

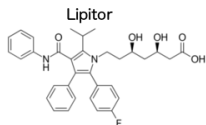
Optimisation de procédés de dédoublement de racémiques par cristallisation

Laure GUY

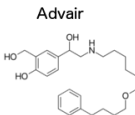
Laboratoire de Chimie
Ecole Normale Supérieure de Lyon

Marché des molécules chirales $\uparrow 13\%/year$

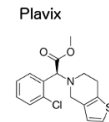
Les molécules chirales correspondent à un gros business pour l'industrie pharmaceutique. En 2007, sur les 6 molécules les plus vendues, 5 sont des énantiomères purs : Lipitor, Advair, Plavix, Nexium, and Diovan



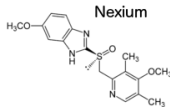
hypocholestérolémiant



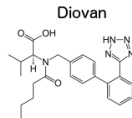
asthme



prevention infarctus



antiulcéreux



Hypertension

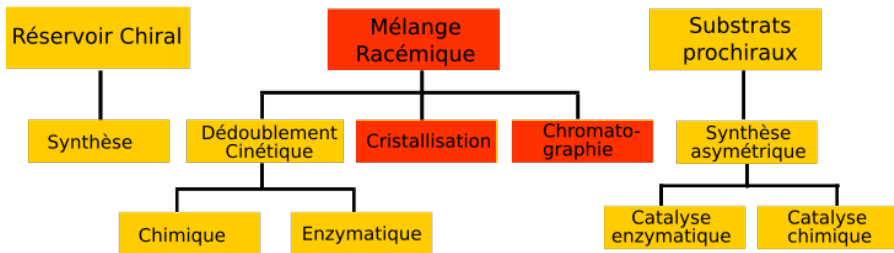
Chiralité et médicaments

Pourquoi ne commercialiser qu'un seul énantiomère ?

Activité biologique différente entre les deux énantiomères.

- Eutomère= énantiomère actif vs Distomère= énantiomère non actif (ou moins actif)
 - Un Distomère peut être toxique ex : Thalidomide (1960), Clopidogrel (Plavix)
-
- Réglementation FDA (food and drug administration)
 - Le "Chiral switch" permet de faire tomber certains brevets...
 - Limiter les doses administrées (pollution des eaux usées)

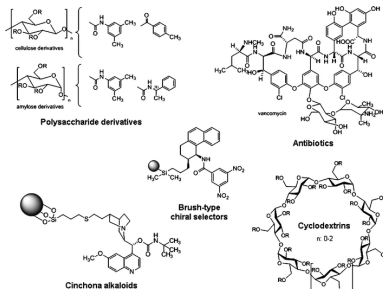
Voies d'accès aux molécules chirales



Séparation par chromatographie

Chromatographie sur colonne mais

- la phase stationnaire est chirale



- procédés efficaces : SMB (simulated moving bed)
video : <https://www.youtube.com/watch?v=Harx2khTuEc>

Plan

- 1 Introduction : Mélanges d'énantiomères
- 2 Mélanges binaires d'énantiomères
 - Mélanges binaires d'énantiomères à l'état gazeux, dissout et liquide
 - Mélanges binaires d'énantiomères à l'état solide
 - Diagrammes binaires de fusion - Conglomérats
 - Diagrammes binaires de fusion - Racémiques Vrais
 - Diagrammes binaires de fusion - Obtention
 - Diagrammes binaires de fusion - Applications
 - Diagrammes ternaires de solubilité - Conglomérats
 - Diagrammes ternaires de solubilité - Racémiques Vrais
- 3 Mélanges ternaires de diastéréoisomères
- 4 Stratégies pour un dédoublement
- 5 Conclusion

Histoire : énantiomères/diastéréoisomères



Presque tout fût découvert par Pasteur entre 1848 et 1858 ...

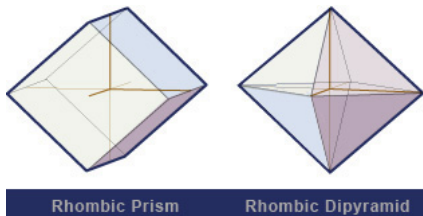
- dédoublement spontané
- séparation par formation de diastéréoisomères

... MAIS la **compréhension** des phénomènes physico-chimiques a beaucoup évolué

Histoire : énantiomères/diastereoisomères

Premières observations : la morphologie du cristal

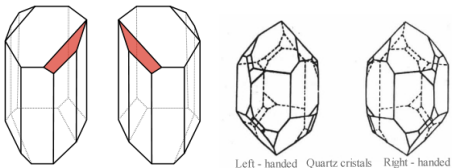
Holohedrie



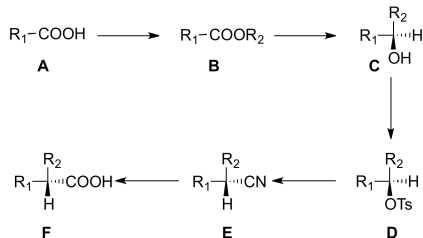
Histoire : énantiomères/diastereisomères

Premières observations : la morphologie du cristal

Hemihedrie



Quelle stratégie pour la synthèse d'une molécule chirale ?



Plusieurs approches

- Introduction de la chiralité à l'étape $B \rightarrow C$
- Dédoublément de $(\pm)$ -C
- Dédoublément de $(\pm)$ -F

Comportement à l'état gazeux, dissout et liquide

Toutes les propriétés physiques sont identiques : densité, indice de réfraction, point d'ébullition, IR, RMN

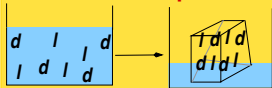
Sauf le pouvoir rotatoire ou autre propriétés chiroptiques

