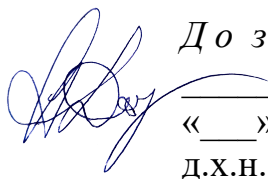


МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені В. Н. Каразіна

Кафедра органічної хімії

УДК 541.35

 До захисту допускаю
_____ Завідувач кафедри
«__» _____ 2024 р.
д.х.н., проф. Андрій ДОРОШЕНКО

**ВИКОРИСТАННЯ ПРОГРАМИ ECOSCALE ДЛЯ ОЦІНКИ
ЕФЕКТИВНОСТІ ТЕХНОЛОГІЙ СИНТЕЗУ АКТИВНИХ
ФАРМАЦЕВТИЧНИХ СУБСТАНЦІЙ НА ОСНОВІ ЕКОНОМІЧНИХ ТА
ЕКОЛОГІЧНИХ КРИТЕРІЇВ**

Кваліфікаційна робота магістра
II курсу хімічного факультету
**ХОМЕНКО ЯРОСЛАВИ
РОМАНІВНИ**

Науковий керівник
д.х.н., проф.

Сергій КОВАЛЕНКО

ХАРКІВ 2024

РЕФЕРАТ

Розробка нових біологічно активних молекул є ключовим завданням сучасної фармацевтичної науки, спрямованим на створення ефективних лікарських засобів для лікування широкого спектра захворювань. Одним із важливих інструментів для оцінки технологій синтезу є програма EcoScale, яка дозволяє комплексно аналізувати ефективність синтетичних процесів з урахуванням екологічних та економічних критеріїв. Вона базується на оцінці енергетичних витрат, утворення відходів, токсичності реагентів, а також витрат на реагенти й енергоспоживання.

Актуальність цієї роботи визначається сучасними вимогами до екологічної відповідальності та економічної ефективності фармацевтичного виробництва. Програма EcoScale забезпечує інтегральний підхід до оцінки технологій, що дозволяє виробникам оптимізувати процеси синтезу активних фармацевтичних інгредієнтів на основі науково обґрунтованих даних.

Дослідження проведено за матеріалами досліджень грантової угоди 42/0062 (2021.01/0062) з Національним фондом досліджень України. В рамках цієї роботи було взято одну з розроблених методик синтезу нової біологічно активної молекули, яка виявила потенціал для лікування COVID-19 на основі попередніх розрахунків *in silico*. Особлива увага приділялась аналізу кожного етапу синтезу, зокрема оцінці екологічних ризиків і виявленню стадій, що потребують оптимізації для відповідності сучасним екологічним стандартам.

Результати цього дослідження дозволяють сприяти не лише зменшенню негативного впливу на довкілля, а й забезпеченню конкурентоспроможності фармацевтичної продукції відповідно до світових тенденцій сталого розвитку.

Кваліфікаційна робота виконана на 48 сторінках, містить 15 таблиць, 1 рисунок та 7 додатків. Список літератури складається з 41 джерела.

Ключові слова: EcoScale; екологічна відповідальність; синтез АФІ; оцінка екологічних ризиків; оцінка технологій синтезу; екологічні стандарти.

ABSTRACT

The development of new biologically active molecules is a key task of modern pharmaceutical science, aimed at creating effective medicines to treat a wide range of diseases. One of the most important tools for evaluating synthesis technologies is the EcoScale program, which allows for a comprehensive analysis of the efficiency of synthetic processes, taking into account environmental and economic criteria. It is based on an assessment of energy consumption, waste generation, reagent toxicity, as well as reagent costs and energy consumption.

The relevance of this work is determined by modern requirements for environmental responsibility and economic efficiency of pharmaceutical production. The EcoScale program provides an integrated approach to technology assessment that allows manufacturers to optimize the synthesis of active pharmaceutical ingredients based on scientifically sound data.

The study was conducted based on the research materials of the grant agreement 42/0062 (2021.01/0062) with the National Research Foundation of Ukraine. As part of this work, one of the developed methods for the synthesis of a new biologically active molecule was used, which showed potential for the treatment of COVID-19 based on preliminary *in silico* calculations. Particular attention was paid to the analysis of each stage of the synthesis, including the assessment of environmental risks and the identification of stages that need to be optimized to meet modern environmental standards.

The results of this study help not only to reduce the negative impact on the environment, but also to ensure the competitiveness of pharmaceutical products in accordance with global trends in sustainable development.

The qualification work is executed on 48 pages, contains 15 tables, 1 figure and 7 appendices. The list of references consists of 41 sources.

Keywords: EcoScale; environmental responsibility; synthesis of APIs; environmental risk assessment; assessment of synthesis technologies; environmental standards.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ ТА ТЕРМІНІВ	5
ВСТУП	6
1 ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД	9
1.1 Європейська стратегія з хімічних речовин	9
1.2. Проблеми забруднення навколишнього середовища та питання регулювання хімічних речовин	9
1.3. Синтез фармацевтичних субстанцій та вплив на навколишнє середовище .	13
1.4. Сучасні підходи «зеленого» синтезу в мінімізації відходів та зменшенні екологічного впливу	14
1.4.1. Використання альтернативних розчинників, що зменшують вплив на навколишнє середовище	14
1.4.2. Каталізатори в сучасних синтетичних технологіях	15
1.5. Сучасні технології «зеленої хімії» в виробництві АФІ	19
1.6 Принципи роботи програми EcoScale: критерії оцінки, ключові параметри .	20
1.7 Критерії оцінки небезпеки речовин, міжнародна система класифікації та маркування видів небезпеки хімічних речовин	23
2 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	24
ВИСНОВКИ	43
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ	44
ДОДАТКИ	49

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ ТА ТЕРМІНІВ

АФІ	– активні фармацевтичні інгредієнти;
ЛОС	– летючі органічні сполуки;
Система GHS	– система класифікації та маркування хімічних речовин; Стратегічний підхід до міжнародного регулювання хімічних
СПМРХР	– речовин;
ХР	– хімічні речовини;
GS	– зелений синтез;
LC50	– концентрація, що викликає 50% летальність;
NOEC	– концентрація без негативних ефектів;
SDS	– елементи маркування і паспорти безпеки;
SSbD	– Safe-and-Sustainable-by-Design.

ВСТУП

Сучасна фармацевтична індустрія стикається з численними викликами, зокрема необхідністю підвищення ефективності виробництва активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), при цьому дотримуючись суворих стандартів економічної рентабельності та екологічної безпеки. Щорічно вимоги до процесів синтезу АФІ стають дедалі суворішими через посилення регуляторного контролю та зростання уваги до охорони навколишнього середовища. Це спонукає вчених та виробників шукати інноваційні підходи, які дозволяють зменшити використання шкідливих речовин, знизити енерговитрати та мінімізувати утворення токсичних відходів, що значно впливає на стійкість виробничих процесів у фармацевтиці [1].

На глобальному рівні фармацевтична індустрія все більше інтегрує принципи "зеленої хімії" у процеси розробки та виробництва лікарських засобів, зосереджуючись на екологічно чистих методах синтезу, мінімізації токсичних відходів і максимальному збереженні енергоресурсів. Впровадження таких підходів сприяє не лише поліпшенню екологічних показників, але й підвищенню економічної ефективності виробничих процесів [2]. У цьому контексті особливого значення набувають спеціалізовані інструменти для оцінки екологічної та економічної ефективності технологій.

Одним із таких інструментів є програма EcoScale, яка дозволяє проводити комплексну оцінку ефективності синтетичних процесів з урахуванням екологічних та економічних критеріїв. Вона базується на кількісному аналізі кількох ключових показників, таких як енергетичні витрати, кількість утворених відходів, токсичність реагентів, використаних у процесі синтезу, а також витрати на реагенти й енергоспоживання. EcoScale забезпечує інтегральний підхід до оцінки технологій, що дозволяє виробникам приймати рішення щодо оптимізації виробничих процесів на основі науково обґрунтованих даних. Крім того, програма сприяє впровадженню більш екологічних та економічно ефективних технологій у фармацевтичне виробництво, що є важливим фактором у

досягненні стійкого розвитку галузі. Це дозволяє зменшити не лише негативний вплив на навколишнє середовище, а й оптимізувати витрати, що забезпечує конкурентоспроможність на ринку фармацевтичної продукції.

Актуальність цієї роботи визначається сучасними вимогами до розробки екологічно чистих та економічно ефективних технологій у фармацевтичному синтезі. Фармацевтична промисловість робить кроки в напрямку зменшення екологічного впливу виробництва АФІ. Екологічні методи синтезу активних фармацевтичних інгредієнтів – це вимоги, передбачені останніми документами Європейської комісії та Міжнародних організацій з охорони навколишнього середовища.

Оцінка технологій за допомогою EcoScale дозволяє об'єктивно порівнювати різні методи синтезу АФІ, виявляючи найбільш перспективні з погляду їхньої рентабельності та екологічної безпеки. Світові тенденції демонструють постійне вдосконалення та впровадження інновацій у галузі хімічного синтезу, і використання програмних засобів для оцінки цих процесів стає невіддільною частиною сучасного підходу.

Крім того, в умовах глобальної конкуренції та посилення регуляторних вимог, фармацевтичні компанії змушені шукати ефективні способи покращення своїх виробничих практик. Впровадження EcoScale як інструменту оцінки дозволяє не лише підвищити ефективність технологій, але й підтримувати екологічні ініціативи, що відповідають сучасним стандартам сталого розвитку. Це, своєю чергою, сприяє покращенню іміджу компаній, які прагнуть демонструвати свою відповідальність щодо навколишнього середовища, та залучати інвестиції, орієнтуючись на інноваційні рішення у сфері фармацевтики. Таким чином, дослідження, представлене в цій роботі, має не лише наукову, а й практичну значущість у контексті розвитку сучасних технологій у фармацевтичній промисловості.

Основною метою цієї роботи є проведення комплексної оцінки ефективності різних технологій синтезу АФІ за допомогою програми EcoScale. Особлива увага приділяється аналізу екологічних та економічних аспектів, що

дозволяє визначити оптимальні методи з погляду сталого розвитку. Дослідження покликане надати рекомендації щодо вдосконалення наявних процесів, забезпечуючи мінімізацію їхнього негативного впливу на навколишнє середовище та підвищення економічної рентабельності виробництва.

Науково-технічне значення роботи полягає в тому, що вона демонструє нові можливості застосування програмного забезпечення для оптимізації технологій синтезу АФІ, використовуючи критерії, що відповідають сучасним вимогам до сталого розвитку. Важливим є також те, що аналіз за допомогою EcoScale дозволяє розробити комплексний підхід до розв'язання питань екологічної безпеки у фармацевтичній галузі.

Експериментальна частина роботи охоплює аналіз декількох технологій синтезу АФІ із застосуванням EcoScale для оцінки їхньої екологічної та економічної ефективності. Дослідження орієнтоване на порівняння цих технологій за ключовими критеріями та формування рекомендацій для впровадження оптимізованих рішень у виробництво.

Отримані результати мають як теоретичне, так і практичне значення, оскільки можуть слугувати для підвищення конкурентоспроможності фармацевтичних підприємств та зменшення їхнього впливу на довкілля. Таким чином, робота оцінює актуальний стан проблеми з екологічного та економічного боків, підтверджує доцільність використання програмного забезпечення для оцінки технологій синтезу АФІ та пропонує рекомендації для їх оптимізації відповідно до світових тенденцій сталого розвитку у фармацевтичній промисловості [3].

1 ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД

1.1. Європейська стратегія з хімічних речовин

Основні принципи нещодавно прийнятої Європейської стратегії з хімічних речовин «Хімічна стратегія сталого розвитку до навколишнього середовища, вільного від токсичних речовин" (2020) включають такі ключові положення [4]:

- Захист здоров'я людей і навколишнього середовища: зменшення використання та впливу небезпечних хімічних речовин.
- Перевага безпечних та стійких за дизайном хімічних речовин.
- Заборона найбільш небезпечних речовин.
- Мінімізація відходів.
- Інновації та дослідження з урахуванням екологічних параметрів безпеки для здоров'я людей і навколишнього середовища.
- Прозорість та інформування: дослідження та поширення інформації що сприяють розумінню ризиків та можливостей для безпечнішого вибору.

Для досягнення цих цілей у 2022 році розроблено концепцію Safe-and-Sustainable-by-Design (SSbD) — Безпечні та стійкі за принципом дизайну хімічні речовини та матеріали [5].

