

Complément à l'article « Synthèse parallèle basée sur la réaction multicomposants de Biginelli : une approche de la chimie verte », Xavier Bataille et Erwan Beauvineau (*L'Act. Chim.*, 2009, 330, p. 42)

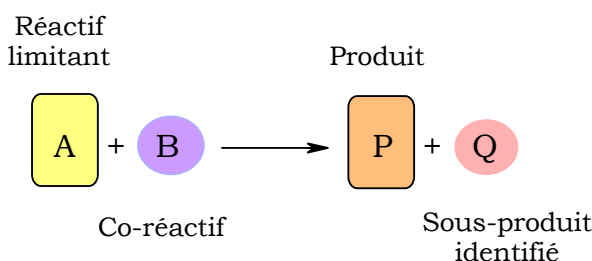
Sommaire

Annexe 5 - Une initiation aux calculs de « chimie verte »	1
Description des paramètres.....	2
Choix des notations.....	2
Économie de carbone, E_C	3
Économie d'atomes, E_{At}	3
Rendement, ρ	4
Le facteur environnemental, ou économie de matière, E_m	4
Efficacité massique de réaction, EMR	5
Paramètre de récupération de matière, PRM	6
Utilisation de la feuille de calcul	7
Quelques exemples	8
Essai 1 : la situation idéale	8
Essai 2 : sans recyclage	9
Essai 3 : baisse de rendement.....	9
Essai 4 : toxicité	9
Essai 5 : excès du co-réactif	10
Essai 6 : solvant de réaction dangereux.....	10
Essai 7 : réaction avec mauvaise économie de carbone.....	10
Essai 8 : réaction utilisant des réactifs et solvants toxiques	11
Conclusion.....	11
Deux remarques pour terminer	11
Annexe 5a - Calculs en proportions non stœchiométriques	12
Calcul de l'EMR en proportions non stœchiométriques.....	12
Calcul de l' E_m en proportions non stœchiométriques	12
Facteur stœchiométrique, F_{St}	13
Annexe 5b - Le paramètre de récupération de matière	13
 Annexe 6 - Mécanismes	 16

Annexe 5 - Une initiation aux calculs de « chimie verte ».

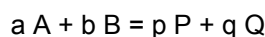
Description des paramètres

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



Choix des notations

Soit la réaction :



A est le réactif limitant, B le co-réactif, P le produit principal et Q un sous-produit. a , b , p et q ¹ sont les nombres stœchiométriques correspondants.

On note C le catalyseur, S_i les solvants utilisés pour la synthèse, S_{PRi} et R_{PRi} les solvants et réactifs² utilisés pour les traitements post-réactionnels (PR), c'est-à-dire extraction, lavage, neutralisation, séchage, purification etc.

On note D, l'ensemble des déchets dont on ne connaît pas la nature, essentiellement des produits parasites formés lors de la réaction ainsi que la quantité résiduelle de A ou de B n'ayant pas réagi.

Comme A est le réactif limitant :

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

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

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

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

et pour le traitement post réactionnel : $\sum_i m(S_{PR})_i + \sum_i m(R_{PR})_i$

La masse totale utilisée pour la synthèse est donc :

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

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

¹ Pour les réactifs, $a = |\nu_A|$ et pour les produits, $p = \nu_p$.

² Comme les desséchants de type $MgSO_4$.

Économie de carbone, E_C

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

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

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

Une valeur de E_C de 1 met en évidence l'absence de disparition de composés carbonés dans les sous-produits.

Exemple. Estérification acide éthanoïque / éthanol :

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

Économie d'atomes, E_{At}

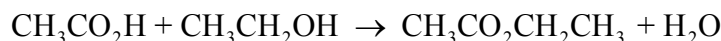
On appelle économie d'atomes³ (AE , « *Atom Economy* ») la grandeur définie comme le rapport pondéré de la masse molaire du produit sur la somme des masses molaires des réactifs :

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

C'est l'économie de carbone étendue à tous les atomes. Ici : $E_{At} = \frac{p \cdot M(\text{P})}{a \cdot M(\text{A}) + b \cdot M(\text{B})}$

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

Exemple 1. Dans le cas de l'estérification acide éthanoïque / éthanol, le sous-produit (Q) est l'eau :



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

Dans le cas de réactions successives : (1) $A + B = C$ (2) $C + D = E$ (3) $E + F = P$

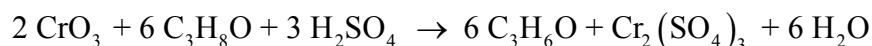
$$\text{alors : } E_{At} = \frac{M(\text{P})}{M(\text{A}) + M(\text{B}) + M(\text{D}) + M(\text{F})}$$

Exemple 2. Hydrogénation du benzène : $\text{C}_6\text{H}_6 + 3 \text{H}_2 \rightarrow \text{C}_6\text{H}_{12}$

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

³ Concept proposé par Barry Trost : Trost B.M., *Science*, **1991**, 254, p. 1471 ; Trost B.M., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1995**, 34, p. 259.

Exemple 3. Oxydation chromique de propan-2-ol :



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

On constate que les réactions d'addition sont privilégiées ($E_{\text{At}} = 100 \%$) au profit des réactions à réactifs multiples ($E_{\text{At}} \sim 20\text{-}60 \%$). Voyons maintenant les paramètres issus de valeurs expérimentales.

