

Faculté de Pharmacie

Année 2019

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 2 juillet 2019

Par Lubna GOULAMALY

Née le 26 décembre 1992 à Saint-Denis (La Réunion)

Optimisation des étapes de synthèse de la carpanone à l'aide d'un réacteur en flux autonome

Examineurs :

M. le Professeur Philippe CARDOT

Mme le Docteur Christelle POUGET

M. le Professeur François-Xavier FELPIN

M. le Docteur Yves CHAMPAVIER

Président

Directrice

Juge

Juge



Faculté de Pharmacie

Année 2019

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 2 juillet 2019

Par Lubna GOULAMALY

Née le 26 décembre 1992 à Saint-Denis (La Réunion)

Optimisation des étapes de synthèse de la carpanone à l'aide d'un réacteur en flux autonome

Examineurs :

M. le Professeur Philippe CARDOT

Mme le Docteur Christelle POUGET

M. le Professeur François-Xavier FELPIN

M. le Docteur Yves CHAMPAVIER

Président

Directrice

Juge

Juge



Liste des enseignants

Le 1^{er} novembre 2018

PROFESSEURS :

BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
FAGNERE Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE ORGANIQUE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE
TROUILLAS Patrick	CHIMIE PHYSIQUE - PHYSIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE
SAINT-MARCOUX Franck	TOXICOLOGIE

ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

CHAUZEIX Jasmine	HEMATOLOGIE (du 01.11.2018 au 31.10.2019)
JOST Jérémy	PHARMACIE CLINIQUE (du 01.11.2018 au 31.10.2019)

MAITRES DE CONFERENCES :

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACOTECHNIE

BÉGAUD Gaëlle	CHIMIE ANALYTIQUE ET CONTRÔLE DU MÉDICAMENT
BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
COURTIOUX Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
DELEBASSÉE Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FABRE Gabin	SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUES ET INGÉNIERIE APPLIQUÉE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE (jusqu'au 31.01.2019)
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MERCIER Aurélien	PARASITOLOGIE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
MUSUAMBA TSHINANU Flora	PHARMACOLOGIE
PASCAUD Patricia	PHARMACIE GALENIQUE – BIOMATERIAUX CERAMIQUES
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

BOUDOT Clotilde

MICROBIOLOGIE
(du 01.09.2018 au 31.08.2019)

RIOUX Benjamin

CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
(du 01.09.2018 au 31.08.2019)

PROFESSEUR CERTIFIÉ

VERCELLIN Karen

ANGLAIS

PROFESSEURS EMERITES :

BUXERAUD Jacques

(jusqu'au 30/09/2019)

DREYFUSS Gilles

(jusqu'au 30/09/2019)

MOESCH Christian

(jusqu'au 01.01.2019)

Remerciements

A Monsieur le Professeur Philippe CARDOT,

Pour l'honneur que vous me faites de présider ce jury,
Soyez assuré de mes respectueuses considérations.

A Madame le Docteur Christelle POUGET,

Pour avoir accepté de diriger cette thèse,
Pour le temps consacré et l'aide fournie,
Pour ta pédagogie et ton amour du métier,
Merci de tout cœur.

A Monsieur le Professeur François-Xavier FELPIN,

Pour m'avoir choisie pour la réalisation de ces travaux,
Pour m'avoir fait confiance tout au long de ces 6 mois passés dans votre équipe,
Pour cette sublime aventure,
Recevez mes remerciements et ma sincère reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Yves CHAMPAVIER,

Pour l'honneur que vous me faites en acceptant d'être membre de ce jury,
Pour votre disponibilité et votre intérêt porté en ce travail,
Soyez assuré de ma sincère gratitude.

A Messieurs les Professeurs Sylvain COLLET et Patrick GIRAUDEAU,

Pour avoir rendu cette aventure possible,
Recevez mes remerciements et mon profond respect.

A Messieurs les Directeur et Directeur adjoint du laboratoire CEISAM, Jean-Michel BOULER et Erwan LE GROGNEC,

Pour m'avoir accueilli dans vos locaux,
Recevez mes remerciements.

A Boris Gouilleux et Daniel Cortès-Borda,

Pour notre étroite collaboration nécessaire au bon déroulement de ce projet,
Pour les petit-déjeuners avant les lancements d'optimisation,
Pour votre encadrement et votre implication,
Un grand merci.

A l'ensemble de l'équipe CORAIL,

Pour la chaleureuse ambiance au laboratoire,
Pour tous vos conseils,
Je vous souhaite une très bonne continuation.

A ma famille,

Pour votre soutien tout au long de ces années d'études,
Pour nos liens infaillibles et votre amour indéfectible,
Cette réussite, je vous la dois et vous la dédie.

A la famille JALLADEAU,

Pour votre accueil chaleureux dans ces débuts difficiles,
Pour votre soutien et ces moments de bonheur partagés,
Merci mille fois.

A l'amour de ma vie,

Pour m'avoir supporté en toutes circonstances,
Pour n'avoir jamais cessé de croire en moi,
Pour ton soutien, ta présence, ton amour,
Je ne saurai te remercier assez.

A mes comparses de toujours,

Anne-So,

Pour m'avoir aidé à supporter ces premières années en métropole,
Pour m'avoir fait grandir.

Marion,

Pour ton amitié sincère et intarissable,
Pour tous ces bons moments partagés et ces crises de fous rires.

Clémentine,

Pour ta présence dans les bons comme dans les mauvais moments,
Pour ces joies partagées, et celles à venir.

Daniel,

Pour cette merveilleuse rencontre,
Pour être l'ami que tu es.

A Céline, Elodie, Lora, Morgane et Sophie,

Pour ces belles années passées sur les bancs de la fac et en TP,
Pour ces soirées mémorables,
Un énorme merci.

Encore merci à tous.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

Liste des abréviations	15
Introduction	16
I. La chimie en flux continu	18
I.1. Présentation générale	18
I.2. Présentation par composante	19
I.2.1. Système de distribution des réactifs et du solvant	19
I.2.2. Chambre de mélange	19
I.2.3. Réacteur	19
I.2.4. Système de désactivation	20
I.2.5. Régulateur de pression	20
I.2.6. Systèmes additionnels	21
I.3. Paramètres généraux	21
I.4. Facteurs d'influence	22
I.4.1. Transfert de masse	22
I.4.2. Transfert de chaleur	23
I.5. Caractéristiques du système	25
I.5.1. Caractéristique n°1 : miniaturisation du système	25
I.5.2. Caractéristique n°2 : maîtrise des paramètres du système	25
I.5.3. Caractéristique n°3 : flexibilité du système	26
I.6. Automatisation de la technologie	27
II. La chimie en flux continu dans l'industrie pharmaceutique	28
II.1. Intérêt réglementaire	28
II.1.1. Instauration de la réglementation sur les substances actives pharmaceutiques ..	28
II.1.2. Contrôle et libération des lots de substances actives pharmaceutiques	29
II.1.2.1. RTRT : définition et généralités	29
II.1.2.2. Avantage de la chimie en flux continu dans l'application du RTRT	30
II.2. Intérêt écologique et économique	31
II.3. Applications de la chimie en flux continu dans l'industrie pharmaceutique	32
III. Application à la synthèse de la carpanone	38
III.1. Contexte de l'étude	38
III.1.1. La carpanone	39
III.1.2. Analyse par RMN	41
III.1.3. Optimisation par la méthode simplexe	43
III.2. Travaux de synthèse	45
III.2.1. Vue d'ensemble	45
III.2.2. Etape 1 : O-allylation du sésamol	49
III.2.2.1. Alternative du réactif supporté	49
III.2.2.2. Alternative du solvant	50
III.2.2.3. Choix de l'étalon interne	51
III.2.2.4. Montage du système	51
III.2.2.5. Optimisation : suivi par RMN à bas champ	52
III.2.2.6. Optimisation : suivi par CLHP/UV	53
III.2.3. Etape 2 : Réarrangement de Claisen	54
III.2.3.1. Choix du solvant	55
III.2.3.2. Répétabilité et linéarité	55

III.2.3.3. Montage du système	57
III.2.3.4. Optimisation : suivi par RMN à bas champ	58
III.2.4. Etape 3 : Isomérisation de la fonction allylique	60
III.2.4.1. Etude du THF	61
III.2.4.2. Recherche d'autres solvants	62
III.2.4.3. Choix de l'étalon interne.....	62
III.2.4.4. Etude avec suivi par CLHP/UV	62
III.2.5. Etape 4 : Dimérisation de la déméthylcarpacine	64
III.3. Partie expérimentale	66
III.3.1. Matériels & Méthodes	66
III.3.2. Synthèse en batch	66
III.3.3. Synthèse en flux	68
Conclusion	69
Références bibliographiques	70
Annexes	73
Serment De Galien	76

Table des figures

Figure 1 : Exemples de réacteurs de chimie en flux.....	20
Figure 2 : Exemples de mélangeurs à mélange passif.....	23
Figure 3 : Représentation schématique de la surface de contact d'un réacteur.....	24
Figure 4 : Principes de chimie et d'ingénierie vertes	31
Figure 5 : Procédé de fabrication en continu de l'aliskiren	34
Figure 6 : Système modulable de synthèse en flux développé par le MIT	35
Figure 7 : Structure de la carpanone	39
Figure 8 : Transformations géométriques du simplexe.....	44
Figure 9 : Exemple d'optimisation en 2D par la méthode Nelder-Mead	44
Figure 10 : Formule générale des résines Ambersep® 900 et Amberlyst® A26	50
Figure 11 : Résultats de l'optimisation du rendement de l'étape 1	54
Figure 12 : Résultats de l'essai de linéarité	56
Figure 13 : Résultats de l'optimisation du rendement et de la productivité de l'étape 2.....	59
Figure 14 : Résultats de l'optimisation du rendement de l'étape 3	63
Figure 15 : Structure des catalyseurs étudiés pour l'étape 4.....	64
Figure 16 : Résultats de l'optimisation du rendement de l'étape 4	65

Table des schémas

Schéma 1 : Système de base de procédé en flux continu.....	18
Schéma 2 : Etapes de synthèse de l'aliskiren à partir du composé 1.....	33
Schéma 3 : Homologation de Matteson en batch dans la synthèse du vaborbactam	36
Schéma 4 : Homologation de Matteson en flux dans la synthèse du vaborbactam	37
Schéma 5 : Etapes de synthèse de la carpanone	38
Schéma 6 : Processus d'optimisation.....	38
Schéma 7 : Mécanisme proposé de la biosynthèse de la carpanone	40
Schéma 8 : Synthèses biomimétiques de la carpanone.....	41
Schéma 9 : Orientations et énergies des noyaux de spin ½ en fonction du module du champ magnétique externe B0.....	42
Schéma 10 : Procédure de choix de solvant	47
Schéma 11 : Allylation du sésamol.....	49
Schéma 12 : Montage utilisé pour l'optimisation de l'étape 1 et suivi par RMN à bas champ.....	52
Schéma 13 : Montage utilisé pour l'optimisation de l'étape 1 et suivi par CLHP/UV	53
Schéma 14 : Réarrangement de Claisen du sésamol O-allylé	54
Schéma 15 : Montage utilisé pour l'étape 2 de synthèse en flux manuel.....	57
Schéma 16 : Montage utilisé pour l'optimisation de l'étape 2.....	57
Schéma 17 : Isomérisation de la fonction allylique.....	60
Schéma 18 : Montage utilisé pour l'optimisation de l'étape 3	63
Schéma 19 : Dimérisation oxydante de la déméthylcarpacine	64
Schéma 20 : Montage utilisé pour l'optimisation de l'étape 4	65

Table des tableaux

Tableau 1 : Catégories d'analyses.....	30
Tableau 2 : Résultats des réactions de l'étape 1 avec une base supportée en batch.....	50
Tableau 3 : Résultats de l'essai de répétabilité	56
Tableau 4 : Résultats de l'optimisation du rendement de l'étape 2.....	58
Tableau 5 : Résultats bruts de l'optimisation de la productivité de l'étape 2.....	60

Liste des abréviations

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
CCM	Chromatographie sur Couche Mince
CEISAM	Chimie Et Interdisciplinarité, Synthèse, Analyse, Modélisation
CLHP	Chromatographie Liquide Haute Performance
CORAIL	Catalysis, ORganometallic chemistry And syntheses of Ligands
CPP	Paramètre Critique du Procédé
CQA	Attribut Qualité Critique
CSP	Code de la Santé Publique
DCE	Dichloroéthane
DCM	Dichlorométhane
DME	Diméthoxyéthane
DMF	Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
EBSI	Elucidation de Biosynthèse par Spectrométries Isotopiques
EMA	Agence Européenne des Médicaments
ESI	Ionisation par Electrospray
FID	Free Induction Decay
HRMS	Spectrométrie de Masse à Haute Résolution
ICH	Conférence Internationale d'Harmonisation
MPUP	Matière Première à Usage Pharmaceutique
PAT	Technologie d'Analyse de Procédé
PEEK	Polyétheréthercétone
QbD	Conception de la Qualité
QRM	Gestion du Risque Qualité
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
RTRT	Real Time Release Testing
THF	Tétrahydrofurane
TMEDA	Tétraméthyléthylènediamine
UV	Ultraviolet

Introduction

La synthèse organique est traditionnellement réalisée en batch, c'est-à-dire de manière discontinue dans un réacteur ouvert ou fermé (par exemple dans des ballons à fond rond ou encore dans des tubes) pour une période de temps donnée, et ce dans des conditions spécifiques. Depuis les années 90, une nouvelle technologie dite de flux continu a intéressé un certain nombre de chercheurs [1]. Cette synthèse en flux se distingue principalement de la synthèse en batch par le fait qu'elle s'effectue dans des réacteurs tubulaires (tubes « capillaires »), dans lesquels les réactifs sont constamment mis en commun grâce à un système de pompes à l'entrée du réacteur. Au même moment, le produit est obtenu en sortie. Cette technologie confère alors plusieurs avantages, notamment celui de l'accélération des cinétiques de réaction par un transfert de masse et de chaleur optimisé.

En parallèle, cette technologie est souvent développée de manière automatisée, ouvrant ainsi la voie à plusieurs applications. Une des applications émergentes dont fait l'objet cet outil de synthèse est l'optimisation des réactions [2, 3]. Pour ce faire, il est nécessaire de réaliser plusieurs expériences en faisant varier les paramètres d'intérêt. Les résultats sont idéalement traités en ligne par une méthode analytique adaptée. Combinée à un système automatisé, la mise en œuvre est alors facilitée et accélérée, et le risque d'erreurs lors des manipulations est par conséquent diminué. Une autre application concerne principalement la production à l'échelle industrielle où celle-ci est monitorée en temps réel avec un rendu plus fiable, plus sûr et plus économique.

Rapidement, cet outil a suscité l'intérêt de nombreux industriels qui ont vu en cette technologie un moyen de pallier divers inconvénients tels que la rentabilité du procédé par une productivité accrue, ou encore le stockage des produits de synthèse par une production à la demande. Plusieurs domaines de l'industrie étaient ainsi concernés par la chimie en flux continu avec, plus récemment, celui de l'industrie pharmaceutique pour la synthèse de substances actives utilisées comme matières premières à usage pharmaceutique (MPUP). Ce dernier domaine, en permanence challengé par une réglementation stricte en constante évolution, tend ainsi vers le développement de tels procédés de fabrication dès lors que cela s'avère réalisable.

En s'inscrivant dans ce contexte, le travail présenté ci-après s'articule autour de trois parties. La première partie décrit de manière générale le procédé de chimie en flux continu ainsi que son implémentation dans un schéma de type automatisé. En seconde partie, l'accent est mis sur le domaine de l'industrie pharmaceutique. Le contexte réglementaire de ce secteur d'activité ainsi que les contraintes liées sont introduits avant d'exposer des exemples issus de la littérature. La troisième partie décrit une application de cette technologie effectuée dans le cadre d'un stage de fin d'études au sein du laboratoire Chimie Et Interdisciplinarité, Synthèse, Analyse, Modélisation (CEISAM [4]), et pilotée par les équipes Catalysis, ORganometallic chemistry And syntheses of Ligands (CORAIL) et Elucidation de Biosynthèse par Spectrométries Isotopiques (EBSI). Ces travaux de recherche, ayant fait l'objet d'une publication [5], portent sur l'optimisation des étapes de synthèse en flux continu d'une molécule naturelle, la carpanone, avec suivi en temps réel par Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)

à bas champ. L'objectif et l'outil utilisé sont présentés au préalable des expériences et de la réflexion menée tout au long de cette étude. Pour conclure, une synthèse globale est établie et permet de souligner les perspectives qui découlent de cette thématique.

I. La chimie en flux continu

I.1. Présentation générale

De nos jours, plusieurs techniques de synthèse organique existent. Habituellement, celle-ci s'effectue le plus souvent par chimie en batch ou chimie classique. Les réactifs sont mis en commun au sein d'un réacteur de taille donnée puis mis sous agitation pendant une période de temps donnée. Les réactifs sont donc additionnés en une seule opération et la réaction s'effectue dans le temps. Celle-ci s'arrête ensuite soit à l'épuisement de l'un des réactifs soit lorsque la réaction est à l'équilibre.

Par distinction, la chimie en flux continu se définit par la mise en commun des réactifs de manière permanente, et ce dans un réacteur de forme tubulaire enroulé sur lui-même sur plusieurs mètres de longueur. Un contrôle précis de la température et de la pression est effectué tout au long de la réaction. Le système de base se compose de différents appareillages tels qu'une pompe, une chambre de mélange, un réacteur, un collecteur et éventuellement un régulateur de pression ainsi qu'un système de désactivation si nécessaire (**Schéma 1** [6]).

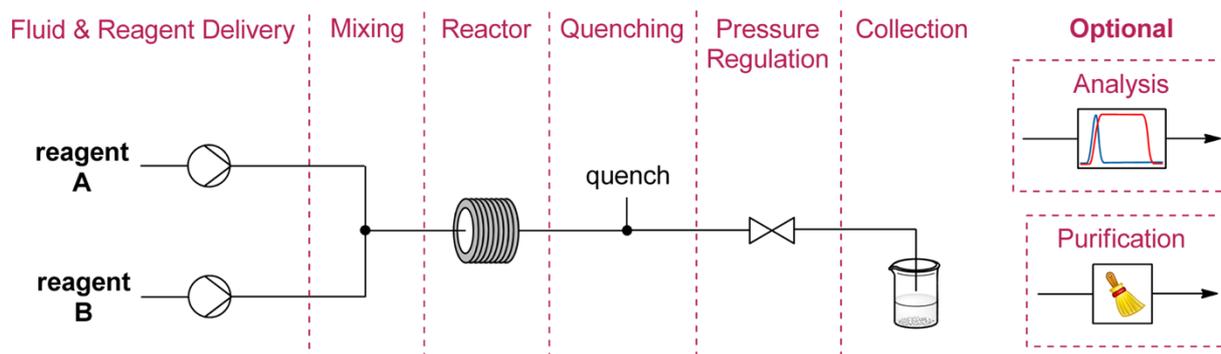


Schéma 1 : Système de base de procédé en flux continu

Dans un premier temps, la pompe puise les réactifs mais aussi alimente le système en solvant de manière à pousser le milieu réactionnel à un débit donné. Les fluides se rejoignent alors au niveau de la chambre de mélange permettant un mélange homogène en sortie. Un régime laminaire est ensuite assuré tout au long du système notamment grâce à l'association avec un système miniaturisé présentant des tubes de faible diamètre interne. Le milieu réactionnel passe ensuite dans la ligne principale avec un débit qui correspond à la somme des débits des lignes qui la composent. Aussitôt, le milieu arrive au niveau du réacteur qui peut être chauffé ou, au contraire, refroidi selon les conditions opératoires de réaction. A la sortie du réacteur, le milieu réactionnel est collecté.

I.2. Présentation par composante

Chaque composante du système peut être adaptée, complexifiée ou repensée afin de correspondre à la voie de synthèse suivie. Dans la suite de ce travail, le montage est décrit pour une utilisation à l'échelle du laboratoire. Des exemples d'un montage industriel seront ponctuellement illustrés et précisés dans le corps du texte. Décortiquons alors ces composantes comme présentées au **Schéma 1**.

I.2.1. Système de distribution des réactifs et du solvant

En chimie organique, le nombre de réactifs de départ varie en fonction de la réaction. Une réaction peut nécessiter la présence de plusieurs réactifs, deux ou plus, ou bien tout simplement un seul réactif, notamment dans les réactions de réarrangement par exemple. Pour ce faire, des systèmes de pompage additionnels peuvent être connectés ou bien désinstallés selon la réaction voulue.

La distribution des réactifs varie également. Celle-ci peut s'effectuer par le puisage direct des solutions de réactifs à travers les pompes. Dans le cas de réactifs corrosifs, ce passage est source de détérioration. Par conséquent, un système d'injection peut être mis en place à l'image des systèmes déjà existants en chromatographie liquide par exemple. La pompe puise en continu du solvant de réaction pour alimenter la tuyauterie du système de chimie en flux. En parallèle, une boucle d'injection se remplit en solution de réactif concerné. A ce stade, la pompe ainsi que la boucle d'injection sont liées à une valve en position de charge. Le changement de la valve en position d'injection va simultanément connecter la pompe en amont de la boucle d'injection et la sortie de la boucle d'injection au milieu réactionnel. La pompe puise toujours du solvant de réaction qui pousse alors la solution de réactif présente dans la boucle d'injection vers le milieu réactionnel.

I.2.2. Chambre de mélange

En l'absence de chambre de mélange et de système d'agitation, le mélange au sein d'un système de chimie en flux est assuré uniquement par la diffusion moléculaire. Le choix du mélangeur dépend alors de la vitesse de réaction. Pour une réaction plutôt lente, la vitesse de mélange n'est pas un paramètre critique. A l'inverse, pour une réaction mettant en jeu des espèces hautement réactives, un mélange rapide des réactifs est essentiel pour le démarrage de la réaction. Différentes chambres de mélange ont alors été développées afin d'accroître l'efficacité de mélange dans un système de chimie en flux (cf. paragraphe I.4.1.).

I.2.3. Réacteur

Divers types de réacteurs de chimie en flux continu existent (**Figure 1**). Par ordre de taille croissante, les réacteurs à puce sont les réacteurs de chimie en flux les plus petits. Avec l'émergence des imprimantes 3D, la fabrication de ces réacteurs est devenue accessible. Mais, le principal inconvénient de ces réacteurs réside dans les phénomènes d'encrassement. En effet, la présence de la moindre particule de solide va immédiatement boucher le réacteur. Cette caractéristique réduit fortement le type de réactions possibles dans un tel réacteur. Puis

viennent les réacteurs à bobine, aussi appelés réacteurs tubulaires. Ce type de réacteurs est plus commun que les réacteurs à puce. Divers polymères ou encore l'acier inoxydable peuvent être utilisés pour leur fabrication. Le choix du matériau dépend essentiellement des conditions opératoires de température et de pression. Pour de hautes pressions et des températures élevées, l'acier inoxydable est privilégié aux polymères. Il existe également des réacteurs à colonne. Celle-ci est constituée d'un garnissage à base de résine jouant le rôle de réactif ou de catalyseur supporté. Cette cartouche peut être positionnée en amont ou en aval d'un réacteur tubulaire ou bien constituer entièrement le réacteur.



Figure 1 : Exemples de réacteurs de chimie en flux

a) Réacteur à puce, b) Réacteur à bobine, c) Réacteur à colonne

Compte tenu de la particularité des réacteurs à puce, la suite de ce travail se consacre uniquement au cas des réacteurs tubulaires et des réacteurs à colonne.

I.2.4. Système de désactivation

A l'image des réactions en batch, la désactivation des réactions dans un système de chimie en flux s'avère également nécessaire. Pour une désactivation chimique, ou arrêt de la réaction par un agent désactivant, un système de pompage avec vanne d'ouverture peut être installé afin de rejoindre la ligne principale en sortie du réacteur. Pour une désactivation thermique, ou arrêt de la réaction par refroidissement, un système simple de refroidissement peut être installé en sortie du réacteur. A l'échelle du laboratoire, ce système consiste généralement en un bain d'eau glacé dans lequel une partie du tuyau en sortie de réacteur du système de chimie en flux est placé. A l'échelle industrielle, le système de refroidissement est plus complexe et comporte le plus souvent un recyclage du fluide caloporteur.

