

Stratégies vertes en synthèse

Principes

- *Choix de plusieurs voies synthétiques pour une même molécule*
- *Réactions en cascade*
 - ✓ Réactions en un seul pot
 - ✓ Réactions tandem (domino)
- *Synthèse convergente plutôt que linéaire*
 - ✓ Réactions multi-composantes
- *Réactions de condensation*
 - ✓ Économie d'atomes
- *Procédés catalytiques plutôt que stœchiométriques*
 - ✓ Organocatalyse plutôt que catalyse avec métaux lourds
- *Éviter groupes protecteurs*
- *Réacteurs en boucle fermée ("Closed-loop systems") ou en flux ("Continuous flow")*

Domaines de recherche clef du point de vue industriel

Grandes réactions (votes des industriels)

1. *Mise au point de méthodologies efficaces et polyvalentes utilisant des métaux peu coûteux et « durables »*
2. *Méthodes générales pour la formation « catalytique et durable » de liaisons amides/peptidiques*
3. *Activation de liaisons C–H aliphatiques et aromatiques utilisant des oxydants verts et conduisant à des sélectivités prédictibles*
4. *Réductions d'amides en évitant LiAlH_4 et B_2H_6 (diborane)*
5. *Substitutions directes d'alcools*
6. *Immobilisation de catalyseurs sans perte significative au niveau de la cinétique*
7. *Hydrogénation asymétrique d'oléfines/énamines/imines non fonctionnalisées*
8. *Fluorations/trifluorométhoxylations améliorées*
9. *Réaction de Wittig sans Ph_3PO (stoéchiométrique)*
10. *Voies de remplacement pour les processus redox avec C–O et C–N*

Souhaits au niveau des solvants (votes des industriels)

1. *Solvants de substitution des solvants polaires aprotiques*
2. *Solvants de substitution des solvants halogénés*

“Key Green Chemistry research areas from a pharmaceutical manufacturers’ perspective revisited” Bryan, M. C.; Dunn, P. J.; Entwistle, D.; Gallou, F.; Koenig, S. G.; Hayler, J. D.; Hickey, M. R.; Hughes, S.; Kopach, M. E.; Moine, G.; Richardson, P.; Roschangar, F.; Steven, A. ; Franz J.; Weiberth, F. J. *Green Chem.* **2018**, *20*, 5082

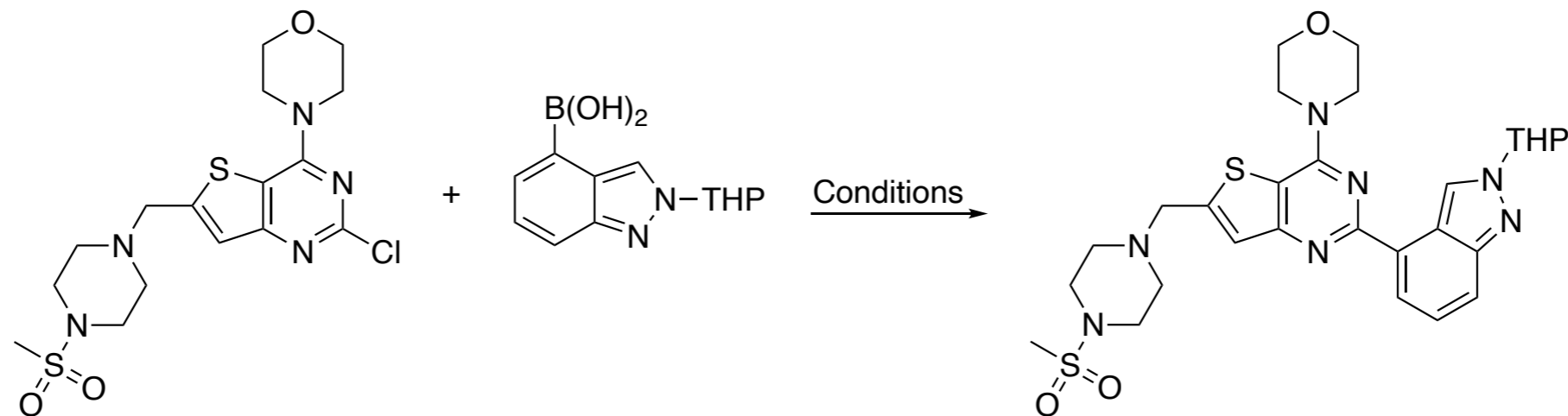
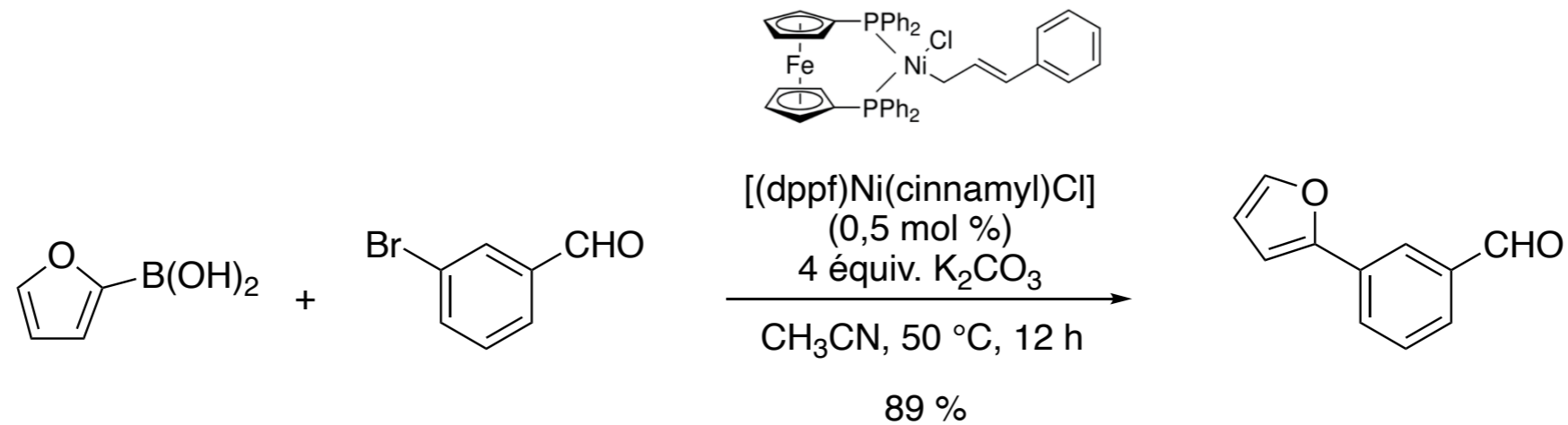
Domaines de recherche clef du point de vue industriel