Rendement, ρ

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

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

La masse de produit collecté est : $m(\text{P}) = n(\text{P}).M(\text{P}) = \rho.n(\text{A}).M(\text{P}).\frac{p}{a}$

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

Le facteur environnemental, ou économie de matière, E_m

Le facteur environnemental (« *E Factor* ») introduit par Roger Sheldon⁴ est défini comme le rapport de la masse totale de déchets sur la masse de produit :

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

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

Si on se **limite à la réaction** : $E_m = \frac{m(\text{A}) + m(\text{B}) - m(\text{P})}{m(\text{P})}$

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

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

Soit : $E_{m,PR} = \frac{\sum_i (m_{\text{réactif}})_i + m(\text{C}) + \sum_i m(\text{S})_i + \sum_i m(\text{S}_{PR})_i + \sum_i m(\text{R}_{PR})_i - m(\text{P})}{m(\text{P})}$

⁴ Sheldon R.A., *Chemtech*, **1994**, 24, p. 38 ; Sheldon R.A., The E factor: fifteen years on, *Green Chem.*, **2007**, 9, p. 1273.

Le facteur environnemental molaire E_M (et non massique) peut également être exprimé en fonction des masses molaires :

$$E_M = \frac{M_{\text{Déchets}}}{M_{\text{Produit}}}, \text{ soit ici : } E_M = \frac{a.M(A) + b.M(B) - p.M(P)}{p.M(P)}$$

Lien entre E_M et E_{At}

$$E_{At} = \frac{p.M(P)}{a.M(A) + b.M(B)}, \text{ donc : } E_M = \frac{1 - \frac{p.M(P)}{a.M(A) + b.M(B)}}{\frac{p.M(P)}{a.M(A) + b.M(B)}}, \text{ soit } E_M = \frac{1 - E_{At}}{E_{At}} \text{ et } E_{At} = \frac{1}{1 + E_M}$$

Efficacité massique de réaction, EMR

L'efficacité massique de réaction (RME, « Reaction Mass Efficiency ») est le rapport de la masse de produit obtenu sur la masse de réactifs introduits :

$$EMR = \frac{m_{\text{produit}}}{\sum_i (m_{\text{réactifs}})_i}$$

Ce paramètre met en évidence la masse de produit sur la masse totale de réactifs introduits. Il donne une idée de l'efficacité de la réaction.

Ici :

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

Donc :

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

Si nous sommes en **proportions stœchiométriques** : $\frac{n(A)}{a} = \frac{n(B)}{b}$.

On en déduit :

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

Or :

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

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

Soit :

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

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

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

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

Pour le calcul de l'efficacité massique de réaction ainsi que du facteur environnemental (E_m) **en proportions non stœchiométriques**, voire *annexe 5a*.

Paramètre de récupération de matière, PRM

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

Selon John Andraos, il est défini⁵ par :

$$PRM = \frac{m(P)}{m(P) + \frac{\rho \cdot E_{At}}{F_{St}} \cdot \left[m(C) + \sum_i m(S)_i + \sum_i m(S_{PR})_i + \sum_i m(R_{PR})_i \right]}$$

Où : $m(C)$, $\sum_i m(S)_i$, $\sum_i m(S_{PR})_i$, $\sum_i m(R_{PR})_i$ sont les masses des produits **non** recyclés.

La démonstration se trouve dans l'*annexe 5a*.

Cette relation étant assez compliquée à manipuler, nous proposons une autre relation afin d'estimer la partie recyclée.

En effet, comme : $m_{totale} - \sum_i (m_{reactif})_i = m(C) + m(S) + \sum_i m(S_{PR})_i + \sum_i m(R_{PR})_i$,

notre paramètre de récupération de matière, noté PRM_m , se calcule comme le rapport de la masse des espèces recyclables (catalyseurs, solvants) sur la masse de ces espèces :

$$PRM_m = \frac{\sum_i (m_{recyclé})_i}{m_{totale} - \sum_i (m_{reactif})_i}$$

⁵ Andraos J., On the use of « green » metrics on the undergraduate organic chemistry lecture and lab to assess the mass efficiency of organic reactions, *J. Chem. Ed.*, **2007**, 84, p. 1004.

Utilisation de la feuille de calcul

Tous les paramètres utilisés dans les graphiques ont des valeurs comprises entre 0 et 1, et la valeur idéale de chacun des paramètres correspondant à un processus répondant aux principes de la « chimie verte » est de 1.

Dans le fichier Excel, les informations sont consignées dans le tableau suivant :

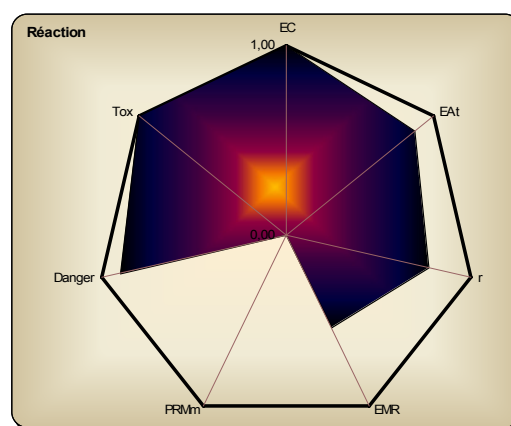
			Réaction	Complet
1	Masse des déchets	$m_{\text{déchets}} / g$		
2	Coût massique du produit / $\text{€} \cdot g^{-1}$			
3	Facteur environnemental molaire	E_M		
4	Facteur environnemental massique	E_m		
5	Facteur stœchiométrique	F_{St}		
6	Inverse du facteur stœchiométrique	$1/F_{St}$		
7	$n_{\text{réactif min}} / n_{\text{réactif max}}$	$1/F_{St,n}$		
8	Bilan CMR	CMR		
9	Économie de carbone	E_C		
10	Économie d'atomes	E_{At}		
11	Rendement	ρ		
12	Efficacité massique de réaction	EMR		
13	Paramètre de récupération de matière	PRM _m		
14	Bilan danger	Danger		
15	Bilan tox	Tox		
		BILAN		

Les lignes 1 à 8 sont données à titre d'information. Seules les données des lignes 9 à 15 de la colonne **Réaction** figurent dans l'heptagramme décrivant les informations relatives à la réaction. Seules les données des lignes 12 à 15 de la colonne **Complet** figurent dans le tétragramme décrivant les informations relatives à la réaction et aux traitements post-réactionnels.