Mélanges binaires d'énantiomères

A l'état solide

Il existe 3 types de mélanges racémiques

Racemic Compounds



90%

Heterochiral crystallization

Racemate vs Enantiomers

XRays : different

IR (solid state) : different

Conglomerates



10%

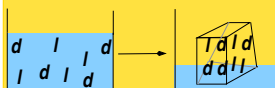
Homochiral crystallization

Racemate vs Enantiomers

XRays : image like

IR (solid state) : identical

Pseudo-racemates



rare

Heterochiral crystallization

Racemate vs Enantiomers

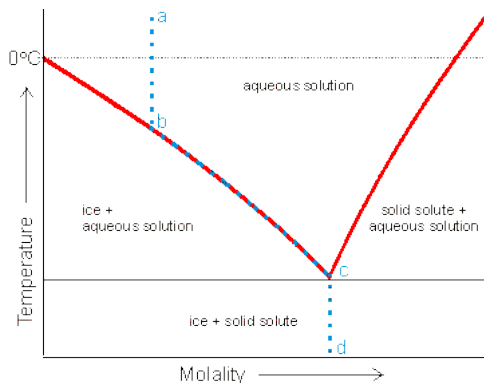
XRays : different

IR (solid state) : different

Mélanges binaires d'énantiomères

A l'état solide

Outil de choix : le diagramme binaire
rappel : cas du mélange NaCl/Eau

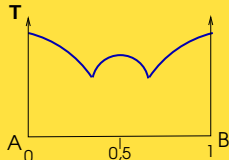


Mélanges binaires d'énantiomères

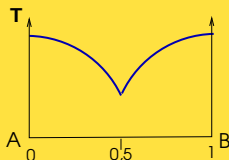
A l'état solide

Il existe 3 types de diagrammes de phases

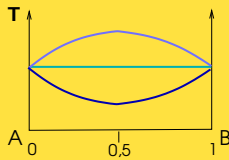
Racemic Compounds



Conglomerates

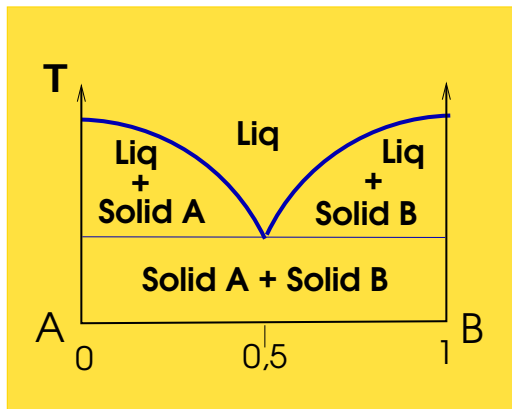


Pseudo-racemates



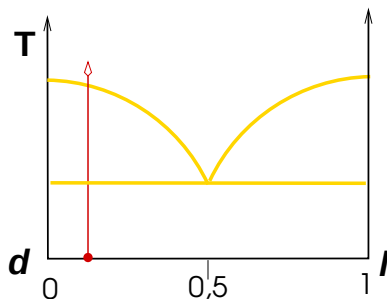
Mélanges binaires d'énantiomères

Conglomérats



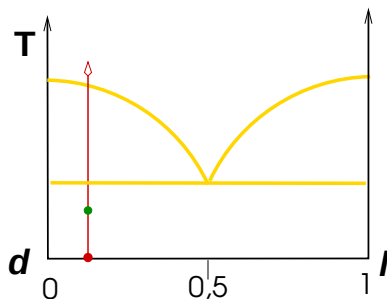
Mélanges binaires d'énantiomères

Conglomérats



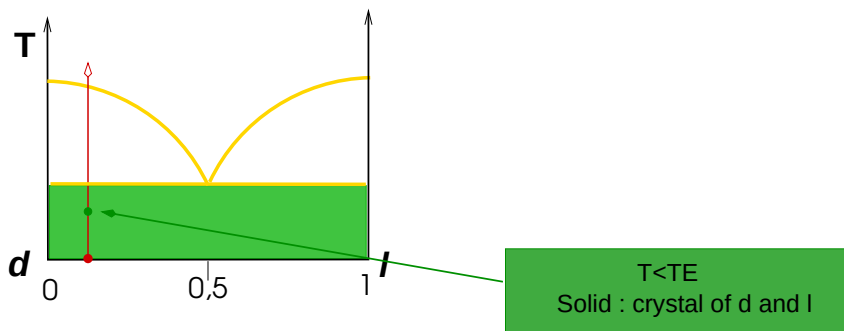
Mélanges binaires d'énantiomères

Conglomérats



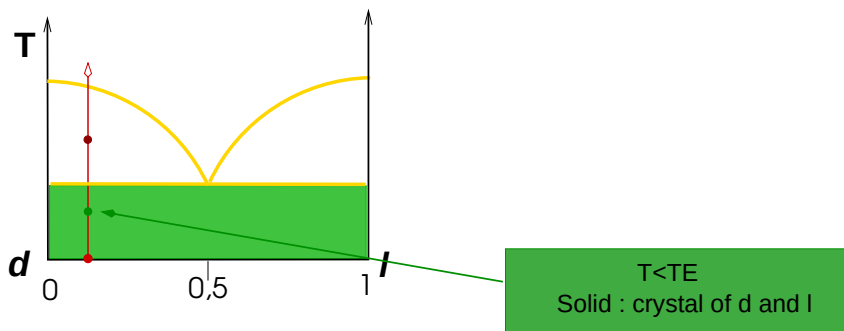
Mélanges binaires d'énantiomères

Conglomérats



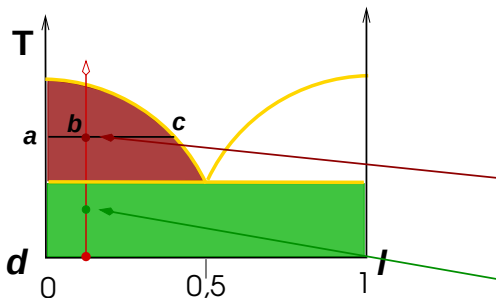
Mélanges binaires d'énantiomères

Conglomérats



Mélanges binaires d'énantiomères

Conglomérats



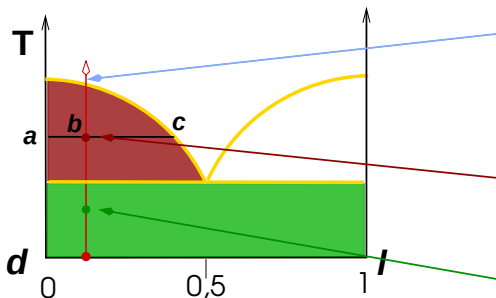
$T > T_E$
 Liq + Solid pure A
composition given by the lever rule

$$\frac{W_{\text{solid}}}{W_{\text{liq}}} = \frac{ab}{bc}$$

$T < T_E$
 Solid : crystal of d and l

Mélanges binaires d'énantiomères

Conglomérats



Above the liquidus:
Everything is liquid

$T > T_E$

Liq + Solid pure A

composition given by the lever rule

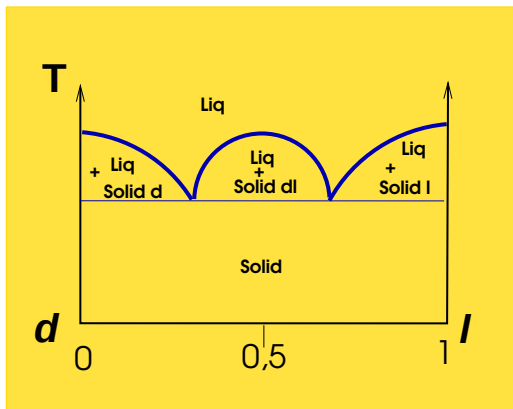
$$\frac{W_{\text{solid}}}{W_{\text{liq}}} = \frac{ab}{bc}$$