1. Mise au point de méthodologies efficaces et polyvalentes utilisant des métaux peu coûteux et « durables »

- Utilisation du Pd : le plus courant
- Nouvelles approches complémentaires : Ni, Cu, Fe
- Toxicité : limites de traces résiduelles de métaux dans les médicaments administrés oralement :
10 ppm Pd, 30 ppm Ni; 1300 ppm Fe
- Coût : Pd >> Ni >> Fe
Pour 100 g :
 - Rh - \$7,000
 - Pt - \$5,000
 - Pd - \$1,571
 - Ru - \$ 650
 - Mn- \$ 0.28**
 - Fe - \$ 0.02**
 - Co - \$ 4.40**

Domaines de recherche clef du point de vue industriel

1. Mise au point de méthodologies efficaces et polyvalentes utilisant des métaux peu coûteux et « durables »

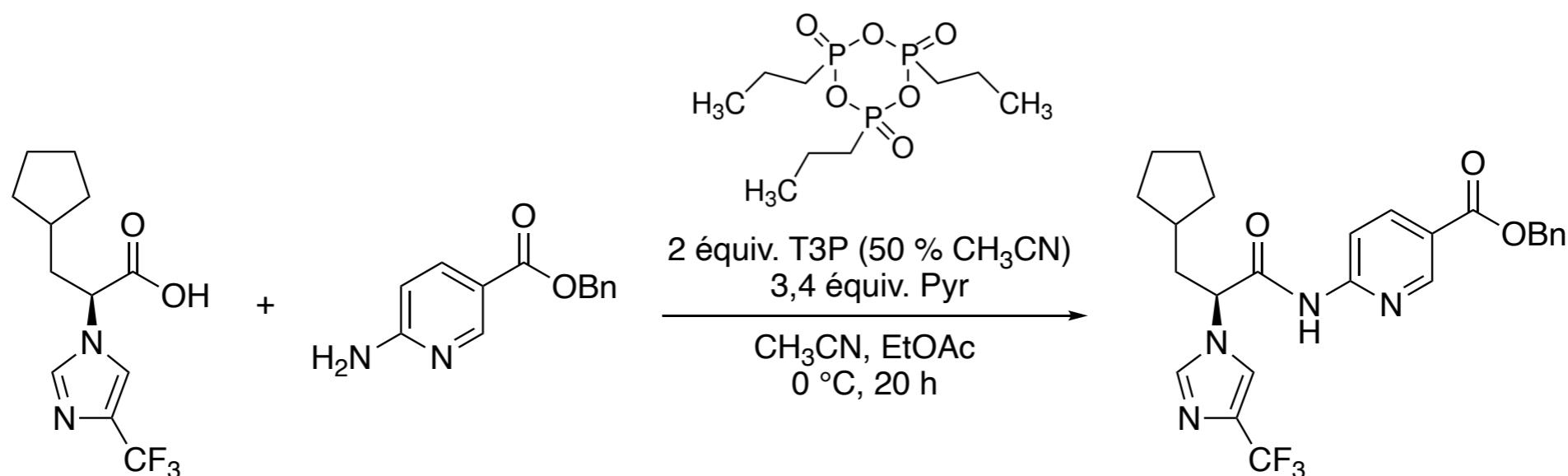


- Méthode A : 1) PdCl₂(PPh₃)₂, Na₂CO₃, 1,4-dioxane, 88 °C, 2) Florisil, Thio-Silice, **60 %**
- Méthode B : Ni(NO₃)₂, PPh₃, K₃PO₄, CH₃CN, 60 °C, **79 %**
- Avec Ni, augmentation de rendement, pas besoin de silice pour capturer le métal (scavenger)
Ni retiré avec NH₃ (aq.)
- Méthode B (Ni) faite sur 54 kg de produit (Genentech)

