

V- Développement chimique

- a- Coût de revient
- b- Connaissance des réactions – analyse
- c- Choix des solvants
- d- Choix des réactifs
- e- Conditions de réaction
- f- Productivité
- g- Work-up
- h- Isolement
- i- Physico-chimie de la poudre – Polymorphisme
- j- Sécurité
- k- Environnement

V- Développement chimique

a- Estimation du coût de revient

Objectif : fabriquer le produit au moindre coût

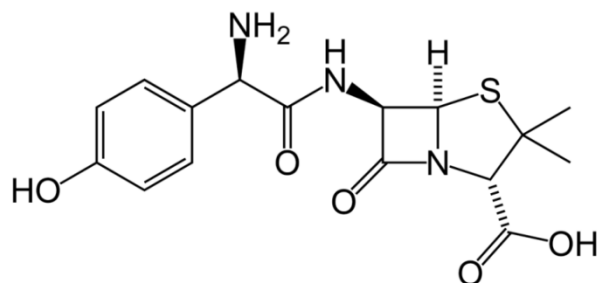
Facteurs importants :

- Prix MP, réactifs, solvants
- Rendement global
- Temps opératoires
- Matériel utilisé
- Taille de batch
- Nature et quantités des rejets
- Recyclage des solvants

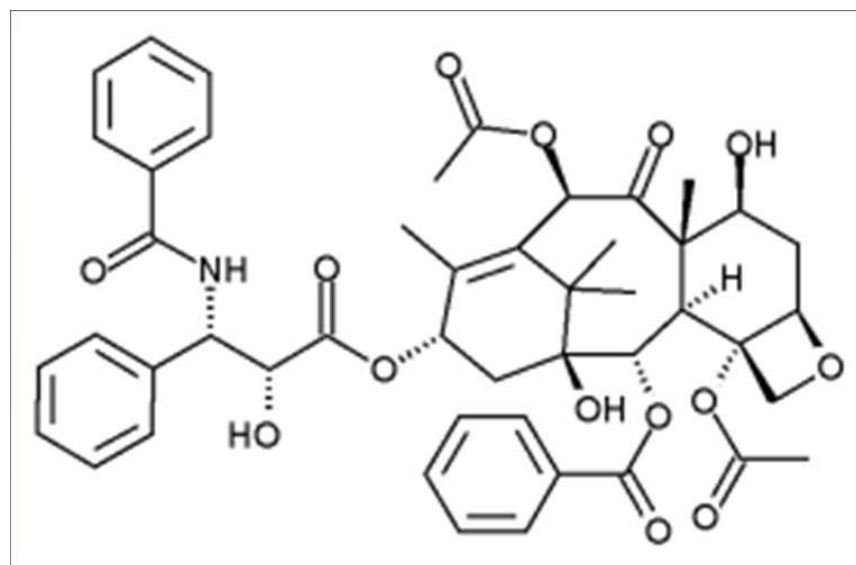


a- Estimation du coût de revient

➤ Prix des Principes Actifs peuvent être très variables



Amoxiciline
\$ 40/kg



Paclitaxel (Taxol)
\$ 200 000/kg

Nature reviews, Drug discovery, vol 2, August 2003

V- Développement chimique

a- Estimation du coût de revient

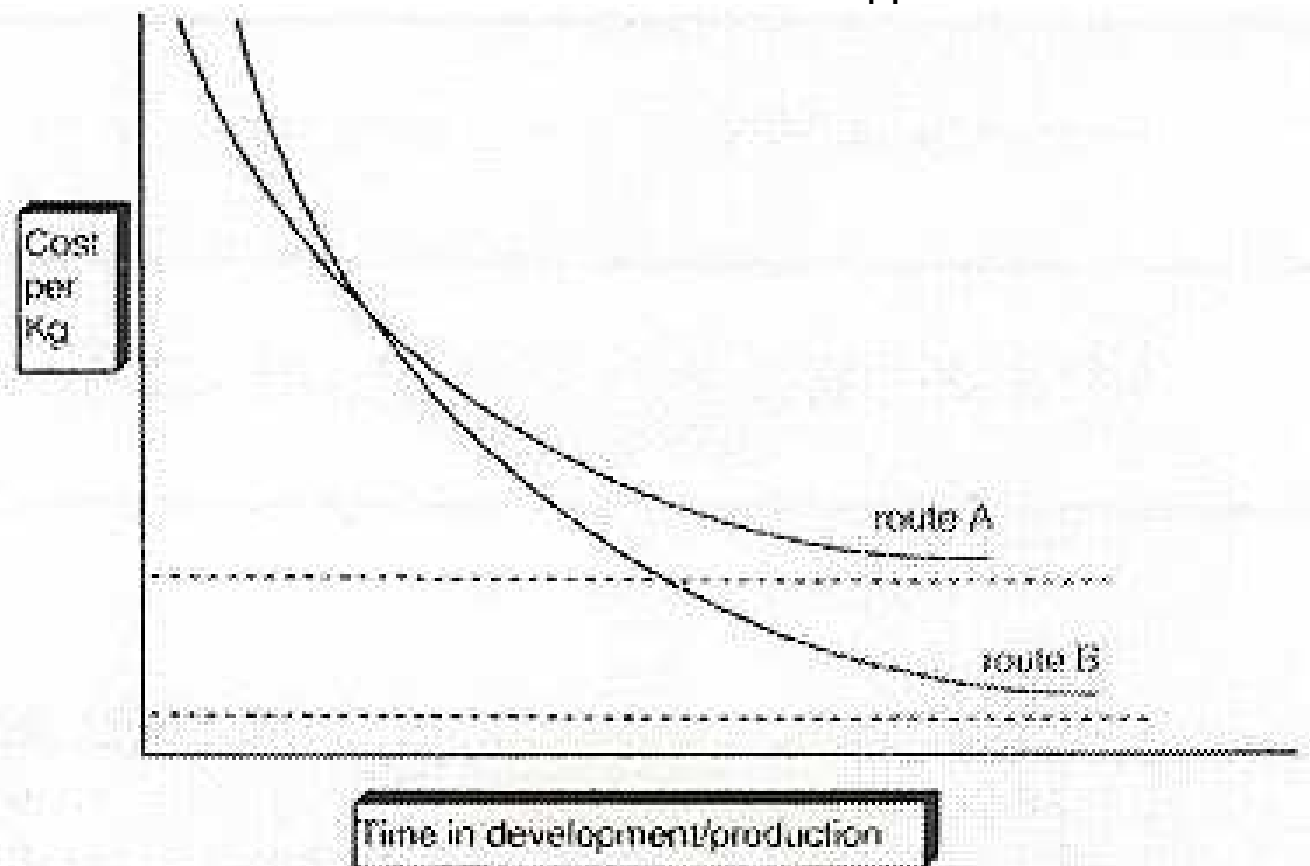
➤ **Décision stratégique** : Go/No go, concurrence

➤ **Affectation des ressources, objectifs de développement** :

- Choix de la synthèse
- Stades particuliers de la synthèse
- Choix des réactifs
- Recyclage des solvants
- Environnement : rejets

a- Estimation du coût de revient

➤ Prix de revient diminue au cours du développement



➤ Prix de départ pas toujours très représentatif

V- Développement chimique

a- Estimation du coût de revient

Estimation de différentes voies de synthèse sans données expérimentales

⇒ Calcul relatif avec procédé idéal :

-Rdt=100%

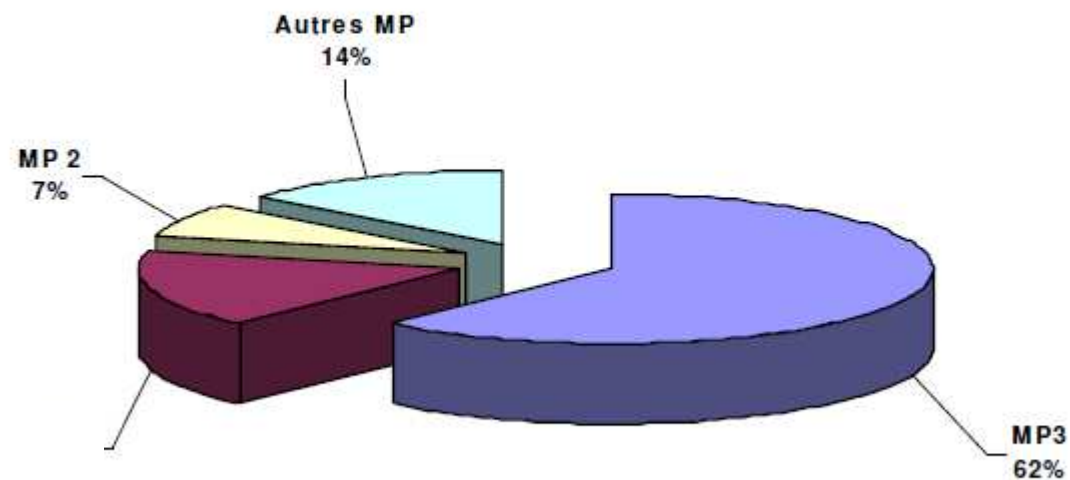
-Pas de coût de main d'œuvre, ni de coût de traitement des rejets

-Prix industriels des MP

synthetic route	relative cost
<i>tert</i> -butyl ester route	12.2
L-leucine approach	6.1
Stobbe condensation	2.2
malonate route	1.5
resolution of γ -isobutylglutaric acid derivatives	1.0

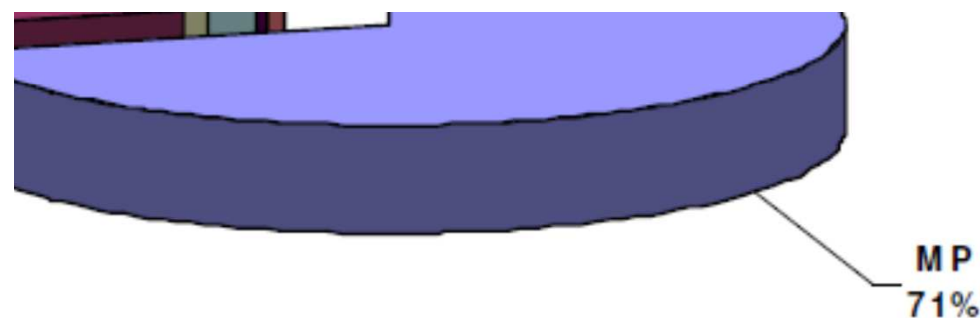
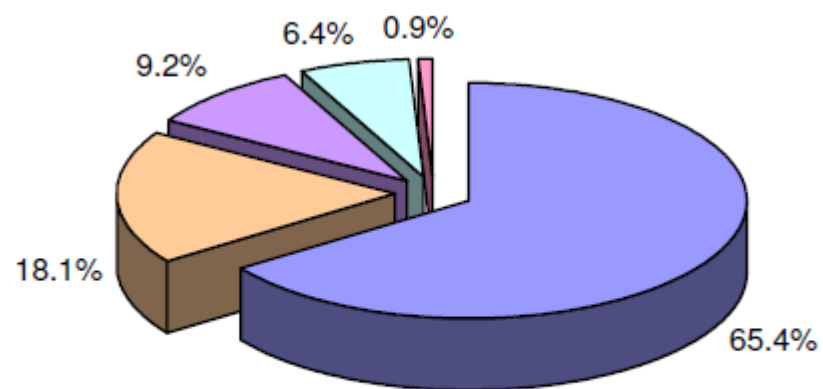
Chemical dvpt of CI-1008 (Anti-convulsant), M.S. Hoekstra, Parke-Davis, OPRD, 1997, 1, 26-38

Estimation prix indust. MP



Logi

Répartition du coût suivant les étapes



600 kg, avec prix MP 1 à 10t

■ Step 2 ■ Step 3 ■ Step 4 ■ Step 1 ■ Step 5

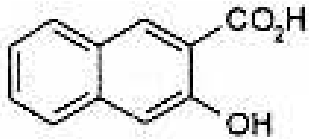
a- Estimation du coût de revient

Prix industriel des matières premières :

$$\text{Prix industriel} = \text{prix catalogue} / X$$

$$X = 5 \rightarrow 20$$

Editorial, OPRD, 2005, 9, 125

Ex. :		5g	2640€/kg	}	Prix Catalogue Aldrich
		100g	146 €/kg		
		1kg	79 €/kg		
	3 Hydroxy-2 naphthoic acid	1t	4 €/kg		Prix industriel Siber hegner

