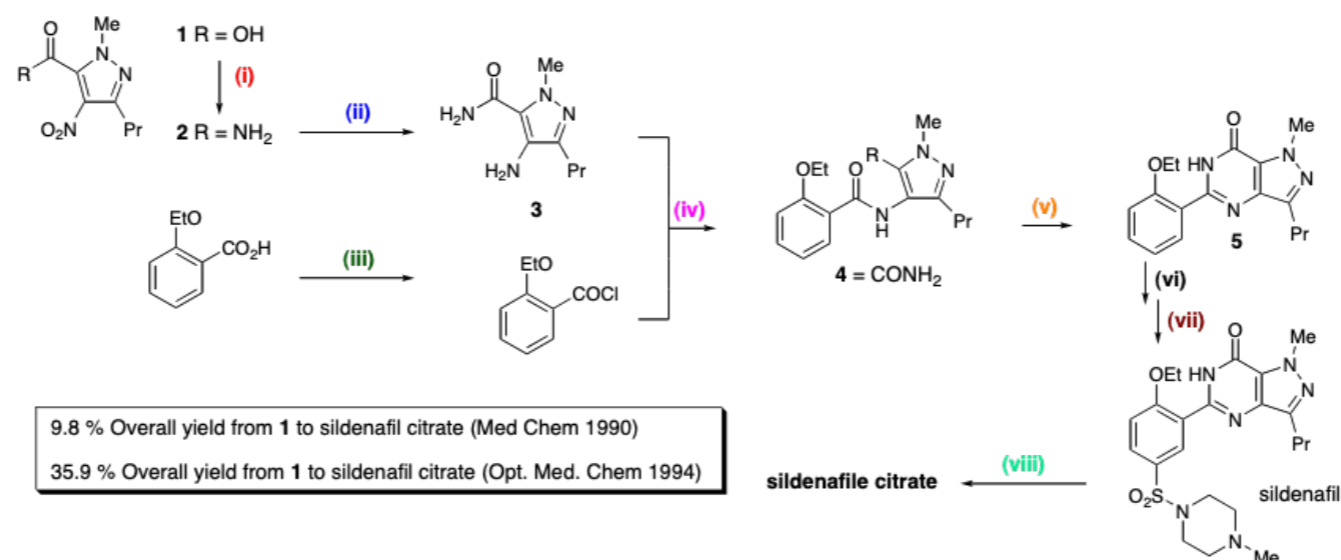


Illustration des principes par un cas réel : sildenafil citrate

1. Procédés de chimie médicinale



● Procédés de chimie médicinale « Med. Chem. Process » (1990)

(i) Δ , SOCl_2 , acétone/ NH_3 (aq.) (78 %); (ii) SnCl_2 , Δ , EtOH (94 %); (iii) $(\text{COCl})_2$, CH_2Cl_2 , distillation (89 %); (iv) 3, 2-éthoxybenzoyl chlorure, Et_3N , DMAP (cat), CH_2Cl_2 , 25 °C, chromatographie (40 %); (v) NaOH, EtOH, H_2O_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ extraction, chromatographie (72 %); (vi) ClSO_3H , piégeage avec H_2O , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ extraction; (vii); *N*-méthylpipérazine, EtOH; (viii) formation d'un sel.

● Procédés de chimie médicinale « Optimized Med. Chem. Process » (1994)

(i) SOCl_2 , toluène, NH_3 (aq.), 50-60 °C (92 %); (ii) H_2 , Pd/C, EtOAc (100 %); (iii) SOCl_2 , DMF (cat.), EtOAc (100 %); (iv) 3, 2-éthoxybenzoyl chlorure, pyridine, EtOAc (84 %); (v) KO^tBu , Δ , *t*-BuOH (100 %); (vi) and (vii) ClSO_3H , piégeage avec H_2O , CH_2Cl_2 extraction, remplacement par toluène, *N*-méthylpipérazine (71 %); 2-butanone recristallisation (80 %); (viii) acide citrique, acétone (91 %); recristallisation avec acétone aqueuse (90 %).