Domaines de recherche clef du point de vue industriel

2. Méthodes générales pour la formation « catalytique et durable » de liaisons amides/peptidiques

- Méthodes au départ d'un acide et d'une amine : DCC, CDI, DIC/HOBt, pyBOP, T3P
- Dimethyl carbonate (DMC), EtOAc and 2-MeTHF peuvent remplacer CH_2Cl_2 et DMF
- Méthode au T3P fait sur 34 kg d'amide énantiopur
88 %, ee 99 %, produit précipité, produit secondaire du T3P soluble dans l'eau

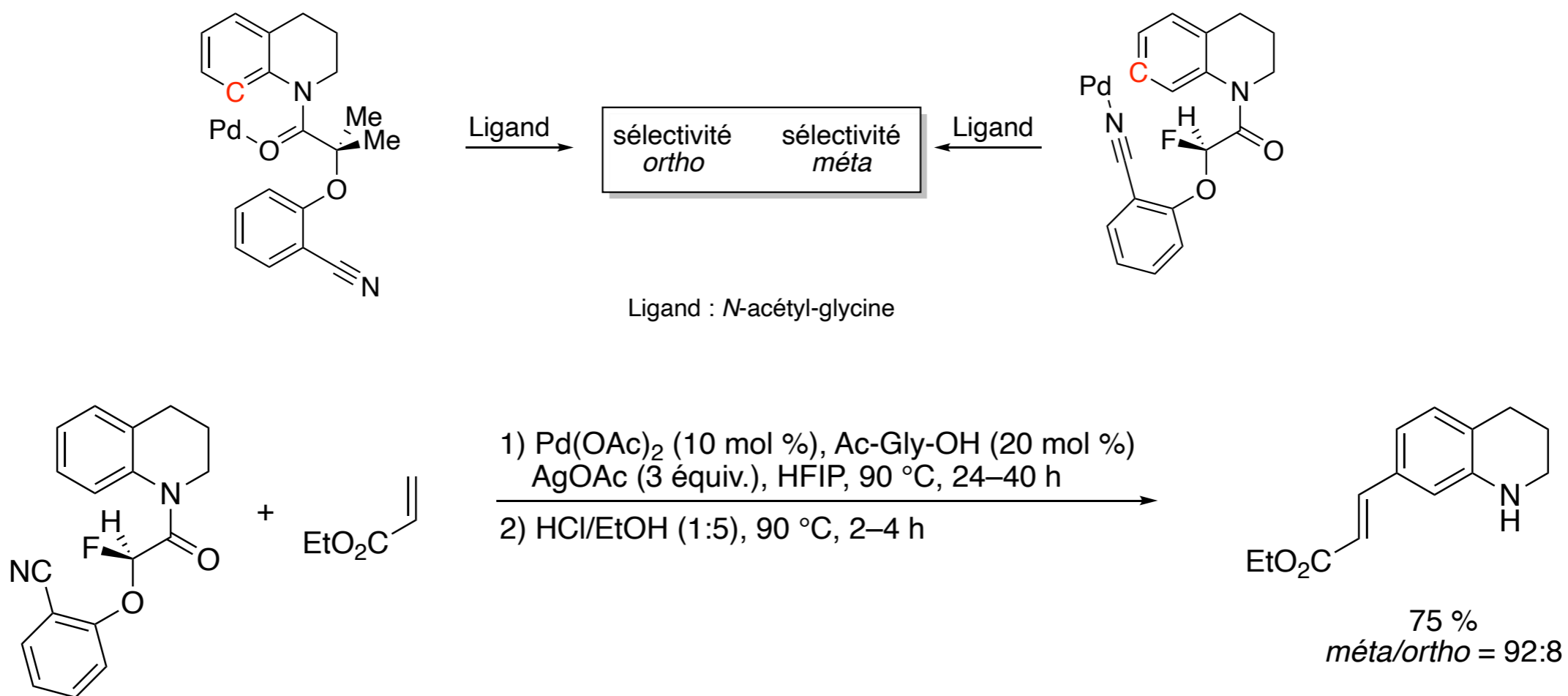


Domaines de recherche clef du point de vue industriel

3. Activation de liaisons C–H aliphatiques et aromatiques utilisant des oxydants verts et conduisant à des sélectivités prédictibles

- Opportunité en chimie verte car très économique (Économie d'atomes)
- Catalyseurs métalliques
- Également méthodes sans métaux (Paires de Lewis frustrées, ...)
- Souvent sélectivité ortho
- Sélectivité méta beaucoup plus difficile

- Travaux de J.-Q. Yu (Scripps)