I.2.5. Régulateur de pression

Un régulateur de pression est généralement installé en fin de montage avant la collection du milieu réactionnel. L'utilité première du régulateur de pression est d'éviter l'évaporation des solvants au sein des lignes du montage. Ce régulateur de pression apporte aussi un moyen supplémentaire de maîtrise des conditions opératoires. En effet, il régule la pression du système afin de garantir une pression homogène tout au long du processus réactionnel.

I.2.6. Systèmes additionnels

Une fois la molécule synthétisée, celle-ci est collectée pour être purifiée puis analysée hors ligne. Néanmoins, des adaptations du système existent afin de réaliser ces étapes en flux. Une purification suivie d'une analyse en ligne constitue ainsi un processus entièrement automatisé (cf. paragraphe I.6.).

Outre les caractéristiques techniques du montage, la chimie en flux diffère par ailleurs de la chimie en batch selon d'autres critères.

I.3. Paramètres généraux

Trois paramètres caractérisant le procédé de chimie en flux continu peuvent être définis : (i) la stœchiométrie, (ii) le temps de résidence et (iii) la productivité.

- (i) Contrairement à la synthèse en batch où la stœchiométrie dépend du ratio de quantité de matière des réactifs mis en présence, en flux la stœchiométrie dépend non seulement de la concentration des réactifs mais également de leur débit respectif. De ce fait, elle peut facilement être modulée en faisant varier le débit des pompes constituant ainsi un des points de souplesse de cette technique.
- (ii) Le temps de résidence appelé T_r est défini par le temps passé par les réactifs dans le réacteur placé dans les conditions de température et de pression souhaitées.

$$T_r(\text{min}) = \frac{V_{\text{réacteur}}(\text{mL})}{Q_{\text{total}}(\text{mL}/\text{min})}$$

Comparativement à la chimie en batch, le temps de résidence correspond à la durée de la réaction. La longueur du réacteur et le débit sont donc deux facteurs influençant ce paramètre. Plus le réacteur présente une longueur minime et plus le débit est élevé, plus le temps de résidence est faible. Cependant, un compromis doit être établi entre le gain de temps obtenu et la production réelle de la molécule désirée. Ceci est estimé par le paramètre de productivité.

- (iii) La productivité se définit par la quantité de produit synthétisé par heure.

$$\text{Productivité (g/h)} = \frac{\text{masse de produit pur (g)}}{\text{temps de résidence (h)}}$$

Il s'agit par évidence du paramètre le plus regardé en chimie en flux continu. En effet, ce paramètre décrit de manière évidente la rapidité du procédé de synthèse.

Toutefois, il est également important de considérer, en parallèle, la production de produits secondaires. En effet, une réaction rapide n'est pas forcément une réaction totale. Le cas échéant, un traitement réactionnel est alors nécessaire afin de purifier le produit de synthèse. Le temps de traitement doit, par conséquent, être également comptabilisé afin d'avoir une estimation réelle de la durée totale du procédé de synthèse et ainsi de son efficacité.

I.4. Facteurs d'influence

A ces paramètres généraux s'ajoutent aussi les mécanismes grandement améliorés de transfert de masse et de chaleur comparativement à la chimie classique en batch.

I.4.1. Transfert de masse

Le transfert de masse correspond, de manière générale, au transport des molécules d'une région de haute concentration vers une région de plus faible concentration. En chimie, un très bon transfert de masse entraîne une concentration homogène des réactifs en jeu dans l'ensemble du réacteur. Ainsi, le transfert de masse dépend de la qualité du mélange ; il est donc soumis au mode d'agitation. Prenons l'exemple d'une réaction entre un réactif A et un réactif B, la conséquence d'un transfert de masse optimal est le rapprochement physique pendant un temps donné d'un maximum de molécules du réactif A et de molécules du réactif B à une distance telle que celles-ci puissent réagir entre elles.

Dans le cas de la chimie en batch, le mélange s'effectue le plus souvent à l'aide d'agitateurs magnétiques à l'échelle du laboratoire ou d'agitateurs mécaniques à l'échelle industrielle. Le contenu du réacteur est alors constamment mis en mouvement sous un régime turbulent. Cependant la turbulence étant continue, il en résulte un mélange non optimal puisque non stabilisé dans le temps.

Dans le cas de la chimie en flux, l'utilisation d'une chambre de mélange de petite taille en amont du réacteur permet soit de créer un régime turbulent rapidement stabilisé par un écoulement de type laminaire soit d'augmenter la surface et le temps de contact des réactifs afin d'optimiser le mélange. En effet, sans cette chambre de mélange, l'écoulement des fluides est de type laminaire et implique que le mélange repose uniquement sur la diffusion moléculaire. Ce mode de mélange étant peu rapide, des mélangeurs particuliers ont été développés afin d'accroître l'efficacité de mélange dans un système microfluidique. Plus précisément, il existe deux types de mélangeurs en chimie en flux continu [7, 8] : (i) à mélange actif et (ii) à mélange passif.

- (i) Concernant le mode de mélange actif, l'efficacité de mélange repose sur l'application de forces externes telles que l'utilisation d'ultrasons, d'ondes acoustiques, de jeux de pression ou encore de champ magnétique. Ce choix de mode de mélange doit néanmoins être étudié à l'avance, notamment afin de déterminer les risques secondaires potentiels tels que le risque de chauffage des

fluides par les ultrasons pouvant entraîner la formation de sous-produits réactionnels non désirés.

- (ii) Concernant le mode de mélange passif, l'efficacité de mélange peut être due à la création de turbulence liée à l'énergie générée par les forces de pompage de solvant et réactifs mais peut aussi être liée à l'amélioration du phénomène de diffusion moléculaire par augmentation de la surface et du temps de contact entre les réactifs. Pour ce faire, différentes géométries de mélangeurs ont ainsi été conçues (**Figure 2** [7]).

Pour ces deux types de mélangeurs, la conception du système implique alors de mélanger les réactifs au fur et à mesure de leur arrivée dans la chambre de mélange. L'opération de mélange s'effectue en réalité en continu sur de petits volumes réactionnels. De ce fait, le mélange, obtenu en sortie du mélangeur, est optimal et homogène.

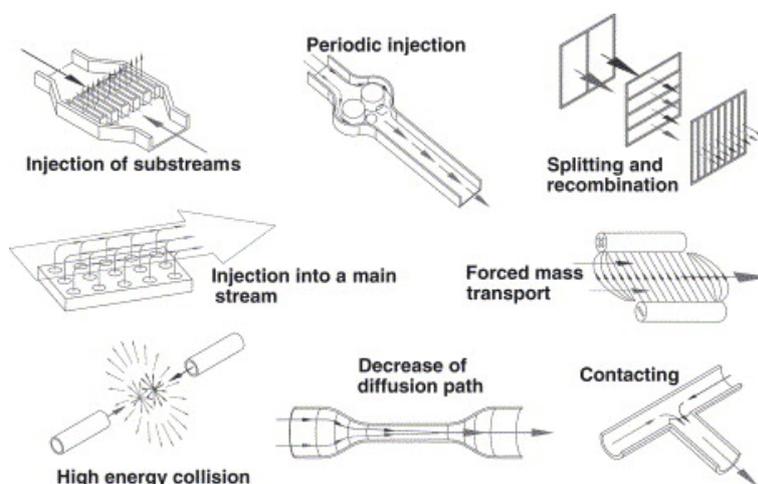


Figure 2 : Exemples de mélangeurs à mélange passif

I.4.2. Transfert de chaleur

Le transfert de chaleur correspond à la distribution de chaleur au sein de l'enceinte réactionnelle. En règle générale, que la réaction se passe dans un réacteur classique de chimie en batch ou bien dans un réacteur microfluidique, la chaleur induite par convection électrique est apportée par les parois du réacteur. De ce fait, le transfert de chaleur est d'autant plus efficace que la surface de contact entre le milieu réactionnel et la surface du réacteur est grande.

Dans le cas de la chimie en batch, le volume de réaction est inégalement réparti à la surface du réacteur (ballon ou tube). En effet, toute la partie centrale du fluide réactionnel n'est pas en contact avec les parois du réacteur. La chaleur est donc distribuée dans le système

grâce à l'agitation mise en place. Du fait du régime turbulent, un gradient de température est ainsi créé entraînant un mauvais transfert de chaleur.

Dans le cas de la chimie en flux, la taille miniaturisée du réacteur offre une grande surface de contact entre le milieu réactionnel et les parois du réacteur. Comparons alors la surface de contact offerte pour un réacteur de même volume, soit de 10 mL, dans le cas (i) d'un système en batch et (ii) d'un système en flux (**Figure 3**).

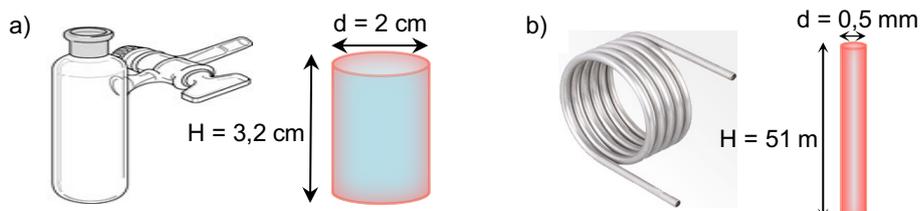


Figure 3 : Représentation schématique de la surface de contact d'un réacteur

a) de chimie en batch, b) de chimie en flux

- (i) Pour un système en batch, le réacteur type tube de Schlenk peut être assimilé à un cylindre de hauteur égale à 3,2 cm et de diamètre égal à 2 cm pour un volume de 10 mL. Ce tube, placé selon les conditions classiques de montage en batch, est alors en contact avec la source de chaleur par sa base et sur toute sa hauteur. La surface de contact S_c offerte par ce réacteur correspond donc à l'aire de la base A_b , additionnée par la surface latérale du tube S_l , l'épaisseur de la paroi étant négligeable.

$$\begin{aligned}
 S_c &= A_b + S_l \\
 S_c &= \pi r^2 + 2\pi rH \\
 S_c &= \pi \times 1^2 + 2\pi \times 1 \times 3,2 \\
 \mathbf{S_c} &= \mathbf{23 \text{ cm}^2}
 \end{aligned}$$

- (ii) Pour un système en flux, le réacteur sous forme tubulaire peut également être assimilé à un cylindre de longueur égale à 51 m et de diamètre égal à 0,5 mm pour un volume de 10 mL. Ce tube, placé selon les conditions classiques de montage en flux, est alors en contact avec la source de chaleur par ses deux extrémités ainsi que sur toute sa longueur. La surface de contact S_c offerte par ce réacteur correspond donc à deux fois l'aire de la base A_b du cylindre (deux extrémités immergées) additionnée par la surface latérale du tube S_l , l'épaisseur de la paroi étant négligeable.

$$\begin{aligned}
 S_c &= 2A_b + S_l \\
 S_c &= 2\pi r^2 + 2\pi rH \\
 S_c &= 2\pi \times 0,025^2 + 2\pi \times 0,025 \times 5100 \\
 \mathbf{S_c} &= \mathbf{801 \text{ cm}^2}
 \end{aligned}$$

Ainsi, pour deux réacteurs donnés à volume identique de 10 mL, la surface de contact entre le milieu réactionnel et les parois du réacteur offerte dans le cas d'un système en flux est plus de trente fois supérieure à celle offerte par un réacteur de chimie classique en batch.

I.5. Caractéristiques du système

Plusieurs avantages et inconvénients découlent alors d'un tel système qui peuvent être découpés en fonction de différentes caractéristiques.

I.5.1. Caractéristique n°1 : miniaturisation du système

Comme explicité précédemment, la miniaturisation du système implique un meilleur transfert de masse et de chaleur. De ceci découlent un mélange rapide et homogène des réactifs en jeu ainsi qu'une surface de contact augmentée. *In fine*, la sélectivité des réactions et les rendements en sont améliorés. De plus, la réactivité des composés est elle aussi optimisée pour des cinétiques de réactions accélérées. Par conséquent, une synthèse par chimie en flux permet d'obtenir un produit avec une meilleure pureté et ce, plus rapidement.

La miniaturisation du système de synthèse apporte néanmoins un inconvénient majeur. Certains produits peuvent être amenés, en cours de réaction, à précipiter, dû à leur faible solubilité, provoquant ainsi des problèmes d'encrassement. Le système n'est alors plus fonctionnel et doit être impérativement nettoyé en totalité. De ce fait, il devient primordial d'effectuer une étude préalable de la solubilité de toutes les espèces mises en jeu ou potentiellement formées au cours de la réaction. Ce temps de développement peut parfois être long et varie en fonction de la disparité des caractères physico-chimiques des espèces concernées.

I.5.2. Caractéristique n°2 : maîtrise des paramètres du système

La maîtrise des paramètres du système constitue un élément essentiel dans l'établissement d'un procédé fiable et reproductible. De plus, cela permet aussi de développer des procédés de fabrication ayant des conditions de sécurité optimales.

En chimie en flux, la maîtrise des paramètres du système se concrétise notamment avec l'utilisation d'un régulateur de pression. Ce dernier permet un travail sous haute pression modifiant alors les températures d'ébullition des solvants. Les solvants à bas point d'ébullition sont alors utilisables sur une gamme de température élargie ce qui permet d'éviter l'utilisation de solvants à haut point d'ébullition beaucoup plus difficiles à éliminer lors du traitement de la réaction et beaucoup plus nocifs.

Un autre point de maîtrise se situe au niveau de la température de travail. Avec un transfert de chaleur accru, les variations internes de températures sont minimisées rendant accessibles des réactions en batch connues pour être exothermiques et/ou explosives par la

formation ou la mise en jeu d'intermédiaires dangereux ou instables. En outre, les faibles volumes des réacteurs réduisent considérablement le risque et la sévérité des accidents.

I.5.3. Caractéristique n°3 : flexibilité du système

La flexibilité du système de chimie en flux est un autre avantage de cette technique. Elle s'exprime sous deux aspects.

Le premier aspect de cette flexibilité est lié à la stœchiométrie de la réaction. Cette dernière est quant à elle, directement liée à la concentration des réactifs de départ ainsi qu'au débit respectif des pompes. Et, contrairement à une réaction en chimie classique où les réactifs de départ sont additionnés en une opération dans le milieu pour atteindre une concentration donnée, en chimie en flux les réactifs sont additionnés au fur et à mesure sous de petites quantités. De ce fait, les quantités de réactifs mis en jeu peuvent être aisément modifiées en régulant le débit des pompes.

Le deuxième aspect de la flexibilité du système est lié à la transposition d'échelle (*scale-up*) [9]. Afin d'adapter une voie de synthèse à l'échelle industrielle, trois options se présentent. La première option est l'augmentation du temps de réaction. En effet, le système de chimie en flux peut être adapté afin de produire en continu sur une plus longue période de temps et ainsi permettre d'accroître les quantités (*continuous operation*). De plus, cette option permet également une production à la demande en fonction des capacités de stockage ou encore en fonction du besoin commercial de la matière. La deuxième option correspond à l'augmentation de la taille du réacteur (*scale-out*). Cela demande néanmoins un second travail d'optimisation corrélé au changement entre autres des propriétés de transfert de masse, de chaleur ainsi que le cas échéant des conditions de formation et des quantités d'intermédiaires dangereux. Afin de remédier à ces problématiques de changement d'échelle, plusieurs mélangeurs microfluidiques peuvent être placés à l'intérieur d'un réacteur macrofluidique (*smart scale-out*). Enfin, la troisième option consiste à augmenter le nombre de réacteurs et à les positionner en parallèle (*numbering-up*). Cependant, cette dernière option nécessite un système de pompage capable d'assurer un débit identique dans chaque réacteur. Le système de mélange ainsi que de chauffage doit également être identique pour tous les réacteurs afin de garantir l'homogénéité du lot de matière produite.

En résumé, la chimie en flux continu offre de nombreux avantages. Et comme mentionné précédemment, celle-ci est également exploitable dans un schéma de type automatisé dans le cadre d'applications de criblage moléculaire, d'optimisation, ou bien de monitoring industriel.

I.6. Automatisation de la technologie

L'automatisation est l'exécution totale ou partielle de tâches techniques par des machines fonctionnant sans intervention humaine [10]. En chimie en flux continu, cela se traduit par la mise en place d'automates à différents points du montage, reliés préférentiellement à un ordinateur de commande central. Un script ou logiciel de commande à distance peut ensuite être développé et couplé au montage.

Au niveau du système de distribution des réactifs, cela se traduit, par exemple, par l'installation d'un passeur d'échantillons (autosampler). Ce dernier est constitué d'une seringue d'injection montée sur un bras robotisé et d'un plateau ou carrousel sur lequel sont disposés les échantillons. Une séquence d'injection est alors programmée sur l'ordinateur central transmettant alors les instructions au passeur d'échantillons. De manière générale, toutes les parties du système, telles que les systèmes de pompage (réactifs, solvants et désactiveurs) ou encore les vannes de connexion, sont aussi pilotables à distance dès l'instant où le dispositif est compatible à une utilisation par ordinateur.

Cependant, afin de concevoir un outil de synthèse entièrement automatisé, le traitement de la réaction ainsi que l'analyse de la molécule doivent être effectués en ligne. Diverses méthodes de purification en ligne ont été développées. Ces méthodes se basent sur des principes déjà connus tels que l'utilisation de réactifs piègeurs hétérogènes, l'extraction liquide/liquide, la filtration ou encore la chromatographie [2]. De même, des méthodes analytiques, utilisées dans les procédés de chimie en flux continu, peuvent également être appliquées comme la chromatographie liquide haute performance (CLHP) couplée à un système de détection. Néanmoins, le principal challenge reste d'adapter ces outils à un système de fluides en mouvement. A ce stade, la chimie en flux continu demande alors des compétences multidisciplinaires, et plus précisément dans les trois domaines suivants : chimie organique, chimie analytique et ingénierie.

II. La chimie en flux continu dans l'industrie pharmaceutique

La chimie en flux continu appliquée à la synthèse de substances actives pharmaceutiques réunit différents points d'intérêts réglementaire, écologique et économique. Tout d'abord, au niveau réglementaire, la chimie en flux continu s'inscrit parfaitement dans le concept nouveau de libération en temps réel des lots de substances actives pharmaceutiques. Par ailleurs, la chimie en flux continu répond également à différents critères des nouvelles recommandations de développement durable. Enfin, la chimie en flux continu se place aisément dans un contexte d'intensification des procédés pour un résultat de fabrication plus rapide, plus efficace et moins coûteux. Avec ces nombreux atouts, la chimie en flux continu s'avère être un outil de choix pour le développement de nouveaux procédés de fabrication.

II.1. Intérêt réglementaire

II.1.1. Instauration de la réglementation sur les substances actives pharmaceutiques

En règle générale, dans les pays développés, l'industrie pharmaceutique est un domaine extrêmement réglementé tant en amont de la fabrication avec les phases de développement et d'essais cliniques du médicament qu'après la commercialisation du médicament avec le concept de pharmacovigilance, ceci afin de garantir la qualité, l'efficacité et la sécurité du médicament. Plus spécifiquement, dans l'Union Européenne, la fabrication de médicaments à usage humain est soumise au respect de la partie I du volume 4 du guide des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF [11]) ainsi qu'à l'application du dossier d'autorisation de mise sur le marché (AMM) propre au médicament. Ainsi, tout établissement pharmaceutique doit posséder une autorisation d'ouverture délivrée par l'autorité compétente, telle que l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM [12]) en France, après inspection du site. Tout au long de l'activité du site, le respect du suivi de la réglementation est assuré par des inspections répétées de l'autorité compétente.

Néanmoins, les établissements fabricants de matières premières à usage pharmaceutique (MPUP) de divers pays ont longtemps échappé à ce schéma. Ainsi, une « faille » dans la chaîne d'assurance de la qualité apparaissait à cette étape de la fabrication de médicaments. Pour pallier ce problème, plusieurs directives ont alors été émises par différentes organisations étatiques ou industrielles entre la fin des années 80 et le début du XXI^e siècle [13]. Dans un souci d'harmonisation des pratiques et de bénéfice à la fois pour la protection de la santé publique et le commerce international, la Conférence Internationale d'Harmonisation (ICH), réunissant les États Unis, le Japon et les états membres de l'Union Européenne, a émis le 5 février 1998 un document de réflexion pour la mise en place de Bonnes Pratiques de Fabrication de MPUP [13]. L'objectif ICH était de développer cette nouvelle ligne directrice en deux temps en commençant tout d'abord avec des recommandations sur la fabrication des substances actives pharmaceutiques puis dans un second temps sur la fabrication des excipients.

A l'heure actuelle, la fabrication de substances actives pharmaceutiques fait partie intégrante de la ligne directrice ICH Q7 [14], également intégrée en partie II du volume 4 du guide des BPF. Cette ligne directrice concerne toutes les opérations de réception des matières, de production, de conditionnement, de reconditionnement, d'étiquetage, de réétiquetage, de contrôle de la qualité, de libération, de stockage et de distribution des substances actives ainsi que les contrôles associés.

II.1.2. Contrôle et libération des lots de substances actives pharmaceutiques

De manière analogue à la libération des médicaments en tant que produit fini, la libération des lots de substances actives pharmaceutiques s'est longtemps basée sur le contrôle final de la molécule après purification. Cependant, avec l'amélioration des procédés et de la pensée scientifiques, un concept nouveau de libération des lots est apparu : la libération en temps réel ou real time release testing (RTRT). Formalisé pour la première fois le 1^{er} octobre 2012 au niveau européen par l'intermédiaire de la ligne directrice émise par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA), le RTRT s'est récemment inscrit dans le volume 4 du guide des BPF en tant qu'Annexe 17 applicable au 26 décembre 2018 [11, 15, 16].

II.1.2.1. RTRT : définition et généralités

Le principe de RTRT était déjà appliqué sous la forme de libération paramétrique. Mais, ce principe était restreint à la libération de certains produits finis stériles uniquement. Avec cette mise à jour de la réglementation en 2012, le principe de RTRT est élargi à l'ensemble des produits finis en tant que médicament mais aussi aux substances actives et intermédiaires entrant dans la composition des médicaments.

L'EMA définit le RTRT comme [16]:

« [...] un système de libération garantissant que le produit est de qualité attendue, sur la base d'informations collectées pendant le procédé de fabrication, à travers la connaissance du produit ainsi que la compréhension et le contrôle du procédé. »

Le RTRT remplace donc clairement le contrôle final des produits par le contrôle du produit en cours de fabrication et par la détermination, la maîtrise et le contrôle accru des paramètres critiques du procédé. Le RTRT est donc une approche à part entière dans la stratégie de contrôle des produits avant libération.

Le RTRT se base principalement sur l'application des lignes directrices ICH Q8, Q9, Q10 et Q11. Plus particulièrement, le RTRT s'appuie sur les avancées en matière :

- de Conception de la Qualité (Quality by Design ou QbD) avec la détermination des Attributs Qualité Critiques (Critical Quality Attribute ou CQA) du produit, des Paramètres Critiques du Procédé (Critical Process Parameter ou CPP) et de l'espace de conception (Design Space),
- de Gestion du Risque Qualité (Quality Risk Management ou QRM) et,
- de Technologie d'Analyse de Procédé (Process Analytical Technology ou PAT).

II.1.2.2. Avantage de la chimie en flux continu dans l'application du RTRT

La chimie en flux continu est un outil idéal pour la mise en pratique du principe de RTRT. En effet, la chimie en flux continu coche plusieurs cases de ce principe. Grâce à un transfert de masse et de chaleur optimisé et à l'automatisation du système, la chimie en flux continu permet la maîtrise et le contrôle précis des paramètres du système. La chimie en flux continu facilite également la mise en place des PAT pour une vérification en continu du procédé. La technologie PAT peut être instaurée de différentes façons sur le montage de chimie en flux continu pour l'analyse en temps réel, et plus particulièrement avec l'utilisation d'instruments analytiques en ligne. Quatre grandes catégories d'analyses existent (Tableau 1).