Головний принцип концепції SSbD — хімічні речовини та матеріали повинні створюватись з урахуванням принципів безпеки для людини та навколишнього середовища.

Такий підхід є результатом усвідомлення проблем глобального забруднення навколишнього середовища, в першу чергу небезпечними хімічними речовинами (ХР), у тому числі АФІ.

1.2. Проблеми забруднення навколишнього середовища та питання регулювання хімічних речовин

Стрімке зростання обсягів виробництва та використання хімічних речовин у всіх сферах життєдіяльності людини призводить до збільшення ризиків

забруднення навколишнього середовища, а також ризиків небезпечного впливу на здоров'я людини. За оцінками програми ВООЗ/ЮНЕП «Взаємозв'язок здоров'я та довкілля», понад 25% глобальної поширеності захворювань людини зумовлено екологічними факторами, які можна було б запобігти [6].

У 1992 році на другій Конференції ООН з питань навколишнього середовища (Ріо-де-Жанейро) було прийнято «Порядок денний на XXI століття», в якому викладалися актуальні проблеми, з якими світ зіткнеться у 21 столітті. У Програмі вказувалася необхідність поєднання питань світового економічного розвитку з охороною довкілля, що є визначальною умовою подальшого існування людства. Серйозні негативні наслідки впливу небезпечних хімічних речовин на стан довкілля та здоров'я людини сприяли розумінню необхідності прийняття загальних принципів безпечного поводження з небезпечними речовинами на всіх етапах їх життєвого циклу [7].

У 2006 році на Дубайській конференції ООН з питань навколишнього середовища було прийнято програму «Стратегічний підхід до міжнародного регулювання хімічних речовин (СПМРХР)». Ця програма є базовою для регулювання хімічних речовин на глобальному світовому рівні на всіх етапах життєвого циклу [8]. П'ята Міжнародна конференція SAICM наголосила, що цілі з організації безпечного обігу хімічних речовин не були досягнуті у цільовому 2020 році, що потребує розробки більш ефективних підходів. Глобальний обіг хімічних речовин стрімко зростає. Він подвоївся в період з 2000 до 2017 року, і за прогнозами знову подвоїться до 2030 року [9].

На міжсесійній зустрічі SACIM у 2017 році обговорено перспективну глобальну платформу для раціонального управління хімічних речовин та відходами після 2020 року. Основну увагу приділено ролі зеленої хімії. На цій зустрічі був прийнятий документ «Зелена хімія та стала хімія після 2020 року» [10]. Це керівництво представляє у структурованому вигляді різні аспекти зеленої та сталої хімії з наміром сприяти навчанню та масштабуванню дій на основі загального глобального розуміння концепції.

Зелена хімія стала визнаним науковим підходом у хімії близько трьох десятиліть тому [11]. Цей підхід асоціюється з концепцією зниження небезпеки, яка полягає у використанні набору принципів, які скорочують або виключають використання чи утворення небезпечних речовин при проєктуванні, виробництві та застосуванні хімічних продуктів [10].

Агентство з охорони навколишнього середовища США виклало 12 принципів зеленої хімії:

1. *Розробка хімічних синтезів із мінімізацією відходів.* Процеси мають бути оптимізовані для зменшення або уникнення утворення відходів.

2. *Розробка синтезів з використанням та одержанням речовин з низькою або нульовою токсичністю для людини та навколишнього середовища.* Використання безпечніших вихідних матеріалів.

3. *Розробка хімічних продуктів, які є ефективними, але при цьому малотоксичними або нетоксичними.* Продукти повинні бути безпечними для здоров'я людини та довкілля.

4. *Використання більш безпечних розчинників та умов реакції.* Обмеження використання небезпечних розчинників.

5. *Підвищення енергоефективності.* Процеси мають проходити при знижених температурах і тисках, де це можливо.

6. *Використання поновлюваної сировини.* Використання сировини, яка не виснажує природні ресурси.

7. *Розробка таких хімічних речовин та продуктів, які після використання не залишаються в навколишньому середовищі, а розкладаються на безпечні продукти.* Сприяння біодеградації.

8. *Мінімізація ймовірності аварій, щоб звести до мінімуму ймовірність викидів у довкілля.* Безпека у виробництві.

9. *Моніторинг та контроль у реальному часі ходу синтезу, щоб звести до мінімуму або виключити утворення побічних продуктів.* Зменшення небажаних побічних реакцій.

10. *Використання каталізаторів, а не стехіометричних реагентів.* Каталізатори дозволяють знижувати витрати та підвищувати ефективність.

11. *Максимізуйте економію атомів.* Всі реакції мають бути оптимізовані для максимального використання вихідних матеріалів.

12. *Треба уникати отримання проміжних продуктів.* Зменшення етапів синтезу для підвищення ефективності [12].

Розробники та виробники повинні вносити зміни до специфікацій проєкту, проводити пошук матеріалів та реагентів, розробляти виробничі методи з урахуванням скорочення використання небезпечних хімічних речовин [13]. Агентство з охорони навколишнього середовища США описує менш небезпечні хімічні речовини як речовини, які менш токсичні для організмів, менш руйнівні для екосистем, не є стійкими та не біоакумулюються в організмах або навколишньому середовищі.

Принципи зеленої хімії необхідно використовувати на ранніх стадіях планування виробництва, наприклад, розробки вихідних схем синтезу продукту. Оскільки розчинники відіграють ключову роль у хімічних реакціях, становлячи 50-80% маси у стандартному синтезі, потрібно обирати безпечніші розчинники без шкоди для ефективності процесу [10].

Принципи зеленої хімії є особливо актуальними для фармацевтичного виробництва. Проблема біодеградації (або стійкість) хімічних речовин (особливо фармацевтичних субстанцій) є однією з ключових негативних характеристик органічних забруднювачів. Використання підходів зеленої хімії дає позитивні результати у плані захисту довкілля, а також демонструє бізнесу такі перспективи:

- Можливість отримувати вищі виходи хімічних реакцій при споживанні менших обсягів сировини;
- Зменшення етапів синтезу прискорює процес виробництва та економить ресурси;
- Зменшення кількості небезпечних відходів вивільняє ресурси та знижує витрати на утилізацію.

Введення терміну «стала хімія» говорить про необхідність розширення традиційної хімії, включивши до неї екологічні, соціальні та економічні аспекти. Це вимагає нових рішень у плануванні виробництва та пошуку нових алгоритмів розробки продукту, починаючи з перших етапів життєвого циклу хімічних речовин або фармацевтичної субстанції.

Додатково важливо включити в стратегії хімічної промисловості активну участь всіх зацікавлених сторін: науковців, промисловості, урядів і суспільства, оскільки досягнення цілей сталої хімії вимагає комплексного підходу та міжнародної співпраці. Залучення нових технологій, інноваційних рішень і стійких практик дозволить зменшити негативний вплив на довкілля, покращити якість життя людей та забезпечити сталий розвиток суспільства в цілому [14].

1.3. Синтез фармацевтичних субстанцій та вплив на навколишнє середовище

Хімічний синтез АФІ складається з серії контрольованих хімічних реакцій (етапів) з використанням органічних розчинників, реагентів і каталізаторів та з отриманням як кінцевого продукту, так і ряду проміжних продуктів та відходів.

Ключовими методами для синтезу АФІ є класичні органічні реакції, такі як [15]:

- нуклеофільне заміщення – одна з основних реакцій функціональних груп, при якій відбувається заміна одного ліганду на вхідний нуклеофільний (частка з надлишком електронів) ліганд (наприклад, заміщення галогенів на аміногрупи у синтезі похідних амінів);
- етерифікація — реакція між кислотою та спиртом з утворенням ефіру;
- алкілювання, ацилювання та амінування — введення відповідно алкільної, ацильної та аміногрупи в молекулу, що є ключовим етапом у виробництві багатьох лікарських препаратів;

- окислення — додавання кисню або видалення водню, також підвищення ступеня окислення елемента (збільшення його заряду);
- гідрування — відновлення подвійних зв'язків;
- конденсація — реакція сполуки двох молекул із виділенням води;
- гідроліз — розщеплення зв'язку під впливом води;
- циклізація — утворення циклічних сполук;
- солеутворення — це процес утворення солей (наприклад, гідрохлоридів або натрієвих солей), у фармацевтичній хімії це важливий етап для покращення розчинності та біодоступності лікарських речовин.

Хімічний синтез потребує значних ресурсів, підвищених температур та тиску, що значно збільшує вуглецевий слід фармацевтичного виробництва [16].

1.4. Сучасні підходи «зеленого» синтезу в мінімізації відходів та зменшенні екологічного впливу

1.4.1. Використання альтернативних розчинників, що зменшують вплив на навколишнє середовище

У традиційному фармацевтичному виробництві використовуються небезпечні розчинники та реактиви, що призводять до значних відходів і токсичних побічних продуктів. Органічні розчинники, такі як дихлорметан, толуол і ацетон, є поширеними розчинниками для синтезу. Це летючі органічні сполуки (ЛОС), які сприяють забрудненню повітря та можуть забруднювати джерела води, якщо їх не утилізувати належним чином.

Впровадження методів «зеленого» синтезу (GS) обумовлює використання безпечних альтернативних розчинників, наприклад, воду або гліцерин, що є відновлюваними та безпечними для навколишнього середовища [17].

Використання таких розчинників, як вода, етанол або надкритичний CO₂ зменшують вплив на довкілля та зберігають ефективність реакцій. Розчинник також має легко видалятися під час подальшої обробки та очистки кінцевого АФІ [18].

Використання надкритичного діоксиду вуглецю (ScCO₂) як розчинника стало досягненням зеленої хімії. ScCO₂ працює під високим тиском і температурою, поєднуючи властивості газу та рідини, що дозволяє проводити реакції без використання токсичних розчинників [19]. Іонні рідини також досліджуються як альтернативи традиційним органічним розчинникам [20].

Заміна токсичних органічних розчинників водою, етанолом або надкритичним вуглекислим газом сприяє збереженню навколишнього середовища і здоров'я людини.

Використання відновлювальних ресурсів у якості вихідних матеріалів або розчинників зменшує екологічну частину у порівнянні з традиційним хімічним виробництвом [21].

Зростанням екологічної обізнаності приводить до розуміння необхідності використання принципів, призначених для зменшення або виключення небезпечних речовин у виробництві.

Зелена хімія стала основоположником трансформації фармацевтичної галузі. Зменшення використання небезпечних ХР, мінімізація відходів і підвищенні енергоефективності — це не лише відповідність екологічним стандартам, а й зміна підходу до створення ліків.

1.4.2. Каталізатори в сучасних синтетичних технологіях

Каталіз відіграє центральну роль у сучасному фармацевтичному синтезі. Більшість АФІ — це складні молекули, які часто містять кілька стереоцентрів, функціональних груп і гетероатомів (наприклад, азоту чи кисню), які мають бути зібрані з високою точністю. Складність АФІ робить їх синтез складним, часто

вимагаючи кількох етапів реакції для досягнення бажаної молекулярної архітектури. Каталізатори мають вирішальне значення в цьому процесі.

Каталізатори збільшують швидкість хімічних реакцій, скорочуючи час, необхідний для кожного етапу синтезу АФІ. У фармацевтичному виробництві, де час є ключовим фактором, ефективні процеси призводять до зниження витрат виробництва та швидшого виходу нових ліків на ринок [22].

Один з принципів екологічної хімії спрямований на мінімізацію відходів шляхом максимального включення всіх реагентів у кінцевий продукт. У каталітичних процесах використання меншої кількості реагентів і реакційних етапів призводить до чистішого та ефективнішого процесу, зменшуючи побічні продукти та потребу в значних етапах очищення [14].

Каталізатори, особливо хіральні каталізатори, необхідні для досягнення такого рівня селективності. Хіральні органокаталізатори та асиметричні каталізатори на основі металів часто використовуються для сприяння селективному утворенню одного енантіомера над іншим, забезпечуючи виробництво оптично чистих АФІ. Це особливо важливо для препаратів, які вимагають високої енантіочистоти для відповідності нормативним стандартам [23].

Наприклад, синтез напроксену з використанням хірального металевого каталізатора підвищує вихід продукту й мінімізує шкоду навколишньому середовищу завдяки зменшенню небажаних відходів.

У синтезі АФІ наявність кількох функціональних груп (таких як аміни, гідроксильні та карбоксильні групи) ускладнює селективні реакції. Каталізатори дозволяють трансформувати певні функціональні групи, не впливаючи на інші, гарантуючи, що бажана реакція відбувається при збереженні цілісності решти молекули.