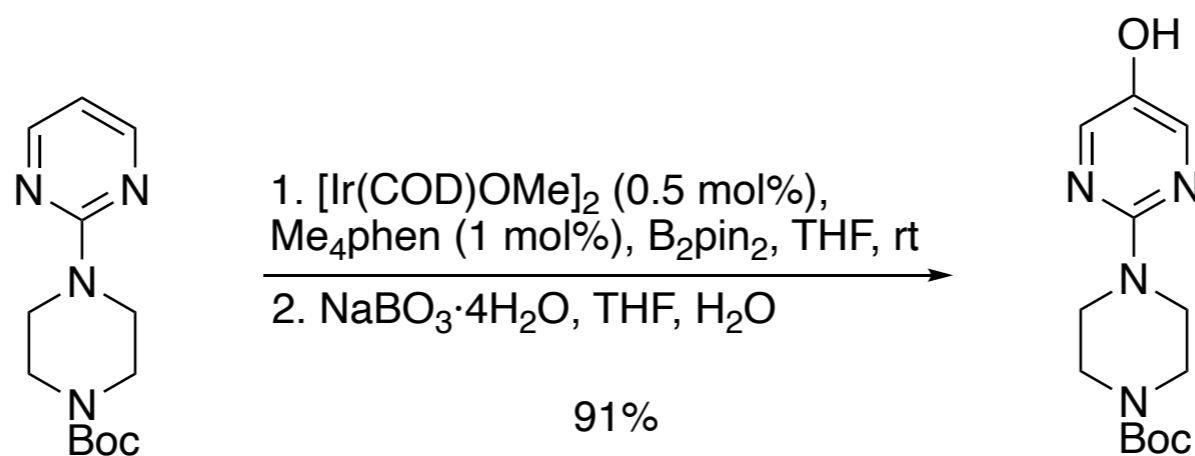


Domaines de recherche clef du point de vue industriel

3. Activation de liaisons C–H aliphatiques et aromatiques utilisant des oxydants verts et conduisant à des sélectivités prédictibles

- *Fonctionnalisation en para*

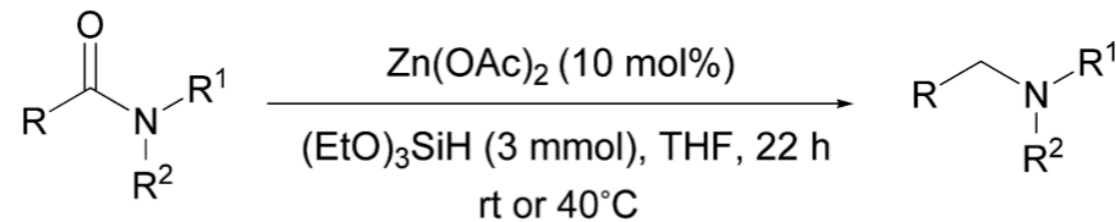
- *Exemple de borylation en para (travaux de Hartwig) :*



Domaines de recherche clef du point de vue industriel

4. Réductions d'amides en évitant LiAlH_4 et B_2H_6 (diborane)

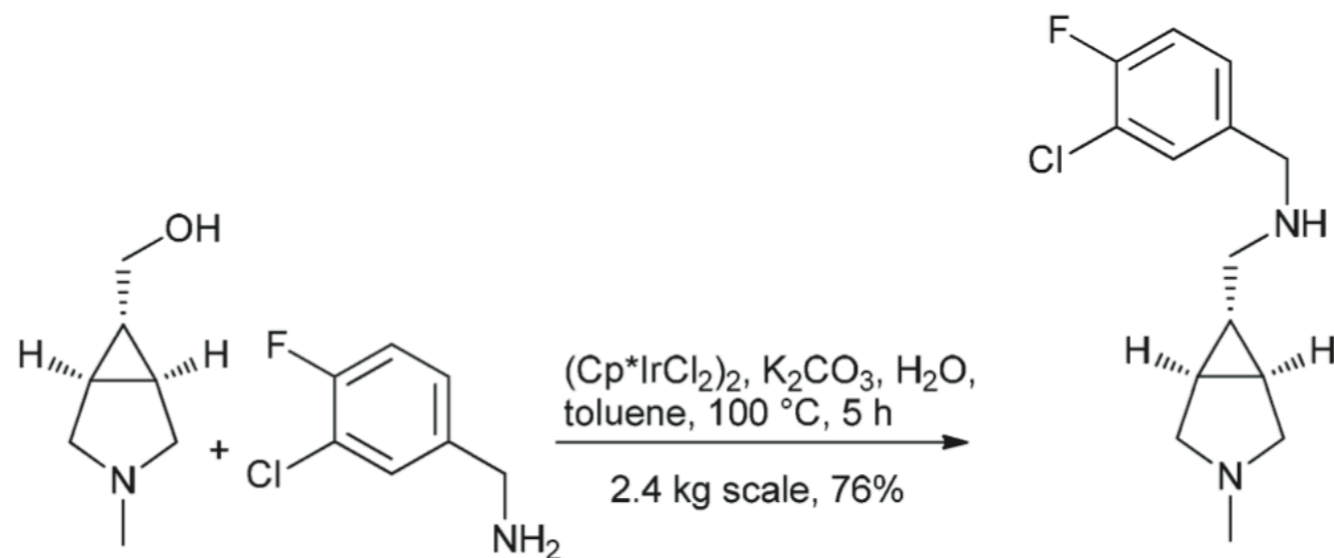
- Utilisation de silanes : PhSiH_3 , Ph_2SiH_2 , PMHS (sous-produit industriel peu coûteux)
Catalyseurs de Ru
Grandes avancées avec Fe, Zn, B
Désavantage : économie d'atomes peu efficace
Travaux de Beller :