Exemple de la synthèse du sildenafil citrate

2. Quatre changements apportés entre le procédé initial (1990) et le procédé optimisé (1994) (objectifs de performance environnementale pour la production initiale de qqs kg de produit)

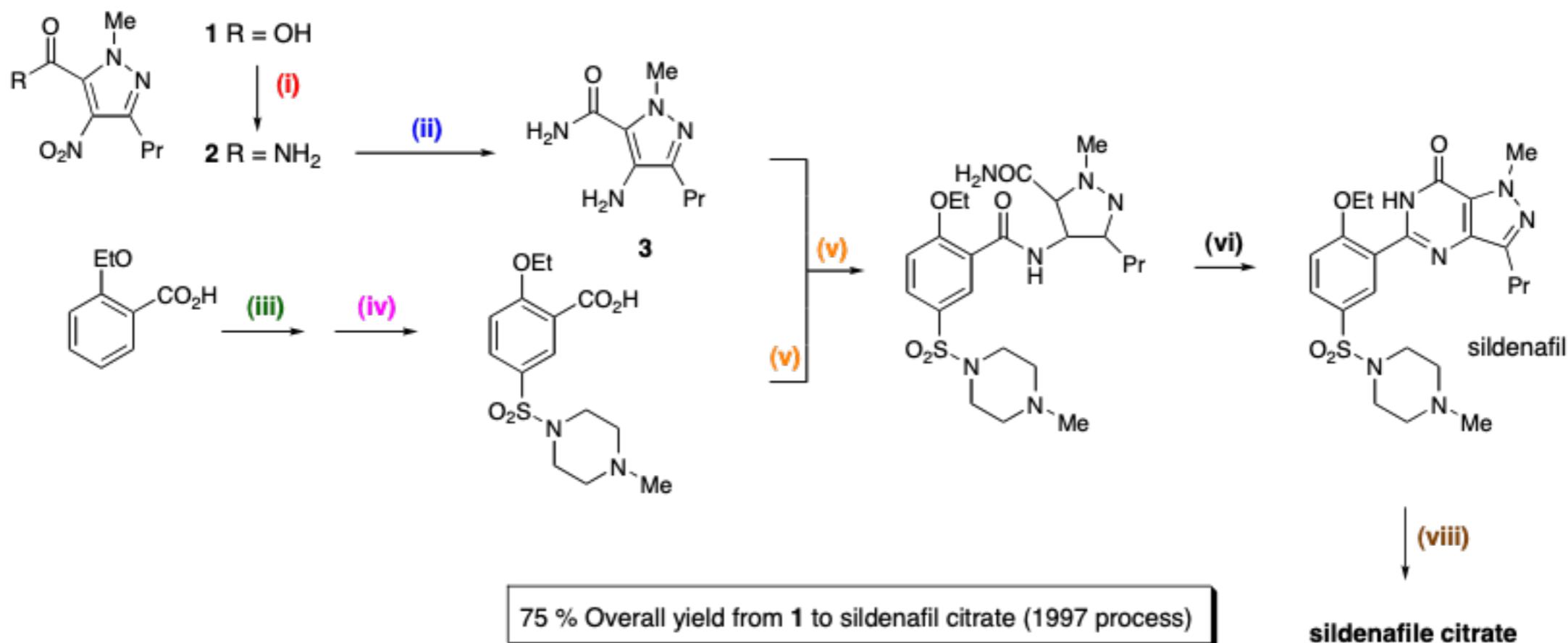
- *Abandon de la réduction avec SnCl_2 (métal lourd et polluant)*
- *Utilisation de quantités stœchiométriques de SOCl_2 plutôt que de SOCl_2 utilisé comme solvant (impact environnemental réduit)*
- *Abandon de H_2O_2 (considéré comme trop dangereux)*
- *Utilisation de SOCl_2 plutôt que $(\text{COCl})_2$ (impact environnemental réduit car pas de CO produit)*

3. Éléments importants

- *Hydrogénation catalytique possible en absence de contaminants à base de soufre (rendu possible par l'utilisation stœchiométrique de SOCl_2 ! – contaminants présents quand SOCl_2 = solvant)*
- *Hydrogénation catalytique = étape très économique (sous-produit = H_2O)*

