

IV- SELECTION D'UNE VOIE DE SYNTHÈSE

- Point de départ
- Piste et éléments pour la sélection du schéma de synthèse
- Les éléments importants du choix de la voie de synthèse

IV- SELECTION D'UNE VOIE DE SYNTHÈSE

a- Point de départ

Objectifs de la recherche



- Définir le "squelette" des molécules à synthétiser en fonction de l'indication thérapeutique visée.
- Imaginer une synthèse donnant accès à une famille de produits.
- Tester et évaluer les différents produits de la série (Laboratoire de pharmacologie).
- Identifier le produit leader (candidat médicament).

CONTRAINTES : quasiment aucune, sauf le délai.

IV- SELECTION D'UNE VOIE DE SYNTHÈSE

Objectifs du développement

 **La cible est connue, il s'agit d'une molécule et non plus d'une série.**

-  Produire les quantités nécessaires aux études précliniques et au début de la clinique (échelle du kilo).
-  Utilisation si possible de la synthèse originale (gain de temps).

CONTRAINTES :

- Délai
- Scale-up
- Sécurité des procédés

IV- SELECTION D'UNE VOIE DE SYNTHÈSE

a- Point de départ

Infos disponibles sur le composé cible :

- Une méthode (de recherche) pour fabriquer quelques grammes
- Un échantillon
- Une méthode analytique pour le produit fini (PF) et les intermédiaires
- Parfois quelques infos sur les impuretés présentes dans le produit final
- Souvent les énantiomères ont été séparés (chromatographie chirale)

IV- SELECTION D'UNE VOIE DE SYNTHÈSE

a- Point de départ

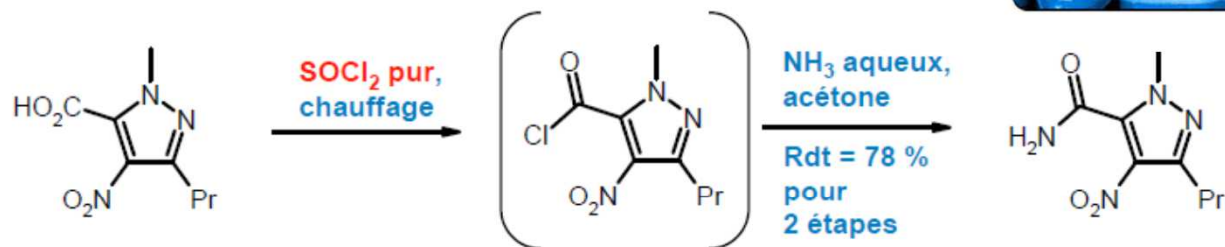
Problèmes fréquemment rencontrés :

- Rendement faible
- Faible productivité volumique
- Température très basse ou très élevée
- Chromatographie
- Pas assez de produit cristallin : souvent isolement par mise à sec.
- Multiples extractions
- Sécurité
- Utilisation de produits toxiques, polluants ou corrosifs
- Trop de transfert de matière, de matériel
- Matière première (MP) onéreuse

Exemple du Sildenafil (VIAGRA, Pfizer)

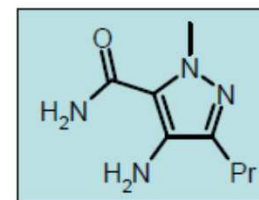
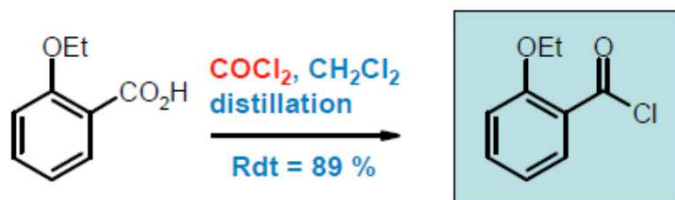
Synthèse de chimie médicinale (1990)

Utiliser une quantité stoechiométrique de SOCl_2 dans un solvant plutôt que SOCl_2 en tant que solvant;



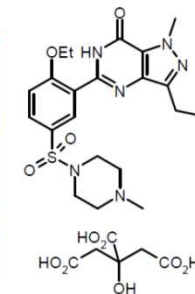
S'affranchir de l'utilisation du SnCl_2 qui est toxique. C'est également un polluant majeur pour l'environnement;

SnCl_2 EtOH, chauffage
Rdt = 94 %



Remplacer le COCl_2 par du SOCl_2 , ce qui évite de générer du CO ;

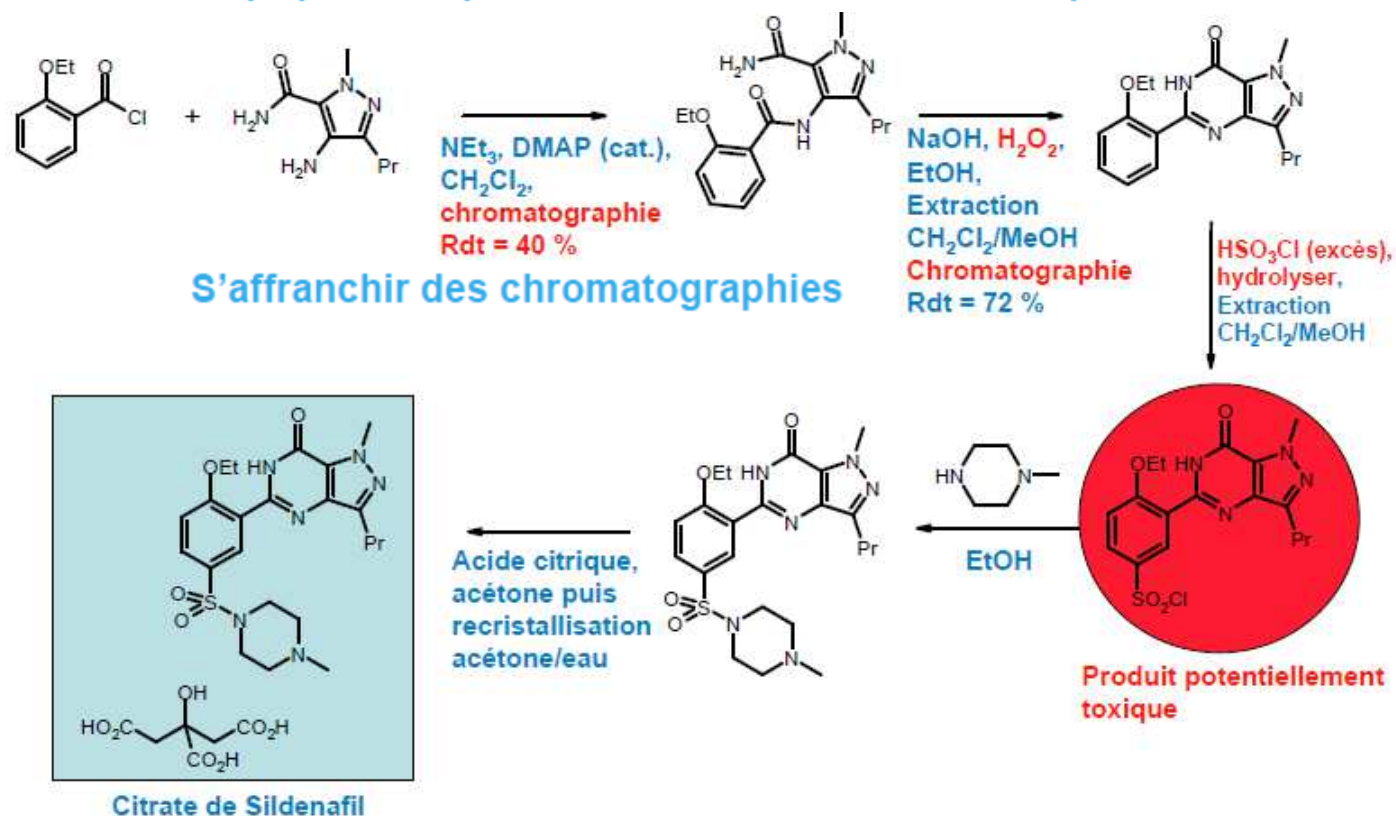
Organic Process research and Development (OPRD), 200, 4, 17-22
Green Chem., 2044, 6, 43-48



Exemple du Sildenafil (VIAGRA, Pfizer)

Synthèse de chimie médicinale (1990)

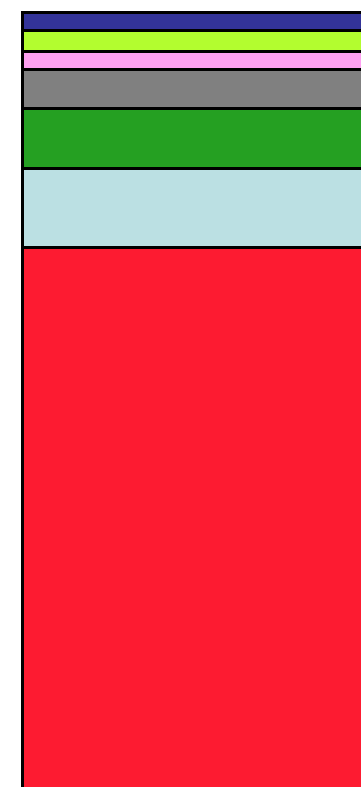
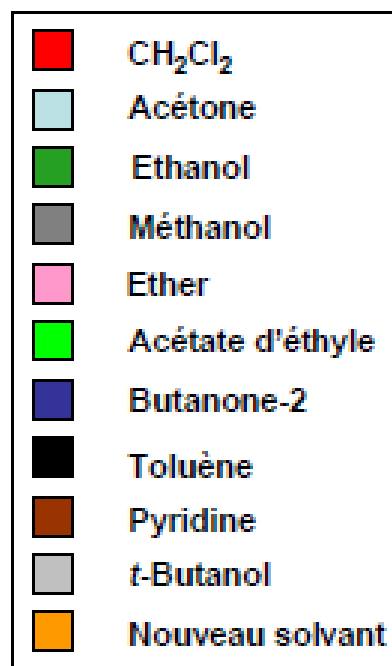
Elimination de H_2O_2 qui est irritant pour la peau, inflammable, et qui pose des problèmes de sécurité lors du transport;



Améliorer le rendement global : 9,8 %.

Exemple du Sildenafil (VIAGRA, Pfizer)

Synthèse de chimie médicinale (1990)



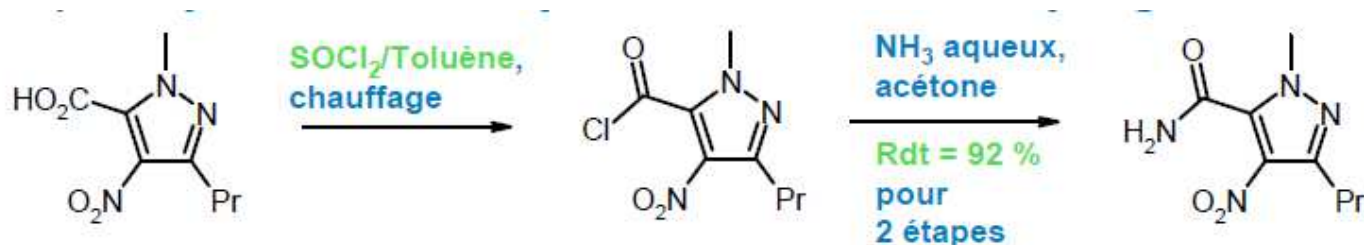
1300 L/kg
Chimie Médicinale
1990

Exemple du Sildenafil (VIAGRA, Pfizer)

Direction de la Technologie

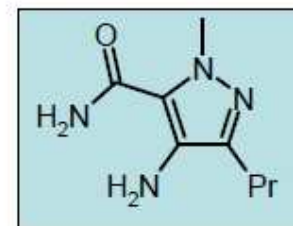
Synthèse de chimie médicinale optimisée (1994)

Utilisation d'une quantité stoechiométrique de SOCl_2 dans le Toluène;



SnCl_2 a été remplacé par H_2 , Pd/C. Cette réaction est très propre puisque le seul sous produit formé est de l'eau;