- Utilisation de H_2
Économie d'atomes élevée

5. Substitutions directes d'alcools

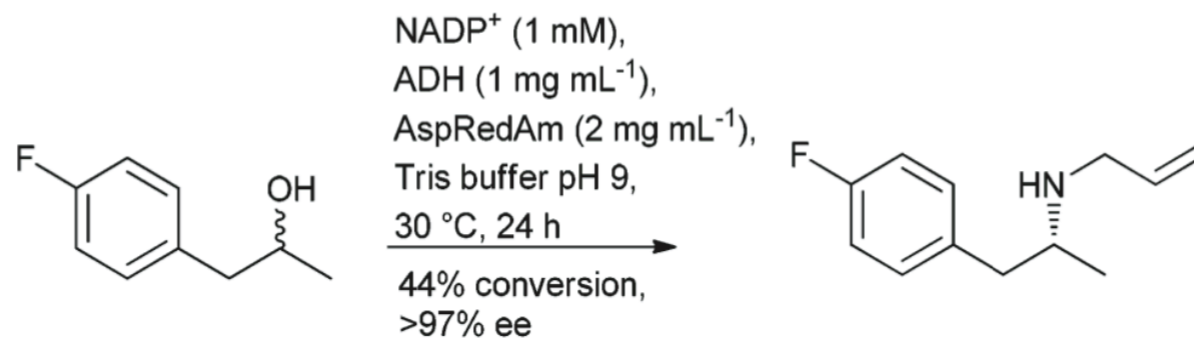
- Utilisation d'acides de Lewis : triflates métalliques ($\text{Sc}(\text{OTf})_3$), sels de fer, d'indium, ...
- Stratégie d'« emprunt de H_2 » avec des catalyseurs d'iridium (remplacement d'une séquence d'oxydation de Swern puis d'amination réductrice)



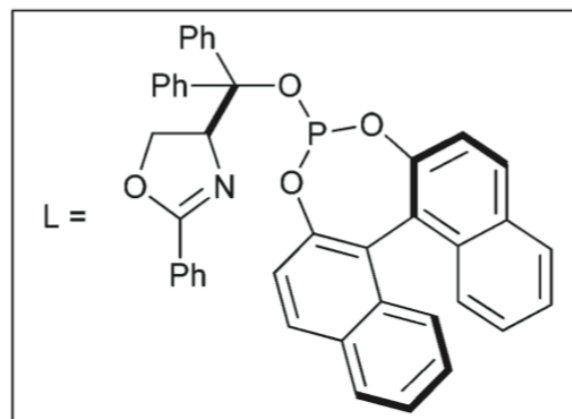
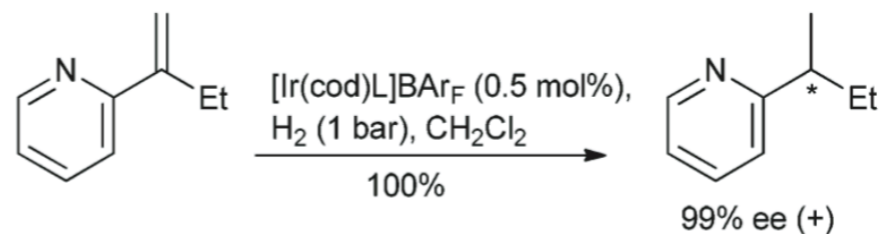
Domaines de recherche clef du point de vue industriel

6. Immobilisation de catalyseurs sans perte significative au niveau de la cinétique

- *Nombreux catalyseurs supportés pour l'hydrogénation : Pd/C, Rh/Al₂O₃, ...*
- *Utilisation émergente : oxydation d'alcools*
- *Avantages : coûts, recyclage*
- *Désavantages : diminution des turn-over*
- *Avancées : flux*