Наприклад, реакції перехресного сполучення, які каталізуються паладієм (наприклад, реакція Сузукі-Міяури або Хека), широко використовуються в синтезі АФІ для вибіркового утворення вуглець-вуглецевих зв'язків. Ці реакції є високоселективними та пропонують ефективний спосіб побудови складних

молекулярних каркасів, включаючи ароматичні та гетероциклічні сполуки, які часто зустрічаються у фармацевтичних структурах.

Умови, за яких проводяться каталітичні реакції, такі як температура, тиск, розчинник і концентрація, є такими ж важливими, як і вибір каталізатора. Ретельний контроль умов реакції гарантує, що синтез АФІ є ефективним і масштабованим, задовольняючи потреби як синтезу в дослідницькому масштабі, так і промислового виробництва [22].

Багато каталітичних реакцій у синтезі АФІ вимагають точного контролю температури, щоб збалансувати швидкість реакції та вибірковість продукту. Реакції, каталізовані ферментами, зазвичай відбуваються при кімнатній або фізіологічній температурі, що зменшує витрати енергії та зберігає стабільність чутливих до тепла молекул. З іншого боку, реакції, які каталізуються металами, наприклад реакції з використанням паладію або платини, можуть вимагати підвищених температур для досягнення оптимальної швидкості перетворення.

У деяких каталітичних процесах, таких як реакції гідрування або окислення, необхідно використовувати гази під тиском, такі як водень або кисень. Застосування тиску, часто в поєднанні з металевими каталізаторами (як-от нікель Ренея або платина), має вирішальне значення для цих реакцій, які зазвичай використовуються для відновлення подвійних зв'язків або додавання функціональних груп. Контроль над потоком і тиском газу має важливе значення для забезпечення ефективного та безпечного проходження цих реакцій [24].

Основні каталітичні методи в синтезі АФІ охоплюють:

1. Реакції перехресного сполучення, каталізовані металом.

Реакції перехресного сполучення, каталізовані перехідними металами, особливо ті, що включають паладій, широко використовуються у фармацевтичній промисловості для утворення зв'язків C–C і C–N. Ці реакції є безцінними для побудови складних структур АРІ, особливо при синтезі ароматичних або гетероциклічних сполук. Наприклад:

- Сполучення Сузукі-Міяура використовується для утворення біарильних сполук, необхідних у синтезі АФІ;

- Амінування Бухвальда-Гартвіга: каталізована паладієм реакція для утворення зв'язків C–N, має вирішальне значення для синтезу молекул, що містять аміногрупи;
- З'єднання Негіші використовується для утворення зв'язку вуглець-вуглець за допомогою цинкорганічних реагентів [18].

2. Асиметричне гідрування.

Асиметричне гідрування, яке каталізується хіральними комплексами металів, такими як каталізатори на основі родію або рутенію, є важливим для енантіоселективного відновлення алкенів та імінів. Цей метод є основним у виробництві АФІ з хіральними центрами, особливо в таких препаратах, як статини (використовуються для зниження рівня холестерину).

3. Органокаталіз.

Останніми роками органокаталізатори набули помітного значення в синтезі АФІ завдяки своїй здатності сприяти високоселективним реакціям без потреби в металах. Пролін та інші хірально аміні зазвичай використовуються в енантіоселективних реакціях, таких як альдольна реакція, для створення вуглець-вуглецевих зв'язків із відмінним стереоконтролем. Органокаталіз особливо сприятливий для виробництва АФІ, які вимагають суворого контролю стереохімії.

4. Біокаталіз

Ферменти стають все більш важливими в синтезі АФІ, особливо для реакцій із залученням хіральних центрів. Ліпази, кеторедуктази та трансамінази зазвичай використовуються для каталізації стереоселективних перетворень у м'яких, екологічно чистих умовах. Процеси, що каталізуються ферментами, часто використовуються в синтезі складних природних продуктів або біоактивних молекул, зменшуючи кількість хімічних етапів і покращуючи врожайність [22].

Однією з ключових проблем промислового синтезу АФІ є вартість і доступність каталізаторів, особливо дорогоцінних металів. Таким чином, перероблювання каталізатора є важливим аспектом сучасного фармацевтичного

виробництва. У гетерогенному каталізі твердий каталізатор можна легко відокремити від реакційної суміші та повторно використати. Однак у гомогенному каталізі, де каталізатор знаходиться в тій самій фазі, що й реагенти, перероблення є складнішим, але можливою завдяки інноваційним стратегіям, таким як іммобілізація каталізатора на твердих носіях або в мембранних реакторах [18].

Фармацевтична промисловість все частіше звертається до біокаталізу, коли ферменти замінюють традиційні металеві каталізатори, ще більше зменшуючи вплив на навколишнє середовище.

1.5 Сучасні технології «зеленої хімії» в виробництві АФІ

Принципи «атомної економії» в зеленій хімії набирають популярності. Стратегія, що максимізує введення вихідних матеріалів у кінцевий продукт, зменшує відходи. Це передбачає проектування реакцій так, щоб всі або більшість атомів вихідних матеріалів входили в кінцевий продукт. В результаті синтезу АФІ утворюються менше побічних продуктів, які потребують утилізації, та небезпечних потоків відходів [25].

Синтез за допомогою мікрохвиль є сучасною технікою, яка зменшує енергетичні затрати, сприяє швидшому та ефективному перебігу реакції. Ультразвукові хвилі можуть бути застосовані у фармацевтичному синтезі для підвищення швидкості реакції та ефективності змішування, зменшуючи потреби в енергії та полегшуючи складні реакції. Ультразвукова технологія забезпечує більш екологічні процеси, дозволяючи реакціям відбуватися в м'яких умовах, часто у водному середовищі [21]. Приклади таких розробок включають методи синтезу аспірину з використанням мікрохвильового каталізу та без розчинників [14].

Використовуючи мікрореактори, хіміки можуть оптимізувати параметри реакції, такі як температура і тиск, що призводить до більш ефективного синтезу

АФІ та зменшує потребу в розчинниках. Синтез без розчинників стає популярним у фармацевтичній практиці та значно знижує кількість відходів. Методи, такі як твердотільний синтез і механохімічні процеси, дозволяють отримувати ХР без використання розчинників [26]. Методи безперервної проточної хімії стають все більш популярними. Вони дозволяють реакціям протікати безперервно, що скорочує час реакції порівняно з традиційними періодичними процесами. У багатьох випадках хімія безперервного потоку стає кращою альтернативою традиційним періодичним процесам. Системи безперервного потоку особливо корисні для екзотермічних реакцій або тих, що вимагають небезпечних реагентів, оскільки вони підвищують безпеку, мінімізуючи накопичення реактивних проміжних продуктів [14, 22, 24].

Зелена хімія також впливає на дизайн ліків, сприяючи розробці нових субстанцій, які більш безпечні для навколишнього середовища. Це може включати розробку ліків із коротшим періодом напіврозпаду або зменшення їх стійкості в навколишньому середовищі.

Використання обчислювальної хімії та молекулярного моделювання може оптимізувати фармацевтичні процеси, прогнозуючи результати реакцій та визначаючи найбільш ефективні шляхи. Це дозволяє хімікам розробляти більш ефективні синтези, зменшуючи енергетичні витрати, споживання ресурсів та екологічний вплив. Комп'ютерні технології та програмні продукти дозволяють провести оптимізацію методів синтезу, дозволяючи визначити більш ефективні та менш шкідливі шляхи синтезу [27].

1.6 Принципи роботи програми EcoScale: критерії оцінки, ключові параметри

Програма EcoScale є широко визнаним інструментом, призначеним для оцінки екологічної стійкості хімічних процесів у дослідженнях і промисловості. Забезпечуючи систематичний підхід до оцінки різних факторів, пов'язаних із

хімічним синтезом, EcoScale допомагає хімікам приймати обґрунтовані рішення щодо їхніх процесів з метою мінімізації впливу на навколишнє середовище, зберігаючи при цьому ефективність і дієвість.

Програма EcoScale, розроблена як відповідь на зростаючу потребу в стабільності хімічних досліджень, пропонує систему оцінки, яка кількісно оцінює вплив хімічних процесів на навколишнє середовище. Він об'єднує різні аспекти екологічної хімії, включаючи утворення відходів, споживання енергії та використання небезпечних матеріалів, у комплексну структуру для оцінки [28].

Оцінка EcoScale коливається від 0 до 100, причому вищі бали вказують на більш екологічні процеси. Оцінка враховує як якісні, так і кількісні аспекти, дозволяючи дослідникам визначати сфери для вдосконалення та порівнювати різні методи синтезу.

У програмі EcoScale використовується набір критеріїв оцінки, які стосуються ключових аспектів стійкості хімічних процесів. Основні критерії включають:

- *Небезпечні хімічні речовини.* Цей критерій оцінює токсичність і вплив на навколишнє середовище хімічних речовин, які використовуються в процесі. Він враховує такі фактори, як канцерогенність, мутагенність та екотоксичність. Процеси, які мінімізують використання небезпечних речовин або замінюють їх більш безпечними альтернативами, отримують вищі бали.
- EcoScale оцінює *кількість і тип відходів*, що утворюються під час синтезу. Це тверді, рідкі та газоподібні відходи. Процеси, які створюють менше відходів, особливо небезпечних відходів, віддають перевагу в системі оцінки.
- *Енергетичні* потреби процесу оцінюються, враховуючи як тип використовуваної енергії, так і загальне споживання енергії. Процеси, які використовують відновлювані джерела енергії або вимагають менших витрат енергії, оцінюються краще.

- Критерій розглядає *джерела сировини*, наголошуючи на використанні відновлюваних ресурсів і екологічних методах. Використання біологічної або переробленої сировини позитивно впливає на оцінку EcoScale.
- Оцінка включає *умови реакції*, такі як температура та тиск. Процеси, які можна проводити в м'яких умовах, зменшуючи потребу в екстремальних температурах або тисках, отримують вищі оцінки.
- Загальна ефективність синтезу оцінюється з *урахуванням виходу та селективності*. Процеси високої продуктивності, які мінімізують побічні продукти та максимізують бажаний продукт, позитивно впливають на оцінку EcoScale [29].

Всупереч тому, що основним фокусом EcoScale є вплив на навколишнє середовище, *економічна життєздатність* також є одним з параметрів. Процеси, які є не тільки стійкими, але й економічно ефективними, швидше за все, будуть реалізовані в промисловості. *Дотримання екологічних норм і стандартів* може вплинути на оцінку EcoScale. Процеси, які відповідають нормам щодо викидів, утилізації відходів і небезпечних матеріалів, сприймаються більш прихильно [30].

Щоб реалізувати програму EcoScale, хіміки можуть слідувати структурованому процесу, який включає такі кроки:

1. Збір даних про хімічні речовини, матеріали та процеси, задіяні в синтезі. Це включає інформацію про токсичність, утворення відходів, використання енергії та умови реакції.
2. Оцінка процесу за критеріями EcoScale, призначаючи бали на основі параметрів, згаданих вище. Це може включати порівняння процесу з альтернативними методами та визначення областей для покращення.
3. Обчислення оцінки EcoScale шляхом підсумовування балів за кожним критерієм і параметром. Це забезпечує загальну оцінку екологічної стійкості процесу.

4. Порівняння та оптимізація різних процесів або синтетичних маршрутів. Визначайте можливості для оптимізації та приймайте обґрунтовані рішення для підвищення стійкості [31].

Оскільки ключовим критерієм програми EcoScale є оцінка небезпеки хімічних речовин для людини та навколишнього середовища, треба розуміти які підходи використані у програмі для оцінки цих параметрів.

Основним документом та єдиним міжнародним стандартом критеріїв оцінки небезпеки речовин є Узгоджена на глобальному рівні система класифікації та маркування хімічних речовин (далі — Система GHS). Система GHS є найбільш актуальним міжнародним джерелом інформації з хімічної безпеки [32].

1.7 Критерії оцінки небезпеки речовин, міжнародна система класифікації та маркування видів небезпеки хімічних речовин

Разом з корисними властивостями, АФІ можуть нести значні ризики для здоров'я людини та навколишнього середовища. Тому важливо розуміти, як класифікуються небезпеки, пов'язані з цими сполуками, та які заходи необхідно вживати для їх безпечного використання.