H_2 , Pd/C,
AcOEt,
50°C
Rdt > 99 %



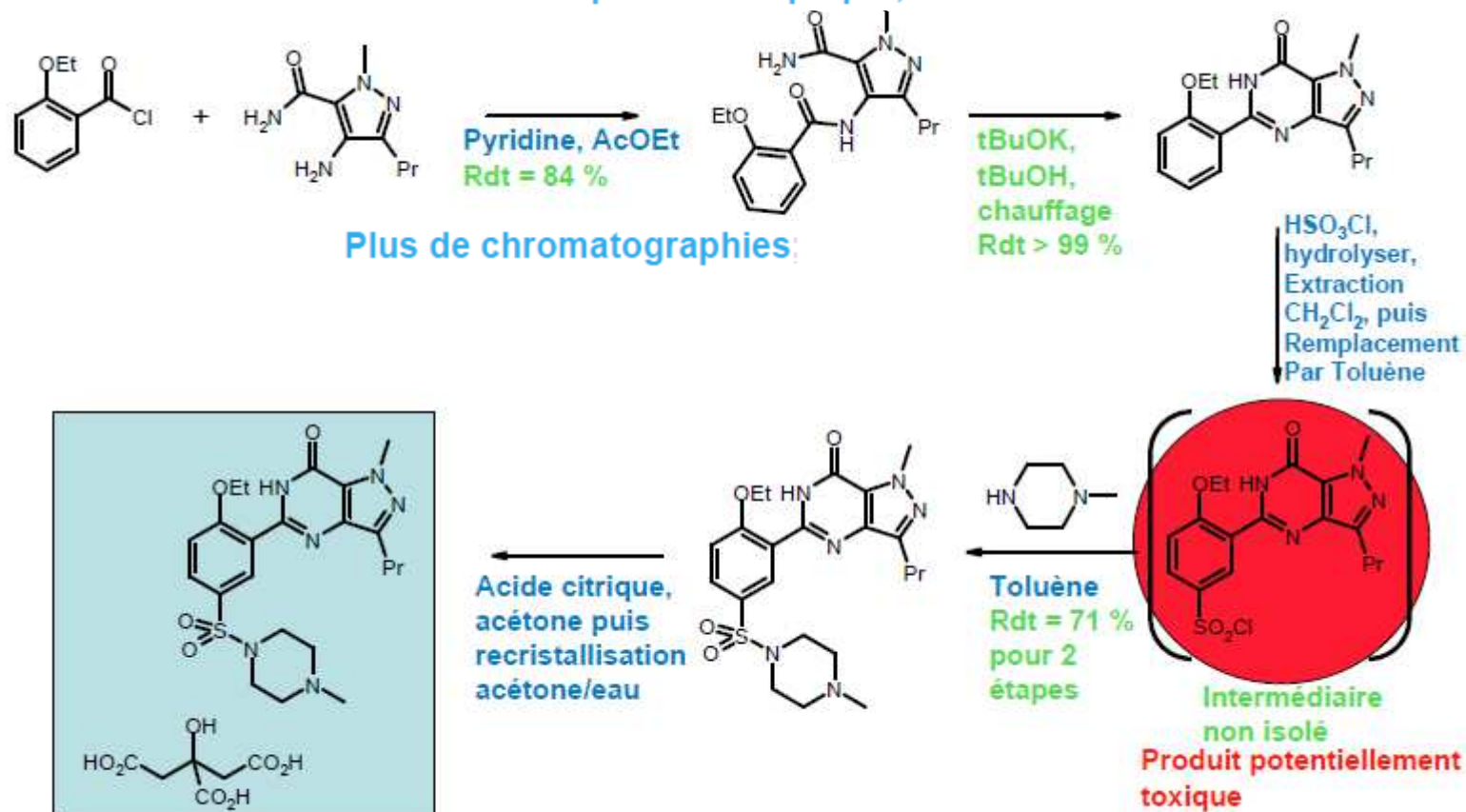
Remplacement du COCl_2 par du SOCl_2 , ce qui évite de générer du CO et de manipuler du phosgène;

Exemple du Sildenafil (VIAGRA, Pfizer)

Direction de la Technologie

Synthèse de chimie médicinale optimisée (1994)

Remplacement de H_2O_2 par un mélange tBuOK/tBuOH , ce qui conduit à un produit très propre;

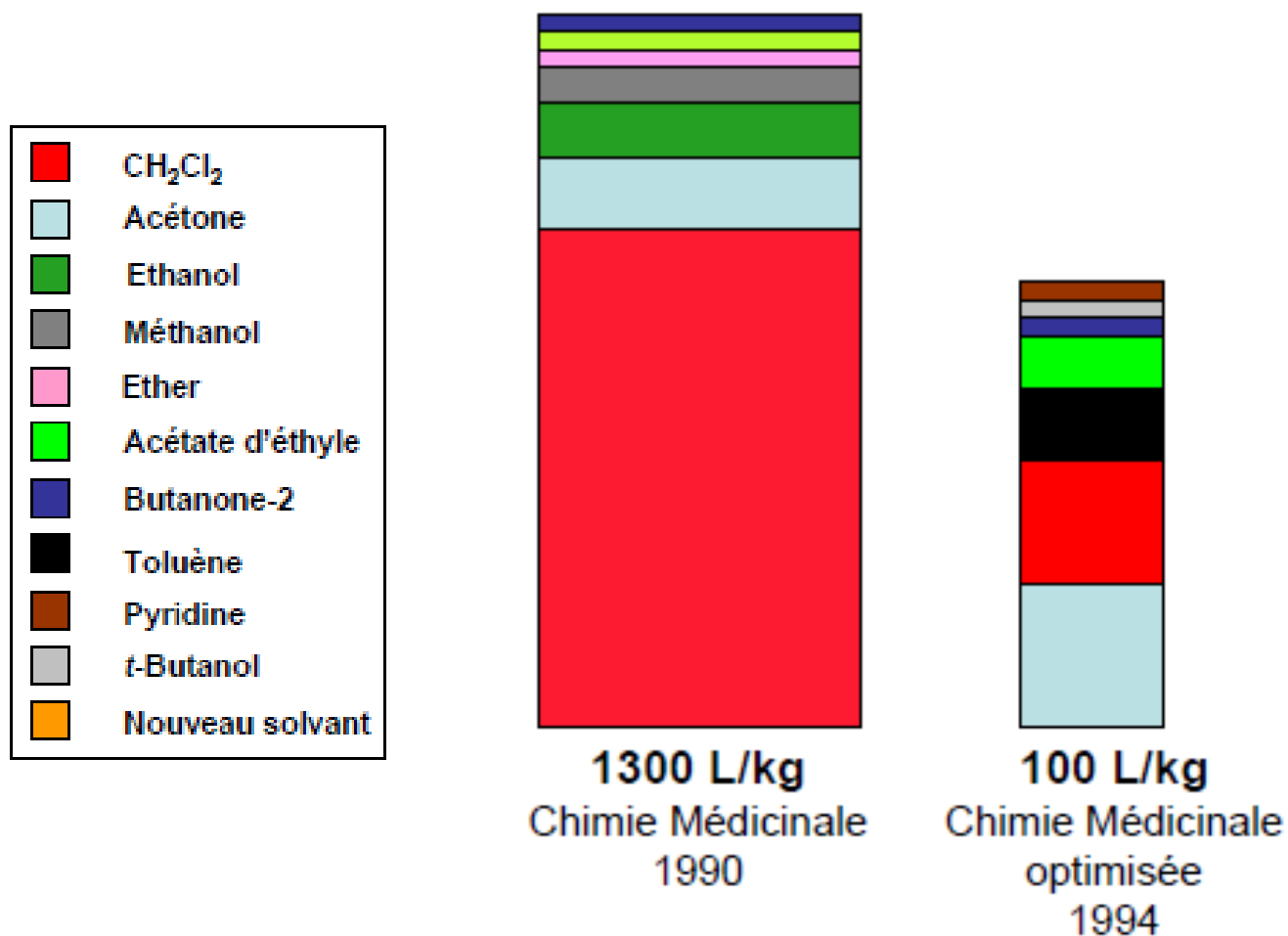


Citrate de Sildenafil

Rendement global nettement amélioré : 9,8 % -> 35,9 %.

Exemple du Sildenafil (VIAGRA, Pfizer)

Synthèse de chimie médicinale optimisée (1994)



IV- SELECTION D'UNE VOIE DE SYNTHÈSE

a- Piste et éléments pour la sélection du schéma de synthèse

i- Les différentes voies envisageables :

- Réflexion personnelle et travail d'équipe (Brainstorming entre collègues)
 - Repartir de 0
 - Interview des chimistes de recherche qui ont déjà synthétisé la molécule
 - Interrogation des bases de données
 - Documentation structures voisines en interne
 - Consulting
- ⇒ Grand nombre d'idées dont il faudra évaluer la pertinence

IV- SELECTION D'UNE VOIE DE SYNTHÈSE

ii- Choix de la synthèse à développer

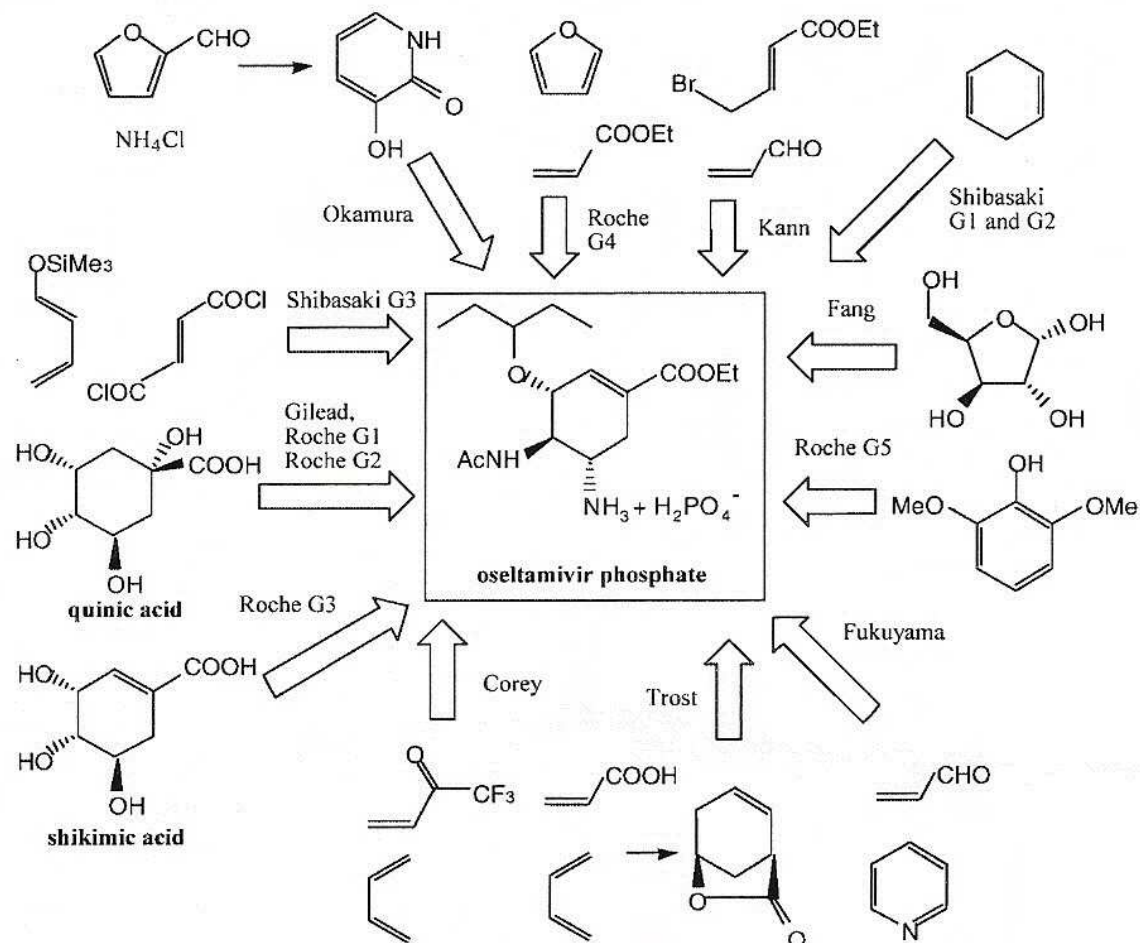
Tri :

Evaluation au labo de 2 ou 3 synthèses maxi.

Pourquoi ?

- Facteur temps : 1 à 2 ans
- Livraison des lots tox. : fixe le profil qualité du produit (impuretés liées à la voie de synthèse)
- Beaucoup de molécules à développer
- Coût

Scheme 2. Synthesis map showing various starting materials used for the synthesis of oseltamivir phosphate



OPRD, 2009, 13(2), 161-185

IV- SELECTION D'UNE VOIE DE SYNTHÈSE

Direction de la Technologie

Voies de synthèse du TAMIFLU (oseltamivir phosphate)- Comparaison

Table 1. Summary of metrics for syntheses of oseltamivir phosphate arranged in ascending order of kernel waste production

plan	year	type	N^a	M^b	I^c	μ_1^d	β^e	δ^f	$f(\text{sac})^g$	B/M^h	HI^i	% overall yield	% AE	% Kernel RME	kernel mass of waste (kg) ^j
Roche (shikimic acid route - G3)	1999, 2004	linear	13	13	19	-102.68	0.861	0.345	0.457	0.77	+0.14	39.0	21.0	11.5	3.1
Roche (quinic acid route - G2)	1999, 2004	linear	14	14	20	-93.57	0.868	0.338	0.467	0.71	+0.13	21.9	20.3	9.0	4.2
Trost (short)	2008	linear	9	9	17	-35.40	0.865	0.397	0.630	1	-0.2	29.9	16.1	5.6	6.9
Corey	2006	linear	11	11	17	-153.68	0.843	0.361	0.743	0.91	-3	22.4	17.2	5.5	7.2
Roche (desymmetrization route - G5)	2000	linear	11	11	24	-110.48	0.779	0.440	0.677	1.36	+1	25.6	13.8	5.3	7.3
Trost (long)	2008	linear	12	12	21	-99.92	0.892	0.397	0.690	0.83	-1.54	16.2	13.4	4.0	9.8
Roche (quinic acid route - G1)	2001	linear	12	12	21	-131.23	0.862	0.378	0.625	0.75	+0.15	7.6	18.5	3.2	12.5
Fang	2007	convergent	17	18	35	-167.02	0.950	0.379	0.671	0.67	+1.44	13.4	12.0	3.1	12.7
Gilead	1998	linear	12	12	21	-135.85	0.867	0.377	0.607	0.83	+0.39	6.3	20.5	2.7	15.0
Fukuyama	2007	linear	13	13	22	-133.48	0.875	0.369	0.638	0.85	-2.64	5.5	15.9	2.4	16.4
Roche (Diels-Alder route - G4)	2000	linear	9	9	17	-142.56	0.756	0.432	0.505	1.11	-0.5	1.1	23.9	1.5	24.4
Okamura-Corey	2008	linear	13	13	25	-124.76	0.893	0.386	0.754	0.69	-0.43	2.6	16.8	1.3	32.0
Kann	2007	linear	15	15	25	-61.26	0.880	0.363	0.788	0.60	-0.56	3.4	11.8	0.9	47.4
Shibasaki G2	2007	linear	16	16	32	-163.86	0.914	0.385	0.837	0.69	-0.71	4.5	10.0	0.8	47.9
Shibasaki G3	2007	linear	11	11	23	-167.26	0.880	0.406	0.481	1.27	-0.33	1.4	16.1	0.6	73.6
Shibasaki G1	2006	linear	15	15	34	-132.10	0.919	0.403	0.766	0.80	-1.19	1.4	9.6	0.3	150.3