	In-line	On-line	At-line	Off-line
Principe	Système analytique intégrée à la ligne principale	Système analytique intégrée en ligne parallèle	Système analytique non intégrée au montage, proche de la ligne de production	Système analytique non intégrée au montage, éloigné de la ligne de production (laboratoire externe)
Echantillonnage	Aucun, tout le milieu est analysé	Automatisé, une partie du milieu réactionnel est shunté de la ligne principale pour être analysé en ligne	Semi-automatisé ou manuel	Semi-automatisé ou manuel
Analyse en temps réel	Oui	Oui	Non	Non
Analyse non destructive	Oui	Possible	Non	Non

Tableau 1 : Catégories d'analyses

II.2. Intérêt écologique et économique

Le devoir écologique des industries chimiques s'est révélé vers la fin des années 70 après le désastre du Love Canal aux États Unis [17]. Cet événement a permis la prise de conscience des différents acteurs, autorités, industriels et chercheurs, avec notamment le vote d'une loi pour la prévention de la pollution en 1990 aux États Unis. Par la suite, est né le concept de chimie verte introduite par Anastas et Warner en 1998 [18], puis de l'ingénierie verte en 2003 [19, 20]. Ces deux concepts liés permettent alors de définir des directives pour le développement de procédés chimiques et écologiques.

La chimie en flux continu en tant que procédé continu se conforme ainsi à plusieurs principes de ces deux concepts de chimie et d'ingénierie vertes, présentés en bleu dans la **Figure 4** ci-dessous [21] :

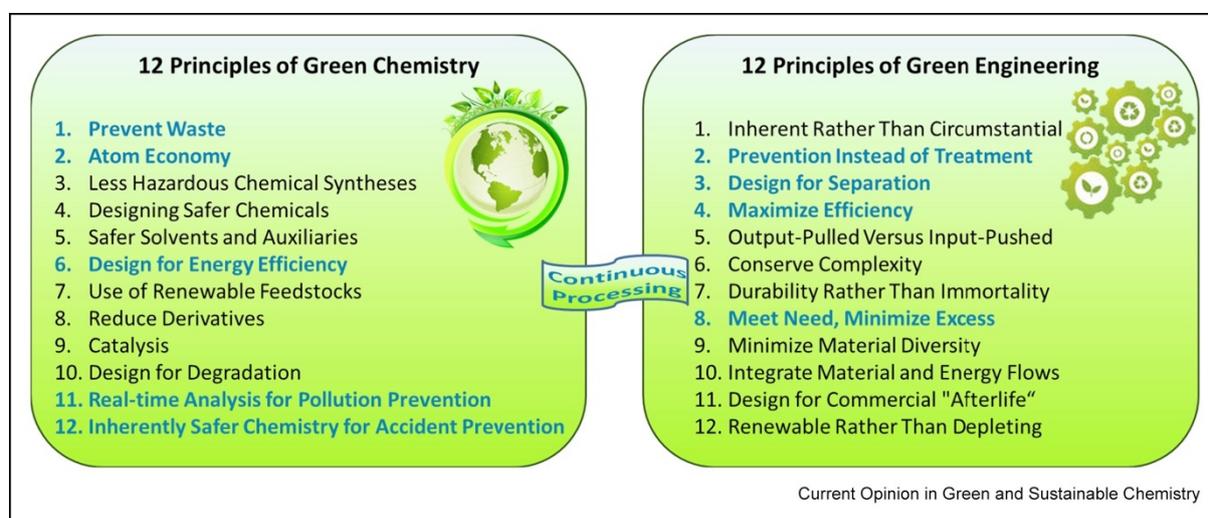


Figure 4 : Principes de chimie et d'ingénierie vertes

Grâce à la sélectivité augmentée des réactions, les procédés de chimie en flux continu permettent de produire des molécules plus pures et ainsi de diminuer les traitements de réaction et réduire les déchets. La chimie en flux continu se tourne donc vers l'efficacité. Cela permet indirectement une économie d'atomes appuyée, par exemple, par des synthèses ne nécessitant plus d'étapes de protection. L'analyse en temps réel permise dans ce type de configuration apporte aussi une notion de chimie verte. En effet, dans un système discontinu tel qu'en batch, la réaction n'est appréciée qu'à la fin du procédé et de mauvais rendements engendrent des étapes de traitement et de retraitement. Or, avec un suivi en continu et un système facilement modulable, les paramètres du procédé peuvent être aisément régulés afin de garantir une constance dans les résultats de réaction. En outre, la chimie en flux continu ouvre la voie à des synthèses plus sûres avec la formation de moins de sous-produits dangereux ou en moindres quantités permettant ainsi de contenir plus facilement un potentiel danger lors de réactions exothermiques notamment. L'utilisation du flux en chimie organique permet aussi de travailler avec des solvants moins toxiques et à plus bas points d'ébullition.

En parallèle de ces deux derniers concepts, la chimie en flux continu s'inscrit également dans la notion d'intensification des procédés. Celle-ci a été, pour la première fois, définie comme le développement de procédés entraînant la réduction de la taille des équipements et des installations [22]. En 2000, cette définition a ensuite été élargie par Stankiewicz et al, comme suit [23] :

« L'intensification des procédés consiste en le développement de nouveaux appareillages et techniques qui, comparés à ceux habituellement utilisés à l'heure actuelle, sont susceptibles d'apporter d'importantes améliorations en fabrication et traitement, en réduisant considérablement la taille des équipements, le ratio production-capacité, la consommation d'énergie, ou la production de déchets, et menant finalement à des technologies durables et moins coûteuses. »

De ce fait, cette définition rejoint l'ensemble des principes énoncés précédemment concernant la chimie en flux continu en y associant l'avantage écologique et économique comme finalité. Un tel outil présente, en effet, d'autres aspects économiquement bénéfiques tels le fait de pouvoir produire à la demande en outrepassant les contraintes liées aux stockages, particulièrement avec des tailles de lots importantes. Ce type de production « à flux tendu » implique également un avantage considérable sur les délais de péremption des lots produits. Une production lancée dans des délais courts avant la mise à disposition chez le client offre une marge de manœuvre de plusieurs semaines voire plusieurs mois sur les dates de péremption de la matière. De plus, le système en flux consomme moins d'espace, ce qui rentabilise le processus par diminution des coûts alloués aux installations et utilités.

II.3. Applications de la chimie en flux continu dans l'industrie pharmaceutique

Les exemples d'applications de la chimie en flux continu utilisés en tant que tels dans la fabrication de matières premières à usage pharmaceutique sont peu nombreux, notamment par le fait que ces données soient sous le couvert de brevets et de licences.

Le premier exemple d'application de la chimie en flux continu illustré dans ce document concerne la synthèse d'aliskiren, inhibiteur direct de la rénine humaine. Bien que ce médicament ne soit plus commercialisé en France, l'aliskiren reste disponible dans d'autres pays. Administré seul ou en association avec l'hydrochlorothiazide, sous forme de comprimés, l'aliskiren est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle chez l'adulte. Ce médicament a récemment fait l'objet d'une étude pour la transposition de son procédé classique de fabrication à une fabrication en continu commençant par la synthèse en flux de la substance active jusqu'à sa formulation en comprimés pour mise sur le marché au cours du même procédé (**Schéma 2 & Figure 5**) [24].

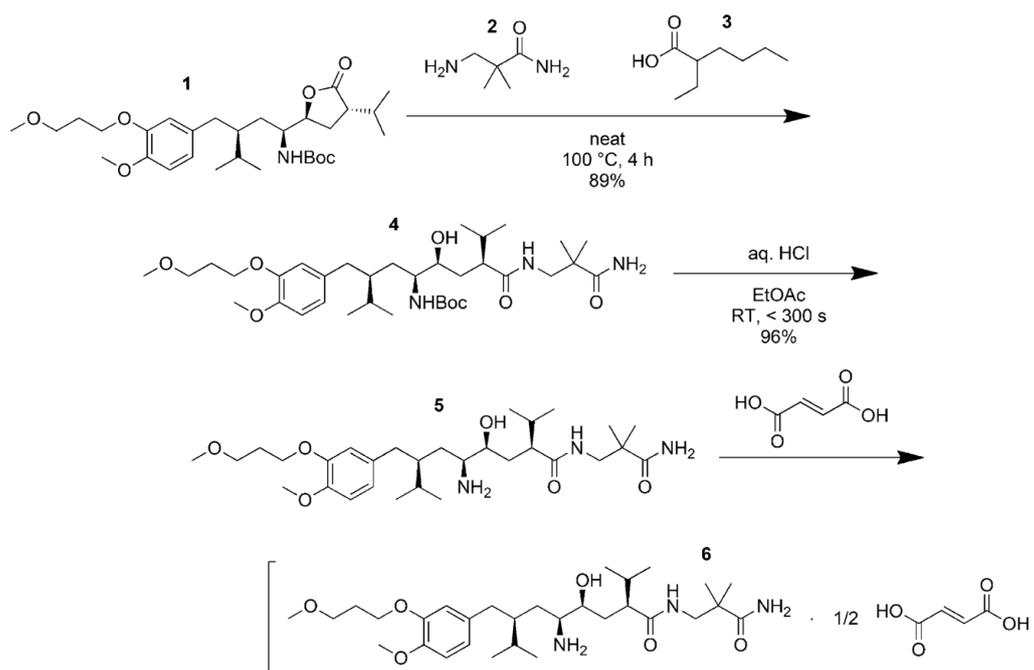


Schéma 2 : Etapes de synthèse de l'aliskiren à partir du composé 1

Au total, le temps de résidence de ce procédé est de 47 h contre un temps de 300 h pour le procédé classique, en excluant les temps de stockage inter-opération et de transport. Ce procédé a aussi montré plusieurs autres avantages par rapport au procédé classique. D'une part, la première étape de formation du produit **4** est réalisée sans solvant permettant de réduire le temps de réaction en passant de 72 h en procédé classique à 3-4 h en procédé en flux. La phase organique contenant les composés **1** et **4** est dirigée vers la suite du système pour subir les étapes de purification par cristallisation, filtration et rinçage. Ensuite, le marc humide est dilué à l'acétate d'éthyle avant utilisation pour la formation du produit **5**. A cette étape, un densitomètre en ligne (non représenté) contrôle et régule le débit d'acétate d'éthyle afin de maintenir une concentration constante en produit **4**, critique pour la suite de la réaction. Cette analyse illustre parfaitement l'implémentation de PAT pour la vérification des paramètres critiques du procédé. L'étape suivante consiste en la déprotection de l'amine suivie par une désactivation exothermique à la soude pour obtenir l'aliskiren **5**. Ceci entraîne une augmentation légère de la température jusqu'à 40°C en sortie sans nécessiter un système de refroidissement en place. Par la suite, le milieu réactionnel est filtré afin de réduire le teneur en eau du milieu. Puis, l'étape de cristallisation en présence d'acide fumarique est effectuée pour obtenir l'aliskiren hemifumarate **6** en sortie de l'unité d'opération W2. Le reste des étapes correspond à la formulation galénique du médicament. Par conséquent, la productivité globale du site pouvait être comprise entre 20 et 100 g/h du produit d'arrivée **6** en fonction du réglage des conditions opératoires.

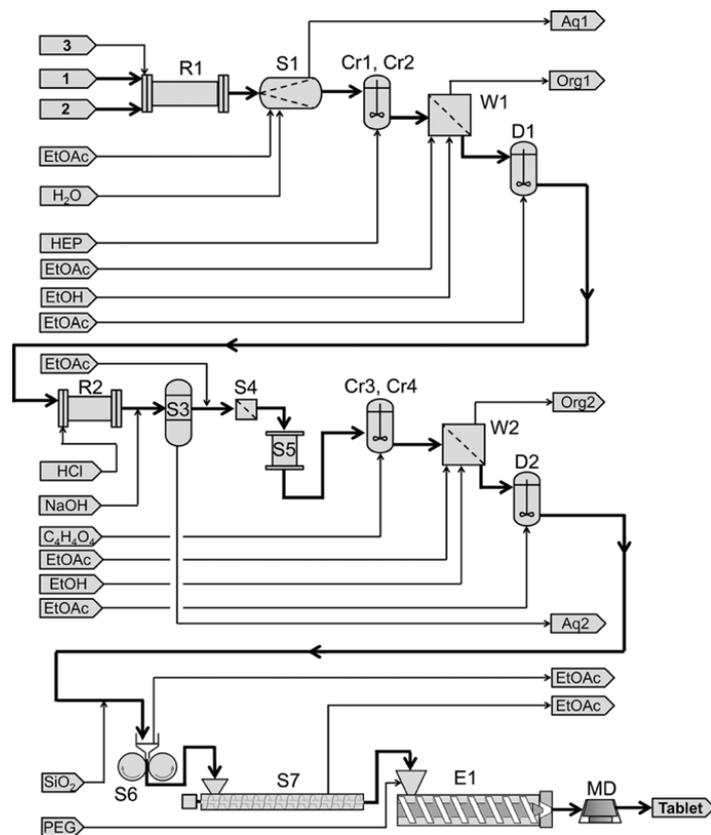


Figure 5 : Procédé de fabrication en continu de l'aliskiren

R : réacteur, S : Séparation, Cr : Cristallisation, W : Filtration/Rinçage, D : Dilution, E : Extrusion, MD : Moulage

Le second exemple d'application de la chimie en flux continu concerne la présentation d'un système compact et modulable pour la synthèse en flux et sur demande de substances actives pharmaceutiques (**Figure 6**) [25]. Ce système développé par le MIT avait pour principal objectif de permettre la synthèse de différentes molécules simplement par installation/adaptation des modules à disposition. Grâce à ce système, les chercheurs ont pu synthétiser à l'échelle semi-industrielle, de manière alternative, le chlorhydrate de diphényldramine, le chlorhydrate de lidocaïne, le diazépam et le chlorhydrate de fluoxétine, chacune correspondant à une substance active de médicament disponible sur le marché. En aval, une analyse en ligne par spectromètre infrarouge permettait de suivre l'avancement en temps réel de la formation des substances actives.

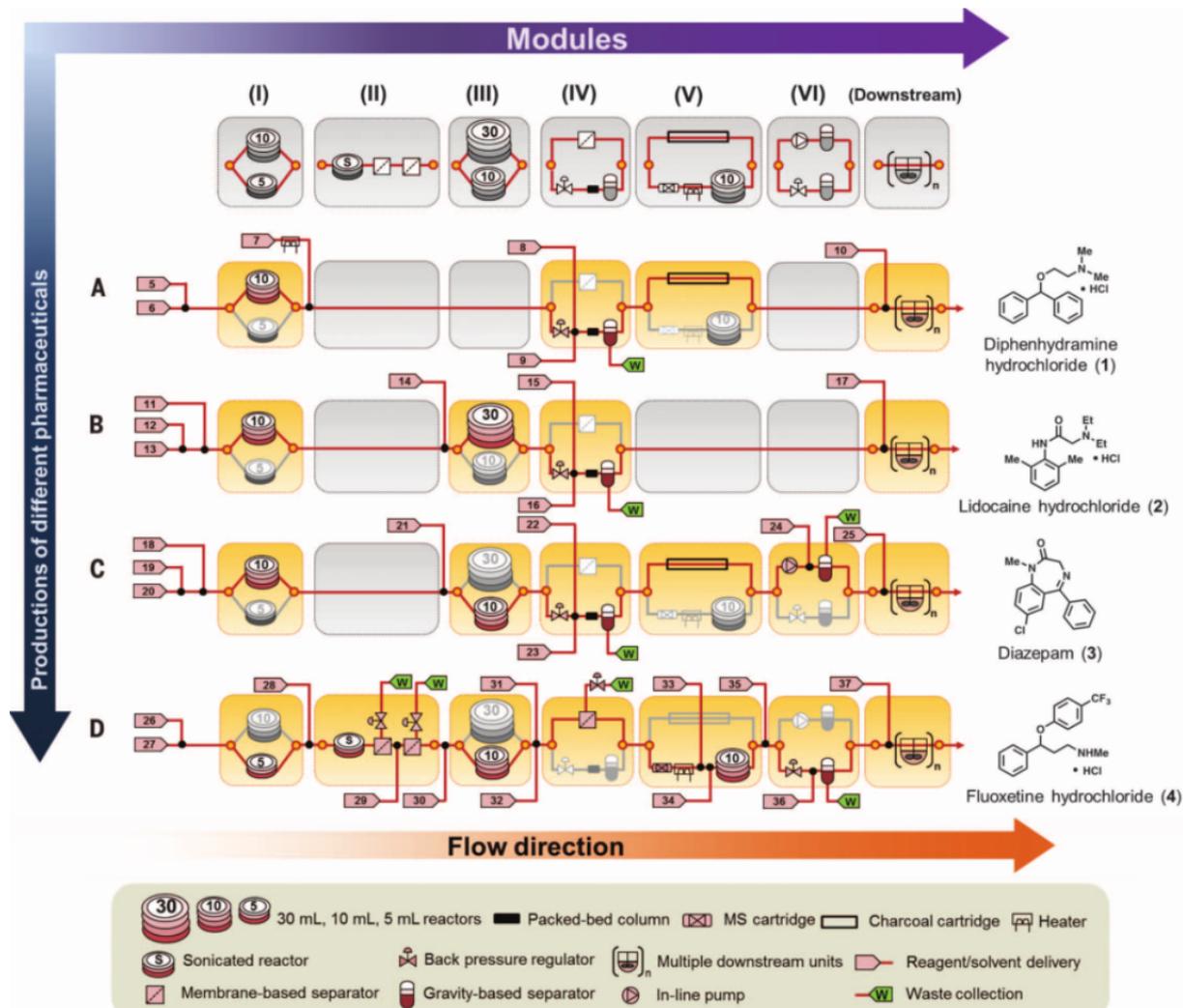


Figure 6 : Système modulaire de synthèse en flux développé par le MIT

Concernant la production de chlorhydrate de diphenhydramine, la réaction s'est effectuée en l'absence de solvant à 180°C et à 1,7 MPa en l'espace de 15 minutes contre un minimum de 5 heures à 125°C dans le benzène pour le procédé classique. De simples modifications du système ont ensuite permis de l'adapter à la voie de synthèse du chlorhydrate de lidocaïne. En flux, la synthèse a duré au maximum 5 minutes dans un mélange méthanol/eau contre 60 minutes en batch dans le toluène à reflux voire 4 à 5 heures dans le benzène à reflux. Après ajout de deux modules supplémentaires de traitement de réaction, le système a permis la synthèse du diazépam en tant que produit fini en quantité importante à hauteur de 3000 unités doses par jour, une unité dose correspondant à 5 mL à 1 mg/mL. Le système a par la suite été complexifié avec l'installation au total de 4 réacteurs, de 3 membranes de séparation, 1 système d'extraction par gravité ainsi que 11 pompes pour produire le chlorhydrate de fluoxétine par synthèse multi-étapes. Au final, 200 unités doses par jour de 5 mL de chlorhydrate de fluoxétine à 4 mg/mL ont pu être produites.

Un dernier exemple de l'application de la chimie en flux continu dans l'industrie pharmaceutique concerne un brevet déposé sur une étape de synthèse du vaborbactam [26, 27]. Ce dernier est un inhibiteur de la β -lactamase et est associé à la molécule de méropénème en tant qu'antibiotique indiqué dans le traitement de certaines infections compliquées. Commercialisé sous le nom de Vabomère®, le médicament a reçu son AMM dans l'Union Européenne le 20 novembre 2018.

La synthèse totale du vaborbactam comprend 6 étapes pour un rendement global de 30%. Pour des synthèses multi-étapes comme celle-ci, le rendement de chaque étape devient crucial devant l'efficacité de la voie de synthèse. Ainsi, une des étapes de synthèse de cette molécule a fait l'objet d'études de transposition en flux. L'étape concernée consistait en l'allongement de la chaîne carbonée d'un dérivé boré avec introduction d'un chlore en α du bore (**Schéma 3**). Cette étape en batch permettait d'obtenir un rendement de 75% avec un excès énantiomérique de 85:15 grâce à l'utilisation d'un borane optiquement actif.

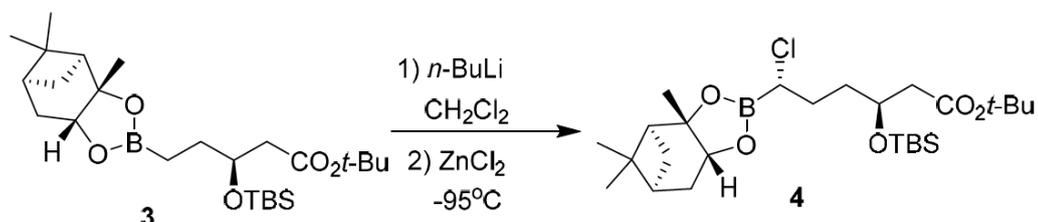


Schéma 3 : Homologation de Matteson en batch dans la synthèse du vaborbactam

En flux, la première étape consistait à mélanger à -60°C le *n*-BuLi dans l'heptane avec du THF afin de prévenir des risques de précipitation du réactif à basse température (**Schéma 4**). Dans un premier temps, le milieu réactionnel rejoignait le deuxième réacteur pour rencontrer le dichlorométhane à 39% dans le THF. Puis le milieu était additionné à l'ester *t*-butylique **3** dans un troisième réacteur afin de procéder à la réaction. En sortie, la molécule **4** était formée sous forme brute. Le traitement de réaction était ensuite mené en batch. Au total, 12 lots sous condition BPF ont été produits en moyenne avec 89% de rendement, équivalents à 880 kg de composé **4**. En plus du bon rendement de réaction, la diastérosélectivité a également été améliorée avec un résultat de 95:5.

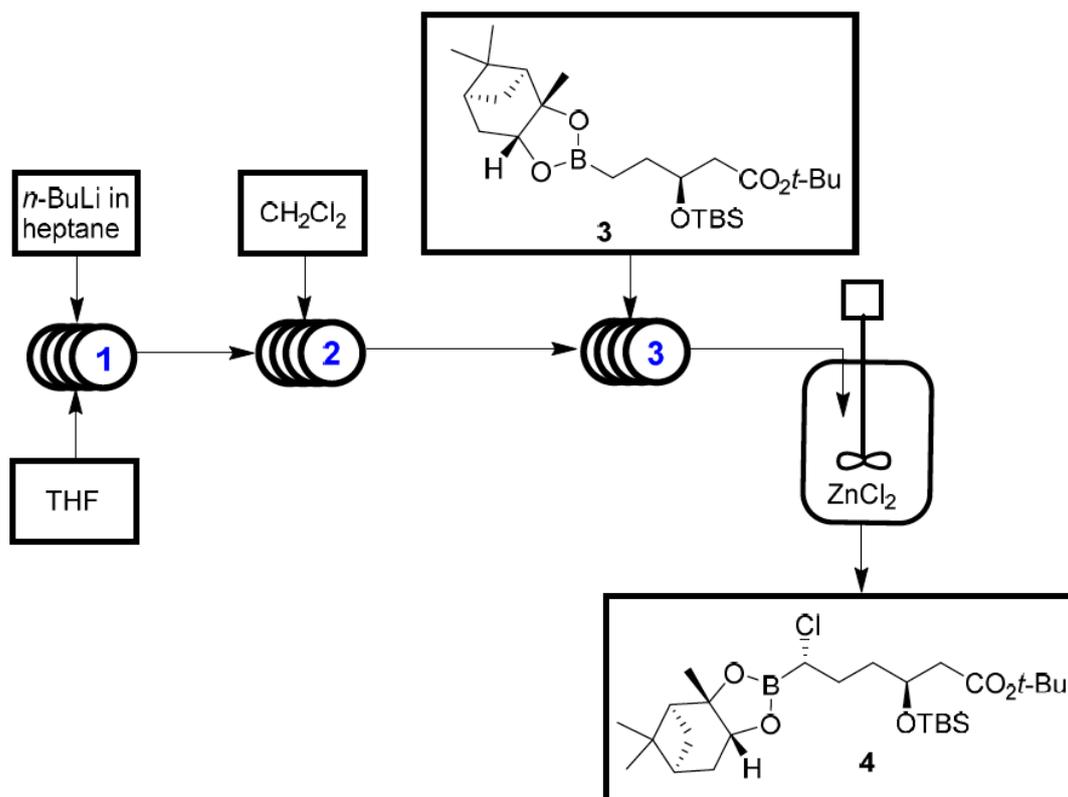


Schéma 4 : Homologation de Matteson en flux dans la synthèse du vaborbactam

III. Application à la synthèse de la carpanone

III.1. Contexte de l'étude

L'objectif global de ce projet était l'optimisation de la synthèse de la carpanone par chimie en flux continu avec suivi en temps réel par RMN à bas champ. Pour ce faire, une synthèse de la carpanone en quatre étapes a été choisie (**Schéma 5**). Les réactions préliminaires en batch et en flux non automatisé ont été réalisées antérieurement au laboratoire. La contrainte était donc d'adapter les conditions opératoires de cette voie de synthèse à l'outil de chimie en flux automatisé.