Heptagramme de réaction

Sur l'heptagramme de réaction, figurent, dans l'ordre :

- l'économie de carbone (E_C),
- l'économie d'atomes (E_{At}),
- le rendement (ρ),
- l'efficacité massique de réaction (EMR),
- le paramètre de récupération de matière (PRM_m),
- le bilan danger⁶ ($Danger$),
- le bilan toxicité (Tox)⁷.



Tétragramme incluant les

⁶ Le label *Danger* est défini comme le rapport du produit d'un coefficient arbitrairement défini par la masse des espèces sur la masse totale. $Danger = \left[1 - \sum_i (\text{Coef}_{\text{Danger}})_i \right] \times \frac{m_i}{m_{\text{totale}}}$. Le bilan danger est défini par la contribution de chaque pictogramme (voir plus loin) par $Bilan_{\text{Danger}} = (X_n + X_i + C + 5.E + F + 5.F+)/12$. Par homogénéité avec les autres grandeurs, nous avons choisi de donner la valeur « 1 » à une réaction non dangereuse, et « 0 » à un système utilisant des produits dangereux. Idem pour la *Toxicité* et les *CMR*.

⁷ Le label *Toxicité* est défini comme le label *Danger* : $Tox = \left[1 - \sum_i (\text{Coef}_{\text{Tox}})_i \right] \times \frac{m_i}{m_{\text{totale}}}$. Le bilan toxicité est défini par :

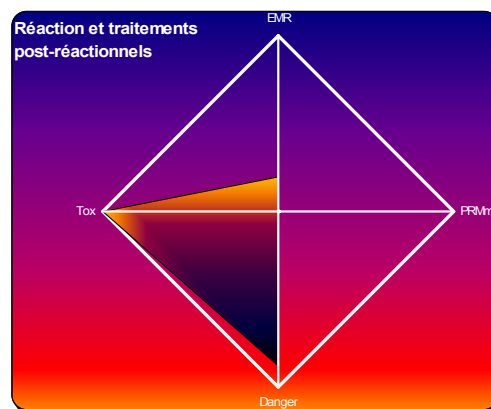
$Bilan_{\text{Toxicité}} = (T + 5.T + 2.N) / 8$. De même, le label *CMR* est défini comme le label *Danger*. $CMR = \left[1 - \sum_i (\text{Coef}_{\text{CMR}})_i \right] \times \frac{m_i}{m_{\text{totale}}}$.

Le bilan *CMR* est défini par : $Bilan_{\text{CMR}} = ((R40, R45, R49) + (R46) + (R60, R61, R62, R63)) / 3$.

traitements post-réactionnels

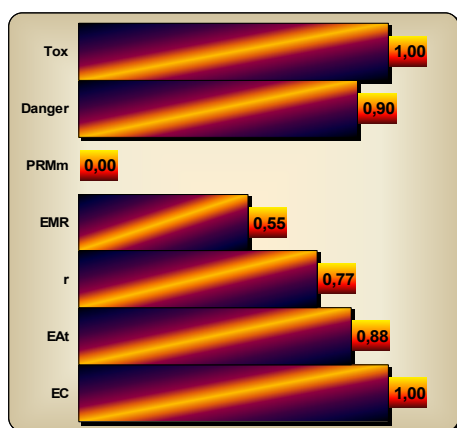
Sur le tétragramme incluant les traitements post-réactionnels :

- l'efficacité massique de réaction (*EMR*),
- le bilan danger (*Danger*),
- le bilan toxicité (*Tox*),
- et le paramètre de récupération de matière (*PRM_m*).

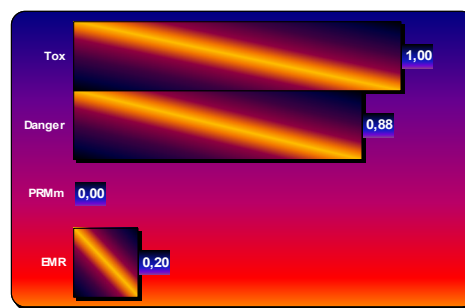


On peut également utiliser des digrammes en barres :

Heptagramme de réaction



Tétragramme incluant les traitements post-réactionnels

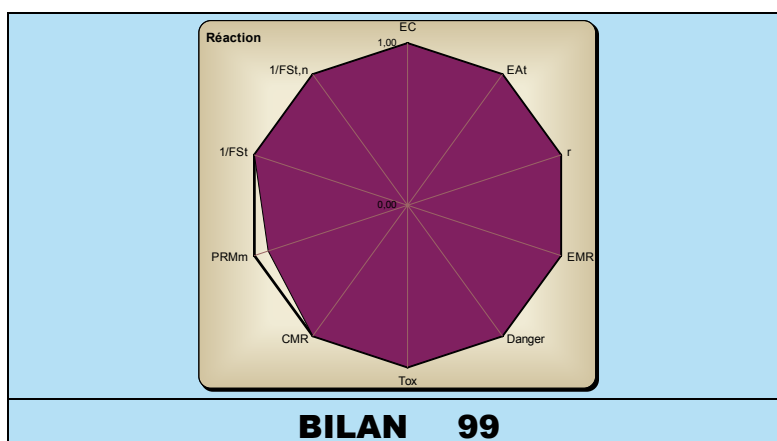


Quelques exemples

Voici maintenant quelques exemples. Nous avons choisi de représenter ici un décagramme où figurent, en plus, les facteurs de stœchiométrie ainsi que le paramètre CMR (cancérigène mutagène et reprotoxique).