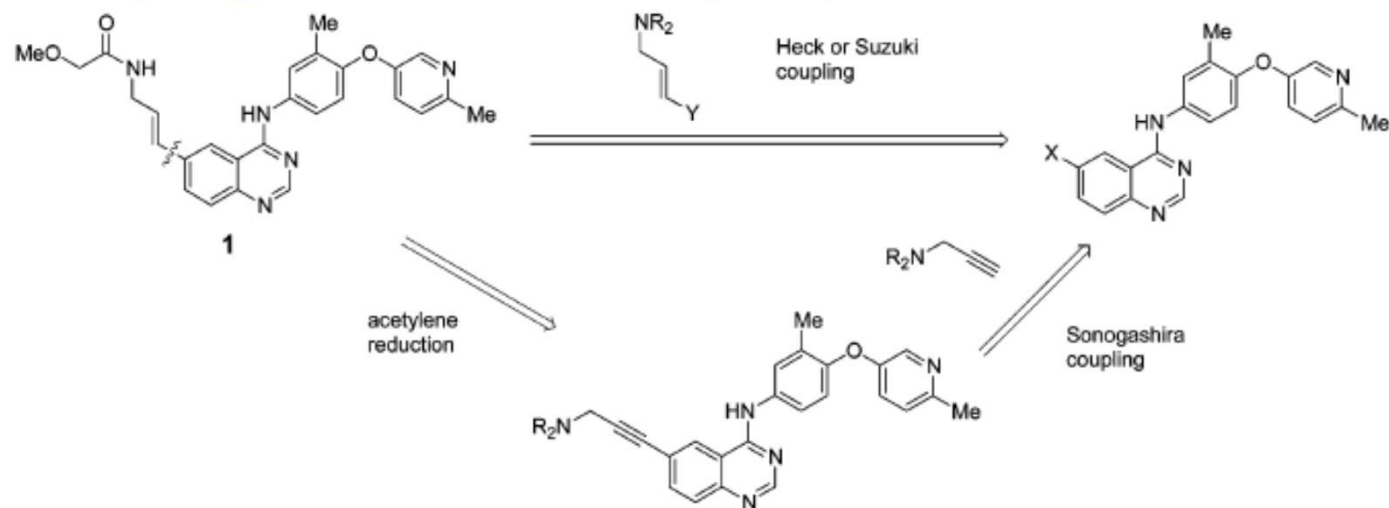
^a Number of reaction stages. ^b Number of reaction steps. ^c Number of input materials. ^d Molecular weight first-moment building-up parameter (g/mol/reaction stage). ^e Degree of asymmetry. ^f Degree of convergence. ^g Fraction of sacrificial reagents by molecular weight. ^h Number of target bonds made per reaction step. ⁱ Hypsicity index. ^j Basis is 1 mol of oseltamivir phosphate target product.

OPRD, 2009, 13(2), 161-185

IV- SELECTION D'UNE VOIE DE SYNTHÈSE

Direction de la Technologie

Evaluation of Kilogram-Scale Sonogashira, Suzuki, and Heck Coupling Routes to Oncology Candidate CP-724,714 (Pfizer)



Comparison of some key metrics between the four syntheses executed on large scale

	Sonogashira	Suzuki	1 st Heck	bis-BOC Heck 😊
overall yield	11%	17%	12%	~57%
reducing agent required	Red-Al	9-BBN (from borane)	none	none
safety	acetylene reqd. reducing agent	acetylene reqd. reducing agent	no significant hazard	no significant hazard
total waste/kg	1023 L/kg	1105 L/kg	7730 L/kg	132 L/kg
organic waste/kg	900 L/kg	801 L/kg	7716 L/kg	111 L/kg
chlorinated waste/kg	92 L/kg	46 L/kg	0 L/kg	0 L/kg
metal waste produced	Pd, Cu 236 g/kg, 1 equiv Al	Pd 31 g/kg, 1 equiv B	Pd 155 g/kg	Pd 26 g/kg

Org. Process Res. Dev., 2005, 9 (4), 440-450

IV- SELECTION D'UNE VOIE DE SYNTHÈSE

iii- Pièges à éviter :

- Ne pas se laisser trop influencer et inhiber par la synthèse existante, ne pas s'y laisser enfermer
- être ouvert :
 - i- Ne pas uniquement appliquer les réactions que l'on connaît bien
 - ii- A contrario ne pas vouloir à tout prix mettre en œuvre la dernière réaction à la mode (Pb de coût, de propriété industrielle et de dispo de MP)

IV- SELECTION D'UNE VOIE DE SYNTHÈSE

iv- Les critères à évaluer :

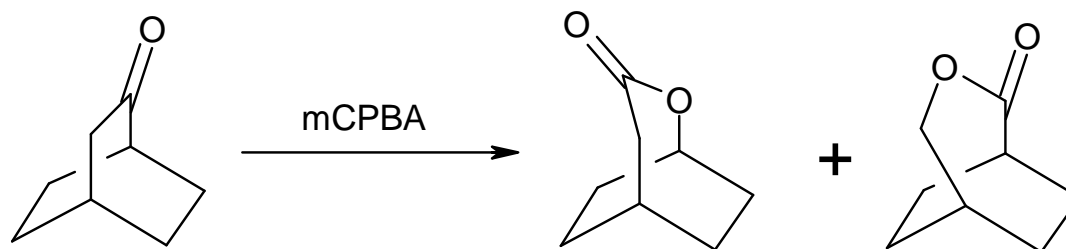
- 1- Chances de succès
(robustesse et sélectivité des réactions)
- 2- Nombre d'étapes
- 3- Convergence de la synthèse
- 4- Sécurité
- 5- Environnement
- 6- Disponibilité, coût MP
- 7- Propriété industrielle
- 8- Facilité d'extrapolation
- 9- Disponibilité du matériel adéquat
- 10- Synthèse de produits chiraux

=> le plus court et le plus simple

IV- SELECTION D'UNE VOIE DE SYNTHÈSE

1- Sélectivité des réactions

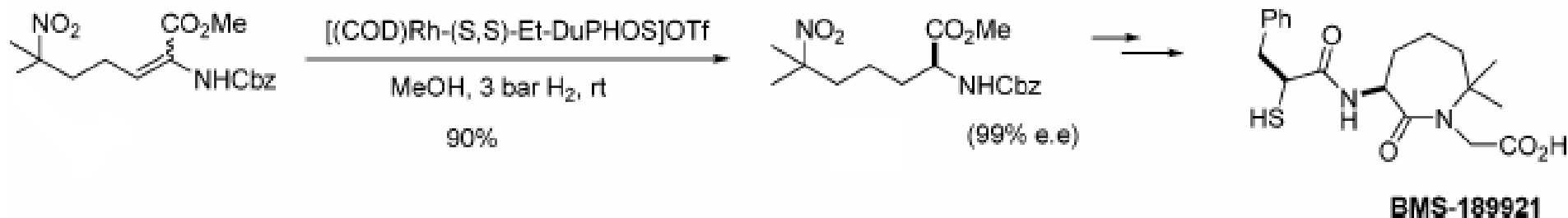
- **Sélectivité évite les séparations** : consommatrices de temps, diminution des rendements, augmentation des coûts, des délais et des rejets :
 - énantiosélectivité
 - Régiosélectivité
 - Sélectivité d'un réactif vis-à-vis de différents groupes fonctionnels
- **Réactions les moins sélectives => au début de la synthèse**, afin de diminuer les rejets et les quantités de produit manipulées
- **Evaluation des impuretés potentielles** :
 - Si proches du produit recherché : séparation difficile
 - Selon leur structure peuvent être gênantes aux stades suivants



IV- SELECTION D'UNE VOIE DE SYNTHESE

1- Sélectivité des réactions

Enantiosélectivité :



Hydrogénation du mélange *E/Z* donne un excellent e.e. (99%)

⇒ Le procédé n'a pas été exploité à grande échelle (résolution dynamique utilisée)

⇒ Raison : le catalyseur DuPHOS-Rh était empoisonné par une faible quantité d'une impureté présente dans le substrat

⇒ Ceci met en évidence :

- Besoin d'une bonne connaissance du procédé (beaucoup de travail pour rendre un procédé robuste)

- Difficulté de reproduire un profil d'impureté (hors purification sur colonne de silice) : Impuretés présentes à 0.1% w/w ou moins peuvent influencer.

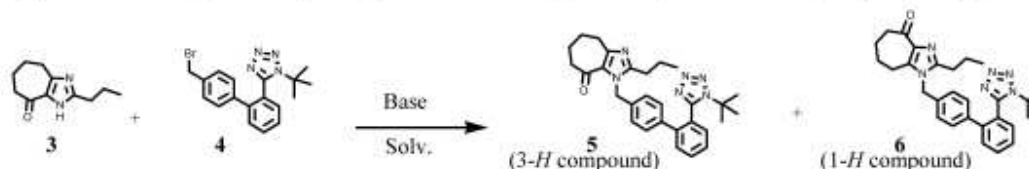
⇒ Intermédiaire « hautement » cristallin souvent nécessaire pour être utilisé dans un procédé catalytique.

Singh, J.; et al.; . *Org. Lett.* **2003**, 5, 3155

Régiosélectivité :

Ex. d'alkylation d'imidazole entrant dans la synthèse d'anti hypertenseur (Losartan, Candesartan, ...)

Table 1. Reaction of 2-Propyl-5,6,7,8-tetrahydro-3H-cycloheptimidazol-4-one (3) with 5-(4'-Bromomethyl-biphenyl-2-yl)-1-tert-butyl-1H-tetrazole (4)



Entry	Base	Solvent	Reaction time (h)	Yield ^{a)} (%)	Selectivity ^{b)} 5/6
1	NaH	DMF	1	98	28/72
2	NaH	THF	2	97	24/76
3	K ₂ CO ₃	DMF	6	97	76/24
4	K ₂ CO ₃ , 18-Crown-6	THF	16	95	71/29
5	<i>t</i> -BuOK	DMF	1.5	95	74/26
6	<i>t</i> -BuOK	THF	8	96	34/66
7	DBU	DMF	5	35	88/12
8	DBU	THF	16	24	87/13
9	10% NaOH, <i>n</i> -Bu ₄ NBr (0.4 eq)	DMF	1	85	56/44
10	10% NaOH, <i>n</i> -Bu ₄ NBr (0.4 eq)	THF	2	94	85/15

a) Total isolated yield of compound (5) and compound (6) is shown. b) Calculated ratio based on isolated yields of compound (5) and compound (6).

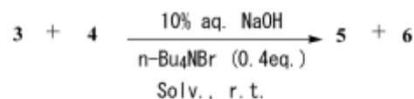
Motoharu Sonogawa, et al,

“Regioselective Alkylation of 2-Alkyl-5,6,7,8-tetrahydro-3H-cycloheptimidazol-4-ones and 2-Alkyl-3H-cycloheptimidazol-4-ones”, *Chem. Pharm. Bull.*, Vol. **54**, 706-710 (2006) .

Régiosélectivité :

IV- SELECTION D'UNE VOIE DE SYNTHÈSE

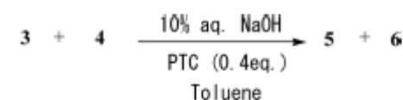
Table 2. Effect of Solvent



Entry	Solvent	Reaction time (h)	Yield ^{a)} (%)	Selectivity ^{b)} 5/6
1	DMF	1	85	56/44
2	THF	2	94	85/15
3	CHCl ₃	1	87	82/18
4	CH ₃ COCH ₃	0.5	93	79/21
5	CH ₃ CN	1	93	79/21
6	EtOH	24	53	81/19
7	<i>n</i> -BuOH	18	76	89/11
8	Benzene	4	95	90/10
9	Toluene	4	94	91/9
10	<i>o</i> -Xylene	4	94	90/10

a) Total isolated yield of compound (5) and compound (6) is shown. b) Calculated ratio based on isolated yields of compound (5) and compound (6).

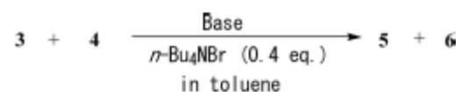
Table 3. Effect of Phase Transfer Catalyst



Entry	PTC	Reaction time (h)	Yield ^{a)} (%)	Selectivity ^{b)} 5/6
1	<i>n</i> -Bu ₄ NCl	4	94	91/9
2	<i>n</i> -Bu ₄ NBr	4	94	91/9
3	<i>n</i> -Bu ₄ NI	4	94	91/9
4	<i>n</i> -Bu ₄ NHSO ₄	4	94	91/9
5	<i>n</i> -Et ₄ NBr	40	64	85/15
6	<i>n</i> -Pr ₄ NBr	8	92	92/8
7	<i>n</i> -Hex ₄ NBr	1	95	90/10
8	<i>n</i> -Oct ₄ NBr	0.5	95	91/9
9	<i>n</i> -Bu ₄ PBr	4	94	89/11

a) Total isolated yield of compound (5) and compound (6) is shown. b) Calculated ratio based on isolated yields of compound (5) and compound (6).

Table 4. Effect of Aqueous Alkaline Solution



Entry	Base	Temp. (°C)	Reaction time (h)	Yield ^{a)} (%)	Selectivity ^{b)} 5/6
1	5% aq. NaOH	r.t.-45	22 ^{c)}	94	96/4
2	10% aq. NaOH	r.t.	4	94	91/9
3	20% aq. NaOH	r.t.	2	95	88/12
4	5% aq. KOH	r.t.-45	22 ^{c)}	94	96/4
5	10% aq. KOH	r.t.	10	94	92/8
6	20% aq. KOH	r.t.	3	95	89/10
7	5% aq. LiOH	r.t.-45	22 ^{c)}	84	94/6
8	10% aq. LiOH	r.t.	8	94	83/17

a) Total isolated yield of compound (5) and compound (6) is shown. b) Calculated ratio based on isolated yields of compound (5) and compound (6). c) Reaction was carried out at room temperature for 18 h and then at 45 °C for 4 h.