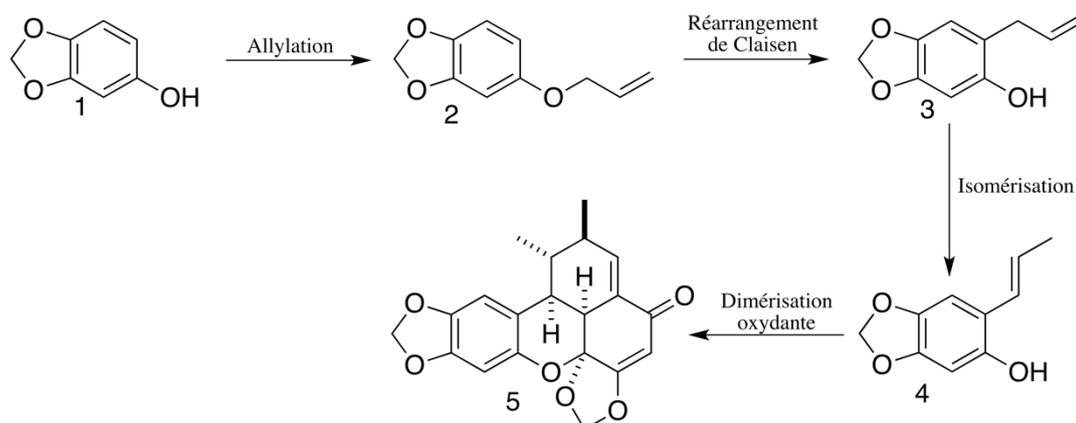


Schéma 5 : Etapes de synthèse de la carpanone

Le processus est le suivant : les produits de départ sont injectés dans le système et réagissent au niveau du réacteur. En sortie, le milieu réactionnel est analysé par RMN à bas champ selon une séquence d'impulsion adaptée. Les résultats de spectroscopie, qui peuvent être soit une valeur d'intégration relative par rapport à une référence soit un taux de conversion, sont envoyés au programme d'automatisation et sont traités par l'algorithme d'optimisation. Celui-ci propose alors une nouvelle expérience à l'automate qui exécute la commande (**Schéma 6**).

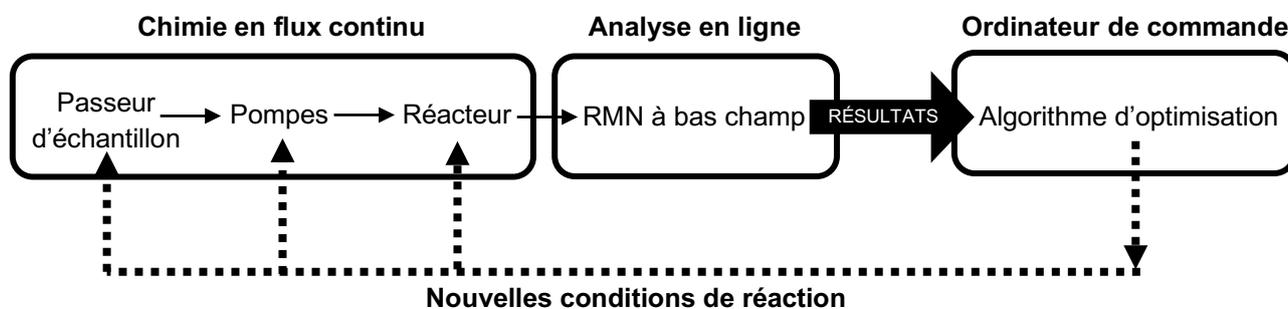


Schéma 6 : Processus d'optimisation

Pour comprendre les difficultés d'un tel système, une présentation rapide de chaque composante est exposée ci-après en commençant par la description de la molécule d'intérêt.

III.1.1. La carpanone

La carpanone est une molécule naturelle découverte pour la première fois en 1969 par Brophy et al [28]. Elle a été isolée à partir de l'écorce d'un arbre, *Cinnamomum sp.*, de la famille des Lauracées, sur l'île Bougainville en Papouasie-Nouvelle-Guinée. C'est une molécule complexe appartenant à un sous-groupe des lignanes, les benzoxanthénones. Ces composés se caractérisent par un noyau tétracyclique hautement oxygéné contenant plusieurs stéréocentres contigus (**Figure 7**). Par définition, les lignanes se forment par dimérisation de deux unités phénylpropaniques C_6C_3 de type monolignol [29]. Cette condensation se fait par couplage radicalaire entre les carbones 8 et 8' des monomères respectifs.

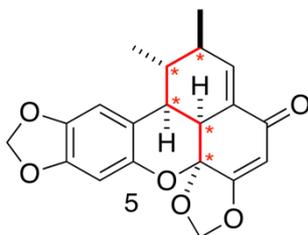


Figure 7 : Structure de la carpanone

Dans le cas de la carpanone, un potentiel précurseur, la carpacine, a été isolée du même arbre en 1969 par Mohandas et al [30]. Une hypothèse sur la biosynthèse de la carpanone a été émise [28, 30, 31] (**Schéma 7**). La carpacine subirait dans un premier temps une déméthylation. La dimérisation serait ensuite de type oxydante avec la formation d'un radical possédant plusieurs formes mésomères. Lorsque l'électron se trouve en position 8 du radical monomérique, on parle d'ortho-quinone méthide. Cet intermédiaire est considéré comme très réactif de par son caractère électrophile marqué (en comparaison aux quinones correspondantes). De ce fait, le couplage se réalise plus facilement en 8,8' pour former un nouvel intermédiaire. Celui-ci entrerait alors dans une cycloaddition de type Hétéro-Diels Alder intramoléculaire avec l'obtention de la carpanone sous forme racémique.

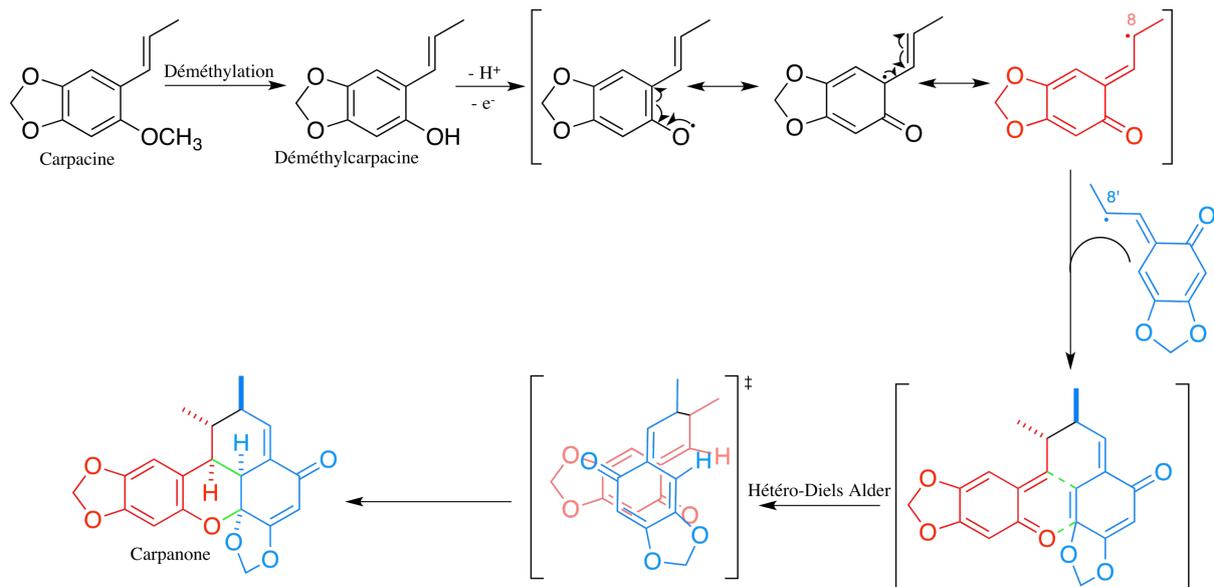


Schéma 7 : Mécanisme proposé de la biosynthèse de la carpanone

Sur le plan biologique, la carpanone présente peu d'activités. Cependant, certains analogues ont montré des propriétés intéressantes telles que des propriétés antibactériennes [32, 33] ou encore antiprolifératives [34]. Ainsi, la synthèse biomimétique de la carpanone a suscité un intérêt particulier de la part des chercheurs [31, 35–38]. La première synthèse biomimétique de la carpanone a été effectuée par Chapman et al en 1971 [36] (**Schéma 8**). Une synthèse sur support a également été proposée par l'équipe de Shair en 2000 [39]. Six ans plus tard, ce concept leur a permis de synthétiser une bibliothèque de plus de 10 000 membres de molécules analogues à la carpanone [40]. L'équipe a également réalisé un screening sur cette bibliothèque afin d'évaluer leurs activités biologiques. Une série de molécules s'est avérée efficace et prometteuse pour l'étude du phénomène de transport vésiculaire.

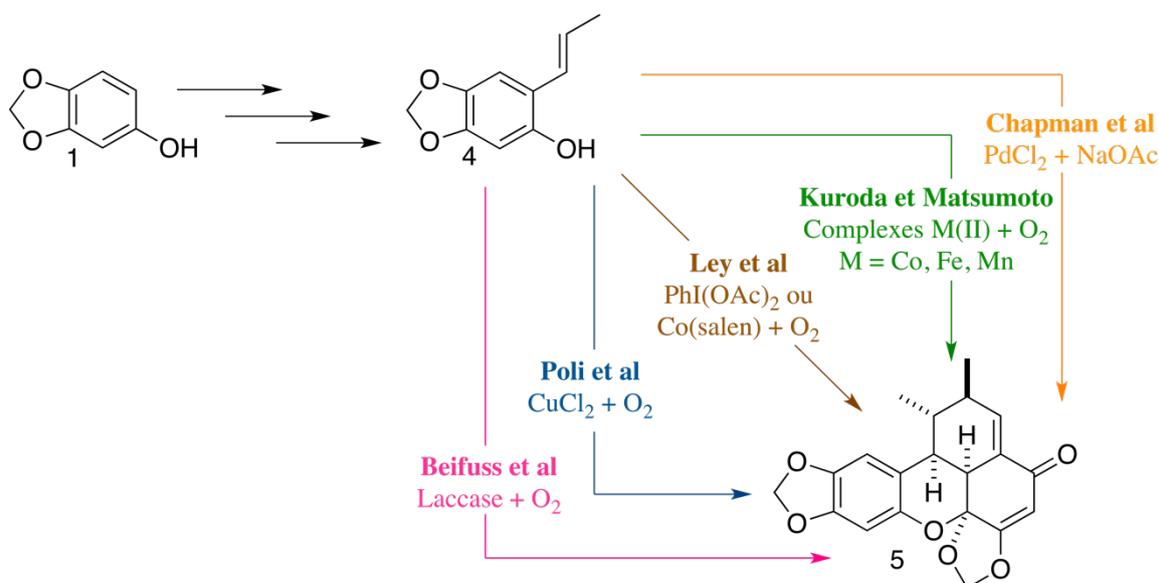


Schéma 8 : Synthèses biomimétiques de la carpanone

Au vu de l'intérêt potentiel des dérivés de la carpanone, ce travail a donc pour objectif à long terme de développer un système automatique pour la synthèse de la carpanone et de ses dérivés en se basant sur la chimie en flux continu. Afin d'automatiser le système, il a été choisi de suivre les réactions en temps réel par RMN à bas champ.

III.1.2. Analyse par RMN

La RMN est une méthode spectroscopique basée sur l'absorption de radiations électromagnétiques de faible énergie (zone des radiofréquences) par un noyau atomique dans un champ magnétique fort \vec{B}_0 provoquant des transitions entre les états de spin du noyau atomique.

Le principe est le suivant : un noyau atomique peut être considéré comme une particule sphérique chargée positivement et tournant autour d'un axe de moment magnétique $\vec{\mu}$. En l'absence d'un champ magnétique externe, les noyaux sont orientés au hasard de manière statistique et sont animés d'un mouvement aléatoire par l'agitation thermique. Ils ont la même énergie. En revanche, sous l'action d'un champ magnétique statique \vec{B}_0 comme tel est le cas dans une expérience RMN, ces moments magnétiques vont s'aligner selon la direction du champ imposé. Le comportement de $\vec{\mu}$ suivant \vec{B}_0 se décrit alors à l'aide du nombre quantique de spin nucléaire I où I détermine le nombre d'orientations qu'un noyau atomique peut prendre dans un champ magnétique externe selon la formule $2I+1$. Dans le cas du proton où $I=1/2$, deux orientations m sont alors possibles : parallèle pour $m=+1/2$ et antiparallèle pour $m=-1/2$, correspondant respectivement à deux états de spin d'énergie différente α et β (Schéma 9) [41]. La différence d'énergie ΔE est proportionnelle à la fréquence ν_0 caractéristique de \vec{B}_0 .

Ainsi, la RMN ne s'applique exclusivement qu'aux atomes dont le noyau possède un mouvement de rotation ou spin c'est-à-dire ayant un nombre l non nul.

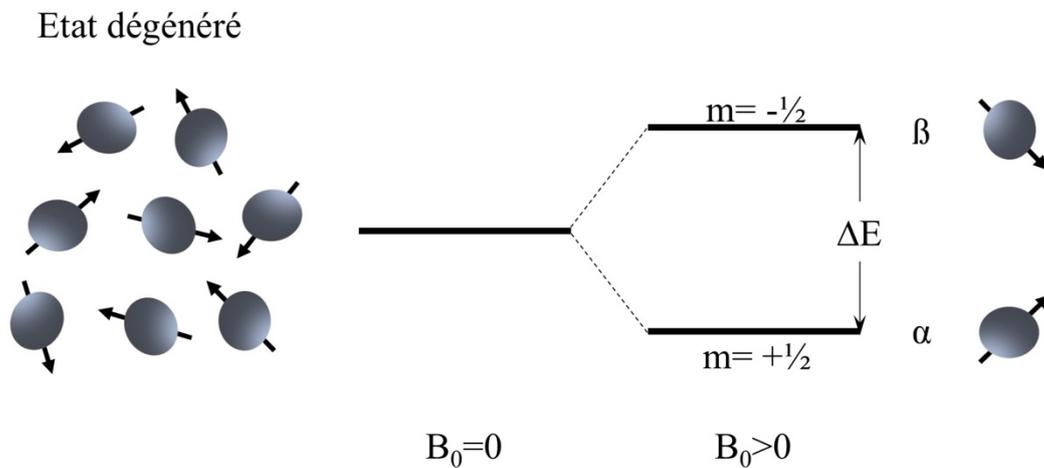


Schéma 9 : Orientations et énergies des noyaux de spin $\frac{1}{2}$ en fonction du module du champ magnétique externe \vec{B}_0

La deuxième phase de la RMN consiste en l'excitation des noyaux atomiques par irradiation de l'échantillon avec une onde de fréquence adéquate. Cette fréquence doit être égale à la fréquence ν_0 et permet alors d'apporter une énergie suffisante pour combler la différence d'énergie ΔE entre les deux états de spin. L'absorption de ces photons provoque donc le passage de quelques noyaux de l'état α à l'état β ; on parle alors de résonance du noyau. Après un laps de temps suivant la fin de l'irradiation, les noyaux reviennent à leur état initial lors de la phase de relaxation par émission de photons d'énergie ΔE qui sont ensuite détectés sous la forme d'un signal électrique de fréquence ν_0 dont l'amplitude initiale est directement proportionnelle au nombre de noyaux. Ce signal est aussi appelé le signal de précession libre ou Free Induction Decay (FID).

En pratique, plusieurs fréquences différentes sont observées simultanément. Elles sont alors séparées par transformation de Fourier afin de déterminer leur intensité respective. Cette opération mathématique permet de transformer le FID en spectre où chaque fréquence est représentée par un pic. La surface sous un pic est proportionnelle à l'amplitude du signal détectée à $t=0$ pour la fréquence considérée. Cette surface est donc proportionnelle au nombre de noyaux ayant généré ce signal.

Par ailleurs, la fréquence de résonance dépend également de l'environnement électronique du noyau. Sous l'action de \vec{B}_0 , les électrons ont également un mouvement de rotation induisant un champ additionnel \vec{B}_e de direction opposée. Le champ magnétique appliquée sur le noyau n'est donc plus \vec{B}_0 mais $\vec{B}_0 - \vec{B}_e$. La fréquence de résonance étant proportionnelle au champ magnétique appliquée, sa valeur est donc modifiée en fonction de la nature du groupement chimique auquel appartient le noyau. Le déplacement de raie de

résonance d'un noyau atomique lui est donc caractéristique pour un champ \vec{B}_0 donné. Ainsi, la détermination structurale des composés est rendue possible grâce à ce concept.

Afin d'harmoniser les résultats de mesure faits sur des appareils de champ magnétique distinct, la lecture du spectre RMN se fait non pas directement avec la fréquence de résonance mais avec sa mesure relative par rapport à celle d'une référence. Cette grandeur est appelée déplacement chimique δ :

$$\delta = \frac{\nu - \nu_{référence}}{\nu_{référence}} \times 10^6 \text{ (en ppm)}$$

Par conséquent, le signal d'un noyau atomique donné détecté en RMN dit à haut champ (≈ 200 à plus de 800 MHz) et son signal détecté en RMN à bas champ (entre 30 et 60 MHz) a le même déplacement chimique. Le choix de l'utilisation d'un spectromètre à bas champ pour la synthèse en flux réside surtout dans la facilité d'installation de l'appareil. Un spectromètre à haut champ nécessite une installation spécifique notamment du fait de sa taille imposante allant au-delà de deux mètres de hauteur pour les plus puissants. De plus, l'appareil doit être placé dans une enceinte exempte d'objets métalliques et ferromagnétiques. Le spectromètre comprend notamment un aimant supraconducteur nécessitant un système de refroidissement à base d'hélium et d'azote liquide. Il est donc évident que ce type de spectromètre ne peut pas être directement relié au système de synthèse en flux constitué lui-même par divers appareils à structure métallique tels que la pompe par exemple. Par opposition, un spectromètre à bas champ ou spectromètre de paille possède un aimant de nature différente autorisant une taille d'appareil considérablement réduite ainsi que son utilisation en présence d'objets métalliques à moins d'un mètre de distance. De ce fait, il peut être facilement installé sous une hotte et relié directement au système de synthèse en flux.

La réaction peut donc être analysée en temps réel. Les données sont immédiatement transmises à un logiciel de traitement. Le résultat est implémenté dans un algorithme d'optimisation qui détermine alors les paramètres de la réaction suivante. Par la suite, ces données sont intégrées dans un algorithme d'automatisation qui va régler dans un premier temps les sous-systèmes selon les paramètres définis et dans un second temps qui va ordonner le lancement de la réaction suivante.

III.1.3. Optimisation par la méthode simplexe

De manière générale, le but de l'optimisation est de sélectionner le meilleur élément à partir d'une série de possibilités. Une optimisation simple est composée de trois éléments basiques : une fonction objectif (grandeur que l'on souhaite maximiser ou minimiser), un modèle mathématique composé de plusieurs équations décrivant le phénomène à optimiser, et un jeu de variables, chacune pouvant posséder une limite inférieure et/ou supérieure.

La plupart du temps, le modèle mathématique de la fonction objectif reste inconnu. Les méthodes d'optimisation dites de recherche directe, aussi connues sous le nom de méthodes

« boîte noire » ou « black box » en anglais, permettent de contourner l'utilisation d'un modèle mathématique en évaluant expérimentalement la fonction objectif afin de déterminer son optimum. Ces méthodes considèrent donc cette fonction objectif comme une « boîte noire » dans laquelle les variables d'entrée (température, concentration, temps de résidence, ...) sont transformées en variables de sortie (rendement, conversion, productivité, ...), sans pour autant connaître le mécanisme opérant.

La méthode Nelder-Mead [42] est un algorithme d'optimisation de recherche directe qui effectue une suite de mouvements exploratoires à partir d'un simplexe, le simplexe correspondant à une figure géométrique à $n+1$ sommets, avec n le nombre de variables d'entrée. Le simplexe de base correspond à un simplexe en 2D représenté par un triangle. En 3D, la représentation du simplexe est un tétraèdre, et ainsi de suite. Chaque point du simplexe correspond à une expérience. Un score est ensuite établi pour chaque point en fonction des valeurs que prend respectivement la fonction objectif. La méthode vise alors à remplacer le pire des points par un nouveau point selon 5 mouvements potentiels (**Figure 8**). Un nouveau simplexe est ainsi généré. Le choix de la transformation géométrique du simplexe par la méthode Nelder-Mead se fait selon un schéma décisionnel précis non explicité ici.

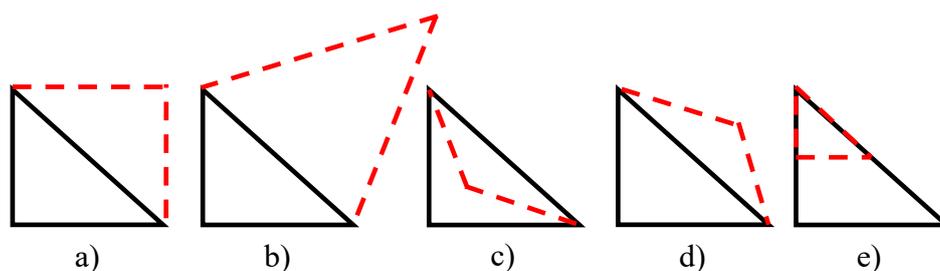


Figure 8 : Transformations géométriques du simplexe

a) réflexion, b) expansion, c) contraction interne, d) contraction externe, e) rétrécissement.

La méthode Nelder-Mead permet alors au simplexe de converger vers un optimum suite à une amélioration des résultats d'expérience selon un processus itératif (**Figure 9**) [3].

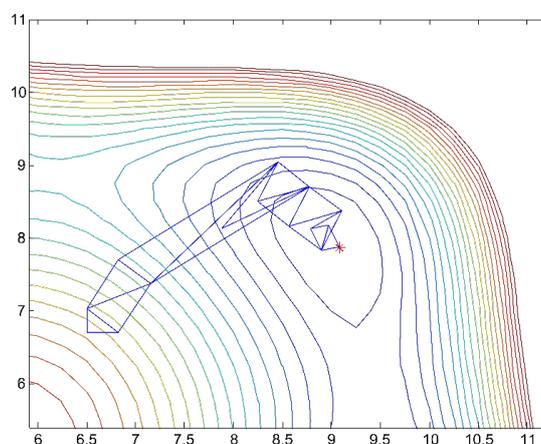


Figure 9 : Exemple d'optimisation en 2D par la méthode Nelder-Mead

Il s'agit donc d'une méthode simple et robuste. Elle requiert un faible nombre d'expériences (par rapport aux autres méthodes de recherche directe) pour atteindre l'optimum. C'est donc une méthode de choix, notamment pour les problèmes d'optimisation nécessitant des expériences coûteuses. Cependant, elle présente deux défauts principaux qui sont l'impossibilité d'utiliser une telle méthode lorsque l'espace de recherche est contraint par les limites des variables d'entrée et son incapacité à définir un optimum global. La méthode Nelder-Mead d'origine n'est, par conséquent, pas adaptée à l'optimisation de réactions chimiques puisque les paramètres entrant en jeu sont naturellement restreints par des facteurs physiques, chimiques et économiques. De plus, étant donné que l'optimum global n'est pas garanti, cette méthode peut faire converger le simplexe vers un optimum local de mauvaise qualité.

