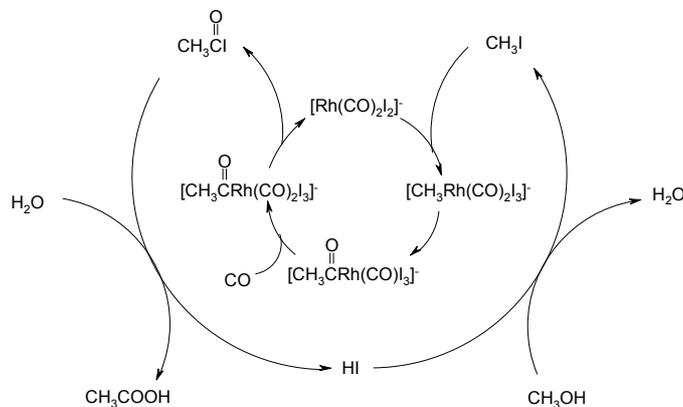
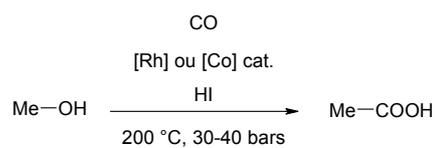


L'acide acrylique est un monomère pour la fabrication de polymère acrylique, utilisé dans l'industrie textile.

Catalyse : Applications industrielles

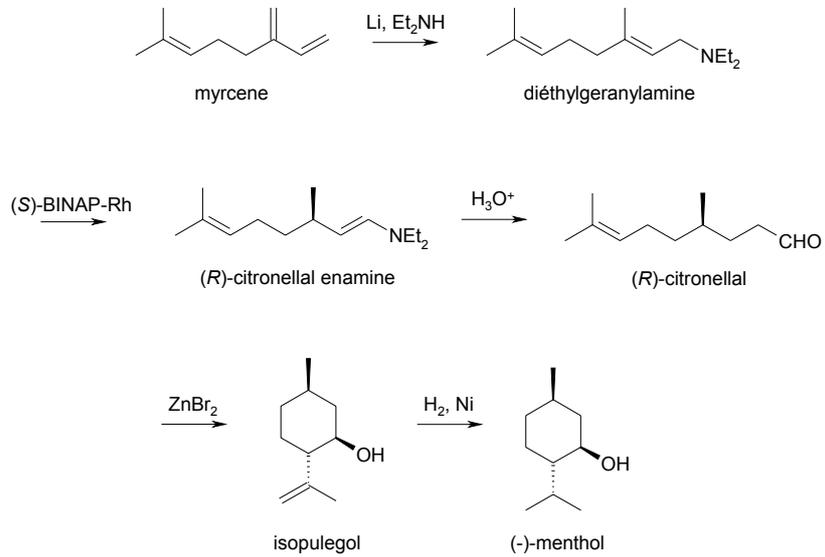
Procédé Monsanto

Synthèse de l'acide acétique à partir du méthanol (plusieurs millions de tonnes par an)



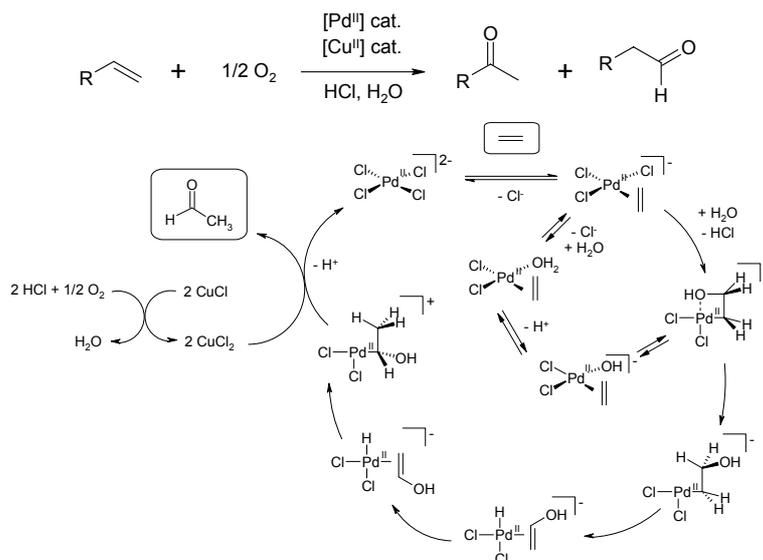
Catalyse : Applications industrielles

Synthèse du menthol (société Tagasako)



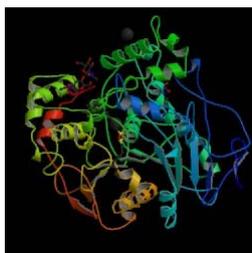
Catalyse : Applications industrielles

Procédé Wacker



2. Biocatalyse

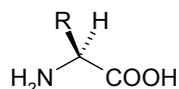
a) Nature et fonction des enzymes chez les organismes vivants



b) Biocatalyse : Nature et fonction des enzymes

Acides aminés – Protéines

On appelle couramment acides aminés les acides α -aminés (ou 2-aminoacides) de formule générale :



La configuration des acides aminés est presque toujours *S*, on parle de *L*-acides aminés.

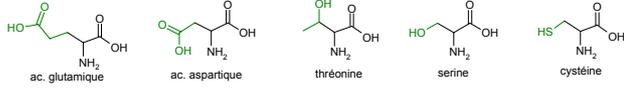
R est la chaîne latérale, et c'est la seule différence entre les acides aminés. R peut être un substituant :

-
- alkyle (Me, *i*Pr, *i*Bu, ...)
 - aromatique (Ph-CH₂, 4-OH-C₆H₄-CH₂)
 - hétérofonction ((CH₂)₂COOH, CH₂OH, CH₂SH, (CH₂)₄NH₂)
 - un simple atome d'hydrogène
 - ou d'autres groupes plus compliqués (guanidinium, indole, imidazole, ...)

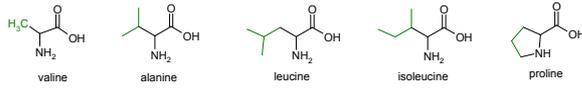
Cette diversité des chaînes latérales est très importante dans l'auto-organisation de ces polymères d'acides aminés en polypeptides.
 Il existe 20 acides aminés essentiels qui rentrent dans la composition des protéines, plus quelques autres utilisés dans le métabolisme des organismes vivants.

Chaîne latérale plutôt :

Acides (donneurs H) :



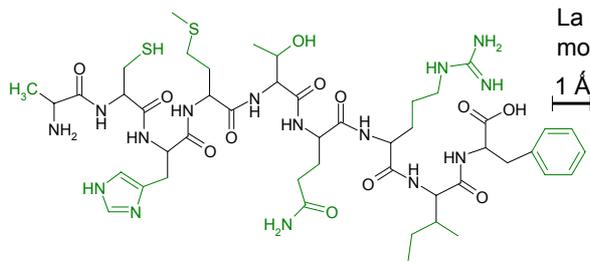
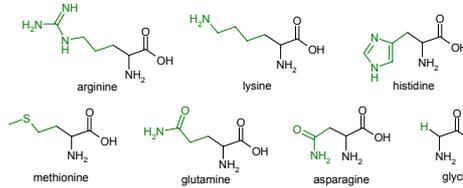
Hydrophobes :



Aromatiques :



Divers (polaires, accepteurs H, ...):

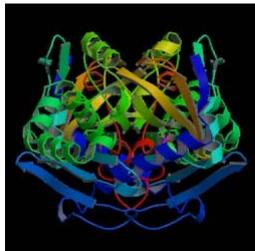
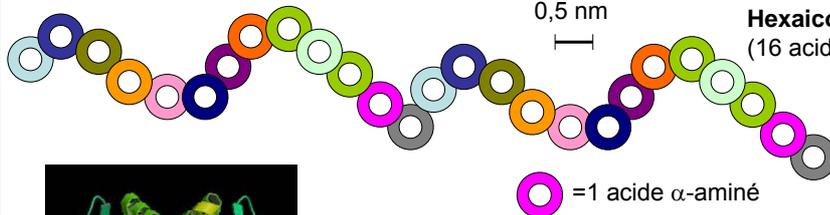


La protéine est un polymère dont le monomère est l'acide α -aminé :

Nonapeptide
(9 acides aminés)

0,5 nm

Hexacosapeptide
(16 acides aminés)



50 nm

Protéine (200-300 acides aminés, record : 27000)

Protéines ayant une activité chimique : les enzymes

Les enzymes sont des protéines douées de propriétés de catalyseurs des réactions chimiques du métabolisme.

Pour chaque enzyme, on peut définir une réaction chimique associée et le plus souvent un substrat caractéristique.

Ces propriétés sont la clé qui permet aux enzymes d'accomplir une grande partie du métabolisme des organismes vivants en réalisant les réactions chimiques indispensables telles que la détoxification, l'activation de médiateurs chimiques, la digestion, etc. ...

On distingue six classes d'enzymes correspondant à six grandes catégories de réactions :

1. Oxydoréduction	→	Oxydoréductases
2. Transfert de groupements	→	Transférases
3. Hydrolyses	→	Hydrolases
4. Coupure de liaisons	→	Lyases
5. Isomérisation	→	Isomérases, synthétases
6. Couplage	→	Ligases

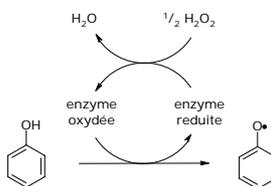
Cofacteurs, coenzymes et cosubstrats

Les cofacteurs sont des molécules indispensables à l'activité des enzymes. Ils peuvent avoir un rôle d'accepteurs ou donneurs de protons, d'électrons, et vont permettre à l'enzyme, modifiée au cours de la réaction qu'elle catalyse, de retrouver sa forme initiale afin de pouvoir entrer dans un nouveau cycle catalytique.

Ex : H_2O_2 , NADH/NADPH, AcylCoA, ions métalliques (Mg^{2+} , Fe^{3+} , ...)



Peroxydase

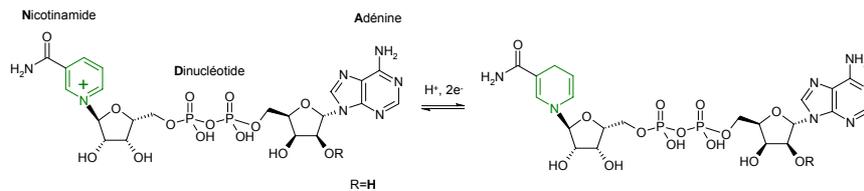


Les cofacteurs sont naturellement présent dans les cellules des organismes vivants d'où sont extraites les enzymes. L'importance des cofacteurs peut poser un problème pour l'utilisation d'enzymes purifiées dans des applications en synthèse organique.

Cofacteurs, coenzymes et cosubstrats

Les cofacteurs sont des molécules indispensables à l'activité des enzymes. Ils peuvent avoir un rôle d'accepteurs ou donateurs de protons, d'électrons, et vont permettre à l'enzyme, modifiée au cours de la réaction qu'elle catalyse, de retrouver sa forme initiale afin de pouvoir entrer dans un nouveau cycle catalytique.

Ex : H_2O_2 , **NADH/NADPH**, AcylCoA, ions métalliques (Mg^{2+} , Fe^{3+} , ...)



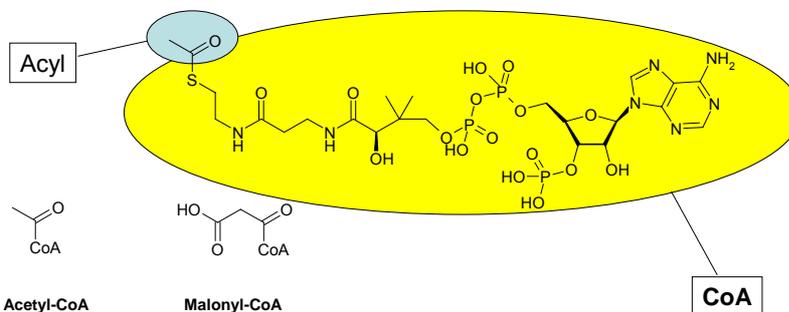
Remarque : si $\text{R}=\text{PO}_3\text{H}$, on a alors NADPH (Nicotinamide Adénine Dinucleotide Phosphate H).

Les cofacteurs sont naturellement présent dans les cellules des organismes vivants d'où sont extraites les enzymes. L'importance des cofacteurs peut poser un problème pour l'utilisation d'enzymes purifiées dans des applications en synthèse organique.

Cofacteurs, coenzymes et cosubstrats

Les cofacteurs sont des molécules indispensables à l'activité des enzymes. Ils peuvent avoir un rôle d'accepteurs ou donateurs de protons, d'électrons, et vont permettre à l'enzyme, modifiée au cours de la réaction qu'elle catalyse, de retrouver sa forme initiale afin de pouvoir entrer dans un nouveau cycle catalytique.

Ex : H_2O_2 , NADH/NADPH, **AcylCoA**, ions métalliques (Mg^{2+} , Fe^{3+} , ...)



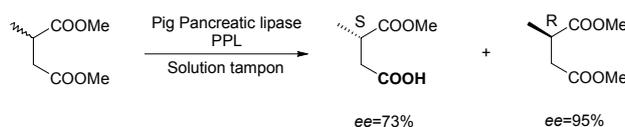
Les cofacteurs sont naturellement présent dans les cellules des organismes vivants d'où sont extraites les enzymes. L'importance des cofacteurs peut poser un problème pour l'utilisation d'enzymes purifiées dans des applications en synthèse organique.

b) Biocatalyse : utilisation des enzymes en synthèse

Les enzymes sont constituées d'acides aminés chiraux, et sont donc elles-mêmes chirales.

1. Pour l'accès à la chiralité

Une application importante de la catalyse enzymatique en synthèse organique est donc l'accès à la chiralité par **dédoublément enzymatique de racémiques**.