Система GHS є міжнародним стандартом, розробленим ООН, що спрямований на уніфікацію критеріїв оцінки небезпеки хімічних речовин та сумішей. GHS включає узгоджені критерії класифікації, елементи маркування і паспорти безпеки (SDS), які містять інформацію про властивості та безпечне поводження з речовинами [32].

Мета системи полягає в ідентифікації небезпек хімічних речовин та їх передачі споживачам, що дозволяє країнам створити спільну інфраструктуру для контролю впливу хімічної продукції на здоров'я та навколишнє середовище. Система GHS також допомагає зменшити дублюючі випробування, спростити міжнародну торгівлю та підвищити загальну безпеку [33].

З 2002 року, після конференції ООН, країнам рекомендовано впроваджувати GHS. В Європі регламент CLP, що базується на GHS, почав діяти з 2009 року. Уряд України затвердив Технічний регламент, що імплементує європейський Регламент CLP, заснований на міжнародній системі GHS. Законом "Про забезпечення хімічної безпеки та управління хімічною продукцією", який набув чинності 29 червня 2024 року, буде створено національну систему управління хімічними речовинами за європейським зразком [34].

Фізична небезпека визначає ризики, пов'язані із фізичними властивостями речовини. Відповідно до GHS, хімічні речовини поділяються на 16 класів, які включають:

- Вибухові речовини, що мають здатність вибухати під час нагрівання або механічного впливу.
- Займисті гази та рідини, які легко загоряються, викликаючи загрозу для здоров'я та довкілля.
- Окислюючі речовини, що сприяють горінню.
- Гази під тиском, включають речовини, які можуть вибухати при розгерметизації.
- Самозаймисті та пірофорні речовини здатні загорятися без зовнішнього джерела вогню.

З погляду впливу на людський організм, активні фармацевтичні інгредієнти можуть викликати негативні ефекти на здоров'я. Небезпека цих інгредієнтів класифікується на 9 основних категорій: гостра токсичність, роз'їдання та подразнення шкіри, серйозні ушкодження очей, респіраторна та шкірна сенсibiliзація, мутагенність, канцерогенність, репродуктивна токсичність, вибіркова токсичність і небезпека при аспірації.

Як і у випадку фізичних небезпек, інформація про ризики для здоров'я міститься у SDS, де наведені рекомендації щодо безпечного поводження та заходів першої допомоги.

Небезпеки для довкілля можуть мати серйозні наслідки для екосистем і здоров'я людей, і їх можна поділити на два основні типи: небезпеки для водних

екосистем, які включають речовини, що здатні завдати шкоди водним організмам, та небезпеку руйнування озонового шару, що стосується речовин, які викликають деградацію озону [33].

Класифікація небезпек для водних екосистем охоплює показники біоаккумуляції, біодоступності та біоконцентрації, а також критерії, такі як LC50 (концентрація, що викликає 50% летальність) та NOEC (концентрація без негативних ефектів) [33, 35].

У GHS встановлено єдині правила маркування для упаковки небезпечних речовин, окрім транспортних. Основні елементи маркування включають:

- Піктограми небезпеки – 9 символів для позначення фізичних небезпек, небезпек для здоров'я та навколишнього середовища.
- Сигнальні слова «Небезпечно» (Danger) для високих небезпек і «Обережно» (Warning) для менш серйозних.
- H-фрази (Hazard Statements) – це короткі характеристики небезпеки з літерою H та трьома цифрами, що вказують на тип небезпеки (фізична, для здоров'я, для навколишнього середовища).
- P-фрази (Precautionary Statements): – це рекомендації щодо запобігання негативним впливам, що також складаються з літери P та трьох цифр [33].

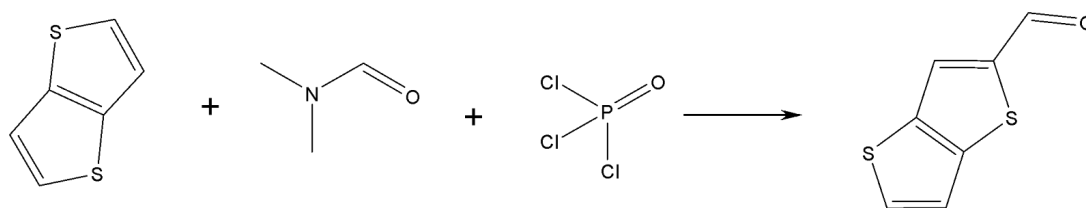
2 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Розробка нових біологічно активних молекул є ключовим завданням сучасної фармацевтичної науки, спрямованим на створення ефективних лікарських засобів для лікування широкого спектра захворювань. Використання методів *in silico* для ідентифікації перспективних сполук значно прискорює процес створення нових активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) та знижує витрати на їх розробку [36]. Для даної дипломної роботи було взято одну зі розроблених методик синтезу нової біологічно активної молекули, яка виявила потенціал для лікування COVID-19 на основі попередніх розрахунків *in silico* (ця методика досліджується в рамках грантової угоди 42/0062 (2021.01/0062) з Національним фондом досліджень України) [37].

Сучасні вимоги до фармацевтичного виробництва, особливо в країнах Європи, включають не лише ефективність і безпечність розроблених сполук, а й екологічну відповідальність. Це зумовлює необхідність детального аналізу кожного етапу виробничого процесу, починаючи з розробки методів синтезу, для оцінки їх впливу на довкілля [38]. Особливу увагу приділяють ідентифікації екологічно небезпечних компонентів, таких як розчинники або реагенти, з метою їх заміни на більш безпечні аналоги. Наприклад, хлороформ, традиційно використовуваний у багатьох синтетичних процесах, наразі визнаний таким, що не відповідає екологічним стандартам, через його токсичність та шкоду для навколишнього середовища [39].

У даному дослідженні основний акцент зроблено на аналізі складної методики синтезу розробленої молекули. Зокрема, проведено оцінку екологічних ризиків кожної стадії синтезу, а також визначено етапи, які потребують особливої уваги у контексті оптимізації та впровадження у промислове виробництво. Результати такого аналізу дозволяють розробити рекомендації щодо удосконалення методів синтезу для забезпечення відповідності сучасним екологічним стандартам, з урахуванням перспектив інтеграції розроблених процесів у фармацевтичну індустрію.

Стадія 1



Таблиця 2.1 Перелік реагентів для першої стадії синтезу

Назва або абревіатура	Номер за CAS	М	v (mol)
thieno[3,2-b]thiophene	251-41-2	140.23	0.00713
POCl ₃	10025-87-3	153.33	0.00713
DMF	68-12-2	73.09	0.00713
CH ₂ Cl ₂ (розчинник для виділення основного продукту)	75-09-2	84.93	0.124
Вихід основного продукту – 70%, 850 мг			

Таблиця 2.2 Розрахунок балів в програмі EcoScale для першої стадії синтезу (додаток №1)

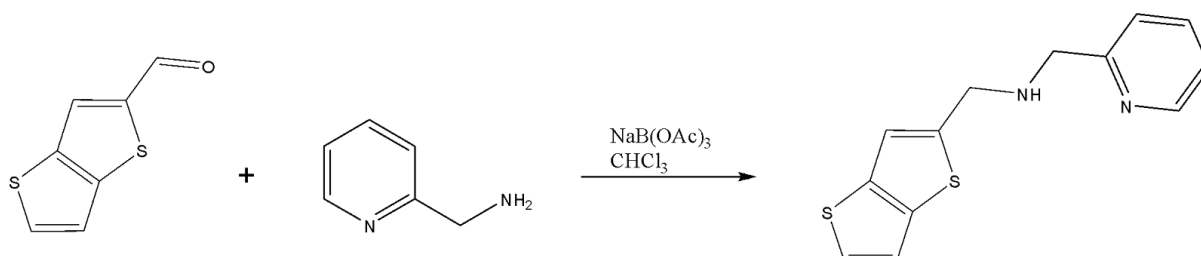
Пункт	Бали
Вихід 70%	-15
Безпечність	
Тієно(3,2-b)тіофен	-5
Оксихлорид фосфору	-10
N,N-Диметилформамід	-5
Дихлорметан	0
Технічні умови	
Будь-який додатковий спеціальний посуд	-1
Прилади для контрольованого додавання хімічних речовин	-1

Температура / час	
Охолодження до 0°C	-4
Нагрівання, > 1 год	-3
Процеси та очищення	
Видалення розчинника з bp > 150°C	-2
Додавання розчинника	0
Твердофазна екстракція	-2
Рідинна екстракція або промивання	-3
Загальний бал	49

Синтез молекули на основі тієно[3,2-*b*]тіофену проводиться з виходом основного продукту 70%. Загальний екологічний бал методики — 49, що вказує на помірний рівень впливу на довкілля. Основні ризики пов'язані з використанням оксихлориду фосфору та дихлорметану. Подальша оптимізація спрямована на покращення екологічності та зниження енерговитрат.

Оцінка за Ecoscale не враховує екологічні та токсикологічні ризики, пов'язані з використанням дихлорметану. Хоча цей розчинник отримує нейтральний бал (0), його токсичність є значною, оскільки навіть низькі концентрації можуть негативно впливати. Крім того, дихлорметан є летким, і його пари можуть потрапляти в атмосферу, де вони можуть спричинити утворення шкідливих продуктів розпаду [40]. Використання цього розчинника також ускладнює утилізацію, оскільки він вимагає спеціальних методів безпечного видалення.

Стадія 2



Таблиця 2.3 Перелік реагентів для другої стадії синтезу

Назва або аббревіатура	Номер за CAS	M	v (mol)
<i>Проміжний продукт:</i> thieno[3,2-b]thiophene-2-carbaldehyde	31486-86-9	168.2	0.00594
pyridin-2-ylmethanamine	3731-51-9	108.14	0.00594
(CH ₃ COO) ₃ BHNa	56553-60-7	211.94	0.01188
<i>Розчинник:</i> CHCl ₃	67-66-3	119.38	3.12
Вихід основного продукту – 98%, 1.55 g			

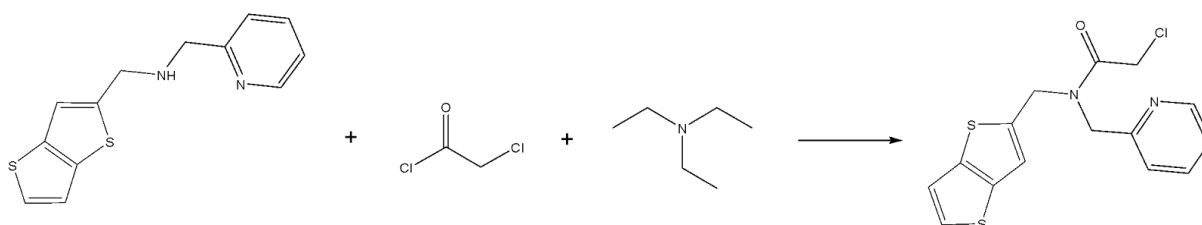
Таблиця 2.4 Розрахунок балів в програмі EcoScale для другої стадії синтезу (додаток №2)

Пункт	Бали
Вихід 98%	-1
Безпечність	
<i>Проміжний продукт:</i> Тієно[3,2-b]тіофен-2-карбальдегід	0
2-(Амінометил)піридин	0
Натрій триацетоксиборогідрид	-5
<i>Розчинник:</i> Хлороформ	0
Технічні умови	
Загальна установка	0
Прилади для контрольованого додавання хімічних речовин	-1
Атмосфера (інертного) газу	-1
Температура / час	
Кімнатна температура, < 24 год	-1
Нагрівання, < 1 год	-4
Процеси та очищення	
Рідинна екстракція або промивання	-3
Видалення розчинника з bp < 150°C	0

Додавання розчинника	0
Загальний бал	85

Оцінка за Ecoscale дала 85 балів, але не врахувала екологічні ризики використання хлороформу. Хлороформ є токсичним, канцерогенним і небезпечним для водних екосистем, зокрема через його леткість та забруднення атмосфери. Його утилізація вимагає спеціальних методів через шкідливий вплив на довкілля. Незважаючи на високий вихід продукту, використання хлороформу суперечить сучасним європейським стандартам екологічності [39].