Lors de ces travaux, une méthode corrigée type Nelder-Mead a donc été utilisée. Celle-ci a notamment été adaptée afin de pouvoir gérer les restrictions imposées par les limites inférieures et supérieures des variables d'entrée mais aussi afin de permettre une diversification de la recherche et ainsi contourner les optimums locaux, et donc trouver un potentiel optimum de meilleure qualité [3].

III.2. Travaux de synthèse

Cette partie se consacre essentiellement à la description du travail de recherche dans son ensemble. De prime abord, il est important de noter que ce travail fait appel à des compétences de divers domaines tels que la synthèse organique, l'ingénierie chimique, l'analyse spectroscopique par RMN à bas champ, et l'informatique. La collaboration avec des chercheurs de ces différents domaines est donc un pilier fort et indispensable pour mener à bien ce projet.

III.2.1. Vue d'ensemble

Le thème de ce stage consiste donc en la synthèse d'une molécule naturelle, la carpanone, en flux continu avec suivi en temps réel par RMN à bas champ. Cette synthèse ainsi que sa transposition en flux continu non automatique en l'absence d'analyse en temps réel a été effectuée en amont. Les réactions en flux ont toutes été réalisées à une concentration de produit de départ inférieure ou égale à 0,2 M. Les quatre étapes ont montré des résultats satisfaisants sous certaines conditions. Le réel challenge était donc d'adapter les réactions à un système automatique comportant une technique analytique en ligne, la RMN à bas champ. Pour ce faire, la première tâche à réaliser était de synthétiser à nouveau les produits d'arrivée des trois premières étapes afin de constituer un stock de matières premières pour les divers tests requis, notamment en termes de solubilité. Par la suite, chaque étape a été étudiée séparément. Pour chacune des étapes, plusieurs contraintes se sont imposées. De manière générale, la solubilité et la faible sensibilité de la RMN restaient les problèmes majeurs. Il n'est en effet pas évident de trouver un solvant qui permet de travailler à une concentration qui satisfait le seuil de détection de la RMN à bas champ sans pour autant générer des problèmes d'encrassement.

Dans le cas d'un montage lié à une analyse spectroscopique par RMN à bas champ comme illustré dans ce projet, ce critère peut donc devenir parfois incontournable. En effet, la RMN à bas champ, tout comme la RMN classique, est une technique spectroscopique d'analyse structurale présentant une faible sensibilité. Des concentrations assez importantes (de l'ordre du dixième de mole par litre) sont donc nécessaires pour qu'une détection des produits de réaction puisse avoir lieu. Ceci est d'autant plus vrai lorsque les expériences lancées aboutissent à des rendements faibles de réaction. Pour un rendement de 10 % par exemple, la concentration du produit d'arrivée atteint donc le dixième de la concentration initiale du produit de départ. D'autre part, dans le cas où le système est composé de deux lignes à débit constant, les produits de départ doivent être deux fois plus concentrés en amont afin que la dilution des deux volumes mis en présence n'impacte pas sur la détection du signal. Ceci s'ajoute alors aux capacités de dissolution des solvants pour les solutés.

Par ailleurs, comme son nom l'indique, la RMN à bas champ opère à des champs magnétiques faibles (fréquences de l'ordre de la dizaine de MHz). Par conséquent, deux signaux séparés uniquement d'1 ppm en déplacement chimique ne seront plus séparés que de quelques dizaines de Hz au lieu de plusieurs centaines de Hz en RMN classique. Etant donné que les constantes de couplages en RMN ^1H peuvent aller de 0 à 20 Hz environ, celles-ci ne sont donc plus négligeables devant le déplacement chimique des signaux de proton en RMN à bas champ. Il y a alors un risque de superposition des pics. Dans ce cas, le spectre est inexploitable. De plus, le milieu étant peu concentré, le fait d'utiliser des solvants non deutérés pour les réactions entraîne un signal de solvant d'allure significativement plus intense et élargie que le signal des produits de réaction. Cet aspect réduit donc considérablement la gamme de solvants utilisables pour l'optimisation. Dans certains cas, l'expérience RMN peut être programmée afin d'atténuer le signal du solvant. Cette technique n'est cependant pas spécifique et peut altérer des signaux de déplacements chimiques voisins. Un compromis doit donc être trouvé entre la compatibilité du signal du solvant avec le spectre RMN du milieu réactionnel et la solubilité des différentes espèces chimiques retrouvées tout au long de la réaction.

La procédure suivie pour déterminer les conditions de solubilité adéquates, et à des concentrations raisonnables, est la même pour les quatre étapes. Elle suit un schéma décisionnel général (**Schéma 10**).

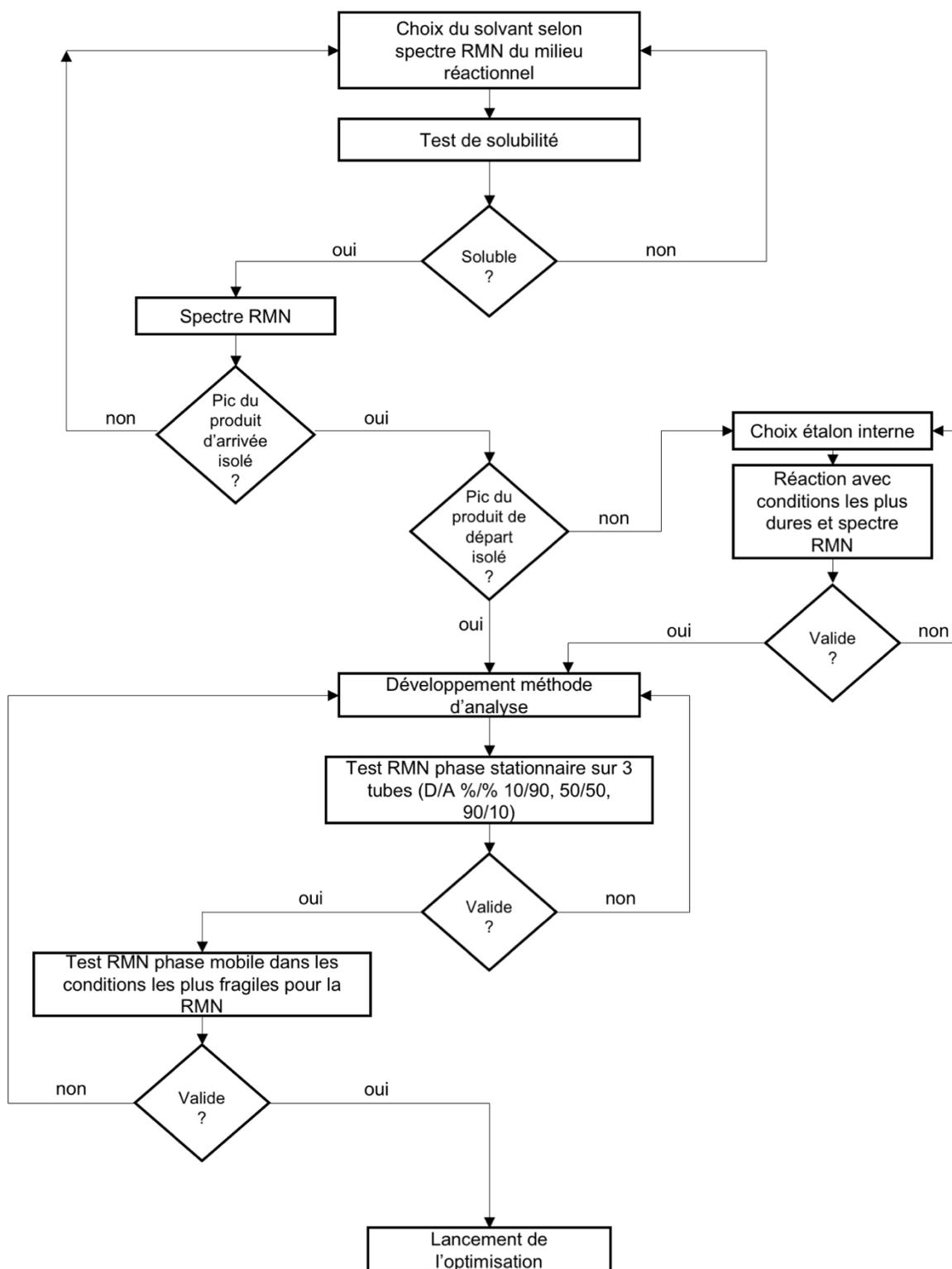


Schéma 10 : Procédure de choix de solvant

D : produit de départ, A : produit d'arrivée

Dans un premier temps, une première sélection sur le solvant est faite selon le spectre RMN des solvants. Les signaux du solvant ne doivent pas avoir de déplacements chimiques similaires à ceux des signaux du produit de départ et d'arrivée de l'étape concernée, l'objectif étant qu'au moins un signal des deux produits puisse être isolé. Ensuite, un test de solubilité est effectué afin de déterminer les concentrations de travail possibles. Lorsque ces résultats sont concluants, un spectre RMN du produit d'arrivée et du produit de départ dans le solvant choisi est réalisé. Si le spectre présente un signal du produit d'arrivée suffisamment isolé, l'étape peut être poursuivie. Le cas contraire, une étude doit être réalisée afin de déterminer si le signal du solvant peut être atténué sans endommager la détection du signal du produit d'arrivée. Lorsque les signaux du produit de départ sont totalement recouverts, un étalon interne doit être utilisé afin de suivre l'avancement de la réaction par le calcul du rendement et non plus par le calcul du taux de conversion. Une fois le solvant déterminé sur la base de son pouvoir de dissolution et de son profil RMN, le développement de la méthode d'analyse est initié. Pour ce faire, un test simple de linéarité et de répétabilité est effectué sur la base d'analyses RMN sur 3 échantillons comprenant des proportions variées de produit de départ, d'arrivée et d'étalon interne le cas échéant. Ces essais sont réalisés en phase stationnaire, notamment dans des tubes de RMN. S'ils sont valides, un essai RMN est réalisé en flux en déroulant une réaction dont les conditions opératoires de température et/ou de pression sont les plus extrêmes. Une fois l'ensemble des étapes conformes, l'essai d'optimisation peut être effectué.

La méthode d'optimisation automatique se compose de trois grandes sections : l'algorithme d'optimisation (codé en Matlab), l'exécution automatique des commandes des appareils (codé en Matlab) et l'acquisition et le traitement automatique des résultats (codé en Prospa). C'est l'algorithme d'optimisation qui gouverne le procédé. Pour ce faire, l'algorithme d'optimisation propose de nouvelles conditions expérimentales et envoie les ordres au sous-programme de lancement automatique des expériences. Les machines sont paramétrées aux conditions données *via* une connexion par port RS-232. Une fois la réaction terminée, le sous-programme envoie les ordres à Prospa afin de déclencher l'analyse RMN. Prospa exécute une séquence d'impulsion appropriée, traite le spectre puis calcule les intégrales des pics des signaux d'intérêts et détermine un résultat de réaction. Enfin, Prospa envoie les données à la méthode d'optimisation qui traite les résultats et propose de nouvelles conditions expérimentales. Le procédé est répété de manière itérative jusqu'à convergence des résultats vers les conditions optimales.

III.2.2. Etape 1 : O-allylation du sésamol

La première réaction est une réaction simple d'O-allylation du sésamol en utilisant un dérivé halogéné (**Schéma 11**). La base déprotone la fonction phénol du sésamol. Le phénolate formé attaque le carbone chargé δ^+ en alpha de l'halogène selon un mécanisme de type SN2.

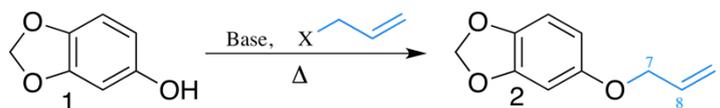


Schéma 11 : Alkylation du sésamol

La synthèse en batch de cette étape se fait en présence de K_2CO_3 et de bromure d'allyle dans l'acétone à reflux pendant 5h. Cette base inorganique étant très peu soluble dans l'eau, la stratégie a été de changer la base par du KOH et le solvant par un mélange EtOH/ H_2O . Les réactions en flux effectuées précédemment avec ces nouvelles conditions ont montré jusqu'à 85 % de rendement pour un temps de résidence de 50 min dans un mélange EtOH/ H_2O 87/13 v/v (**Annexe 1.1**). Ces tests ont été effectués avec une concentration maximale de sésamol **1** de départ de 0,18 M dans la ligne principale, ce qui est bien trop faible pour une analyse par RMN en ligne. Cette faible concentration est rendue nécessaire par la formation de KBr très peu soluble dans le milieu réactionnel EtOH/ H_2O .

La difficulté de cette étape réside dans la présence simultanée de composés organiques tels que le sésamol O-allylé **2** (liquide huileux) et de composés ioniques très cristallins tels que le KBr. Deux options ont été étudiées plus en détail : le changement de solvant et l'utilisation d'une base hétérogène. Les contraintes sont les suivantes :

- en RMN, le spectre du mélange montre un signal isolé du produit d'arrivée à 4,46 ppm dans le $CDCl_3$ correspondant aux protons allyliques en C7. Par ailleurs, aucun pic caractéristique du sésamol ne se distingue parfaitement sur le spectre. Par conséquent, il y a deux paramètres à prendre en compte. D'une part, le solvant ne doit pas recouvrir le signal à 4,46 ppm. D'autre part, un étalon interne est nécessaire pour suivre cette étape en optimisation automatique.
- au niveau de la solubilité, un solvant capable de dissoudre une plus grande quantité de KBr est requis.

III.2.2.1. Alternative du réactif supporté

Deux réactifs ont été testés : Amberlyst® A26 et Ambersep® 900. Il s'agit de résines organiques à base de polystyrène insoluble, échangeuses d'ions de type hydroxy ammonium (**Figure 10**). La résine mime donc l'action du KOH. Elle va dans un premier temps déprotoneur la fonction phénol du sésamol avec formation d'eau. Ensuite, les ions Br^- libérés dans le milieu vont être piégés directement par les fonctions ammonium restantes.

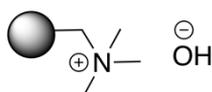


Figure 10 : Formule générale des résines Ambersep® 900 et Amberlyst® A26

Les réactions en batch permettent des rendements corrects (**Tableau 2**), mais le faible chargement de ces résines d'environ 1 mmol/g de résine implique un changement constant de la cartouche et donc du système pour chaque expérience ou bien une régénération de la cartouche en ligne entre chaque expérience. Cette solution ne peut donc pour le moment pas être mise en place pour l'optimisation des réactions car elle serait trop fastidieuse et non compatible avec un mode automatique. L'utilisation d'un tel type de résine reste cependant possible avec un système possédant par exemple une valve de sélection automatique multiligne suivie d'un barillet de réactif supporté. La ligne principale du système est alors bifurquée pour passer au niveau d'une nouvelle colonne de réactif supporté.

Entrée	Type de résine	Solvant	Température (°C)	η (%)
1	Ambersep® 900	MeOH	65	79
2	Amberlyst® A26	MeOH	60	83

Tableau 2 : Résultats des réactions de l'étape 1 avec une base supportée en batch

III.2.2.2. Alternative du solvant

Des tests de solubilité à 1 et 2 M ont été effectués sur les molécules **1** et **2**. Les deux composés sont solubles dans l'acétone, l'éthanol et le méthanol jusqu'à 2 M. L'éthanol peut déjà être éliminé de la gamme de solvant potentiel car le signal du groupement $-CH_2$ possède un déplacement chimique de 3,72 ppm et va obligatoirement recouvrir le signal d'intérêt ($\delta = 4,46$ ppm) en RMN à bas champ.

C'est pour cela que dans un premier temps, la piste d'un mélange MeOH/H₂O est explorée. La limite de solubilité de KBr a d'abord été calculée. Un point critique survient toujours à 2,5 M dans des proportions MeOH/H₂O 40/60 v/v. En partant de cette proportion, des études sont menées sur la solubilité du KBr en augmentant progressivement la quantité de MeOH. Une concentration initiale de KBr à 1 M est étudiée. Pour chaque proportion de solvant MeOH/H₂O solubilisant KBr à cette concentration, le test est réalisé sur le sésamol O-allylé **2** seul en même concentration afin de déterminer si la quantité de MeOH convient également à sa solubilisation. Si le test n'est pas positif, une nouvelle étude avec KBr à une concentration inférieure est effectuée. Malheureusement, le test n'a pas abouti à des résultats satisfaisants. En effet, la concentration étudiée est descendue jusqu'à 0,4 M de produit. La proportion MeOH/H₂O permettant de dissoudre une même quantité de KBr seul était de 70/30

v/v. Cependant, à ces proportions, la molécule **2** forme une émulsion huileuse sans dissolution complète du produit. Par ailleurs, la piste de l'acétone a été beaucoup moins concluante puisque le KBr seul n'était déjà pas soluble à 1 M dans l'acétone.

Après une recherche dans la littérature sur la solubilité des sels de potassium, il est apparu que l'iodure de potassium est sensiblement plus soluble que le bromure de potassium dans le méthanol. Un essai sur KI a donc été effectué. KI est totalement soluble à 0,5 M dans le méthanol. La synthèse en batch avec l'iodure d'allyle et KOH est donc effectuée. Un rendement moins bon est obtenu par rapport à celui obtenu avec le bromure d'allyle (64% contre 81%) mais celui-ci pourra certainement être optimisé en flux avec des conditions plus adaptées. Ainsi, des tests de solubilité ont à nouveau été repris pour déterminer les proportions du mélange MeOH/H₂O adéquates. Les résultats sont les suivants : concentration du sésamol **1** à 0,5 M, concentration de KOH à 0,75 M (1,5 équivalents), concentration de l'iodure d'allyle allant jusqu'à 2 équivalents maximum, proportion MeOH/H₂O à 95/5 v/v. Un test en flux simple a montré un rendement d'environ 50% avec un temps de résidence de 50 min à 60°C.

III.2.2.3. Choix de l'étalon interne

Une fois les conditions de réactions mieux définies, la question de l'étalon interne se posait. Le spectre de l'étape 1 présente un encombrement au niveau de la région des aromatiques et de la région allylique. Rappelons que le signal d'intérêt à 4,46 ppm concerne le méthylène allylique. Le groupement méthyle du méthanol ayant un déplacement chimique à 3,31 ppm, il fallait trouver un étalon interne possédant un déplacement chimique δ soit supérieur à 7 ppm soit inférieur à 3,31 ppm. Le *m*-xylène a alors été choisi. Molécule assez inerte et symétrique, ce composé présente un pic caractéristique des deux groupements méthyles à 2,24 ppm dans le mélange de co-solvant utilisé. L'inertie de la molécule a tout de même été démontrée en effectuant la réaction avec les conditions les plus dures pour cette étape (T°C = 100°C, Q = 1 mL/min).

III.2.2.4. Montage du système

Les essais en mode manuel ont été réalisés grâce à un système typique de chimie en flux en 2 lignes (**Schéma 1**). Le montage du système en mode automatique est cependant plus complexe (**Schéma 12**).

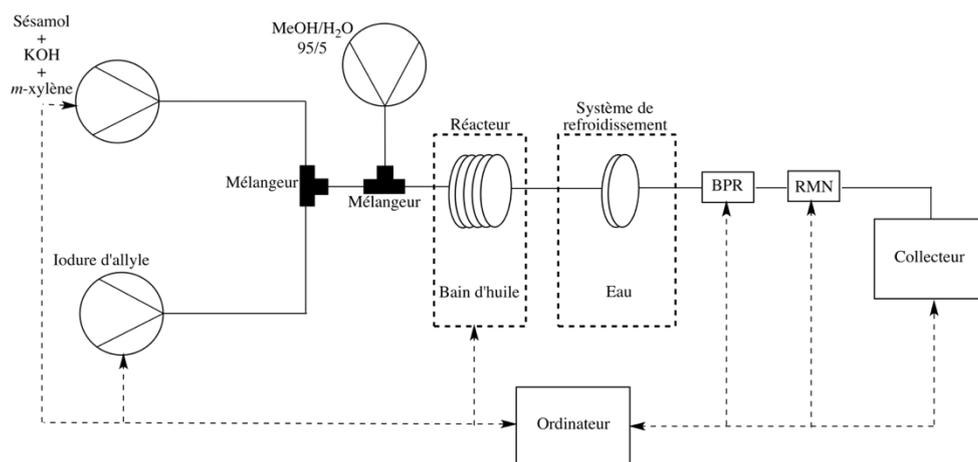


Schéma 12 : Montage utilisé pour l'optimisation de l'étape 1 et suivi par RMN à bas champ

Au départ, un système similaire avait été utilisé avec un échantillonneur possédant une boucle d'injection de 2 mL en remplacement d'une des pompes. L'échantillonneur ne pouvait, cependant, injecter que 1,5 mL de solution par expérience. Ces caractéristiques ont posé un problème majeur pour le bon déroulement de l'optimisation notamment à cause de la diffusion axiale du milieu tout au long du système provoquant ainsi une dilution des produits de moitié. Par conséquent, la détection en RMN était altérée. Le passage à un système sans échantillonneur avec prélèvement direct sans boucle d'injection permet de contourner ce problème.

III.2.2.5. Optimisation : suivi par RMN à bas champ

Lors de cette transposition, de nombreux soucis ont été rencontrés que ce soit au niveau technique avec la maintenance des machines (gamme de température fonctionnelle de la RMN comprise entre + 10°C et + 27°C, panne du régulateur de pression, ...) ou encore au niveau organisationnel (délai de développement des macro-instructions, disponibilité des ressources humaines, ...).

L'optimisation de cette étape a finalement pu être mise en pratique en fin de période de stage avec le temps de résidence, la température et la stœchiométrie comme variables d'entrée. Cependant, un problème est survenu en cours d'optimisation concernant la quantification du résultat par RMN à bas champ. En effet, sous certaines conditions, il est apparu que le déplacement chimique du signal du groupement -OH du méthanol variait légèrement sur le spectre RMN. Cette variation entraînait le recouvrement partiel voire total du signal d'intérêt. Le résultat d'intégration était alors faussé. Par conséquent, cette méthode ne permettait pas d'obtenir un résultat fiable et était donc une méthode non robuste.

Une nouvelle stratégie devait donc être développée soit en réalisant une modification au niveau de l'étape de synthèse soit en opérant un changement de méthode d'analyse. Cette dernière alternative a été choisie avec l'acquisition d'un appareil de chromatographie liquide haute performance couplé à un spectrophotomètre UV/visible. De ce fait, les principales

contraintes liées à la limite de détection de la méthode analytique n'étaient plus effectives permettant ainsi de réduire considérablement la concentration en réactifs de départ et donc de s'affranchir des problèmes de solubilité.

III.2.2.6. Optimisation : suivi par CLHP/UV

Le montage du système avec suivi en temps réel par CLHP/UV diffère légèrement de celui avec suivi par RMN à bas champ (**Schéma 13** [5]). Le système est toujours composé de deux lignes mais la différence se trouve au niveau de l'implémentation de la méthode d'analyse. Dans le précédent essai par RMN à bas champ, l'analyse était en mode in-line (**Schéma 12**). Dans ce cas-ci, l'analyse est en mode on-line où une partie du milieu réactionnel est shuntée afin d'être analysée.