Régiosélectivité :

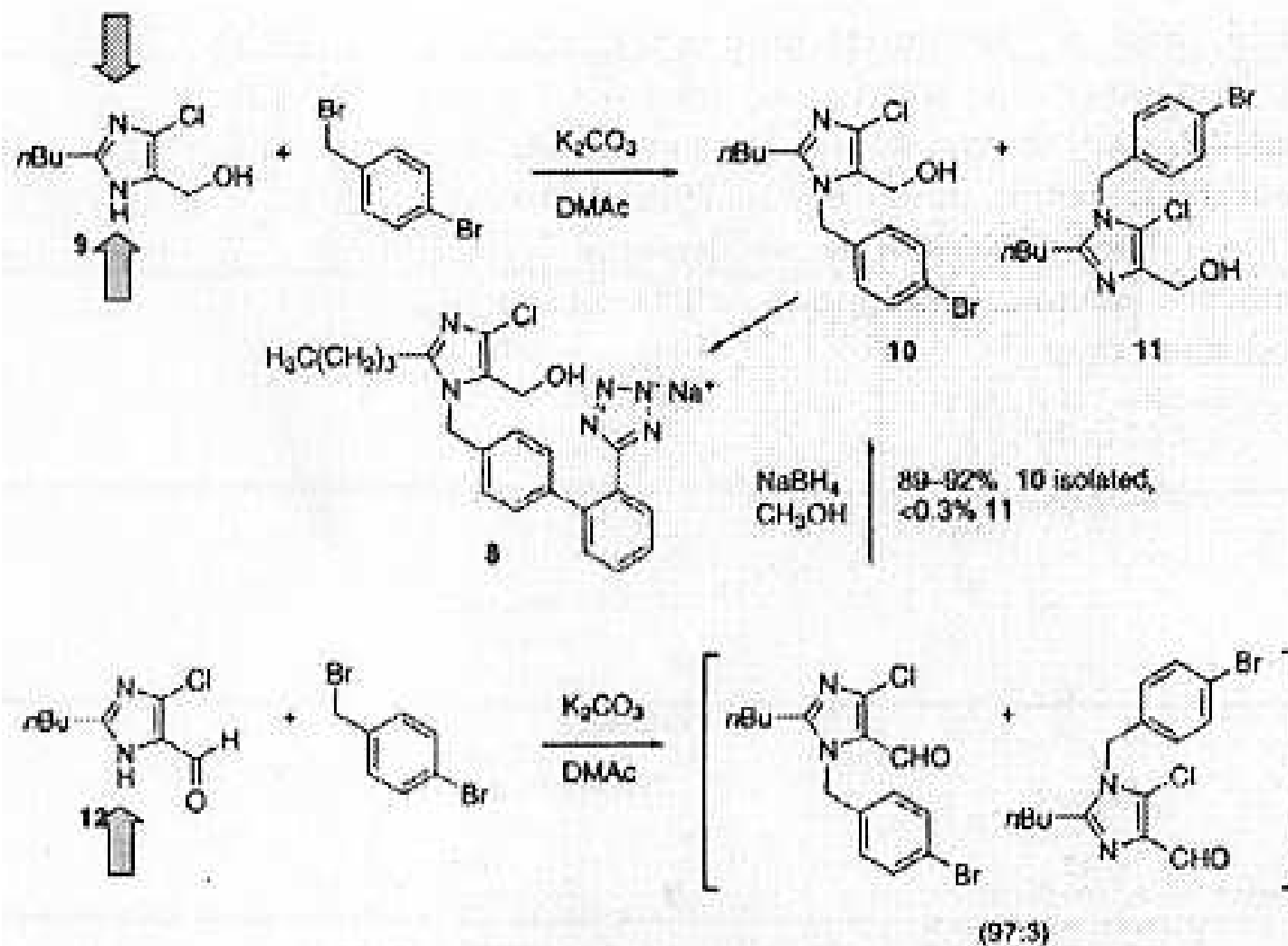
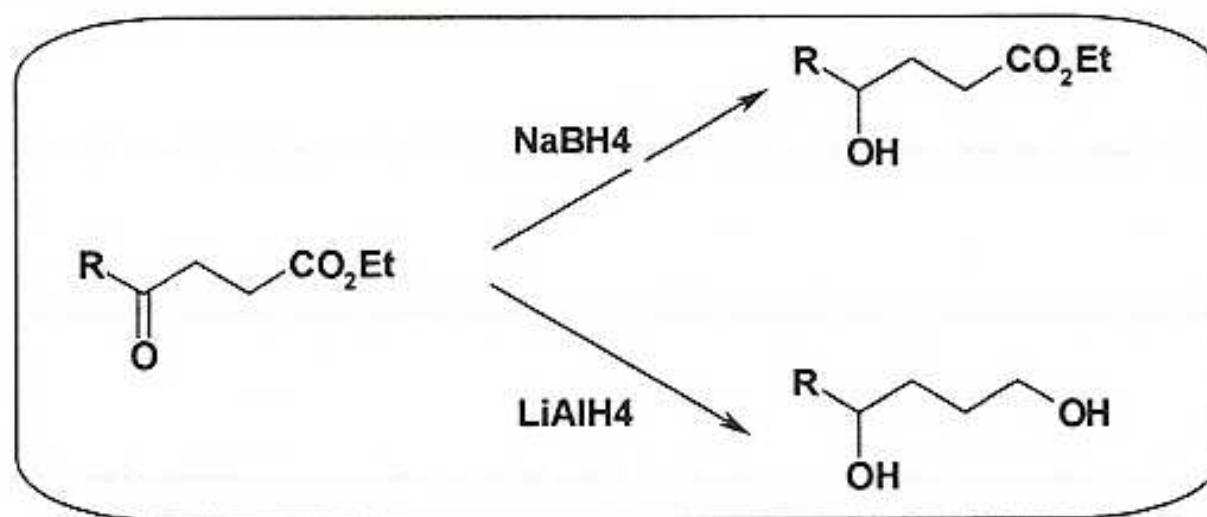


FIGURE 2.11. Alkylation of losartan intermediates

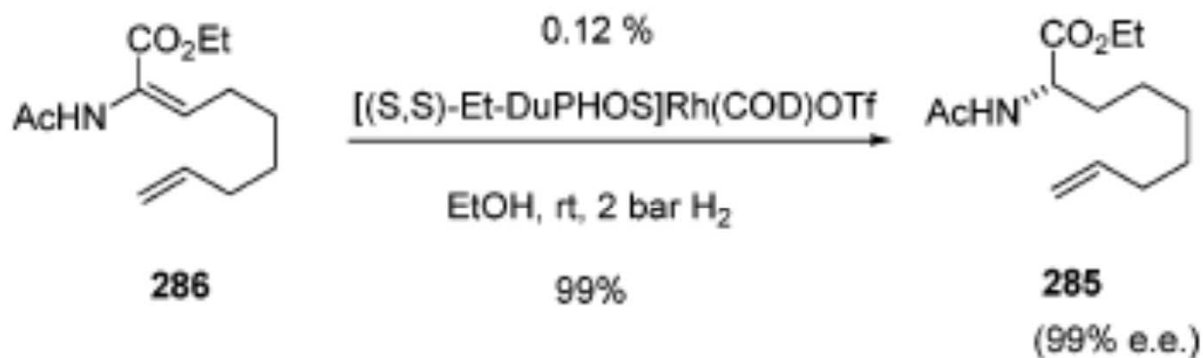
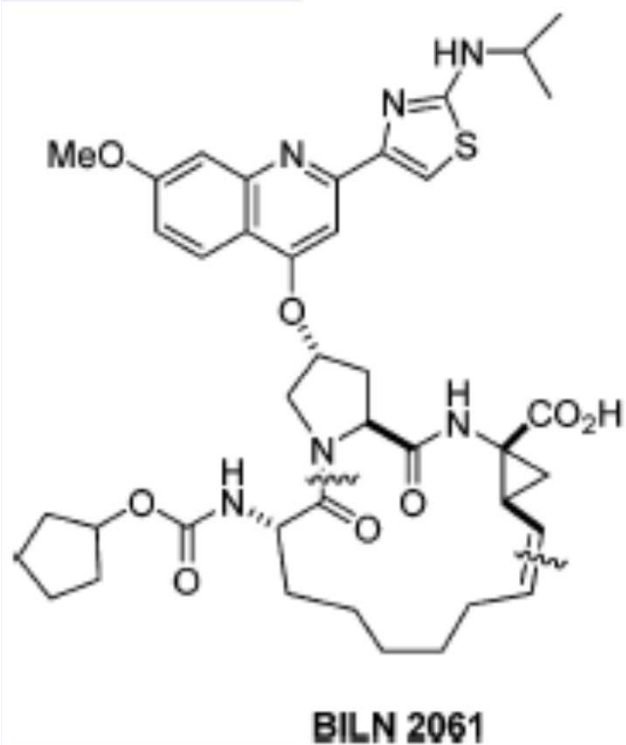
Sélectivité des réactions :

Sélectivité d'un réactif vis-à-vis de différents groupements fonctionnels



IV- SELECTION D'UNE VOIE DE SYNTHESE

Ou encore mieux: deux sélectivités à la fois !!!!



Faucher *et al.* at Boehringer-Ingelheim, *Org. Lett.* **2004**, 6, 2901

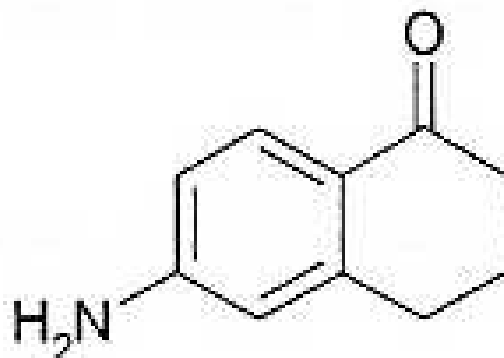
IV- SELECTION D'UNE VOIE DE SYNTHESE

2- Nombres d'étapes

- **Réduire le nombre d'étapes :**
 - Diminue le temps d'occupation matériel
 - Diminue la quantité et la diversité des effluents
 - Peut diminuer le temps de mise au point
 - En général augmente le rendement global :
A rendement global équivalent :
3 stades à 70%; 5 stades à 80%; 7 stades à 85%
- **Enchaîner plusieurs stades sans isolements intermédiaires** (« One pot ») : peut impliquer le choix de réactifs ou de solvants particuliers

IV- SELECTION D'UNE VOIE DE SYNTHÈSE

EX. : préparation 6-aminotetralone

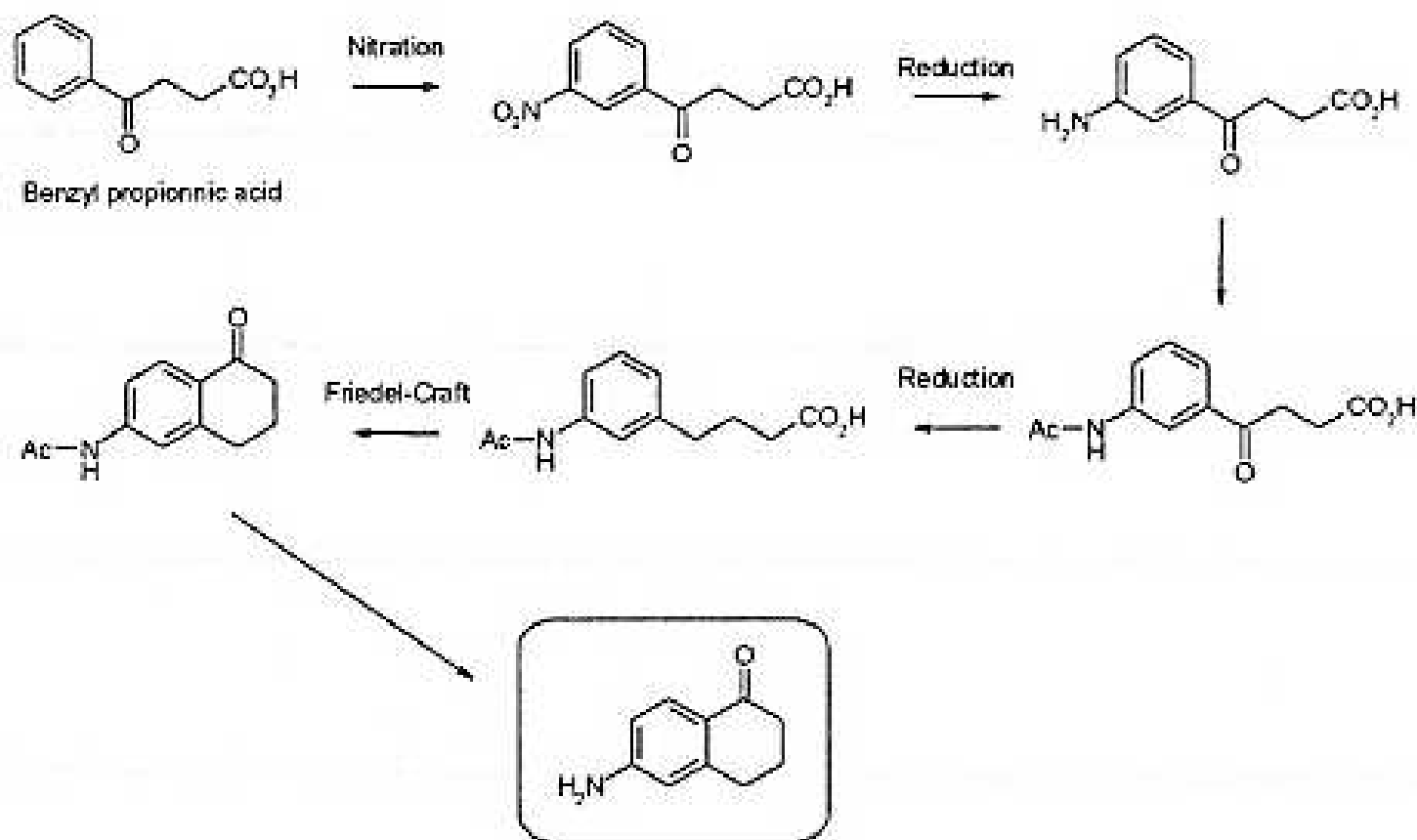


6-amino-1-tetralone

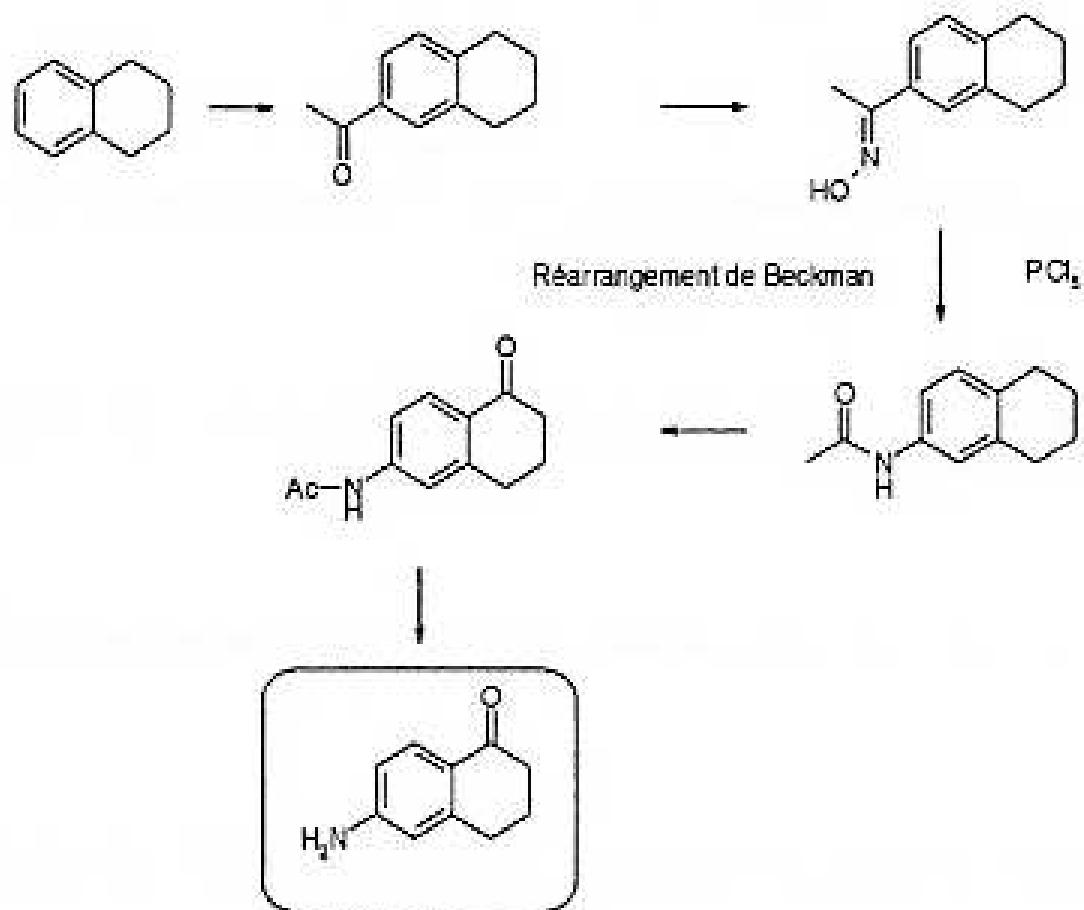
Masahiro Mizuno, and Mitsuhsa Yamano

Org. Lett., **2005**, 7 (17), 3629-3631 • DOI: 10.1021/ol051080k

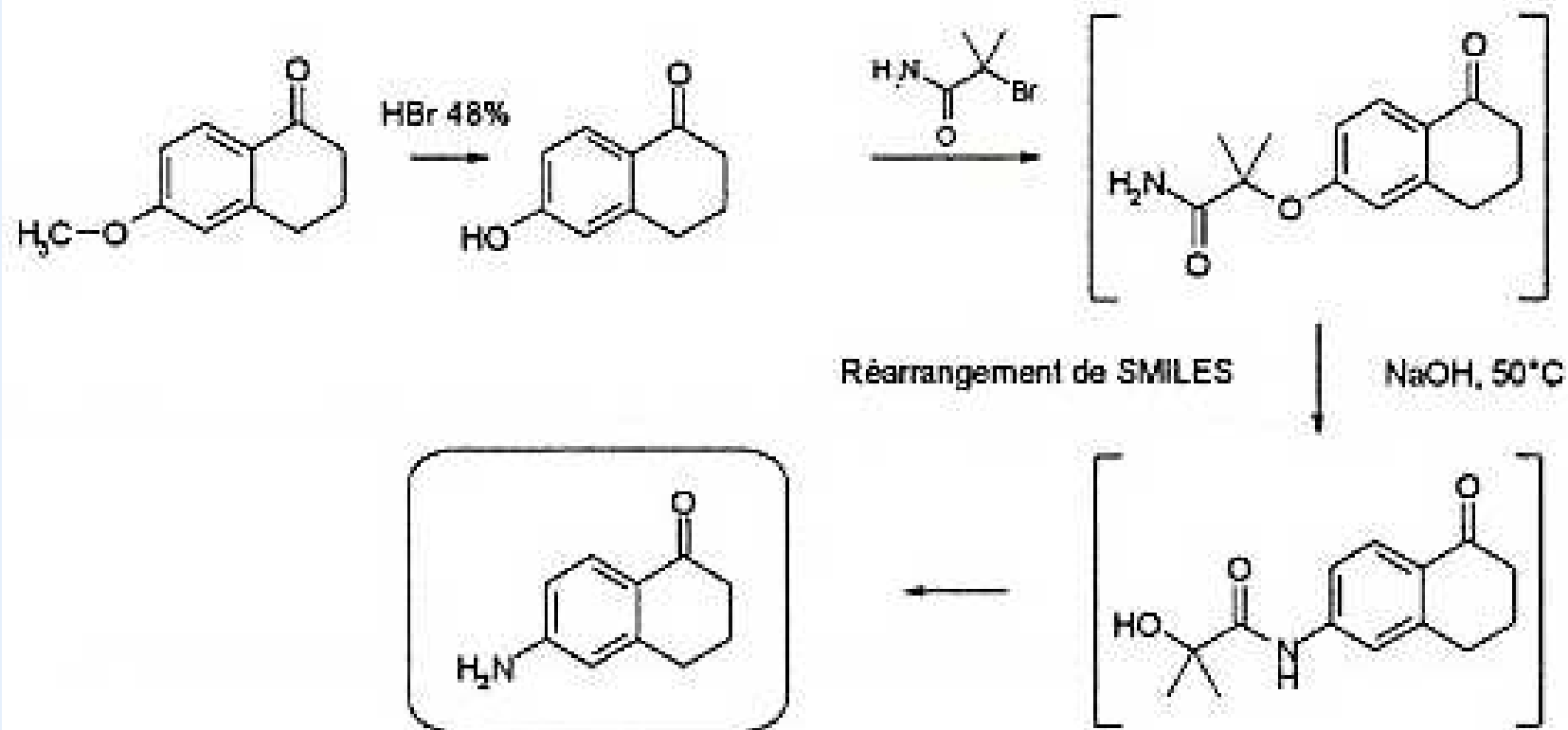
Ex. : Préparation 6 – aminotetralone : synthèse initiale



Ex : Préparation 6 – aminotetralone : synthèse initiale 2



Ex : Préparation 6 – aminotetralone : Nouvelle voie de synthèse



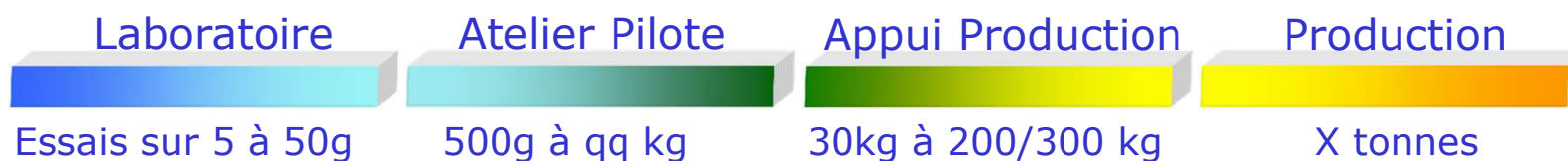
IV- SELECTION D'UNE VOIE DE SYNTHESE

3- CONVERGENCE DE LA SYNTHESE

- Impact économique élevé
- A nombre égal de stades une synthèse convergente permet :
 - Economie de MP, de solvant, d'intermédiaire manipulé
 - Gain de productivité
 - Facilite l'industrialisation,
surtout si intermédiaires clés stables

IV- SELECTION D'UNE VOIE DE SYNTHÈSE

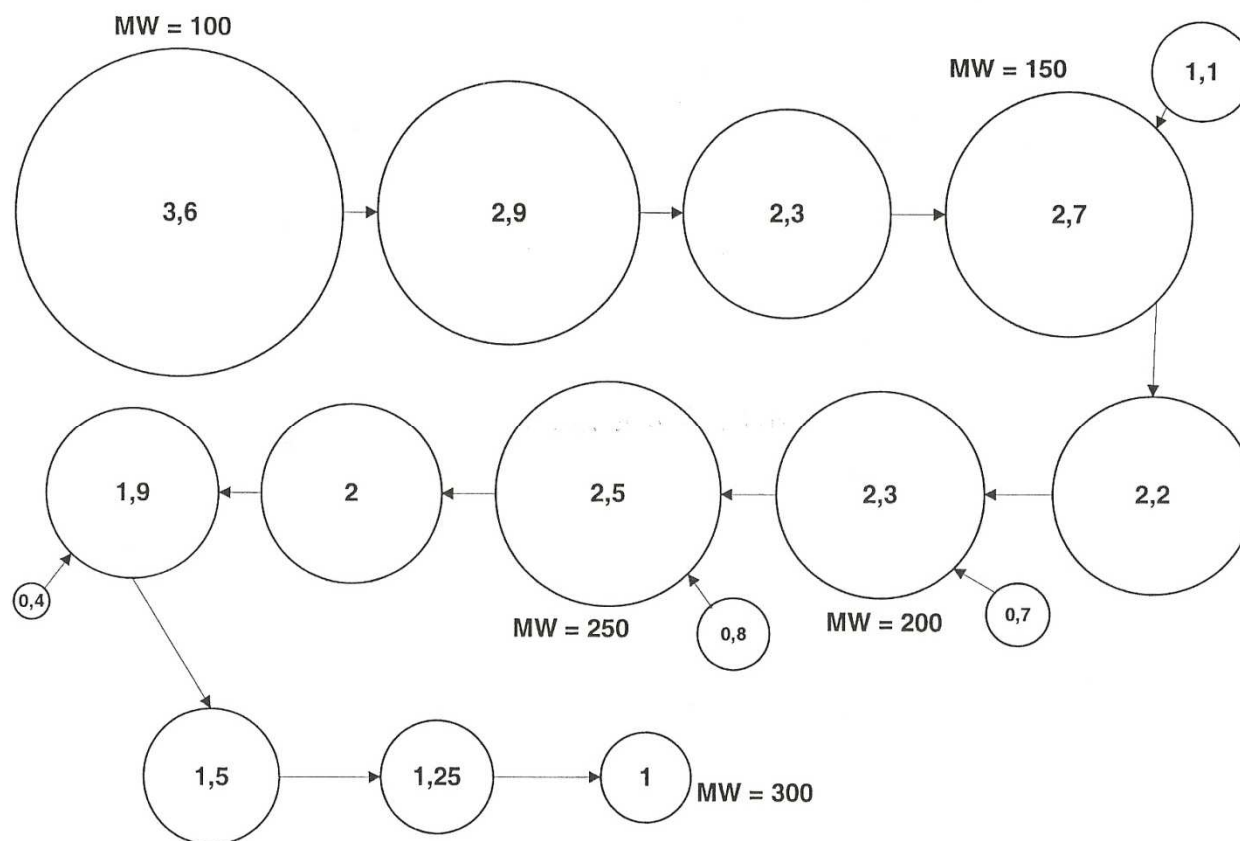
Echelle des quantités nécessaires de PA pour chaque phase du développement :



Pour obtenir 10kg de PA, la quantité de matières premières à mettre en oeuvre (hors réactifs et solvants) est souvent supérieure à plusieurs centaines de kg.