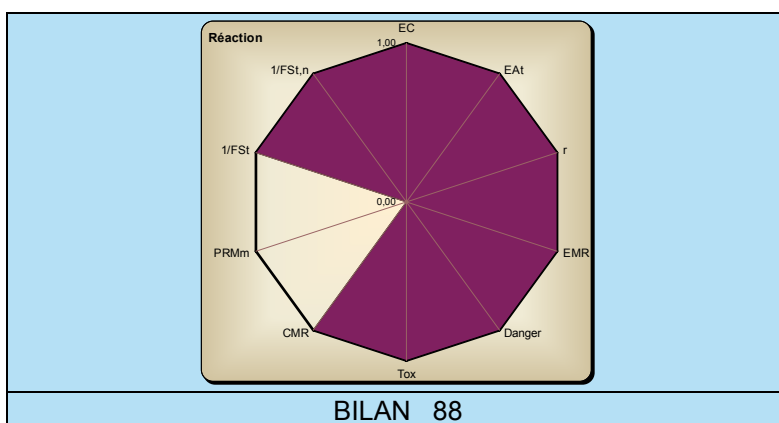
Essai 1 : la situation idéale

Dans cet exemple, les solvants sont recyclés, le rendement est de 100 %, la réaction ne perd pas d'atomes, et réactifs, produits et solvants ne sont ni dangereux ni toxiques.



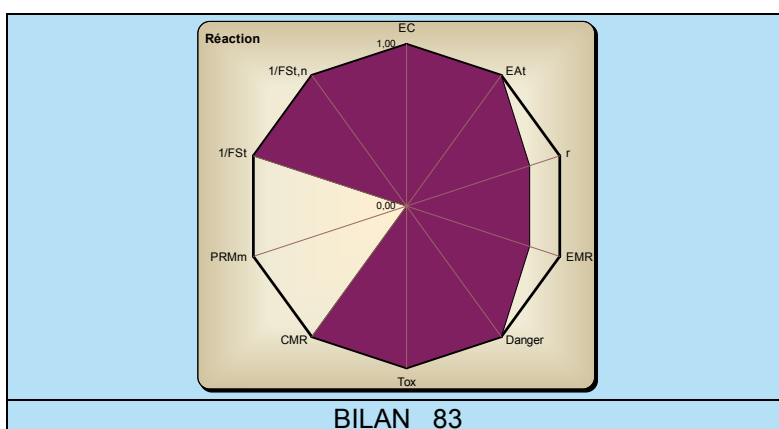
Essai 2 : sans recyclage

Il s'agit toujours de la réaction idéale, mais ici, ni les catalyseurs ni les solvants n'ont été recyclés.



Essai 3 : baisse de rendement

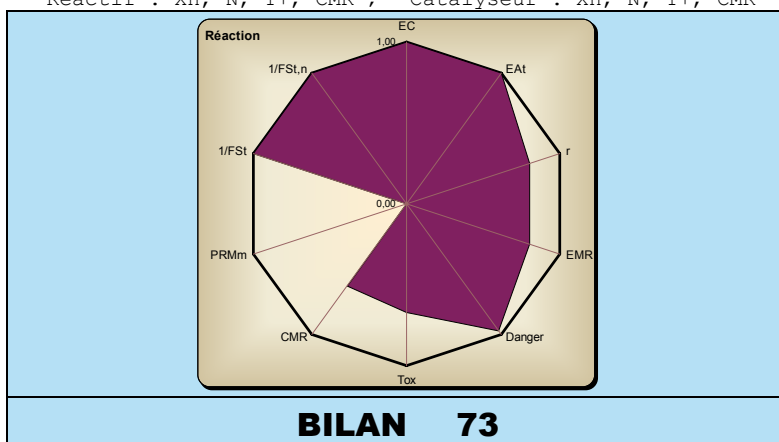
Ici le rendement est un peu plus réaliste : 80 %.



Essai 4 : toxicité

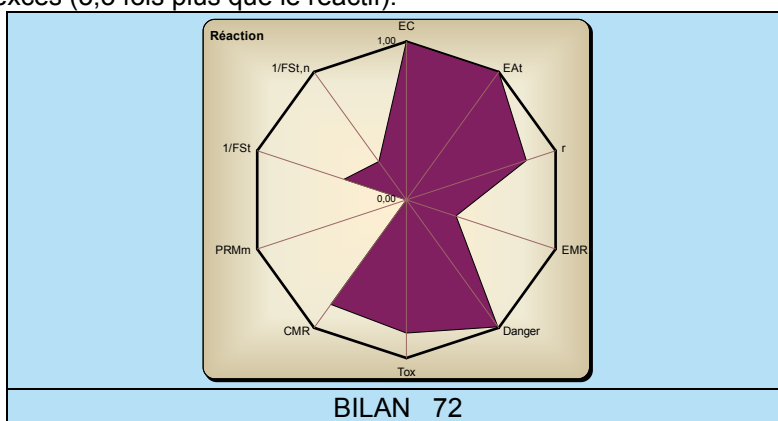
Le réactif et le catalyseur présentent une certaine toxicité.

Réactif : Xn, N, T+, CMR ; Catalyseur : Xn, N, T+, CMR



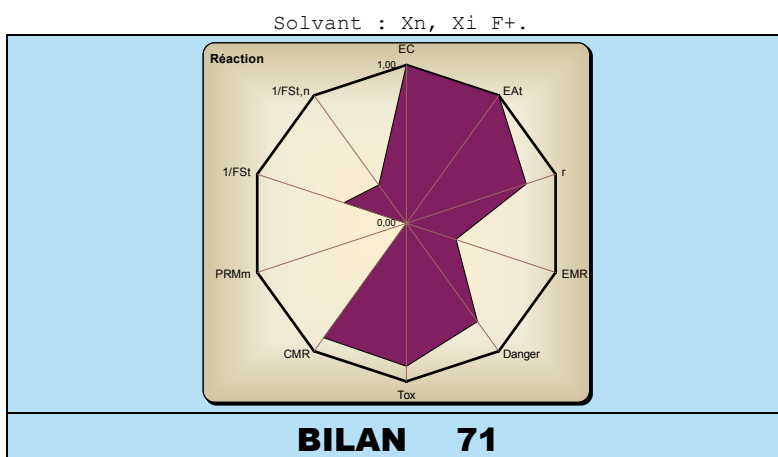
Essai 5 : excès du co-réactif

Le co-réactif est en excès (3,3 fois plus que le réactif).



Essai 6 : solvant de réaction dangereux

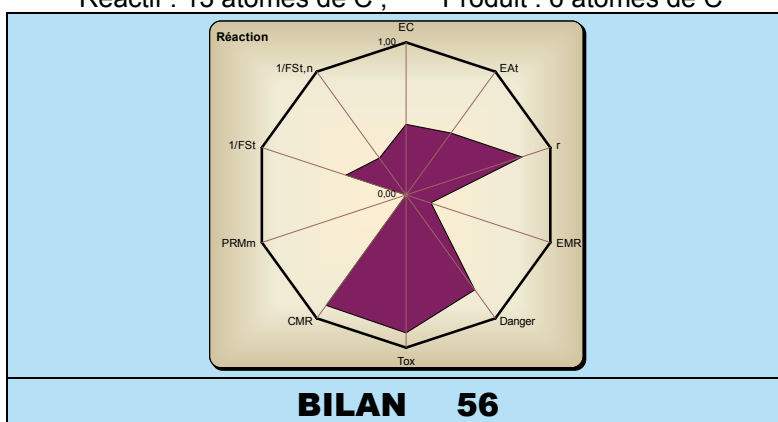
Le solvant est dangereux à utiliser.



Essai 7 : réaction avec mauvaise économie de carbone

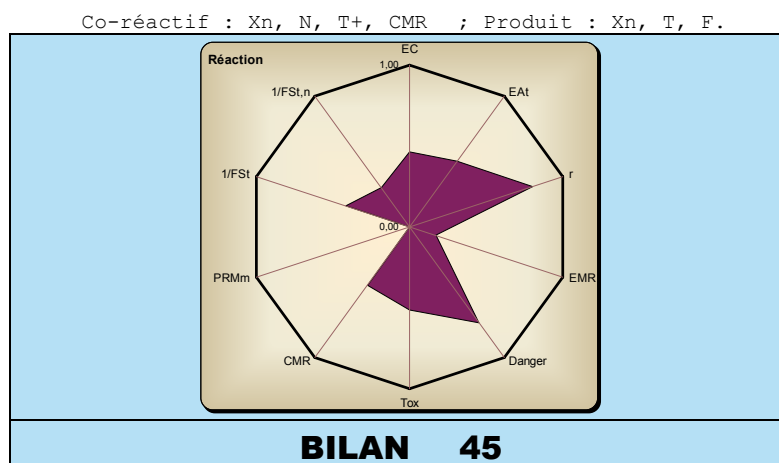
La réaction se fait avec une mauvaise économie de carbone.

Réactif : 13 atomes de C ; Produit : 6 atomes de C



Essai 8 : réaction utilisant des réactifs et solvants toxiques

Ici, les réactifs et les solvants présentent une certaine toxicité.



Conclusion

On s'en doutait, pour qu'une synthèse soit qualifiée du label « Chimie verte », il faut utiliser une réaction à haut rendement, sans perte d'atomes, se faisant rapidement, avec des produits non toxiques, non dangereux, avec des catalyseurs et des solvants que l'on peut recycler. Cette réaction existe-t-elle ? Plus raisonnablement, on peut chaque jour dans nos laboratoires limiter les quantités de solvants, substituer les produits toxiques par d'autres qui le sont moins, limiter l'usage des CMR, mais aussi revoir certaines traditions dans l'apprentissage des techniques chimiques : les purifications sont-elles toujours indispensables entre deux étapes d'une synthèse multi-étape ?

Pour conclure, l'approche graphique présentée ici permet de visualiser facilement si une synthèse se fait oui, ou non, dans le respect de l'environnement.

Deux remarques pour terminer

Nous nous sommes limités ici aux réactions mono-étapes. Pour les synthèses multi-étapes, voir Andraos, 2006⁸. Il serait aussi intéressant d'étendre ces calculs aux analyses, particulièrement aux produits et solvants utilisés dans les différentes techniques chromatographiques (CCM, CPG et CLHP).

⁸ Andraos J., On using tree analysis to quantify the material, input energy, and cost throughput efficiencies of simple and complex synthesis plans and networks: Towards a blueprint for quantitative total synthesis and green chemistry, *Org. Process Res. Dev.*, **2006**, *10*, p. 212.

Annexe 5a - Calculs en proportions non stœchiométriques

Calcul de l'EMR en proportions non stœchiométriques

Paramètre d'excès, φ

L'excès de réactif B peut être estimé (A étant limitant) par : $n(\text{B})_{\text{résiduel}} = n(\text{B})_{\text{initial}} - \frac{b}{a} \cdot n(\text{A})_{\text{consommé}}$

Le paramètre d'excès φ est une grandeur molaire définie alors par : $\varphi = n(\text{B})_{\text{initial}} - \frac{b}{a} \cdot n(\text{A})$

Si l'on tient compte des réactifs en excès, ici B :

$$\text{EMR} = \frac{m(\text{P})}{m(\text{A}) + \left[n(\text{B})_{\text{réagi}} + n(\text{B})_{\text{résiduel}} \right] M(\text{B})} = \frac{m(\text{P})}{m(\text{A}) + m(\text{B}) + M(\text{B}) \cdot \varphi}$$

Or :

$$\rho \cdot E_{\text{At}} = \frac{m(\text{P})}{m(\text{A}) + m(\text{B})}$$

Donc :

$$\text{EMR} = \frac{\frac{m(\text{P})}{m(\text{A}) + m(\text{B})}}{1 + \frac{M(\text{B}) \cdot \varphi}{m(\text{A}) + m(\text{B})}} = \frac{\rho \cdot E_{\text{At}}}{1 + \frac{M(\text{B}) \cdot \varphi}{m(\text{A}) + m(\text{B})}}$$

On appelle F_{St} , le **facteur stœchiométrique** (voir page suivante), défini par :

$$F_{\text{St}} = 1 + \frac{M(\text{B}) \cdot \varphi}{m(\text{A}) + m(\text{B})},$$

et donc :

$$\text{EMR} = \frac{\rho \cdot E_{\text{At}}}{F_{\text{St}}}$$

Dans des conditions non-stœchiométriques, une EMR ne peut pas atteindre la valeur idéale de 1.