V- Développement chimique

Importance du coût de revient

Développement chimique peut avoir un impact très important sur le coût de production et sur l'accessibilité à un PA :

– Ex : Cortisone (Nature reviews, Drug discovery, vol 2, August 2003)

- Pdt naturel disponible en très faible quantité

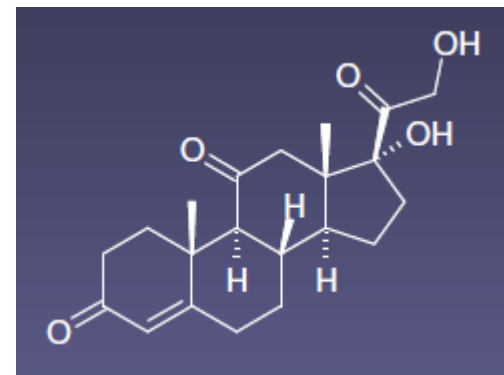
⇒ nécessité d'avoir une voie accès par synthèse chimique

- 1949 : 1ere voie d'accès : Merck : \$ 200 /g

– 31 étapes de synthèse

- 1955 : Upjohn met au point un nouveau procédé : \$ 3,5 /g

– 10 étapes de synthèse



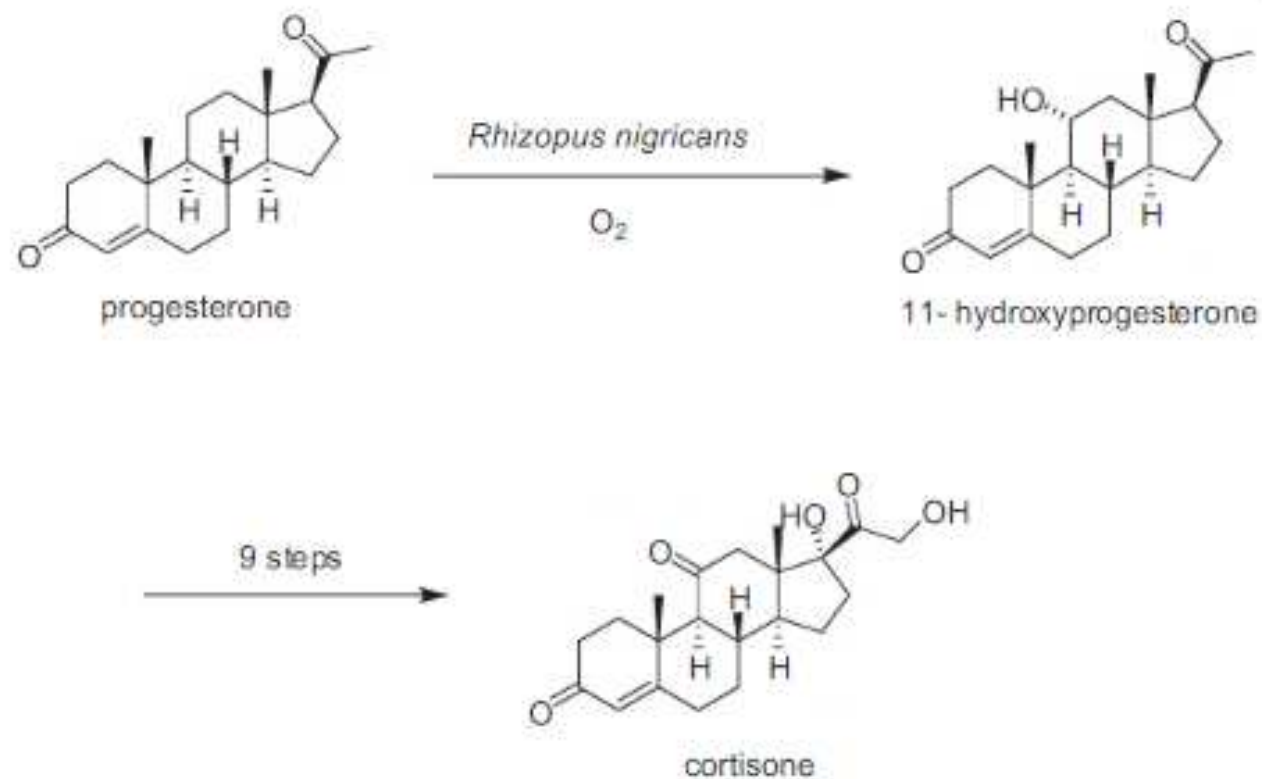


Figure 1.1 Cortisone synthesis.

Peterson, D.H. and Murray, H.C, J. Am. Chem. Soc., 1952, 71, 1871-1872

Green chemistry in the Pharamceutical Industry, Ed. by P.J. Dunn, A.S. Wells and M.T.Williams, 2010 Willey–VCH, p.2-3

V- Développement chimique

b- Connaissances des réactions-analyses

Objectifs :

Robustesse, reproductibilité, conditions de mise en œuvre sûres et extrapolables

- Équilibrer les réactions
- Choisir les solvants les mieux adaptés
- Connaissances des impuretés et de leur devenir
- Cinétique réactionnelle

V- Développement chimique

Identification des impuretés

- **Identification directe :**

- LC/masse, GC/masse

- **Isolements:**

- Par chromatographie et identification structurale (RMN, MS,)

- Identification des impuretés potentielles à priori et synthèse

⇒ Meilleure compréhension de la réaction

⇒ Amélioration des conditions réactionnelles

⇒ Mise au point des conditions de purification

V- Développement chimique

c- Choix des solvants

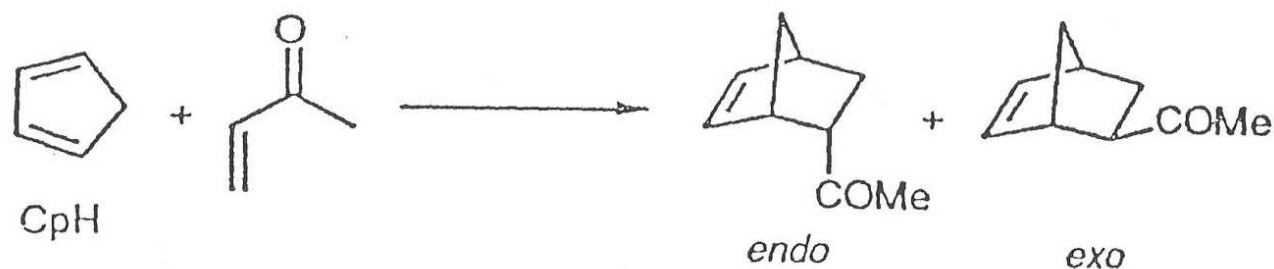
- Solubilité des MP, réactifs ou intermédiaires
- Absence de réactivité avec les réactifs
- Activation recherchée, ex : SN
- Miscibilité ou immiscibilité avec l'eau (work-up)
- Densité/eau
- Point d'ébullition, point de congélation
- Recyclage
- Coût, disponibilité

V- Développement chimique

c- Choix des solvants

- Augmenter ou diminuer la cinétique réactionnelle
- Augmenter la sélectivité des réactions => purification plus facile
- Conduire au meilleur rendement
- Conduire à la meilleure qualité (chimique, physico-chimique)
- Work-up
- Azéotrope

c- Choix des solvants



kinetics

selectivity

kinetics		selectivity	
solvent	$10^5 k_2 (\text{M}^{-1} \text{s}^{-1})$	solvent	<i>endo / exo</i>
isooctane	5.94	cyclopentadiene	3.85
MeOH	75.5	EtOH	8.5
H ₂ O	4400	0.15 M CpH in H ₂ O	21.4
H ₂ O + 4.86 M LiCl	10800	0.007 M CpH in H ₂ O	22.5
H ₂ O + 4.86 M (NH ₄) ₃ CCl	4300		
β-cyclodextrin (10mM)	10900		
α-cyclodextrin (10mM)	2610		

V- Développement chimique

c- Choix des solvants

Stabilité BuLi dans différents solvants

Solvent	Temperature (BuLi)	t 1/2
Diethyl ether	5° C	6 d
	35° C	31 h
Di-isopropyl-ether	25° C	18 d
Diglyme	25° C	10 min
THF	0° C	23.5 h
	-30° C	5 d

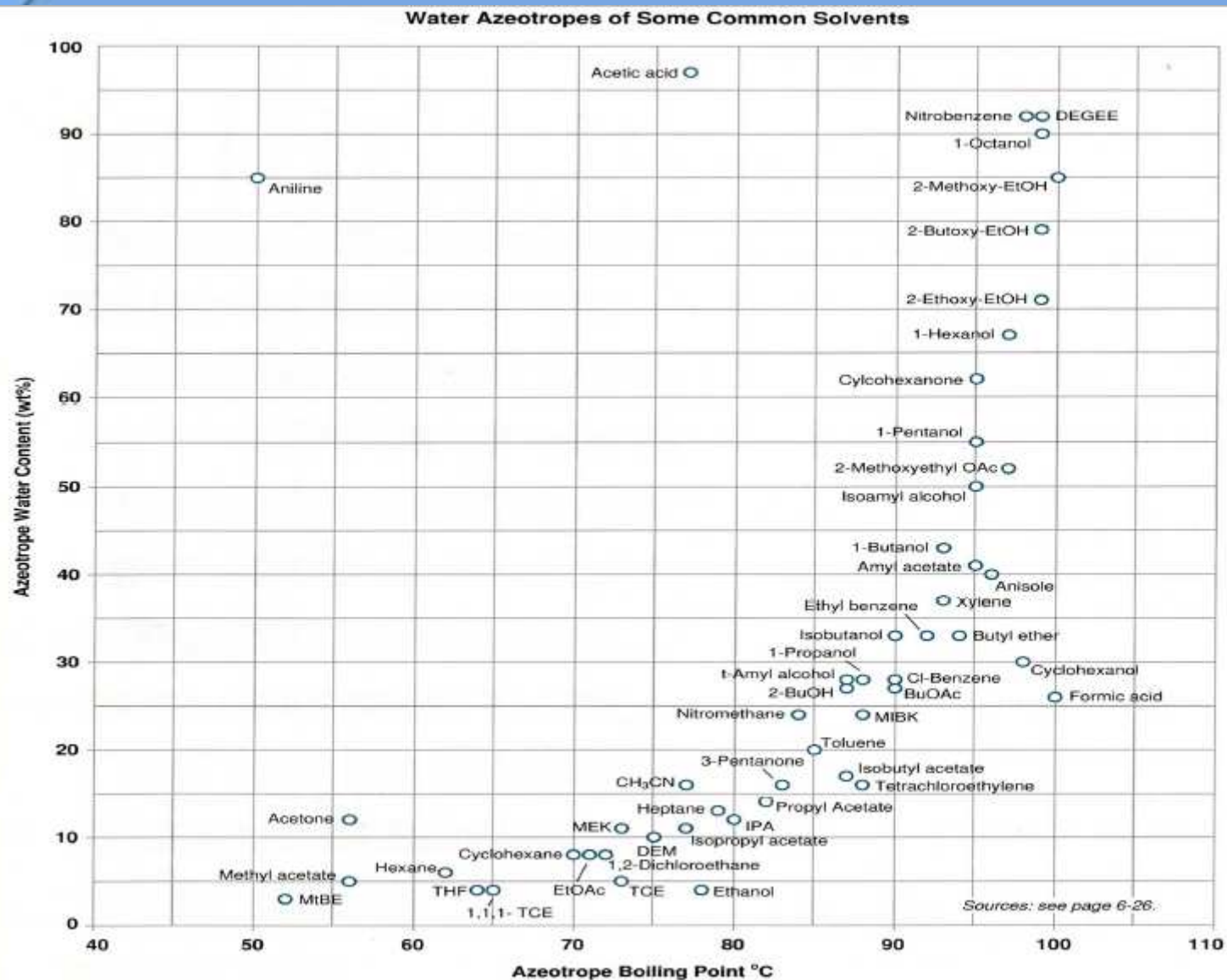
Le pH peut aussi jouer un rôle...