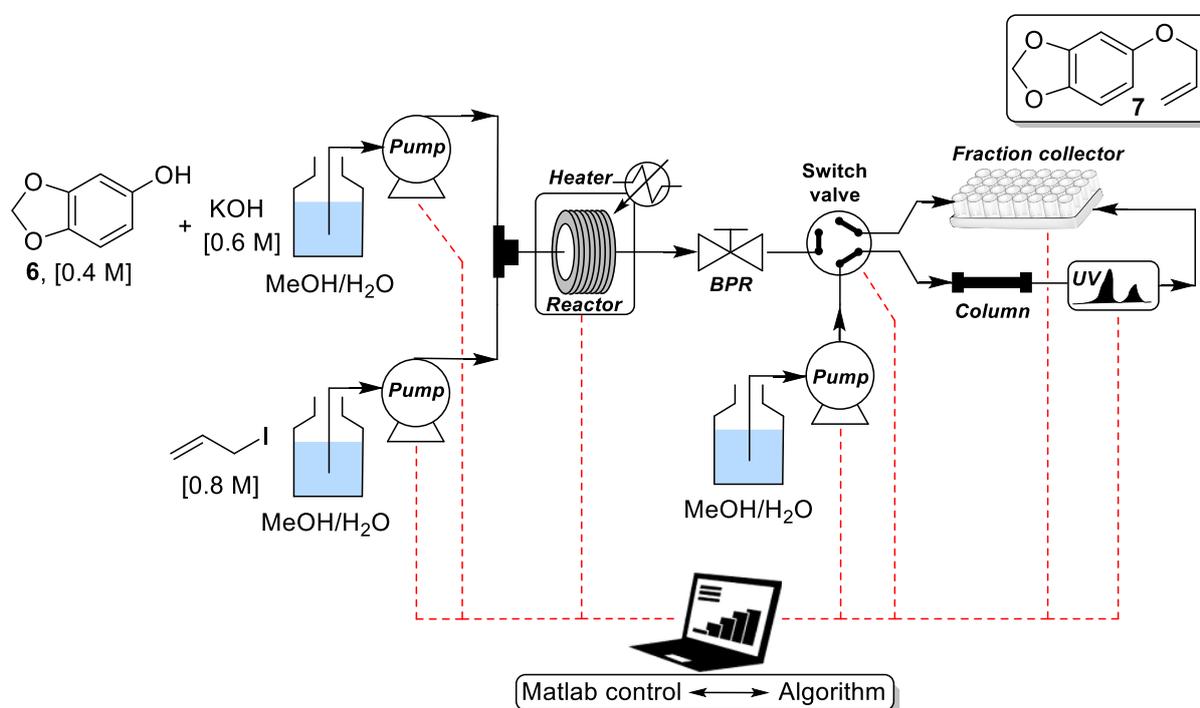


Schéma 13 : Montage utilisé pour l'optimisation de l'étape 1 et suivi par CLHP/UV

Lors de cette optimisation, la fonction objectif était le rendement avec le but de le maximiser. Les variables étaient la température, le temps de résidence et la stœchiométrie. En seulement 13 expériences, un optimum de 80% de rendement CLHP a été atteint aux conditions opératoires suivantes : température de 75°C, temps de résidence de 33,3 minutes, et 1,83 équivalents d'iodure d'allyle (**Figure 11** [5]).

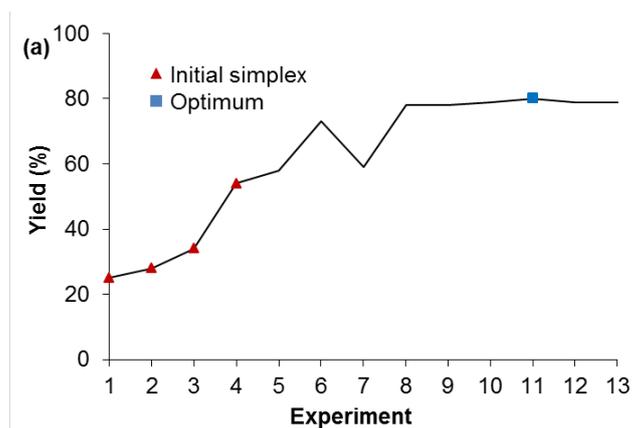


Figure 11 : Résultats de l'optimisation du rendement de l'étape 1

Les étapes suivantes présentées ci-après ont toutes été étudiées prioritairement pour une adaptation en flux avec analyse en ligne par RMN à bas champ. Ainsi, lorsque la faisabilité de la réaction dans cette configuration n'était pas démontrée, la réflexion était ensuite portée pour une adaptation à un système en flux continu avec suivi en temps réel par CLHP/UV.

III.2.3. Etape 2 : Réarrangement de Claisen

La deuxième étape correspond au chauffage de l'éther d'allyle induisant une transposition sigmatropique [3,3], plus communément appelée réarrangement de Claisen. Il s'agit d'une réaction péricyclique concertée (**Schéma 14**).

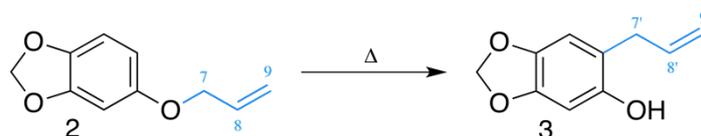


Schéma 14 : Réarrangement de Claisen du sésamol O-allylé

Cette étape est réalisée en batch sans solvant à 180°C pendant 1h30. Elle est de loin la plus simple des quatre puisqu'elle ne nécessite qu'une seule ligne de réaction et qu'elle se fait à partir d'un seul réactif de départ **2**. Les synthèses en flux des travaux initiaux ont été effectuées à une concentration maximale de 0,2 M avec un débit constant de 1 mL/min dans l'éthanol (**Annexe 1.2**). Pour des températures inférieures à 200 °C, des rendements faibles voire nuls ont été obtenus. A l'inverse, un rendement de 100% a été observé à 250°C. A ces températures, une pression de 70 bars est maintenue tout au long de l'expérience. Notons que ces conditions correspondent à la zone supercritique de l'éthanol ce qui fait de cette expérience un des rares exemples de réaction en flux dans des conditions supercritiques.

Dans ce cas-ci, deux conditions doivent être respectées pour le choix du solvant :

- en RMN, les pics isolés du spectre pour chaque produit correspondent aux signaux des hydrogènes des carbones C7 et C7', respectivement à 4,46 ppm et 3,31 ppm,
- au niveau de la solubilité, un solvant permettant une concentration du produit de départ à 1 M minimum est attendu (par exemple, MeOH, acétone ou toluène).

III.2.3.1. Choix du solvant

L'éthanol et le méthanol ne sont ici pas adaptés pour permettre une exploitation du spectre RMN après acquisition (cf. Partie III.2.1). L'acétone a montré une bonne dissolution des deux composés au minimum jusqu'à 2 M. De plus, le singulet des groupements méthyles du solvant possède un déplacement chimique à 2,05 ppm. Il y a donc absence de recouvrement des signaux des produits avec celui du signal résiduel de solvant. L'acétone est donc un bon compromis pour ce système.

III.2.3.2. Répétabilité et linéarité

L'analyse de RMN à bas champ a été testée sur 3 échantillons contenant respectivement les produits de départ et d'arrivée à 90/10, 50/50 et 10/90 %/%. La mesure consistait à intégrer les signaux caractéristiques des produits soit à 4,46 ppm pour le produit de départ et à 3,31 ppm pour le produit d'arrivée.

La répétabilité a été mesurée sur 5 expériences consécutives (**Tableau 3**). Pour chaque ratio, l'écart-type est plutôt faible. Cependant, un coefficient de variation plus important (3,02%) est observé pour le ratio 90/10 %/% contre 0,21% et 0,19% pour les ratios 50/50 et 10/90 %/% respectivement. Par conséquent, une meilleure précision du taux de conversion est obtenue lorsque le rendement de réaction est élevé. Par ailleurs, l'impact du facteur de précision du taux de conversion lors de réactions de faible rendement est négligeable sur le bon déroulement de l'optimisation. En effet, l'algorithme cherchant à maximiser le rendement de réaction, va tendre au fur et à mesure vers des conditions opératoires de plus en plus favorables à un fort taux de conversion, et s'éloignera alors des conditions résultant sur un faible taux de conversion. De plus, lorsque les conditions de réaction de départ placent le simplexe dans une impasse où toutes les réactions présentent un faible taux de conversion, l'algorithme décide alors de quitter cet espace en choisissant de manière aléatoire de nouvelles conditions de réaction.

	Ratio produit de départ / produit d'arrivée (%/%)	90/10	50/50	10/90
Taux de conversion (%)	Essai 1	10,70	53,88	92,36
	Essai 2	10,21	53,71	92,45
	Essai 3	10,05	53,76	92,57
	Essai 4	10,74	53,81	92,13
	Essai 5	10,24	54,00	92,23
Moyenne (%)		10,39	53,83	92,35
Ecart-type (%)		0,31	0,11	0,17
CV (%)		3,02	0,21	0,19

Tableau 3 : Résultats de l'essai de répétabilité

La linéarité a été évaluée en comparant le taux de conversion moyen mesuré à la proportion en produit d'arrivée (**Figure 12**). Les résultats de linéarité montrent un coefficient de linéarité satisfaisant ($>0,99$).

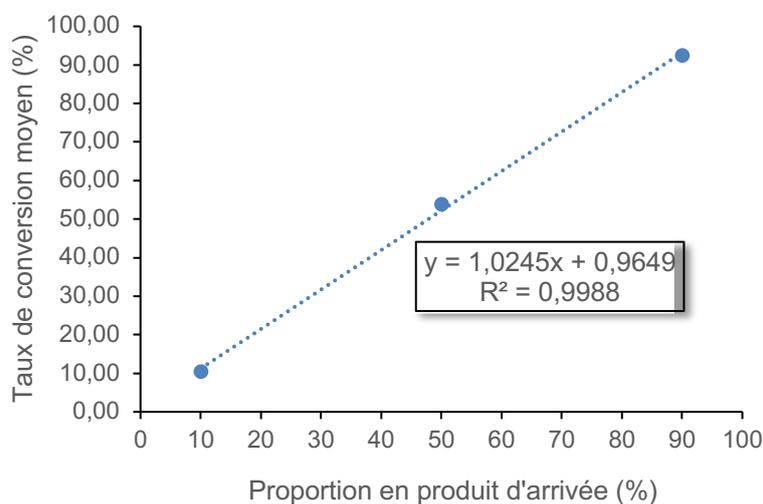


Figure 12 : Résultats de l'essai de linéarité

III.2.3.3. Montage du système

Les essais en mode manuel ont été réalisés grâce à un système typique de chimie en flux en une ligne (**Schéma 15**). La boucle d'injection de la pompe était de 1 mL.

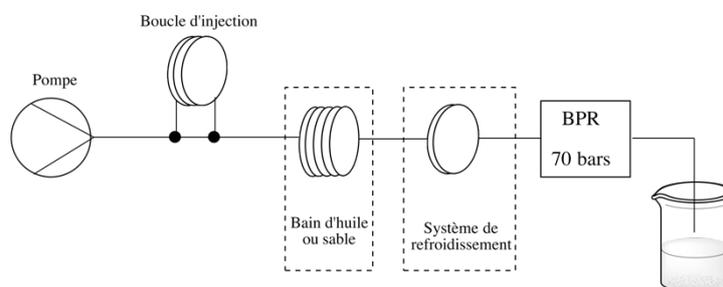


Schéma 15 : Montage utilisé pour l'étape 2 de synthèse en flux manuel

Le montage du système en mode automatique se base sur le même concept (**Schéma 16**).

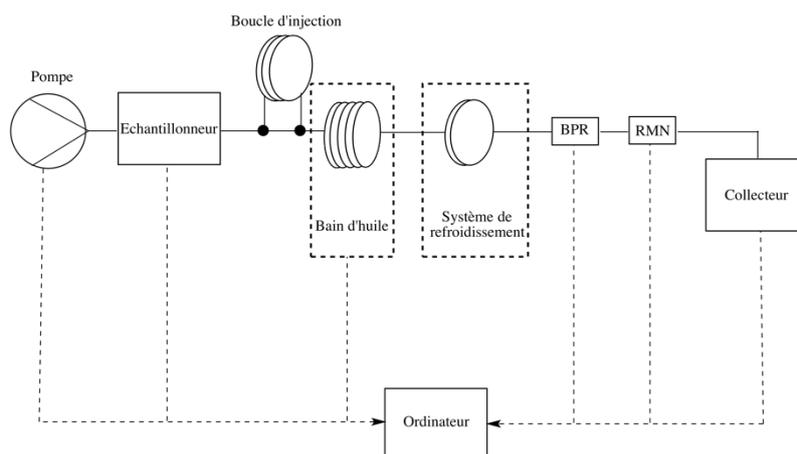


Schéma 16 : Montage utilisé pour l'optimisation de l'étape 2

En mode automatique, tous les appareils sont connectés à un ordinateur de commande. L'échantillonneur est composé d'une aiguille et d'un rack servant de support aux flacons. La seringue prélève le volume à injecter dans le flacon et l'injecte dans la boucle d'injection. Le liquide entre dans le système et est poussé par le débit de la pompe. Le réacteur est placé dans un bain d'huile de silicone supportant les hautes températures. Le système est ensuite refroidi en sortie pour abaisser la température de manière raisonnable afin que le liquide puisse passer dans le régulateur de pression sans l'endommager. L'analyse est déclenchée par l'ordinateur au moment exact du passage du milieu réactionnel dans le spectromètre RMN. La fraction réactionnelle est collectée automatiquement. Les résultats sont envoyés à l'ordinateur qui ensuite ordonne le paramétrage des nouvelles conditions de réaction.

III.2.3.4. Optimisation : suivi par RMN à bas champ

Cette étape a été la première étape à avoir été optimisée du fait de sa relative simplicité. Pour des raisons économiques et de gestion des stocks de matières premières, cette optimisation a été effectuée avec une concentration du produit de départ à 1,5 M et non 2 M. Deux optimisations indépendantes ont été effectuées séparément, la première visait à optimiser le rendement (**Tableau 4**) et la seconde la productivité (**Figure 13**). Pour ces deux optimisations, les variables étaient le temps de résidence et la température.

Entrée	T_r (min)	T (°C)	η (%)	Productivité (g/h)	Mouvement de l'algorithme
1	3,33	100	0	0,00	
2	2,50	100	0	0,00	Simplexe initial
3	3,33	150	0	0,00	
4	22,09	172	7,7	0,08	
5	16,57	172	6,9	0,10	Recherche aléatoire pour un nouveau simplexe
6	22,09	222	99,7	1,08	
7	27,61	222	100	0,87	Réflexion

Tableau 4 : Résultats de l'optimisation du rendement de l'étape 2

Cette réaction nécessite des conditions proches du supercritique et s'apparente presque à une loi du tout ou rien (passage de 7% à 100% de conversion entre les entrées 5 et 6 avec une variation de 50°C en température et de 5 minutes en temps de résidence).

Notons cependant que par rapport à une transformation en batch, qui nécessite 1h30 de réaction, le dispositif en flux non automatique permet un temps de résidence de seulement 4 minutes ce qui laisse présager de pouvoir optimiser la productivité (**Annexe 1.2**). C'est donc naturellement que cette nouvelle fonction objectif a été étudiée.

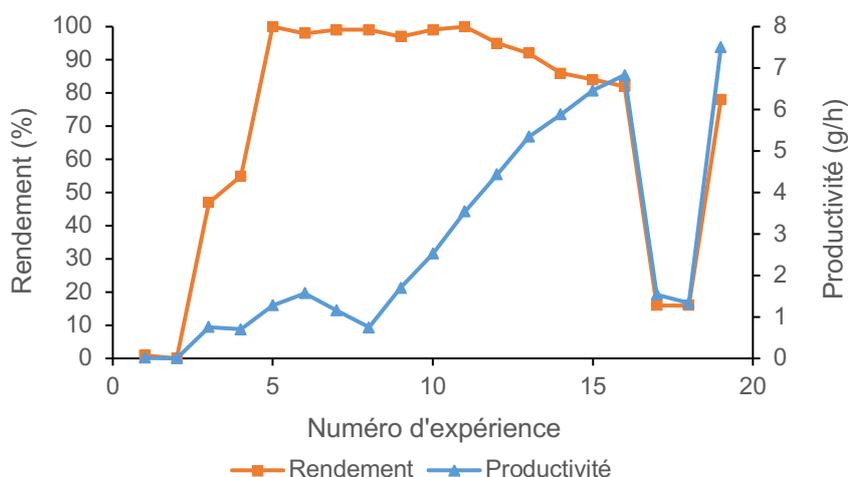


Figure 13 : Résultats de l'optimisation du rendement et de la productivité de l'étape 2

L'optimisation de la productivité a nécessité presque le triple du nombre d'expériences nécessaires à l'optimisation du rendement. Cependant, l'algorithme d'optimisation a été capable cette fois-ci de suivre la procédure normale d'exploration de l'espace de recherche. La **Figure 13** représente l'évolution de la productivité (bleu) lors de l'optimisation avec l'indication du rendement associé (orange). Le rendement croît très vite pour atteindre un plateau aux alentours du 100% mais ces valeurs correspondent à une productivité modeste en raison du temps de résidence élevé (**Tableau 5**). A l'opposé, la productivité montre une croissance beaucoup plus lente. Les entrées 5 à 9 correspondent alors à des rendements quasiment quantitatifs mais avec une mauvaise qualité en termes de productivité. L'optimum de la productivité est finalement trouvé après 19 expériences. Paradoxalement, cet optimum de la productivité ne correspond pas à un rendement quantitatif, illustrant parfaitement la nécessité de ce type d'étude complémentaire. En effet, les conditions des réactions donnant 100% de rendement sont souvent considérées à tort comme étant les conditions optimales de réaction. Or, ces résultats démontrent bien le contraire. Une production de haute performance a un impact majeur en termes d'économie de matière et de temps puisque même si le produit n'est pas pur, il sera synthétisé en plus grande proportion par unité de temps comparé aux données établies par l'optimisation du rendement. Pour illustrer ce concept, grâce à la méthode d'optimisation de la productivité, la production par unité de temps a été quadruplée (7,5 g/h) comparée aux données des études préliminaires faites en flux (2 g/h).

Entrée	Temps de résidence (min)	Débit (mL/min)	Température (°C)	Rendement (%)	Productivité (g/h)
1	15,00	0,333	150	1	0,02
2	11,25	0,444	150	0	0,00
3	15,00	0,444	200	47	0,75
4	18,75	0,267	200	55	0,70
5	18,75	0,267	250	100	1,28
6	15,00	0,333	250	98	1,57
7	20,64	0,242	250	99	1,15
8	31,86	0,157	250	99	0,75
9	13,71	0,365	250	97	1,70
10	9,43	0,53	250	99	2,52
11	6,78	0,737	250	100	3,54
12	5,15	0,971	250	95	4,44
13	4,14	1,209	250	92	5,35
14	3,51	1,424	250	86	5,89
15	3,12	1,6	250	84	6,46
16	2,89	1,732	250	82	6,83
17	2,50	2	200	16	1,54
18	2,89	1,732	200	16	1,33
19	2,50	2	250	78	7,50

Tableau 5 : Résultats bruts de l'optimisation de la productivité de l'étape 2

Par conséquent, l'algorithme d'optimisation, de manière assez remarquable, a été capable de trouver un optimum de bonne qualité en seulement 19 expériences. Grâce à l'automatisation de la méthode, l'optimisation complète a été réalisée en une seule journée.

III.2.4. Etape 3 : Isomérisation de la fonction allylique

La troisième étape est une simple isomérisation de la fonction allyle par un jeu de protonation/déprotonation pour obtenir la déméthylcarpacine **4** (Schéma 17).

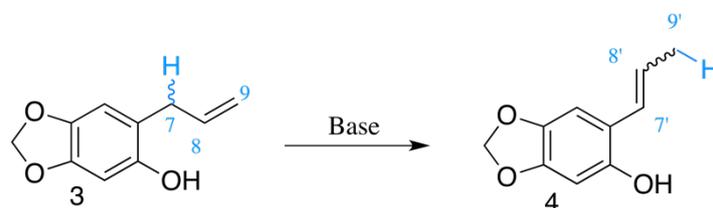


Schéma 17 : Isomérisation de la fonction allylique

Lors de cette étape, les isomères *E* et *Z* de **4** pouvaient être obtenus en proportions différentes selon les conditions opératoires. Cependant, afin de respecter l'asymétrie des stéréocentres de la carpanone, la dernière étape de dimérisation oxydante devait être réalisée

à partir de l'isomère (*E*)-**4** (**Schéma 7**). Ainsi, l'objectif de cette étape était non seulement d'optimiser le rendement de réaction mais également d'obtenir un ratio *E:Z* satisfaisant.

Cette étape est réalisée en batch en présence de *t*-BuOK dans le diméthylsulfoxyde (DMSO) avec un chauffage à 100°C pendant 1h30. Les synthèses en flux permettent d'observer une très faible conversion du produit de départ avec l'utilisation de KOH comme base. L'alternative choisie ici a donc été de changer uniquement de solvant et d'utiliser le tétrahydrofurane (THF) car d'une part, les réactions avec *t*-BuOK en flux ont fonctionné et d'autre part, ce solvant est celui qui possède le plus grand pouvoir solubilisant pour cette base.

Les conditions pour une transposition en flux automatique sont les suivantes :

- en RMN, l'utilisation de solvant ne recouvrant pas le seul pic d'intérêt des protons de la molécule du produit d'arrivée en C9' (1,88 ppm pour l'isomère *E* et 1,71 ppm pour l'isomère *Z*) est nécessaire,
- au niveau de la solubilité, une concentration idéale de 1 M est désirée selon le solvant choisi. Le problème ici est donc surtout la base utilisée comme pour la première étape.

III.2.4.1. Etude du THF

Malheureusement, plusieurs problèmes sont apparus au cours de cette étape. Dans un premier temps, le *t*-BuOK à disposition au laboratoire n'était plus de bonne qualité. Des études en flux avec du *t*-BuOK commercial à 1 M dans le THF ont également montré de bons résultats. Cependant, cette concentration impliquait alors de ne pas faire varier le nombre d'équivalents lors de l'optimisation de cette étape. Il s'est avéré que le *t*-BuONa possédait une bien meilleure solubilité dans le THF, jusqu'à 2 M. Les réactions préliminaires en flux non automatique ont donc été menées et se sont montrées prometteuses.

Les produits d'isomérisation de cette réaction se dégradent à l'air ambiant en quelques heures et sont très sensibles à la température. Ainsi, l'algorithme doit absolument calculer un rendement basé sur la formation du composé **4** et non une conversion basée sur la disparition du réactif **3**. Si ce n'est pas le cas, aucune garantie ne pourra être retenue sur la non dégradation des produits d'intérêts. L'algorithme ne pourra alors pas discriminer une expérience ayant un bon rendement et des conditions non destructives pour les produits d'une expérience complètement destructive. Par conséquent, la direction de recherche de l'algorithme peut être complètement faussée. Or, les CH₂ présents en position β par rapport à l'oxygène du THF ont un déplacement chimique de 1,79 ppm, c'est-à-dire que leur pic de résonance se situera précisément sur la zone des méthylènes allyliques des composés **3** et **4**, et va donc empêcher une détection des produits d'intérêts. Cette alternative n'a donc pas pu aboutir. Tous les travaux d'étude de solubilité ont alors été entièrement repris depuis le début.

III.2.4.2. Recherche d'autres solvants

Au total, onze autres solvants ont été testés. Le *t*-BuOK n'était pas ou était très peu soluble dans les solvants suivants : *t*-BuOH, 1,4-dioxane, diméthoxyéthane (DME), diméthylformamide (DMF), DMSO, tétraméthyléthylènediamine (TMEDA), anisole, pyridine et MeOH. Un seul test a été concluant, celui du méthanol avec une concentration de *t*-BuOK de 1 M. La solubilité du mélange réactionnel a été ensuite testée avec une bonne solubilité à des concentrations de 0,5 M pour chacun des réactifs de départ. De plus, la faible concentration en base peut être compensée par un système similaire à celui utilisé pour l'optimisation de l'étape 1, c'est-à-dire par pompage direct des solutions de réactifs de départ afin de contourner les problèmes de diffusion axiale.