Стадія 3



Таблиця 2.5 Перелік реагентів для третьої стадії синтезу

Назва або аббревіатура	Номер за CAS	M	v (mol)
<i>Проміжний продукт:</i> 1-(pyridin-2-yl)-N-(thieno[3,2-b]thiophen-2-yl)methylmethanamine		260.38	0.00384
2-chloroacetyl chloride	79-04-9	112.94	0.004608
triethylamine	121-44-8	101.19	0.004608
<i>Розчинник:</i> CHCl ₃	67-66-3	119.38	3.12
Вихід основного продукту – 92%, 1.29 g			

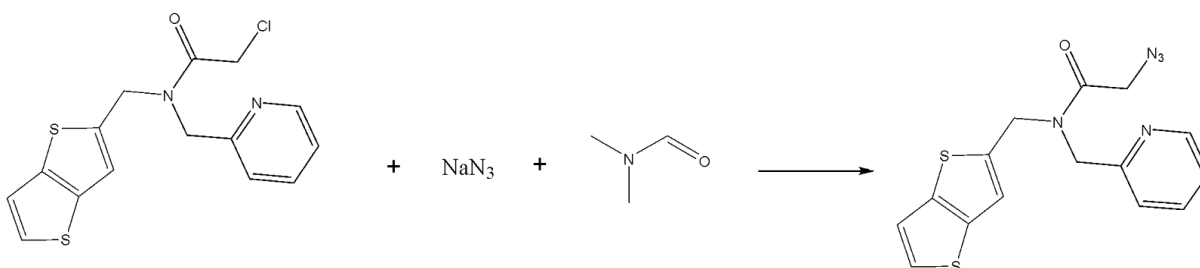
Таблиця 2.6 Розрахунок балів в програмі EcoScale для третьої стадії синтезу (додаток №3)

Пункт	Бали
Вихід 92%	-4
Безпечність	
<i>Проміжний продукт:</i> 1-(піридин-2-іл)-N-(тієно[3,2-b]тіофен-2-ілметил)метанамін	0
2-хлорацетилхлорид	-10
Триетиламін	-10
<i>Розчинник:</i> Хлороформ	0
Технічні умови	
Загальна установка	0
Прилади для контрольованого додавання хімічних речовин	-1
Атмосфера (інертного) газу	-1
Температура / час	
Кімнатна температура, < 24 год	-1
Нагрівання, < 1 год	-3
Охолодження до 0°C	-4
Процеси та очищення	
Рідинна екстракція або промивання	-3
Додавання розчинника	0
Видалення розчинника з bp < 150°C	0
Загальний бал	63

У третій стадії синтезу отримано основний продукт з виходом 92%, що свідчить про високу ефективність реакції. Використання хлороформу як розчинника є великим недоліком з погляду екології та безпеки, оскільки хлороформ є токсичним і має потенціал для спричинення серйозних негативних впливів на здоров'я людини та навколишнє середовище. Програма EcoScale не

враховує цього, що вказує на потребу в перегляді вибору розчинника та використанні більш безпечних і екологічно чистих альтернатив. Також триетиламін і 2-хлорацетилхлорид мають високий рівень токсичності, що підвищує ризики у процесі синтезу [41]. Загальний бал для цієї стадії синтезу становить 63, що вказує на необхідність удосконалення екологічних і безпечних аспектів процесу.

Стадія 4



Таблиця 2.7 Перелік реагентів для четвертої стадії синтезу

Назва або аббревіатура	Номер за CAS	M	v (mol)
<i>Проміжний продукт:</i> 2-chloro-N-(pyridin-2-ylmethyl)-N-(thieno[3,2-b]thiophen-2-ylmethyl)acetamide		336.86	0.00297
NaN ₃	26628-22-8	65.01	0.00594
<i>Розчинник:</i> DMF	68-12-2	73.09	0.0684
Вихід основного продукту – 99%, 1.02 g			

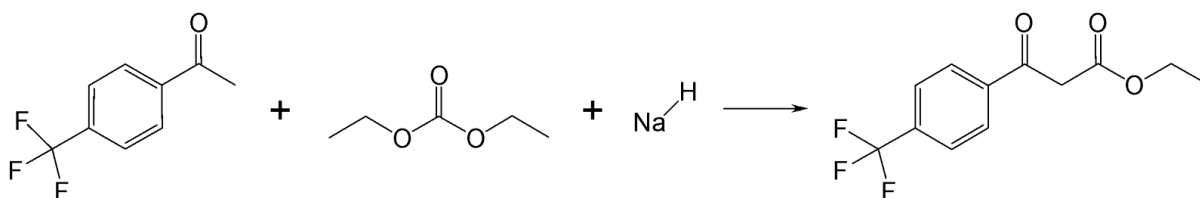
Таблиця 2.8 Розрахунок балів в програмі EcoScale для четвертої стадії синтезу
(додаток №4)

Пункт	Бали
Вихід 99%	-0,5
Безпечність	

Проміжний продукт: 2-хлор-N-(піридин-2-ілметил)-N-(тієно[3,2-b]тіофен-2-ілметил)ацетамід	0
Азид натрію	-15
N,N-диметилформахід	-5
Технічні умови	
Загальна установка	0
Прилади для контрольованого додавання хімічних речовин	-1
Бокс з рукавичками	-3
Температура / час	
Кімнатна температура, < 1 год	0
Нагрівання, < 1 год	-2
Охолодження до 0°C	-4
Процеси та очищення	
Кристалізація та фільтрація	-1
Додавання розчинника	0
Видалення розчинника з bp < 150°C	0
Рідинна екстракція або промивання	-3
Загальний бал	65,5

У цій стадії синтезу отримано основний продукт з високим виходом 99%, що свідчить про ефективність реакції. Використання азиду натрію є значним недоліком, оскільки це сильна отруйна сполука, яка має високу реакційну здатність і може бути небезпечною при неправильному поводженні. Крім того, диметилформахід, використовуваний як розчинник, є токсичним і має обмеження для застосування через потенційний негативний вплив на здоров'я людини та навколишнє середовище. У програмі EcoScale ці фактори не оцінюються повною мірою, що підкреслює необхідність обережності при виборі реагентів і розчинників. Загальний бал для цієї стадії синтезу становить 65,5, що вказує на значні недоліки з погляду безпеки та екологічних аспектів.

Стадія 5



Таблиця 2.9 Перелік реагентів для п'ятої стадії синтезу

Назва або аббревіатура	Номер за CAS	M	v (mol)
1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)ethan-1-one	709-63-7	188.15	0.02657
Diethyl carbonate	105-58-8	118.13	0.0514
Sodium hydride	7646-69-7	24.00	0.0744
Розчинник: Cyclohexane	110-82-7	84.16	5.9410
Вихід основного продукту – 67%, 4.60 g			

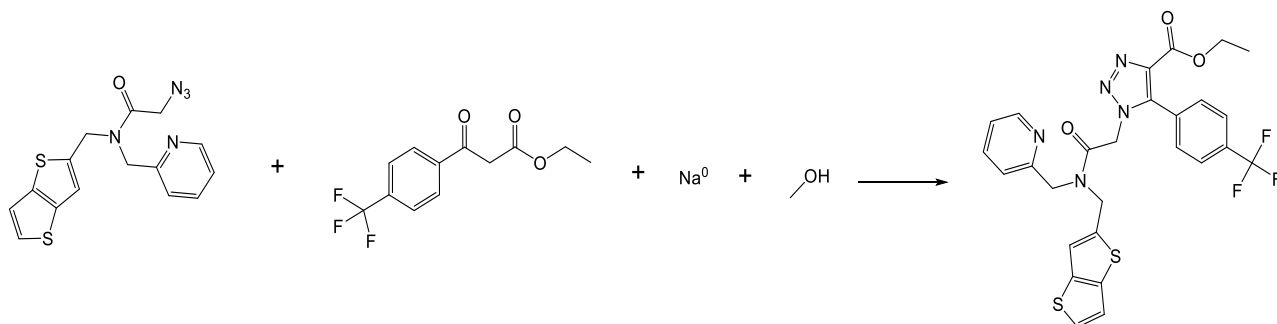
Таблиця 2.10 Розрахунок балів в програмі EcoScale для п'ятої стадії синтезу (додаток №5)

Пункт	Бали
Вихід 67%	-16,5
Безпечність	
4'-(трифторметил)ацетофенон	-5
Діетилкарбонат	0
Гідрид натрію	-5
Розчинник: Циклогексан	-10
Технічні умови	
Загальна установка	0
Прилади для контрольованого додавання хімічних речовин	-1
Атмосфера (інертного) газу	-1

Температура / час	
Нагрівання, < 1 год	-2
Кімнатна температура, < 24 год	-1
Процеси та очищення	
Кристалізація та фільтрація	-1
Додавання розчинника	0
Видалення розчинника з bp < 150°C	0
Рідинна екстракція або промивання	-3
Проста фільтрація	0
Загальний бал	54,5

На п'ятій стадії синтезу вихід основного продукту становить 67%, що є помірним, але вказує на можливі втрати при проведенні реакції. Використання таких реагентів, як 4'-(трифторметил)ацетофенону, гідриду натрію та діетилкарбонату, має значні недоліки в плані безпеки. Гідрид натрію є дуже реактивним і потенційно небезпечним, а 4'-(трифторметил)ацетофенон та діетилкарбонат можуть мати токсичні та небезпечні властивості для навколишнього середовища. Циклогексан, використаний як розчинник, має високу летючість і токсичний вплив на органи дихання, що також є серйозним недоліком. Загальний бал за EcoScale для цієї стадії синтезу складає 54,5, що вказує на значні проблеми з безпекою та екологічною чистотою процесу.

Стадія 6



Таблиця 2.11 Перелік реагентів для шостої стадії синтезу

Назва або аббревіатура	Номер за CAS	М	v (mol)
<i>Проміжний продукт:</i> 2-azido-N-(pyridin-2-ylmethyl)-N-(thieno[3,2-b]thiophen-2-ylmethyl)acetamide		343,42	0.00291
<i>Проміжний продукт:</i> ethyl 3-oxo-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)propanoate	106263-53-0	260.21	0.00291
Na	7440-23-5	22.99	0.000058
<i>Розчинник:</i> Methyl alcohol	67-56-1	32.04	0.3121
Вихід основного продукту – 72%, 1.24 g			

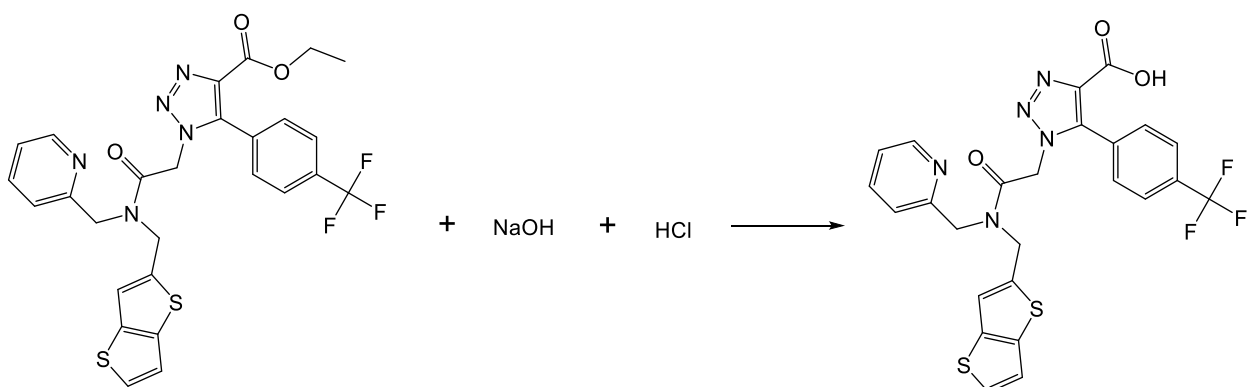
Таблиця 2.12 Розрахунок балів в програмі EcoScale для шостої стадії синтезу
(додаток №6)

Пункт	Бали
Вихід 72%	-14
Безпечність	
2-азидо-N-(піридин-2-ілметил)-N-(тієно[3,2-b]тіофен-2-ілметил)ацетамід	0
Етил 3-оксо-3-(4-(трифторметил)феніл)пропаноат	0
Натрій	-10
Метиловий спирт	-10
Технічні умови	
Загальна установка	0
Прилади для контрольованого додавання хімічних речовин	-1
Атмосфера (інертного) газу	-1
Бокс з рукавичками	-3
Температура / час	
Нагрівання, < 1 год	-2
Кімнатна температура, < 1 год	0

Процеси та очищення	
Кристалізація та фільтрація	-1
Додавання розчинника	0
Видалення розчинника з $bp < 150^{\circ}C$	0
Рідинна екстракція або промивання	-3
Проста фільтрація	0
Загальний бал	55

На шостій стадії синтезу вихід основного продукту становить 72%, що є досить хорошим результатом, але все ж вказує на можливі втрати. Натрій і метиловий спирт мають високий рівень небезпеки для здоров'я та навколишнього середовища. Натрій є реактивним і може спричинити вибухи або небезпечні реакції при неправильному поводженні. Метанол є токсичним для організму і шкідливим для навколишнього середовища. Загальний бал за EcoScale для цієї стадії синтезу складає 55, що вказує на значні проблеми з безпекою та екологічними ризиками.