IV- SELECTION D'UNE VOIE DE SYNTHSE

SYNTHESE EN LIGNE

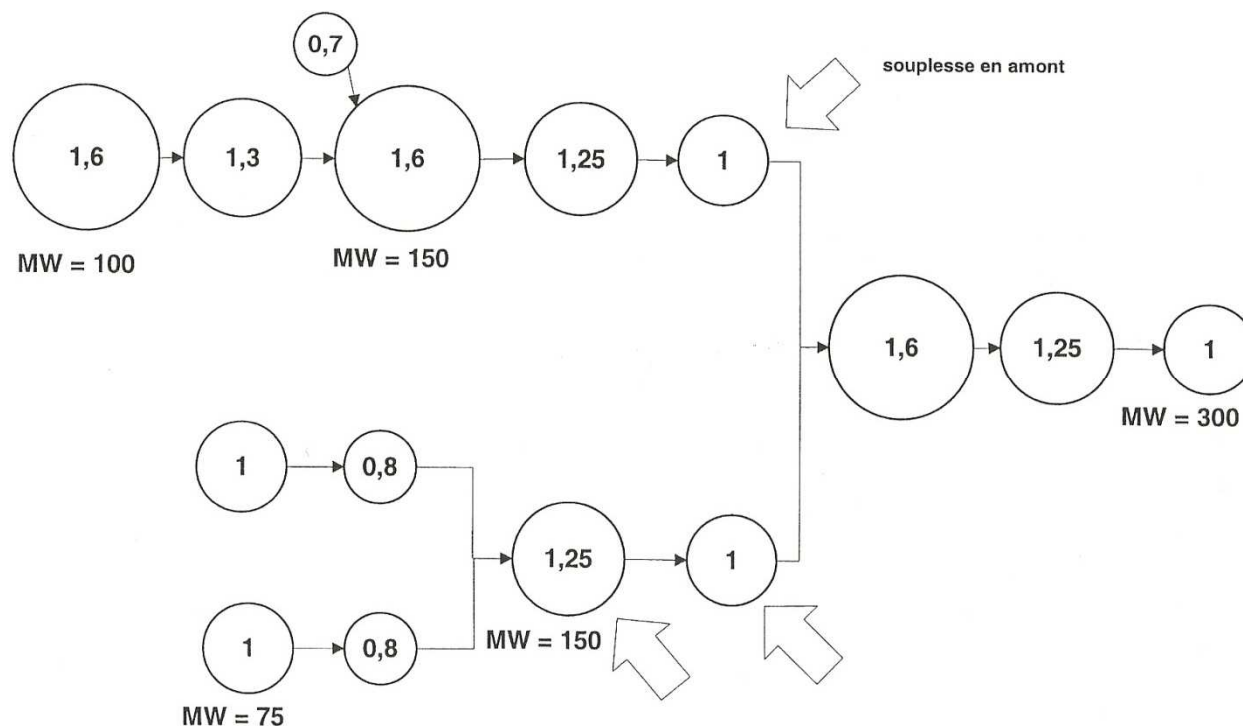


⇒ 29kg de produits à manipuler (hors solvant, catalyseur,...)
pour un kilo de PF

🔍 Hypothèse : 11 étapes avec un rendement moyen de 80%

IV- SELECTION D'UNE VOIE DE SYNTHSE

SYNTHESE CONVERGENTE

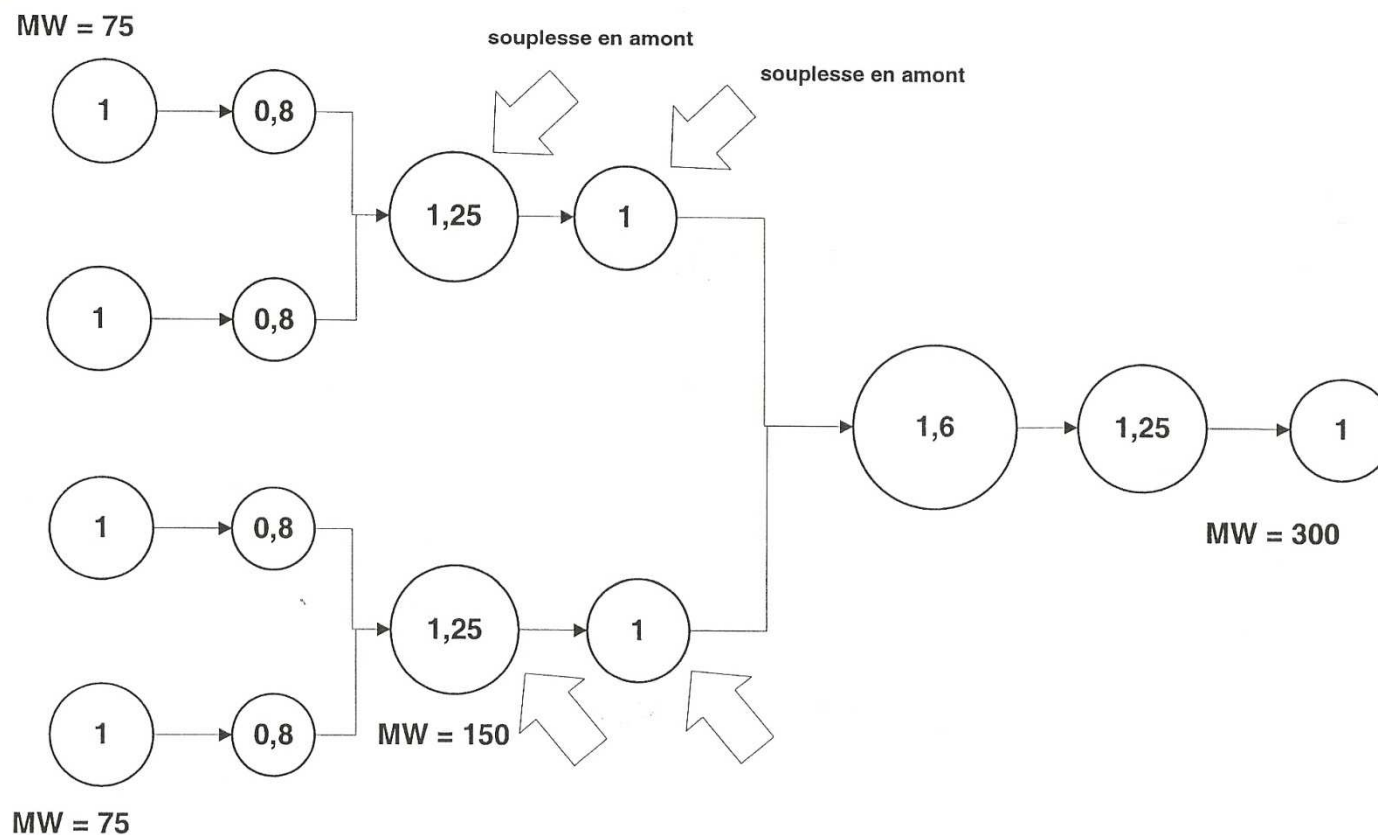


⇒ 17,5kg de produits à manipuler (hors solvant, catalyseur,...)
pour un kilo de PF

🔍 Hypothèse : 11 étapes avec un rendement moyen de 80%

IV- SELECTION D'UNE VOIE DE SYNTHSE

SYNTHESE TRES CONVERGENTE



⇒ 15,5kg de produits à manipuler (hors solvant, catalyseur,...)
pour un kilo de PF

⇒ Hypothèse : 11 étapes avec un rendement moyen de 80%

IV- SELECTION D'UNE VOIE DE SYNTHÈSE

CONVERGENCE DE LA SYNTHÈSE

A nombre égal de stade une synthèse convergente permet :

➤ Economie de MP, solvant, d'intermédiaire manipulé

➤ Gain de productivité

➤ Facilite l'industrialisation

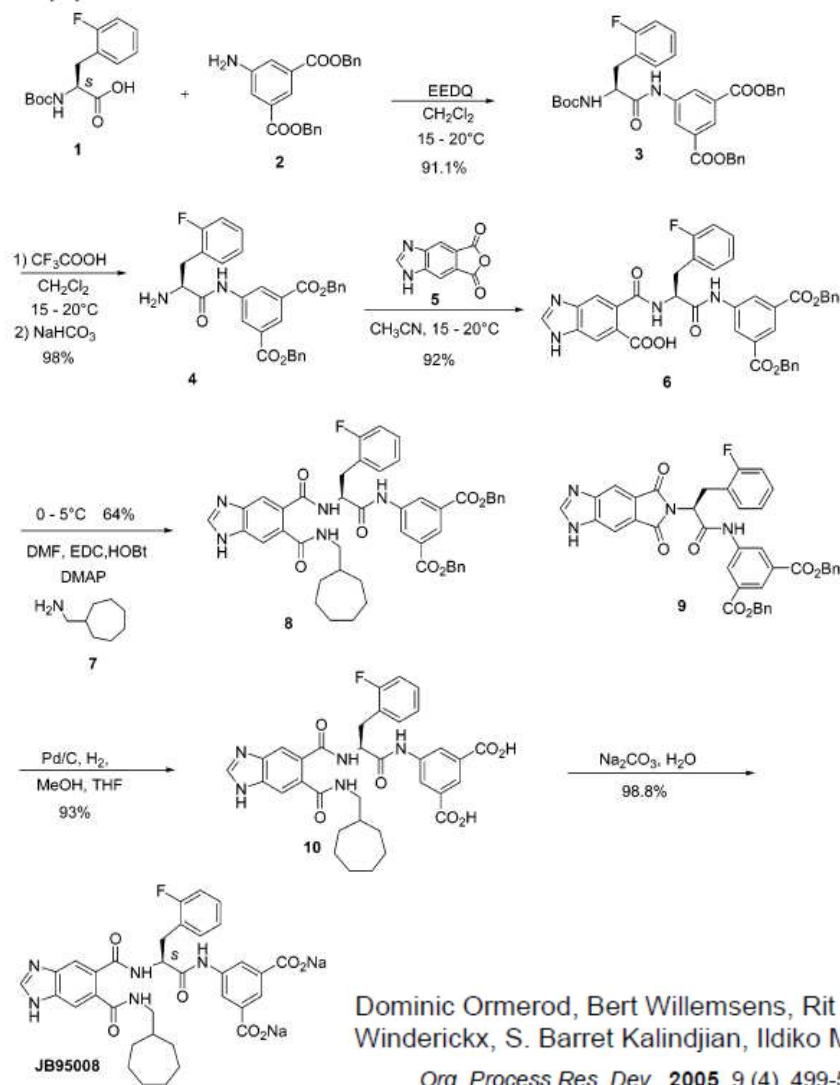
Surtout si les intermédiaires clés sont stables (souplesse) :

- Peuvent être stockés => facilite l'ordonnancement de l'activité des ateliers de production
- Peuvent permettre des évolutions significatives dans la partie amont de la synthèse
- Possibilités de sous-traitances

EXEMPLE DU GASTRAZOLE (Cancer pancréas)

Direction de la Technologie

Discovery synthesis of JB95008



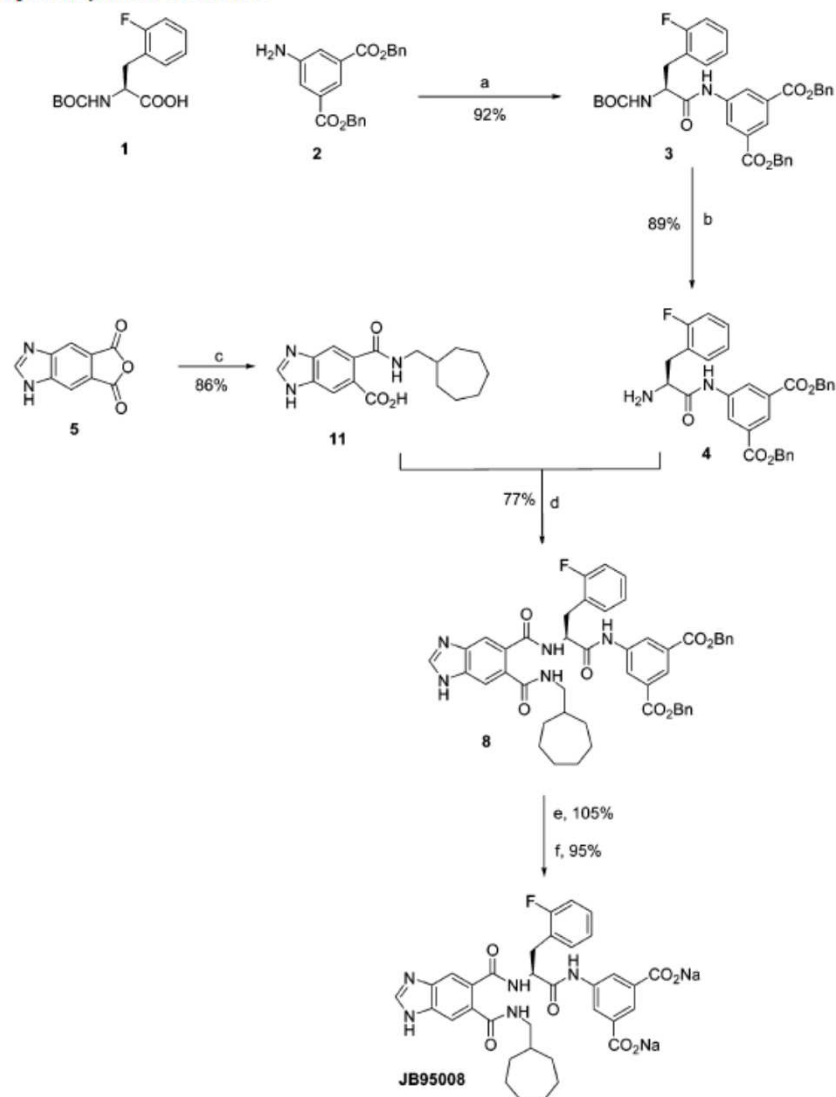
Dominic Ormerod, Bert Willemsens, Rit Mermans, Jaak Langens, Guy Winderickx, S. Barret Kalindjian, Ildiko M. Buck, and Iain M. McDonald

Org. Process Res. Dev., 2005, 9 (4), 499-507 • DOI: 10.1021/op0500638

EXEMPLE DU GASTRAZOLE

Direction de la Technologie

Development synthesis of JB95008^a



B.Schiavi

^a Reagents and conditions: a) EEDQ, CH₂Cl₂, 20 °C. b) Toluene, HCl/iPrOH, NaHCO₃, H₂O, 40 °C. c) Cycloheptylmethylamine, MeOH, 0–5 °C. d) EDC, DMA, 0–5 °C, NaHCO₃, H₂O, 4-methyl-2-pentanone. e) DMA, Pd/C, H₂, 2-butanone, 22 °C. f) MeOH, Na₂CO₃, H₂O, acetone, 22 °C.

IV- SELECTION D'UNE VOIE DE SYNTHESE

4- SECURITE

Causes des incidents ayant eu lieu dans l'industrie chimique

1. Chargement du mauvais réactif	38
2. Manque de connaissances de la chimie/thermochimie	34
3. Impuretés	33
4. Problèmes de valves : fuites et/ou blocage	31
5. Problème d'agitation	24
6. Contrôle de température inadéquat	22
7. Refroidissement inadéquat	21
8. Echec d'utilisation des équipements auxiliaires	10
9. Retard lors du procédé	9
10. Accumulation de réactifs	7
11. Ouverture du mauvais réacteur	2

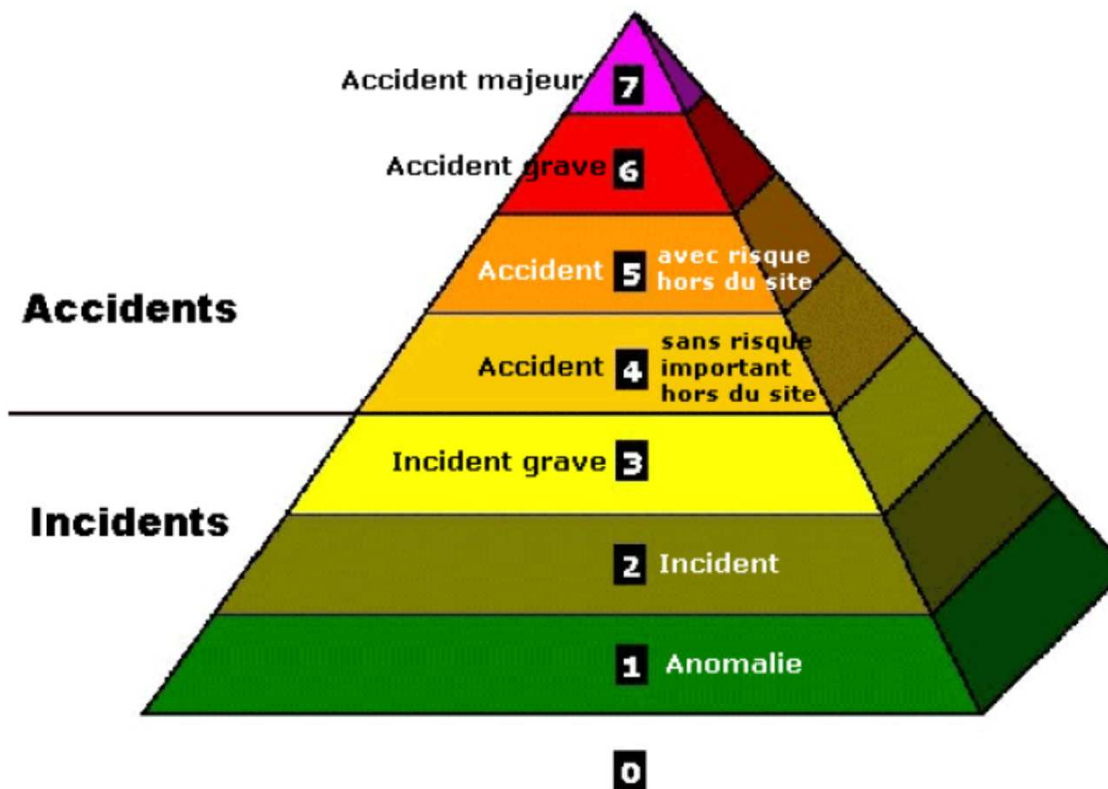
IV- SELECTION D'UNE VOIE DE SYNTHESE

Direction de la Technologie

Incident de pollution industrielle survenue à l'usine Arkema de Lavera, près de Martigues, le 31 janvier 2005 :

selon les résultats de l'enquête administrative conduite sur cet accident : **six tonnes** de mélange de chlore et de chlorure de méthyle **s'étaient échappées pendant quelques minutes**, à la suite de l'élévation anormale de la pression d'un réacteur qui a été «gravement endommagé».

L'accident, qui n'a pas eu d'impact grave sur l'environnement à l'extérieur du site, se place néanmoins au niveau 2 de la future échelle européenne de classement (DRIRE).



IV- SELECTION D'UNE VOIE DE SYNTHÈSE

4- SECURITE

- a- Nature des réactions
- b- Toxicité des matières premières et/ou intermédiaires
- c- Nature des réactifs

IV- SELECTION D'UNE VOIE DE SYNTHÈSE

Direction de la Technologie

a- Nature des réactions

Analyse des risques par type de procédés



Figure 2. Site of Flixborough explosion (1974).

Polymérisation	41
Nitration	33
Sulfonation	12
Hydrogénation	7
Chloration	6
Hydrolyse	6
Condensation	4
Oxydation	6
Alcoololyse	3
Amination	3
Cyclisation	3
Bromation	3
Diazotation	2
Estérification	2
Isomérisation	2
Méthylation	2
Electrolyse	1

IV- SELECTION D'UNE VOIE DE SYNTHÈSE

b- Toxicité des matières premières et/ou intermédiaires

- ▶ Toxicité des MP et des intermédiaires

Ex : Amines aromatiques souvent cancérogènes

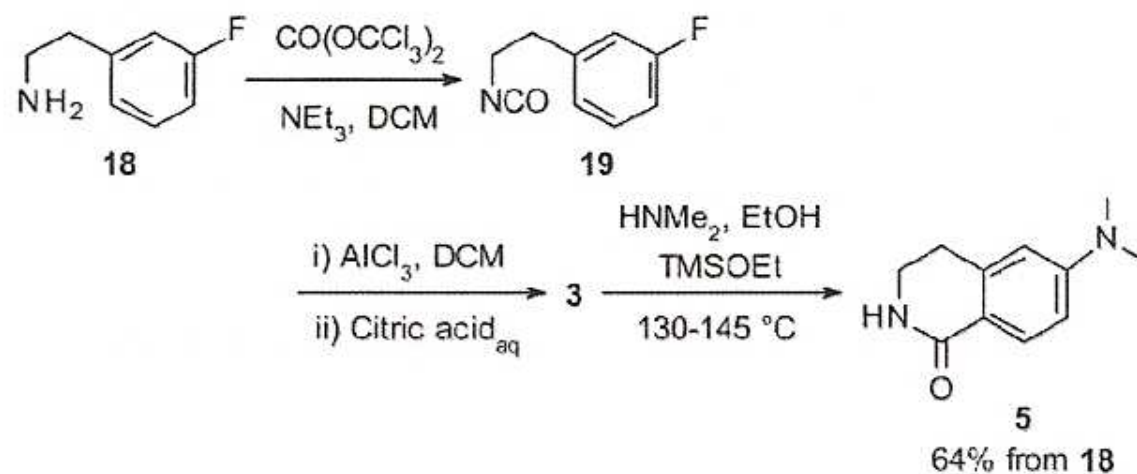
- ▶ Nature des réactifs (NaN_3 , NaNH_2 , Na , NaCN , Phosgène, NH_3 ...)

Instabilité thermique (NaN_3 , NaNH_2), incompatibilité (Na/Eau) , Toxicité (NaCN , Phosgène, NH_3)

=> Peuvent entraîner la formation de composés instables, inflammables ou très toxiques

=> Équilibrer les réactions

Scheme 4. Second Generation Synthesis of 5: A Highly Selective Telescoped Process



[illegible]

C- Nature des réactifs/intermédiaires

Evaluating Reactivity hazards

Oxygen Balance calculation

La balance en oxygène (OB, ou % OB) exprime la quantité d'oxygène nécessaire à la conversion de la molécule en CO₂, H₂O, SO₂ et oxydes de métaux.

$$OB\% = \frac{-1600}{Mol.wt.of\ compound} \times (2X + (Y/2) + M - Z)$$

X = nombre d'atomes de carbone

Y = nombre d'atomes d'hydrogène

Z = nombre d'atomes d'oxygène

M = nombre d'atomes de métal (production d'oxydes métalliques).

Typical values :

+40 à -100	-150	-200
Explosives	some explosive properties	not likely to detonate

Ex : 2,5-dinitrophenol : (O₂N)₂C₆H₃OH ou C₆H₄O, OB% = -78
 TNT (C₆H₂(NO₂)₃CH₃) OB% = -74

IV- SELECTION D'UNE VOIE DE SYNTHÈSE

5- ENVIRONNEMENT

Nature des rejets :

- Déchets solides : Métaux lourds (Sn, Hg, Os....), catalyseurs, sels minéraux, ...
- Déchets liquides (aqueux et organiques) : Solvants chlorés
- Déchets gazeux

⇒ chaque type de rejet bénéficie d'un traitement adapté

Par exemple les solvants peuvent être recyclés ou brûlés après contrôle, pour fournir de l'énergie.

Les effluents gazeux (HCl, HBr,...) sont éliminés par passage dans des tours d'absorption contenant des solutions de soude (colonnes de lavage)

Quantités :

Il faut se préoccuper au plus tôt des questions d'effluents et de sous-produits

Le coût de « destruction » des déchets va en augmentant et continuera sans doute d'augmenter :

Une synthèse propre et efficace est donc le but recherché (cf principes Green chemistry)

IV- SELECTION D'UNE VOIE DE SYNTHESE

6- Disponibilité, coût MP

MP disponible en quantité industrielle ?

Idéalement :

- Utiliser des réactifs et des solvants commerciaux
- Peu onéreux
- Présent chez plusieurs fournisseurs
- Non Toxique

Si pas de demande => on peut provoquer la demande :
travail d'équipe avec le service d'achat et/ou outsourcing

IV- SELECTION D'UNE VOIE DE SYNTHÈSE

7- Propriété industrielle

Protection brevet de certaines MP, réactifs, catalyseurs

Problèmes:

- Dépendance
- Prix élevé
- Royalties

Voies de synthèse brevetées :

dépose d'un nouveau brevet peut être caduque,
protection par brevet de procédé impossible

IV- SELECTION D'UNE VOIE DE SYNTHÈSE

8- Facilité d'extrapolation

Facteurs influents :

- Eviter les températures très élevées ou très basses
T° usuelles en production : -15°C à 150°C
- Exothermie importante
- Réactifs nécessitant des conditions d'utilisation particulières : stockage, manipulation
- Dilution élevée
- Dégagement gazeux
- Utilisation de produits toxiques ou corrosifs
- Work-up délicat

IV- SELECTION D'UNE VOIE DE SYNTHÈSE

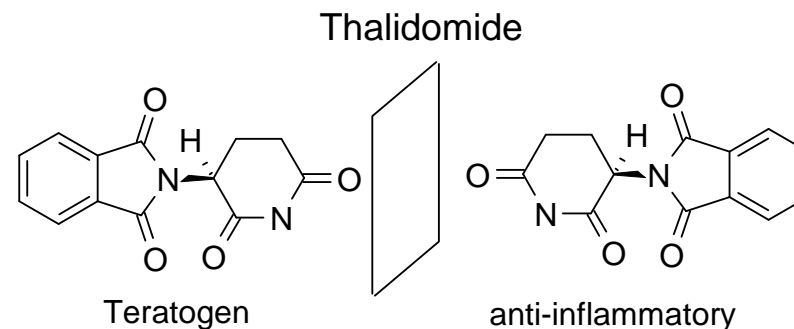
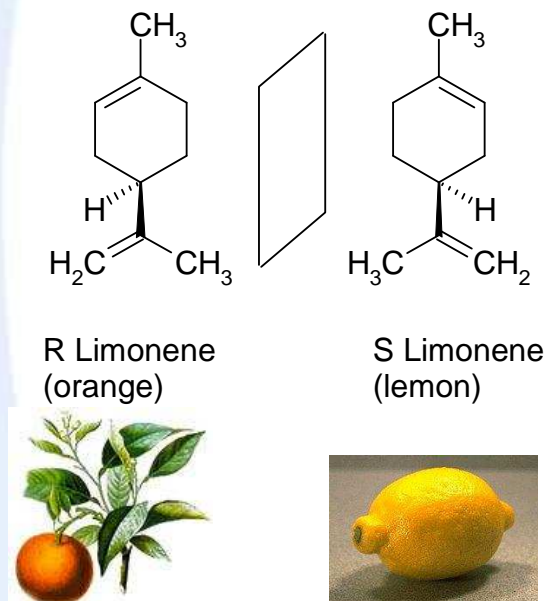
9- Disponibilité du matériel adéquat

- Tenir compte du matériel disponible :
Ex: hydrogénation
- Utilisation de matériel ou équipements spécifiques doivent être justifiés :
peuvent nécessiter un investissement important ou de faire appel à la sous-traitance (beaucoup plus lourd à gérer : transfert de connaissances, etc...=> moins souple)

IV- SELECTION D'UNE VOIE DE SYNTHÈSE

10- Synthèse de produits chiraux

Différences importantes peuvent exister entre énantiomères : plus ou moins grave...