Exemple de la synthèse du sildenafil citrate

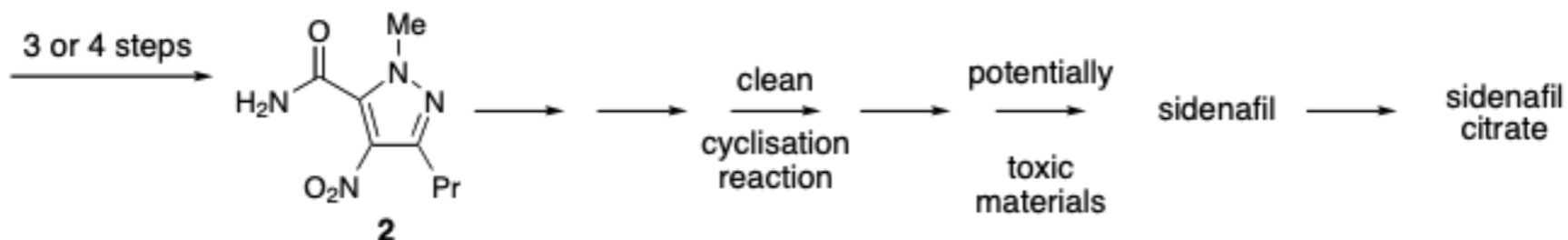
4. Procédé commercial



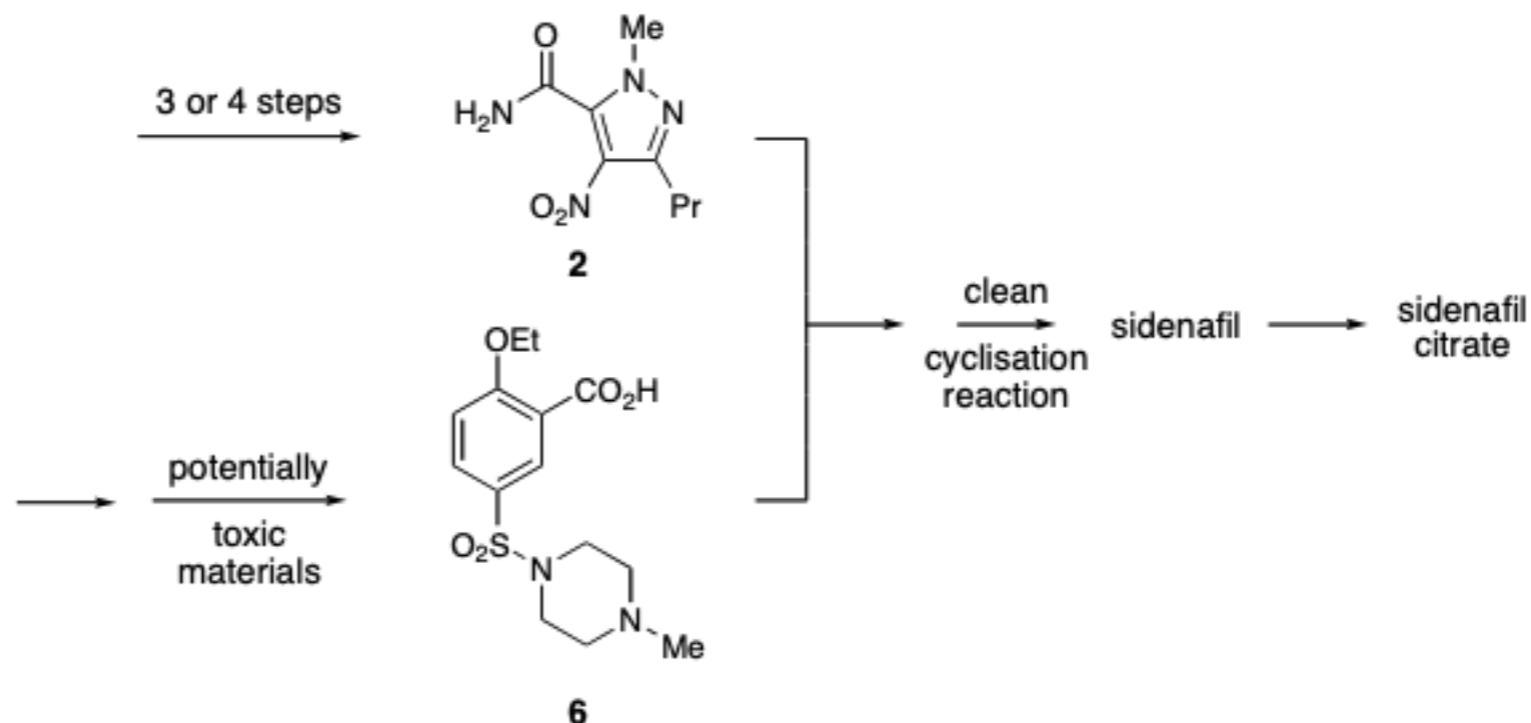
- (i) SOCl_2 , DMF (cat.), toluène, NH_3 (aq.) (92 %) ; (ii) H_2 , Pd/C, EtOAc (100 %) ; (iii) ClSO_3H , 25 °C ; (iv) N-méthylpipérazine, eau, 25 °C puis neutralisation ; (v) 6 + CDI, EtOAc, ajout 3 (90 %) ; (vi) KOt-Bu, t-BuOH (92 %) ; (vii) acide citrique, 2-butanone (99 %).