Стадія 7



Таблиця 2.13 Перелік реагентів для сьомої стадії синтезу

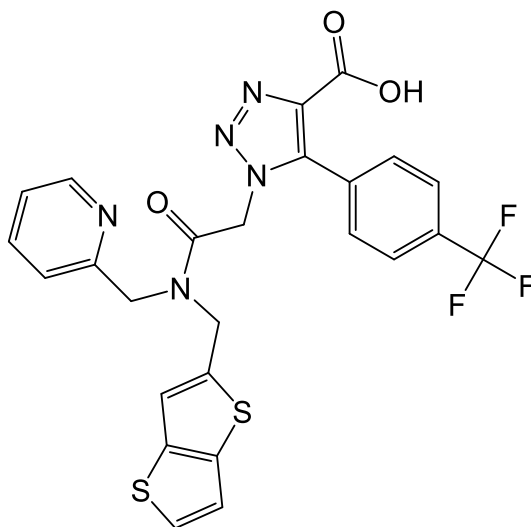
Назва або аббревіатура	Номер за CAS	М	v (mol)
<i>Проміжний продукт:</i> ethyl 1-(2-oxo-2-((pyridin-2-ylmethyl)(thieno[3,2-b]thiophen-2-ylmethyl)amino)ethyl)-5-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxylate		585,62	0.001707
Sodium hydroxide	1310-73-2	40.00	0.0034
Hydrochloric acid	7647-01-0	36.46	0.0068
H ₂ O	100 ml		
Вихід основного продукту – 99 %, 940 mg			

Таблиця 2.14 Розрахунок балів в програмі EcoScale для сьомої стадії синтезу
(додаток №7)

Пункт	Бали
Вихід 99%	-0,5
Безпечність	
<i>Проміжний продукт:</i> етил1-(2-оксо-2-((піридин-2-ілметил)(тієно[3,2- <i>b</i>]тіюфен-2-ілметил)аміно)етил)-4-(4-(трифторметил)феніл)-1H -1,2,3-триазол-5-карбоксилат	0
Гідроксид натрію	-10
Соляна кислота	-10
Технічні умови	
Загальна установка	0
Прилади для контрольованого додавання хімічних речовин	-1
Температура / час	
Кімнатна температура, < 1 год	0
Кімнатна температура, < 24 год	-1
Процеси та очищення	

Додавання розчинника	0
Охолодження до кімнатної температури	0
Рідинна екстракція або промивання	-3
Кристалізація та фільтрація	-1
Загальний бал	73,5

На останній стадії синтезу вихід основного продукту складає 99%, що є високим показником ефективності процесу. Однак гідроксид натрію є їдким, може викликати хімічні опіки та загрозу для навколишнього середовища, а соляна кислота — корозійною і має шкідливий вплив на живі організми при неконтрольованому викиді в довкілля. Процеси очищення, такі як рідинна екстракція, кристалізація та фільтрація, є стандартними і не створюють значних додаткових екологічних загроз. Загальний бал за EcoScale для цієї стадії синтезу складає 73,5, що свідчить про відносно прийнятний баланс між ефективністю і безпекою, але з необхідністю покращення в аспекті використання небезпечних реагентів.



У результаті семи стадій синтезу отримано 1-(2-оксо-2-((піридин-2-ілметил)(тієно[3,2-*b*]тіофен-2-ілметил)аміно)етил)-5-(4-(трифторметил)феніл)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилу кислоту з молекулярною масою 557,57 г/моль.

Вихід основного продукту в середньому за всіма стадіями становить 75,6%, що свідчить про ефективність синтезу.

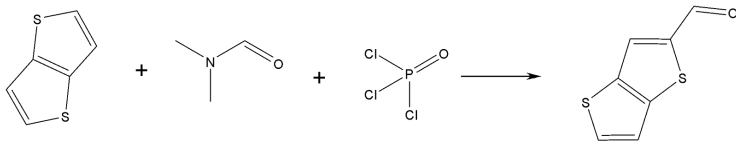
Програма EcoScale, використана для оцінки екологічної безпеки та ефективності кожної стадії, показала середній бал 63,64, що вказує на потенційні екологічні та безпечні проблеми у процесах, таких як використання токсичних розчинників (хлороформ, DMF, циклогексан) та реакцій з потенційно небезпечними хімічними речовинами (наприклад, натрій гідрид, азид натрію). Однак, деякі стадії мають вищі бали через використання більш безпечних реагентів і процедур, таких як охолодження до кімнатної температури та використання стандартного обладнання для контрольованого додавання хімічних речовин.

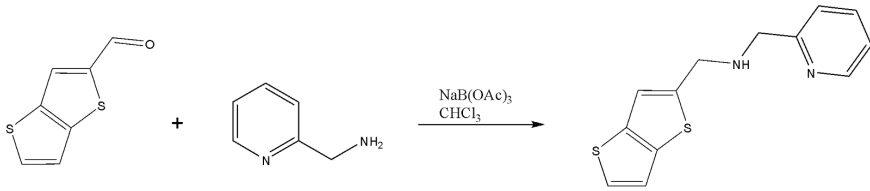
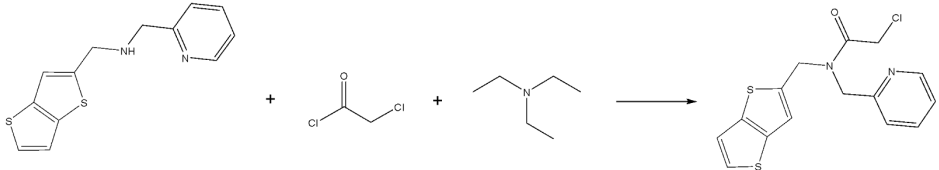
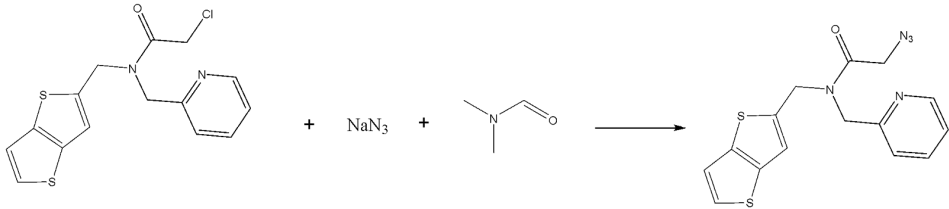
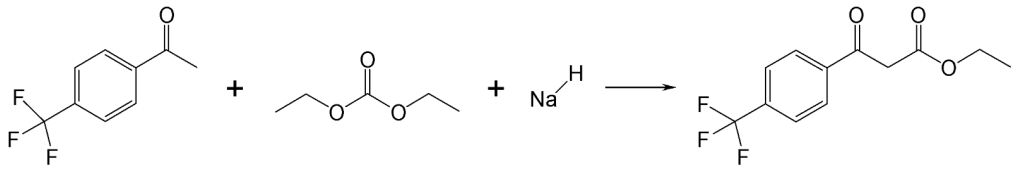
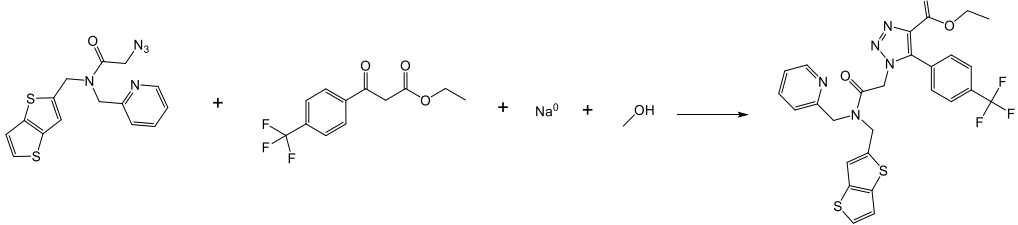
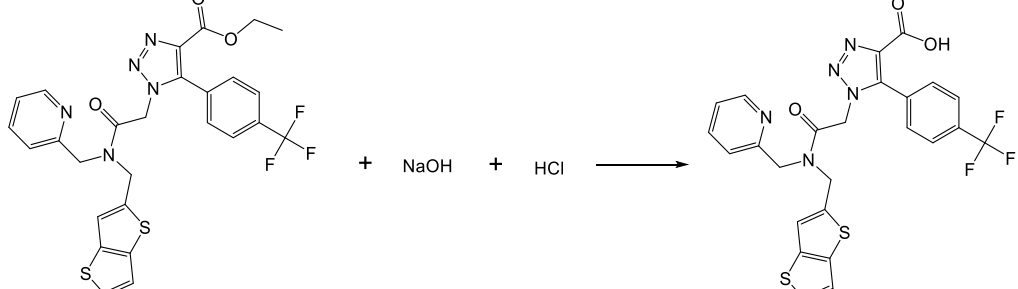
Окрім того, на кожній стадії синтезу проводяться різні процеси очищення та екстракції, що дозволяють підвищити чистоту кінцевого продукту. Однак, на всіх етапах потрібно звернути увагу на потенційні проблеми з токсичністю та екологічним впливом деяких хімічних речовин і розчинників.

Таким чином, цей синтез є ефективним у плані виходу продукту, але потребує додаткової уваги до безпеки та екології, зокрема у використанні токсичних хімічних речовин і розчинників, що потребують належної утилізації.

Загальна характеристика отриманих балів наведена в таблиці 2.15 та на рисунку 2.1.

Таблиця 2.15 Розрахунок балів в програмі EcoScale для усіх стадій синтезу

Стадія	Реакція, реагенти, проміжні продукти,	Бал
1		49

2		85
3		63
4		65,5
5		54,5
6		55
7		73,5

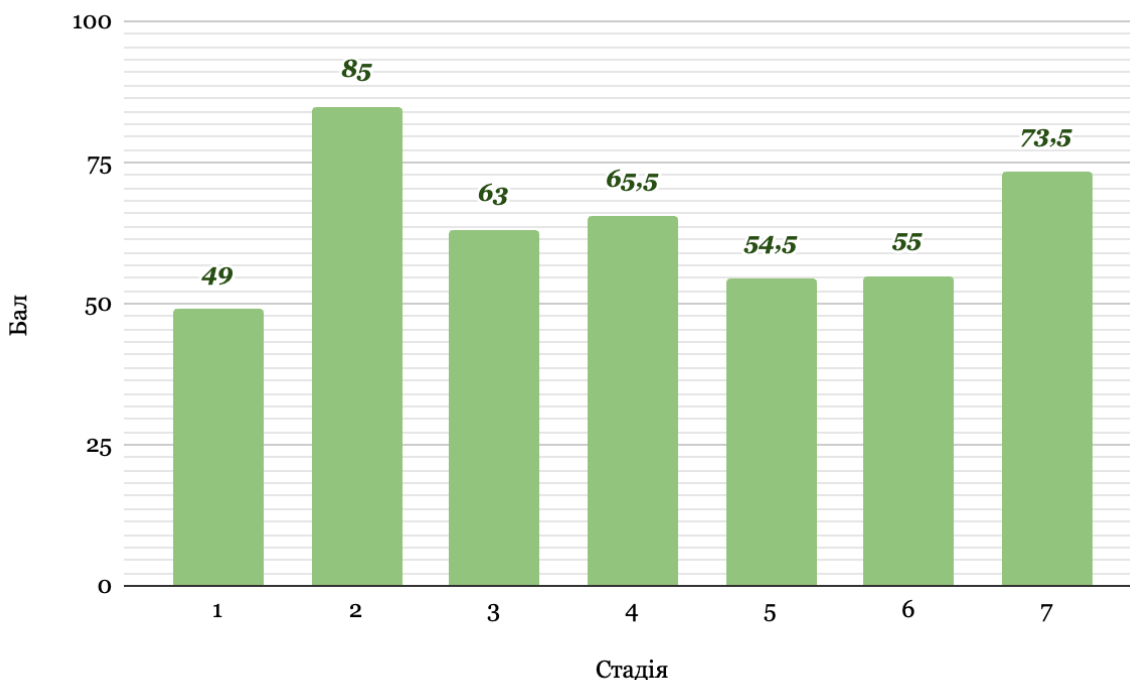


Рис 2.1. Гістограма порівняння балів екологічного впливу різних стадій синтезу молекули

Перша стадія синтезу, яка базується на реакції Вільсмієра-Хаака, отримала найменший бал у програмі EcoScale через кілька основних факторів. Процес використовує токсичні та небезпечні хімічні реагенти, такі як фосфорилхлорид та діметилформамід, які є високотоксичними. Це підвищує ризики для здоров'я та навколишнього середовища, оскільки ці речовини можуть спричинити серйозні ураження при контакті зі шкірою або вдиханні. Крім того, процес проводиться при низьких температурах, що вимагає особливих умов контролю реакції, включаючи використання льодової бані, що додає складності синтезу.