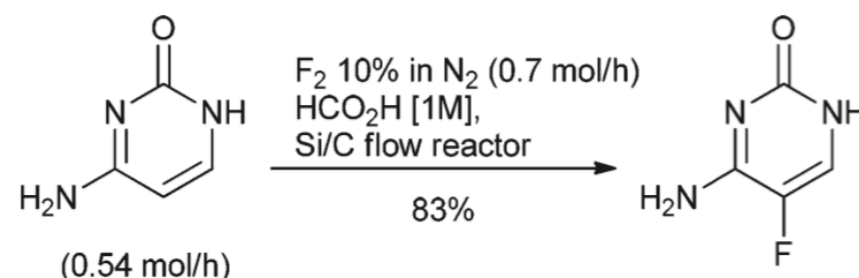


7. Hydrogénation asymétrique d'oléfines/énamines/imines non fonctionnalisées.

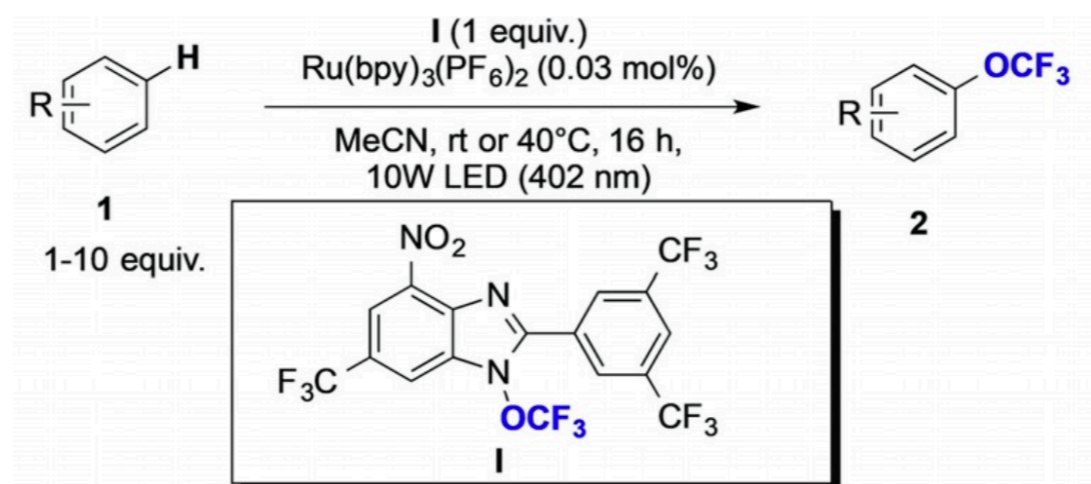


8. Fluorations/trifluorométhoxylations améliorées

- Réactif le meilleur en terme d'économie d'atomes = F_2 .
Problème : nécessite un équipement très spécialisé

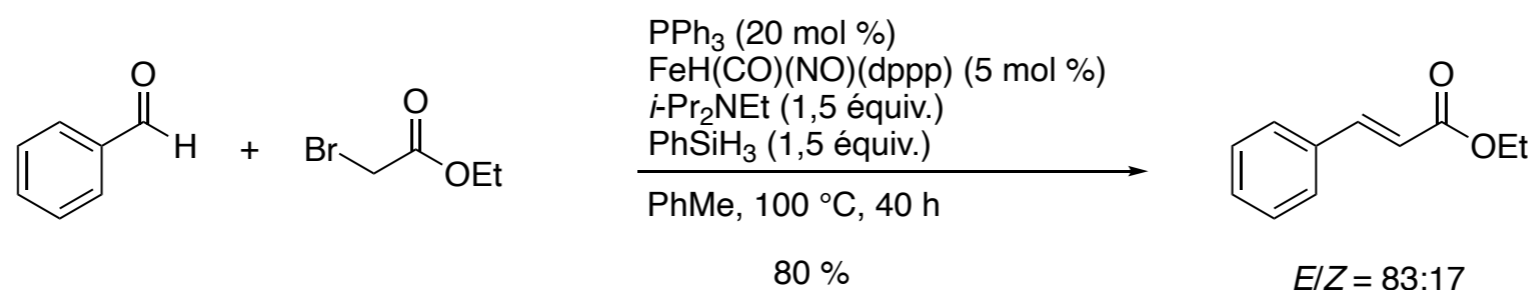


- Solutions : utilisation de sources de F^- ou F^+
- Défis actuels : introduction du groupe $-CF_3$, $-OCF_3$, $-SCF_3$, $-SeCF_3$, $-SF_5$