Calcul de l' E_m en proportions non stœchiométriques

Comme :

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

alors :

$$E_m = \frac{F_{\text{St}}}{\rho \cdot E_{\text{At}}} - 1$$

Facteur stœchiométrique, F_{St}

Le facteur stœchiométrique (F_S , « *Stoichiometric Factor* ») permet d'estimer que les proportions utilisées sont les proportions stœchiométriques. Par définition^{9,10} :

$$F_{St} = 1 + \frac{\sum m_{\text{réactifs en excès}}}{\sum m_{\text{réactifs en proportions stœchiométriques}}}$$

Ou encore :

$$F_{St} = 1 + \frac{m(B)_{\text{résiduel}}}{m(B)_{\text{réagi}} + m(A)} = 1 + \frac{M(B) \cdot \varphi}{n(A) \cdot (M(A) + M(B))} = \frac{m(A) + m(B)}{m(A) + m(B)_{\text{résiduel}}}$$

Un facteur stœchiométrique de $F_{St} = 1$ met en évidence que la stœchiométrie est respectée ($\varphi = 0$ mol).

Annexe 5b - Le paramètre de récupération de matière

On a défini le paramètre environnemental (ou économie de matière) par : $E_m = \frac{m_{\text{déchets}}}{m_{\text{produit}}}$.

Or la quantité de déchets à prendre en compte est différente si on prend en considération le traitement post-

réactionnel : $E_m = \frac{m_{\text{totale}} - m(P)}{m(P)}$

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

Donc :

$$E_m = \frac{m(A) + m(B) + m(C) + \sum_i m(S)_i + \sum_i m(S_{PR})_i + \sum_i m(R_{PR})_i}{m(P)} - 1$$

Or : $\varphi = n(B)_{\text{résiduel}} = n(B)_{\text{initial}} - n(A)$ donc : $n(B)_{\text{initial}} = \varphi + n(A)$

$$E_m = \frac{n(A) \cdot M(A) + M(B) \cdot (\varphi + n(A)) + m(C) + \sum_i m(S)_i + \sum_i m(S_{PR})_i + \sum_i m(R_{PR})_i}{n(P) \cdot M(P)} - 1$$

$$E_m = \frac{M(A) + M(B) + \frac{M(B) \cdot \varphi + m(C) + \sum_i m(S)_i + \sum_i m(S_{PR})_i + \sum_i m(R_{PR})_i}{n(A)}}{\frac{n(P)}{n(A)} \cdot M(P)} - 1$$

⁹ Andraos J., Unification of reaction metrics for green chemistry: Applications to reaction analysis, *Org. Process Res. Dev.*, **2005**, *9*, p. 149.

¹⁰ Cette formule n'étant pas toujours facile à utiliser, nous proposons d'estimer la stœchiométrie de la réaction par le calcul de $F_{St,n}$ défini par rapport aux quantités de matière des réactifs : $F_{St,n} = \frac{b \cdot n(A)}{a \cdot n(B)} = \frac{b \cdot m(A)}{a \cdot M(A)} \cdot \frac{M(B)}{m(B)}$.

Or $\rho = \frac{n(P)}{n(A)}$, donc :

$$E_m = \frac{M(A) + M(B) + \frac{M(B) \cdot \varphi + m(C) + \sum_i m(S)_i + \sum_i m(S_{PR})_i + \sum_i m(R_{PR})_i}{n(A)}}{\rho \cdot M(P)} - 1$$

Ou encore :

$$E_m = \frac{1 + \frac{M(B) \cdot \varphi + m(C) + \sum_i m(S)_i + \sum_i m(S_{PR})_i + \sum_i m(R_{PR})_i}{n(A) \cdot (M(A) + M(B))}}{\frac{\rho \cdot M(P)}{M(A) + M(B)}} - 1$$

Or $E_{At} = \frac{M(P)}{M(A) + M(B)}$, soit :

$$E_m = \frac{1 + \frac{M(B) \cdot \varphi + m(C) + \sum_i m(S)_i + \sum_i m(S_{PR})_i + \sum_i m(R_{PR})_i}{n(A) \cdot (M(A) + M(B))}}{E_{At} \cdot \rho} - 1$$

Ou encore :

$$E_m = \frac{\left[1 + \frac{M(B) \cdot \varphi}{n(A) \cdot (M(A) + M(B))} \right] + \left[\frac{m(C) + \sum_i m(S)_i + \sum_i m(S_{PR})_i + \sum_i m(R_{PR})_i}{n(A) \cdot (M(A) + M(B))} \right]}{E_{At} \cdot \rho} - 1$$

Or :

$$F_{St} = 1 + \frac{M(B) \cdot \varphi}{n(A) \cdot (M(B) + M(A))}$$

Donc :

$$E_m = \frac{F_{St} + \left[\frac{m(C) + \sum_i m(S)_i + \sum_i m(S_{PR})_i + \sum_i m(R_{PR})_i}{n(A) \cdot (M(A) + M(B))} \right]}{E_{At} \cdot \rho} - 1$$