$T < T_E$

Solid : crystal of d and l

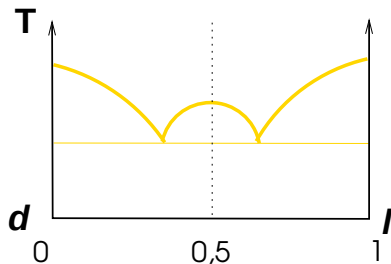
Mélanges binaires d'énantiomères

Racémiques Vrais



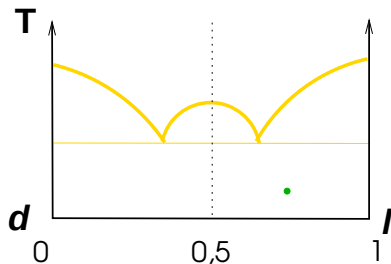
Mélanges binaires d'énantiomères

Racémiques Vrais



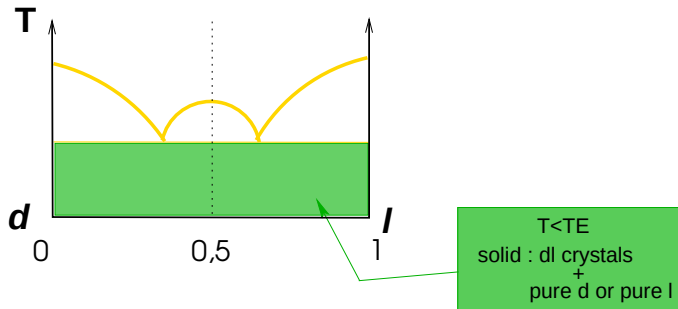
Mélanges binaires d'énantiomères

Racémiques Vrais



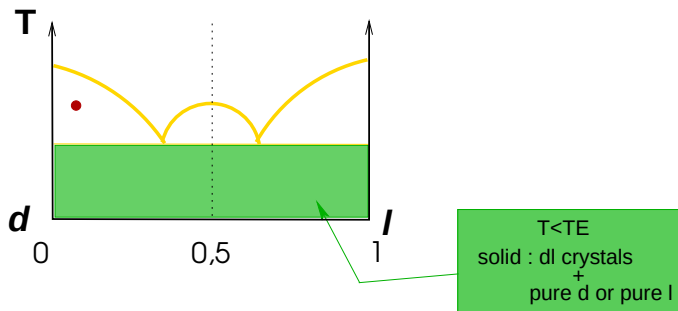
Mélanges binaires d'énantiomères

Racémiques Vrais



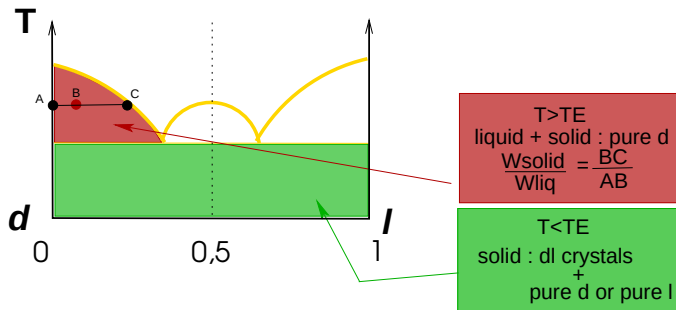
Mélanges binaires d'énantiomères

Racémiques Vrais



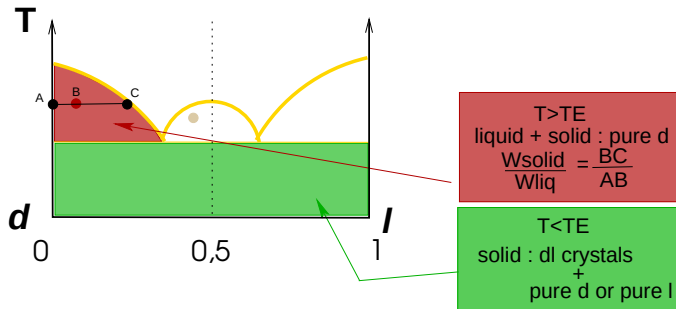
Mélanges binaires d'énantiomères

Racémiques Vrais



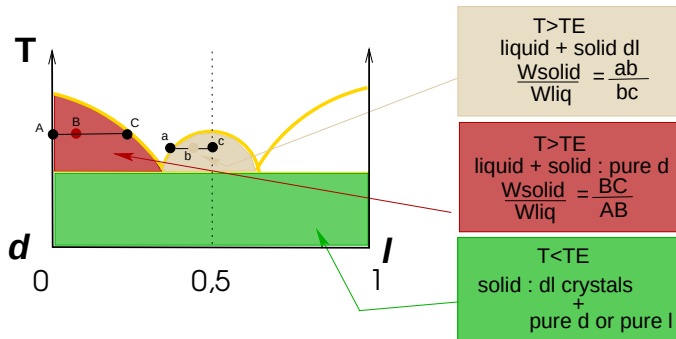
Mélanges binaires d'énantiomères

Racémiques Vrais



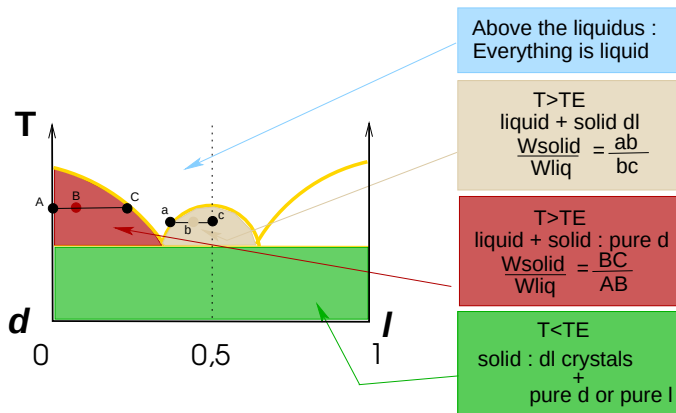
Mélanges binaires d'énantiomères

Racémiques Vrais



Mélanges binaires d'énantiomères

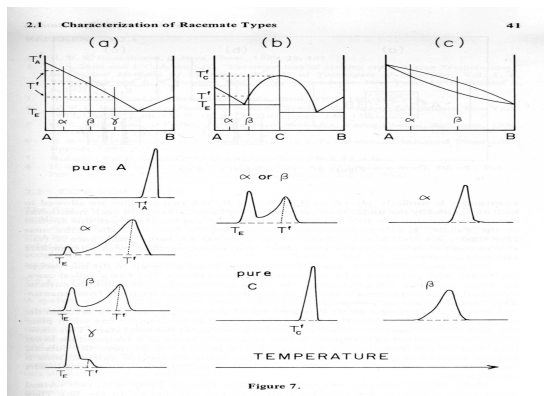
Racémiques Vrais



Mélanges binaires d'énantiomères

Obtention des diagrammes de phases

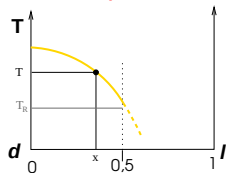
Obtention **expérimentale** des diagrammes de phases



Mélanges binaires d'énantiomères

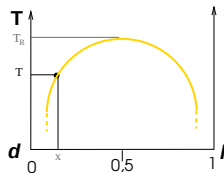
Obtention des diagrammes de phases

Obtention **théorique** des diagrammes de phases



↪ Schröder Van Laar

$$\ln(x) = \frac{\Delta H_A}{R} \left(\frac{1}{T_A} - \frac{1}{T} \right)$$



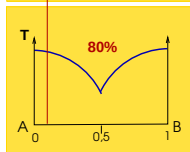
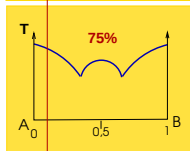
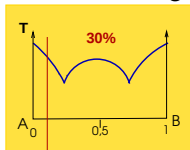
↪ Prigogine-Defay

$$\ln(4(1-x)) = \frac{\Delta H_R}{R} \left(\frac{1}{T_R} - \frac{1}{T} \right)$$

Mélanges binaires d'énantiomères

Application

Purification d'un mélange partiellement dédoublé ayant un ee de 80%

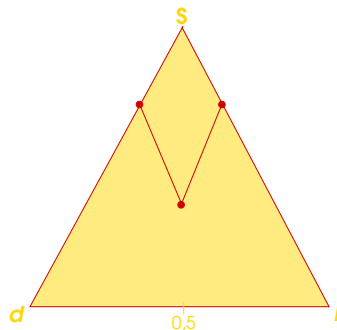
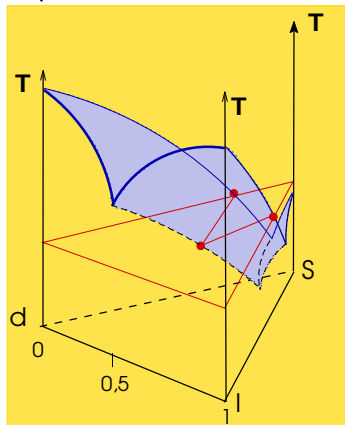