Table V: pH Vs Half life of SBH

pH	NaBH ₄ Half life
4.0	0.0037 sec.
5.0	0.037 sec
5.5	0.12 sec
6.0	0.37 sec
7.0	3.7 sec.
8.0	36.8 sec.
9.0	6.1 mins
10.0	61.4 mins
11.0	10.2 hours
12.0	4.3 days
13.0	42.6 days
14.0	426.2 days

V- Développement chimique

Direction de la Technologie



V- Développement chimique

c- Choix des solvants / sécurité

Risques liés à l'inflammabilité :

Un liquide, en soi et d'un point de vue purement physique, n'est pas inflammable. C'est le mélange des vapeurs du liquide dans l'air qui peut former un mélange gazeux inflammable. Le **point d'éclair** est donc défini comme la température la plus basse à laquelle le liquide considéré, fournit suffisamment de vapeurs pour former avec l'air ambiant, un mélange gazeux qui s'enflamme sous l'effet d'une source d'énergie calorifique telle qu'une flamme pilote, mais pas suffisamment pour que la combustion s'entretienne d'elle-même (pour ceci, il faut atteindre le point d'inflammation).

Le **point d'inflammation** est la température la plus basse à laquelle un liquide émet suffisamment de vapeurs pour former avec l'air ambiant un mélange inflammable dont la combustion une fois débutée puisse s'entretenir d'elle-même après retrait de la source d'allumage. Il est supérieur au point d'éclair de quelques degrés. Entre le point d'éclair et le point d'inflammation, les vapeurs s'enflamment mais ne peuvent continuer à brûler sans apport extérieur d'énergie.

T° auto inflammation : Si l'inflammation ne nécessite pas de flamme pilote, on parle alors d'auto-inflammation.

c- Choix des solvants : sécurité

Limites d'inflammabilité (ou d'explosivité) : **LIE, LES**

Les limites d'explosivité d'un gaz ou d'une vapeur combustible sont les concentrations limites du gaz (dans l'air) qui permettent que celui-ci s'enflamme et explose.

L'intervalle d'explosivité est caractérisé par la limite inférieure d'explosivité (LIE) et la limite supérieure d'explosivité (LSE).

Sous la LIE le mélange est trop pauvre en combustible pour amorcer une réaction. Au-dessus de la LSE c'est le comburant qui manque.

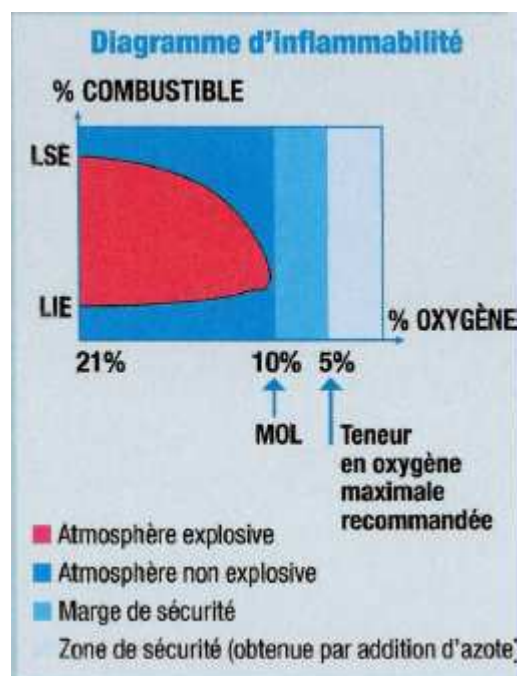
➤ Les méthodes utilisées pour contrôler la concentration incluent l'emploi de gaz neutres comme l'azote ou l'argon : INERTAGE.

Quelques chiffres (Les concentrations sont données en pourcentage du volume dans l'air).

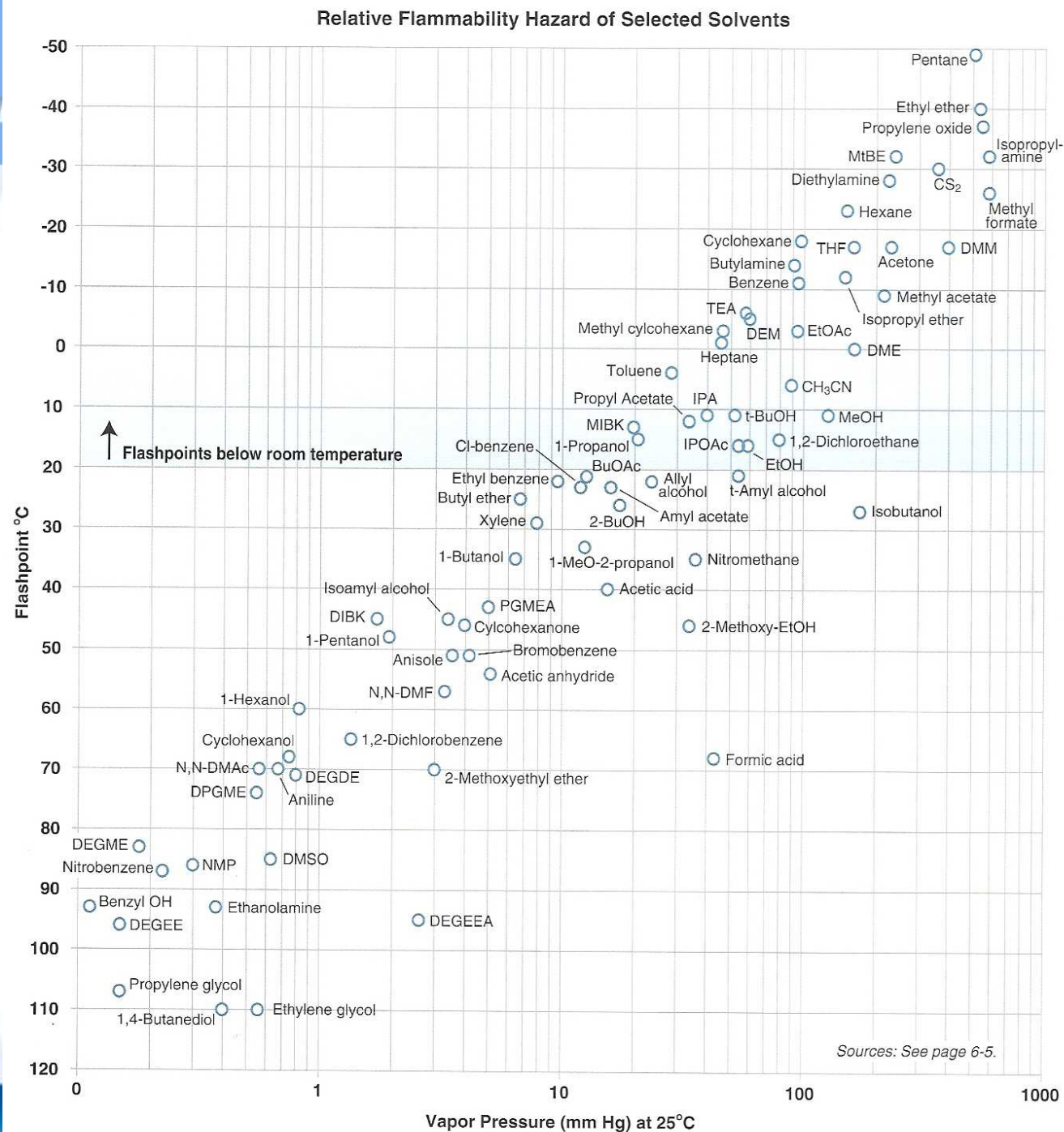
Substance	LIE	LSE
Acétone	3%	13%
Acétylène	2.5%	82%
Benzène	1.2%	7.8%
Butane	1.8%	8.4%
Éthanol	3%	19%
Éthylbenzène	1.0%	7.1%
Éthylène	2.7%	36%
Diéthyléther	1.9%	36%
Diesel	0.6%	7.5%
Gazole	1.4%	7.6%
Gaz naturel	5%	15%
Hexane	1.1%	7.5%

Substance	LIE	LSE
Heptane	1.05%	6.7%
Hydrogène	4.1%	74.8%
Sulfure d'hydrogène	4.3%	46%
Kérosène	0.6%	4.9%
Méthane	5.0%	15%
Octane	1%	7%
Pentane	1.5%	7.8%
Propane	2.1%	9.5%
Propylène	2.0%	11.1%
Styrène	1.1%	6.1%
Toluène	1.2%	7.1%
Xylène	1.0%	7.0%

c- Choix des solvants : sécurité



MOL (maximum oxygen limit) : teneur maximum en oxygène en-dessous de laquelle il n'y a pas de risque d'explosion. Pour des raisons de sécurité, l'inertage doit permettre de maintenir une teneur résiduelle en oxygène inférieure de moitié à la MOL.



V- Développement chimique

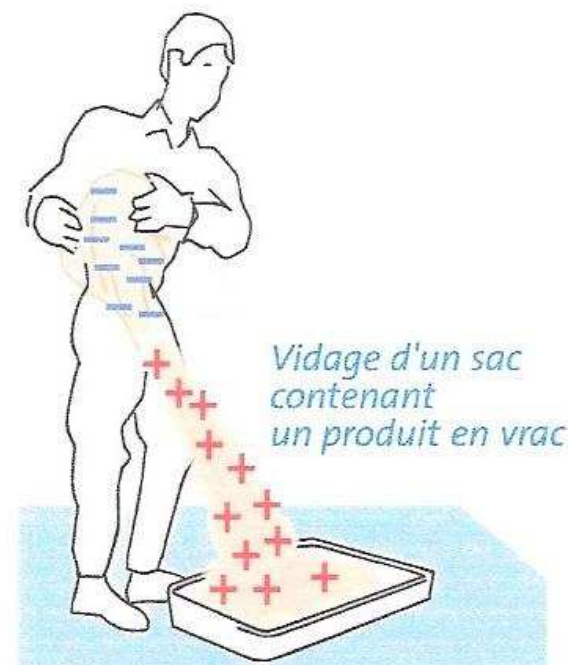
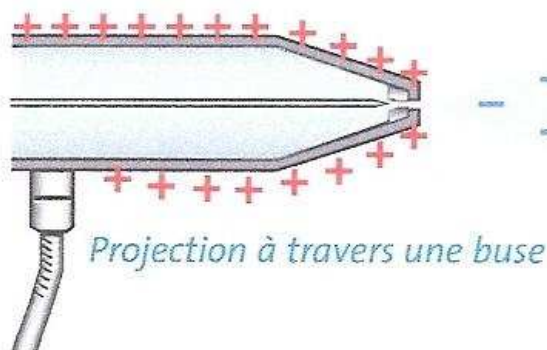
Phénomènes d'électrisation

Tout corps frotté est le siège de phénomène d'électrisation.

Pour schématiser, on peut dire que le frottement « arrache » des électrons aux deux corps en présence, plus facilement à un conducteur qu'à un isolant.

La séparation des deux corps laissera sur l'un des corps des électrons en excès et, sur l'autre, des électrons en défaut

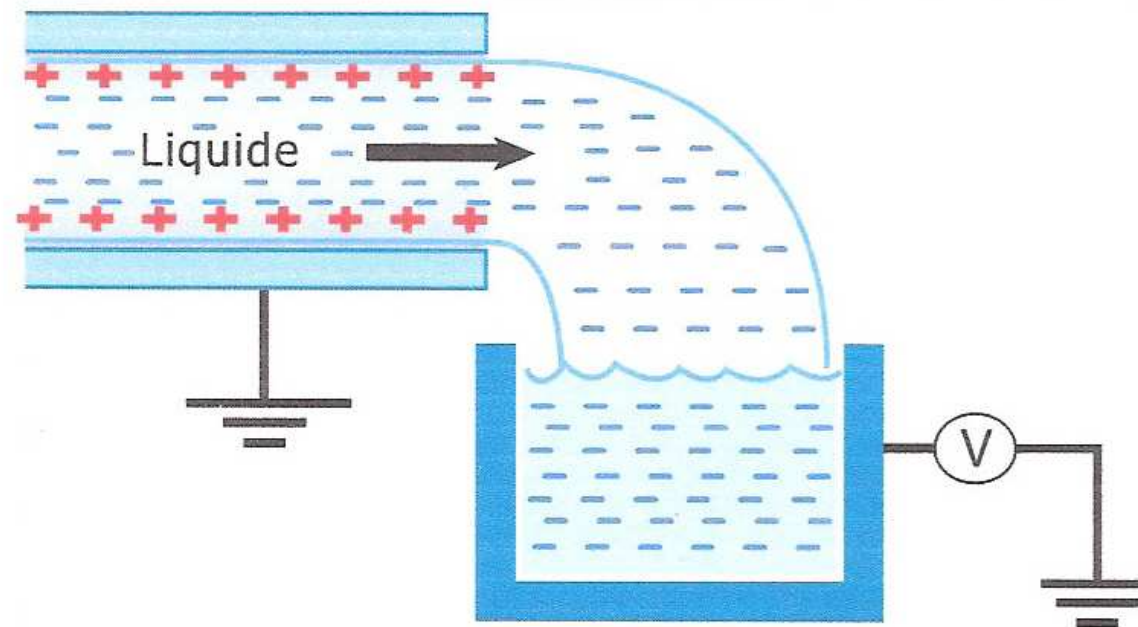
⇒ On aura deux corps électrisés.