Exemple de la synthèse du sildenafil citrate

5. Comparaison des procédés



- **Optimised Medicinal Chemistry Route** : La voie est complètement linéaire.
L'étape « propre » est au milieu de la synthèse.
Les produits potentiellement toxiques sont dans l'étape de formation de liaison finale.



- **Commercial Route** : La synthèse a été repensée pour introduire de la convergence.
La réaction « propre » constitue l'étape finale et conduit donc à un produit très propre.

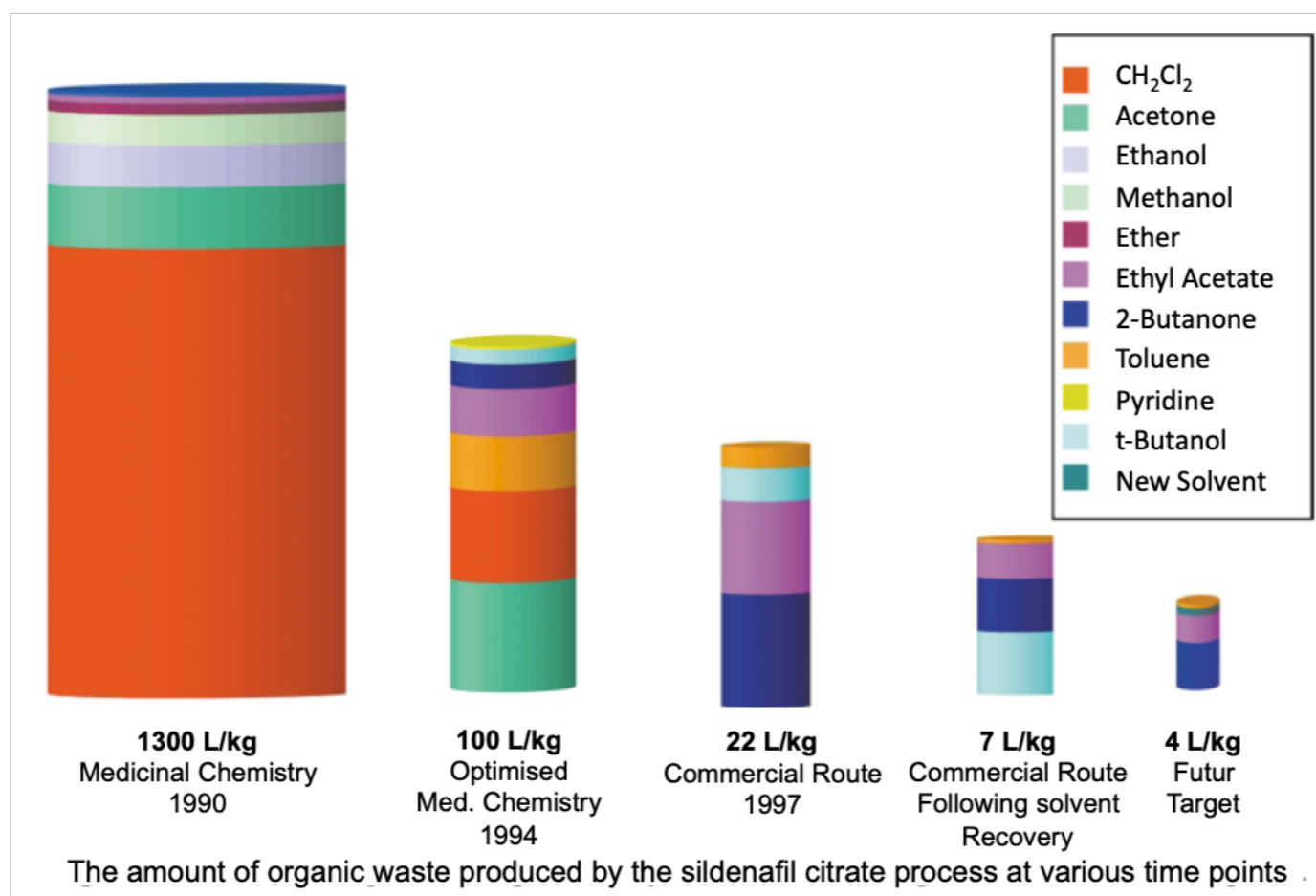
Exemple de la synthèse du sildenafil citrate