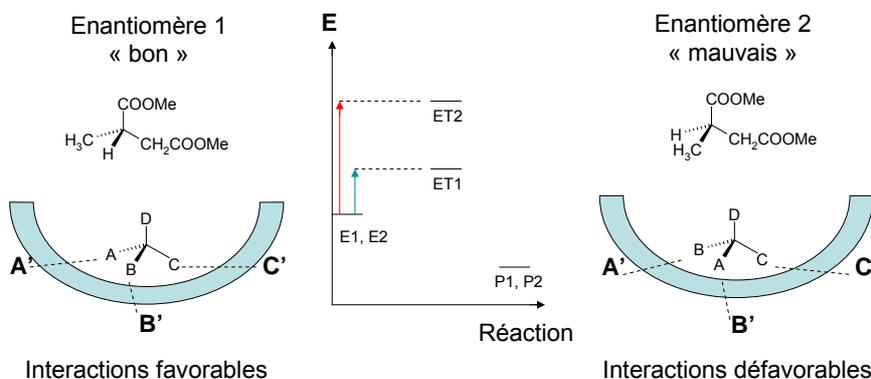


Régio- et énantiosélectivité

Dédoublément enzymatique de racémiques

Au cours de la réaction, les deux énantiomères réagissent avec une cinétique différente, ce qui permet l'énantiosélectivité de la réaction.

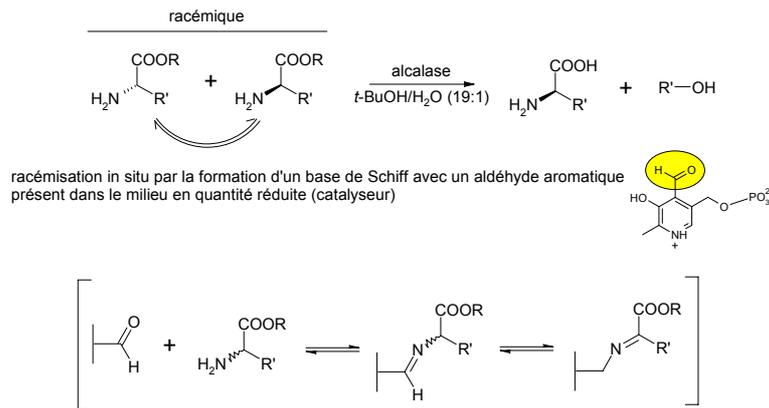
Cette différence de cinétique est la conséquence directe des contraintes structurales imposées par le site actif de l'enzyme. La gêne stérique dont sera victime le « mauvais » énantiomère va entraîner une hausse de l'énergie d'activation de la réaction impliquant ce dernier comparé à la réaction du « bon » énantiomère.



Dédoublage dynamique de racémiques

Le dédoublement de racémiques a une limite de rendement de 50%, puisqu'on ne s'intéresse qu'à l'un ou l'autre des deux énantiomères qui composent chacun la moitié du mélange.

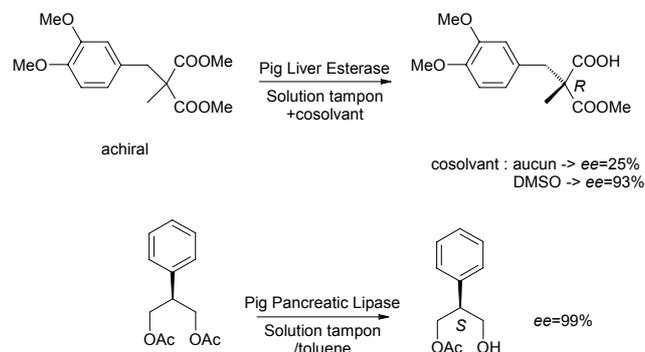
Des stratégies de **dédoublage dynamique** ont été élaborées afin de supprimer cette limite en faisant appel à des réactions simultanées de racémisation du substrat non-converti. Le substrat reste ainsi sous forme de racémique jusqu'à ce que la conversion soit totale.



Différentiation de substrats prochiraux

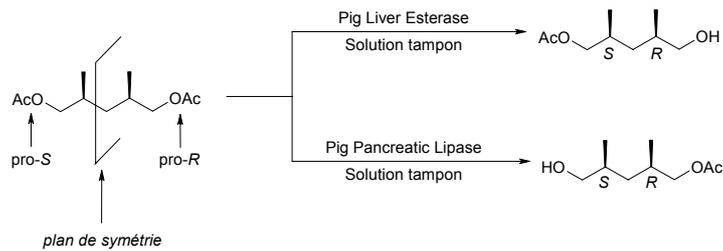
Le dédoublement permet donc de séparer deux énantiomères existant en mélange dans un racémique en transformant sélectivement un seul des deux.

Une autre application enzymatique est la **différentiation de substrats prochiraux**. Dans ces réactions, le centre de chiralité est créé au cours de la réaction enzymatique.



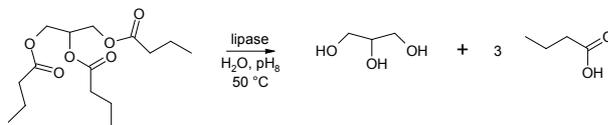
Différentiation de substrats *meso*

La **différentiation de substrats *meso*** a lieu lorsque l'enzyme s'attaque préférentiellement à l'un des deux groupes fonctionnels. Dans ces réactions, le centre de symétrie planaire est détruit, ce qui conduit à la formation de produits chiraux.



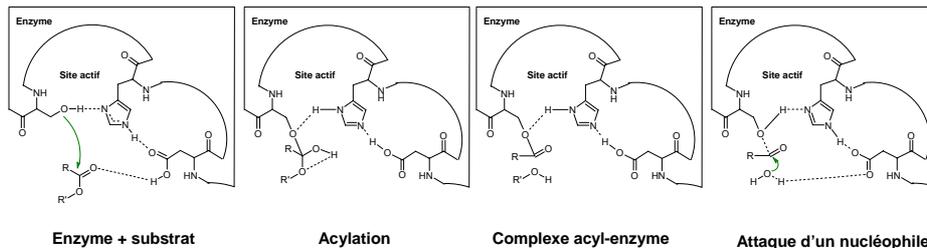
La lipase : la *rolls* des enzymes en synthèse organique

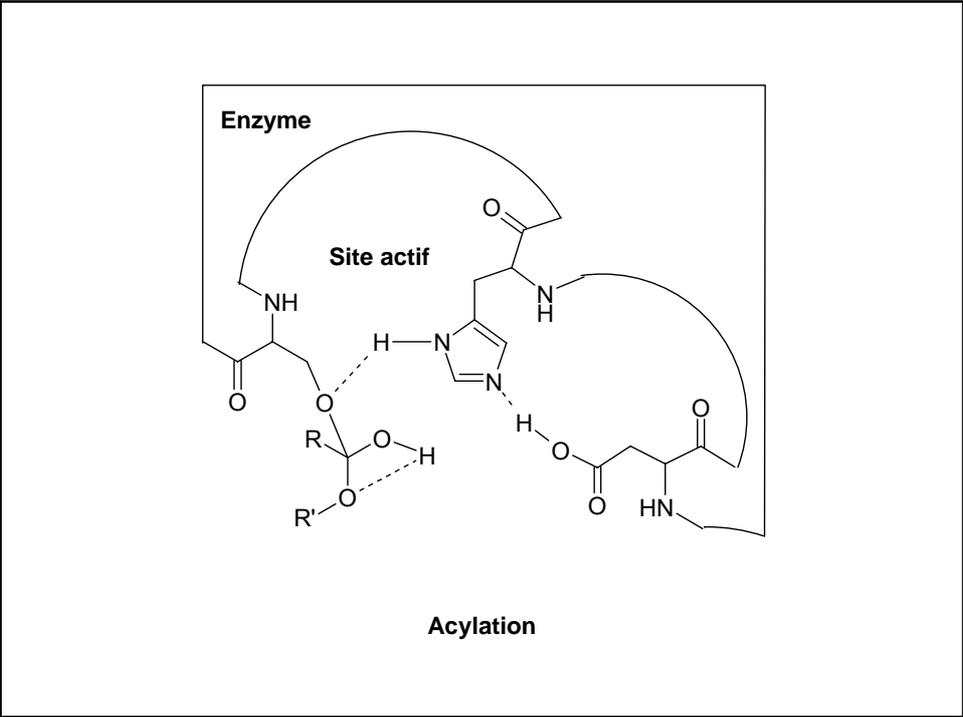
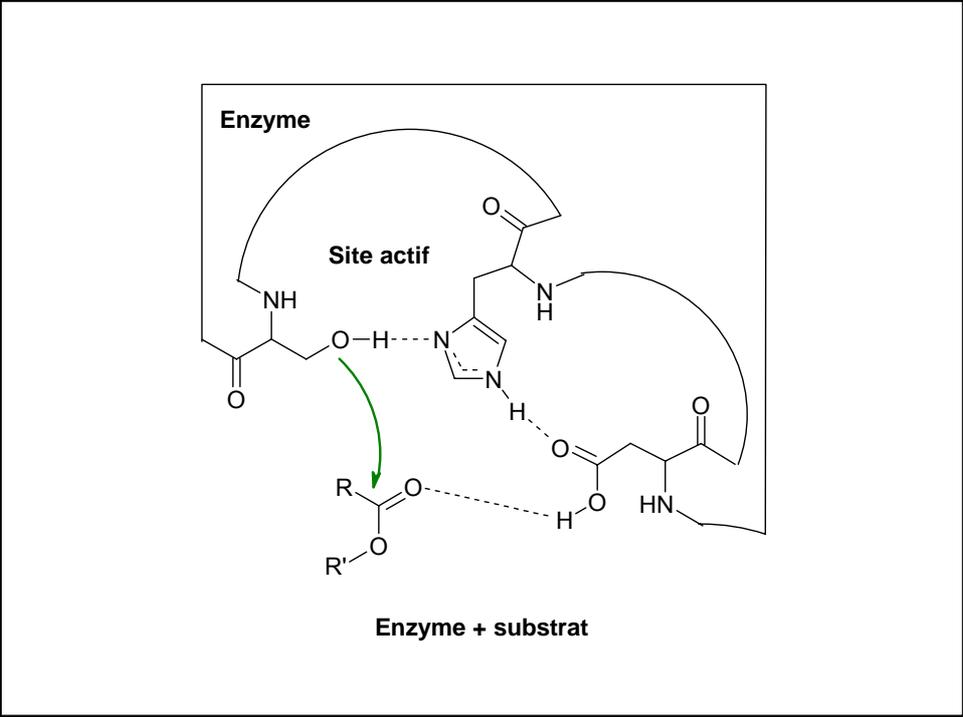
EC 3.1.1.3
 Classe des hydrolases
 Nombreuses origines végétales et animales
 Catalyse l'hydrolyse de triglycérides

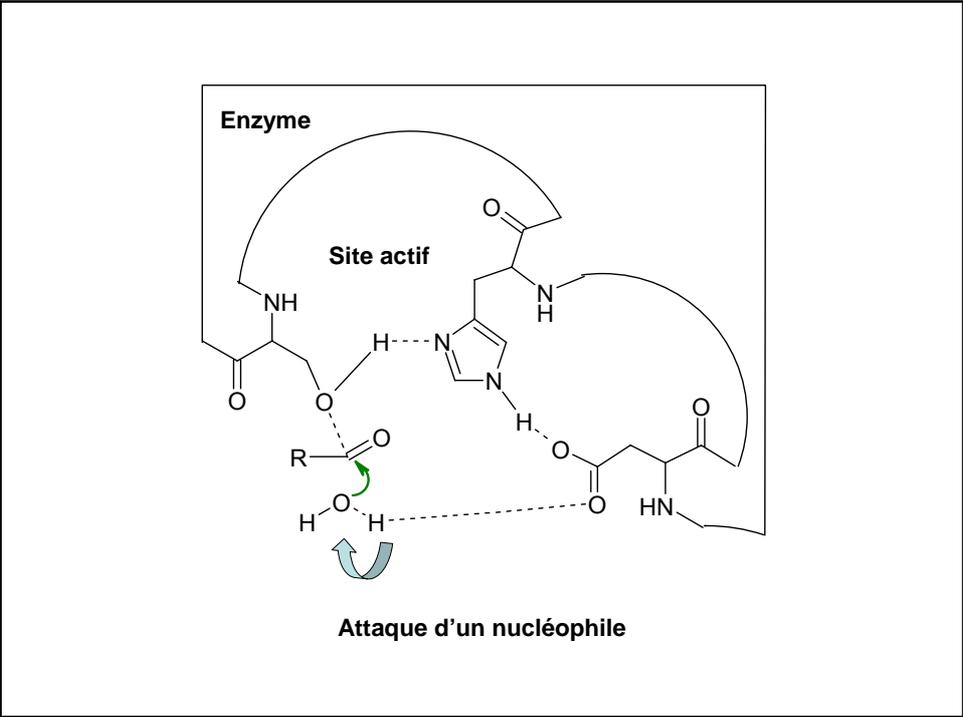
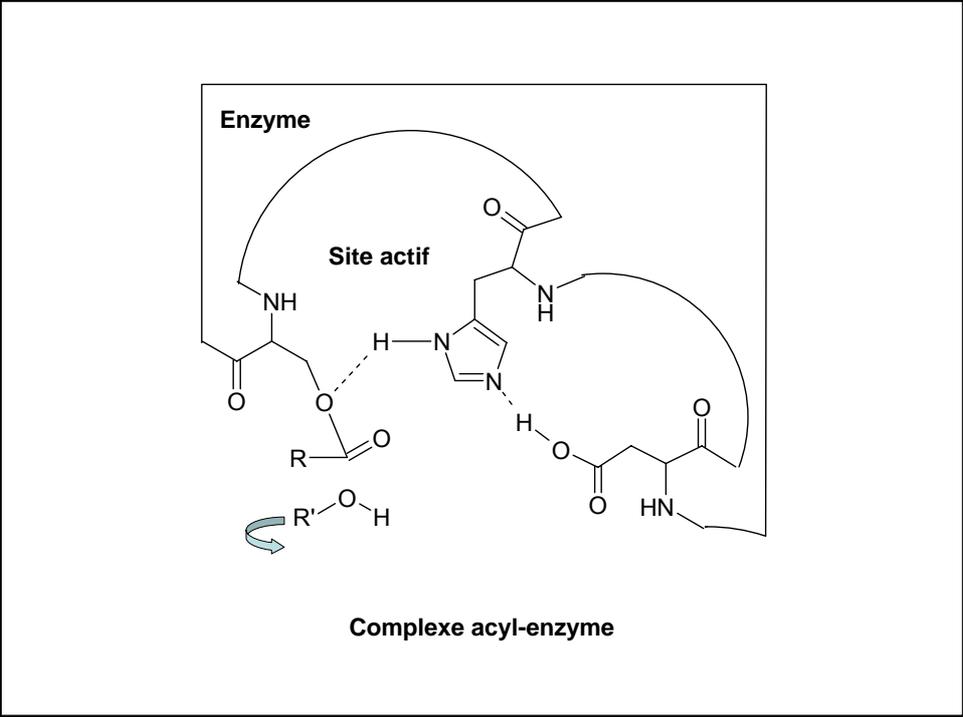


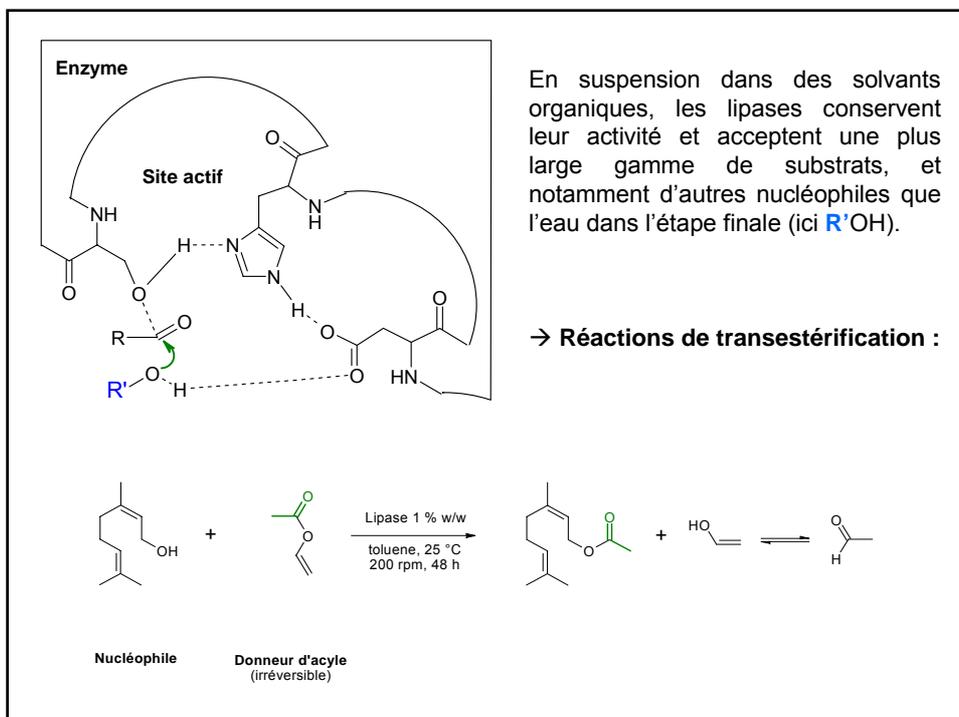
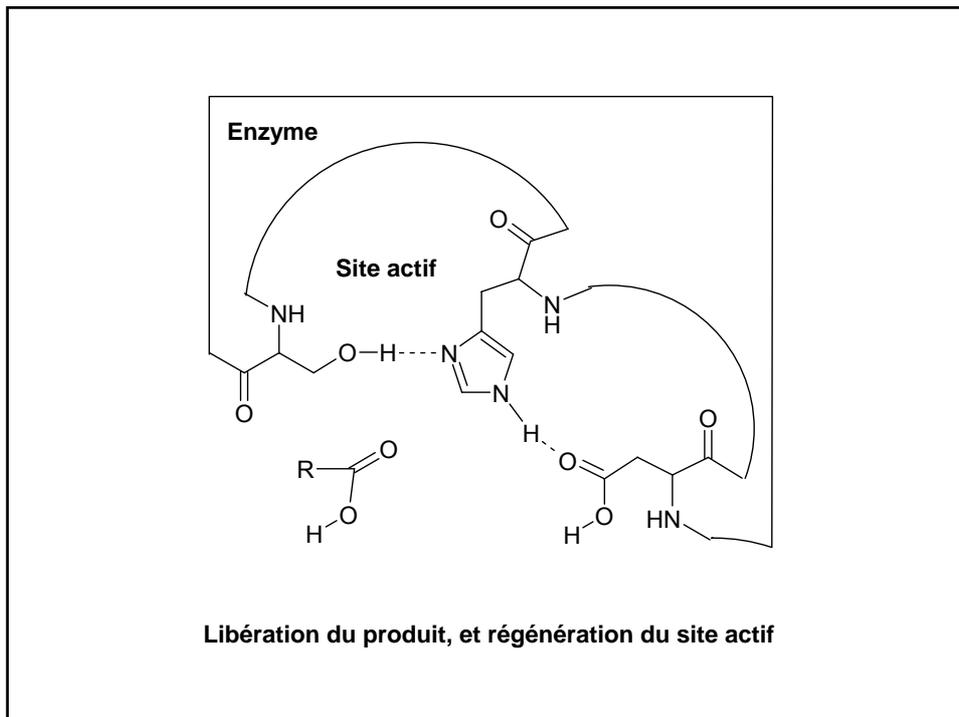
Sus scrofa Lipase
(PDB ID: 1ETH)

Triade catalytique de type Serine/Histidine/Ac. Aspartique (serine hydrolase)

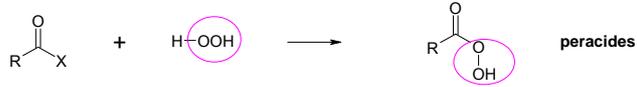








Si on remplace R'OH par un autre nucléophile tel que R'OOH, R'NH₂, le produit de condensation est obtenu :



Avec les thiols ou les oximes, il n'y a pas de réaction.

Utilisation des enzymes pour la synthèse organique

De nombreuses enzymes appartenant principalement à la classe des hydrolases et la classe des oxydo-reductases ont été employées pour des applications en synthèse organique

2. Pour la synthèse sélective de molécules complexes

- réactions hydrolytiques (lipases, estérases, phosphatases, époxide hydrolases, protéinases, nitrilases)
- réactions de réduction
- réactions d'oxydation (peroxydases, oxygénases)
- réactions de couplage C-C
- réactions d'addition et d'élimination
- réactions d'halogénéation et de déhalogénéation

Réactions hydrolytiques (lipases)

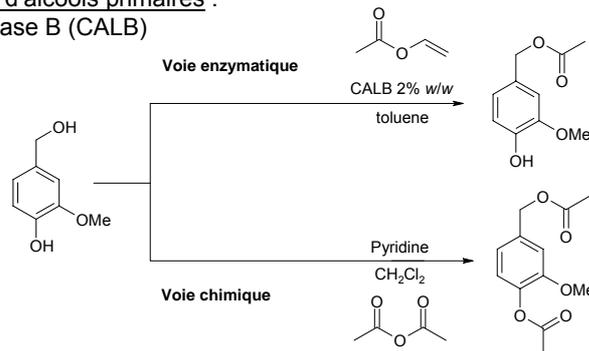
Cette classe de réactions est la plus fréquemment employée en synthèse organique.

Elle permet l'hydrolyse de fonctions esters, amides et époxydes ainsi que la synthèse d'esters, d'amides ou de dérivés dans certaines conditions. Les enzymes utilisées pour ces réactions ont l'immense avantage de ne pas nécessiter de cofacteurs, en plus de leur énantiosélectivité déjà vue dans un chapitre précédent.



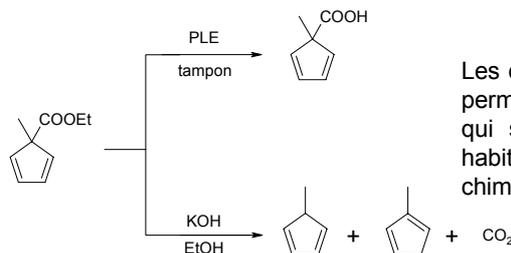
Acétylation sélective d'alcools primaires :

Candida antarctica lipase B (CALB)



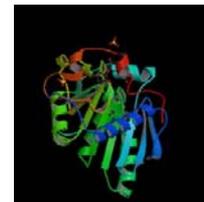
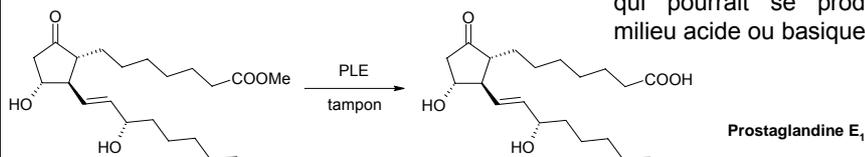
Réactions hydrolytiques (estérases)

Hydrolyse sélective de substrats sensibles : Pig Liver Esterase



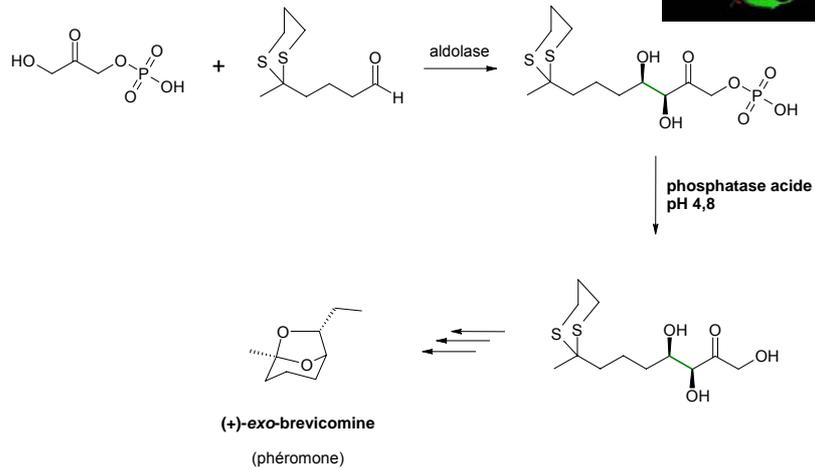
Les conditions enzymatiques plus douces permettent d'isoler ce substrat sensible qui se décompose dans les conditions habituelles de décarboxylation par voie chimique.

Les centres chiraux sont préservés de la racémisation qui pourrait se produire en milieu acide ou basique.



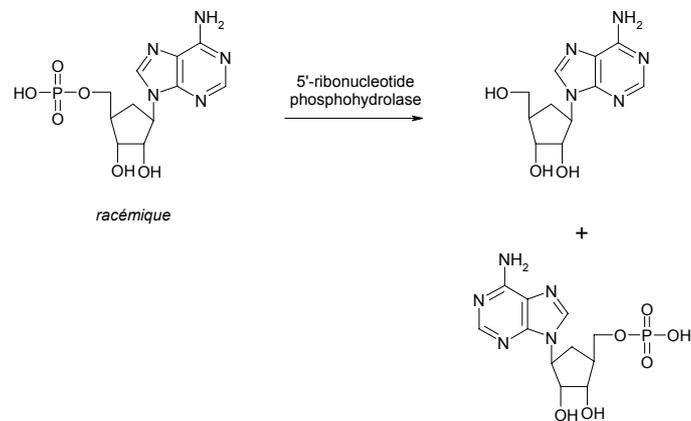
Réactions hydrolytiques (phosphatases)

Hydrolyse sélective d'esters phosphoriques sensibles :



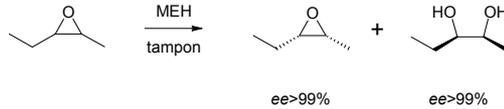
Réactions hydrolytiques (phosphatases)

Hydrolyse énantiosélective d'esters phosphoriques :



Réactions hydrolytiques (epoxide hydrolases)

Hydrolyse énantiosélective d'époxydes terminaux :



MEH=Microsomial Epoxide Hydrolase



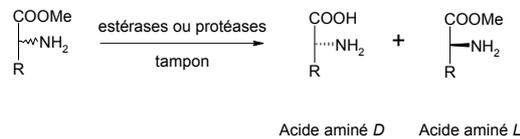
HEH=Hepatic Epoxide Hydrolase



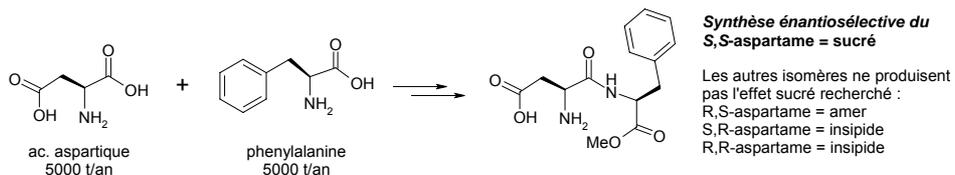
Réactions hydrolytiques (protéinases)

Des enzymes de la classe des hydrolases ont la capacité de cliver les liaisons amides des peptides. Ce sont les peptidases, ou protéinases (α -chymotrypsine, papaïne, thermolysine, subtilisine ...). Leur rôle dans le vivant est de fragmenter les protéines.

Cependant, pour l'utilisation en synthèse organique et notamment pour la résolution d'acides α -aminés, des estérases sont également utilisées.

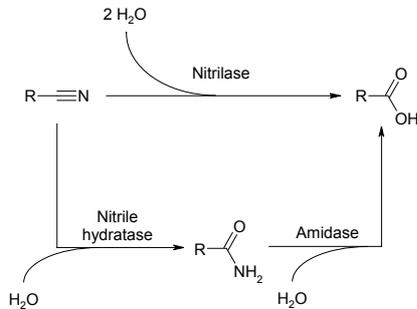


Intérêt des acides α -aminés chiraux :

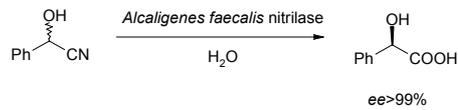


Réactions hydrolytiques (nitrilases)

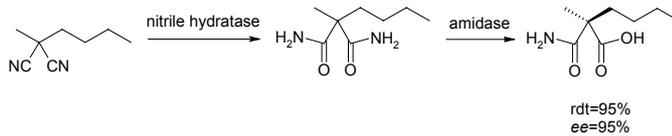
Le groupe fonctionnel nitrile peut être hydrolysé par deux voies enzymatiques distinctes :



Les hydrolyses de nitriles peuvent conduire à des produits chiraux par dédoublement :

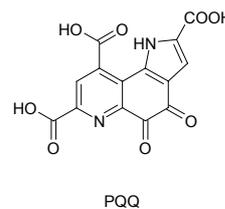
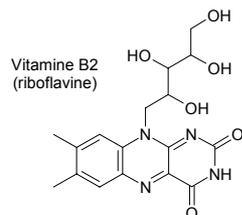
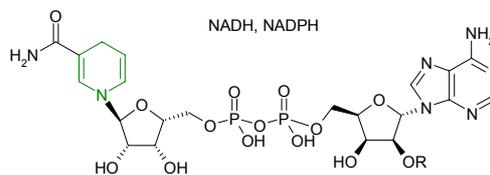


ou différenciation de substrats prochiraux :



Réactions de réductions

Les enzymes appartenant à la classe des oxydo-réductases nécessitent l'emploi de cofacteurs redox, ce qui affecte leur applicabilité. Ces cofacteurs sont NADH (ou NADPH) le plus souvent, largement plus employés que les flavines (FMN) ou les pyrroloquinoline quinones (PQQ).

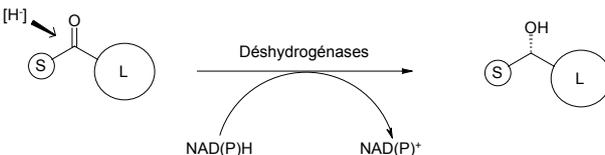


Réactions de réductions

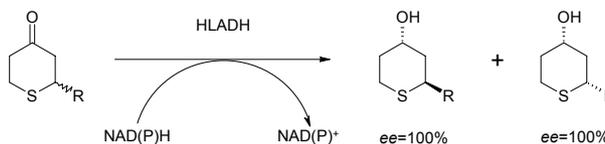
Déshydrogénases

Les enzymes de la famille des déshydrogénases sont des métalloenzymes, c'est-à-dire qu'elle possèdent un ou plusieurs cations métalliques au niveau de leur site actif (Cu, Fe, Zn, ...). Elles sont capables « d'hydrogéner » les doubles liaisons C=O de cétones et d'aldéhydes ainsi de certaines liaisons C=C.

L'hydrogénation des cétones se fait de manière énantiosélective selon le modèle de Prelog :



Ceci peut conduire à des réactions diastéréosélectives :

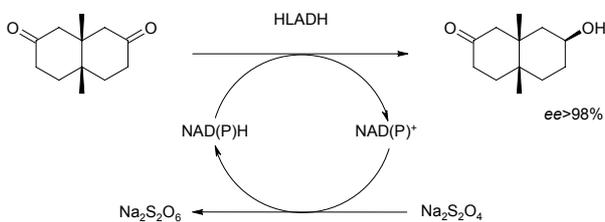


Réactions de réductions

Déshydrogénases

Le cofacteur est consommé de façon stoechiométrique, ce qui constitue une limite au développement de cette méthode.

On peut cependant améliorer ce paramètre en recyclant le cofacteur *in situ*, avec un réducteur chimique comme le dithionite de sodium Na₂S₂O₄ :



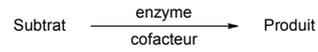
Dans ce cas, on n'utilise qu'une quantité réduite de NADH, qui est donc catalytique.



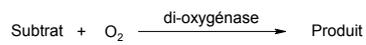
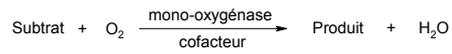
Réactions d'oxydation

Quatre familles d'enzymes sont susceptibles de réaliser des réactions d'oxydation de substrats organiques :

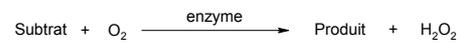
♣ Les déshydrogénases



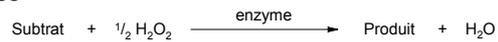
♣ Les oxygénases



♣ Les oxydases

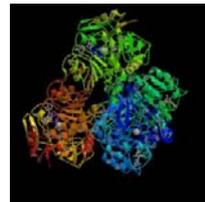


♣ Les peroxydases

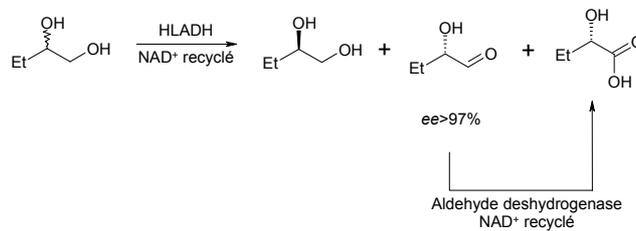


Réactions d'oxydation

Déshydrogénases



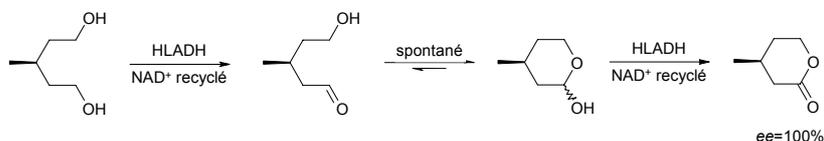
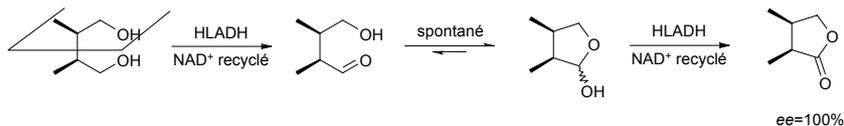
Les exemples de dédoublement enzymatique par des déshydrogénases existent, et nécessitent toujours la présence de cofacteurs comme NADH/NAD⁺.



Réactions d'oxydation

Déshydrogénases

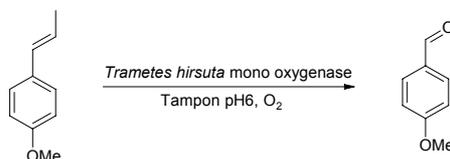
En présence de substrats prochiraux ou *meso*-, une différenciation est observée :



Réactions d'oxydation

Monoxygénases

L'oxydation d'alcènes par des mono-oxygénases conduit à des composés carbonylés par coupure oxydante dans une réaction équivalente à une ozonolyse.



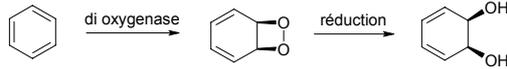
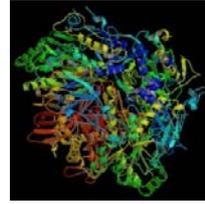
Ces enzymes sont des métalloenzymes, souvent présentant un atome de fer dans leur site actif, leur permettant d'activer l'oxygène moléculaire O₂. Beaucoup d'entre elles appartiennent à la famille dérivée de cytochrome P-450.

Les enzymes de type P-450 sont très présentes dans les organismes vivant pour accomplir des tâches de dégradations de molécules organiques par multi-oxydation (foie, reins, ...).

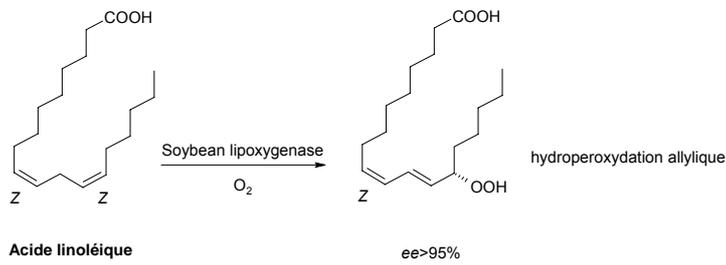
Réactions d'oxydation

Dioxygénases

L'action des dioxygénases sur une double liaison conduit à l'addition de dioxygène. Même le benzène, pourtant très stable, peut être substrat de ce type d'enzymes :



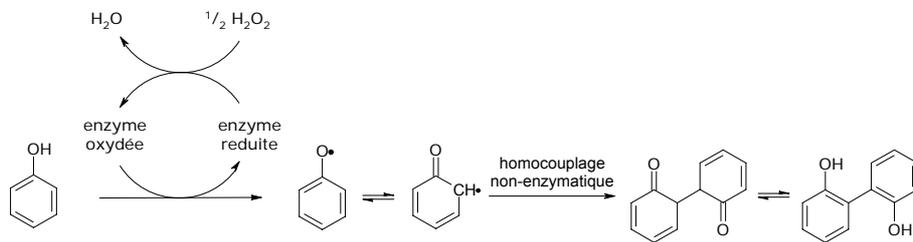
Les lipoxygénases sont actives dans la dégradation oxydante des lipides :



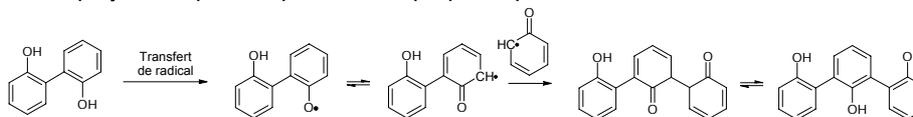
Réactions d'oxydation

Peroxydases

Les peroxydases catalysent l'abstraction d'un hydrogène à une molécule de type phénolique pour conduire à un radical phenoxy :



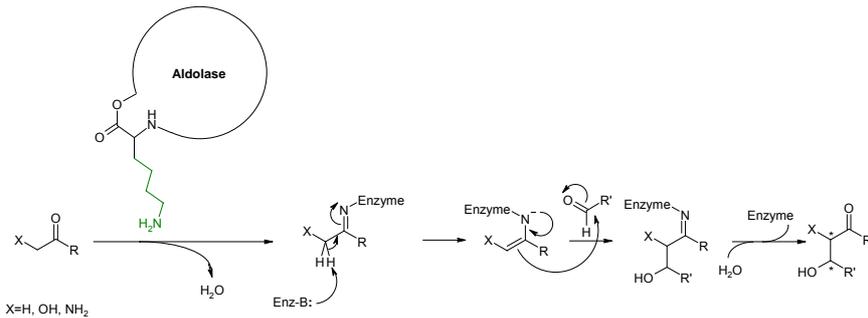
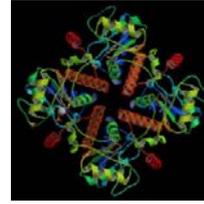
Des polymères phénoliques ont été préparés par cette voie :



Réactions de couplage : formation de liaisons C-C

Aldolases

Les aldolases de type I catalysent des réactions d'aldolisation via la formation d'intermédiaires de type enamines par réaction nucléophile entre une lysine de l'enzyme et le partenaire donneur de la réaction d'aldolisation ; elle ne nécessitent pas de cofacteurs ni de cations métalliques :

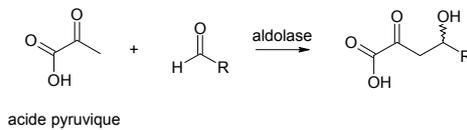


Deux carbones asymétriques contigus sont créés.

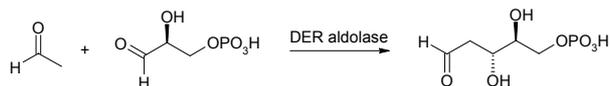
Réactions de couplage : formation de liaisons C-C

Autres aldolases

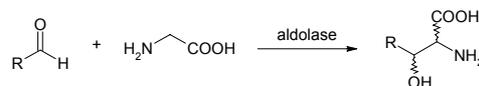
Les aldolases de type II sont dépendantes de la présence de pyruvate (CH₃C(O)COOH/CH₃C(O)COO⁻) dont elles catalysent l'addition.



Les aldolases de type III catalysent l'addition d'acétaldéhyde.



Celles de type IV utilisent la glycine comme donneur.



Autres réactions

♣ *Addition*

Les lyases catalysent l'addition d'eau ou d'ammoniac à des doubles liaisons C=C ou C=O ainsi que l'addition de cyanure à des C=O. Plus particulièrement, les fumarases catalysent des réactions électrophiles d'addition d'eau sur des doubles liaisons.

♣ *Glycosylation*

Les glycosyltransferases et glycosidases permettent de lier des motifs sucres (glucides) à des fonctions alcools.

♣ *Halogénéation*

Certaines peroxydases comme la chloroperoxydase peuvent catalyser l'halogénéation de liaisons multiples (alcène, alcynes, aromatiques) en présence d'halogénures (Cl⁻, Br⁻, ..) et d'H₂O₂. Dans certains cas, des méthylènes très activés peuvent être halogénés (β -dicétones).

3. Organocatalyse



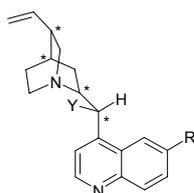
Organocatalyse

L'organocatalyse, comme son nom l'indique, est l'accélération de réactions chimiques (catalyse), par l'addition de composés organiques en quantité sous-stœchiométrique. Elle s'est développée ces dernières années, en particulier dans des réactions énantiosélectives.

Les grandes familles d'organocatalyseurs :

Les alcaloïdes de type cinchona

Ces sont des produits naturels, abondants et peu chers. Ils présentent plusieurs carbones asymétriques, mais on utilise surtout deux couples de diastéréomères que sont quinine / quinidine et cinchonidine / cinconine.



Y=OH, R=OMe : Quinine, Quinidine
Y=OH, R=H : Cinchonidine, Cinconine



161

Organocatalyse

Les organocatalyseurs actuels se caractérisent par :

- La présence simultanée de sites acides (Bronsted) et basiques (Bronsted et/ou Lewis) qui en font des catalyseurs bi-fonctionnels
- Une utilisation à des proportions élevées (jusqu'à 20 mol%) par comparaison avec les catalyseurs organométalliques ou enzymatiques
- Une limitation dans l'activation des réactions (efficaces pour des E_a faibles)
- Une efficacité dans l'aspect énantiosélectivité

162

Organocatalyse

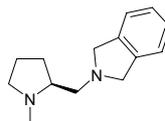
Les grandes familles d'organocatalyseurs :

Les acides α -aminés ou dérivés de peptides, également naturels

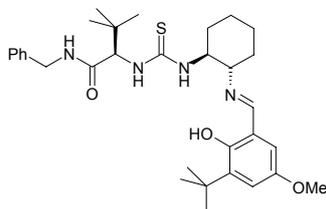
A base de proline



R=COOH : proline
R=COOMe
R=CH₂OH



A base de petits peptides

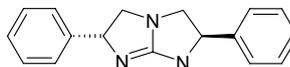
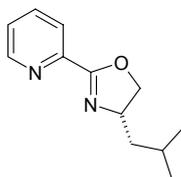
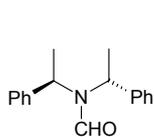


163

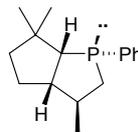
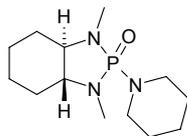
Organocatalyse

Les grandes familles d'organocatalyseurs :

Les dérivés azotés synthétiques



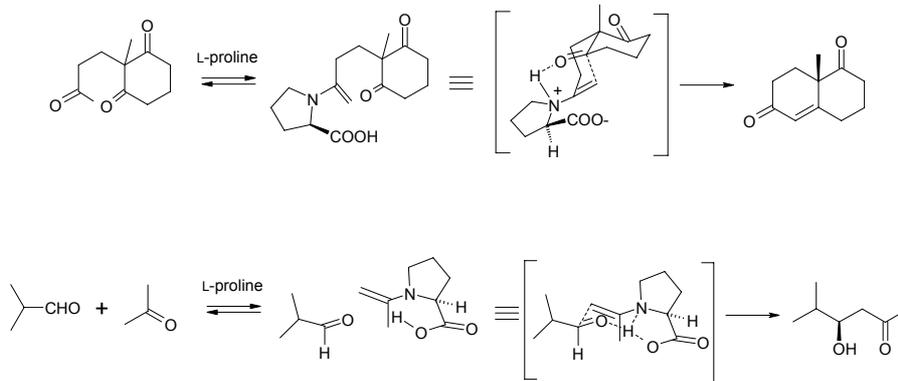
Les dérivés phosphorés synthétiques



164

Organocatalyse

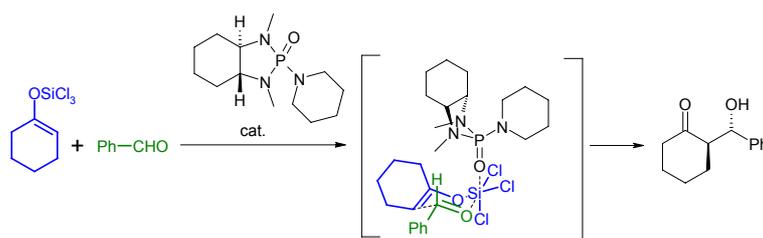
Réaction d'aldolisation



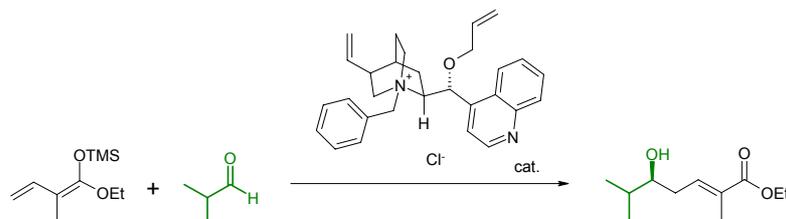
165

Organocatalyse

Aldolisation de type Mukaiyama

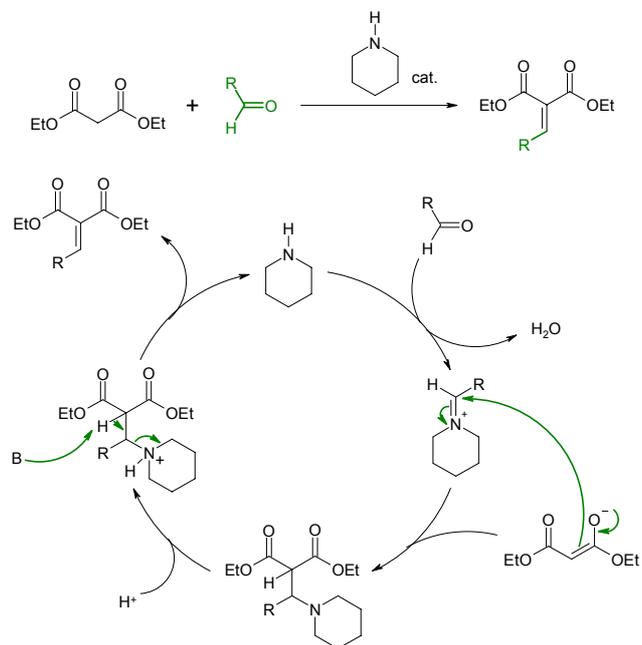


... ou Mukaiyama vinylogue



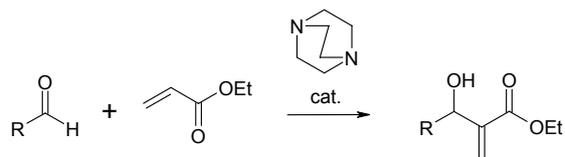
166

Réaction de Knoevenagel

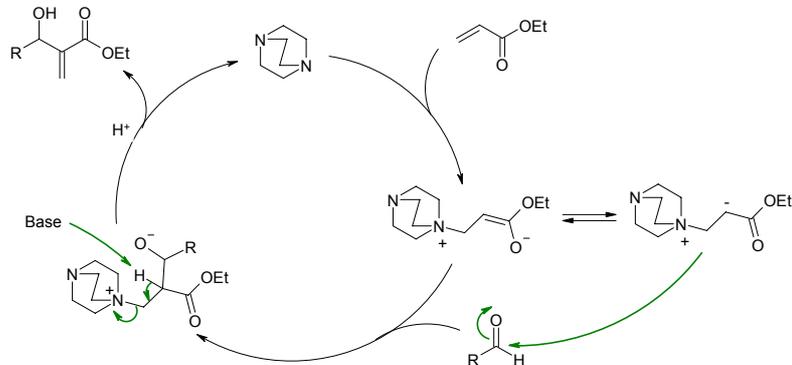


167

Réaction de Morita - Baylis – Hillman



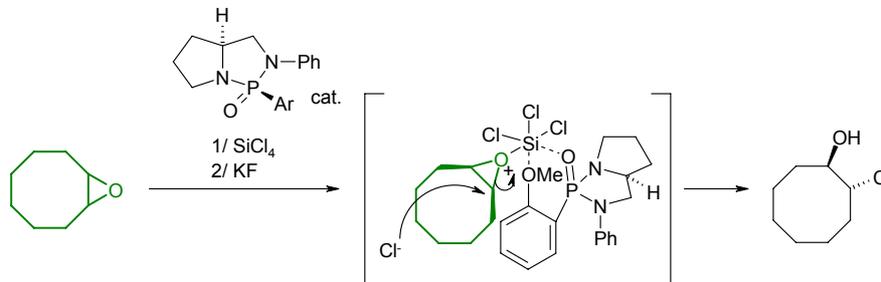
Catalysée par une amine tertiaire. Des phosphines ont aussi été utilisées pour catalyser cette réaction.



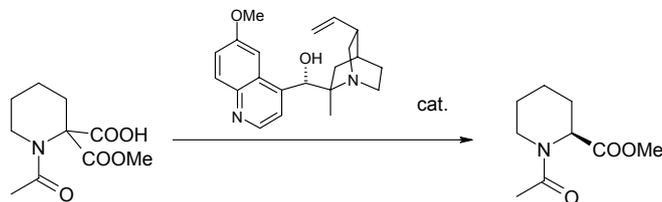
168

Organocatalyse

Ouverture d'époxydes par des chlorosilanes



Decarboxylation-reprotonation

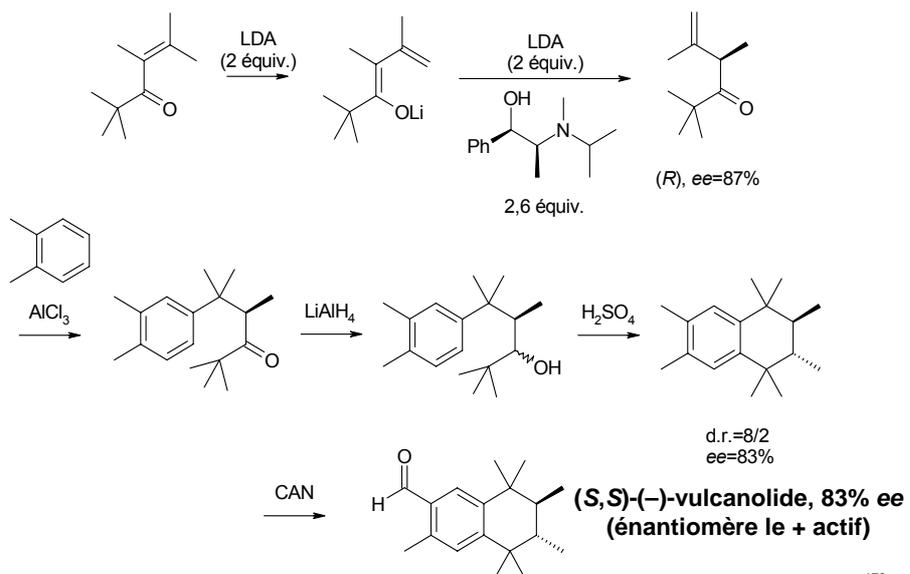


169

Organocatalyse

Protonation énantiosélective d'énolates :

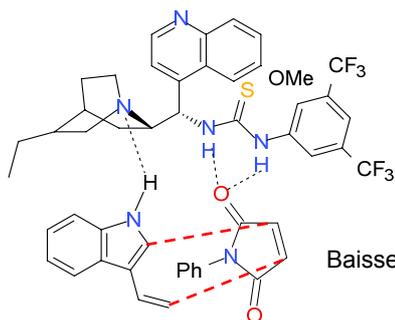
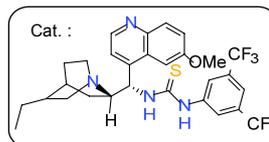
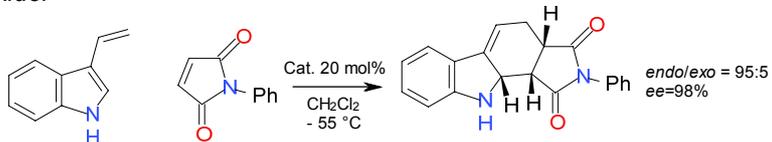
Charles Fehr, Firmenich



170

Organocatalyse

Diels-Alder



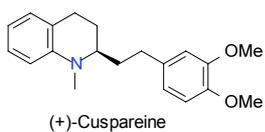
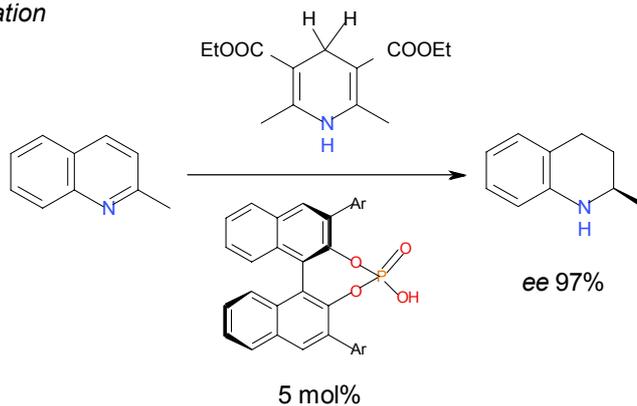
Augmente l'HOMO

Baisse la LUMO

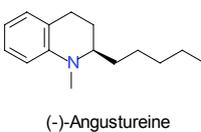
171

Organocatalyse

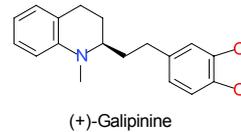
Hydrogénation



(+)-Cuspareine



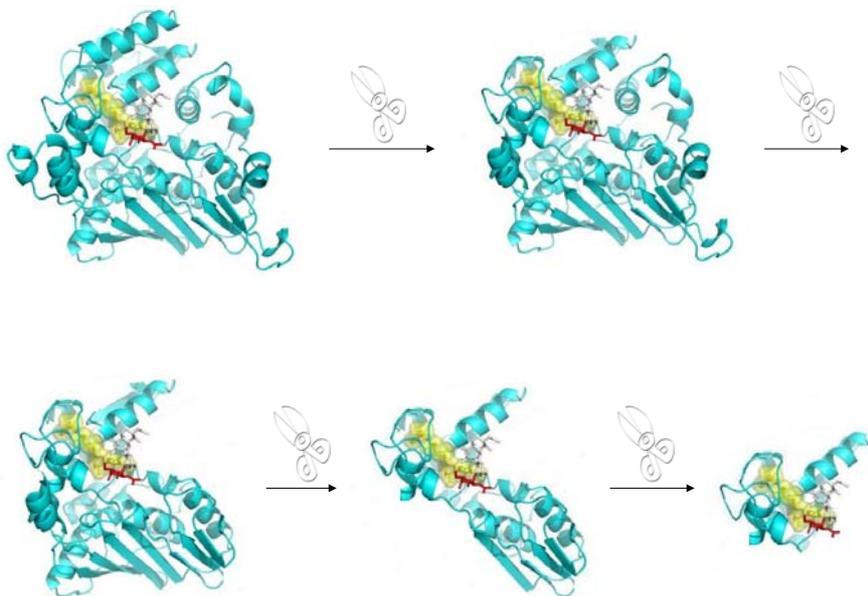
(-)-Angustureine



(+)-Galipinine

172

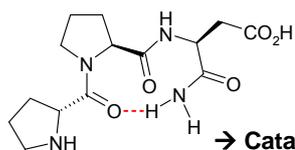
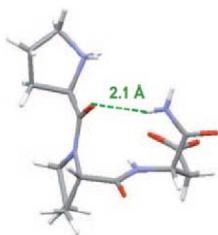
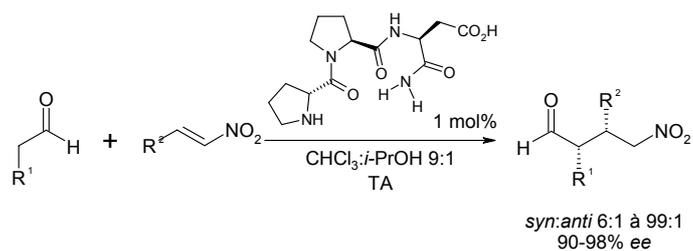
Peptides catalyseurs ?