III.2.4.3. Choix de l'étalon interne

Le choix de l'étalon interne s'est porté sur le DMF. Le pic de référence choisi correspondait au singulet à $\delta = 7,97$ ppm dans le MeOH. Les signaux des groupements méthyles à $\delta = 2,86$ et $2,99$ ppm dans le MeOH ne gênaient pas la lecture du spectre du milieu réactionnel en RMN à bas champ (pas de recouvrement des signaux d'intérêt à $1,71$ et $1,88$ ppm). L'inertie de la réaction a ensuite été testée aux conditions les plus dures ($T^{\circ}\text{C} = 240^{\circ}\text{C}$, 2 éq de *t*-BuOK, 1 éq de DMF, $T_r = 60$ min, $P = 60$ bars). Le spectre de RMN à bas champ a mis en évidence une dégradation importante du réactif de départ ainsi que de l'étalon interne. Des traces de produit d'arrivée ont quand même été détectées. Au vu de ces résultats, ces conditions n'ont pas pu être validées pour le déroulement de l'optimisation de cette étape. Par ailleurs, des traces de milieu réactionnel étaient encore présents après plusieurs rinçages du système provoquant quelques altérations notamment dues au pouvoir corrosif du *t*-BuOK ainsi qu'à sa faible solubilité. Un régulateur de pression manuel a ainsi été endommagé suite au test d'inertie de l'étalon interne.

Par conséquent, des conditions réactionnelles pour l'optimisation de cette étape n'ont pas pu être déterminées avec un système de synthèse en flux et analyse par RMN à bas champ. Aussi, il était nécessaire d'effectuer l'optimisation de cette étape avec une méthode d'analyse différente telle que l'CLHP/UV.

III.2.4.4. Etude avec suivi par CLHP/UV

Après acquisition de la CLHP/UV, les essais de développement de cette étape de synthèse ont été repris par l'équipe qui a opté pour l'utilisation du DMSO en tant que solvant, du *t*-BuOK en tant que base et de l'anisole en tant qu'étalon interne. Dans cette configuration, l'utilisation du DMSO était rendue possible par la possibilité de travailler à une concentration beaucoup moins importante, soit 0,1 M. En effet, la contrainte du seuil de détection due à la RMN à bas champ était obsolète dans ce système avec suivi par CLHP/UV. De plus, au système CLHP/UV, les isomères (*E*)-**4** et (*Z*)-**4** n'avaient pas le même temps de rétention et étaient donc distinctement détectés. Ainsi, la formation d'isomère (*E*)-**4** pouvait être directement suivie pour déterminer le rendement de réaction.

Le montage du système d'optimisation de cette étape est semblable à celui utilisé pour l'optimisation de l'étape 1 avec shuntage d'une partie du milieu réactionnel pour analyse on-line (Schéma 18 [5]).

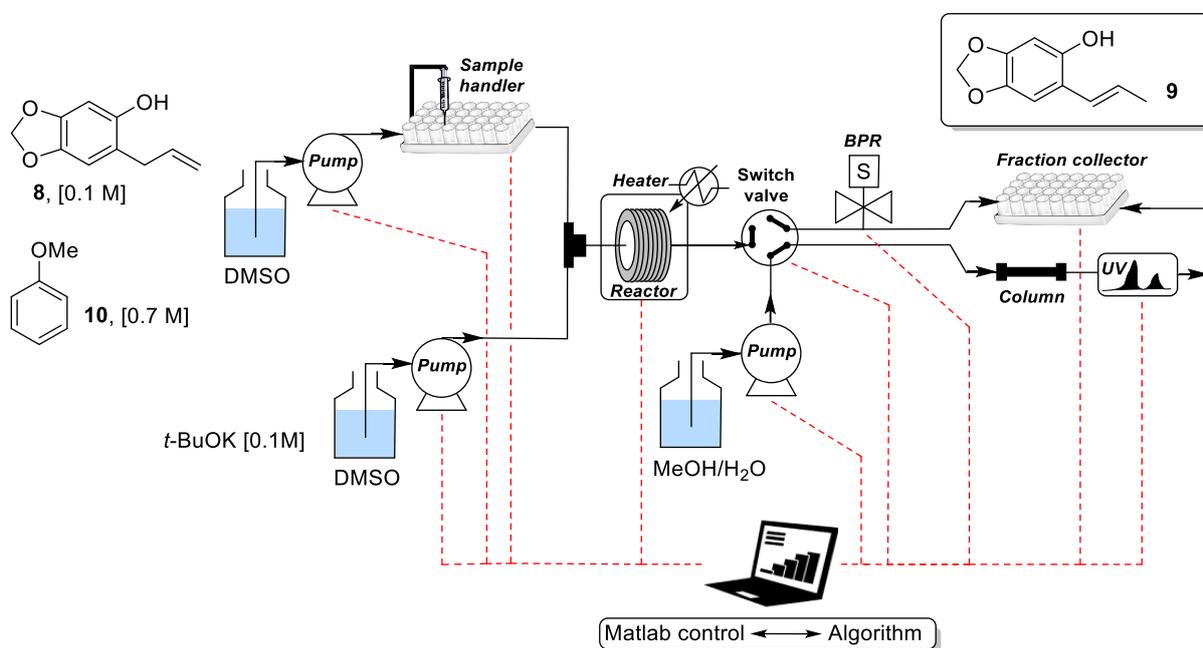


Schéma 18 : Montage utilisé pour l'optimisation de l'étape 3

Lors de cette optimisation, la fonction objectif était le rendement de réaction (formation d'isomère (*E*)-4). Les variables de départ étaient la température, le temps de résidence et la proportion de *t*-BuOK. Après 23 expériences, un optimum de 91% de rendement CLHP a été atteint pour les conditions suivantes : une température de 206,3°C, un temps de résidence de 3,7 minutes et 1,38 équivalents de *t*-BuOK (Figure 14 [5]).

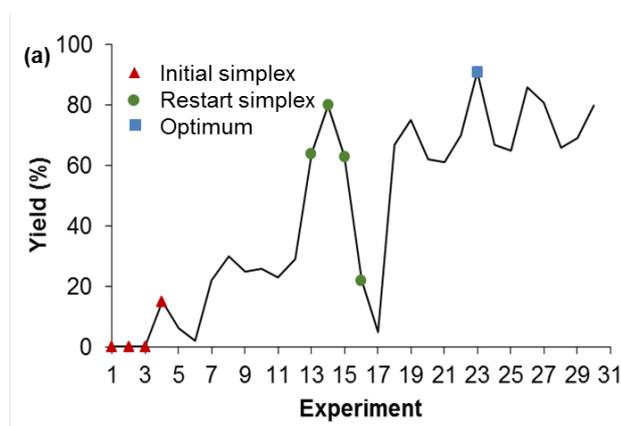


Figure 14 : Résultats de l'optimisation du rendement de l'étape 3

III.2.5. Etape 4 : Dimérisation de la déméthylcarpacine

La quatrième étape est celle de l'homodimérisation oxydante de la déméthylcarpacine **4** par intervention d'un catalyseur en présence de dioxygène (**Schéma 19**).

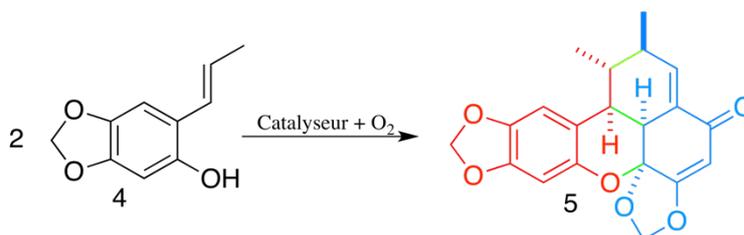


Schéma 19 : Dimérisation oxydante de la déméthylcarpacine

Cette étape a été réalisée au laboratoire en batch et en flux en utilisant un complexe Co(salen) en tant que catalyseur (**Figure 15**) dans le DCM en présence d'un agent oxydant tel que le dioxygène. Une conversion de 100% avec un rendement de 83% ont été obtenus en chauffant à 50°C avec un temps de résidence de 10 minutes et 5 mol% de catalyseur au cobalt **6**. Le problème de cette étape réside en la solubilité du catalyseur (**Figure 15**). La concentration maximale du Co(salen) est atteinte à 0,01 M dans le DCM. Afin d'accroître la solubilité du catalyseur, l'utilisation d'un ligand présentant des groupements *t*-butyles a été étudiée. Sa solubilité était 5 fois plus grande que celle du catalyseur initial. Cependant, l'ajout d'isomère (*E*)-**4** pur pour une concentration de 1 M dans une solution de catalyseur à 0,05 M n'autorisait pas une solubilité totale des composés. Pour ces raisons, un suivi par CLHP/UV a été préféré.

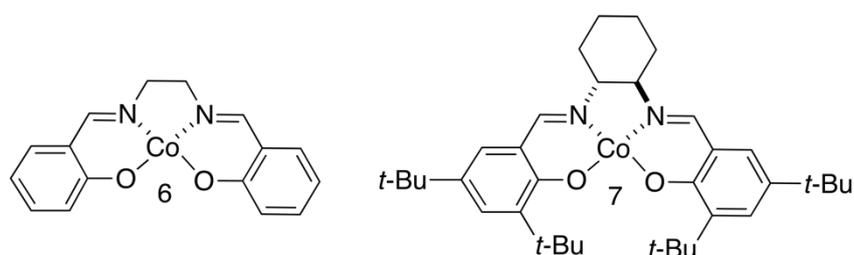


Figure 15 : Structure des catalyseurs étudiés pour l'étape 4

Pour cette étape de synthèse, le choix du solvant s'est finalement porté sur le dichloroéthane (DCE) comme solvant, sur le *p*-xylène comme étalon interne et sur le composé **7** comme catalyseur. Le montage du système est similaire à ceux des étapes 1 et 3 avec analyse on-line par CLHP/UV (**Schéma 20** [5]).

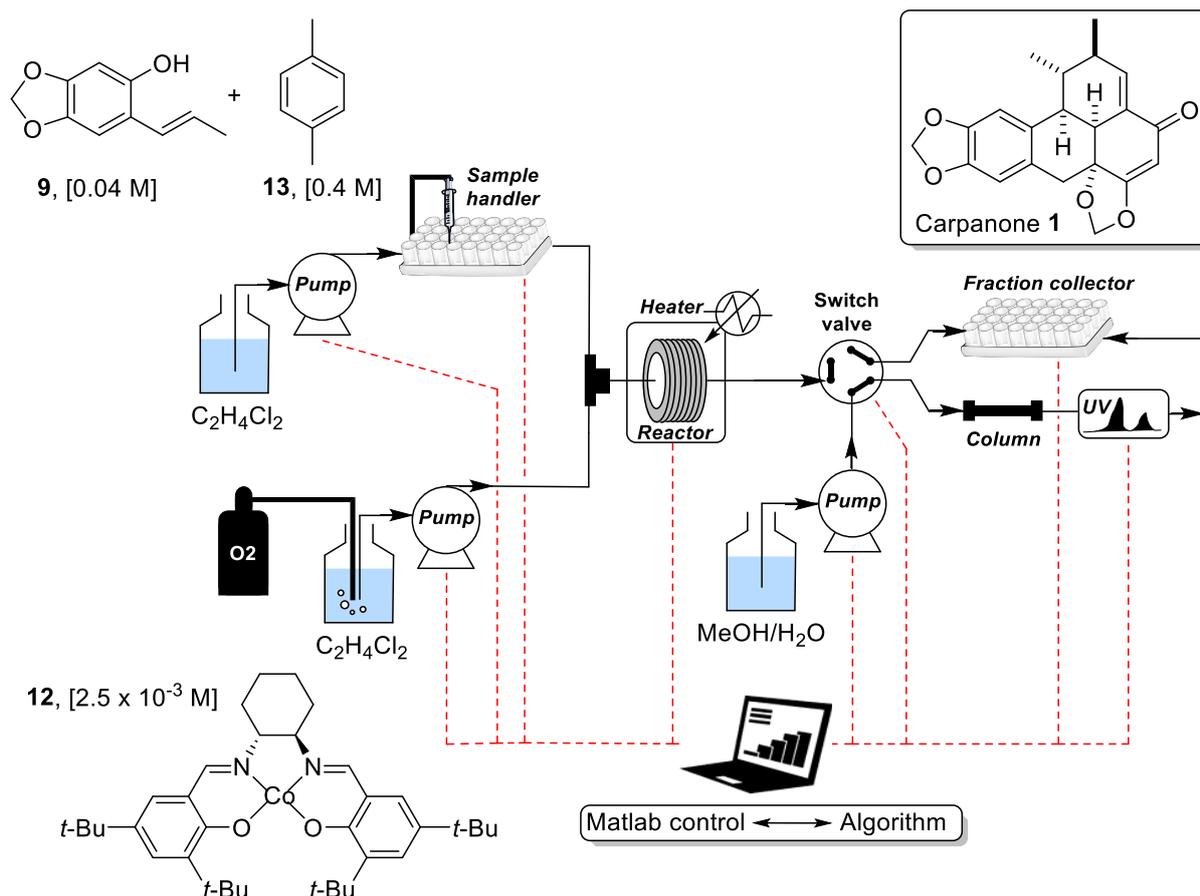


Schéma 20 : Montage utilisé pour l'optimisation de l'étape 4

L'optimisation portait sur la maximisation du rendement de réaction avec comme variables la température, le temps de résidence et la proportion en catalyseur. Au bout de 13 expériences, un optimum a été atteint à 92% de rendement pour une température de 40°C, un temps de résidence de 40 minutes et une proportion de 10 mol% en catalyseur (**Figure 16**).

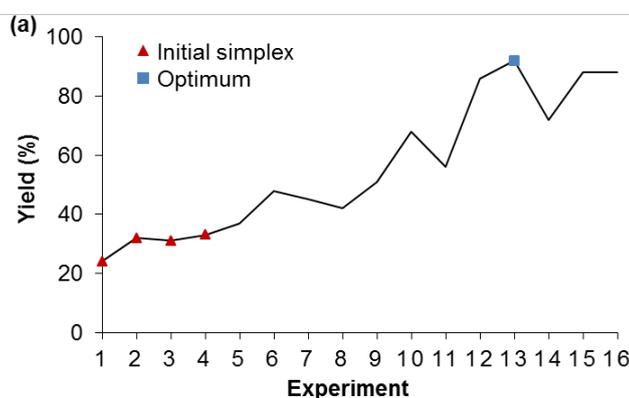


Figure 16 : Résultats de l'optimisation du rendement de l'étape 4

III.3. Partie expérimentale

III.3.1. Matériels & Méthodes

Les réactifs disponibles sur le commerce ont été utilisés sans purification supplémentaire. Les solvants d'extraction et de purification ont été préalablement distillés avant utilisation. Les produits ont été purifiés par chromatographie éclair sur gel de silice *SDS-CarloErba 60 ACC* (40-63 μg). Les suivis de réaction ont été effectués par chromatographie sur couche mince (CCM gel de silice 60 F_{254}) et visualisés par lampe ultraviolet (UV) à 254 nm. Les analyses par RMN ^1H et RMN ^{13}C ont été enregistrées sur un spectromètre *AVANCE 300MHZ BRUKER* (^1H = 300 MHz, ^{13}C = 75 MHz), sur un spectromètre *AVANCE 400MHZ BRUKER* (^1H = 400 MHz, ^{13}C = 100 MHz), et sur un spectromètre *AVANCE 500MHZ BRUKER* (^1H = 500 MHz, ^{13}C = 125 MHz). Les déplacements chimiques (δ) sont reportés en parties par million (ppm) et les constantes de couplage (J) en Hertz (Hz); déplacement chimique en ppm relatif au tétraméthylsilane (δ = 0 ppm) ou au CHCl_3 pour ^1H (δ = 7,26 ppm) et au CDCl_3 pour ^{13}C (δ = 77,16 ppm) pour les spectres réalisés dans du CDCl_3 , déplacement chimique en ppm relatif au benzène pour ^1H (δ = 7,16 ppm) et au C_6D_6 pour ^{13}C (δ = 128,02 ppm) pour les spectres réalisés dans du C_6D_6 .

Le montage en flux autonome était modulé par ajout ou désinstallation d'appareils en fonction des spécificités des réactions (cf. schémas détaillés présentés en paragraphe III.2.2 et III.2.3). Les appareils électroniques utilisés étaient : des pompes Jasco PU-2080, un passeur d'échantillons Jasco AS-2055, un régulateur de pression automatique Jasco BP-2080, une plaque chauffante Heidolph avec mélangeur magnétique connecté MR-Hei, et un collecteur de fractions Advantec CHF122SC. Les réacteurs tubulaires de 5 mL et 2 mL de volume interne ont été utilisés en fonction des spécificités des réactions. Les réacteurs, les tuyaux et les raccords utilisés étaient en acier inoxydable et présentaient un diamètre interne de 0,8 mm. Une chambre de mélange de forme T en PEEK supportant de hautes pressions, et ayant un diamètre interne de 3 μL (IDEX P-715), a été utilisée dans les systèmes à deux lignes de départ. Un spectromètre Spinsolve (de Magritek) de RMN à bas champ (43 MHz) avec aimant permanent et compact a été employé pour l'analyse en ligne. Un ordinateur muni des logiciels Matlab et Prospa était connecté à l'ensemble des appareils électroniques du système. Le spectromètre de RMN à bas champ était piloté par Prospa *via* un câble USB. Les appareils électroniques restants étaient pilotés par Matlab *via* une connexion par ports RS-232.

III.3.2. Synthèse en batch

Étape 1. 5-allyloxy-1,3-benzodioxole 2

Protocole a : A une solution de sésamol **1** (1 g, 7,2 mmol) dans l'acétone a été ajouté du K_2CO_3 (1 g, 7 mmol). Le mélange a ensuite été porté à reflux pendant 20 minutes. La température a ensuite été ramenée à 25°C et le bromure d'allyle (1 mL, 11,6 mmol) a été additionné. La solution résultante a été portée à reflux pendant 5 heures sous azote. Le milieu réactionnel a été refroidi pour atteindre la température ambiante puis désactivé par addition d'eau (50 mL). La phase aqueuse a été extraite avec l'AcOEt (3 x 40 mL) et les phases organiques combinées ont été lavées avec du NaOH 2N, puis avec une solution de NaCl

saturée (2 x 20 mL), et enfin séchées sur MgSO₄. Les solvants et volatils ont été éliminés sous pression réduite et le brut restant purifié par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/AcOEt = 10:1) pour obtenir le 5-allyloxy-1,3-benzodioxole **2** sous forme d'un liquide huileux incolore avec un rendement de 81% (1,037 g, 5,83 mmol).

Protocole b : A une solution de sésamol **1** (510 mg, 3,7 mmol) dans le méthanol (5 mL) a été ajouté du KOH (317 mg, 5,65 mmol). Le mélange a ensuite été porté à reflux pendant 20 minutes. La température a ensuite été ramenée à 25°C et l'iodure d'allyle (0,69 mL, 7,4 mmol) a été additionné. La solution résultante a été portée à reflux pendant 6 heures sous azote. Le milieu réactionnel a été refroidi pour atteindre la température ambiante puis désactivé par addition d'eau (50 mL). La phase aqueuse a été extraite avec l'AcOEt (3 x 40 mL) et les phases organiques combinées ont été lavées successivement avec du NaOH 2N, une solution de NaCl saturée (2 x 20 mL), du Na₂S₂O₃ (3 x 40 mL), et enfin séchées sur MgSO₄. Les solvants et volatils ont été éliminés sous pression réduite et le brut restant purifié par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/AcOEt = 10:1) pour obtenir le 5-allyloxy-1,3-benzodioxole **2** sous forme d'un liquide huileux incolore avec un rendement de 64% (422 mg, 2,37 mmol).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ 4,46 (dt, 2H, J = 5,4 Hz, J = 1,4 Hz), 5,27 (dq, 1H, J = 10,5 Hz, J = 1,4 Hz), 5,39 (dq, 1H, J = 17,3 Hz, J = 1,6 Hz), 5,91 (s, 2H), 5,97-6,10 (m, 1H), 6,34 (dd, 1H, J = 8,4 Hz, J = 2,5 Hz), 6,52 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 6,70 (d, 1H, J = 8,5 Hz). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 70,0, 98,5, 101,3, 106,2, 108,1, 117,7, 133,6, 141,9, 148,4, 154,3. HRMS (ESI) calculé pour C₁₀H₁₁O₃ [M+H]⁺ : 179,0703, trouvé 179,0702.

Etape 2. 6-allyl-1,3-benzodioxol-5-ol **3**

Un tube de Schlenk a été chargé avec le composé **2** (1 g, 5,6 mmol) et chauffé à 180°C pendant 90 minutes. Le mélange a été refroidi jusqu'à température ambiante et le brut restant purifié par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/AcOEt = 10:1) pour obtenir le 6-allyl-1,3-benzodioxol-5-ol **3** sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 92% (0,92 g, 5,2 mmol).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 3,31 (dt, 2H, J = 6,3 Hz, J = 1,5 Hz), 4,73 (br. s, 1H), 5,12-5,17 (m, 2H), 5,88 (s, 2H), 5,92-6,02 (m, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,58 (s, 1H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 35,2, 98,9, 101,2, 109,7, 116,5, 117,1, 136,6, 141,7, 146,9, 148,8. HRMS (ESI) calculé pour C₁₀H₁₁O₃ [M+H]⁺ : 179,0703, trouvé 179,0702.

Etape 3. (E)-6-(prop-1-ènyl)-1,3-benzodioxol-5-ol and (Z)-6-(prop-1-ènyl)-1,3-benzodioxol-5-ol **4**

Au réactif **3** (517 mg, 2,9 mmol) a été ajoutée une solution de *tert*-butoxyde de potassium à 1M (7,5 mL, 7,5 mmol). Le mélange résultant a été chauffé à 100°C sous azote pendant 1h30. La solution a été refroidie jusqu'à température ambiante et de l'eau a été ajoutée (40 mL) avant addition d'HCl 1N (8 mL). La solution a été extraite avec l'AcOEt (3 x 60 mL) et les phases organiques combinées ont été séchées sur MgSO₄. Le solvant et les

volatils ont été éliminés sous pression réduite et le brut restant purifié par chromatographie sur colonne de silice (DCM/éther de pétrole = 5:2) pour obtenir (*E*)-6-(prop-1-ényl)-1,3-benzodioxol-5-ol et (*Z*)-6-(prop-1-ényl)-1,3-benzodioxol-5-ol **4** sous forme d'un solide jaune pâle avec un rendement de 40% (206 mg, 1,2 mmol).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ 1,89 (dd, 3H, J = 6,6 Hz, J = 1,7 Hz), 4,70 (br. s, 1H), 5,89 (s, 2H), 6,02 (dq, 1H, J = 15,7 Hz, J = 6,6 Hz), 6,39 (s, 1H), 6,47 (dq, 1H, J = 15,6 Hz, J = 1,7 Hz), 6,76 (s, 1H). RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) : δ 18,9, 98,4, 101,2, 106,1, 117,5, 125,1, 126,8, 142,1, 147,3, 147,4. HRMS (ESI) calculé pour C₁₀H₁₁O₃ [M+H]⁺ : 179,0703, trouvé 179,0703.

III.3.3. Synthèse en flux

Etape 1. 5-allyloxy-1,3-benzodioxole **2**

Une solution de sésamol **1** (1,6 M, 1,1 g) et d'hydroxyde de potassium (2,4 M, 673 mg) a été préparée dans un mélange de MeOH/H₂O 95/5 v/v (5 mL) à 25 °C. Dans une fiole à part, une solution contenant de l'iodure d'allyle (3,2 M, 1,5 mL) a été préparée dans un mélange de MeOH/H₂O 95/5 v/v (5 mL) à 25 °C. Puis, un volume de 1 mL de chaque solution a été injectée dans le flux et la réaction a été conduite à 60 °C avec un débit de 0,1 mL/min dans la ligne principale. Le brut a été collecté et traité en suivant les étapes de traitement décrites dans la synthèse en batch pour obtenir le 5-allyloxy-1,3-benzodioxole **2** avec un rendement de 53% (151 mg, 0,85 mmol).

Etape 2. 6-allyl-1,3-benzodioxol-5-ol **3**

Protocole manuel : Une solution de 5-allyloxy-1,3-benzodioxole **2** (1 M, 890 mg) a été préparée dans l'acétone (5 mL) à 25 °C puis chargée dans une boucle d'injection (1 mL). La réaction a été conduite à 250°C sous 70 bars à 0,5 mL/min. Le brut a été collecté et purifié en suivant les étapes de traitement décrites dans la synthèse en batch pour obtenir le 6-allyl-1,3-benzodioxol-5-ol **3** à 74% de rendement (132 mg, 0,74 mmol). Un montage du système est présenté en **Schéma 15**.

Protocole automatisé : Une solution de 5-allyloxy-1,3-benzodioxole **2** (1,5 M, 6,7 g) a été préparée dans l'acétone (25 mL) à 25 °C et placée dans des flacons. Un volume de 1,5 mL de solution a été aspiré et chargé dans une boucle d'injection (2 mL) à l'aide d'une seringue automatique. La réaction a été conduite selon les conditions présentées dans le **Tableau 5**. Le brut a été analysé en ligne par RMN à bas champ puis collecté et purifié en suivant les étapes de traitement décrites dans la synthèse en batch pour obtenir le 6-allyl-1,3-benzodioxol-5-ol **3**. Après optimisation, un rendement quantitatif (100%) a été obtenu et une productivité de 7,5 g/h a été atteinte. Un montage du système est présenté en **Schéma 16**.

Conclusion

L'objectif de ces travaux était d'optimiser les étapes de synthèse de la carpanone. Par conséquent, le rendement des quatre étapes de synthèse de la carpanone a été optimisé avec l'obtention de 80%, 100%, 91% et 92% de rendement pour les étapes 1, 2, 3 et 4 respectivement. La productivité de la seconde étape a également été optimisée pour une production finale de 7,5 grammes de produit formés par heure. Ces résultats ont été rendus possibles uniquement après transposition de la synthèse totale de la carpanone à un système intelligent et autonome de chimie en flux continu.

Plus précisément, cet outil de synthèse se composait d'un réacteur en flux dont le montage pouvait être modulé afin d'adapter le système à chaque étape. L'acquisition des données analytiques se faisait soit par analyse on-line à l'aide d'un système CLHP/UV soit par analyse in-line à l'aide d'un spectromètre de RMN à bas champ. L'ensemble du système était relié à un ordinateur de commande. Un algorithme permettait de traiter les données brutes issues de l'analyse en ligne afin de déterminer le rendement ou la productivité de la réaction. En fonction du résultat d'expérience, l'algorithme ordonnait de nouvelles conditions de réaction jusqu'à atteindre un optimum.

Cette application illustre ainsi un des nombreux avantages de la chimie en flux continu. En dehors des possibilités d'optimisation, la chimie en flux continu présente également un intérêt industriel non négligeable. En effet, du fait de la miniaturisation des appareils, de l'augmentation de la maîtrise du risque chimique et de la possibilité de montée en échelle facilitée, la chimie en flux continu est considérée comme très attrayante aussi bien dans le domaine de la recherche et du développement que dans le domaine de la production industrielle.

Prenons l'exemple du secteur industriel pharmaceutique, cette technologie a permis d'ouvrir la voie à des synthèses industrielles de substances actives de plus en plus performantes et sûres, répondant ainsi aux exigences réglementaires toujours plus strictes. La chimie en flux continu intégrant une technique d'analyse en ligne constitue un bon outil pour la mise en pratique des nouvelles exigences concernant la libération des lots de matières premières en temps réel énoncée en Annexe 17 du volume 4 des BPF. De surcroît, grâce aux avantages de la chimie en flux continu en économie de moyens et d'énergie ainsi qu'en gain de productivité et de sécurité, cet outil permettrait d'encourager les industries chimiques à s'orienter également vers la production d'excipients de qualité requise et ce, de manière constante.

Références bibliographiques

- [1] J. Wegner, S. Ceylan, et A. Kirschning, « Ten key issues in modern flow chemistry », *Chem. Commun.*, vol. 47, n° 16, p. 4583-4592, avr. 2011.
- [2] D. E. Fitzpatrick, C. Battilocchio, et S. V. Ley, « A Novel Internet-Based Reaction Monitoring, Control and Autonomous Self-Optimization Platform for Chemical Synthesis », *Org. Process Res. Dev.*, vol. 20, n° 2, p. 386-394, févr. 2016.
- [3] D. Cortés-Borda *et al.*, « Optimizing the Heck–Matsuda Reaction in Flow with a Constraint-Adapted Direct Search Algorithm », *Org. Process Res. Dev.*, vol. 20, n° 11, p. 1979-1987, nov. 2016.
- [4] « Laboratoire CEISAM ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.sciences.univ-nantes.fr/CEISAM/>. [Consulté le: 06-févr-2017].
- [5] D. Cortés-Borda *et al.*, « An Autonomous Self-Optimizing Flow Reactor for the Synthesis of Natural Product Carpanone », *J. Org. Chem.*, vol. 83, n° 23, p. 14286-14299, déc. 2018.
- [6] M. B. Plutschack, B. Pieber, K. Gilmore, et P. H. Seeberger, « The Hitchhiker's Guide to Flow Chemistry », *Chem. Rev.*, vol. 117, n° 18, p. 11796-11893, sept. 2017.
- [7] V. Hessel, H. Löwe, et F. Schönfeld, « Micromixers—a review on passive and active mixing principles », *Chem. Eng. Sci.*, vol. 60, n° 8, p. 2479-2501, avr. 2005.
- [8] C.-Y. Lee, W.-T. Wang, C.-C. Liu, et L.-M. Fu, « Passive mixers in microfluidic systems: A review », *Chem. Eng. J.*, vol. 288, p. 146-160, mars 2016.
- [9] T. Noel, Y. Su, et V. Hessel, « Beyond organometallic flow chemistry : the principles behind the use of continuous-flow reactors for synthesis », *Organomet. Flow Chem.*, p. 1-42, oct. 2015.
- [10] « Dictionnaire français - Dictionnaires Larousse français monolingue et bilingues en ligne ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais>. [Consulté le: 06-avr-2019].
- [11] Eudralex, *Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines*, vol. 4. .
- [12] « ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ». [En ligne]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/>. [Consulté le: 25-mai-2019].
- [13] ICH, « Concept Paper - Q7 : Good Manufacturing Practices for Pharmaceutical Ingredients ». 05-févr-1998.
- [14] ICH, « Q7 : Good Manufacturing Practice for Pharmaceutical Ingredients ». 10-nov-2000.
- [15] « European Medicines Agency ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en>. [Consulté le: 26-mai-2019].
- [16] EMA, « Guideline on Real Time Release Testing (formerly Guideline on Parametric Release) ». 01-oct-2012.
- [17] « The Love Canal Tragedy ». [En ligne]. Disponible sur: <https://archive.epa.gov/epa/aboutepa/love-canal-tragedy.html>. [Consulté le: 23-mai-2019].
- [18] P. T. Anastas et J. C. Warner, *Green chemistry: theory and practice*. Oxford Univ. Press, 2000.

- [19] P. T. Anastas et J. B. Zimmerman, « Design Through the 12 Principles of Green Engineering », *Environ. Sci. Technol.*, vol. 37, n° 5, p. 94A-101A, mars 2003.
- [20] M. A. Abraham et N. Nguyen, « "Green engineering: Defining the principles"- results from the Sandestin conference », *Environ. Prog.*, vol. 22, n° 4, p. 233-236, déc. 2003.
- [21] D. Dallinger et C. O. Kappe, « Why flow means green – Evaluating the merits of continuous processing in the context of sustainability », *Curr. Opin. Green Sustain. Chem.*, vol. 7, p. 6-12, oct. 2017.
- [22] C. Ramshaw et BHR Group Limited, « The Incentive for Process Intensification », in *1st International Conference on Process Intensification for the Chemical Industry: papers presented at the 1st International Conference on Process Intensification for the Chemical Industry*, 1995, p. 1.
- [23] A. I. Stankiewicz et J. A. Moulijn, « Process intensification: transforming chemical engineering », *Chem. Eng. Prog.*, vol. 96, p. 22-34, janv. 2000.
- [24] S. Mascia *et al.*, « End-to-End Continuous Manufacturing of Pharmaceuticals: Integrated Synthesis, Purification, and Final Dosage Formation », *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 52, n° 47, p. 12359-12363, nov. 2013.
- [25] A. Adamo *et al.*, « On-demand continuous-flow production of pharmaceuticals in a compact, reconfigurable system », *Science*, vol. 352, n° 6281, p. 61-67, avr. 2016.
- [26] D. L. Hughes, « Applications of Flow Chemistry in Drug Development: Highlights of Recent Patent Literature », *Org. Process Res. Dev.*, vol. 22, n° 1, p. 13-20, janv. 2018.
- [27] U. Felber *et al.*, « Appareil Et Procédé À Flux Continu Pour La Production De Dérivés D'acide Boronique », WO/2016/100043, 23-juin-2016.
- [28] G. C. Brophy, J. Mohandas, M. Slaytor, S. Sternhell, T. R. Watson, et L. A. Wilson, « Novel Lignans from a Cinnamomum sp. from Bougainville », *Tetrahedron Lett.*, n° 59, p. 5159-5162, 1969.
- [29] J. Bruneton, « Lignanes, néolignanes, et composés apparentés », in *Pharmacognosie, Phytochimie, Plantes médicinales*, Lavoisier., 2016.
- [30] J. Mohandas, M. Slaytor, et T. R. Watson, « trans-2-methoxy-4,5-methylenedioxypropenylbenzene (Carpacin) from a Cinnamomum sp. from Bougainville », *Aust. J. Chem.*, vol. 22, p. 1803-1804, 1969.
- [31] M.-A. Constantin, J. Conrad, E. Merişor, K. Koschorreck, V. B. Urlacher, et U. Beifuss, « Oxidative Dimerization of (E)- and (Z)-2-Propenylsesamol with O₂ in the Presence and Absence of Laccases and Other Catalysts: Selective Formation of Carpanones and Benzopyrans under Different Reaction Conditions », *J. Org. Chem.*, vol. 77, n° 10, p. 4528-4543, mai 2012.
- [32] V. Rama, K. Kanagaraj, et K. Pitchumani, « A multicomponent, solvent-free, one-pot synthesis of benzoxanthenones catalyzed by HY zeolite: their anti-microbial and cell imaging studies », *Tetrahedron Lett.*, vol. 53, n° 9, p. 1018-1024, févr. 2012.
- [33] A. M. Akondi *et al.*, « Formation of benzoxanthenones and benzochromenones via cerium-impregnated-MCM-41 catalyzed, solvent-free, three-component reaction and their biological evaluation as anti-microbial agents », *J. Mol. Catal. Chem.*, vol. 386, p. 49-60, mai 2014.

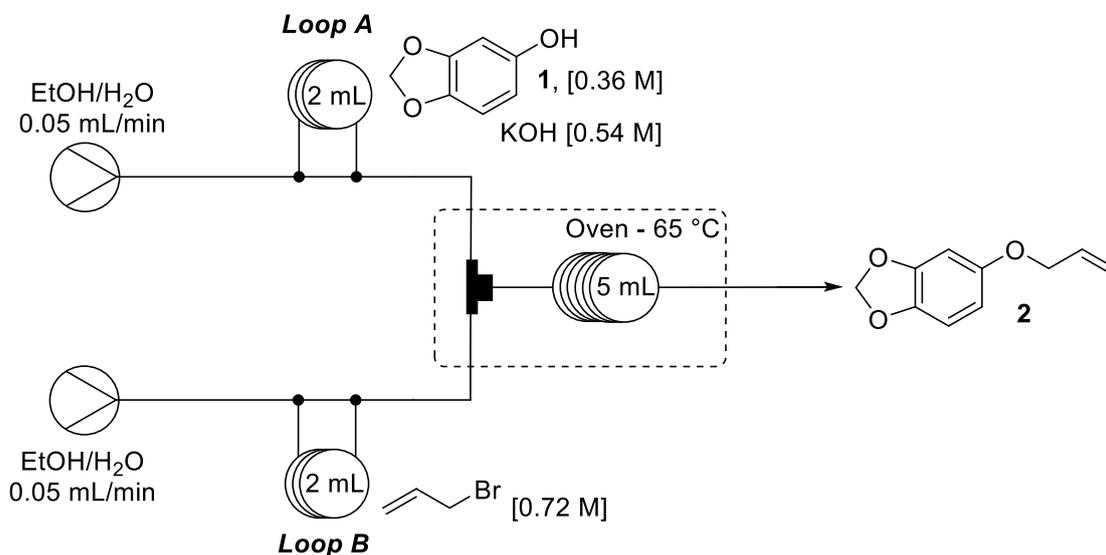
- [34] I. K. Kostakis, N. Pouli, P. Marakos, A.-L. Skaltsounis, H. Pratsinis, et D. Kletsas, « Design and synthesis of novel amino-substituted xanthenones and benzo[b]xanthenones: evaluation of their antiproliferative activity and their ability to overcome multidrug resistance toward MES-SA/D x 5 cells », *Bioorg. Med. Chem.*, vol. 14, n° 9, p. 2910-2934, mai 2006.
- [35] I. R. Baxendale, A.-L. Lee, et S. V. Ley, « A concise synthesis of carpanone using solid-supported reagents and scavengers », *J. Chem. Soc. Perkin 1*, p. 1850-1857, juill. 2002.
- [36] O. L. Chapman, M. R. Engel, J. P. Springer, et J. C. Clardy, « The total synthesis of carpanone », *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 93, n° 24, p. 6696-6698, 1971.
- [37] M. Matsumoto et K. Kuroda, « Transition metal(ii) schiff's base complexes catalyzed oxidation of trans-2-(1-propenyl)-4,5-methylenedioxyphenol to carpanone by molecular oxygen », *Tetrahedron Lett.*, vol. 22, n° 44, p. 4437-4440, janv. 1981.
- [38] F. Liron *et al.*, « A New Cross-Coupling-Based Synthesis of Carpanone », *Org. Lett.*, vol. 11, p. 4378-4381, 2009.
- [39] C. W. Lindsley, L. K. Chan, B. C. Goess, R. Joseph, et M. D. Shair, « Solid-Phase Biomimetic Synthesis of Carpanone-like Molecules », *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 122, n° 2, p. 422-423, janv. 2000.
- [40] B. C. Goess, R. N. Hannoush, L. K. Chan, T. Kirchhausen, et M. D. Shair, « Synthesis of a 10,000-Membered Library of Molecules Resembling Carpanone and Discovery of Vesicular Traffic Inhibitors », *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 128, n° 16, p. 5391-5403, avr. 2006.
- [41] « Espace pédagogique - Une introduction à la RMN », *CEISAM*. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.sciences.univ-nantes.fr/CEISAM/index.php?page=43&lang=FR>. [Consulté le: 12-mai-2017].
- [42] J. A. Nelder et R. Mead, « A Simplex Method for Function Minimization », *Comput. J.*, vol. 7, n° 4, p. 308-313, janv. 1965.

Annexes

Annexe 1. Résultats de l'étude préliminaire de la synthèse de la carpanone en flux non automatique.....	74
Annexe 1.1. Etape 1	74
Annexe 1.2. Etape 2	74
Annexe 1.3. Etape 3	75
Annexe 1.4. Etape 4	75

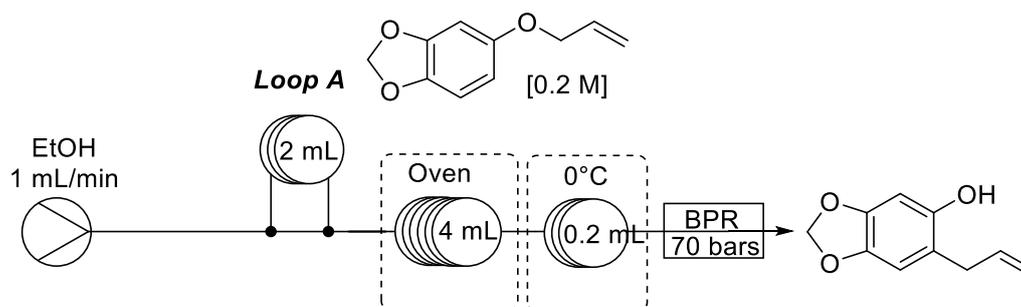
Annexe 1. Résultats de l'étude préliminaire de la synthèse de la carpanone en flux non automatique

Annexe 1.1. Etape 1



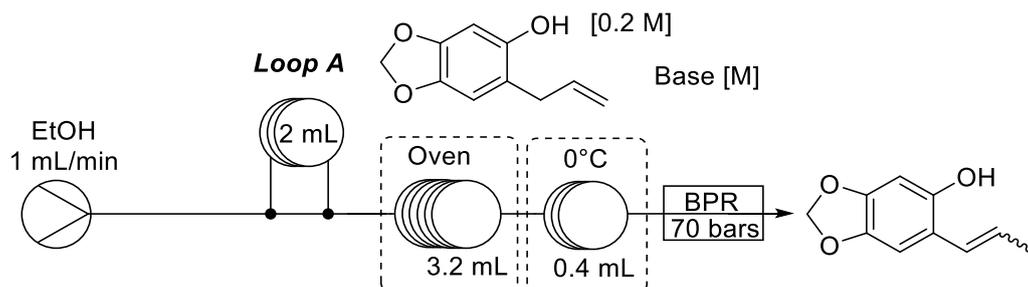
Entrée	Sesamol [] M	KOH [] M	Allyl Br [] M	Débit (mL/min)	Temps de résidence (min)	Température (°C)	Pression (Bar)	Rendement (%)
1	0,36 M	0,54 M	0,72 M	0,1	25	65	1	60
2	0,36 M	0,54 M	0,72 M	0,05	50	100	7	28
3	0,36 M	0,54 M	0,72 M	0,05	50	65	1	85
4	0,36 M	0,54 M	0,72 M	0,05	50	65	1	83

Annexe 1.2. Etape 2



Entrée	Allyl ether [] M	Débit (mL/min)	Température (°C)	Pression (Bar)	Conversion (%) RMN ¹ H	Rendement (%)	Productivité
1	0.2 M	1	100	70	0	0	0
2	0.2 M	1	150	70	0	0	0
3	0.2 M	1	200	70	37	/	/
4	0.2 M	1	250	70	100	98	11.8 mmol/h > 2 g/h

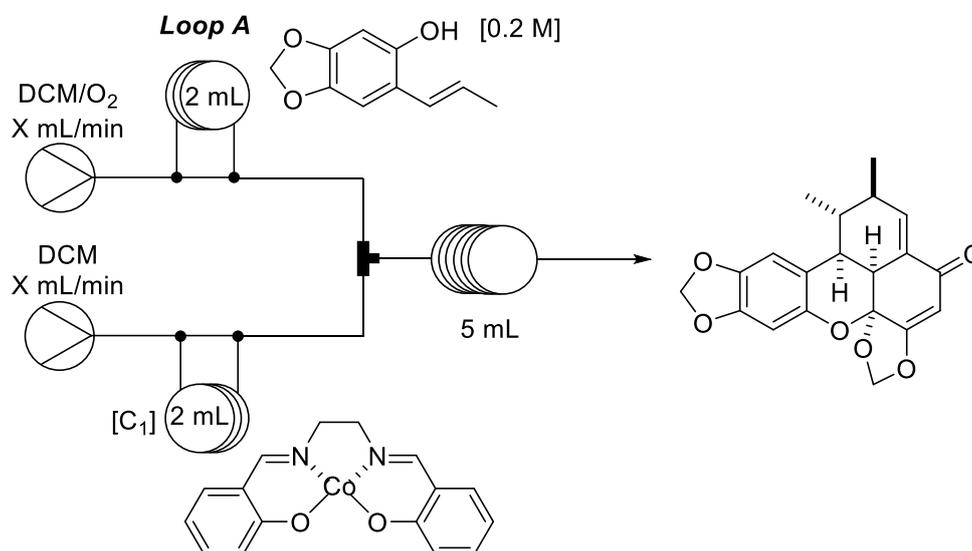
Annexe 1.3. Etape 3



Entrée	Allyl phenol [] M	Débit (mL/min)	Base [M]	Température (°C)	Solvant	Pression (Bar)	Conversion (%) RMN ¹ H	Rendement (%)	Productivité
1	0.2 M	1	KOH [0.2 M]	100	EtOH	70	0	0	0
2	0.2 M	1	KOH [0.2 M]	150	EtOH	70	0	0	0
3	0.2 M	1	KOH [0.4 M]	200	EtOH	70	35	/	/
4	0.2 M	1	KOH [0.4 M]	250	EtOH	70	Décomposition	0	0
5	0.2 M	0.5	KOH [0.4 M]	200	EtOH	70	Décomposition	0	0
6	0.2 M	4	KOH [0.4 M]	250	EtOH	70	Décomposition	0	0
7	0.2 M	1	<i>t</i> -BuOK [0.4 M]	200	EtOH	70	72 ^a	ND	ND
8 ^b	0.2 M	1	<i>t</i> -BuOK [0.4 M]	200	THF	60	100	77%	5.1 mmol/h > 0.9 g/h
9	0.2 M	4	<i>t</i> -BuOK [0.4 M]	270	THF	60	Décomposition	0	0

^aPrésence de produits de dégradation. ^bTrans/cis ratio : 83/17

Annexe 1.4. Etape 4



Entrée	Température (°C)	Débit (mL/min)	[C ₁] M	Conversion (%) [rendement]
1	25	0.5	0.01 M	traces
2	35	0.5	0.01 M	53
3	35	0.1	0.01 M	94
4	50	0.5	0.01 M	100 [83]

Serment De Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Optimisation des étapes de synthèse de la carpanone à l'aide d'un réacteur en flux autonome

La synthèse en flux se distingue principalement de la synthèse en batch par le fait que la synthèse s'effectue dans des réacteurs tubulaires microfluidiques, dans lesquels les réactifs sont constamment mis en commun grâce à un système de pompes à l'entrée du réacteur. Au même moment, le produit est obtenu en sortie. Cette technologie confère alors plusieurs avantages, notamment celui de l'accélération des cinétiques de réaction par un transfert de masse et de chaleur optimisé. Combinée à un système automatisé avec analyse en ligne, la chimie en flux continu permet l'optimisation facilitée des réactions. Dans le cadre de ces travaux, la chimie en flux continu a été employée afin d'optimiser les étapes de synthèse d'une molécule naturelle, la carpanone. Le système se composait d'un réacteur en flux autonome relié soit à un système CLHP/UV soit à un spectromètre de RMN à bas champ, selon les caractéristiques de l'étape de synthèse. Un algorithme traitait les données analytiques acquises à chaque expérience afin de définir des nouvelles conditions opératoires de réaction jusqu'à l'obtention d'un optimum de rendement ou de productivité. Le rendement des quatre étapes de synthèse de la carpanone a ainsi été optimisé. La productivité de la deuxième étape a également été optimisée. Ces résultats ont été rendus possibles uniquement après transposition de la synthèse totale de la carpanone à un système intelligent et autonome de chimie en flux continu.

Mots-clés : chimie en flux continu, optimisation, RMN à bas champ, carpanone

Optimization of the synthesis steps of carpanone through the use of an autonomous flow reactor

Flow synthesis is mainly different from batch synthesis as the synthesis occurs in microfluidic tubular reactors, in which reactants are constantly pooled thanks to pump systems at the inlet of the reactor. At the same time, the product is obtained at the outlet. Then, this technology gives several advantages, such as the acceleration of reaction kinetics through optimized mass and heat transfers. Combined with an automatized system with an in-line analysis, continuous flow chemistry allows easier optimization of reactions. As part of this work, continuous flow chemistry has been employed in order to optimize the synthesis steps of a natural compound, carpanone. The system was composed of an autonomous flow reactor linked either to an HPLC/UV system or to a low-field NMR spectrometer, according to the characteristics of the chemical step. An algorithm processed analytical data acquired at each experiment so that new operational conditions of reaction were defined until reaching an optimum of yield or productivity. The yield of each four steps of the synthesis of carpanone has thus been optimized. The productivity of the second step has also been optimized. These results were exclusively enabled after the adaptation of the total synthesis of carpanone to an intelligent and autonomous system of continuous flow chemistry.

Keywords : continuous flow chemistry, optimization, low-field NMR, carpanone