V- Développement chimique

Électrisation par écoulement d'un liquide

Quand le fluide est en écoulement, la partie centrale du fluide est entraînée et la partie proche de la paroi ne l'est pas. Il en résulte qu'une charge électrique est transportée par le liquide qui, à son tour, charge le réservoir dans lequel il se déverse.



Quelques exemples de mesure de prévention

- Mise à la terre
- Réduction des frottements
- Shunts électriques assurant la continuité électrostatique d'une canalisation dans laquelle circule un solvant

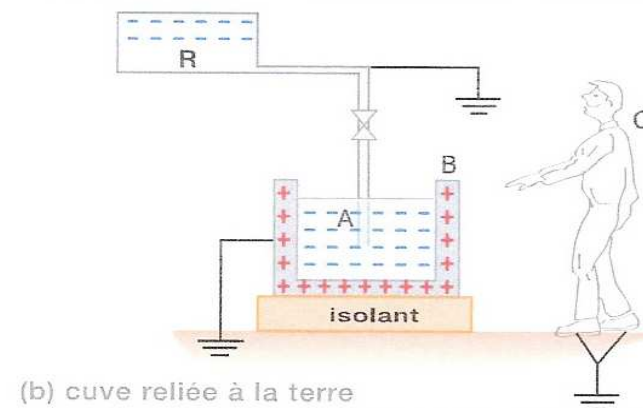
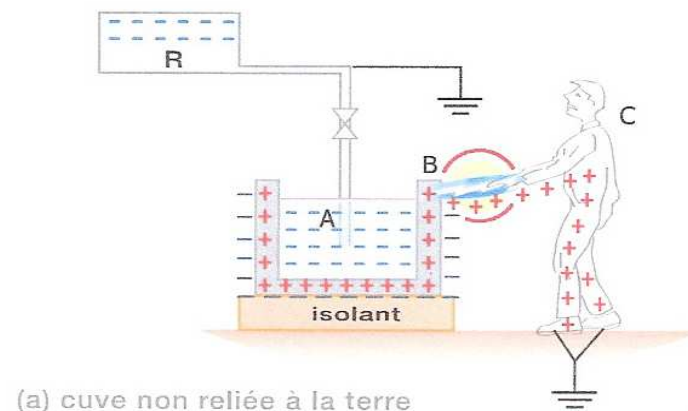
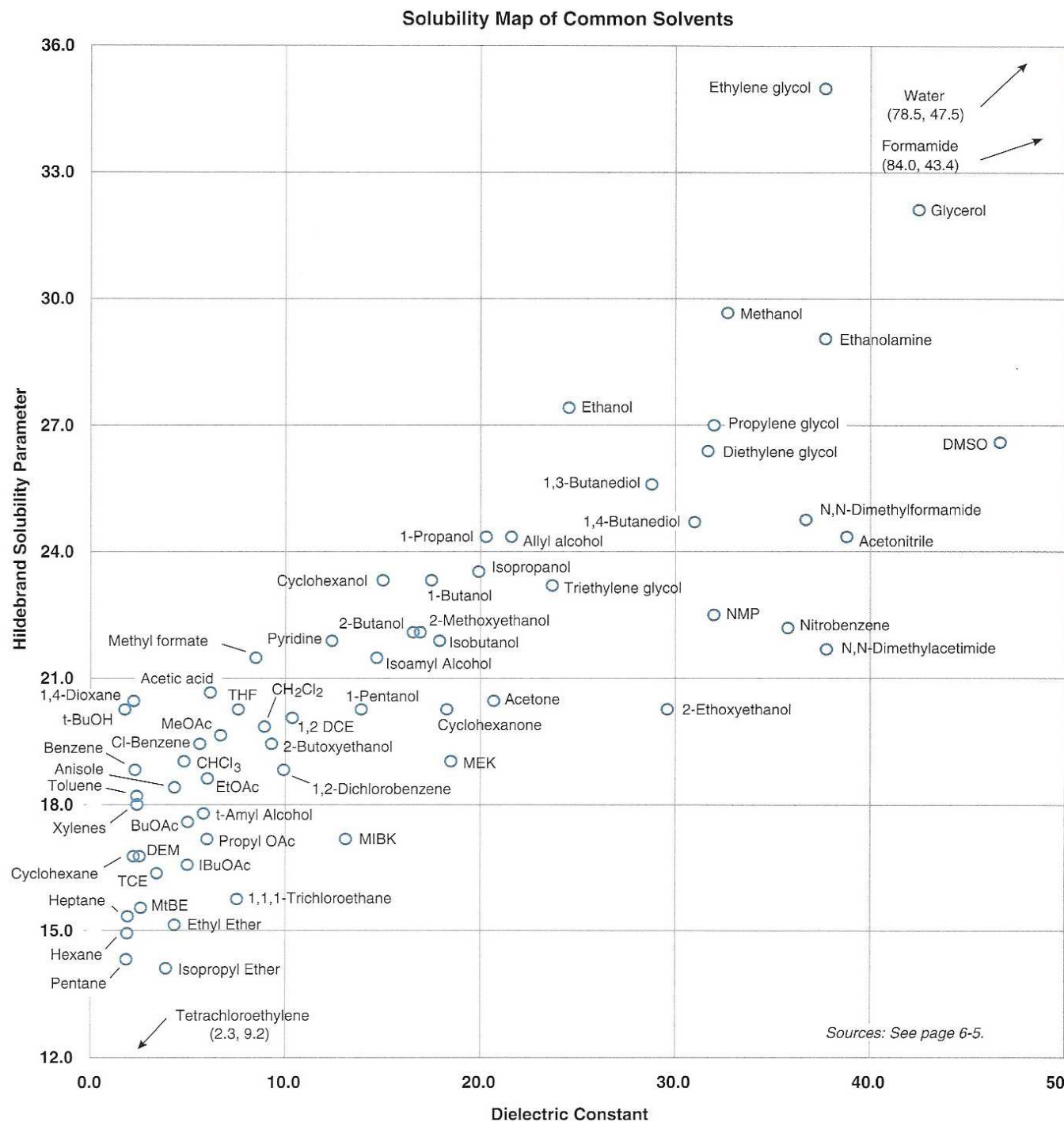


Figure 3.4 Illustration de la nécessité de mise à la terre
(a) Risque de décharge entre la cuve et l'opérateur
(b) La mise à la terre supprime le risque de décharge



V- Développement chimique

Exemples d'accidents

1991	France (49) Pharmacie	<p>Un incendie se déclare lors de l'introduction d'heptane dans un bac filtrant.</p> <p>La majeure partie de l'atelier est détruite.</p>	<p>L'analyse après accident a mis en évidence un problème de mise à la terre défectueuse (pince démontée au moment des travaux) :</p> <ul style="list-style-type: none">☑ mécanisme d'accumulation de charges rendu possible par la présence d'un collier de serrage électriquement isolé du reste de l'installation ;☑ mécanisme de décharge disruptive du type étincelle entre le collier et le tuyau d'écoulement.
1997	France (60) Chimie	<p>Une explosion suivie d'un début d'incendie se produit lors du nettoyage d'un conteneur en polyéthylène. Le nettoyage était réalisé à l'aide d'une pompe à membrane pulvérisant du toluène en circuit fermé.</p>	<p>L'électrostatique a été considérée comme la cause la plus probable à l'origine de l'accident.</p> <p>En effet, le système de nettoyage par recirculation et pulvérisation du toluène génère, par son principe même, des charges électrostatiques en quantité importante.</p>

V- Développement chimique


























c- Choix des solvants : sécurité

➤ Volatilité (tension de vapeur)

➤ Risques process:

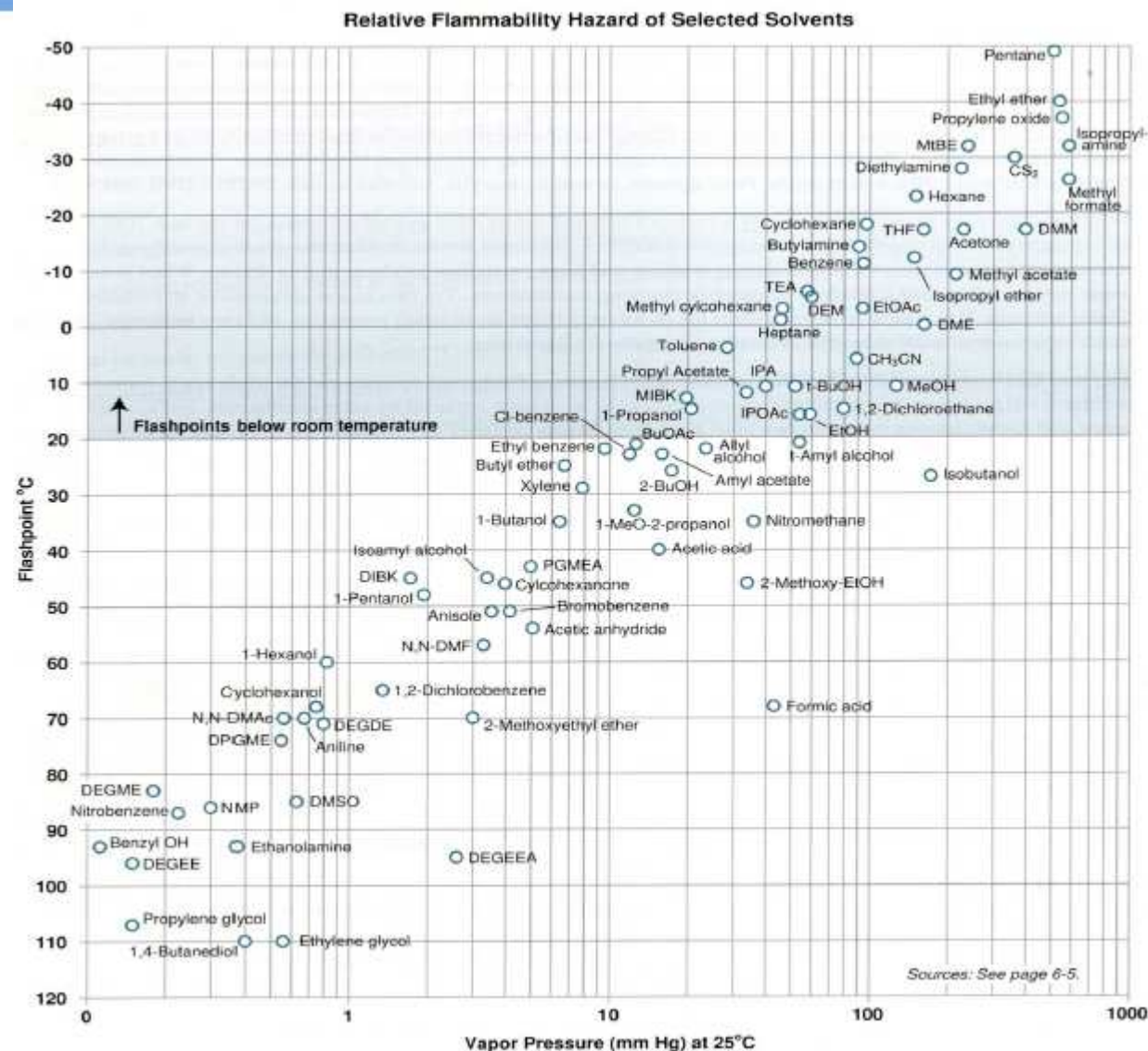
ex: formation de peroxyde (THF, éther iso)