Rendement Maxi

$$\frac{EF}{EG}$$

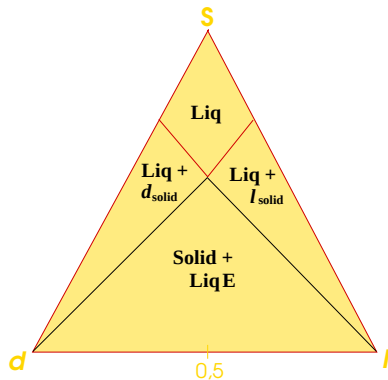
Mélanges ternaires d'énantiomères

En présence de solvant $\leftrightarrow$ Diagramme ternaire de **solubilité**



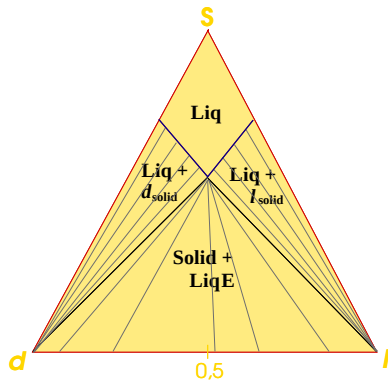
Mélanges ternaires d'énantiomères

Conglomérat



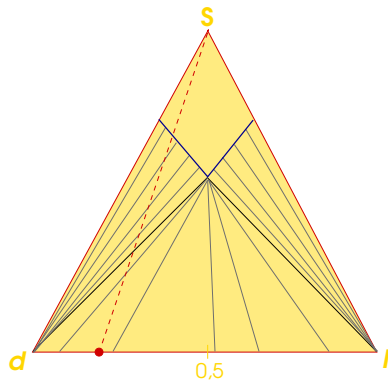
Mélanges ternaires d'énantiomères

Conglomérat



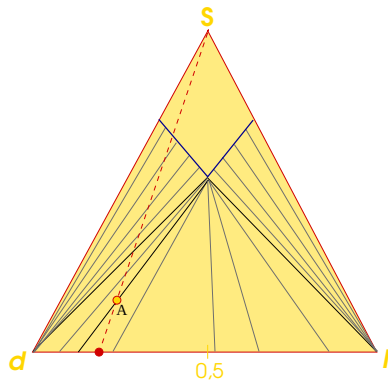
Mélanges ternaires d'énantiomères

Conglomérat



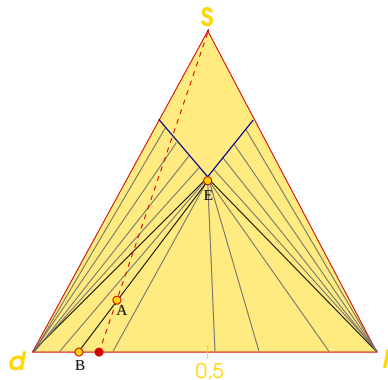
Mélanges ternaires d'énantiomères

Conglomérat



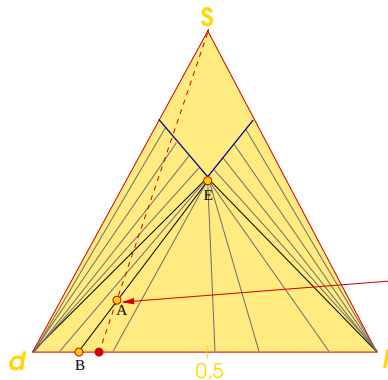
Mélanges ternaires d'énantiomères

Conglomérat



Mélanges ternaires d'énantiomères

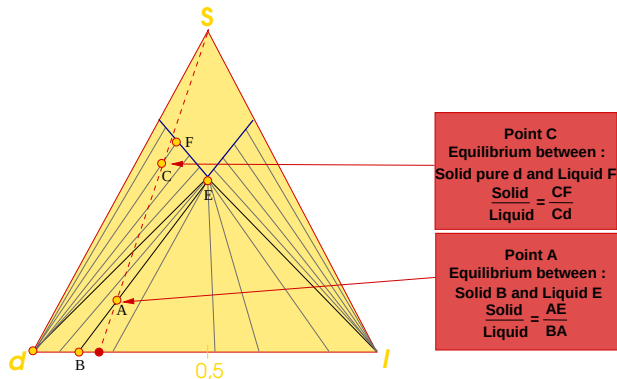
Conglomérat



Point A
Equilibrium between :
Solid B and Liquid E
 $\frac{\text{Solid}}{\text{Liquid}} = \frac{\text{AE}}{\text{BA}}$

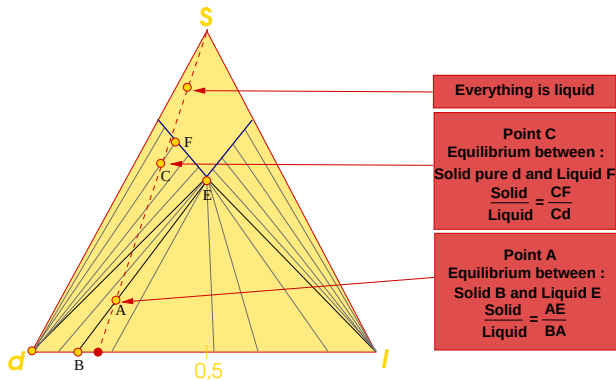
Mélanges ternaires d'énantiomères

Conglomérat



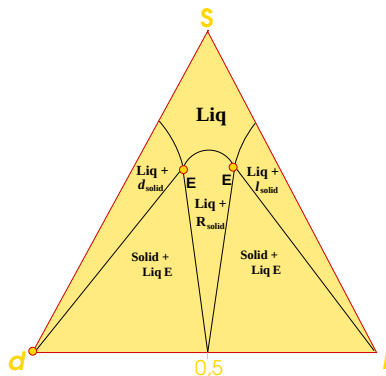
Mélanges ternaires d'énantiomères

Conglomérat



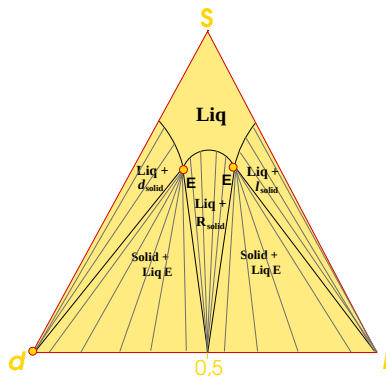
Mélanges ternaires d'énantiomères

Racémiques Vrais



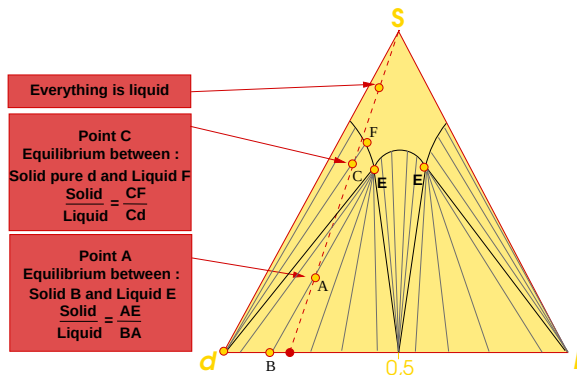
Mélanges ternaires d'énantiomères

Racémiques Vrais



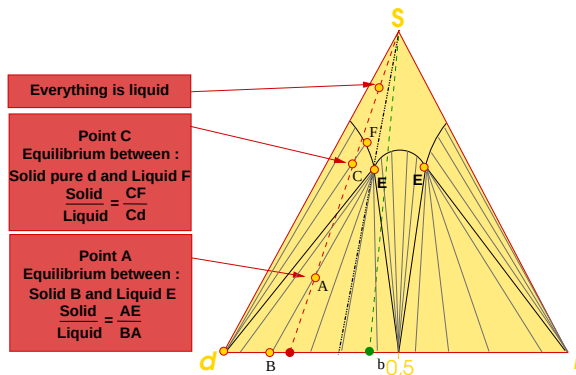
Mélanges ternaires d'énantiomères

Racémiques Vrais

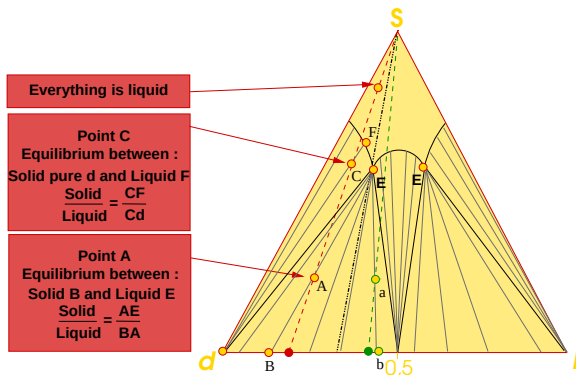


Mélanges ternaires d'énantiomères

Racémiques Vrais

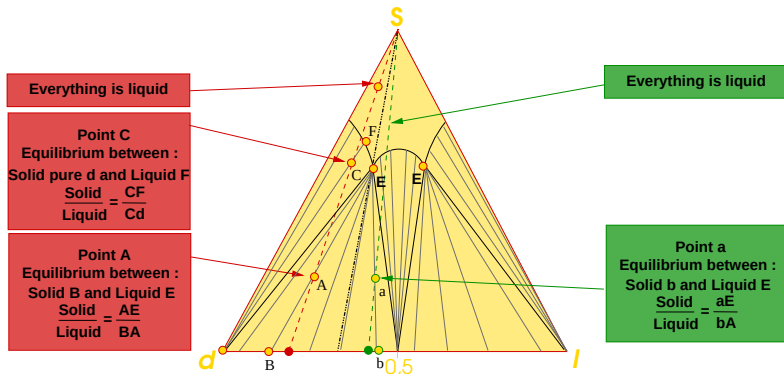


Racémiques Vrais

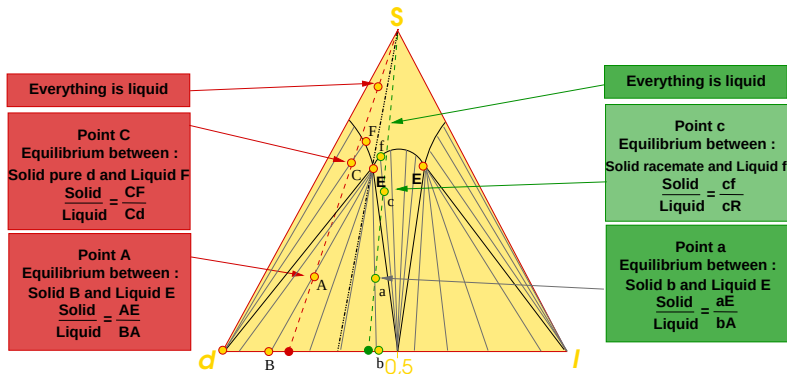


Mélanges ternaires d'énantiomères

Racémiques Vrais

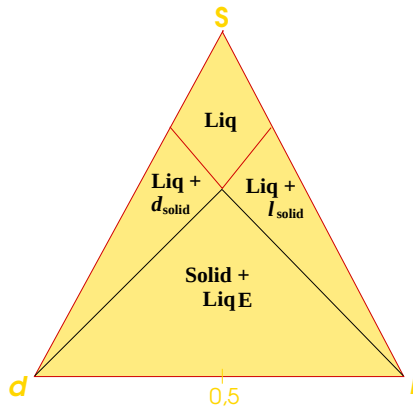
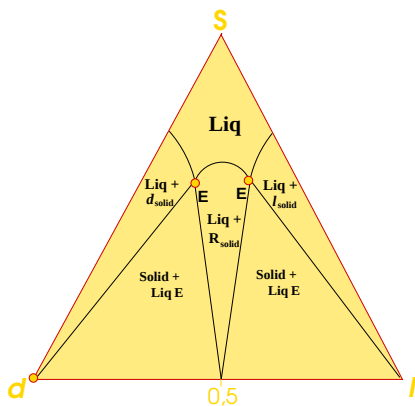


Racémiques Vrais



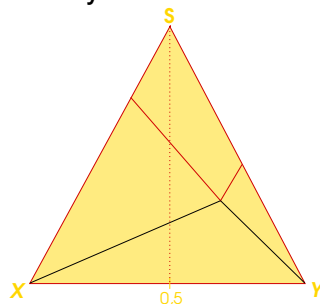
Mélanges ternaires d'énantiomères

Un problème de symétrie se pose ...



Mélanges ternaires d'énantiomères

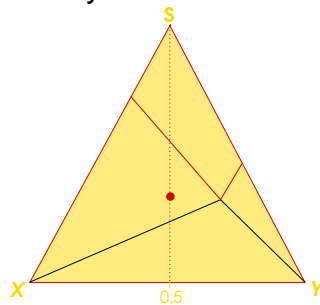
... la symétrie est brisée



X et Y ?

Mélanges ternaires d'énantiomères