Thalidomide :
 Sédatif commercialisé en 1960 contre
 les vomissements accompagnant la
 grossesse
 Commercialisé sous forme d'un mélange
 racémique
 => Malformation de nouveaux nés

IV- SELECTION D'UNE VOIE DE SYNTHÈSE

10- Synthèse de produits chiraux

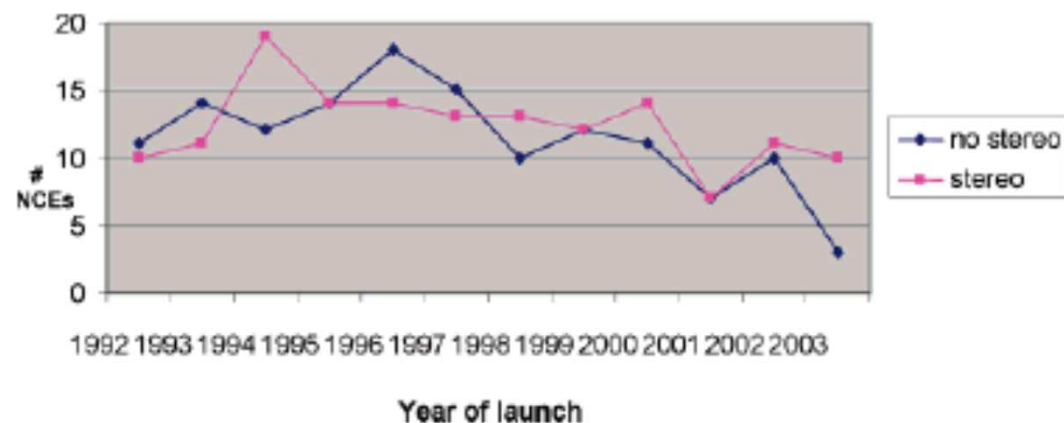


Figure 1. Marketed drugs with and without stereochemistry.

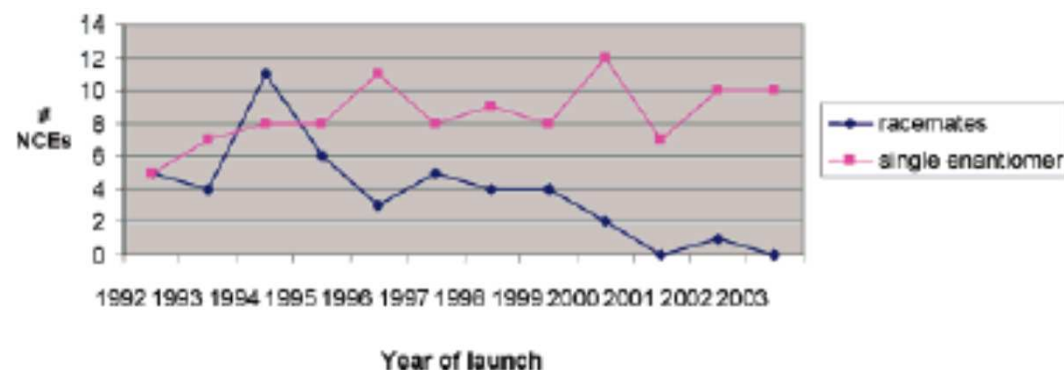
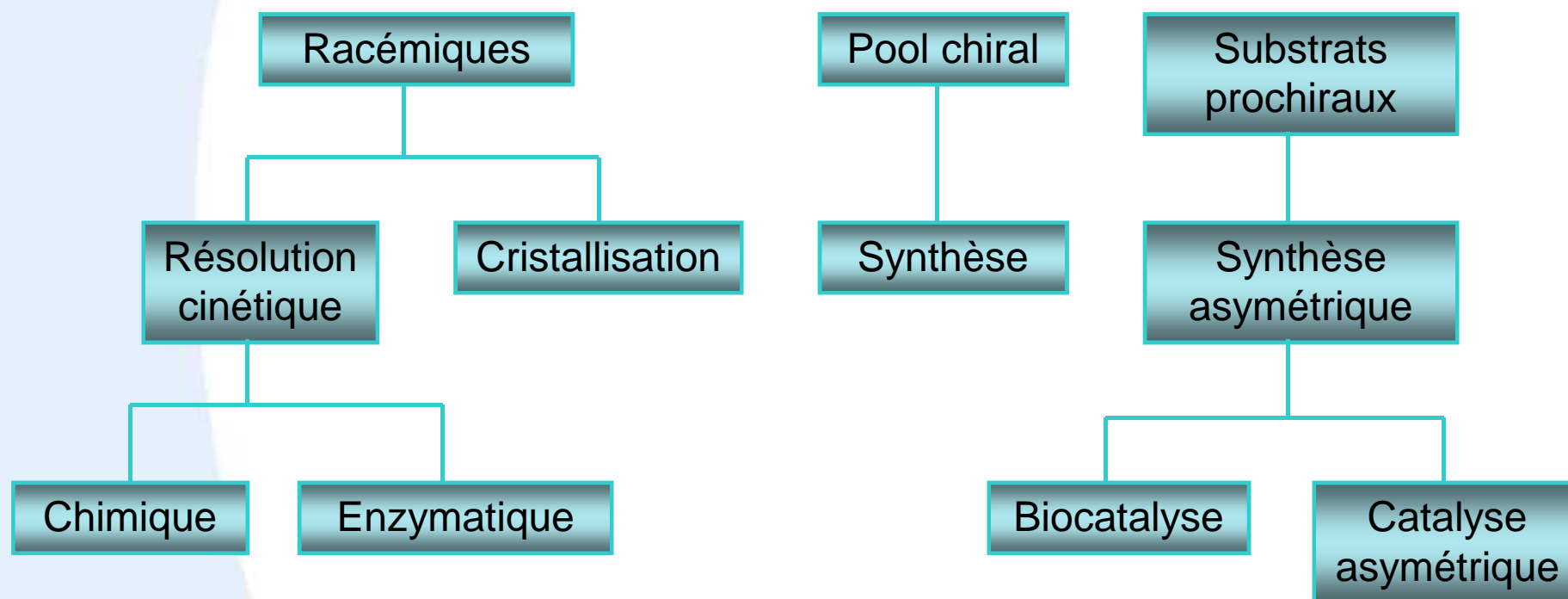


Figure 2. Single enantiomers vs racemates.

75% des P.A. développés sont des molécules chirales

IV- SELECTION D'UNE VOIE DE SYNTHESE

Sources de chiralité : moyens



IV- SELECTION D'UNE VOIE DE SYNTHÈSE

Résumé

Objectifs : produire industriellement une molécule avec un procédé qui soit :

- Sûr
- Robuste
- Le moins polluant possible
- Le moins onéreux possible
- Le plus vite possible
- Le plus efficace

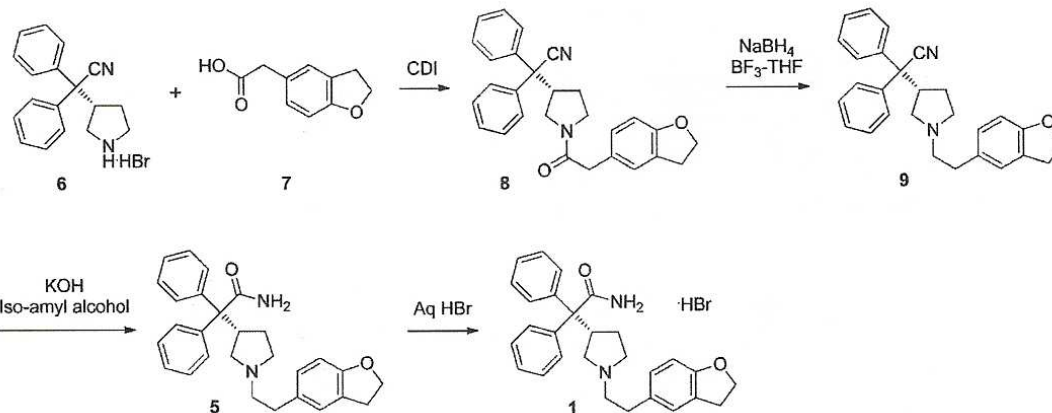
Moyens : choix d'une synthèse idéalement :

- Courte
- Convergente
- Avec des MP disponibles et peu onéreuses
- Facile à extrapoler
- Respectant l'environnement et la réglementation
- Sélective
- Sûre

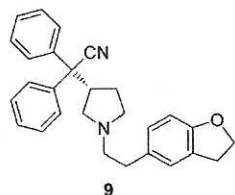
IV- SELECTION D'UNE VOIE DE SYNTHÈSE

Exemple de la synthèse de la Darifenacin HBr

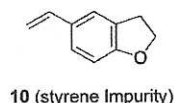
1^{ère} synthèse industrielle :



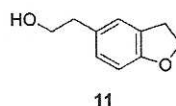
Impuretés



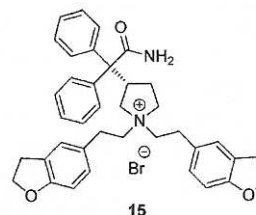
9



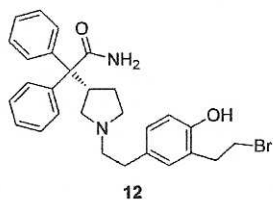
10 (styrene Impurity)



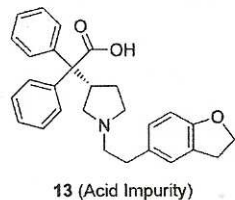
11



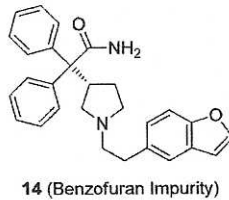
15



12



13 (Acid Impurity)



14 (Benzofuran Impurity)

Impuretés 10 et 11 : élimination ?

Lors de la salification finale => pas d'N

Impuretés 9 et 14 : nécessitent plusieurs traitements lors du stade final

Impuretés 12 : élimination ?

Modification procédé : stripping du HBr libre et contrôle de la t°

Impuretés 13 : élimination ?

Par lavage à pH basique

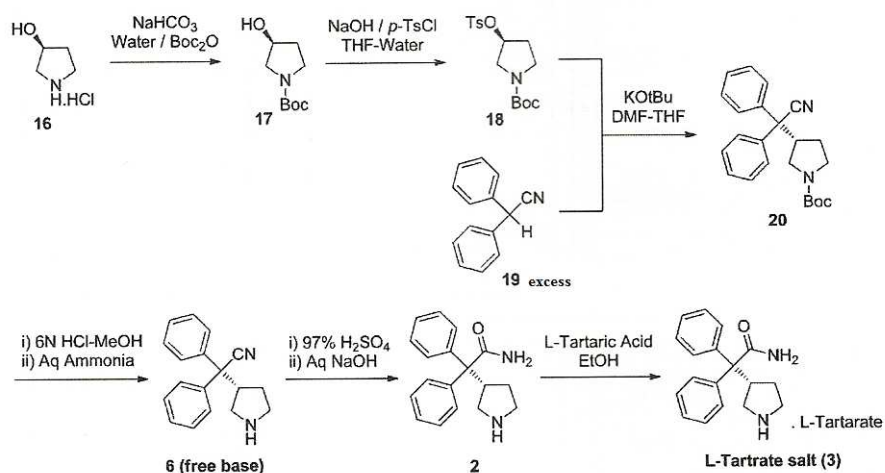
Impuretés 15 : difficile à éliminer car soluble dans les solvants organiques
=> Nécessite plusieurs traitements

IV- SELECTION D'UNE VOIE DE SYNTHÈSE

Direction de la Technologie

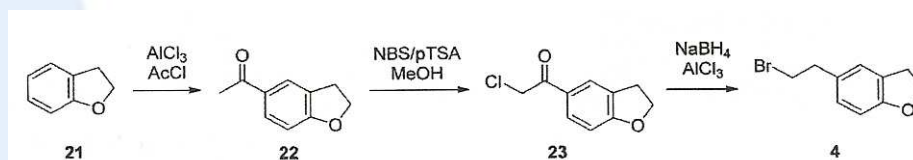
Exemple de la synthèse de la Darifenacin HBr

Autre synthèse industrielle :



Pourquoi isoler le composé 2 en deux étapes d'hydrolyse acide ?

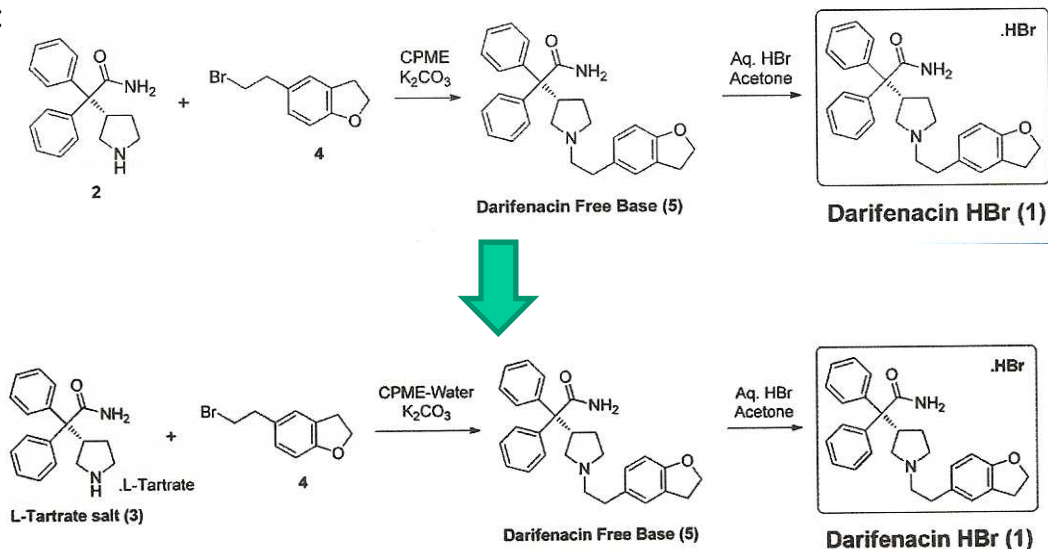
Pour éviter de former l'amide correspondante à 19 présent en excès car produit 6 isolé par traitement acide/base



Synthèse facile et hauts rendements
=> Facilement sourcé

Exemple de la synthèse de la Darifenacin HBr

Autre synthèse industrielle :



Problèmes de suivi
Car milieu hétérogène

Pourquoi le deuxième mode est il « meilleur » ?

- Utilisation de sel de tartrate : pas de retour base à faire
- Utilisation de CPME (solvant vert)/ eau : permet d'avoir un milieu homogène et surtout d'éliminer l'impureté **15** (éliminée sous forme de gommes sur les parois du réacteurs)

CPME : cyclopentyl methyl ether