V- Développement chimique

Common Name	Synonyms, Abbreviations	CAS#	Structure	Formula	Mol. Wt.	Density g/cm ³ (20°C)	Boiling Pt. °C	Freez. Pt. °C	Refractive Index (20°C)	Solubility in Water %w/w	Water Solub. in Solvent %w/w	Dielectric Constant (20°C)	Hildebrand Solubility Parameter	Vapor Pressure mmHg (20°C)	ΔH_{vap} cal/g-mol (at NBP)	Specific Heat cal/mol/°C	Flash Point °C	Viscosity Cp (25°C)	Characteristics
Acetic Acid	Ethanoic acid	64-19-7		C ₂ H ₄ O ₂	60.05	1.049	118	17	1.3719	M	M	6.2	20.7	15.5	5801	29.4	40	1.15	Corrosive
Acetic Anhydride	Acetyl oxide	108-24-7		C ₄ H ₆ O ₃	102.09	1.082	139	-73	1.3900	dec	dec	20.7	20.9	5.1	9846	44.6	54	0.91	Corrosive, lachrymator
Acetone	Dimethyl Ketone, 2-propanone	67-64-1		C ₃ H ₆ O	58.08	0.791	56	-94	1.3590	M	M	20.7	20.5	185	7076	23.8	-17	0.33	Flammable
Acetonitrile	Methyl cyanide	75-05-8		C ₂ H ₃ N	41.05	0.786	82	-46	1.3441	M	M	38.8	24.3	89	7134	22.1	6	0.38	Toxic, corrosive
Allyl Alcohol	2-Propen-1-ol	107-18-6		C ₃ H ₆ O	58.08	0.854	97	-129	1.4120	M	M	21.6	24.3	23.5	9550	38.6	22	1.21	Highly toxic, flamm.
Amyl Acetate	Pentyl acetate	628-63-7		C ₇ H ₁₄ O ₂	130.19	0.876	149	-71	1.4020	0.2	0.9	4.8	16.6	16.0	9764	60.4	23	43	Flammable
t-Amyl Alcohol	2-Methyl-2-butanol, t-pentyl alcohol	75-85-4		C ₅ H ₁₂ O	88.15	0.805	102	-12	1.4050	9.0		5.8	17.8	54	8233	66.4	21	3.7	Flammable, toxic
Aniline	Aminobenzene, phenylamine	62-53-3		C ₆ H ₇ N	93.13	1.022	184	-6	1.5860	3.8		6.9	22.8	0.7	11308	47.7	70	3.8	Highly toxic, suspected carcinogen
Anisole	Methoxy benzene, Methyl phenyl ether	100-66-3		C ₇ H ₈ O	108.14	0.995	154	-38	1.5160	0.1		4.3	18.4	3.5	8800	45.6	51	1.05	Irritant, hygroscopic
Benzaldehyde	Benzenecarboxaldehyde	100-52-7		C ₇ H ₆ O	106.12	1.044	178	-26	1.5450	0.003		17.9	18.8	2.0	10150	41.1	62	1.32	Suspected carcinogen, mutagen
Benzene	Benzol	71-43-2		C ₆ H ₆	78.11	0.874	80	6	1.5010	0.18	0.063	2.3	18.8	75	7332	31.8	-11	0.65	Flammable, toxic, suspected carcinogen
Benzyl Alcohol	Benzenemethanol	100-51-6		C ₇ H ₈ O	108.14	1.045	205	-15	1.5400	0.03		13.1	22.1	3.8	12068	58.4	93	0.06	Irritant, hygroscopic
Bromobenzene	Monobromobenzene, phenylbromide	108-86-1		C ₆ H ₅ Br	157.02	1.491	156	-31	1.5590	0.04		5.4	20.1	4.1	10158	36.3	51	1.1	Irritant
1,3-Butanediol	1,3-Butylene glycol	107-88-0		C ₄ H ₁₀ O ₂	90.12	1.005	207	-77	1.4400	M	M	28.8	25.6	<0.1	13969	51.6*	108	104	Irritant, hygroscopic
1,4-Butanediol	1,4-Butylene glycol	110-63-4		C ₄ H ₁₀ O ₂	90.12	1.017	230	18	1.4450	M	M	31.0	24.7	<0.1	13075	47.8	110	65	Irritant
1-Butanol	n-Butyl alcohol	71-36-3		C ₄ H ₁₀ O	74.12	0.810	118	-90	1.3990	7.45	20.5	17.5	23.3	5.5	10434	41.0	35	2.9	Flammable, toxic
2-Butanol	sec-Butyl alcohol	78-92-2		C ₄ H ₁₀ O	74.12	0.808	98	-115	1.3970	19.8	65.1	16.6	22.1	12.5	9916	40.0	26	3.7	Flammable, irritant
t-Butanol	2-Methyl-2-propanol	75-65-0		C ₄ H ₁₀ O	74.12	0.775	83	25	1.3870	M	M	1.8	20.3	52	9317	52.6	11	3.4	Flammable, irritant
2-Butoxyethanol	Butyl cellosolve, E.G. monobutyl ether	111-76-2		C ₈ H ₁₈ O ₂	118.18	0.903	171	-75	1.4190	M	M	9.3	19.4	<1	10384	55.9	60	6.4	Toxic, irritant
Butyl Acetate	n-Butyl Acetate	123-86-4		C ₈ H ₁₆ O ₂	116.16	0.882	125	-78	1.3940	0.5	1.6	5.0	17.6	8.0	8584	53.4	22	0.73	Flammable, irritant
Butylamine	1-Butanamine, MNBA	109-73-9		C ₄ H ₁₁ N	73.14	0.740	78	-49	1.4010	100		4.9	17.9	92	7600	28.3	-14	0.68	Flammable, corrosive
Butyl Ether	Dibutyl ether	142-96-1		C ₈ H ₁₈ O	130.23	0.764	142	-98	1.3988	0.03		3.1	14.6	6.7	8724	48.8	25	0.65	Flammable, irritant
Chlorobenzene	Monochlorobenzene, Dowtherm E	108-90-7		C ₆ H ₅ Cl	112.56	1.107	132	-45	1.5240	0.049	0.003	5.6	19.4	12.0	8814	35.0	23	0.8	Flammable, toxic
Chloroform	Trichloromethane	67-66-3		CHCl ₃	119.38	1.492	61	-63	1.4460	0.82	0.2	4.8	19.0	160	7021	27.4	none	0.57	Suspected carcinogen
Cyclohexane	Hexamethylene	110-82-7		C ₆ H ₁₂	84.16	0.779	81	6	1.4260	0.0055	0.01	2.2	16.8	77	7140	37.0	-18	0.98	Flammable, toxic

V- Développement chimique

Direction de la Technologie



c- Choix des solvants : toxicité

Cancérogènes (C) : substances et préparations qui, par inhalation, ingestion ou pénétration cutanée, peuvent provoquer un cancer ou en augmenter la fréquence.

Mutagènes (M) : substances et préparations qui, par inhalation, ingestion ou pénétration cutanée, peuvent produire des défauts génétiques héréditaires ou en augmenter la fréquence.

Toxiques pour la reproduction (R) : substances et préparations qui, par inhalation, ingestion ou pénétration cutanée, peuvent produire ou augmenter la fréquence d'effets nocifs non héréditaires dans la progéniture ou porter atteinte aux fonctions ou capacités reproductives.



⇒ **La substitution est un axe prioritaire en matière de prévention des risques professionnels.**

⇒ **Lorsque la substitution est techniquement impossible, mise en œuvre des mesures de prévention organisationnelles et techniques adaptées (système clos, moyens de protection collective et/ou individuelle), afin que l'exposition soit réduite au minimum.**

⇒ **Classification concerne aussi les réactifs et intermédiaires**

Différents degrés :

■ **Les CMR suspectés**, mais pour lesquels les preuves sont insuffisantes (catégorie 3 selon l'art. R.231-51 du code du travail), sont des agents chimiques dangereux :



- R40 > Effet cancérogène suspecté - preuves insuffisantes
- R68 > Possibilité d'effets irréversibles
- R62 > Risque possible d'altération de la fertilité
- R63 > Risque possible pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant

■ **Les CMR avérés** (catégorie 1 ou 2 selon l'art. R.231-51 du code du travail)



- R45 > Peut provoquer le cancer
- R49 > Peut provoquer le cancer par inhalation
- R46 > Peut provoquer des altérations génétiques héréditaires
- R60 > Peut altérer la fertilité
- R61 > Risque pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant

c- Choix des solvants : sécurité

Solvents limited for pharmaceutical use

CLASS 1 - Solvents to be avoided (known or suspected carcinogens)		
Benzene	1,2-Dichloroethane	Carbon tetrachloride
1,1-Dichloroethane	1,1,1-Trichloroethane	

2A



CLASS 2 - Solvents to be limited (neurotoxins or teratogens)		
Acetonitrile	1,4-Dioxane	Nitromethane
Chlorobenzene	2-Ethoxyethanol	Pyridine
Chloroform	Ethylene glycol	Sulfolane
Cyclohexane	Formamide	Tetralin
1,2-Dichloroethane	Hexane	Toluene
Dichloromethane	Methanol	1,1,2-Trichloroethene
1,2-Dimethoxyethane	2-Methoxyethanol	Xylene
N,N-Dimethylacetamide	Methylbutyl ketone	
N,N-Dimethylformamide	Methylcyclohexane	

2B



CLASS 3 - Solvents considered to have low toxic potential at normal pharmaceutical levels		
Acetic Acid	Ethyl ether	Methyl-t-butyl ether
Acetone	Ethyl Formate	Methylethyl ketone
Anisole	Formic Acid	Methylisobutyl ketone
1-Butanol	Heptane	Pentane
2-Butanol	Isobutanol	1-Pentanol
Cumene	Isobutyl acetate	2-Pentanol
Dimethylsulfoxide	Isopropyl acetate	3-Pentanol
Ethanol	Methyl acetate	Tetrahydrofuran
Ethyl acetate	3-Methyl-1-butanol	

✓ Guideline Q3C - Concept de la PDE (Permitted Daily Exposure)

◆ Class 1 (« unacceptable toxicity »)

- ▶ Carcinogènes connus ou supposés ; toxiques environnementaux majeurs (ex: Carbon tetrachloride; Benzene, 1,2 dichloro ethane, ...)
- ▶ à éliminer ou PDE définie ou à traiter comme les impuretés genotox

◆ Class 2A (« less toxic »):

- ▶ solvants démontrés comme carcinogènes chez l'animal avec mécanisme non genotoxique, teratogènes ou neurotoxines,
- ▶ ou solvants “suspectés de toxicité significative mais réversible”
- ▶ PDE définie ou à calculer (ex : acetonitrile, dioxane, toluène...)

◆ Class 2B (not toxic): $PDE \geq 50\text{mg/j}$



PDE: potential daily exposure

c- Choix des solvants : environnement

- Incinération : chaleur de combustion, émissions à l'incinération (HCl, dioxine, etc...)
- Recyclage
- Biodégradabilité
- COV (Composé Organique Volatile): Certains COV présentent des risques pour la santé. D'autres, en se dégradant dans l'atmosphère, contribuent à perturber des équilibres chimiques. Ces perturbations peuvent avoir pour conséquence la formation ou l'accumulation dans l'environnement de composés nocifs pour les espèces animales et végétales (ex : formation d'ozone dans la basse atmosphère). Pour limiter ces impacts, les émissions de COV doivent être réduites.

Quelques COV bien connus:

le butane, le propane, l'éthanol (alcool à 90°), l'acétone, les solvants dans les peintures, les solvants dans les encres...