По завершенні реакції необхідно провести гідроліз продукту, нейтралізацію реакційної суміші, а також екстракцію альдегіду органічними розчинниками, що теж є токсичними. Всі ці етапи потребують обережності та додаткових заходів безпеки, таких як робота в витяжній шафі та використання засобів індивідуального захисту, що знижує екологічні бали в програмі EcoScale. Таким чином, небезпечні реагенти, складні умови синтезу та необхідність додаткових заходів безпеки обумовлюють найменший бал першої стадії.

ВИСНОВКИ

Розробка нових біологічно активних молекул є важливим завданням сучасної фармацевтичної науки, яке потребує інтеграції ефективності, безпеки та екологічної відповідальності.

У межах цього дослідження проведено детальний аналіз методики синтезу нової молекули, перспективної для лікування COVID-19, з урахуванням екологічних стандартів і вимог до фармацевтичного виробництва. Програма EcoScale дозволила оцінити екологічну безпеку кожної стадії синтезу. Отриманий середній бал 63,64 вказує на необхідність заміни екологічно небезпечних компонентів (наприклад, хлороформу, DMF, циклогексану) та покращення умов використання потенційно токсичних реагентів.

У процесі аналізу встановлено, що програма EcoScale в деяких випадках не виявляла токсичність певних сполук, що підкреслює потребу в подальшому вдосконаленні алгоритмів її роботи для підвищення точності оцінок.

Аналіз методики синтезу показав, що хоча синтез є ефективним з точки зору виходу продукту, існують етапи, які потребують оптимізації для зниження екологічних ризиків і підвищення безпеки виробничого процесу. Удосконалення методів синтезу, зокрема заміна токсичних речовин на екологічно безпечні аналоги, є ключовим завданням для подальшої інтеграції розроблених процесів у промислове виробництво відповідно до сучасних стандартів сталого розвитку.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Burange, A.S., Osman, S.M. and Luque, R. (2022). Understanding flow chemistry for the production of active pharmaceutical ingredients. *iScience*, 25(3), p.103892.
2. Pleissner, D. and Kümmerer, K. (2020). Green Chemistry and Its Contribution to Industrial Biotechnology. *Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology*, [online] 173, pp.281–298.
3. Harris, N. (2019). *Green Chemistry*. Scientific e-Resources.
4. for (2020). COMMUNICATION FROM THE COMMISSION TO THE EUROPEAN PARLIAMENT, THE COUNCIL, THE EUROPEAN ECONOMIC AND SOCIAL COMMITTEE AND THE COMMITTEE OF THE REGIONS Chemicals Strategy for Sustainability Towards a Toxic-Free Environment - Publications Office of the EU. [online] Available at: <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/f815479a-0f01-11eb-bc07-01aa75ed71a1/language-en/format-PDF/source-341094563>
5. Caldeira, C., Farcas, R., Garmendia Aguirre, I., Mancini, L., Tosches, D., Amelio, A., Rasmussen, K., Rauscher, H., Riego Sintes, J. and Sala, S. (2022). Safe and sustainable by design chemicals and materials - Framework for the definition of criteria and evaluation procedure for chemicals and materials, EUR 31100 EN, *Publications Office of the European Union, Luxembourg*,
6. *sdgs.un.org*. (n.d.). Health and Environment Linkages Initiative | Department of Economic and Social Affairs. [online] Available at: <https://sdgs.un.org/partnerships/health-and-environment-linkages-initiative>.
7. Rio Declaration on Environment and Development. (1992). *Environmental Conservation*, 19(04), p.366.
8. Jan (2023). Strategic Approach to International Chemicals Management (SAICM). *Elsevier eBooks*, pp.737–740.
9. Systemadmin_Umwelt (2010). SAICM. [online] *Umweltbundesamt*. Available at: <https://www.umweltbundesamt.de/en/topics/chemicals/>

- chemicals-management/saicm [Accessed 8 Oct. 2024].
10. WECF. (2017). Beyond 2020 green chemistry and sustainable chemistry — *WECF*. [online] Available at: <https://www.wecf.org/beyond-2020-green-chemistry-and-sustainable-chemistry> [Accessed 8 Oct. 2024]. Asif, M. (2021). Green synthesis, green chemistry, and environmental sustainability. *Green Chemistry & Technology Letters*, 7(1), pp.18–27.
 11. Jahangirian, H., Lemraski, E.G., Webster, T.J., Rafiee-Moghaddam, R. and Abdollahi, Y. (2017). A review of drug delivery systems based on nanotechnology and green chemistry: green nanomedicine. *International Journal of Nanomedicine*, [online] 12, pp.2957–2978.
 12. US EPA, O. (2013). Basics of Green Chemistry. [online] *US EPA*. Available at: <https://www.epa.gov/greenchemistry/basics-green-chemistry#twelve>.
 13. Green Chemistry and Commerce Council (2015) *An agenda to mainstream green chemistry*. Available at: http://www.greenchemistryandcommerce.org/documents/An_Agenda_to_Mainstream_Green_Chemistry.pdf
 14. Etzkorn, F.A. (2019). *Green Chemistry*. Royal Society of Chemistry. www.sciencedirect.com. (n.d.). Nucleophilic Substitution - an overview | ScienceDirect Topics. [online] Available at: <https://www.sciencedirect.com/topics/materials-science/nucleophilic-substitution>.
 15. Nusim, S. (2016). *Active Pharmaceutical Ingredients*. CRC Press.
 16. Asif, M. (2021). Green synthesis, green chemistry, and environmental sustainability. *Green Chemistry & Technology Letters*, 7(1), pp.18–27.
 17. Pereira, M.M. and Mario (2018). *Sustainable Synthesis of Pharmaceuticals*. Royal Society of Chemistry.
 18. Kharissova, O.V., Kharisov, B.I., Oliva González, C.M., Méndez, Y.P. and López, I. (2019). Greener synthesis of chemical compounds and materials. *Royal Society Open Science*, 6(11), p.191378.

19. Marco, B.A., Rechelo, B.S., Tótolí, E.G., Kogawa, A.C. and Salgado, H.R.N. (2019). Evolution of green chemistry and its multidimensional impacts: A review. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 27(1), pp.1–8.
20. Adam, D.H., Supriadi, Y.N., Ende, Siregar, Z.M.E. (2020). Green Manufacturing, Green Chemistry And Environmental Sustainability: A Review. *Int. J. Sci. & Tech. Res.*, 9(04), 2209-2211
21. Burke, A.J., Marques, C.S., Turner, N., Gesine Hermann and Wiley-Vch (2018). *Active Pharmaceutical Ingredients in Synthesis Catalytic Processes in Research and Development*. Weinheim Wiley-Vch.
22. List, B. and Stellios Arseniyadis (2010). *Asymmetric Organocatalysis*. Springer Science & Business Media.
23. ТИХОНОВ О.І. (2020). *Теоретичні основи створення лікарських препаратів*. Нац. фармацевт. ун-т. - Харків : НФаУ.
24. Wu, X.-F. (2018). *Solvents as reagents in organic synthesis : reactions and applications*. Weinheim, Germany: Wiley-Vch.
25. Castilla, I.A., Woods, D.F., Reen, F.J. and O’Gara, F. (2018). Harnessing Marine Biocatalytic Reservoirs for Green Chemistry Applications through Metagenomic Technologies. *Marine Drugs*, [online] 16(7), p.227
26. Lasker, G.A., Mellor, K.E. and Simcox, N.J. (2019). Green chemistry & chemical stewardship certificate program: a novel, interdisciplinary approach to green chemistry and environmental health education. *Green Chemistry Letters and Reviews*, 12(2), pp.178–186.
27. *The EcoScale*. ecoscale.cheminfo.org. (n.d.). [online] Available at: <https://ecoscale.cheminfo.org/man>.
28. Andraos, J. (2018). *Synthesis Green Metrics*. CRC Press.
29. Van Aken, K., Streckowski, L. and Patiny, L. (2006). EcoScale, a semi-quantitative tool to select an organic preparation based on economical and ecological parameters. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, [online] 2.

30. Dicks, A.P., Hent, A. and Koroluk, K.J. (2018). The EcoScale as a framework for undergraduate green chemistry teaching and assessment. *Green Chemistry Letters and Reviews*, 11(1), pp.29–35.
31. UNECE. About the GHS [online]. Available at: <https://unece.org/about-ghs>.
32. UNECE GHS (Rev.7) (2017). [online] Available at: <https://unece.org/ghs-rev7-2017>.
33. Офіційний вебпортал парламенту України. (2022). Про забезпечення хімічної безпеки та управління хімічною продукцією. [online] Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2804-20#Text> [Accessed 12 Oct. 2024].
34. Ievsieieva, L.V., K. Yu. Netyosova, Gubin, Y.I., Zhuravel, I.O. and Bondar, N.G. (2016). Assessment of pharmaceutical pollutants in surface water of Ukraine. *Management economy and quality assurance in pharmacy*, 0(4(48)), pp.4–10.
35. S&P Global. (n.d.). Sharing insights elevates their impact. [online] Available at: <https://www.spglobal.com/commodityinsights/en/ci/products/chemical-technology-pep-reviews-acetaminophen-2002.html>.
36. Hornick, T., Mao, C., Koynov, A., Yawman, P., Thool, P., Salish, K., Giles, M., Nagapudi, K. and Zhang, S. (2024). In silico formulation optimization and particle engineering of pharmaceutical products using a generative artificial intelligence structure synthesis method. *Nature Communications*, 15(1).
37. Lohachova, K.O., Sviatenko, A.S., Kyrychenko, A., Ivanov, V.V., Langer, T., Kovalenko, S.M. and Kalugin, O.N. (2024). Computer-aided drug design of novel nirmatrelvir analogs inhibiting main protease of Coronavirus SARS-CoV-2. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*.
38. Sanja Riikonen, Timonen, J. and Tiina Sikanen (2024). Environmental considerations along the life cycle of pharmaceuticals: Interview study on views regarding environmental challenges, concerns, strategies, and prospects within the pharmaceutical industry. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, pp.106743–106743.

39. James T McQuillan, Hashim Hashim, Nesta Woodbridge, Kalyanaraman Swaminathan (2024). Controlling chloroform content to a safe level in a pharmaceutical oral solution of chloral hydrate, *RPS Pharmacy and Pharmacology Reports*, Volume 3, Issue 1.
40. Schlosser, P.M., Bale, A.S., Gibbons, C.F., Wilkins, A. and Cooper, G.S. (2015). Human Health Effects of Dichloromethane: Key Findings and Scientific Issues. *Environmental Health Perspectives*, 123(2), pp.114–119.
41. Zhang, W. and Pinna, N. (2024). Metal Organic Frameworks Synthesis: The Versatility of Triethylamine. *Chemistry – A European Journal*, 30(23).

