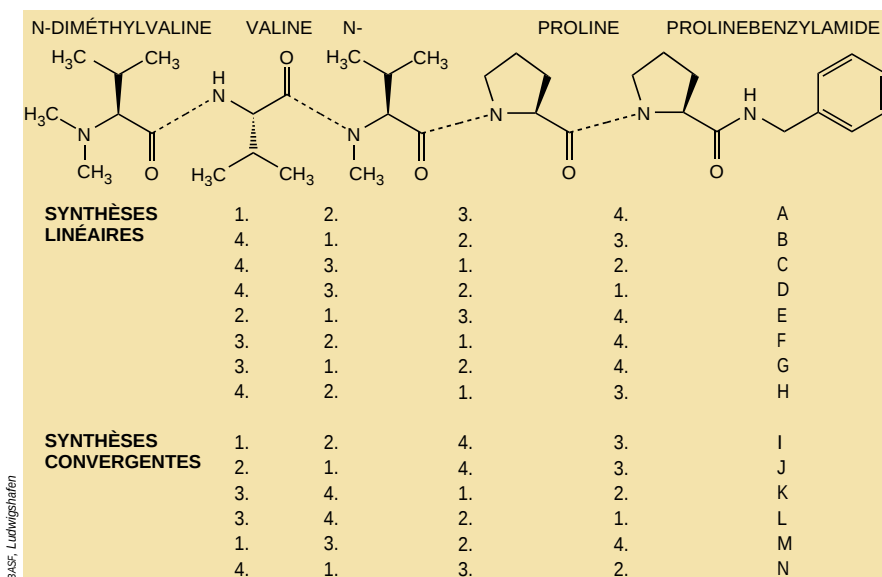




2. LA MISE AU POINT d'une stratégie pour la synthèse industrielle du pentapeptide **LU 103793** comporte une première étape importante : déterminer l'ordre d'assemblage des cinq acides aminés constitutifs de cette molécule. Il existe en principe 14 possibilités : huit voies de synthèse linéaire, où les 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 gênaient

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

très pur avec un excellent rendement. Toutefois, quand elle a lieu dans un réacteur industriel, la réaction met jusqu'à dix heures : le milieu réactionnel devient très visqueux, et le produit ne précipite plus spontanément. On doit piloter précisément les variations d'acidité et de température, tout en agitant vigoureusement, pour obtenir finalement des «galets» de quelque cinq centimètres de diamètre. Leur pureté est grande, mais le rendement de la réaction est insuffisant.

En effet, l'augmentation de la durée de réaction permet une formation accrue de composés secondaires qui perturbent la cristallisation. Dans un tel cas, le remède a été l'adjonction d'un circuit afin de refroidir le produit. Cette modification a évité l'échauffement du réacteur et a considérablement accéléré la réaction.

Les réactions en phase hétérogène, dont la vitesse dépend de l'échange des réactifs entre plusieurs phases – par exemple entre un liquide et une phase solide ou gazeuse –, sont également difficiles à industrialiser. Nous avons dû organiser une telle réaction au cours de la synthèse du LU 103793, lors de la méthylation (le greffage d'un groupe méthyle –CH₃) de la valine. Dissous dans du diméthoxyéthane, cet acide aminé devait réagir avec du diméthylsulfate et du tertiobutylate de

potassium, que l'on devait mettre en suspension en raison de sa faible solubilité. Si une telle réaction a lieu avec une grande sélectivité et un bon rendement dans un ballon de 100 millilitres, elle est incomplète dans un réacteur industriel.

En effet, la réaction comporte plusieurs étapes : l'acide aminé réagit d'abord avec le tertiobutylate, en donnant un sel bipotassique, qui subit ensuite une méthylation. Au cours de la réaction, ce sel bipotassique s'accumule et précipite : vers la fin de la réaction, la vitesse de transformation est limitée par la solubilisation du sel, très lente dans les conditions d'une production industrielle en raison d'une remise en suspension insuffisante. Cette fois, le remède fut vite trouvé : nous avons ajouté de l'eau au mélange réactionnel, afin de décomposer une partie du tertiobutylate de potassium en hydroxyde de potassium et en butanol tertiaire, ce qui garde le sel bipotassique en solution.

Plus nombreuses sont les phases simultanément présentes dans un réacteur, plus l'industrialisation est difficile. Les expériences à l'échelle du laboratoire deviennent rapidement insuffisantes lorsque des transferts de réactifs entre un gaz et un liquide ou entre un liquide et un solide se produisent simultanément, à des

vitesse comparables. Et, pour de nombreux systèmes hétérogènes, l'ingénieur chimiste doit éviter la formation imprévue de mousses. Au laboratoire, une mousse est peu gênante, mais, dans un réacteur industriel, on ne peut se permettre de voir une mousse gêner l'écoulement des gaz dans les solutions ou s'écouler dans les circuits de gaz. Quand des mousses se forment, lors du passage de bulles de gaz à travers une suspension de fines particules solides en solution, on n'a d'autre solution que de programmer des arrêts et des lancements de la réaction, ou d'utiliser un autre solvant que celui qui conduit aux mousses.

Des mousses se forment même dans des systèmes biphasiques simples, par exemple quand on fait bouillir une solution qui contient un solide en suspension. Un tel cas s'est produit, par exemple, lors de la recristallisation à partir d'un mélange d'éthanol et d'eau. On avait d'abord versé l'eau dans le réacteur, puis le produit solide et enfin l'éthanol, avant de chauffer le tout. Pour éviter la formation indésirable de grandes quantités de mousse, on a ajouté les réactifs dans l'ordre inverse : d'abord l'éthanol, puis l'eau.

Les réactions qui modifient la viscosité du mélange réactionnel sont également gênantes, car les augmen-



3. LES ÉQUIPEMENTS DE LABORATOIRE (à gauche) permettent de prévoir les difficultés qui surviendront lors du passage à la production industrielle. D'une capacité de quatre litres seulement, ce ballon a la même forme que les réacteurs de production, et il se conduit de la même façon. Il permet de déterminer à une échelle réduite les conditions de réaction qui devront être utilisées lors de la production industrielle : temps de remplissage et de vidange, durée



de chauffage et de refroidissement, etc. La cuve de droite, revêtue d'émail et d'une capacité de 400 litres, est utilisée dans une des usines pharmaceutiques des Laboratoires BASF. Les écrans disposés au plafond indiquent la pression, la température et le pH (l'acidité) en divers points de la cuve et permettent de suivre le déroulement de la réaction. À gauche de la cuve, un récipient collecteur est disposé sur une balance.