

L'IBUPROFÈNE

1. La découverte de David

David est élève en terminale et a commencé à étudier la synthèse des médicaments en cours de chimie, notamment la molécule de paracétamol. Il découvre dans son armoire à pharmacie une boîte de médicaments dont le principe actif est l'ibuprofène, et décide d'entreprendre des recherches sur la synthèse de cette molécule.



2. Informations

1. La chimie passe au vert (document 1)

Accidents d'usines chimiques, épuisement des ressources énergétiques, nombreuses pollutions nuisibles pour l'homme et l'environnement... Autant de maux qui ont obligé l'industrie chimique à réagir. Face à l'urgence de sa mutation exigée par la société, les chercheurs doivent trouver des solutions nouvelles pour créer une chimie plus propre et plus sûre mais qui reste compétitive. Alors dans les laboratoires, la tendance se généralise et nombreux sont ceux qui ont déjà pris part à cette mutation quasi inévitable de leur filière. Mais comment concevoir une chimie verte et durable ?

Paul Anastas, directeur du Green Chemistry Institute Washington DC, a été l'un des premiers à proposer à la fin des années quatre-vingt-dix les principes de base pour développer une chimie qui utilise et produise moins de substances dangereuses et soit, de fait, plus respectueuse de l'environnement.

LES 12 PRINCIPES DE LA CHIMIE VERTE

Paul T. Anastas et John C. Warner ont publié, à la fin des années quatre-vingt-dix, douze principes nécessaires à l'établissement d'une chimie durable ¹.

1. Prévention : limiter la pollution à la source plutôt que devoir éliminer les déchets ;
2. Économie d'atomes : optimiser l'incorporation des réactifs dans le produit final ;
3. Conception de synthèses chimiques moins dangereuses qui utilisent et conduisent à des produits peu ou pas toxiques ;
4. Conception de produits chimiques plus sûrs : efficaces et moins toxiques ;
5. Réduction de l'utilisation de solvants et d'auxiliaires ;
6. Réduction de la dépense énergétique ;
7. Utilisation de matières premières renouvelables au lieu de matières fossiles ;
8. Réduction des produits dérivés qui peuvent notamment générer des déchets ;
9. Utilisation de la catalyse ;
10. Conception des substances en intégrant leur mode de dégradation finale ;
11. Mise au point de méthodes d'analyse en temps réel pour prévenir la pollution ;
12. Développement d'une chimie sécuritaire pour prévenir les accidents, les explosions, les incendies et les rejets.

1. Paul T. Anastas et John C. Warner, *Green chemistry : Theory and Practice*, Oxford University Press, New York, 1998, p. 30.

