

Un exemple de chimie verte : la synthèse industrielle de l'ibuprofène

Publié le 01.10.05 | Par Hagop Demirdjian

L'ibuprofène est un analgésique (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. 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. 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.

1. Introduction

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.

2. Synthèse de l'ibuprofène : procédé Boots

2.1. Schéma de synthèse

Cette synthèse fait appel à 6 réactions stoechiométriques. 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.

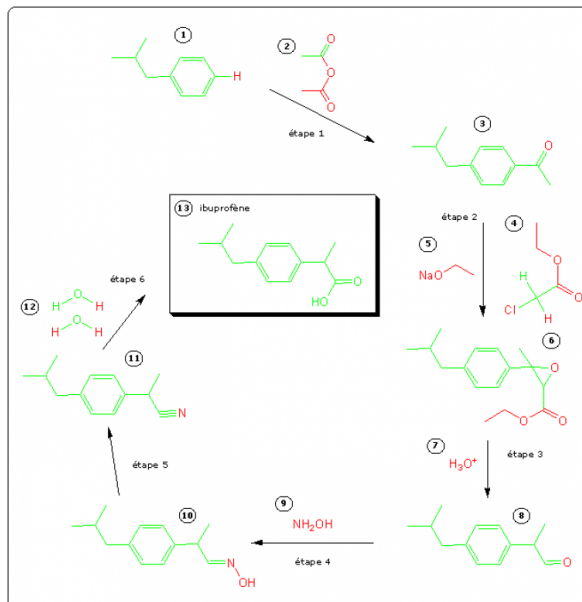


Figure 1 - Procédé Boots de synthèse de l'ibuprofène

Auteur(s)/Autrice(s) : Hagop Demirdjian
 Licence : Pas de licence spécifique (droits par défaut)

2.2. Utilisation atomique

2.2.1. Définition

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. Cette notion est détaillée sur des exemples dans l'article « [les concepts de la chimie verte : utilisation atomique et facteur E](#) »

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

Auteur(s)/Autrice(s) : Hagop Demirdjian
 Licence : Pas de licence spécifique (droits par défaut)

2.2.2. Calcul

Le tableau suivant permet de faire le bilan des atomes mis en jeu dans la synthèse. Pour chaque nouveau réactif, on classe les atomes en deux catégories : ceux qui entrent dans la constitution de la molécule cible d'ibuprofène (ils sont représentés en vert dans le schéma précédent) et ceux qui se retrouvent dans des sous-produits (en rouge).

Réactifs (g.mol ⁻¹)		Atomes utilisés dans l'ibuprofène	Atomes non-utilisés dans l'ibuprofène	
1	C ₁₀ H ₁₄	134 10 C, 13 H	1331 H	1
2	C ₄ H ₆ O ₃	1022 C, 3 H	272 C, 3 H, 3 O	75
4	C ₄ H ₇ ClO ₂	122,5 1 C, 1 H	133 C, 6 H, 1 Cl, 2 O	109,5
5	C ₂ H ₅ ONa	68	02 C, 5 H, 1 O, 1 Na	68
7	H ₂ O	19	03 H, 1 O	19
9	NH ₃ O	33	01 N, 3 H, 1 O	33
12	H ₄ O ₂	36 1 H, 2 O	333 H	3
Total (g.mol⁻¹)		Ibuprofène	Déchets	
C₂₀H₄₂NO₁₀ClNa		514,5 C₁₃H₁₈O₂	206 C₇H₂₄NO₈ClNa	308,5

L'utilisation atomique de ce procédé est donc $UA = 206 / 514,5 \times 100 \% = 40 \%$. La production annuelle d'ibuprofène est de l'ordre de 13000 tonnes ; si c'est ce procédé qui est utilisé, il génère plus de 20000 tonnes de sous-produits par an. Ces sous-produits ne sont pas directement exploitables, ils doivent donc être retraités ou détruits ce qui a un coût économique et environnemental.