<http://www.ademe.fr/>

- Bp : tension de vapeur, odeur (seuil)
- Solubilité dans l'eau
- Toxicité

V- Développement chimique

d- Choix des réactifs

- Disponibilité, coût
- Stabilité : stockage, conditions de réaction
- Sécurité et facilité de mise en œuvre
- Sous produits qu'ils peuvent générer
- Toxicité
- Disponibilité matériel (ex : hydrogénation)
- Réglementation : classement SEVESO, CMR

d- Choix des réactifs : sécurité

Le **phosgène** est un gaz très toxique à température ambiante, qui appartient à la classe des agents suffocants, comme le dichlore, le sulfure d'hydrogène ou le dibrome. Le phosgène fut synthétisé par le chimiste **John Davy** (1790-1868) en 1812. Ce gaz fut employé comme arme la première fois par l'armée française durant la Première Guerre mondiale, sous la direction du chimiste Victor Grignard en 1915. Plus tard, les Allemands, sous la direction de Fritz Haber, y ajoutèrent de petites quantités de dichlore afin d'en augmenter la toxicité à long terme. Le phosgène fut ainsi le responsable de la mort de plus de 100 000 gazés pendant la Première Guerre mondiale.

Utilisation

Malgré sa dangerosité, le phosgène est couramment utilisé dans l'industrie chimique en raison de ses autres propriétés. Les réactions sont généralement bien connues et bien maîtrisées, et des mesures de sécurité très strictes sont adoptées. Le phosgène est majoritairement employé dans la production de polymères, dont les polyuréthanes et les polycarbonates. Il est aussi utilisé pour produire des isocyanates et des **chlorures d'acyle** destinés aux industries pharmaceutique, de détergents et de pesticides.

Au laboratoire, le phosgène gazeux peut être remplacé par le diphosgène (liquide) ou le triphosgène (cristallin).

Seuils d'effets létaux

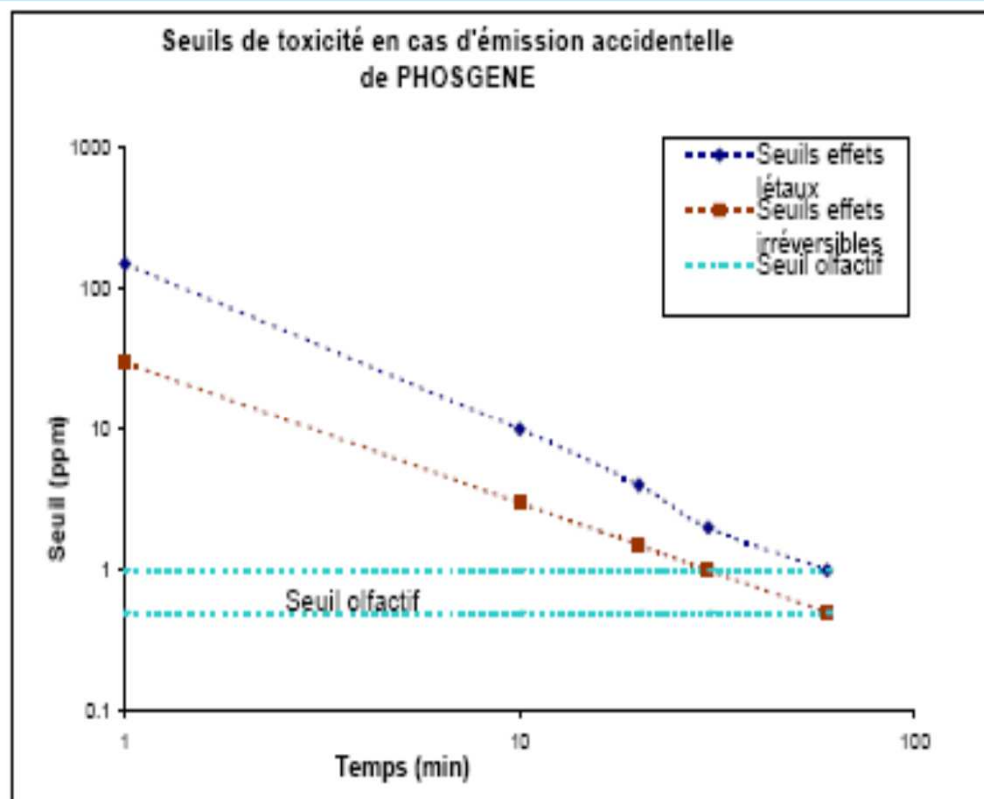
TEMPS (min)	CONCENTRATION	
	mg/m ³	ppm
1	607,5	150
10	40,5	10
20	16	4
30	8	2
60	4	1

Seuils d'effets irréversibles

TEMPS (min)	CONCENTRATION	
	mg/m ³	ppm
1	121,5	30
10	12	3
20	6	1,5
30	4	1
60	2	0,5

V- Développement chimique

Direction de la Technologie



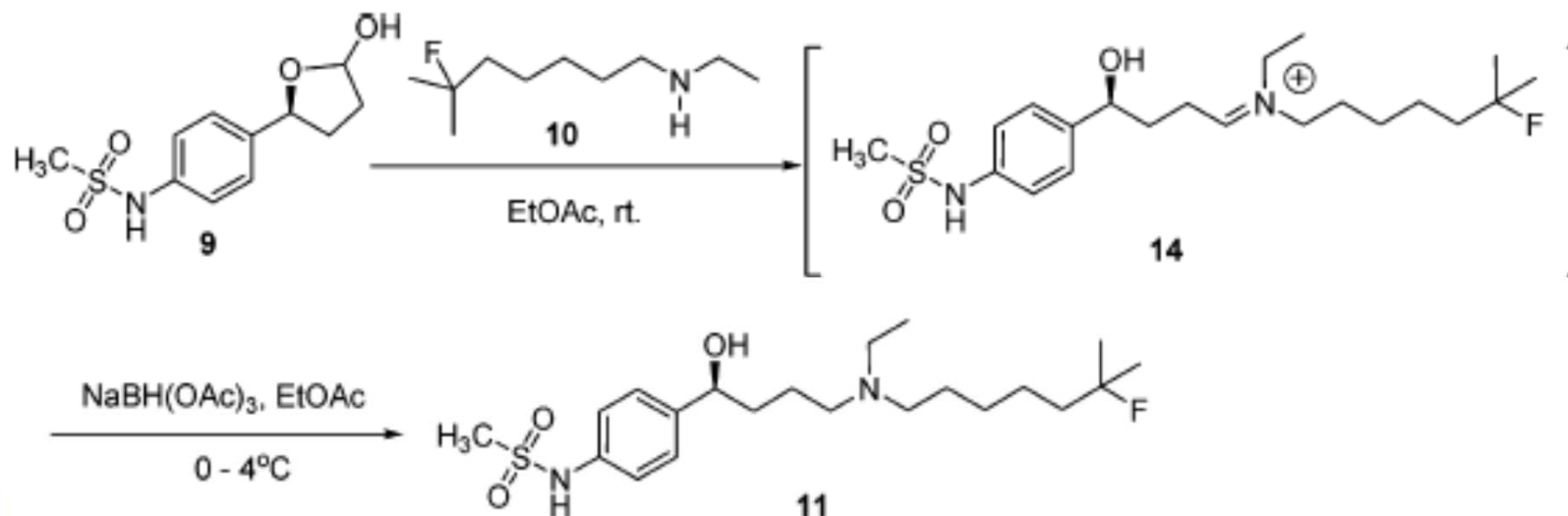
- ⇒ Même si le di et tri phosgène sont plus facilement manipulables, l'utilisation de dérivés du phosgène reste problématique.
- ⇒ La réaction de décomposition peut être exécutée dans divers dissolvants, y compris THF, toluène, et dichlorométhane

d- Choix des réactifs

Ex. Chemistry Development of a Convergent Route to Trecetilide Hemi-Fumarate (atrial arrhythmia

Sonja S. Mackey, Haifeng Wu, Michael E. Matison, and Michael Goble

Org. Process Res. Dev., **2005**, 9 (2), 174-178



Différentes possibilités:

Pt/c ou Pd/c/H₂ => non étudiée, pour cause de non disponibilité matériels

NaBH₃CN => problèmes de toxicité

NaBH(OAc)₃ => retenu ! Produit purifié par extraction à pH contrôlé

V- Développement chimique

Couple solvant/réactif :

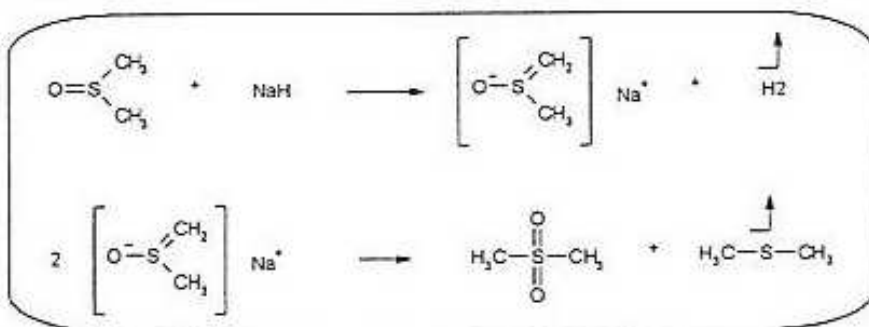
Bien connaître le procédé, vérifier s'il existe des incompatibilités connues entre les différents réactifs, solvants.

⇒ Être méfiant car de nombreuses « conditions classiques de réactions » décrites à l'échelle du labo peuvent présenter des dangers lors d'une utilisation à grande échelle.

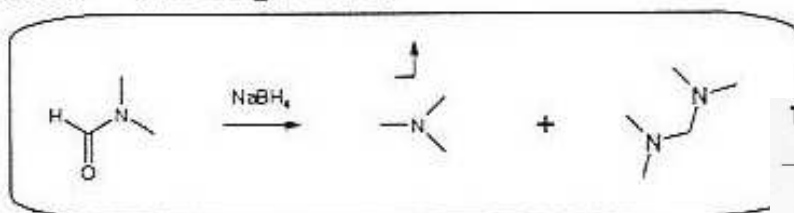
V- Développement chimique

Couple solvant/réactif

- NaH/ DMSO



- NaH / DMF - NaBH₄ / DMF



Lithium Topics, June 2000, *Chemetall* ; *JOC*, 1993, 5005
Cergy 2007

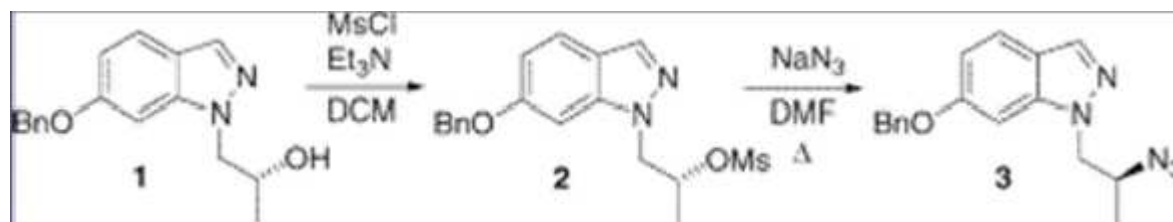
Table 3: Calorimetric results

Solvent	LiH						NaH					
	First exotherm			Second exotherm			First exotherm			Second exotherm		
	T _{onset} °C	Q U/g	Q kJ/mol ²¹	T _{onset} °C	Q U/g	Q kJ/mol ²¹	T _{onset} °C	Q U/g	Q kJ/mol ²¹	T _{onset} °C	Q U/g	Q kJ/mol ²¹
THF	stable ≥ 220 °C						stable ≥ 220 °C					
DME	stable ≥ 240 °C						stable ≥ 220 °C					
DMF	150	60	12	205	150	30	70	310	72	185	1155	125 ¹¹
DMPU	160	305	50	./.	./.	./.	80	440	35	165	170	18 ²¹
NMP	stable						stable					
HMPA	145	160	14 ¹¹				100	60	13			
DMSO	65	1295	54 ¹¹				70	120	4 ¹¹	110	1132	29 ¹¹

¹¹ rupture disk broke → heat release unreliable; ²¹ per mol hydride; ³¹ exothermic event not finished until end of experiment

V- Développement chimique

Couple solvant/réactif



Diazomethane explosion, R. E. Conrow and W. D. Dean
OPRD, ASAP Article
Published on Web 21/08/2008

Solvants usuels : principales incompatibilités

Les mélanges ci-dessous peuvent conduire à un incendie, une explosion et/ou l'émission de produits toxiques. Cependant, certains sont réalisables dans des conditions contrôlées.