Comme $F_{St} = 1 + \frac{M(B) \cdot \varphi}{n(A) \cdot (M(B) + M(A))}$, alors $n(A) \cdot (M(B) + M(A)) = \frac{M(B) \cdot \varphi}{F_{St} - 1}$

$$E_m = \frac{F_{St} + \left[\frac{m(C) + \sum_i m(S)_i + \sum_i m(S_{PR})_i + \sum_i m(R_{PR})_i + m(D)}{\frac{M(B) \cdot \varphi}{F_{St} - 1}} \right]}{E_{At} \cdot \rho} - 1$$

$$E_m = \frac{F_{St} + (F_{St} - 1) \cdot \left[\frac{m(C) + \sum_i m(S)_i + \sum_i m(S_{PR})_i + \sum_i m(R_{PR})_i + m(D)}{M(B) \cdot \varphi} \right]}{E_{At} \cdot \rho} - 1$$

Or $n(A) \cdot (M(B) + M(A)) = \frac{M(B) \cdot \varphi}{F_{St} - 1}$, donc :

$$M(B) \cdot \varphi = (F_{St} - 1) \cdot (n(A) \cdot (M(B) + M(A)))$$

Comme $E_{At} = \frac{M(P)}{M(A) + M(B)}$, alors $M(A) + M(B) = \frac{M(P)}{E_{At}}$, soit : $M(B) \cdot \varphi = (F_{St} - 1) \cdot \left(n(A) \cdot \frac{M(P)}{E_{At}} \right)$

Or $\rho = \frac{n(P)}{n(A)}$, donc : $n(A) = \frac{n(P)}{\rho}$ et : $M(B) \cdot \varphi = (F_{St} - 1) \cdot \left(\frac{n(P)}{\rho} \cdot \frac{M(P)}{E_{At}} \right) = (F_{St} - 1) \cdot \left(\frac{m(P)}{\rho \cdot E_{At}} \right)$

Alors :
$$E_m = \frac{F_{St} + (F_{St} - 1) \cdot \left[\frac{m(C) + \sum_i m(S)_i + \sum_i m(S_{PR})_i + \sum_i m(R_{PR})_i}{(F_{St} - 1) \cdot \left(\frac{m(P)}{\rho \cdot E_{At}} \right)} \right]}{E_{At} \cdot \rho} - 1$$

Soit :
$$E_m = \frac{F_{St} + \rho \cdot E_{At} \cdot \left[\frac{m(C) + \sum_i m(S)_i + \sum_i m(S_{PR})_i + \sum_i m(R_{PR})_i}{m(P)} \right]}{E_{At} \cdot \rho} - 1$$

Ou encore :
$$E_m = \frac{1 + \frac{\rho \cdot E_{At}}{F_{St} \cdot m(P)} \left[m(C) + \sum_i m(S)_i + \sum_i m(S_{PR})_i + \sum_i m(R_{PR})_i \right]}{\frac{E_{At} \cdot \rho}{F_{St}}} - 1$$

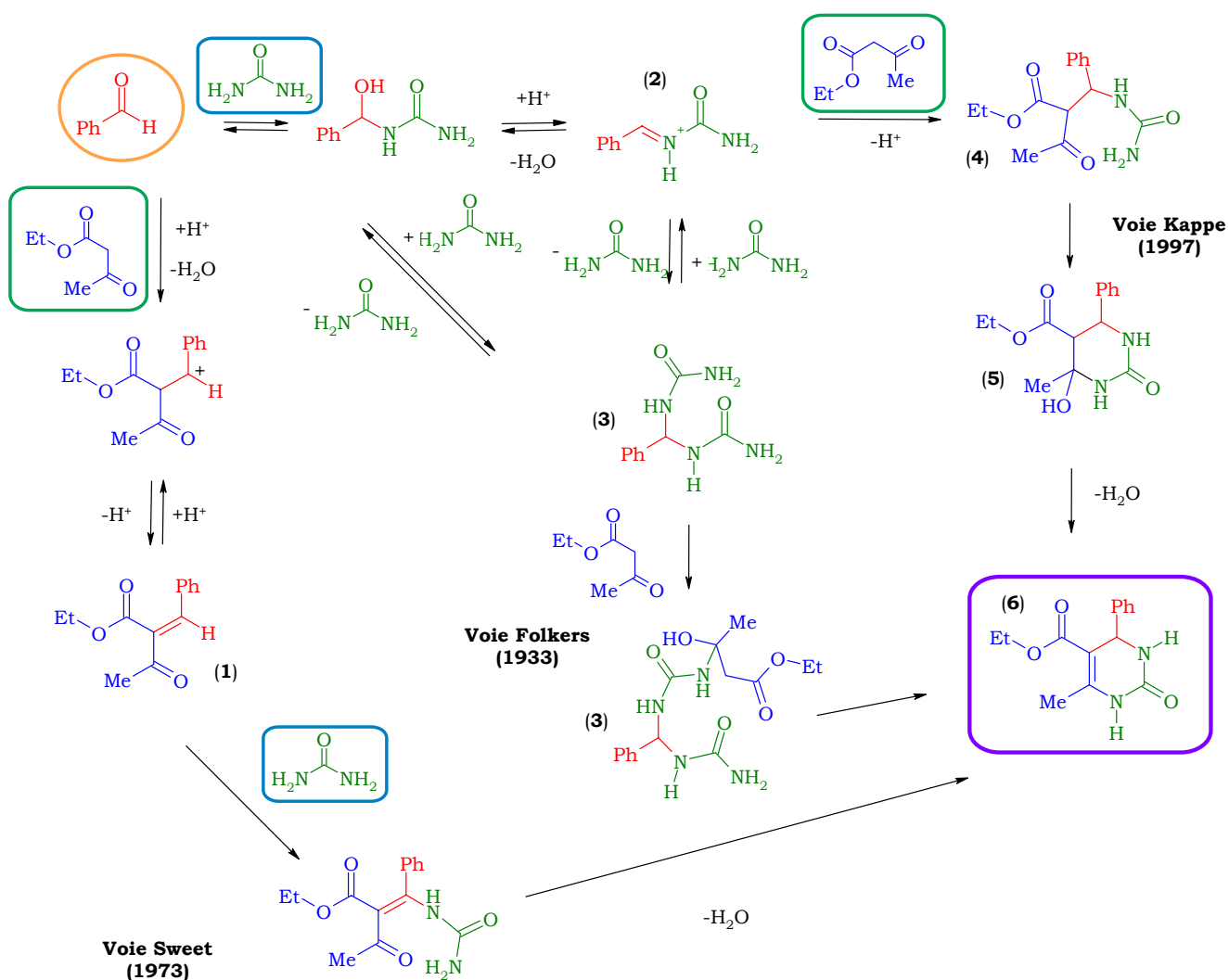
On appelle paramètre de récupération de matière, PRM, la quantité :

$$PRM = \frac{1}{1 + \frac{\rho \cdot E_{At}}{F_{St} \cdot m(P)} \left[m(C) + \sum_i m(S)_i + \sum_i m(S_{PR})_i + \sum_i m(R_{PR})_i \right]}$$