173

Peptides catalyseurs

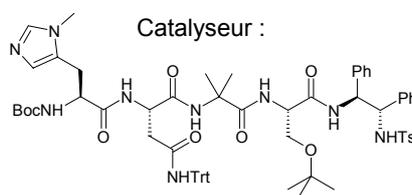
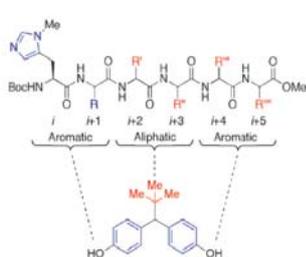
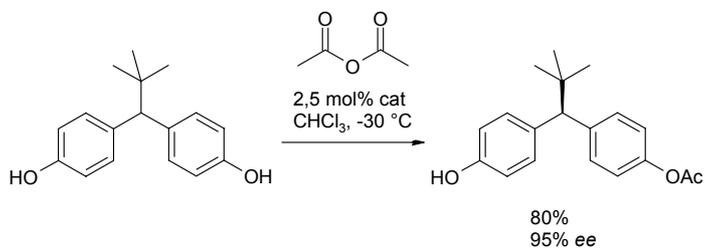
Addition-1,4 d'aldéhyde à des nitro-oléfins



→ Catalyse énamine/ac.carboxylique

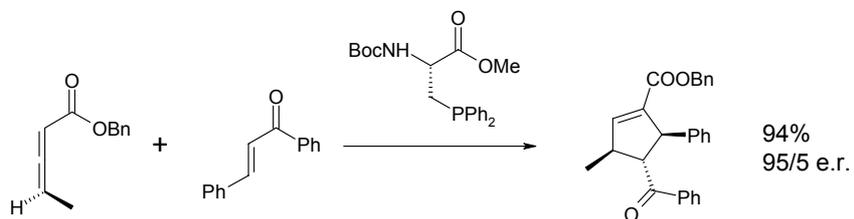
Peptides catalyseurs

Désymétrisation d'un bisphénol par acétylation énantiosélective



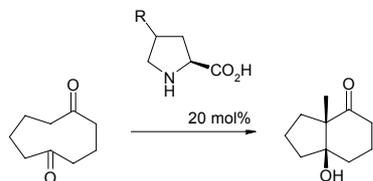
Acides aminés catalyseurs

Addition d'allenoates à des cétones α,β -insaturées

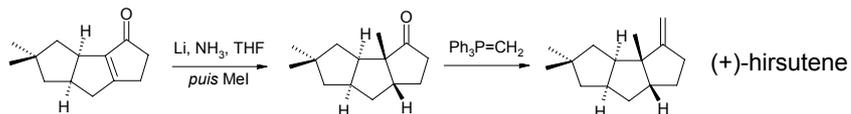
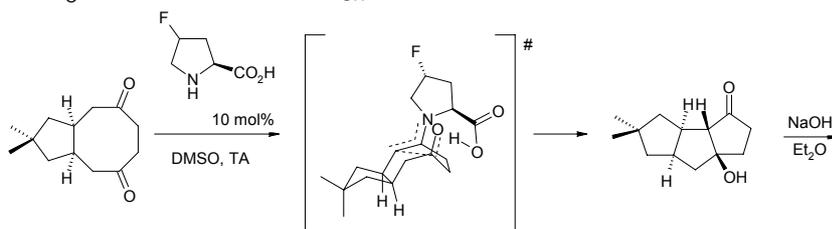


Acides aminés catalyseurs

Aldolisation transannulaire

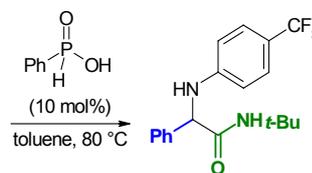
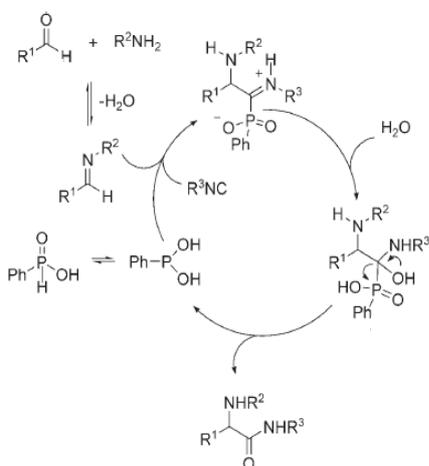
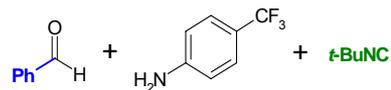


entry	R	solvent	time [h]	conversion [%]	er
1	H	DMF	16	60	77:23
2	trans-OH	DMF	24	50	82:18
3	trans-OTBS	DMF	15	60	39:61
4	trans-Ot-Bu	DMF	2	95	80:20
5	trans-F	DMF	24	75	90:10
6	cis-F	DMF	24	50	79:21
7	trans-F	CH ₃ CN	24	50	56:44
8	trans-F	DMSO	24	75	91:9



Acides aminés catalyseurs

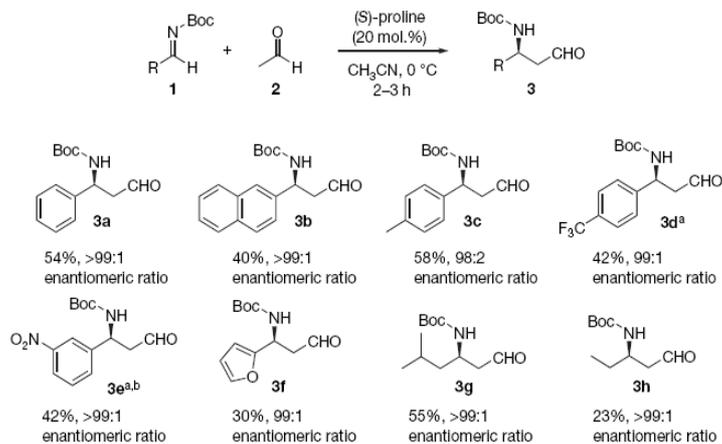
Réaction tricomposée de Ugi



178

Acides aminés catalyseurs

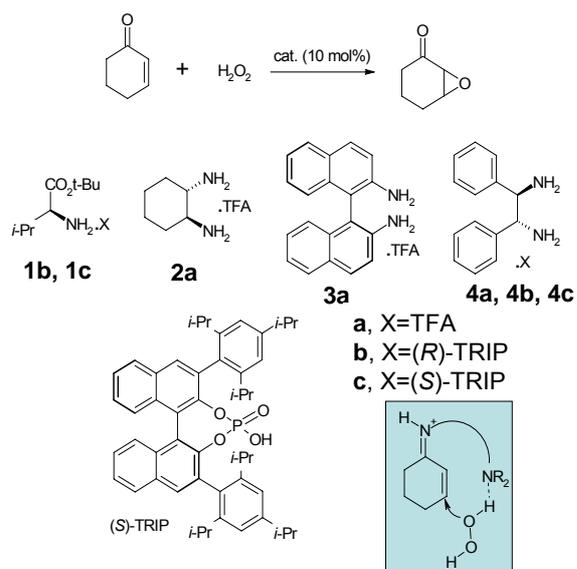
Réaction de Mannich catalysée par la proline



179

Acides aminés catalyseurs

Réaction d'époxydation oléfines activées

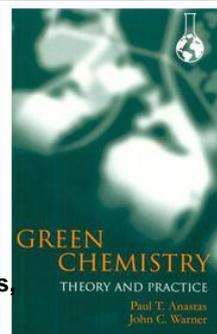


Entrée	Cat.	Conv. %	er
1	1b	73	62:38
2	1c	92	44:56
3	2a	93	82:18
4	3a	71	38:62
5	4a	95	95:5
6	4b	98	96:4
7	4c	49	90:10

180

Les 12 principes de la Chimie Verte :

1. Eviter les déchets,
2. Maximiser l'économie d'atomes,
3. Concevoir des synthèses chimiques moins dangereuses,
4. Concevoir des produits chimiques plus sûrs,
- 5. Utiliser des solvants et des conditions de réaction plus sûrs,**
6. Augmenter l'efficacité énergétique,
7. Utiliser des matières premières renouvelables,
8. Eviter d'utiliser des dérivés chimiques,
9. Utiliser des catalyseurs, pas des réactifs stœchiométriques,
10. Concevoir des produits chimiques qui se dégradent après utilisation,
11. Analyser en continu pour éviter la pollution inutile,
12. Limiter les risques d'accidents.



Les solvants usuels en chimie :

Hydrocarbures (pentane, *hexane*, cyclohexane, éthers de pétrole, *benzène*, toluène ...) apolaires, aprotiques

Oxygénés, alcools, éthers, esters (méthanol, éthanol, éther, THF, acétate d'éthyle ...) polaires, aprotiques ou protiques

Autres fonctions chimiques (DMSO, DMF, nitrométhane, ...) souvent polaires, aprotiques

Halogénés, (chloroforme, dichlorométhane, tetrachlorure de carbone ...) moyennement polaires, aprotiques

Tous sont de bons solvants, dont on a l'habitude de se servir selon la nature des solutés, mais :



T - Toxique



F+ - Extrêmement inflammable



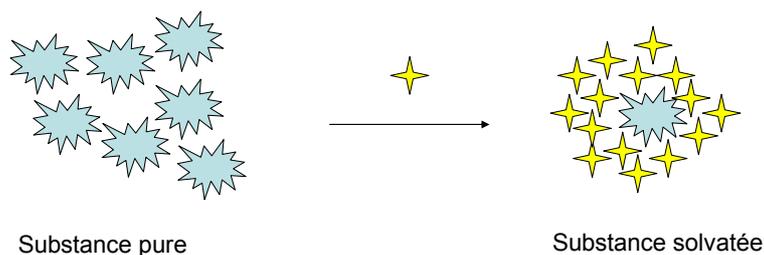
Xn - Nocif



N - Dangereux pour l'environnement

Le phénomène de solvation

La solvation est un phénomène au cours duquel la cohésion d'une substance (solide, liquide ou gazeuse) est déstructurée par les interactions entre le **solvant** et le **soluté**. Des interactions de faible énergie (liaison H, forces de van der Waals, interactions hydrophobes, ...) s'établissent entre plusieurs molécules de solvant et une molécule de soluté.

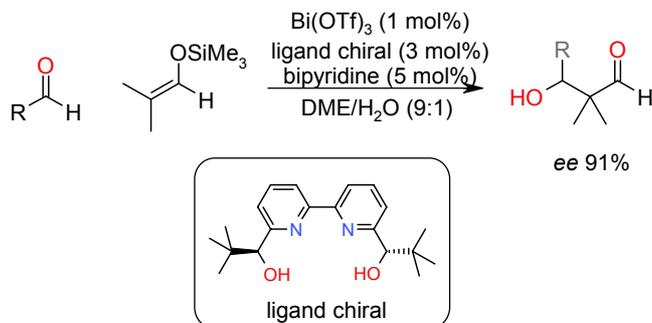


a) La chimie dans l'eau

Bien que l'eau soit le solvant des cellules vivantes, et donc le solvant universel, la chimie dans l'eau ne s'est développée que récemment, principalement à cause de la très faible solubilité des composés organique dans l'eau, et aussi en raison de la sensibilité de nombreuses réactions à la présence d'eau.

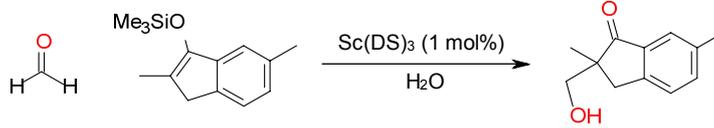
Lorsque cela est possible, l'eau peut jouer un rôle de solvant polaire, pure ou mélange avec un co-solvant (alcool, acétonitrile, toluène a chaud, ...).

Exemple, la réaction de Mukaiyama aldol :

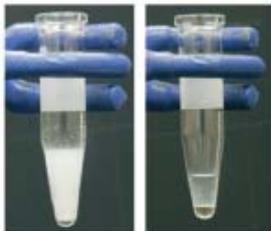


a) La chimie dans l'eau

Autre exemple, avec des contre-ions amphiphiles dans de l'eau pure :



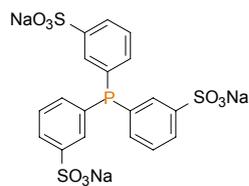
DS=dodecyl sulfate :



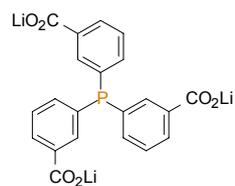
Amphiphile (=surfactant=tensio-actif) crée une émulsion

a) La chimie dans l'eau

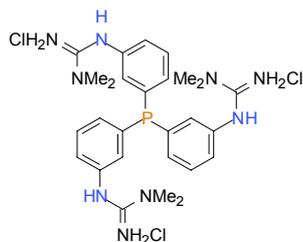
Autre possibilité pour la catalyse organométallique : faire appel à des ligands hydrosolubles :



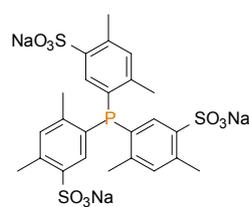
TPPTS



TPPTC



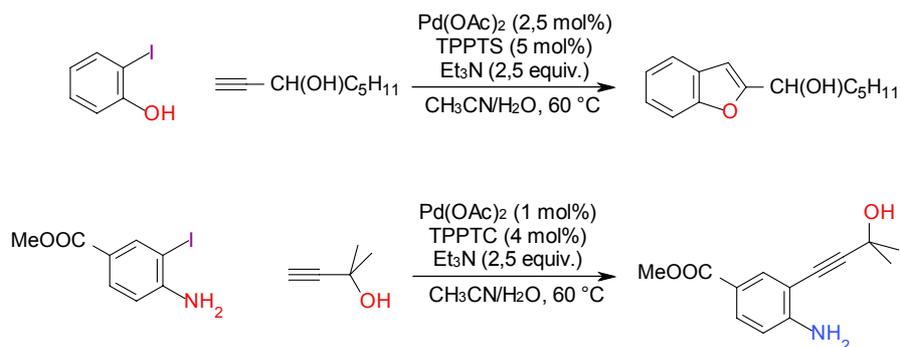
GUAPHOS



TXPTS

a) La chimie dans l'eau

Autre possibilité : faire appel à des ligands hydrosolubles associés à des métaux de transition



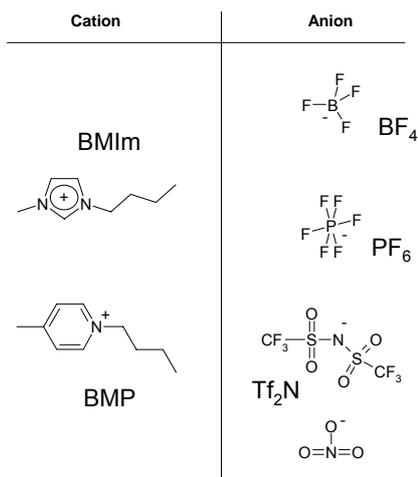
Liquides ioniques

Les liquides ioniques (RTILs, Room Temperature Ionic Liquids) sont des sels formés à partir de **cations organiques** et sont liquides à température ambiante.