9. Réaction de Wittig sans Ph_3PO (stœchiométrique)

- Possibilité de réduire Ph_3PO par un silane



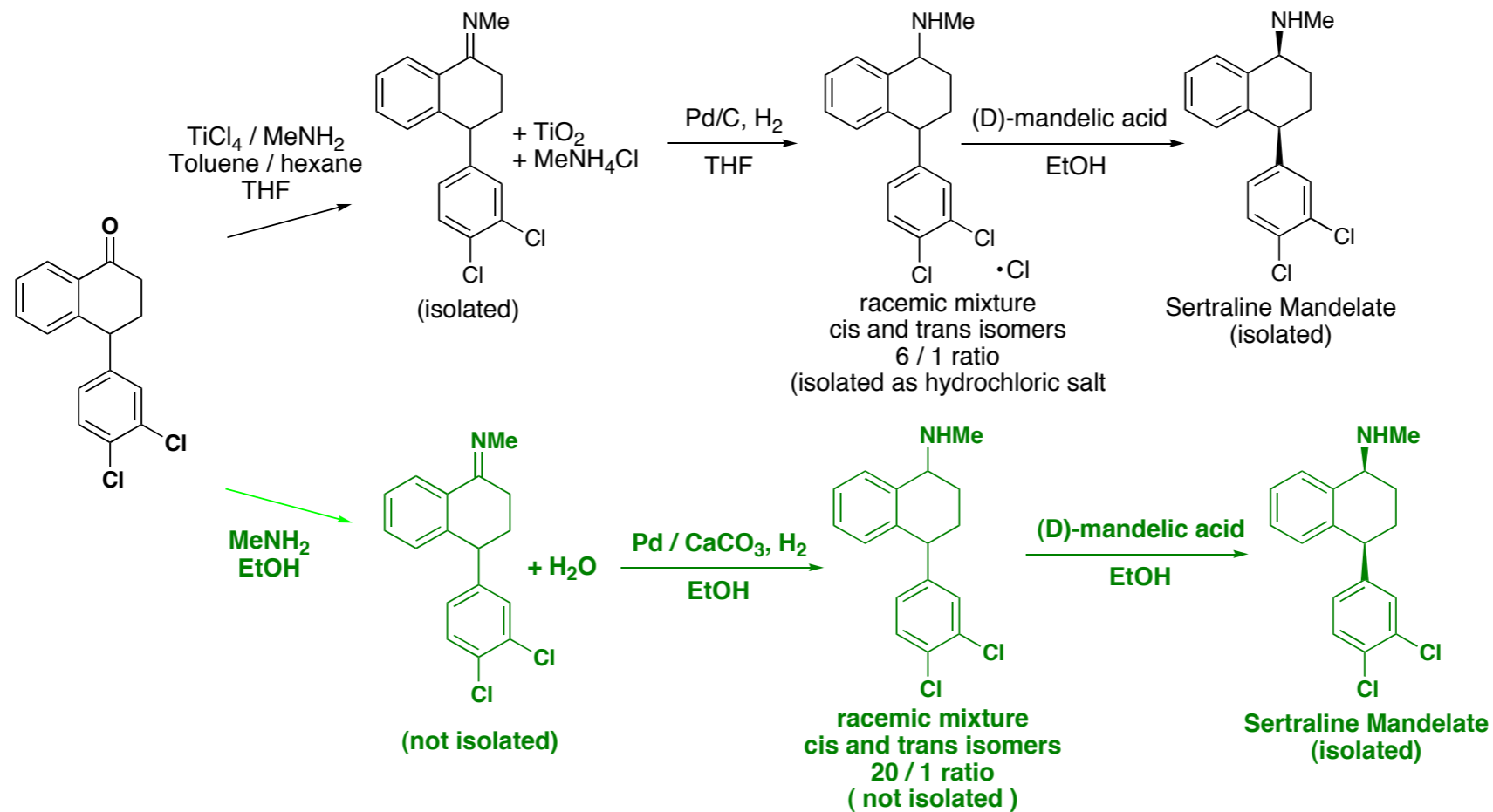
10. Voies de remplacement pour les processus redox avec C–O et C–N

- Utilisation intéressante de O_2 comme oxydant terminal
Problème : danger avec solvants inflammables
- Grand intérêt de H_2O_2 : donne H_2O comme sous-produit
- Photocatalyse en oxydation

Réactions monotopes

Révision d'une voie réactionnelle originelle d'un médicament

- Route comparison between the old and new commercial synthesis of Zoloft



“A New and Simplified Process for Preparing Two Key Intermediates in the Synthesis of Sertraline Hydrochloride”
Taber, G. P.; Pfisterer, D. M.; Colberg, J. C., *Org. Proc. Res. Dev.* **2004**, *8*, 385–388