6. Avantages stratégiques du procédé commercial

- *Convergence plus grande*
- *Étapes qui génèrent des produits polluants en début de synthèse*
- *Étape facile de cyclisation en fin de synthèse*
- *Étape de chlorosulfonation (problématique car i) déchets acides abondants et ii) risque d'hydrolyse sur grosse échelle) plus tôt dans la synthèse*

Exemple de la synthèse du sildenafil citrate

7. Bilan de solvants



- *Toluène recyclé*
- *Plusieurs étapes dans EtOAc*
- *Solvants chlorés supprimés*
- *Solvants très volatiles supprimés (Et₂O, MeOH, acétone)*

“The development of an environmentally benign synthesis of sildenafil citrate (Viagra) and its assessment by Green Chemistry metrics” Dunn, P. J.; Galvin, S.; Hettenbach, K., *Green Chem.* **2004**, 6, 43–48

Exemple de la synthèse du sildenafil citrate

8. Paramètres importants

Optimised medicinal chemistry process 1994

Reaction type	Step No	RME	Atom econ.	Yield
Amide formation	1	25%	61%	92%
Reduction (nitro to amine)	2a	83%	83%	100%
Activation/acylation	2b	48%	71%	84% from (2)
Cyclisation	3	61%	65%	100%
Chlorosulfonation/sulfonamide formation	4 Reaction	73%	90%	71%
	4 Purification	80%	100%	80%
Salt formation	5 Reaction	91%	100%	91%
	5 Purification	90%	100%	90%
Overall process		10% ⁸	56%	36% from (1)

- *RME : efficacité massique réactionnelle, mesure de l' « aspect vert » plus complet que AE*
 - *masse de produit/somme des masses des réactifs*
 - *prend en compte l'effet du rendement et de l'excès des réactifs utilisés*
 - *ne prend pas en compte l'utilisation des solvants*
- *AE*
- *Rendement*

Exemple de la synthèse du sildenafil citrate

9. Comparaison entre deux procédés

Optimised medicinal chemistry process 1994

Reaction type	Step No	RME	Atom econ.	Yield
Amide formation	1	25%	61%	92%
Reduction (nitro to amine)	2a	83%	83%	100%
Activation/acylation	2b	48%	71%	84% from (2)
Cyclisation	3	61%	65%	100%
Chlorosulfonation/sulfonamide formation	4 Reaction	73%	90%	71%
	4 Purification	80%	100%	80%
Salt formation	5 Reaction	91%	100%	91%
	5 Purification	90%	100%	90%
Overall process		10% ⁸	56%	36% from (1)

Table 3 Commercial process (1997)