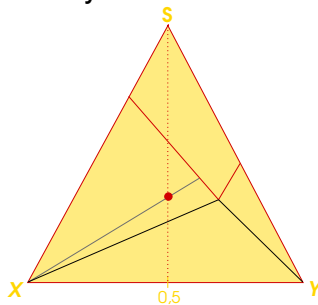
... la symétrie est brisée



X et Y ?

Mélanges ternaires d'énantiomères

... la symétrie est brisée

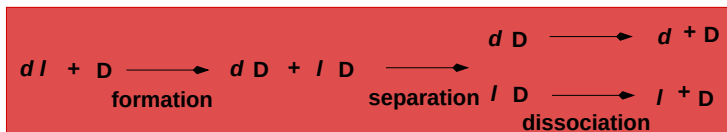


X et Y ?

Plan

- 1 Introduction : Mélanges d'énantiomères
- 2 Mélanges binaires d'énantiomères
 - Mélanges binaires d'énantiomères à l'état gazeux, dissout et liquide
 - Mélanges binaires d'énantiomères à l'état solide
 - Diagrammes binaires de fusion - Conglomérats
 - Diagrammes binaires de fusion - Racémiques Vrais
 - Diagrammes binaires de fusion - Obtention
 - Diagrammes binaires de fusion - Applications
 - Diagrammes ternaires de solubilité - Conglomérats
 - Diagrammes ternaires de solubilité - Racémiques Vrais
- 3 Mélanges ternaires de diastéréoisomères
- 4 Stratégies pour un dédoublement
- 5 Conclusion

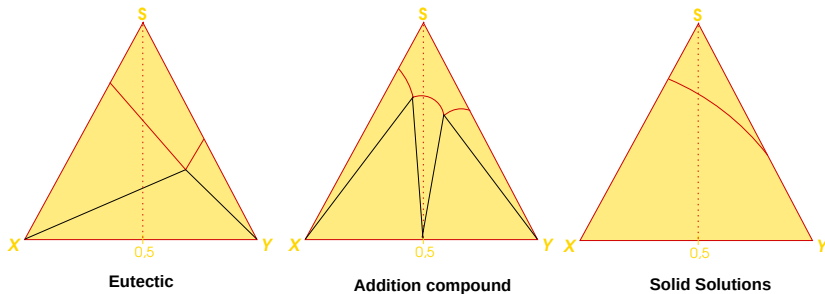
Dédoublément par formation de diastéréoisomères - Principe



- Sels ou Complexes $\leftrightarrow$ Dissociation : facile
- Dérivés Covalents $\leftrightarrow$ Dissociation : peut poser problème
- Séparation : Cristallisation - Chromatographie - Distillation ...