On en déduit :
$$E_m = \frac{F_{St}}{E_{At} \cdot \rho \cdot PRM} - 1 ; \quad ERM = \frac{E_{At} \cdot \rho}{F_{St}} \cdot PRM ; \quad F_{St} = \frac{\rho \cdot E_{At}}{EMR} \cdot PRM$$

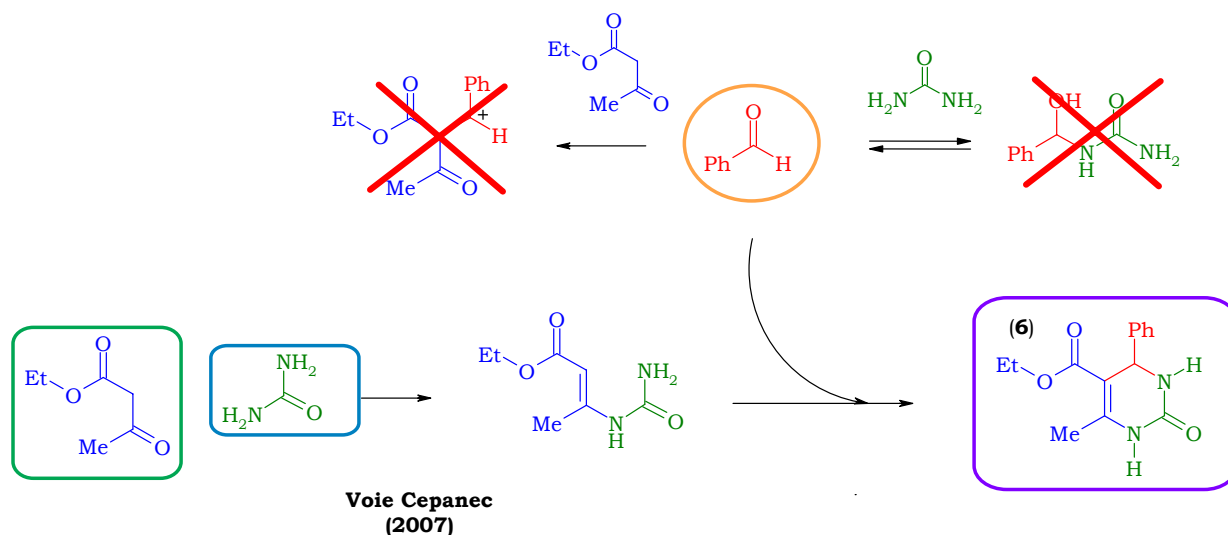
Annexe 6 – Mécanismes.

Quel est le mécanisme de la réaction de Biginelli ? Même si l'on peut être surpris par la facilité avec laquelle se fait cette réaction multicomposants, son déroulement, et donc son mécanisme posent encore problème. Le premier mécanisme proposé fut celui de Folkers *et al.* en 1933ⁱ : ils privilégient l'action de l'urée sur l'aldéhyde suivi de la formation de l'intermédiaire (2). En 1973, Sweet *et al.* proposent un autre mécanismeⁱⁱ où le β -cétoster réagit sur l'aldéhyde. En 1997, Oliver Kappe (déjà plusieurs fois cité pour s'être intéressé à la réaction de Biginelli sous activation micro-onde) s'intéresse à nouveau au mécanismeⁱⁱⁱ. Il se base sur la mise en évidence des analogues des produits (4) et (5) par diffraction aux rayons X pour valider le mécanisme de Folkers. En effet, comme connaître le mécanisme peut permettre d'améliorer l'efficacité de la synthèse, Kappe mettra au point des conditions de synthèse privilégiant la formation de l'intermédiaire (2)^{iv}.



Mécanismes de la réaction de Biginelli. Voies de Folkers, Sweet et Kappe.

Récemment, I. Cepanec *et al.*^v ont mis en évidence qu'en milieu non protogène (le solvant est l'acétonitrile) et en présence d'un acide de Lewis assez fort, la voie privilégiée n'est pas celle proposée jusqu'à présent mais celle-ci :



Mécanismes de la réaction de Biginelli. Voie de Cepanec.

Décidément, la réaction de Biginelli n'a pas fini de nous occuper !

ⁱ Folkers K., Johnson T.B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1933**, 55, p. 3784 ; Folkers K., Harwood H.J., Johnson T. B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1932**, 54, p. 3751.

ⁱⁱ Sweet F., Fissekis J.D., *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, p. 8741.

ⁱⁱⁱ Kappe O.C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 62, p. 7203.

^{iv} Falsone F.S., Kappe O.C., The Biginelli dihydropyrimidone synthesis using polyphosphate ester as a mild and efficient cyclocondensation/dehydration reagent, *Arkivoc*, **2001**, ii, p. 122.

^v Cepanec I., Litvić M., Filipan-Litvić M., Grüngold I., Antimony(III) chloride-catalysed Biginelli reaction: a versatile method for the synthesis of dihydropyrimidinones through a different reaction mechanism, *Tetrahedron*, **2007**, 63, p. 11827.