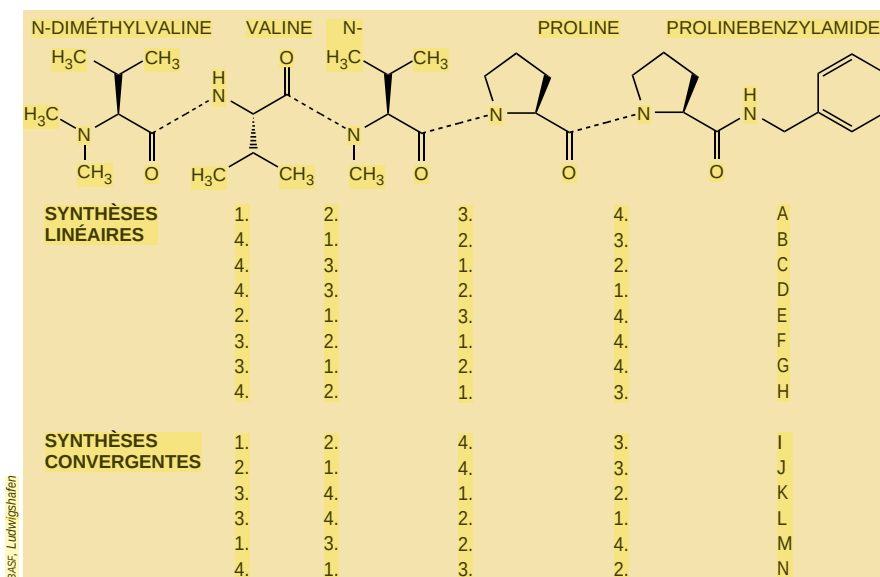




2. LA MISE AU POINT d'une stratégie pour la synthèse industrielle du pentapeptide LU 103793 comporte une première étape importante : déterminer l'ordre d'assemblage des cinq acides aminés constitutifs de cette molécule. Il existe en principe 14 possibilités : huit voies de synthèse linéaire, où les acides aminés sont assemblés à la suite l'un de l'autre, et six voies de synthèse convergente, où l'on procède tout d'abord à l'assemblage en blocs de deux ou trois acides aminés et où l'on réunit ensuite les petits peptides ainsi obtenus. Les chiffres indiqués sur cette figure désignent l'ordre des liaisons. Par exemple, dans la synthèse J, on lie d'abord la valine et la N-méthylvaline, puis on ajoute la N-diméthylvaline ; on lie ensuite la proline et la prolinebenzylamide et l'on termine par la liaison des deux peptides.

La mise au point et l'optimisation des réactions s'effectue généralement à l'échelle du laboratoire, ce qui permet des économies d'argent et de temps. Dès ce stade, on doit déjà prévoir l'extrapolation du procédé : les rendements resteront-ils bons ? Les produits resteront-ils de qualité ? Les réactions de synthèse engendreront-elles des produits dangereux ? Le procédé crée-t-il des nuisances écologiques ? Ces questions sont d'autant plus importantes que les synthèses utilisent souvent des méthodes de pointe, directement issues de la recherche et encore mal connues.

Dans notre cas, nous avons d'abord reproduit la synthèse au laboratoire dans des ballons de 100 millilitres, afin d'envisager les problèmes d'industrialisation qui se poseraient quand nous utiliserions des réacteurs de volume compris entre un et quatre litres (voir la figure 4, à gauche). Puis nous avons étudié les problèmes qui se poseraient dans des réacteurs polyvalents d'une capacité de 100 à 4 000 litres, en acier inoxydable résistant à la corrosion ou revêtus d'émail.

Le passage du réacteur d'étude au réacteur industriel nécessite une bonne collaboration entre les équipes de mise au point du procédé industriel et les

chimistes médicaux, au laboratoire de recherche. Quand on analyse les conditions de réaction qui seront importantes lors de la production (durée de remplissage, de montée en température et de refroidissement, pointes de température, etc.), on obtient des informations, parfois surprenantes, que l'on doit rapporter au laboratoire, afin d'affiner les prévisions et de modifier éventuellement le procédé.

En effet, un réacteur n'est pas homogène : en chaque point, la réaction dépend de la température, laquelle dépend de l'énergie absorbée ou dégagée, et de la concentration en réactifs et en produits. Pour prévoir le déroulement de la réaction globale et sa sélectivité, on doit tenir compte des phénomènes de transfert de chaleur, de diffusion moléculaire, de réactions hors d'équilibre... Ces phénomènes ont des effets différents selon les réacteurs. Par exemple, quand on ajoute à un mélange un composé qui réagit plus vite qu'il ne se dissout, la réaction a lieu différemment dans un petit ballon en verre ou dans un gros réacteur.

C'est pourquoi les spécialistes du génie des procédés recherchent les paramètres dont dépendra la réaction à l'échelle industrielle, afin de maîtriser les phénomènes qui gêneraient

la production. À cette fin, nous utilisons des appareils spéciaux dont les comportements sont proches de ceux du réacteur industriel : nous employons des ballons avec un système de chauffage et de refroidissement segmenté, qui reproduit à l'échelle du laboratoire les réchauffements ou les refroidissements de gros réacteurs. Les méthodes d'analyse moderne, telle la spectroscopie infrarouge en ligne, permettent de suivre le déroulement des réactions (l'étude de l'absorption des rayonnements infrarouges par les molécules révèle les vibrations caractéristiques des groupes chimiques, ce qui permet d'identifier les groupes présents et de surveiller l'évolution des concentrations en divers composés dans le volume traversé par le rayonnement).

Quand le déroulement d'une réaction dépend beaucoup de phénomènes physiques, on cherche souvent à la remplacer par une réaction moins sensible ou à équiper le réacteur d'équipements spéciaux. À l'extrême, on effectuera plutôt la réaction en parallèle dans de nombreux petits réacteurs (voir la figure 5).

Quelques réactions gênantes

Un problème systématiquement rencontré, lors de l'industrialisation, est celui des réactions fortement exothermiques ou endothermiques (c'est-à-dire respectivement qui dégagent ou qui consomment de la chaleur). La capacité d'échange thermique du réacteur – essentiellement à travers ses parois – détermine alors la vitesse maximale de réaction. Comme le rapport entre la surface des parois et le volume est inversement proportionnel à la taille du réacteur, les gros réacteurs sont mal appropriés : les réactions y sont lentes.

De tels effets ont gêné la synthèse d'un précurseur du Captopril (un hypotenseur) : lors de la réaction, en solution aqueuse et à une température comprise entre 0 et 5 °C, la proline réagit avec un chlorure d'acide en présence d'hydroxyde de sodium pour former un produit d'addition acide-proline et du chlorure de sodium. Une acidification (à un pH égal à deux) précipite ce produit sous forme de cristaux. La réaction, très exothermique, s'effectue en moins d'une heure, en laboratoire, et donne alors un produit