- très faible pression de vapeur
- forte polarité
- dans certains cas une forte hydrophobie
- insolubles dans les solvants organiques usuels
- thermostabilité

Ces caractéristiques en font des solvants intéressants pour des réactions enzymatiques.

Les principaux intérêts sont le recyclage de l'enzyme, une stabilité accrue et parfois une sélectivité modifiée.



[BMIIm][BF₄], [BMP][PF₆], ...

190/

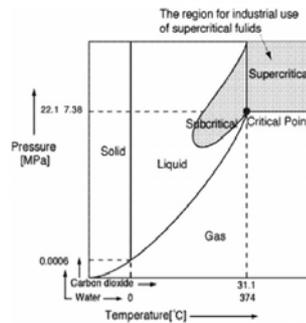
b) Milieu fluides supercritiques

Un fluide est dit supercritique lorsqu'il est placé dans des conditions de température et de pression au-delà de son point critique.

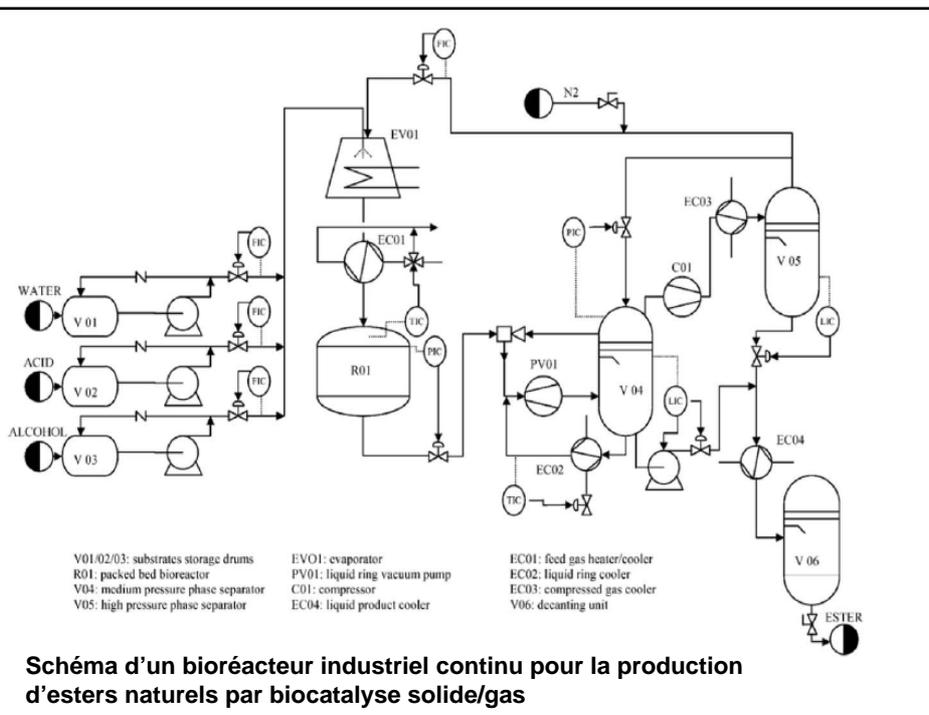
Les fluides supercritiques ont une **viscosité** proche de celle des gaz, une **densité** proche de celle des liquides, et une **diffusivité** élevée.

Ainsi, les fluides supercritiques ont un pouvoir solvant dit "**à géométrie variable**" : la solubilité des composés évolue avec les conditions de pression et de température du fluide.

De nombreux fluides supercritiques ont été étudiés, en particulier l'eau et le propane, mais le plus communément utilisé reste le CO₂.



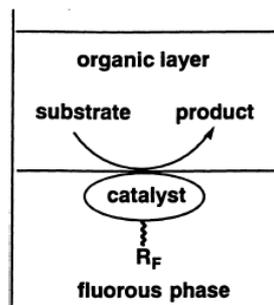
Il a été montré qu'on pouvait utiliser des enzymes dans ces milieux, avec les avantages de ce type particulier de solvant qui sont principalement le recyclage, en plus de l'avantage qu'il y a à utiliser des solvants en règle générale pour des réactions enzymatiques.



c) Milieu fluorés

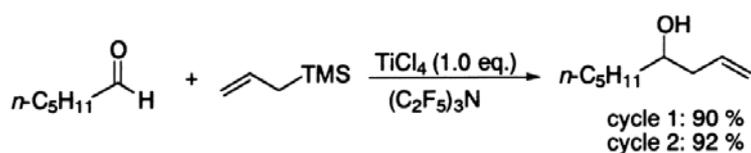
Les chaînes fluoroalkyles confèrent des aux matériaux des propriétés à la fois hydrophobes et lipophobes.

Les composés fluorés sont non-miscibles à l'eau et aux solvants organiques. L'utilisation de liquides fluorés constitue un milieu réactionnel alternatif. La catalyse biphasique en milieu fluoré est un concept récent de catalyse homogène nécessitant l'emploi de catalyseurs solubles dans les perfluorocarbures. Le catalyseur se trouvant dans une phase différente du substrat et des produits de réaction, il peut être recyclé par une simple décantation.



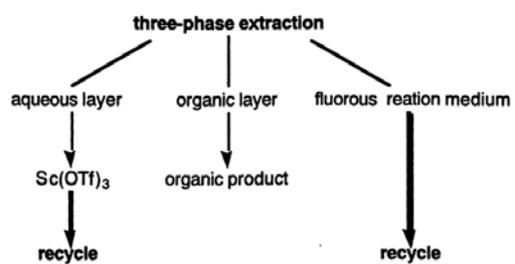
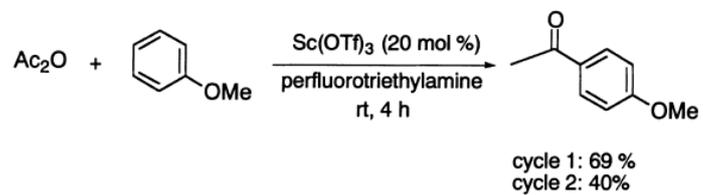
Fluorous Biphase System

c) Milieu fluorés



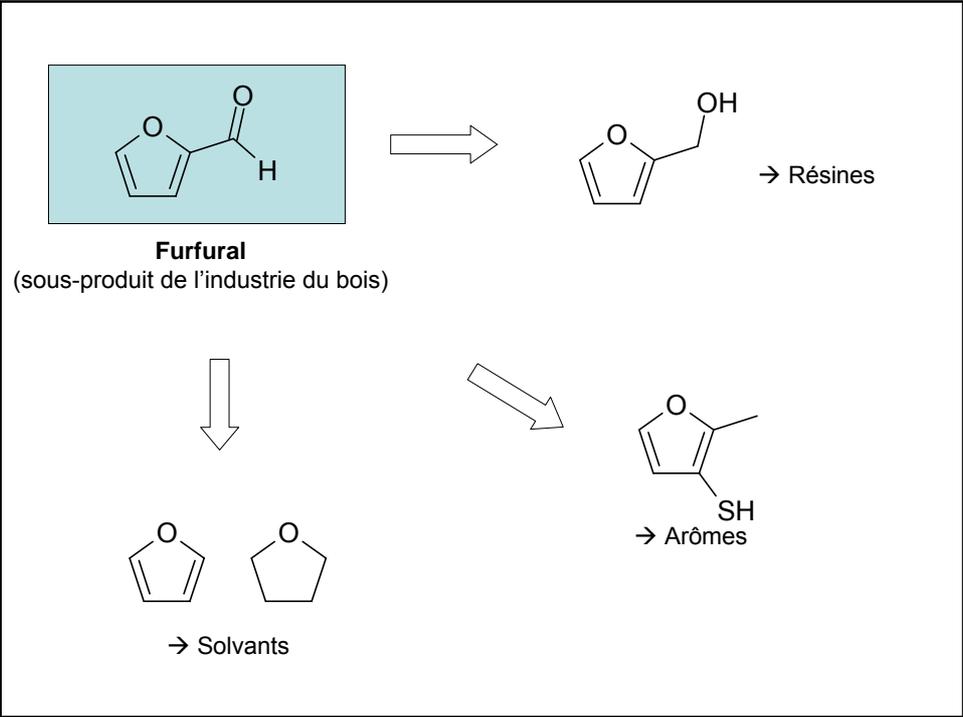
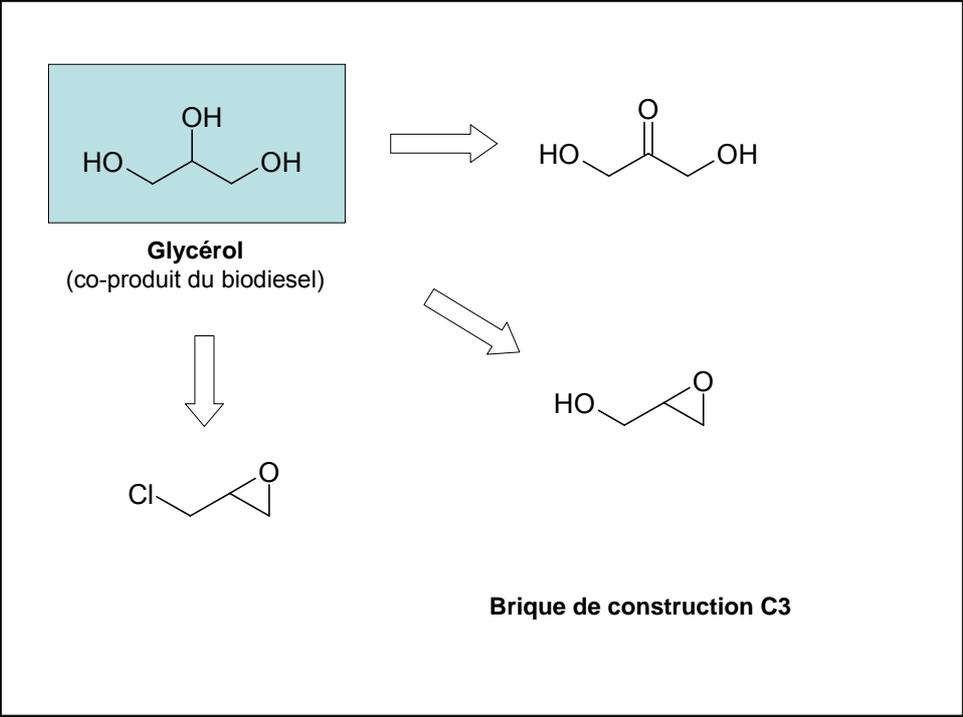
Solvent	Yield ^a (%)
Perfluorohexane	67
Perfluoro-2-butyltetrahydrofuran	57
Perfluorotributylamine	78
Perfluorotriethylamine	90
CH ₂ Cl ₂	92
Hexane	63
Neat	67
Perfluorotriethylamine	98
Perfluorotriethylamine	Quantitative

c) Milieu fluorés

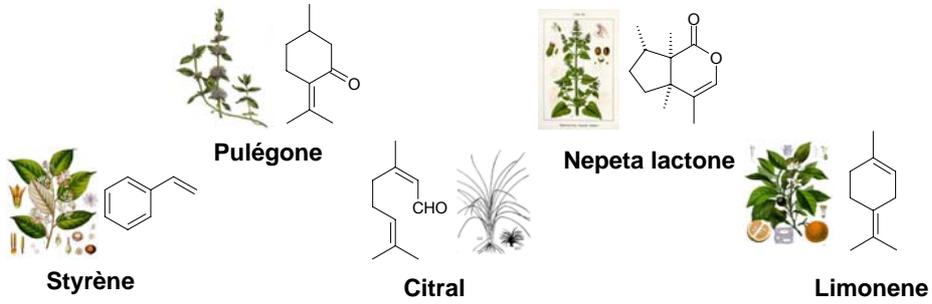


5. Matières première renouvelables

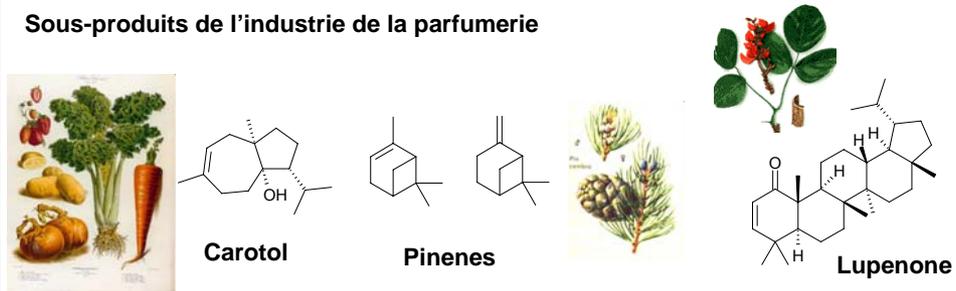




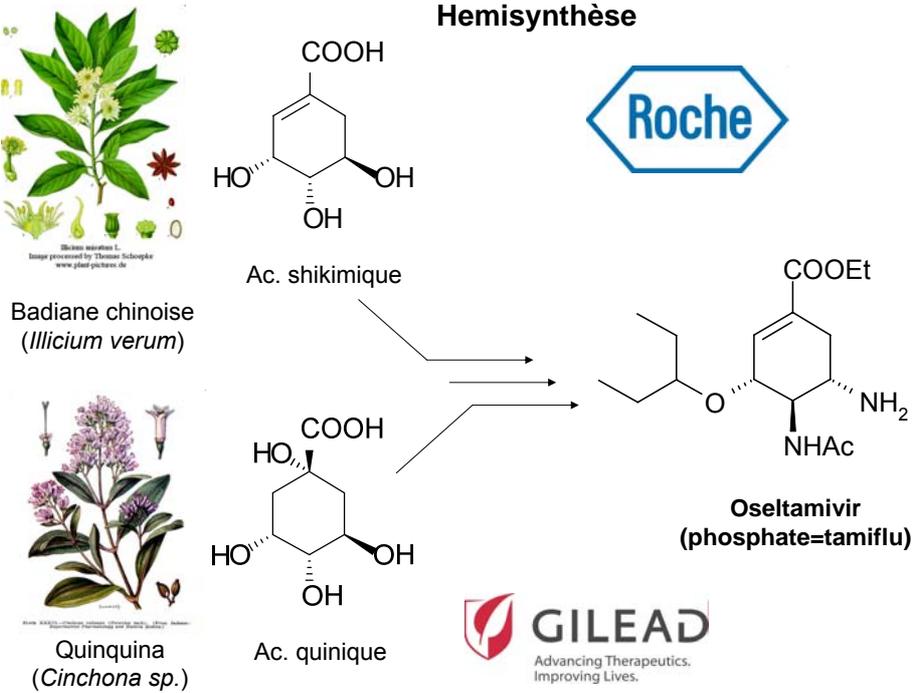
Extraits naturels riches en une substance en particulier