Nom, Synonymes, CAS

Principales incompatibilités

Notes

acétate d'éthyle 141-78-6	agents oxydants forts (nitrates, perchlorates, peroxydes), acides forts (H_2SO_4 , oléum, $ClSO_3H$), bases fortes, $tBuOK$, $LiAlH_4$	- stable dans les conditions normales d'emploi - matériaux incompatibles : certains plastiques et caoutchoucs
acétone 2-propanone 67-64-1	agents oxydants forts (F_2O_2 , BrF_3 , Br_2 , CrO_3 , CrO_2Cl_2 , HNO_3 , H_2O_2 , O_3 , $ONOCIO_2$, $ONCl$, acide permonosulfurique), agents réducteurs forts (phosphore, chlorure d'étain (II), hydrures métalliques), mélanges ($KOH+CHCl_3$ ou $CHBr_3$, $HNO_3+H_2SO_4$), hexachloromélatamine, trichloromélatamine, $tBuOK$, bases ($NaOH$), SCl_2 , 2-méthyl-1,3-butadiène, acide peroétique, perchlorate de thiotriazyle	- stable dans les conditions normales d'emploi - matériaux incompatibles : certains plastiques et caoutchoucs
acétonitrile cyanure de méthyle 75-05-8	agents oxydants forts (hypochlorites, nitrates, peroxydes, perchlorates de Fe (III) ou de lanthanide, N_2O_4), acides forts (HCl , $ClSO_3H$, H_2SO_4 , oléum), composés N-fluorés, agents réducteurs (hydrures métalliques, chlorure d'étain), bases fortes ($NaOH$, KOH), mélanges (diphénylsulfoxyde+trichlorosilane, F_2+ClF), HNO_3 fumant, $HClO_4$, agents de nitration (2-cyano-2-propylnitrate)	- stable dans les conditions normales d'emploi - matériaux incompatibles : certains plastiques, élastomères, caoutchoucs, revêtements synthétiques
chloroforme trichlorométhane 67-66-3	poudres métalliques (Al, Mg), mélanges (éthanol+ K_2S , acétone+ KOH ou $Ca(OH)_2$, méthanol+ K_2S ou Na ou $NaOH$ ou $NaOMe$), métaux alcalins (Na, Li, K, alliage Na-K), agents oxydants forts (acide chromique ou chromates), disilane, triisopropylphosphine, bis(diméthylamino)diméthylstannane, $tBuOK$, F_2 , N_2O_4 , CH_3NO_2	- stable dans les conditions normales d'emploi - matériaux incompatibles : certains plastiques, gommes, revêtements synthétiques
cyclohexane 110-82-7	peroxydes organiques, nitrates, perchlorates, N_2O_4	- stable dans les conditions normales d'emploi - matériaux incompatibles : matières plastiques ! attention aux charges électrostatiques
dichlorométhane chlorure de méthylène 75-09-2	mélanges ($DMSO+HClO_4$), métaux alcalins (Na, Li, K, alliage Na-K), N_2O_4 , N_2O_5 , HNO_3 , $tBuOK$, Al poudre, $AlBr_3$, NaN_3 , N-méthyl-N-nitroso-urée, CH_3OH , amines, azides d'ammonium quaternaires	- stable dans les conditions normales d'emploi - matériaux incompatibles : pas d'information
diéthyléther oxyde de diéthyle éthoxyéthane éther éthylique 60-29-7	agents oxydants forts (CrO_3 , CrO_2Cl_2 , H_2O_2 , I_2O_5 , K_2O_2 , Na_2O_2 , HNO_3 , FNO_3 , O_3 , $HClO_4$ et perchlorates, acide permanganique, acide peroxodisulfurique), composés halogénés (Cl_2 , Br_2 , BrN_3), mélanges ($H_2SO_4+HNO_3$), composés interhalogénés (BrF_3 , BrF_5 , ClF_3 , IF_7), soufre et composés soufrés (SO_2Cl_2 , perchlorate de thiotriazyle), $MeLi$, acide peroétique, $B(N_3)_3$, nitrate d'uranyle, air liquide	- peroxydation à l'air et à la lumière - matériaux incompatibles : plastiques (époxy, polyesters, polyéthylène de haut poids moléculaire, PVC, ester vinylique), élastomères, revêtements synthétiques ! attention aux charges électrostatiques
diméthylformamide DMF 68-12-2	agents oxydants forts (Br_2 , Cl_2 , CrO_3 , nitrates, permanganates, chromates), composés halogénés (1,2,3,4,5,6-hexachlorocyclohexane, CCl_4 , hexachlorobenzène), composés cyano (bisphényldiisocyanate de méthylène, diisocyanate de méthylène), mélange (LiN_3 +nitrate d'alkyle), 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine, allyl trifluoromethanesulfonates, Et_3Al , NaH , $NaBH_4$, Na , $SOCl_2$, P_2O_5 , P_4O_{10} , N_2O_5	- stable dans les conditions normales d'emploi - matériaux incompatibles : nombreux caoutchoucs et matières plastiques
diméthylsulfoxyde DMSO 67-68-5	agents oxydants forts (HNO_3 , $HClO_4$, perchlorates métalliques, $KMnO_4$), acides (CF_3CO_2H , H_2SO_4 , HIO_4), anhydride d'acide (anhydride trifluoroacétique), bases fortes ($tBuOK$, isopropoxyde de sodium), mélanges ($CH_2Cl_2+HClO_4$, $Cu+CCl_3CO_2H$, chlorure de cyanuryle+ CH_3COCl ou chlorure de benzènesulfonyle, chlorure de cyanuryle+ $HCHO$ ou PCl_5 ou $POCl_3$), $SiCl_4$, SO_2Cl_2 , $SOCl_2$, N_2O_4 , NaH , Na , K , $Fe(NO_3)_3$, PCl_5 , $POCl_3$, B_2H_6 , IF_5 , P_2O_5 , SO_3 , AgF_2 , disothiocyanate de carbonyle, hexachlorocyclotriphosphazine, allyl trifluoromethanesulfonates, CH_3Br , 4(4'-bromobenzoyl)acétanilide, chlorures d'acyle	- stable dans les conditions normales d'emploi - matériaux incompatibles : caoutchouc et certaines matières plastiques
1,4-dioxanne 123-91-1	agents oxydants forts ($AgClO_4$), HNO_3 , $HClO_4$, mélanges (nickel de Raney+ H_2 catalytique), SO_3 , décaborane, triéthynylaluminium, tétrafluorobromate de barium, tétrafluorobromate d'argent	- peroxydation avec l'humidité, l'air et la lumière - matériaux incompatibles : plastiques (polyesters, polyéthylène de haut poids moléculaire, PVC), élastomères ! attention aux charges électrostatiques

V- Développement chimique

Direction de la Technologie

éthanol alcool éthylique 64-17-5	agents oxydants forts (BrF_3 , $\text{Ca}(\text{OCl})_2$, CrO_3 , oxydes de chlore, perchlorates, HNO_3 , permanganates, CrO_2Cl_2 , F_2O_2 , FNO_3 , H_2O_2 , IF_7 , HClO_4 , acide permanganique, acide peroxodisulfurique, KO_2 , RuO_4 , peroxydes, hexafluorure d'uranium), mélanges (oxyde d'argent+ammoniaque, $\text{Ag}+\text{HNO}_3$, $\text{CH}_2\text{Cl}_2+\text{H}_2\text{SO}_4$), métaux (Pt, Na, K, Al, Mg), $\text{Hg}(\text{NO}_3)_2$, AgNO_3 , $(\text{FSO}_2)_2\text{O}$, P_2O_3 , tBuOK , acides, anhydrides d'acide, chlorure et bromure d'acide, tétrachlorosilane	<ul style="list-style-type: none"> - stable dans les conditions normales d'emploi - matériaux incompatibles : certaines matières plastiques
heptane 142-82-5	peroxydes, nitrates, perchlorates, chromates et dichromates	<ul style="list-style-type: none"> - stable dans les conditions normales d'emploi - matériaux incompatibles : certains caoutchoucs ou matières plastiques ! attention aux charges électrostatiques
hexane 110-54-3	peroxydes, nitrates, perchlorates, Cl_2 , F_2 , N_2O_4	<ul style="list-style-type: none"> - stable dans les conditions normales d'emploi - matériaux incompatibles : certains plastiques, caoutchoucs, revêtements synthétiques, polystyrène ! attention aux charges électrostatiques
méthanol alcool méthylique 67-56-1	agents oxydants forts (Cl_2 , Br_2 , CrO_3 , HNO_3 , perchlorates, NaOCl , H_2O_2 , peroxydes), acides minéraux (H_2SO_4), poudres métalliques (Al, Mg), mélanges (CCl_4 +métaux (Al, Mg, Zn), CHCl_3 +Na ou NaOH, H_2 +Ni de Raney), métaux alcalins (Na, K), acides organiques, anhydrides d'acide, chlorures d'acide, bromure d'acétyle, CH_2Cl_2 , solutions d'alkylaluminium, hydruure de béryllium, chlorure cyanurique, isocyanates, P_4O_6 , Et_2Zn , BCl_3 , tBuOK	<ul style="list-style-type: none"> - stable dans les conditions normales d'emploi - matériaux incompatibles : certains plastiques (ABS, polyester isophthalique, époxy), élastomère, certains revêtements synthétiques
pentane 109-66-0	agents oxydants forts (peroxydes, perchlorates), composés halogénés (Cl_2 , Br_2 , F_2)	<ul style="list-style-type: none"> - stable dans les conditions normales d'emploi - matériaux incompatibles : polypropylène, acrylonitrile butadiène styrène (ABS), polyuréthane, polyéthylène haute densité (HDPE), plus faiblement chlorure de polyvinyle, polyacétals, polyester ! attention aux charges électrostatiques
pyridine 110-86-1	agents oxydants forts (BrF_3 , CrO_3 , F_3COF , F_2 , N_2O_4 , KMnO_4 , peroxyacides, HClO_4 , AgClO_4), mélanges (formamide+ I_2 + SO_3), acides forts (ClSO_3H , HNO_3 , H_2SO_4 , oléum), anhydride maléique, β -propiolactone	<ul style="list-style-type: none"> - stable dans les conditions normales d'emploi - matériaux incompatibles : plastiques (CPVC, PVC, nylon 89, nylon 11, éthylène chlorotrifluoro éthylène, fluorure de polyvinylidène, polyuréthane, polybutylène téréphtalate, polyéthylène téréphtalate, polyméthacrylate, polysulfone, thermoset polyesters, polystyrène, éthylène vinylacétate), élastomères (caoutchouc nitrile, néoprène, Viton A, chloroprène, styrène-butadiène, isoprène, caoutchouc naturel, chlorosulfonylepolyéthylène, polyéthylène basse densité, caoutchouc silicone), revêtements synthétiques
tétrahydrofurane 109-99-9	agents oxydants forts, mélange (2-aminophénol+ KO_2 , O_2 gaz+base forte), réducteurs (BH_3 , CaH_2 , hydruure de diisobutylaluminium, LiAlH_4 , NaAlH_4), métaux halogénés (HfCl_4 , TiCl_4 , ZrCl_4), Br_2 , alcalins, SOCl_2	<ul style="list-style-type: none"> - peroxydation à l'air et à la lumière - stable si stabilisé - matériaux incompatibles : plastiques, caoutchoucs, revêtements synthétiques ! attention aux charges électrostatiques
toluène méthylbenzène 108-88-3	oxydants (BrF_3 , HNO_3 , N_2O_4 , $\text{C}(\text{NO}_2)_4$, hexafluorure d'uranium), acides forts (H_2SO_4), mélanges (HNO_3 + H_2SO_4), AgClO_4 , SCl_2	<ul style="list-style-type: none"> - stable dans les conditions normales d'emploi - matériaux incompatibles : certains caoutchoucs et matières plastiques (caoutchouc naturel, butyle, nitrile, polychloroprène, polyéthylène) ! attention aux charges électrostatiques

Sources : Base de données ChemInfo, 2006 ; Bretherick's handbook of reactive hazards, 6th Edition, B - H, 1999 ; ED697, Réactions chimiques dangereuses, INRS, 2003 ; Fiches pratiques de sécurité des produits chimiques au laboratoire, Dunod, 2001 ; 100 nouvelles fiches Sécurité des produits chimiques au laboratoire, Dunod, 2004 ; Fiches toxicologiques, INRS

Avertissement : L'Unité de Prévention du Risque Chimique ne peut en aucun cas être tenue pour responsable des conséquences éventuelles d'une utilisation inadaptée de ces informations.