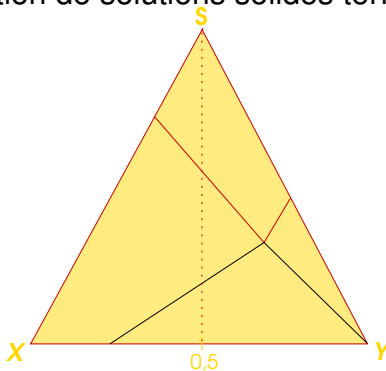
Dédoublément par formation de diastéréoisomères

Types de Diasteromères



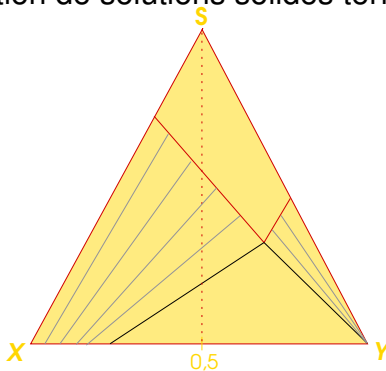
Dédoublément par formation de diastéréoisomères

Formation de solutions solides terminales



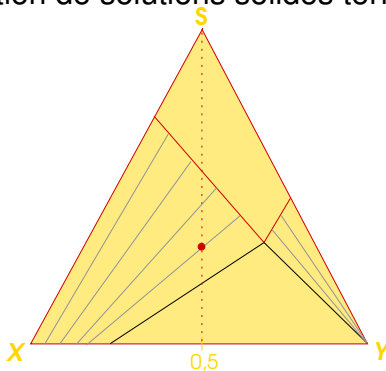
Dédoublément par formation de diastéréoisomères

Formation de solutions solides terminales



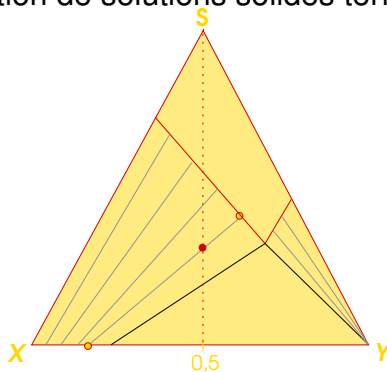
Dédoublément par formation de diastéréoisomères

Formation de solutions solides terminales



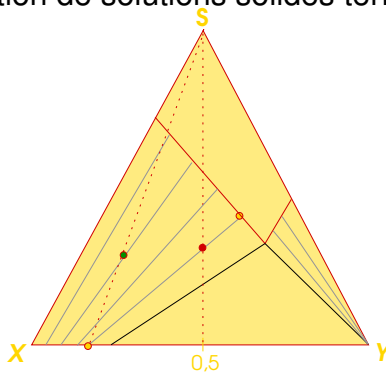
Dédoublément par formation de diastéréoisomères

Formation de solutions solides terminales



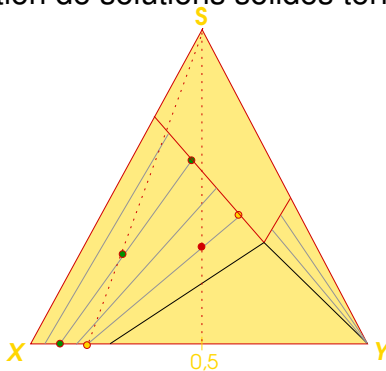
Dédoublément par formation de diastéréoisomères

Formation de solutions solides terminales



Dédoublément par formation de diastéréoisomères

Formation de solutions solides terminales



Plan

- 1 Introduction : Mélanges d'énantiomères
- 2 Mélanges binaires d'énantiomères
 - Mélanges binaires d'énantiomères à l'état gazeux, dissout et liquide
 - Mélanges binaires d'énantiomères à l'état solide
 - Diagrammes binaires de fusion - Conglomérats
 - Diagrammes binaires de fusion - Racémiques Vrais
 - Diagrammes binaires de fusion - Obtention
 - Diagrammes binaires de fusion - Applications
 - Diagrammes ternaires de solubilité - Conglomérats
 - Diagrammes ternaires de solubilité - Racémiques Vrais
- 3 Mélanges ternaires de diastéréoisomères
- 4 Stratégies pour un dédoublement
- 5 Conclusion

Stratégies pour un dédoublement

Première étape : analyse du racémique

- Racémiques vrais $\leftrightarrow$ Formation de diastéréoisomères
- Conglomerats $\leftrightarrow$ Dédoublement Direct

Stratégies pour un dédoublement

Diastéréoisomères

- Obtention de diastéréoisomères cristallins
 - Choix de l'agent de dédoublement optimal
 - Choix du solvant optimal
 - Choix de la température optimale
- Séparation des sels diastéréoisomères
 - Optimisation à l'aide des diagrammes de phase
- Récupération des énantiomères et de l'agent de dédoublement

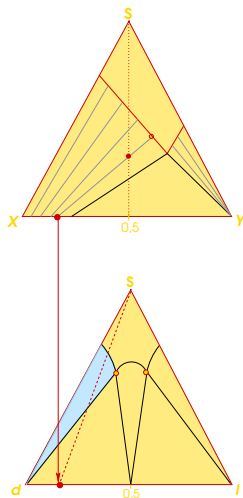
Stratégies pour un dédoublement

Bon ee après 1 recristallisation (ou 2 si solution solides)



SUCCES

Stratégies pour un dédoublement



Mauvais ee après 1 ou 2
recristallisations MAIS diagrammes de
phase des énantiomères favorables

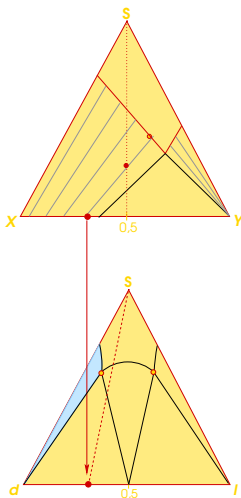


recrystallisation d'un mélange
partiellement dédoublé



SUCCES

Stratégies pour un dédoublement



Mauvais ee après 1 ou 2
recristallisations MAIS diagrammes de
phase des énantiomères NON
favorables



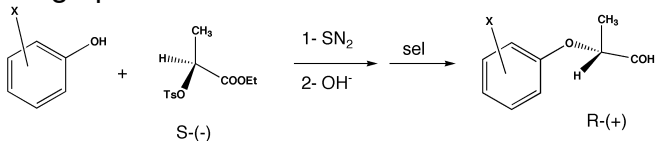
recristallisation d'un mélange
partiellement dédoublé d'un autre sel
ACHIRAL



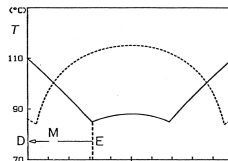
?SUCCESS?