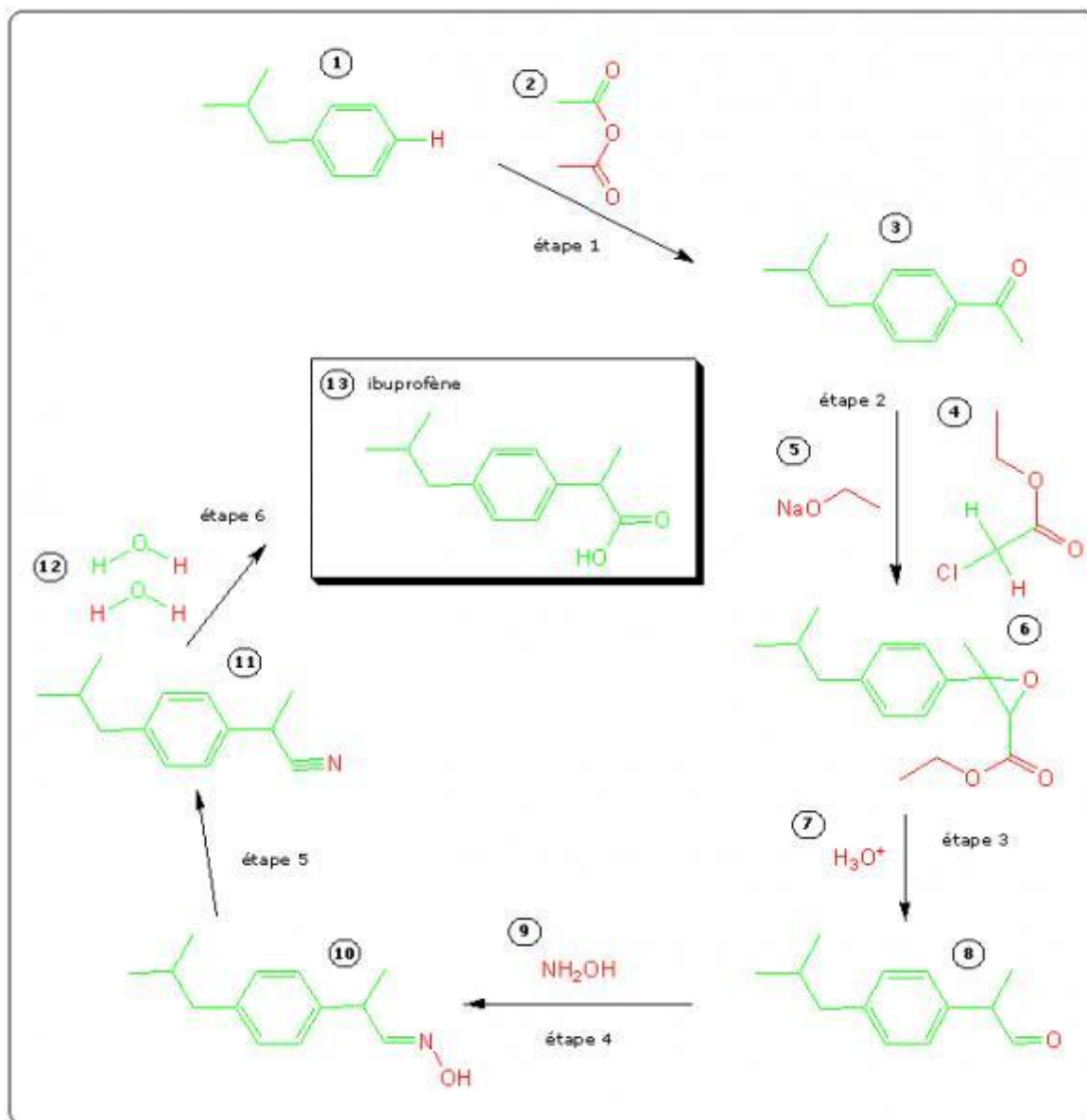
2. Les procédés de synthèse de l'ibuprofène (document 2)

L'ibuprofène est un analgésique [1] (anti-douleur) et un anti-inflammatoire au même titre que l'aspirine. C'est le constituant actif de nombreux produits commerciaux et il fait partie des anti-douleurs en vente libre les plus répandus [2]. La molécule a été découverte par la société Boots dans les années 1960 et cette société a breveté une synthèse qui a longtemps été la méthode de choix pour la production industrielle. Cette synthèse a permis de produire annuellement des milliers de tonnes d'ibuprofène mais elle s'est accompagnée de la formation d'une quantité encore plus importante de sous-produits non utilisés et non recyclés qu'il a fallu détruire ou retraiter.

Dans les années 1990, la société BHC a mis au point un procédé « vert », c'est à dire reposant sur les **principes de la chimie verte** : une chimie qui réduit la pollution à la source et qui est plus respectueuse de l'environnement. La nouvelle voie de synthèse est beaucoup plus efficace que la voie traditionnelle : la quantité de sous-produit est considérablement réduite, de plus l'unique sous-produit formé est valorisé. Cet article présente les deux procédés et compare leur efficacité.