3. Synthèse de l'ibuprofène : procédé BHC

3.1. Schéma de synthèse

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.

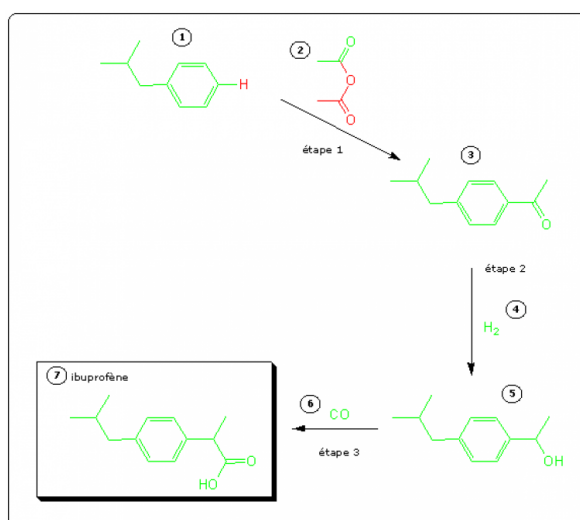


Figure 2 - Procédé BHC de synthèse de l'ibuprofène

Auteur(s)/Autrice(s) : Hagop Demirdjian
 Licence : Pas de licence spécifique (droits par défaut)

3.2. Utilisation atomique

Le tableau suivant dresse le bilan des atomes qui interviennent dans la synthèse.

Réactifs (g.mol ⁻¹)			Atomes utilisés dans l'ibuprofène		Atomes non-utilisés dans l'ibuprofène	
1	C ₁₀ H ₁₄	134	10 C, 13 H	133	1 H	1
2	C ₄ H ₆ O ₃	102	2 C, 3 H, 1 O	43	2 C, 3 H, 2 O	59
4	H ₂	2	2 H	2		
5	CO	28	1 C, 1 O	28		
	Total (g.mol⁻¹)		Ibuprofène		Déchets	
	C₁₅H₂₂O₄	266	C₁₃H₁₈O₂	206	C₂H₄O₂	60

L'utilisation atomique de ce procédé est $UA = 206 / 266 \times 100 \% = 77,4 \%$. 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 éthanóique. 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 éthanóique[3] L'utilisation atomique peut donc être considérée comme égale à 100 %.

Le procédé vert permet dans ce cas particulier de réduire la quantité de déchets à retraiter à zéro. Il offre aussi d'autres avantages. Comme il ne fait appel qu'à trois étapes contre six pour le procédé traditionnel, le débit de la chaîne de synthèse est plus important, ce qui peut se traduire en avantage économique pour le fabricant.

4. Conclusion

Il est capital de remarquer que le procédé vert n'est pas seulement un procédé moins polluant, il permet également au fabricant de réduire ses dépenses grâce à :

- la diminution de la quantité de déchet (donc des frais de retraitement).
- la diminution du nombre d'étapes qui entraîne d'une part une réduction des coûts de séparation et de purification, et d'autre part une augmentation de la capacité de production puisque la synthèse prend désormais moins de temps.

Les procédés verts sont donc conçus pour être à la fois respectueux de l'environnement et économiquement viables. En effet, la rentabilité du procédé est un prérequis indispensable dans le monde industriel.

CRÉDITS

AUTEUR(S)/AUTRICE(S) ET MISE EN LIGNE

Hagop Demirdjian

Docteur en chimie théorique, ancien élève de l'École Normale Supérieure Lyon, responsable éditorial du site CultureSciences-Chimie de 2004 à 2008.

NOTES

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 éthanóique, CH₃COOH, est un composé de base de l'industrie chimique. C'est en particulier un précurseur de l'acétate de vinyle CH₃COOCH=CH₂ dont le polymère est utilisé pour fabriquer des peintures et des adhésifs.