Stratégies pour un dédoublement

Passage par un sel à l'aide d'un contre-ion non chiral



SN ₂ Reaction			Salt for purif.		Acid	
R	Yld	ee (%)	Amin	Eutectic (%ee)	Yld	ee (%)
H	78	75	n-propyl	37	60	>99
o-NO ₂	77	87	cyclohexyl	43	77	97
m-NO ₂	84	84	cyclohexyl	0	84	96
p-NO ₂	85	87	cyclohexyl	33	80	98
o-Cl	89	88	n-propyl	61	69	96
m-Cl	82	84	cyclohexyl	35	75	97
p-Cl	86	82	cyclohexyl	28	75	>99



Voies d'accès aux molécules chirales

Exemple de l'Ibuprofen

Saga of Ibuprofen

- 1985 expiration du brevet US $\leftrightarrow$ chiral switch
- 1989 énantiomère S plus efficace que le mélange racémique

../...

Stratégies pour un dédoublement

Saga de l'ibuprofène

Acide

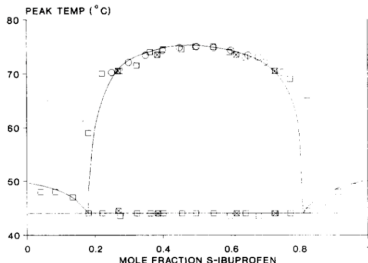


Fig. 3. Isobaric binary phase diagram of ibuprofen enantiomers showing racemic compound formation between S-IB and R-IB. (□) Fused, recrystallized, and annealed mixtures of R-IB and S-IB; (⊗) fused, recrystallized and annealed mixtures of R-IB and S-IB with rac-IB; (○) points calculated from the Prigogine-Defay equation; (◇) 99.7% S-IB from Ethyl Corp.

Sel de sodium

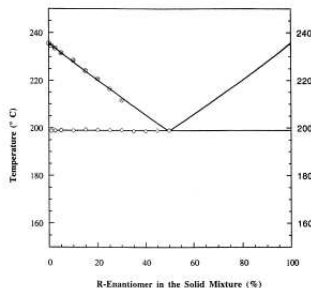


Figure 5. Melting point phase diagram of sodium ibuprofen, for which composition is expressed as

eutectique $x=63\%$

conglomérat !

Stratégies pour un dédoublement

Cristallisation Directe

Exemple historique Dédoublement spontané de tartrates doubles de sodium et d'ammonium par Pasteur (1848)

Enorme Avantage Aucun besoin d'agent de dédoublement

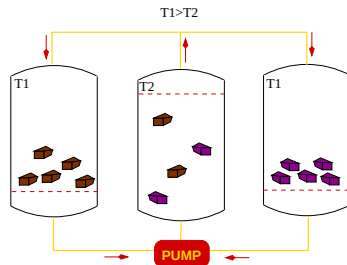
Condition Racémique = Conglomérat

2 procédés possibles

- Cristallisation Simultanée de *d* ET /
- Cristallisation Préférentielle *d* OU /

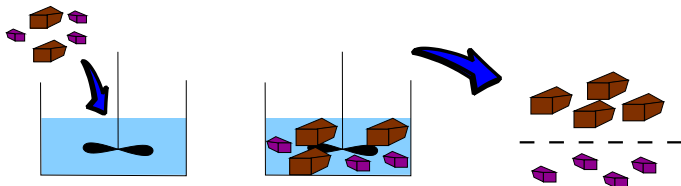
Stratégies pour un dédoublement

Exemple de Cristallisation Simultanée : Procédé dynamique



Stratégies pour un dédoublement

Exemple de Cristallisation Simultanée : utilisation de tailles decristaux différents

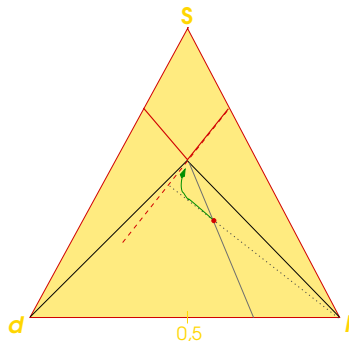


Solution initiale : 30g de racémique acide N-acetyl glutamique dans 150g d'eau, Cristaux germes 10g de (-) > 30 mesh and 1g de (+) > 200 mesh

Filtration sur un tamis de porosité 30 mesh donne 13.7g de (-) et 4.8g de (+).

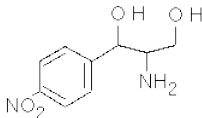
Stratégies pour un dédoublement

Dédoublément par entraînement ou Cristallisation Préférentielle



Stratégies pour un dédoublement

Dédoublément par entraînement ou Cristallisation Préférentielle

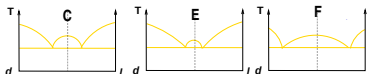
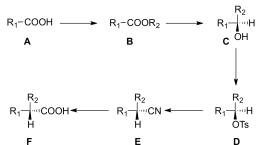


Reacteur : 3000L, Base : 400kg, Eau : 1700L
20 cristallisations donne 570kg de chaque énantiomères
Production : 35-40 t/an

Plan

- 1 Introduction : Mélanges d'énantiomères
- 2 Mélanges binaires d'énantiomères
 - Mélanges binaires d'énantiomères à l'état gazeux, dissout et liquide
 - Mélanges binaires d'énantiomères à l'état solide
 - Diagrammes binaires de fusion - Conglomérats
 - Diagrammes binaires de fusion - Racémiques Vrais
 - Diagrammes binaires de fusion - Obtention
 - Diagrammes binaires de fusion - Applications
 - Diagrammes ternaires de solubilité - Conglomérats
 - Diagrammes ternaires de solubilité - Racémiques Vrais
- 3 Mélanges ternaires de diastéréoisomères
- 4 Stratégies pour un dédoublement
- 5 Conclusion

Conclusion



Réduction asymétrique de B avec 75%ee

$D \rightarrow E$: racémisation 15%

$E \rightarrow F$: racémisation 3%

chaque recr : rendement théorique

alors 24% /8 étapes incluant la recristallisation de C

Dédoublment de $(\pm)C$

alors 17% /10 étapes

Dédoublment de $(\pm)F$

alors 29% /8 étapes