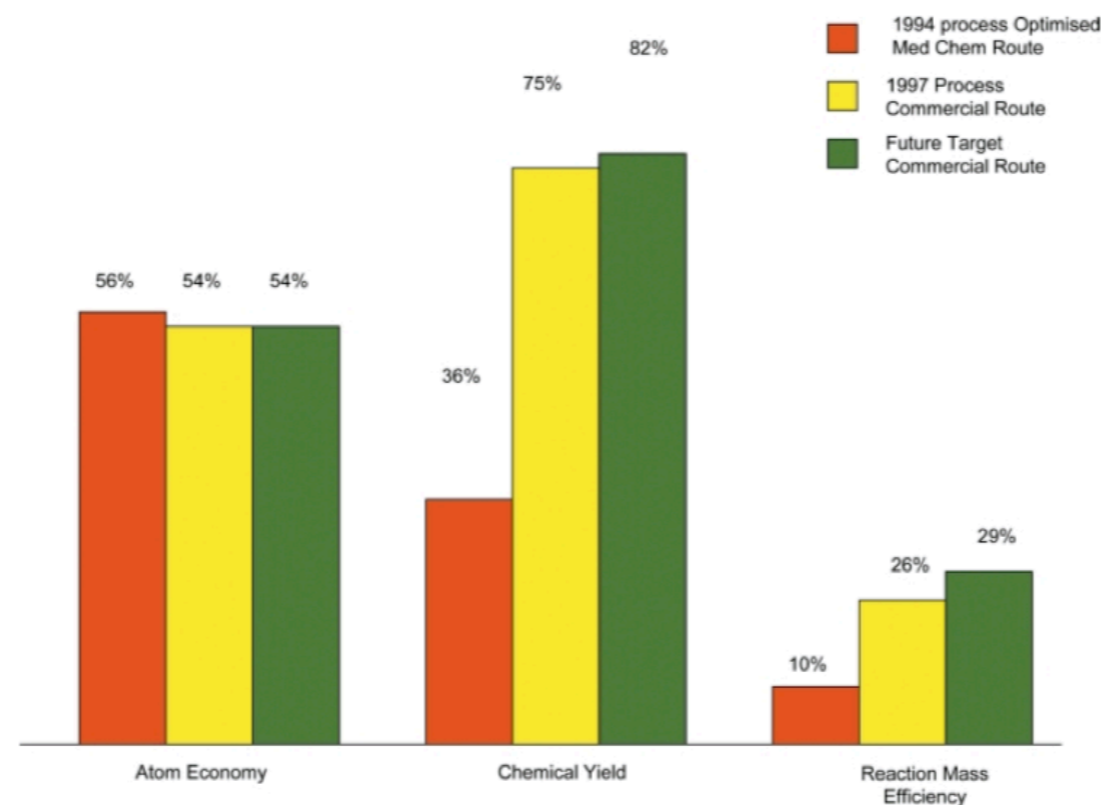
Reaction type	Step number	RME	Atom econ.	Yield
Amide formation	1	40%	61%	92%
Chlorosulfonation/sulfonamide formation	2	30%	74%	68%
Reduction (nitro to amine)	3a	83%	83%	100%
Activation/acylation	3b	61%	73%	90% from (2)
Cyclisation	4	65%	83%	92%
Salt formation	5	98%	100%	99%
Overall process		26% ⁸	54%	75% from (1)

- *AE (économie d'atomes) reste quasiment constant*
- *Amélioration des rendements et du degré de convergence (pas mesurés par AE)*
- *Améliorations visibles au niveau des paramètres de RME et de rendement*

“The development of an environmentally benign synthesis of sildenafil citrate (Viagra) and its assessment by Green Chemistry metrics” Dunn, P. J.; Galvin, S.; Hettenbach, K., *Green Chem.* **2004**, 6, 43–48

Exemple de la synthèse du sildenafil citrate

9. Comparaison entre deux procédés



- Améliorations visibles au niveau des paramètres de RME et de rendement

“The development of an environmentally benign synthesis of sildenafil citrate (Viagra) and its assessment by Green Chemistry metrics” Dunn, P. J.; Galvin, S.; Hettenbach, K., *Green Chem.* **2004**, 6, 43–48

Exemple de la synthèse du sildenafil citrate

10. Facteur E

Industry segment	Annual product tonnage	E-factor
Oil refining	10^6 – 10^8	ca. 0.1
Bulk chemicals	10^4 – 10^6	< 1–5
Sildenafil citrate	30–40	6
Fine chemicals	10^2 – 10^4	5–> 50
Pharmaceuticals	10 – 10^3	25–> 100

- *Factor environnemental E très bas alors qu'il s'agit de la production d'un médicament*
- *Tonnage typique d'un médicament et pourtant valeur de E dans la gamme de E de la chimie fine*
- *Pfizer a reçu le « UK Award for Green Chemical Technology » pour sa synthèse de sildenafil citrate en 2003.*

Exemple de la synthèse du sildenafil citrate

11. Conclusions

- *Facteur E en-dessous des valeurs classiques pour l'industrie pharmaceutique (6 vs. 25–100)*
- *Rappel : E_{At} ignore rendement ou excès de réactifs !*
- *RME : indication plus sophistiquée du caractère “vert” de la synthèse (prend en compte rendement ou excès de réactifs)*
- *Améliorations réalisées en rendement et en convergence mais pas mesurées par l'économie d'atomes E_{At}*
- *Procédé futur : 4 L déchets organiques/kg médicament
+ 2 kg déchets minéraux/kg médicament*

donc, globalement 6 kg déchets/kg médicament ($E = 6$)