

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  $-CH_3$ ) 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.**

tations de viscosité ralentissent la diffusion des réactifs et les transferts thermiques. Dans un ballon en verre équipé d'un mélangeur, l'augmentation de la viscosité passe souvent inaperçue, mais, dans une cuve mélangeuse qui n'est pas équipée de racleurs, la formation de zones stationnaires peut bloquer les transferts de chaleur, de sorte que le mélange

réactionnel s'échauffe et que, au pire, le solvant s'évapore excessivement.

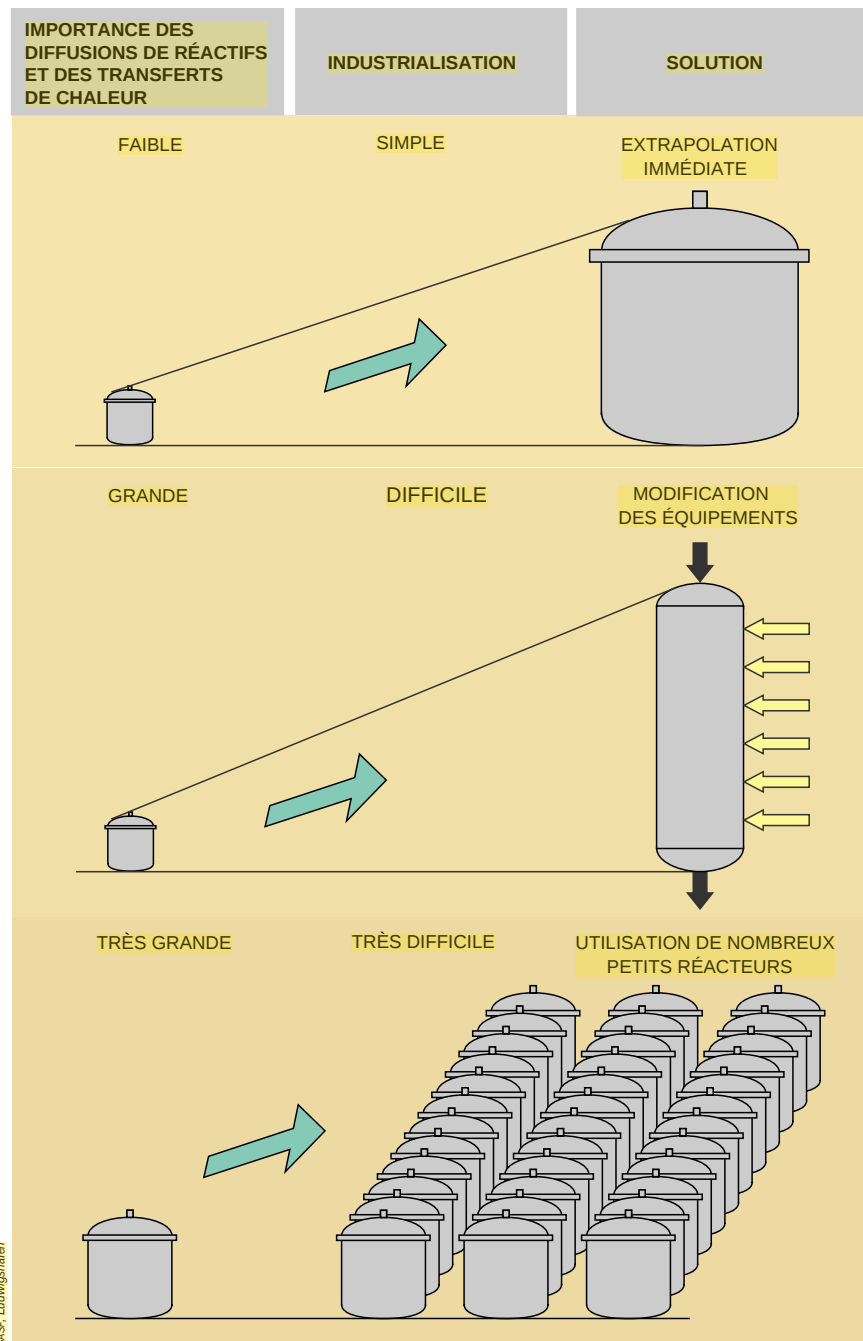
Les difficultés de l'industrialisation vont de pair avec les problèmes de sécurité. Dès la conception des réactions au stade du pilote, les ingénieurs chimistes cherchent à minimiser les causes possibles de fausses manœuvres et d'accident. Les réductions réalisées à l'aide d'hydrures tels que le boro-

hydrure de sodium ( $\text{NaBH}_4$ ) ou le lithiure d'aluminium ( $\text{LiAlH}_4$ , voir la figure 6) sont particulièrement problématiques, car ces produits se décomposent au contact de l'eau, libérant de l'hydrogène inflammable : quand de telles réductions s'imposent, le réacteur et son environnement doivent être protégés de l'eau et des flammes. Les conduites d'eau doivent être écartées du réacteur, et les circuits de refroidissement doivent contenir un autre fluide réfrigérant, tel le toluène. En outre, on doit surveiller le déroulement de la réaction, en mesurant notamment la température dans le réacteur, et l'on doit éliminer l'hydrogène formé en balayant par de l'azote la conduite de vidange.

## Obligations de résultats

En pharmacie, les équipements doivent être sans cesse perfectionnés, car les exigences industrielles sont compliquées de contraintes écologiques et sanitaires. Généralement les principes actifs doivent être purs à plus de 99 pour cent, et aucun des produits secondaires ne doit être présent en concentration supérieure à 0,1 pour cent. Pour les substances actives qui sont à l'état solide, on doit en outre livrer des grains de taille déterminée, d'humidité résiduelle et de forme cristalline spécifiées, car ces paramètres déterminent la biodisponibilité du principe actif.

Les techniques de purification les plus utilisées sont l'extraction en phase liquide-liquide, la filtration, la diffusion à travers des membranes, la cristallisation, la précipitation ou la séparation chromatographique. La distillation est rarement utilisée, car les produits intermédiaires et les produits finaux ont souvent des températures de fusion élevées et des pressions de vapeur faible, tout en résistant mal aux températures élevées. La distillation sous vide, avec sa faible capacité, est rarement rentable. Même l'élimination des solvants par distillation, procédé courant et simple, est parfois difficile : lors de la synthèse du LU 103793, nous devons estérifier la proline par du méthanol ( $\text{CH}_3\text{OH}$ ) en présence de chlorure de thionyle ( $\text{SOCl}_2$ ), avec apparition d'acide chlorhydrique ( $\text{HCl}$ ) et de dioxyde de soufre ( $\text{SO}_2$ ) comme produits secondaires ; une fois la réaction terminée, le méthanol en excès



**4. LA DIFFICULTÉ DU PASSAGE à la production industrielle résulte surtout de phénomènes physiques tels que le transport des réactifs et les transferts de chaleur. Quand l'effet de ces phénomènes est faible, au cours des réactions réalisées, l'industrialisation est facile, mais, pour les réactions qui dépendent de ces phénomènes, on doit parfois changer de réaction ou utiliser des équipements spéciaux, telles des pompes de recirculation pour assurer un refroidissement plus efficace. Dans les cas les plus défavorables, on doit effectuer la réaction en parallèle dans un grand nombre de petits réacteurs.**