Sous-produits de l'industrie de la parfumerie



Hemisyntèse

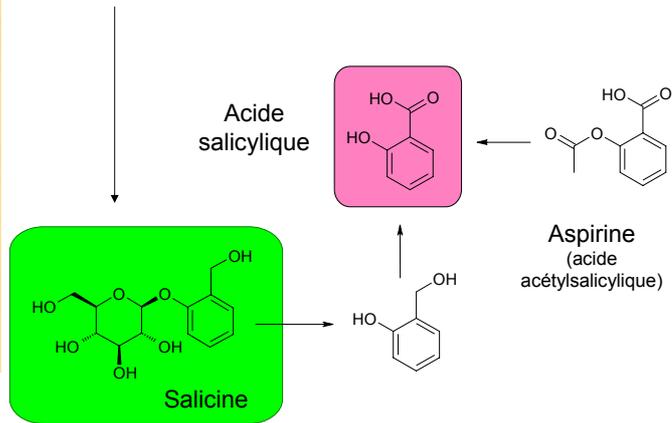




Aspirine®



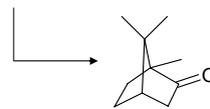
Ecorce de myrte ou d'agonis (Egypte ancienne)

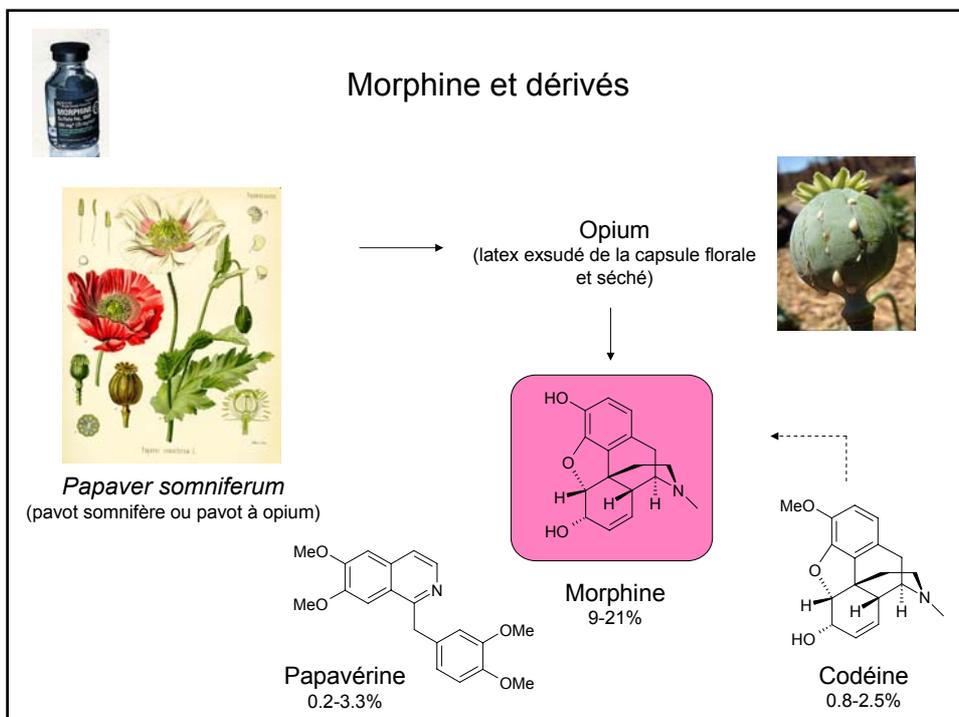
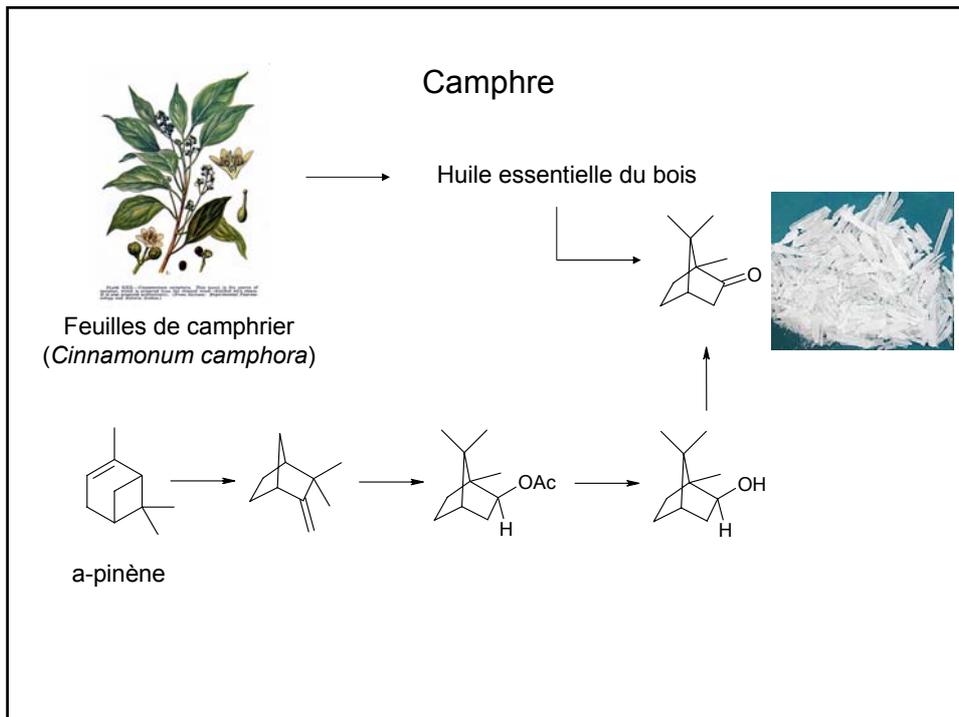


Camphre

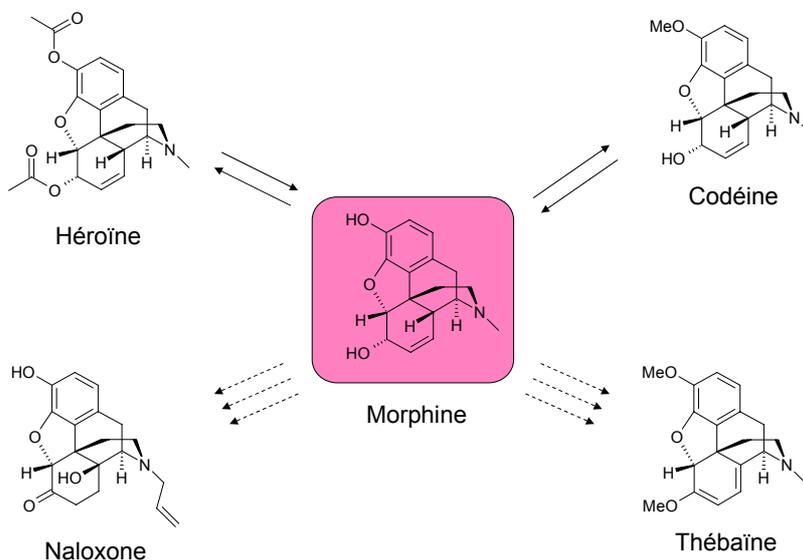
Huile essentielle du bois

Feuilles de camphrier (Cinnamomum camphora)





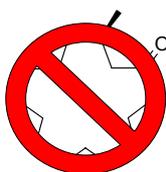
Morphine et dérivés



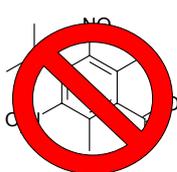
Muscs



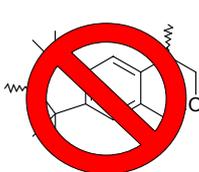
Le musc est une substance naturelle odorante sécrétée pendant les périodes de rut par des glandes sous-cutanées du chevreuil porte-musc (*Moschus moschiferus*) vivant en Asie. Il faut prélever les sécrétions de 40 chevrotins pour obtenir 1 kg. Le principe odorant du musc naturel est la muscone.



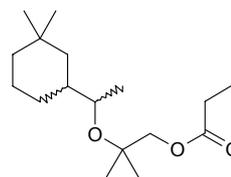
(-)-(R)-muscone



Musk ketone



Galaxolide®

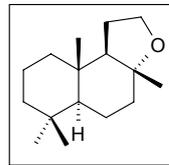


Helvetolide®

Ambregris

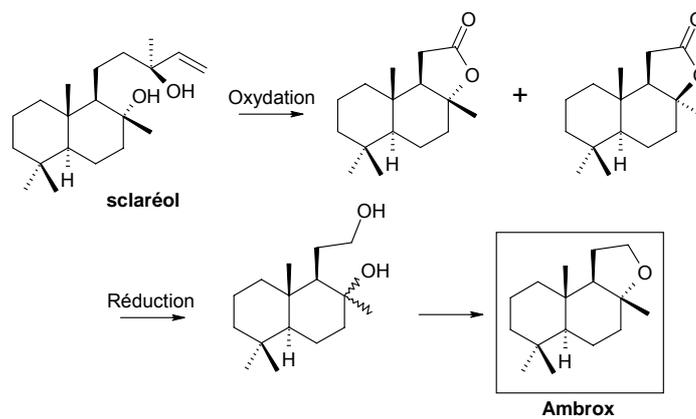


L'ambregris est une sécrétion pathologique intestinale du cachalot (*Physeter macrocephalus*) qui est récoltée en mer ou sur les rivages des îles de Sumatra, Madagascar, des côtes du Pacifique. Le principe odorant de l'ambregris est l'ambrox.

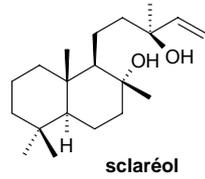


Ambrox

Ambregris



Ambregris



Produit naturel extrait de la sauge sclarée (*Salvia sclarea* L.).



Musc et ambregris

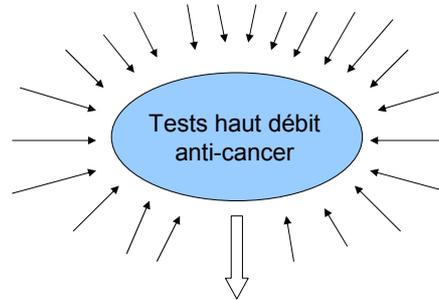


Histoire du taxol® et du taxotere®

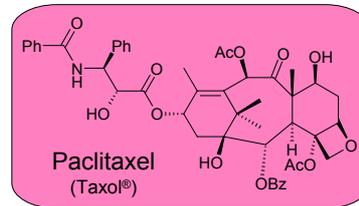


Taxus brevifolia
(If du pacifique)

Extrait d'écorce



38 000 arbres = 25 kg



Histoire du taxol® et du taxotere®



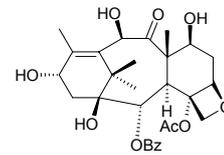
Taxus baccata
(If commun)

Extrait des feuilles

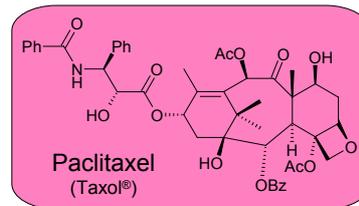
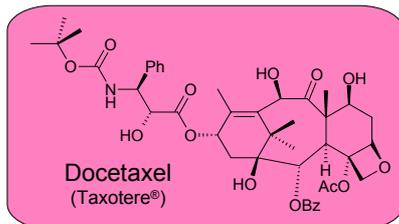
3000 kg → 1 kg



Françoise Gueritte
Pierre Potier



10-deacetylbaccatin III



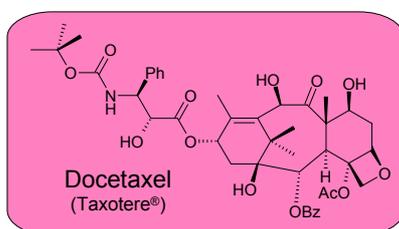
Histoire du taxol[®] et du taxotere[®]



Françoise
Gueritte

Pierre Potier

Institut de Chimie des Substances Naturelles
CNRS



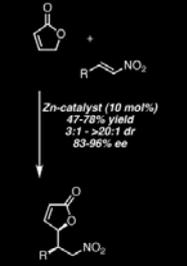
- ◆ Cancer du sein, cancer des poumons
- ◆ Chiffre d'affaire mondial en 2005 : 1 609 M\$

6. Economie d'atomes




The Trost Research Group
 at Stanford University

[Home](#) | [Berta Trost](#) | [Group](#) | [Publications](#) | [Fascicles](#) | [Contact](#) | [Stanford Chemistry](#) | [Chemistry Links](#) | [Stanford University](#)



$\text{Zn-catalyst (10 mol\%)}$
 $47\text{-}78\%$ yield
 $3:1 \rightarrow 20:1$ dr
 $83\text{-}96\%$ ee

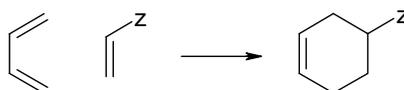




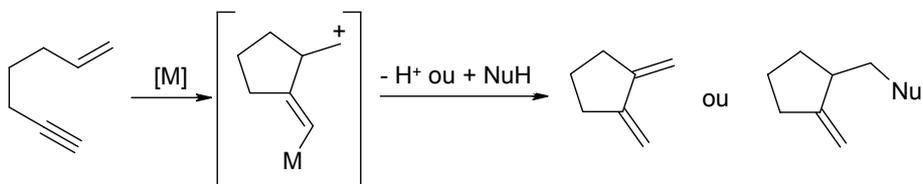
$$\% \text{Economie d'atomes} = \frac{\text{Masse molaire du produit}}{\text{Masse molaire des réactifs}}$$

Exemples de réactions à économie d'atomes

Cycloaddition, ex. : Diels-Alder



Isomérisation, ex. : cycloisomérisation



Synthèse totale sans groupes protecteurs ?

nature

Vol 446 | 22 March 2007 | doi:10.1038/nature05569

ARTICLES

Total synthesis of marine natural products without using protecting groups

Phil S. Baran¹, Thomas J. Maimone¹ & Jeremy M. Richter¹