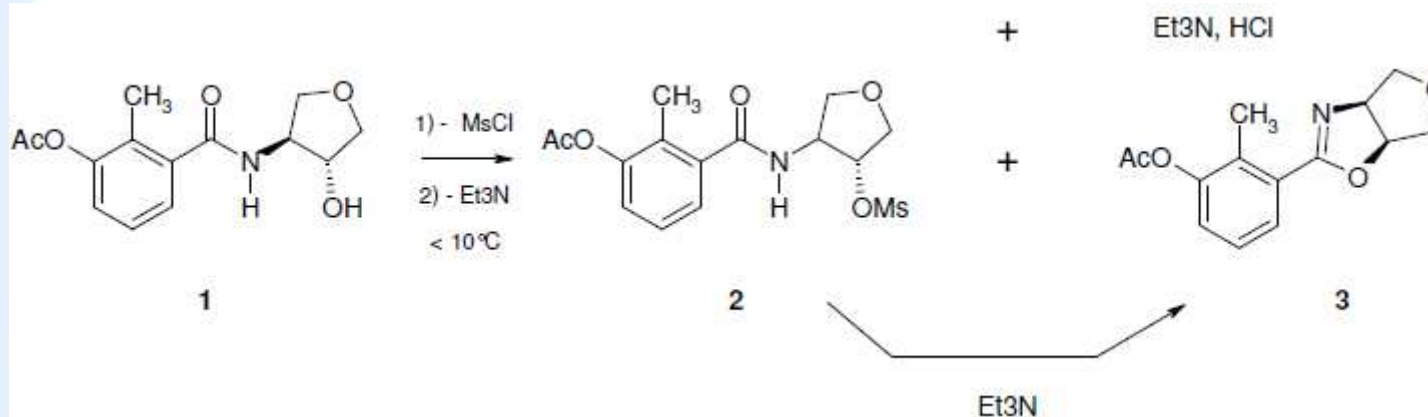
V- Développement chimique

e- Conditions de réactions

- Eviter les conditions extrêmes : température, pression
- Stœchiométrie MP, réactifs
- Dilution
- Temps de réaction : occupation matériel
- Stabilités
- Maîtrise des exothermes : sécurité
- Introduction des réactifs : temps, ordre
- Définition des paramètres clefs et critiques

⇒Impact sur le rendement et la qualité

e- Conditions de réactions ex. ordre d'addition des réactifs



« The art of drug synthesis », Douglas S. Johnson, Jie Jack Li, Wiley, 2007, p19-20

f- Productivité

- Quantité de MP, réactifs, solvants nécessaires à la fabrication d'1 kg de produit
 - Dilution
 - Stoechiométrie
 - rdt

 - Quantité de produit fabriqué par unité de volume (réacteur) et par unité de temps : g/L/jour (Space Time Yield)
 - Temps opératoires
 - Nbre réacteurs, matériels utilisés
- ▲ productivité => ▼ coût de fabrication

g- Work-up

Ensemble des traitements appliqués en fin de réaction et avant l'isolement du produit attendu

Objectifs :

- Hydrolyse ou traitement du milieu réactionnel pour prévenir ou minimiser toute réaction secondaire ultérieure
- Poursuivre le procédé en toute sécurité
- Eliminer les impuretés
- Amener le produit sous une forme adéquate à la purification, ou à un degré de pureté suffisant pour être utilisé dans la suite de la synthèse
- Traitement, neutralisation de rejets : sécurité environnement

V- Développement chimique

g- Work_up

Aussi important que la réaction elle-même peut affecter :

- Le rendement
- Le coût
- L'efficacité en fonction du volume
- Les effluents
- L'isolement
- La qualité

⇒Le traitement doit donc être étudié

V- Développement chimique

g- Work_up

Que ne peut-on pas (ou difficilement) faire à grande échelle ?

- Amener à sec un milieu réactionnel
- Utiliser des solvants hautement inflammables (Et_2O , pentane ...)
- Sécher la phase organique sur Na_2SO_4 ou MgSO_4
- Ajouter rapidement (5 min.) un réactif
- Arrêter rapidement une réaction (quench)

Quelles sont les techniques les plus courantes ?

- Hydrolyse (hydrure, RLi)
- Extractions, lavages aqueux (acide, neutre ou basique : fonction des sous produits à éliminer)
- Distillation azéotropique (séchage d'une phase organique par ex.)
- Concentration, changement de solvant
- Filtration

V- Développement chimique

g- Work_up

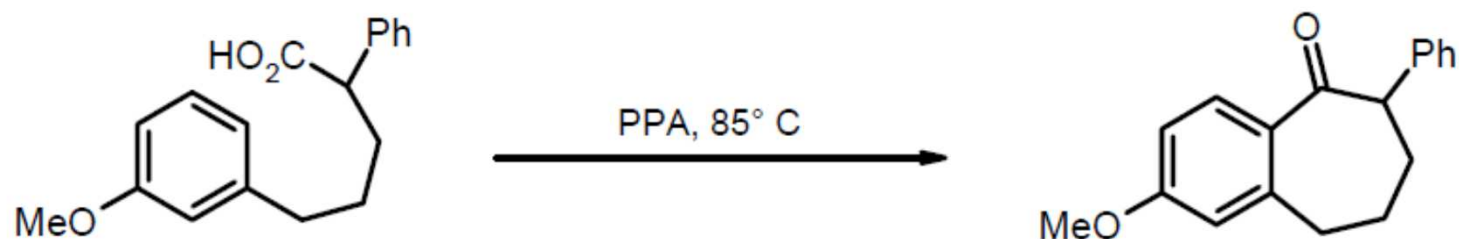
Objectifs :

- Le plus simple, le plus rapide
- Minimiser et justifier le nombre d'étapes
Par exemple si trois lavages à l'eau, vérifier si le 2^{ème} et 3^{ème} apportent quelque chose en terme de purification
- Élimination des impuretés => connaissance des produits et sous-produits formés
Par exemple lors d'une oxydation par un peracide, formation de l'acide correspondant, possibilité d'élimination par un lavage basique.
- Le work-up peut être facilité lors de la mise au point de la réaction :
choix des solvants, réactifs, sens d'addition, stœchiométrie
=>Le work-up doit être adapté à des conditions réactionnelles définies :
optimiser la réaction puis son traitement

V- Développement chimique

g- Work-up

Traitement d'une réaction à l'acide polyphosphorique



Problème

Le mélange réactionnel est trop visqueux pour être transféré
L'hydrolyse est trop exothermique

Solution

Refroidir à 50°C, ajouter 15 % de MeOH
Puis hydrolyser

g- Work_up**Exemple : Réduction d'une cétone par un cyanoborohydrure****⇒ Présence de cyanures dans le M.R. : nécessité de les détruire**

- Les cyanures sont très toxiques en cas d'inhalation, d'ingestion ou de contact avec la peau.
- En présence d'acide, les cyanures forment de l'acide cyanhydrique qui est un gaz hautement toxique



Oxyder les cyanures avec de l'eau oxygénée à 5% dans une solution basique, puis hydrolyser avec de l'eau. Contrôler l'excès de l'eau oxygénée avec du papier à l'amidon et iodure de potassium. La présence éventuelle de reste de cyanure est détectée par la réaction avec le bleu de Prusse (hexacyanoferrate de fer). Lorsque la présence de cyanure n'est plus détectée, le produit de la réaction est traité comme un déchet chimique.

V- Développement chimique

h- Isolement

- Distillation
- Cristallisation
- Précipitation
- Ré-empatage
- Lyophilisation, cryodessiccation
- Chromatographie
- Séchage

V- Développement chimique

h- Isolement

Enchaînement des réactions sans isolement :

- Nécessite compatibilité des impuretés, des sous-produits du solvant avec l'étape suivante
- Augmente le rendement global
- Diminue le temps de fabrication
- Hausse productivité
- Supprime stockage et diminue temps d'exposition des opérateurs
- Diminue temps d'analyse

h- Isolement

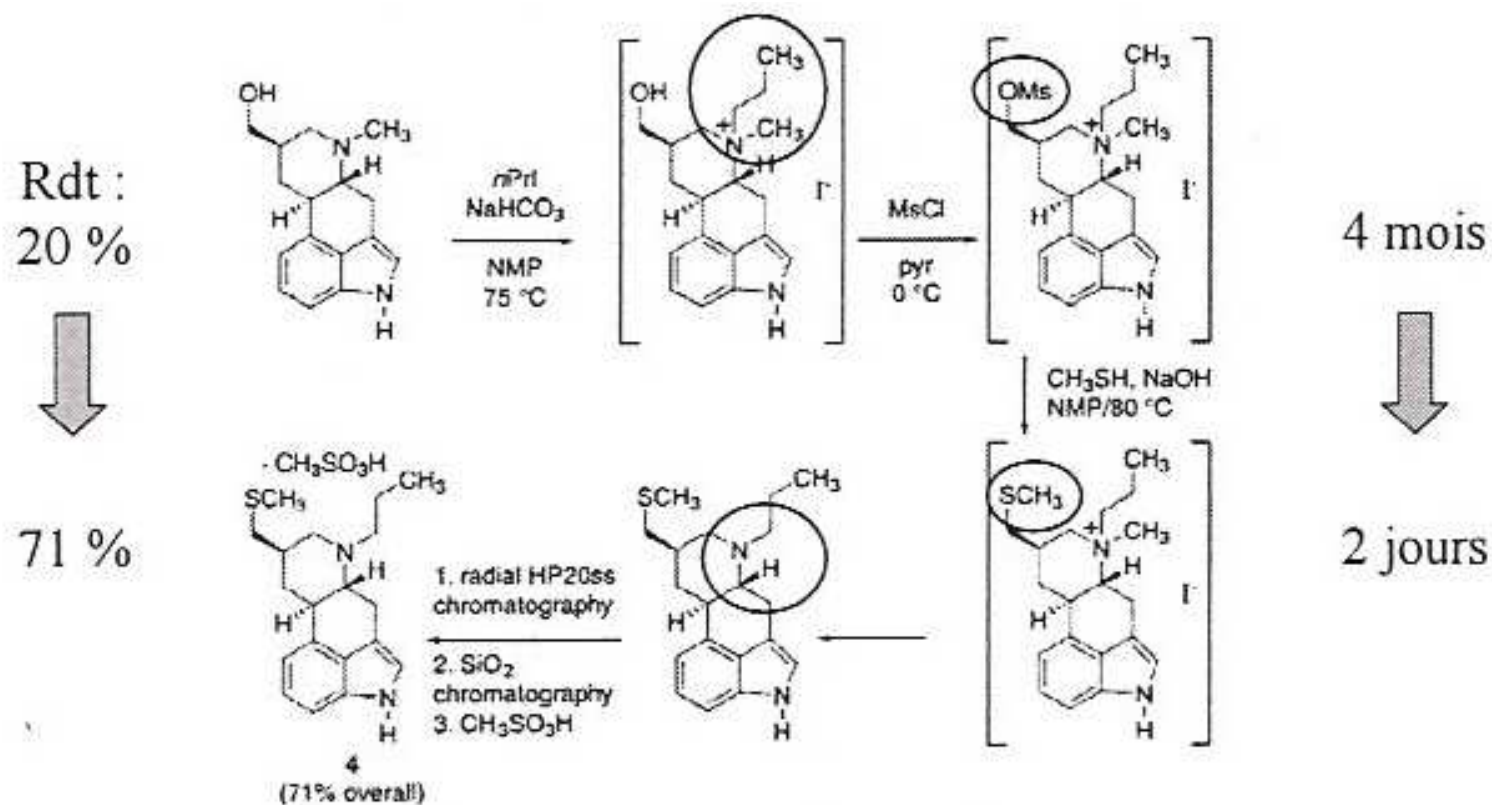


FIGURE 2.5. Preparation of pergolide mesylate by telescoping