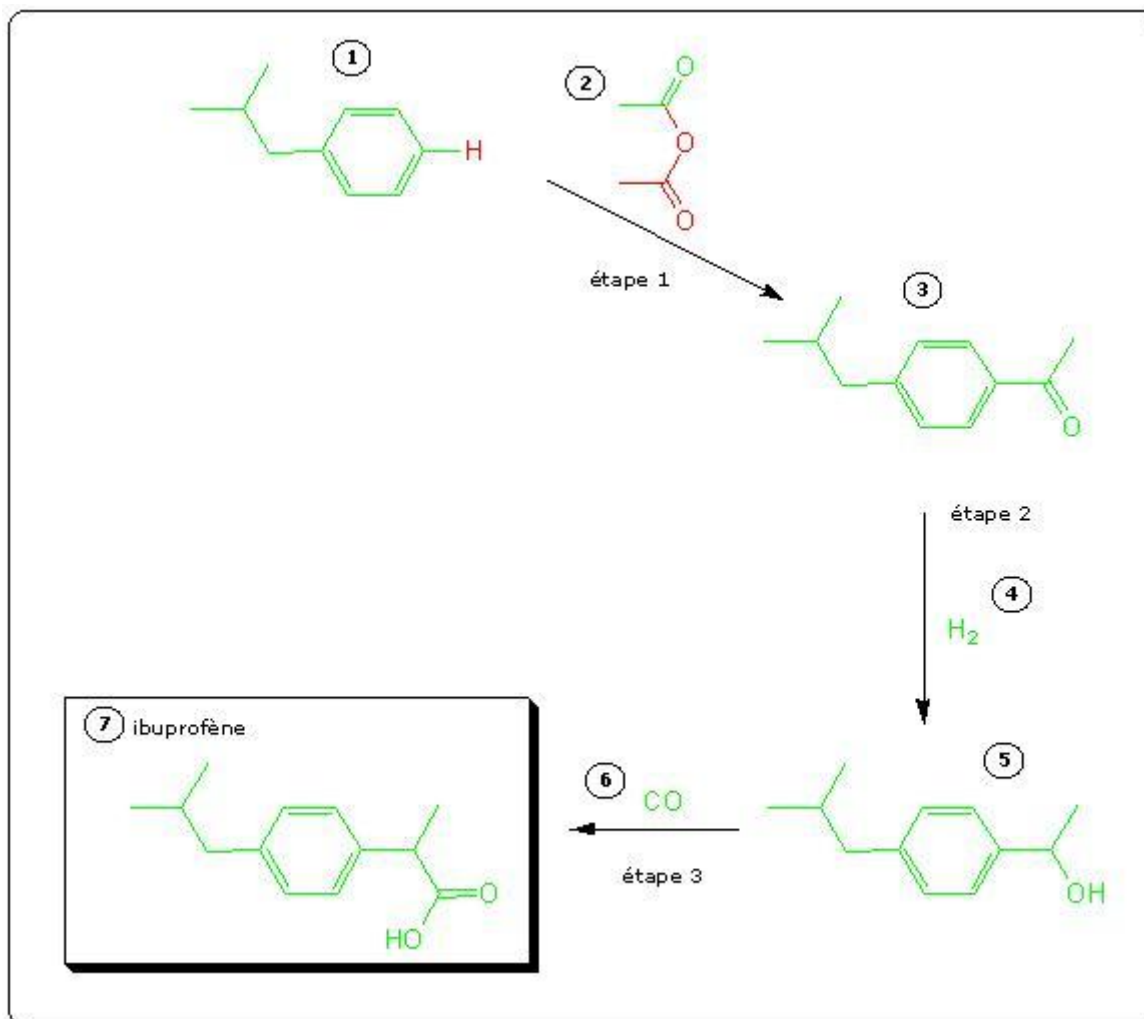
Synthèse de l'ibuprofène : procédé Boots

Cette synthèse fait appel à 6 réactions stœchiométriques. Dans le schéma de synthèse ci-dessous, on a représenté en vert les atomes qui se retrouvent dans la molécule cible et en rouge ceux qui forment des sous-produits à retraiter.



Synthèse de l'ibuprofène : procédé BHC

Cette synthèse est effectuée en 3 étapes et fait appel à des réactions catalysées. Le schéma de synthèse reprend les conventions précédentes : les atomes qui se retrouvent dans la molécule cible sont en vert et ceux qui forment des sous-produits en rouge. On remarque immédiatement que l'utilisation atomique de ce procédé est plus élevée, donc meilleure, que celle du précédent.



Le gain offert par le procédé vert sur le procédé Boots est considérable. Il faut de plus noter que le sous-produit obtenu au cours de l'étape 1, qui est le seul sous-produit, est l'acide éthanoïque. Il est séparé du mélange réactionnel et purifié : l'unité de production d'ibuprofène est dans la pratique couplée à une unité de production d'acide éthanoïque [3]. L'utilisation atomique peut donc être considérée comme égale à 100 %.

[1] L'action analgésique et anti-inflammatoire de l'ibuprofène repose sur l'inhibition de la synthèse des médiateurs chimiques de la douleur et de l'inflammation.

[2] L'ibuprofène présente à ce jour une contre-indication chez l'enfant de moins de 15 ans : il ne doit pas être utilisé en cas de varicelle ou de suspicion de varicelle.

[3] L'acide éthanoïque, CH_3COOH , est un composé de base de l'industrie chimique. C'est en particulier un précurseur de l'acétate de vinyle $CH_3COOCH=CH_2$ dont le polymère est utilisé pour fabriquer des peintures et des adhésifs.

3. L'utilisation atomique

L'efficacité d'un procédé est traditionnellement mesurée par le rendement chimique, sans tenir compte de la quantité de sous-produits formés. Dans une optique de réduction de la pollution à la source, la chimie verte propose une évolution du concept d'efficacité qui prend en compte la minimisation de la quantité de déchets. On utilise comme indicateur de l'efficacité d'un procédé son utilisation atomique (UA).

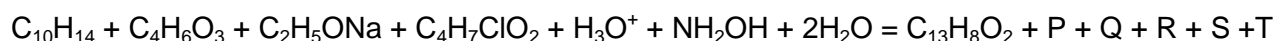
L'utilisation atomique est définie comme le rapport de la masse molaire du produit recherché sur la somme des masses molaires de tous les produits qui apparaissent dans l'équation stoechiométrique. Si les sous-produits de la réaction ne sont pas tous identifiés, alors la conservation de la matière permet de remplacer le dénominateur par la somme des masses molaires de tous les réactifs.

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

3. Questions

Données $M_{\text{O}} = 16,0 \text{ g.mol}^{-1}$ $M_{\text{H}} = 1,00 \text{ g.mol}^{-1}$ $M_{\text{C}} = 12,0 \text{ g.mol}^{-1}$
 $M_{\text{N}} = 14,0 \text{ g.mol}^{-1}$ $M_{\text{Na}} = 23,0 \text{ g.mol}^{-1}$ $M_{\text{Cl}} = 35,5 \text{ g.mol}^{-1}$

- Définir les termes suivants : principe actif, excipients, analgésique et antipyrétique.
- Indiquer quel est le 2^{ème} principe de la chimie verte.
- Ecrire la formule semi-développée de la molécule d'ibuprofène puis donner sa formule brute. En déduire sa masse molaire moléculaire.
- Etude du procédé Boots : ce procédé met en jeu 6 étapes. On peut établir une équation traduisant la somme de toutes les étapes dans laquelle on remplace les sous produits (produits secondaires qu'il faut recycler) par les lettres P, Q, R, S, et T

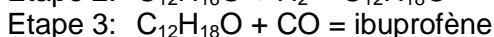
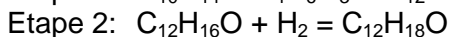
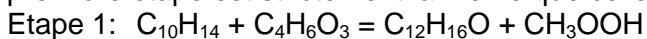


A partir de la définition donnée, calculer en pourcentage l'utilisation atomique (UA) de ce procédé.

5. Etude du procédé BHC

Ce procédé met en jeu 3 étapes (en faisant appel à des réactions catalysées).

La première étape est strictement la même que celle mise en jeu dans le procédé Boots.



En procédant comme précédemment établir une équation traduisant la somme de toutes les étapes et évaluer le pourcentage d'utilisation atomique de ce procédé.

- Indiquer quel est le procédé qui permet une minimisation des déchets (justifier la réponse) Expliquer pourquoi on parle « d'économies d'atomes ».

Sitographie

<http://www2.cnrs.fr/presse/journal/2650.htm>

<http://culturesciences.chimie.ens.fr/content/un-exemple-de-chimie-verte-la-synthese-industrielle-de-libuprofene-787>

Thème : Agir.