ДОДАТКИ

Додаток 1

Розрахунок балів в програмі EcoScale для першої стадії синтезу

Reagents																																													
Link	identifier*	name	MF*	MW	density	purity*	ml	g	mmoles	equiv.																																			
<input checked="" type="checkbox"/>	1	thieno[3,2-b]thiophene	C6H4S2	140.2177€		100%	0	0.999753	7.130000€	1																																			
	2	Phosphorus oxychloride	Cl3OP	153.3321€	1.645	100%	0.664595	1.093258	7.130000€	1																																			
	3	N,N-Dimethylformamide	C3H7NO	73.09468	0.945	100%	0.551497	0.521165	7.130000€	1																																			
	4	Dichloromethane	CH2Cl2	84.93288	1.325	100%	7.948435	10.531677	124	17.39130€																																			
Products																																													
identifier*: name: <input type="text"/> Thieno[3,2-b]thiophene-2-carbaldehyde MF*: <input type="text"/> C7H4OS2 MW: <input type="text"/> 168.2281€ g: <input type="text"/> mmoles: <input type="text"/> 1.199467 yield: <input type="text"/> 0																																													
Conditions																																													
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Reagents</th> <th>Name</th> <th>mmoles</th> <th>eq.</th> <th>Bp</th> <th>Hazard</th> <th>Price</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>thieno[3,2-b]thiophene</td> <td>Infinity</td> <td>1</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>Phosphorus oxychloride</td> <td>Infinity</td> <td>1</td> <td>107</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>N,N-Dimethylformamide</td> <td>Infinity</td> <td>1</td> <td>153</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>Dichloromethane</td> <td>Infinity</td> <td>17.39</td> <td>39</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>											Reagents	Name	mmoles	eq.	Bp	Hazard	Price		thieno[3,2-b]thiophene	Infinity	1					Phosphorus oxychloride	Infinity	1	107				N,N-Dimethylformamide	Infinity	1	153				Dichloromethane	Infinity	17.39	39		
Reagents	Name	mmoles	eq.	Bp	Hazard	Price																																							
	thieno[3,2-b]thiophene	Infinity	1																																										
	Phosphorus oxychloride	Infinity	1	107																																									
	N,N-Dimethylformamide	Infinity	1	153																																									
	Dichloromethane	Infinity	17.39	39																																									
<table border="1"> <tbody> <tr> <td>Yield</td> <td><input type="text"/></td> <td>-15</td> </tr> <tr> <td>Price / availability</td> <td><input type="text"/></td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Safety</td> <td><input type="text"/></td> <td>-20</td> </tr> <tr> <td>Technical setup</td> <td> Possible items Instruments for controlled addition of chemicals Pressure equipment, > 1 atm Any additional special glassware Selected items Instruments for controlled addition of chemicals Any additional special glassware </td> <td>-2</td> </tr> <tr> <td>Temperature / time</td> <td> Possible items Heating, > 1h Cooling to 0°C Cooling, < 0°C Selected items Cooling to 0°C Heating, > 1h </td> <td>-7</td> </tr> <tr> <td>Workup and purification</td> <td> Possible items Cooling to room temperature Adding solvent Simple filtration Selected items Removal of solvent with bp > 150°C Liquid - liquid extraction or washing Solid phase extraction </td> <td>-7</td> </tr> </tbody> </table>											Yield	<input type="text"/>	-15	Price / availability	<input type="text"/>	0	Safety	<input type="text"/>	-20	Technical setup	Possible items Instruments for controlled addition of chemicals Pressure equipment, > 1 atm Any additional special glassware Selected items Instruments for controlled addition of chemicals Any additional special glassware	-2	Temperature / time	Possible items Heating, > 1h Cooling to 0°C Cooling, < 0°C Selected items Cooling to 0°C Heating, > 1h	-7	Workup and purification	Possible items Cooling to room temperature Adding solvent Simple filtration Selected items Removal of solvent with bp > 150°C Liquid - liquid extraction or washing Solid phase extraction	-7																	
Yield	<input type="text"/>	-15																																											
Price / availability	<input type="text"/>	0																																											
Safety	<input type="text"/>	-20																																											
Technical setup	Possible items Instruments for controlled addition of chemicals Pressure equipment, > 1 atm Any additional special glassware Selected items Instruments for controlled addition of chemicals Any additional special glassware	-2																																											
Temperature / time	Possible items Heating, > 1h Cooling to 0°C Cooling, < 0°C Selected items Cooling to 0°C Heating, > 1h	-7																																											
Workup and purification	Possible items Cooling to room temperature Adding solvent Simple filtration Selected items Removal of solvent with bp > 150°C Liquid - liquid extraction or washing Solid phase extraction	-7																																											
EcoScale										49																																			

Додаток 2

Розрахунок балів в програмі EcoScale для другої стадії синтезу

Reagents											
Link	identifier*	name	MF*	MW	density	purity*	ml	g	mmoles	equiv.	
<input checked="" type="checkbox"/>	1	Thieno[3,2-b]thiophene-2-carbaldehyde	C7H4OS2	168.2281		100%	0	0.999275	5.94	0.833099	
	2	2-(Aminomethyl)pyridine	C6H8N2	108.1429	1.04	100%	0.617663	0.642369	5.94	0.833099	
	3	Sodium triacetoxymethylborohydride	C6H10BNaC	211.94157		100%	0	2.517866	11.88	1.666199	
	4	Chloroform	CHCl3	119.37794	1.48	100%	25.16616	37.245917	312	43.75876	
Products											
identifier*:	name:	MF*:	MW:	g:	mmoles:	g theor:	yield:				
	1-(pyridin-2-yl)-N-(thieno[3,2-b]thiophen-2-yl)	C7H4OS2	260.38	0		0.019451	191485.8				
Conditions											
Reagents											
		Name	mmoles	eq.	Bp	Hazard	Price				
		Thieno[3,2-b]thiophene-2-carbaldehyde	Infinity	0.83	39						
		2-(Aminomethyl)pyridine	Infinity	0.83	NaN						
		Sodium triacetoxymethylborohydride	Infinity	1.66							
		Chloroform	Infinity	43.75	61						
		Yield	98								
		Price / availability									-1
		Safety									0
		Technical setup									-5
		Possible items Pressure equipment, 1 unit									
		Any additional special glassware (Inert) gas atmosphere									
		Selected items Common set-up Instruments for controlled addition of chemicals (Inert) gas atmosphere									
		Possible items Heating, > 1h									
		Cooling to 0°C									
		Cooling, < 0°C									
		Possible items Room temperature, < 24h Heating, > 1h									
		Selected items Room temperature, < 24h Heating, > 1h									
		Possible items Solvent phase extraction									
		Distillation									
		Sublimation									
		Selected items Adding solvent Removal of solvent with bp < 150°C Liquid - liquid extraction or washing									
		Workup and purification									
		Selected items Adding solvent Removal of solvent with bp < 150°C Liquid - liquid extraction or washing									
		Yield									-3
EcoScale											
											85

Додаток 3

Розрахунок балів в програмі EcoScale для третьої стадії синтезу

Reagents											
<input checked="" type="checkbox"/> Link	identifier*	name	MF*	MW	density	purity*	ml	g	mmoles	equiv.	
1	<input type="text"/>	1-(pyridin-2-yl)-N-(thieno[3,2-b]thiophen-		260.38		100%	0	0.999859	3.84	0.5385694	
2	<input type="text"/>	Chloroacetyl chloride	C2H2Cl2O	112.9432E	1.42	100%	0.366509	0.520443	4.608	0.646283	
3	<input type="text"/>	Triethylamine	C6H15N	101.1918	0.728	100%	0.640511	0.466292	4.608	0.646283	
4	<input type="text"/>	Chloroform	CHCl3	119.37794	1.48	100%	25.16616	37.245917	312	43.75876	
Products											
identifier*:	name:	MF*:	MW:	g:	mmoles:	g theor:	yield:				
<input type="text"/>	2-chloro-N-(pyridin-2-ylmethyl)-N-(thieno[3,	336.86		0		0	0				
Conditions											
Reagents	Name	mmoles eq.	Bp	Hazard	Price						
	1-(pyridin-2-yl)-N-(thieno[3,2-b]thiophen-2-ylmethyl)methanamine	Infinity	0.53								
	Chloroacetyl chloride	Infinity	0.64	105							
	Triethylamine	Infinity	0.64	90							
	Chloroform	Infinity	43.75	61							
Yield	<input type="text"/>	92									
Price / availability	<input type="text"/>										
Safety	<input type="text"/>										
Technical setup	Possible items	Selected items									
	Any additional special glassware	Common set-up									
	(Inert) gas atmosphere	Instruments for controlled addition of chemicals									
	Glove box	(Inert) gas atmosphere									
Temperature / time	Possible items	Selected items									
	Heating, > 1h	Room temperature, < 24h									
	Cooling to 0°C	Heating, > 1h									
	Cooling, < 0°C	Cooling to 0°C									
Workup and purification	Possible items	Selected items									
	Sublimation	Cooling to room temperature									
	Liquid - liquid extraction or washing	Removal of solvent with bp < 150°C									
	Classical chromatography	Liquid - liquid extraction or washing									
EcoScale											
											58

Додаток 4

Розрахунок балів в програмі EcoScale для четвертої стадії синтезу

Reagents										
<input checked="" type="checkbox"/> Link	Identifier*	name	MF*	MW	density	purity*	ml	g	mmoles	equiv.
1	<input type="text"/>	2-chloro-N-(pyridin-2-ylmethyl)-N-(thien		336.86		100%	0	1.000474	2.97	0.416549
2	<input type="text"/>	Sodium azide	N3Na	65.00987	1.85	100%	0.208735	0.386159	5.94	0.833099
3	<input type="text"/>	N,N-Dimethylformamide	C3H7NO	73.09468	0.945	100%	5.324696	5.031838	68.84	9.654978
Products										
Identifier**:	name:	MF*:	MW:	g:	mmoles:	g theor:	yield:			
<input type="text"/>	2-azido-N-(pyridin-2-ylmethyl)-N-(thieno[3,2		343.42	0		0	0			
Conditions										
Reagents										
Name										
2-chloro-N-(pyridin-2-ylmethyl)-N-(thieno[3,2-b]thiophen-2-ylmethyl)acetamide										
mmoles eq. Bp Hazard Price										
Infinity 0.41										
Sodium azide										
Infinity 0.83 300										
N,N-Dimethylformamide										
Infinity 9.65 153										
Yield	<input type="text" value="99"/>									
Price / availability	<input type="text" value="-0.5"/>									
Safety	<input type="text" value="-5"/>									
Technical setup	<input type="text" value="-20"/>									
Possible items										
Any additional special glassware										
(Inert) gas atmosphere										
Glove box										
Selected items										
Instruments for controlled addition of chemicals										
Common set-up										
Glove box										
Temperature / time										
Possible items										
Heating, > 1h										
Cooling to 0°C										
Cooling, < 0°C										
Selected items										
Heating, < 1h										
Room temperature, < 1h										
Cooling to 0°C										
Workup and purification										
Possible items										
Sublimation										
Liquid - liquid extraction or washing										
Classical chromatography										
Selected items										
Removal of solvent with bp < 150°C										
Crystallization and filtration										
Liquid - liquid extraction or washing										
EcoScale	<input type="text" value="60.5"/>									

Додаток 5

Розрахунок балів в програмі EcoScale для п'ятої стадії синтезу

Reagents											
identifier*	name	MF*	MW	density	purity*	ml	g	mmoles	equiv.		
1	4-(Trifluoromethyl)acetophenone	C9H7F3O	188.1491	0.92	100%	5.439965	5.004768	26.6	3.730715		
2	Diethyl carbonate	C5H10O3	118.1326	0.975	100%	6.227709	6.072016	51.4	7.208976		
3	Sodium hydride	NaH	23.99771		100%	0	1.78543	74.4	10.43478		
4	Cyclohexane	C6H12	84.16128	0.77	100%	64.93534	50.00021	594.1	83.32398		
Products											
Identifier*: name: Ethyl 3-(4-(trifluoromethyl-phenyl)-3-oxopropanoate) MF*: C12H11O3F MW: 260.21274 g: 0 mmoles: 1.855317 g theor: 1.855317 yield: 0											
Conditions											
Reagents	Name	mmoles	eq.	Bp	Hazard	Price					
	4-(Trifluoromethyl)acetophenone	Infinity	3.73	NaN							
	Diethyl carbonate	Infinity	7.2	126							
	Sodium hydride	Infinity	10.43								
	Cyclohexane	Infinity	83.32	81							
Yield	67										
Price / availability		-16.5									
Safety		0									
Technical setup		-20									
Possible items	Selected items										
Any additional special glassware (Inert) gas atmosphere	(Common set-up Instruments for controlled addition of chemicals (Inert) gas atmosphere										
Glove box											
Possible items	Selected items										
Room temperature, < 1h	Heating, < 1h										
Room temperature, < 24h	Room temperature, < 24h										
Heating, < 1h											
Possible items	Selected items										
Sublimation	Simple filtration										
Liquid - liquid extraction or washing	Removal of solvent with bp < 150°C										
Classical chromatography	Liquid - liquid extraction or washing										
EcoScale											
											54.5