Réactions monotopes

Révision d'une voie réactionnelle originelle d'un médicament

● Impact de l'utilisation des solvants

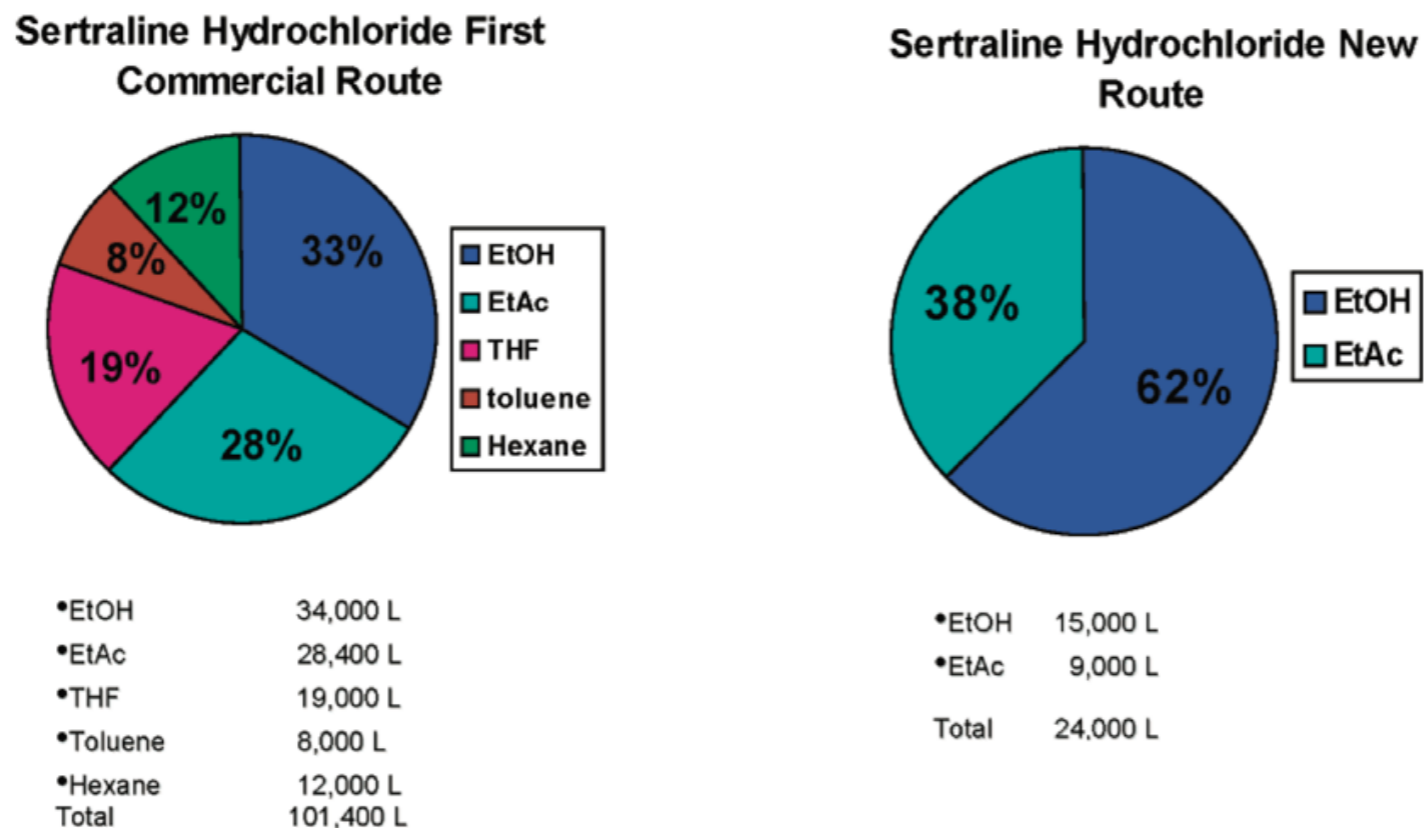
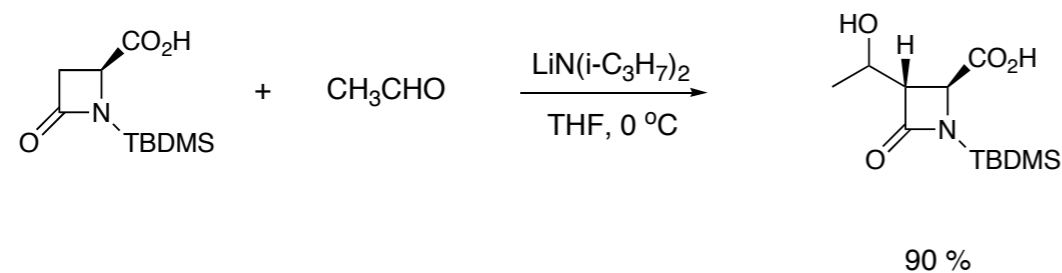
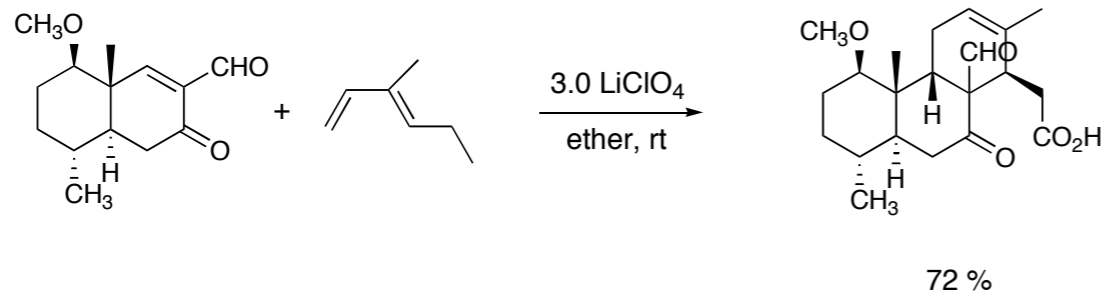


Figure 4. Comparison of solvent utilization (solvents L/1000 kg of sertraline hydrochloride) between the first commercial route and the new route for Zoloft.

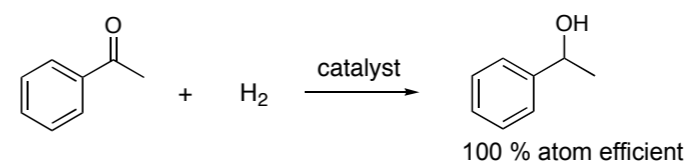
● Comparison of solvent utilization (solvents L/1000 kg of sertaline hydrochloride) between the first commercial route and the new route for Zoloft

Économie d'atomes

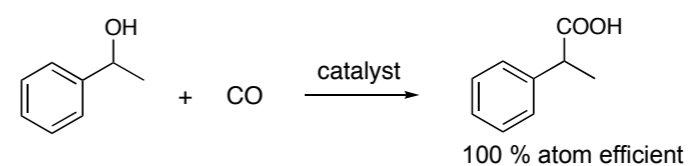
Réactions à incorporation élevée d'atomes



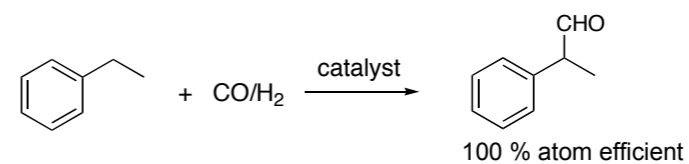
Hydrogenation:



Carbonylation:



Hydroformylation:



Oxidation:

