HAL
open science

La réaction phosphine imide en milieu CO2 supercritique

Alexandre Scondo

▶ **To cite this version:**

Alexandre Scondo. La réaction phosphine imide en milieu CO2 supercritique. Autre. Institut National Polytechnique de Lorraine, 2008. Français. NNT : 2008INPL077N . tel-01753003

HAL Id: tel-01753003

https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01753003v1

Submitted on 29 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

Institut National Polytechnique de Lorraine
École Nationale Supérieure des Industries Chimiques
Laboratoire de Thermodynamique des Milieux Polyphasés

THÈSE

Pour obtenir le grade de
DOCTEUR DE L'INPL
École doctorale : Sciences et Ingénierie des Ressources, Procédés, Produits et Environnement (RP2E)

Spécialité : Génie des Procédés et des Produits

Présentée et soutenue publiquement le 13 novembre 2008 par

Alexandre SCONDO

Ingénieur diplômé de l'École Nationale Supérieure des Industries Chimiques

La réaction phosphine imide en milieu CO_2 supercritique

Directeur de thèse : Pr. Danielle Barth
Co-directeur de thèse : Pr. Alain Marsura

JURY

Rapporteurs : Mr Jean-Stéphane CONDORET
Mr Patrice WOISEL

Examinateurs : Mme Danielle BARTH
Mr Georges GREVILLOT
Mr Alain MARSURA
Mr Michel PERRUT

LA RÉACTION PHOSPHINE IMIDE EN MILIEU CO_2 SUPERCRITIQUE

Dans l'objectif de proposer un procédé de substitution du phosgène dans la production des isocyanates et de leurs dérivés, nous avons consacré ce travail à l'étude de la réaction phosphine imide dans le CO_2 supercritique. Dans ce cadre, nous avons défini une réaction standard et nous avons étudié l'influence des paramètres opératoires sur la cinétique de cette réaction dans le CO_2 grâce à un réacteur haute pression de 100 ml. Les analyses des échantillons obtenus ont été réalisées par chromatographie en phase liquide. Ces observations nous ont permis de développer un modèle cinétique du premier ordre, et les résultats obtenus par ce modèle permettent une bonne prédiction de ceux observés dans un réacteur haute pression de 1l. Nous avons comparé les cinétiques obtenues dans le CO_2 avec celles observées dans la diméthylformamide. Nous avons aussi étudié l'influence du "pseudo-catalyseur" permettant l'obtention des isocyanates, et ce dans la diméthylformamide et dans le CO_2. Nous avons finalement pu réaliser la synthèse d'un composé d'intérêt pharmaceutique, qui augmente la biodisponibilité du Busulfan, dans le CO_2 en utilisant la réaction phosphine imide et suivre la cinétique de cette réaction.

PHOSPHINE IMIDE REACTION IN SUPERCRITICAL CARBON DIOXIDE

In the aim to propose a substitution process to the use of phosgene for the production of isocyanates and their derivatives, we devoted this work to the study of the phosphine imide reaction in supercritical CO_2. In this context, we have chosen a standard reaction and investigated the influence of operational parameters on the kinetic of this reaction in CO_2 using a high pressure 100 ml reactor. Analyses of the samples were performed using high performance liquid chromatography. These observations permits to develop a first order kinetic model, and we have compared the results obtained using this model with the observations we realized in a high pressure 1l reactor. We have compared the kinetics obtained in CO_2 with those observed in dimethylformamide. We have also studied in dimethylformamide and CO_2 the influence of the "catalyst" which permits to obtain isocyanates. We've finally performed the synthesis of a compound of pharmaceutical interest, which increase the bioavailability of Busulfan, in CO_2 using phosphine imide reaction and we have followed the kinetic of this reaction.

Mots clés : dioxyde de carbone, supercritique, cyclodextrine, réaction, cinétique, phosphine imide, triphénylphosphine, HPLC, complexation, modèle cinétique

Remerciements

Cette étude est issue d'une collaboration entre l'ADEME (Agence de l'Environnement et de la Maîtrise de l'Énergie) et la Région Lorraine.

Je tiens à remercier l'ADEME et la Région Lorraine pour leur support financier qui m'a été accordé pour réaliser ce travail de recherche. Ma reconnaissance s'adresse à Mr Eric Vésine et Mr Christophe Stavrakakis, ingénieurs ADEME qui ont assuré le suivi de ces travaux avec soin et rigueur.

Mes remerciements vont à Mr le Professeur Michel Dirand et M. le Professeur Roland Solimando, Directeurs du Laboratoire de Thermodynamique des Milieux Polyphasés, pour m'avoir accueilli dans leur laboratoire.

Avec beaucoup de respect, je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance et mes plus vifs remerciements à Mme Danielle Barth, Professeur à l'EEIGM et responsable de l'équipe Fluides Supercritiques, pour son encadrement. Sa disponibilité et ses conseils ont permis à cette thèse d'être menée à bien.

Je remercie chaleureusement Mr Alain Marsura, Professeur à la Faculté de Pharmacie de Nancy, pour son encadrement. Son énergie et sa créativité m'ont permis de mieux appréhender toute la potentialité de cette démarche.

Je tiens à remercier Mr Patrice Woisel, Professeur à Université des Sciences et Techniques de Lille, et Mr Jean-Stéphane Condoret, Professeur à l'École Nationale Supérieure des Ingénieurs en Arts Chimiques et Technologiques de Toulouse, d'avoir accepté de juger mon travail en tant que rapporteurs.

Je remercie Mr Michel Perrut, dont l'expérience des procédés sous pression m'a été précieuse, et pour avoir accepté de m'honorer par sa présence dans le jury.

Je tiens à remercier Mr Georges Grévillot pour ses conseils et pour avoir accepté de présider mon jury de thèse.

Sur le plan technique, je tiens à remercier Mr Hervé Simonaire pour sa disponibilité et sa sympathie. J'adresse un grand merci pour toute les personnes que j'ai côtoyées durant cette période : collègues, étudiants, stagiaires, agents pour leur sympathie et leur bonne humeur.

Introduction générale **2**
Chapitre 1 : Contexte législatif et étude bibliographique **11**
Introduction 16
1 Les composés organiques volatils 16
2 La production d'isocyanates 26
3 Les cyclodextrines 31
4 Les fluides supercritiques 42
5 Choix du CO_2 supercritique 46
Conclusion 51
Chapitre 2 : Matériel et méthodes **52**
1 Matériel 55
2 Méthodes 60
Chapitre 3 : Réactivité **66**
1 Réaction standard 70
2 Observation cellule une fenêtre 72
3 Vitesse de dissolution 72
4 Suivi cinétique 74
5 Influence de la température 80
6 Influence de la concentration initiale en réactifs 86
Conclusion 89
Chapitre 4 : Changement d'Echelle **90**
1 Objectif 94
2 Modifications apportées à l'installation existante 95
3 Caractérisation du réacteur 1L 101
4 Comparaison mesure/ modèle 112
Conclusion 116
Chapitre 5 : Extension de la Réaction **117**
1 Étude comparative de deux milieux réactionnels : DMF et $scCO_2$ 122
2 Influence des ultrasons 125
3 Étude du "pseudo-catalyseur" 129
4 Synthèse d'un composé d'intérêt thérapeutique dans le $scCO_2$ 136
Conclusion 148
Conclusion générale **149**
Références Bibliographiques **153**
Annexes **167**

Introduction générale

La protection de l'environnement au niveau industriel requiert à la fois une action curative, c'est-à-dire des traitements de dépollution des effluents, et une action préventive, qui se caractérise par la mise au point et l'utilisation de procédés propres. Il faut pouvoir détecter dès que possible des rejets anormaux, et pour cela avoir à disposition des moyens d'analyse et de contrôle. La qualité des produits destinés au consommateur final et principalement les traces de composés toxiques est un facteur qui s'ajoute à ces mesures de protection.

Les industries doivent aujourd'hui intégrer l'ensemble de ces contraintes dans l'organisation de leur production et de leur choix technologiques et économiques. Pour les aider dans leurs démarches, l'Agence de l'Environnement et de la Maîtrise de l'Énergie (ADEME), créée en 1990, peut leur apporter son expertise scientifique et technique, les aider au montage de projets et participer au financement de projets. Ses principaux domaines d'intervention sont : la maîtrise de l'énergie, la réduction des pollutions atmosphériques, le recyclage et la valorisation des déchets ménagers et industriels.

L'utilisation de solvants organiques est très répandue dans les industries chimiques, que ce soit pour la production de composés synthétisés à grand tonnage comme pour la production de composés très spécialisés dans le cadre des industries pharmaceutiques. Les émanations de solvants et leurs traces dans les produits finis sont des pollutions qui s'ajoutent à celle liés aux réactifs utilisés. Une amélioration d'un procédé par l'utilisation d'un réactif plus propre peut nécessiter un changement de solvant, et dans ce cadre, l'utilisation de fluides supercritiques, et particulièrement du CO_2, permet un réel progrès au niveau de la non-dangerosité des effluents tout comme de la neutralité des traces de solvants dans les produits finaux, tout en permettant de valoriser le CO_2 produit par d'autres procédés.

Ce travail de thèse porte sur l'étude de la réaction phosphine imide dans le CO_2 supercritique. Cette réaction, initialement développée dans des solvants organiques où elle utilise le CO_2 comme réactif, permet de substituer le phosgène dans les synthèses d'isocyanates et plus particulièrement dans le cadre de la fonctionnalisation de cyclodextrines. La démarche suivie repose sur différents aspects: l'étude d'une réaction standard dans le CO_2 supercritique, en cherchant à établir une relation entre les cinétiques chimiques observées et les conditions opératoires, puis un changement d'échelle de production, et enfin, l'élaboration d'un composé d'intérêt pharmaceutique dans le CO_2 supercritique.

Ce mémoire s'articule autour de cinq chapitres.

Le premier chapitre introduit les objectifs fixés par la réglementation en vigueur en termes d'exposition, de rejets et de traces de composés organiques volatils (COV) ainsi que ceux liés à l'utilisation de phosgène dans l'industrie. Des moyens de substitutions du phosgène sont présentés et une étude bibliographique concernant la réaction phosphine imide illustre son utilisation, principalement dans le cadre de modifications de cyclodextrines. Les propriétés et les utilisations de ces dernières, principalement dans le cadre pharmaceutique, sont aussi développées. Des généralités sur les fluides supercritiques permettent d'introduire leurs utilisations, celles utilisant le CO_2 supercritique sont développées et permettent de comprendre son intérêt comme solvant-réactif dans le cadre de la réaction phosphine imide.

Le second chapitre présente les composés utilisés dans cette étude ainsi que les dispositifs et principaux protocoles expérimentaux et la méthode d'analyse mise en œuvre pour caractériser les échantillons obtenus.

Le troisième chapitre permet d'introduire la réaction choisie comme standard et sa réactivité dans le CO_2 supercritique. Nous nous sommes attachés à déterminer le lien entre les paramètres opératoires et les cinétiques chimiques observées dans un réacteur de 100 ml qui sont présentées dans ce chapitre, aboutissant à un modèle cinétique.

Le quatrième chapitre du mémoire est consacré à la confrontation des résultats issus de ce modèle cinétique avec les cinétiques observées dans un réacteur de volume plus important de 1l. Les caractéristiques opératoires du réacteur d'1l utilisé sont comparées à celle du réacteur de 100 ml, la similitude de ces caractéristiques permettant d'envisager la comparaison des cinétiques observées.

Enfin, le cinquième et dernier chapitre de ce mémoire est une étude plus exploratoire. Nous y avons comparé les cinétiques obtenues dans le CO_2 supercritique avec celles obtenues dans un solvant organique, et nous avons déterminé l'influence des "pseudo-catalyseurs" utilisés dans cette réaction. Nous avons aussi réalisé la synthèse d'un composé d'intérêt pharmaceutique, qui était précédemment synthétisé en utilisant la réaction phosphine imide en milieu organique, dans le CO_2 supercritique .

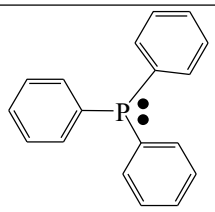
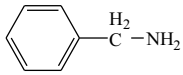
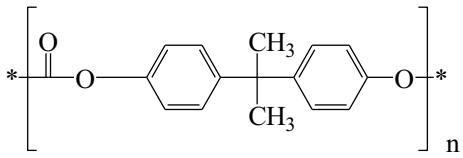
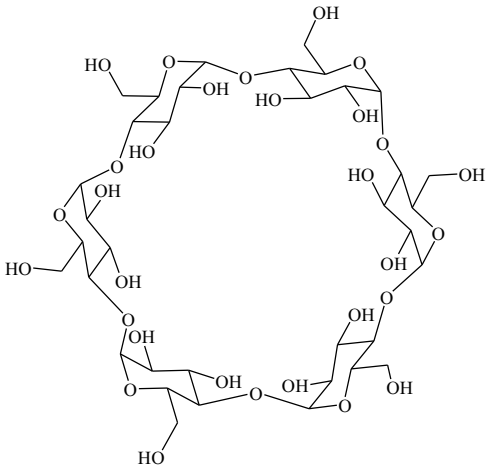
Liste des abréviations

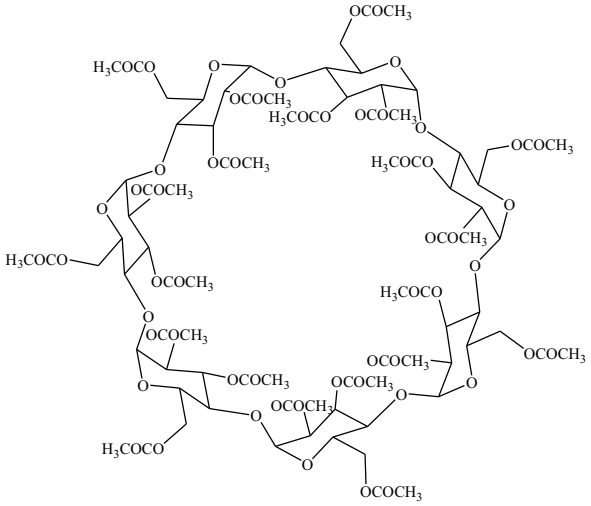
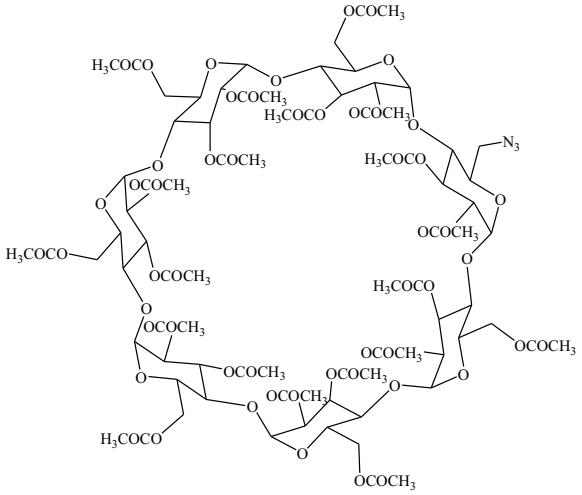
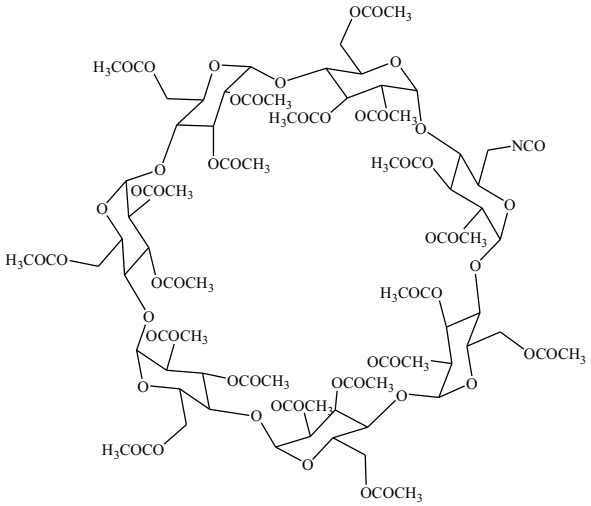
ACD	agents chimiques dangereux
ADEME	Agence de L'Environnement et de la Maîtrise de L'Énergie
BCS	Biopharmaceutics Classification System
BPF	bonnes pratiques de fabrication
COV	Composés Organiques Volatils
CITEPA	Centre Technique Interprofessionnel d'Études de la Pollution Atmosphérique
CyD	cyclodextrine
DDL	détecteur à diffusion de la lumière
DM-β-CyD	di-o-méthyl-β-cyclodextrine
DTS	Distribution des temps de séjour
FDA	Food and Drug Administration
HP-β -CyD	2-hydroxypropyl-β-cyclodextrine
HPLC	chromatographie haute performance en phase liquide
IATA	International Air Transport Association
IMDG	International Maritime Dangerous Goods
IMO	International Maritime Organization
kPa	kiloPascal
kt	kilotonnes
MDI	méthylène diisocyanate
ml	millilitre
MPa	mégaPascal
OCDE	Organisation de Coopération et de Développement Économiques
PGS	plan de gestion des solvants
PΦ3	triphénylphosphine
$scCO_2$	CO_2 supercritique
SME	schéma de maitrise des émissions
TDI	toluène diisocyanate
VLE	valeurs limites d'exposition

Liste des symboles

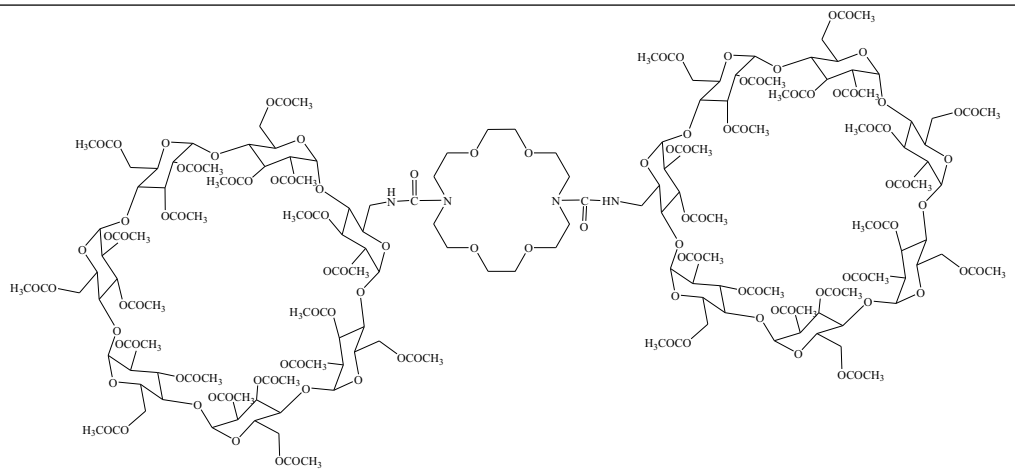
C	concentration
k	Constante cinétique
n	Nombre de moles
Pa	Pascal
P	Pression
Pc	Pression critique
Q	débit
ρ	Masse volumique
r	Vitesse de réaction
t	temps
T	température
Tc	Température critique
Teb	Température d'ébullition
ε	Constante diélectrique
φ	facteur acentrique
Xi	Concentration normée de l'espèce i

Liste des composés et formules

Nom	Formule
Triphénylphosphine	
Benzylamine	
Phosgène	
Polycarbonates	
α–cyclodextrine	

Nom	Formule
β- CyD peracétylée	
monoazido per-O-acétyl β-CyD : (2,3-di-o-acétyl-6-deoxy-6-azido)-hexakis-(2,3,6-tri-o-acétyl)-cyclomaltoheptaose	
Mono-isocyanate per-O-acétyl β-CyD: (2,3-di-o-acétyl-6-deoxy-6-isocyanato)-hexakis-(2,3,6-tri-o-acétyl)-cyclomaltoheptaose	

Nom	Formule
Mono-urée per-O-acétyl β-CyD [hexakis-(2,3,6-tri-o-acétyl)-2,3-di-o-acétyl-cyclomaltoheptaose-6-deoxy-6-uréido] benzylamine	
Diaza-éther couronne K22 1,4,10,13-tetraoxa-7,16-diazacyclo-octadecane	
Intermédiaire de production de SM3 158	

Nom	Formule
SM3 158 (1)	

CHAPITRE 1 : CONTEXTE LÉGISLATIF ET ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE

Introduction 16
1 Les composés organiques volatils 16
1.1 Définition 16
1.2 Sources anthropiques de COV 17
1.3 Impacts sur la santé 18
1.4 Exposition aux COV et réglementation 19
1.5 Réglementation 19
1.6 Limites en solvants résiduels dans les produits à usage pharmaceutique 21
1.7 Utilisations de COV dans l'industrie 24
2 La production d'isocyanates 26
2.1 Phosgène 26
2.2 Utilisation du phosgène dans l'industrie 26
2.3 Toxicité 27
2.4 Réglementation milieu professionnel 27
2.5 Moyens de substitution 28
2.6 Réaction "phosphine imide" : Tandem Staudinger-Aza-Wittig 29
3 Cyclodextrines 31
3.1 Historique 31
3.2 Propriétés et structure des cyclodextrines natives 33
3.3 Propriétés physico-chimiques 34
3.4 Propriétés des complexes d'inclusions 35
3.5 Utilisations thérapeutiques 36
3.5.1 Système de classification des produits biopharmaceutiques 36
3.5.2 Amélioration de la biodisponibilité de principes actifs peu hydrosolubles 38
L'itraconazole (63) 38
La cyclosporine A (63) 38
Un vecteur d'actifs nucléotidiques 39
4 Les fluides supercritiques 42
4.1 Description 42
4.2 Fluides supercritiques couramment employés 44

4.3 Avantages du dioxyde de carbone 45
4.4 Domaines d'applications du CO_2 45
Extraction de principes actifs de plantes.....45
Solvant de synthèse.....46
5 Choix du CO_2 supercritique.....46
1 Propriétés du CO_2 supercritique 46
2 Solubilité des cyclodextrines dans le CO_2 47
3 Influence des solutés sur le comportement du solvant 49
4 Suivi cinétique et comparaison avec des procédés traditionnels 50
Conclusion.....51

Liste des tableaux

Tableau 1-1 : Solvants de classe 1 dans les produits à usage pharmaceutiques (22) 22

Tableau 1-2 : Solvants de classe 3 devant être limités par les BPF ou par d'autres exigences de qualité dans les produits à usage pharmaceutiques (22) 22

Tableau 1-3 : Solvants de classe 2 dans les produits à usage pharmaceutiques (22) 23

Tableau 1-4 : Solvants pour lesquels les données toxicologiques font défaut (22) 24

Tableau 1-5 : Caractéristiques des cyclodextrines (113) 34

Tableau 1-6 : Le système BCS (62) 37

Tableau 1-7 : Propriétés physiques de gaz, liquides et fluides supercritiques 43

Tableau 1-8 : Propriétés physiques du CO_2 liquide, gazeux et supercritique (69) 47

Liste des équations

Équation 1-1 : Production d'isocyanate par le procédé au phosgène 26

Équation 1-2 : Principe du procédé Monsanto de fabrication des isocyanates sans phosgène 29

Équation 1-3 : Principe de la réaction phosphine imide 29

Équation 1-4 : Complexation dans une cyclodextrine 35

Équation 1-5 : Constante de complexation un hôte un invité 36

Liste des figures

Figure 1-1 : Schéma réactionnel de la réaction phosphine imide 30

Figure 1-2 : Structure de l'α-CD(a), la β-CD (b) et la γ-CD (c) et de l'unité répétitive constituant les cyclodextrines (d) (61) 33

Figure 1-3 : Représentation schématique de la forme d'une cyclodextrine et du positionnement.....34

Figure 1-4 : Complexe d'inclusion à un hôte et un invité (62).....35

Figure 1-5 : Effet de la formulation et de la complexation d'un principe actif avec une cyclodextrine (63) 37

Figure 1-6 : Mode d'inclusion supposé pour le complexe itraconazole/HP- β -CD 38

Figure 1-7 : Formule de la cyclosporine A 39

Figure 1-8 : Schéma d'un polymère de Davis (66).....40

Figure 1-9 : Représentation schématique d'un diagramme de phase 43

Figure 1-10 : Diagramme de phase du CO_2 47

Figure 1-11 : β-CyD péracétylée.....48

Figure 1-12 : Évolution de la solubilité de la β-CyD peracétylée en fonction de la pression à T=298K (ligne pleine) et à T=313K (ligne pointillée).....49

Figure 1-13 : Illustration théorique de cinétique.....51

Introduction

Cette étude se propose de valider l'utilisation du CO_2 en conditions supercritiques pour le développement de la réaction phosphine imide, réaction qui donne accès à la chimie des isocyanates et de leurs dérivés sans utiliser de phosgène. Elle se place ainsi dans un double objectif de qualité :

- Réduire les émissions de COV liées à l'utilisation de solvants
- Valider une technique de substitution du phosgène, réactif particulièrement toxique

La réaction phosphine imide a été utilisée principalement pour la fonctionnalisation de cyclodextrines, les modifications des cyclodextrines natives permettant d'adapter leurs propriétés aux besoins pharmaceutiques. Nous avons dans ce cadre étudié une réaction modèle dans le CO_2 supercritique ($scCO_2$) avant d'appliquer cette démarche à la synthèse d'un composé d'intérêt pharmaceutique précédemment synthétisé dans un solvant organique traditionnel.

1 Les Composés Organiques Volatils

Les composés organiques volatils (COV), sont des composés organiques pouvant facilement se trouver sous forme gazeuse dans l'atmosphère. Ils peuvent être d'origine naturelle (émis par les plantes et les bactéries) ou anthropique (raffinage, évaporations de solvants organiques,...).

Les COV sont des précurseurs, avec les oxydes d'azote, de l'ozone troposphérique (2) et posent ainsi des problèmes de santé. Ce sont de plus des gaz à effet de serre. Leur caractère volatil leur permet de se propager plus ou moins loin de leur lieu d'émission. Ils peuvent donc avoir des impacts indirects en plus de leurs effets directs.

1.1 Définition

L'Académie Française ne fournit pas une définition adaptée des termes "organique" et "volatil" (3), il faut donc se référer aux textes de lois en vigueur afin de définir ce qu'est un "composé organique volatil". Il y a ambiguïté dans la définition des COV selon leurs propriétés et l'origine de la loi.

En Europe, l'article 2 de la directive 1999/13/CE du conseil du 11 mars 1999 (4) définit les COV comme étant (paragraphe 17) :

« tout composé organique ayant une pression de vapeur de 0,01 kPa ou plus à une température de 293,15 K ou ayant une volatilité correspondante dans les conditions d'utilisation particulières […] »

et précise que le terme composé organique désigne (paragraphe 16):
« tout composé contenant au moins l'élément carbone et un ou plusieurs des éléments suivants : hydrogène, halogènes, oxygène, soufre, phosphore, silicium ou azote, à l'exception des oxydes de carbone et des carbonates et bicarbonates inorganiques ».

En France, c'est l'arrêté du 2 février 1998 (5), qui est la transcription en droit français de la directive européenne 1999, qui donne la définition suivante des COV (annexe III):
« tout composé organique, à l'exclusion du méthane, ayant une pression de vapeur de 0,01 kPa ou plus à une température de 293,15 K ou ayant une volatilité correspondante dans les conditions d'utilisation particulières »

L'Agence de l'environnement et de la maîtrise de l'énergie (ADEME) propose une définition plus descriptive des COV (6), portant sur leur composition et leurs effets :
" Les composés organiques volatils (ou COV) regroupent une multitude de substances qui peuvent être d'origine biogénique (origine naturelle) ou anthropogénique (origine humaine). Ils sont toujours composés de l'élément carbone et d'autres éléments tels que l'hydrogène, les halogènes, l'oxygène, le soufre… Leur volatilité leur confère l'aptitude de se propager plus ou moins loin de leur lieu d'émission, entraînant ainsi des impacts directs et indirects sur les animaux et la nature"
Cette définition des COV semble plus naturelle et c'est celle que nous adopterons dans la suite de cette étude.

1.2 Sources anthropiques de COV

Tous les procédés qui impliquent la manipulation et la production d'hydrocarbures émettent des COV, les industries pétrolières et chimiques sont donc les principaux émetteurs. Les solvants sont également sources d'émissions de COV (7).

Selon l'organisation de coopération et de développement économiques (OCDE), la provenance des COV varie selon l'industrialisation du pays et les moyens de transport utilisés (8). En 1985, l'Europe a rapporté que la nature des sources d'émissions de COV était selon l'ordre suivant : transport (42%), solvants industriels (18%), procédés chimiques (12%), déchets de l'agriculture (10%), solvants non-industriels (9%), combustion (5%) et de la chimie/pétrochimie (5%). Ainsi les grands procédés chimiques (solvants, procédés et pétrochimie) sont responsables de près de 44% des émissions de COV d'origines anthropiques.

Le centre technique interprofessionnel d'études de la pollution atmosphérique (CITEPA) a noté une forte diminution des COV dans l'air entre 1988 et 2004 (7). En effet, une baisse des émissions de 2500 kilotonnes (kt) à 1300 kt a été observée pour la France avec un objectif fixé par le protocole de Göteborg à 1100 kt en 2010 (9), cet objectif étant durci par la directive National Emissions Ceilings (10) à 1050 kt en 2010. Le secteur du transport routier a enregistré la plus forte baisse globale d'émission. Les nombreuses réglementations environnementales mises sur pied depuis les années 1990 jusqu'au protocole de Kyōto (1997) ont amené une pensée plus verte dans les industries automobiles et manufacturières en terme de pollution dégagée.

Les COV sont également une des causes de pollution intérieure, c'est-à-dire, la pollution de l'air à l'intérieur des bâtiments, lieux d'habitation, lieux publics et lieux de travail. Les sources sont alors généralement les peintures, colles et produits de traitement du bois par exemple dans le cas de locaux n'abritant pas d'activités utilisant de solvants.

1.3 Impacts sur la santé

Les COV peuvent provoquer des irritations de la peau et des muqueuses, comme des dermites de contact, des irritations des yeux et des voies respiratoires qui peuvent évoluer en bronchite chronique ou en asthme. Ils peuvent aussi provoquer des troubles cardiaques, digestifs, rénaux et hépatiques (11).

Ils sont aussi toxiques à plus long terme, certains par leur actions cancérogène et mutagène, et plus sournoisement par leur action de dépresseur du système nerveux central ce qui provoque troubles de la mémoire, insomnies, diminution des performances intellectuelles et troubles de la personnalité.

La nocivité des solvants organiques de type COV doit être indiquée sur leurs emballages par les phrases de risques définies dans l'arrêté du 20 avril 1994 (12) :

R40 : possibilités d'effets irréversibles

R45: peut causer le cancer

R46: peut causer des altérations génétiques héréditaires

R49: peut causer le cancer par inhalation

R60: peut altérer la fertilité

R61 : risque pendant la grossesse d'effets néfastes sur l'enfant

1.4 Exposition aux COV

On peut distinguer trois types d'exposition aux COV:

- Au travail, du fait de la manipulation de solvants ou dérivés de pétrole (effet direct : toxicité)
- A l'habitat, du fait des émanations de COV présents dans les biens de consommation et les décorations intérieures (effet direct : toxicité)
- A l'extérieur, par les traces liées aux émissions précédentes ou manipulation de solvant (effet indirect : pollution)

Les effets sur la santé se rencontrent particulièrement lors des expositions à de hautes concentrations, comme c'est le cas au travail principalement (13) ou lors de la manipulation de dérivés pétroliers, solvants et autres carburants.

1.5 Réglementation

Si les COV peuvent présenter des risques en milieu confiné pour la santé, ils peuvent aussi, une fois dispersés dans l'atmosphère contribuer à y perturber des équilibres chimiques en se dégradant. Ces perturbations peuvent avoir pour conséquence la formation ou l'accumulation dans l'environnement de composés nocifs pour les espèces animales et végétales (ex : formation d'ozone dans la basse atmosphère, accumulation de composés toxiques). Pour limiter ces impacts, les émissions de COV doivent être réduites ; c'est le but de la réglementation limitant les émissions de COV au niveau européen (14) et national (15).

A noter que ces textes viennent compléter ceux gérant les installations à risques comme la loi sur l'air et l'utilisation rationnelle de l'énergie de 1996 (16), qui rend obligatoire les moyens de surveillance de la qualité de l'air, d'informations, et impose des objectifs de qualité, des seuils d'alertes et valeur limites d'exposition (17). La circulaire de 2004 sur les installations classées (18) donne des objectifs d'émissions de COV et de réductions des émissions dans les domaines pétrochimiques et pharmaceutiques.

Dans le milieu professionnel, le texte de référence en droit français est l'arrêté du 2 février 1998 (5) relatif aux prélèvements et à la consommation d'eau ainsi qu'aux émissions atmosphériques de toute nature des installations classées. Il a été amendé suite à la directive européenne de 1999 (4) qui porte principalement sur la réduction des émissions de COV. Il en résulte la mise en place de 2 dispositifs:

Un plan de gestion des solvants (PGS), obligatoire si la consommation en solvant est supérieure à 1 tonne/an et à transmettre à l'inspection des installations classées si la consommation est supérieure à 30 tonnes/an.

Un schéma de maîrise des émissions (SME), qui est un alternative qui dispense l'installation concernée du respect des valeurs limites (sauf pour les COV classés en Annexe III et R40, R45, R46, R49, R60, R61), mais garantit que l'installation rejette un flux total annuel inférieur ou égal au flux qui serait rejeté en respectant les valeurs limites d'exposition (VLE).

Le décret du 6 mai 1998 fixe les valeurs limites d'émissions en fonction du flux gazeux canalisé (17) :

Pour les composés visés à l'Annexe III de l'arrêté (voir ANNEXES 1), pour un flux gazeux canalisé supérieur à 0,1kg/h, la VLE est de 20 mg/m^3

Pour les substances classées R45, R46, R49, R60, R61, les actions de substitution sont prioritaires. Pour un flux gazeux canalisé supérieur à 10 g/h, la VLE est de $2mg/m^3$

Pour les substances classées R40, pour un flux gazeux canalisé supérieur à 10 g/h, la VLE est de 20 mg/m^3.

A ces contraintes sur les émissions et les concentrations en COV dans les évacuations de gaz, il faut noter des contraintes supplémentaires spécifiques à certains produits. Ces contraintes législatives visent des produits utilisés dans la vie de tous les jours.

On notera ainsi que l'utilisation de solvant dans la chimie fine pharmaceutique est assujettie à l'article 30 25° de l'arrêté (5) qui fixe les valeurs limites d'émissions et la quantité d'émissions diffuses de solvants à 5% de la quantité de solvants utilisés. Les teneurs résiduelles en solvants dans les produits finaux seront détaillées en 1.1.7.

La fabrication du polystyrène expansé, utilisé comme isolant thermique (bâtiments, emballages alimentaires) et comme produit de calage pour le transport des objets fragiles, est régie par l'article 30 32° de l'arrêté (5) qui impose l'utilisation de matière première contenant moins de 4% de COV.

Il faut noter que cet arrêté (17) n'impose pas de contraintes chiffrées sur les émissions diffuses, mais indique uniquement que celles-ci doivent être fortement réduites (19).

Le secteur pétrochimique est régi par la circulaire du 29 mars 2004 (18) sur les installations classées qui définit des objectifs de réductions des émissions et la surveillance minimale à mettre en œuvre.

Les émissions de COV résultant du stockage de l'essence et de sa distribution des terminaux aux stations-service ont été réglementées dès 1994 en droit européen (20) et 1995 en droit français (21), ces lois ayant été modernisées et étendues respectivement en 1999 par la directive européenne COV 99/13 (4) et 2001 (22).

1.6 Limites en solvants résiduels dans les produits à usage pharmaceutique

L'exposition journalière admissible (EJA) est l'expression consacrée par la Pharmacopée Européenne (23) pour désigner la dose de solvants résiduels admissible du point de vue de l'usage pharmaceutique. Les solvants visés se divisent en 3 catégories:

- Classe 1 : solvants à éviter : Carcinogènes humains connus ou fortement suspectés, dangereux pour l'environnement
- Classe 2 : solvants dont l'utilisation est soumise à limitation : Carcinogènes animaux non génotoxiques ou éventuels agents causals d'autres effets toxiques irréversibles tels que la neurotoxicité ou la tératogénicité
- Classe 3 : solvants à faible potentiel toxique : solvants à faible potentiel toxique pour l'homme ; aucune limite relative à l'exposition n'est exigée. Les solvants de classe 3 présentent des EJA de 50 mg ou plus

Les limites concernant les traces résiduelles de solvants dans les produits à usage pharmaceutique sont établies par l'Agence européenne d'évaluation des produits pharmaceutiques (24). Ces limites sont présentées dans les Tableaux 1-1 ,1-2 et 1-3 pour les produits de classe 1, 2 et 3. Les solvants pour lesquels on ne dispose pas des données toxicologiques adéquates sont présentés dans le tableau 1-4.

Les quantités de solvants utilisées par les industries pharmaceutiques pour les synthèses sont des données très difficiles à estimer.

Solvant	Concentration maximale autorisée (ppm)	Risques
Benzène	2	Carcinogène
Tétrachlorure de carbone	4	Toxique et polluant
1,2-Dichloroéthane	5	Toxique
1,1-Dichloroéthène	8	Toxique
1,1,1-Trichloroéthane	1500	Polluant

Tableau 1-1 : Solvants de classe 1 dans les produits à usage pharmaceutiques (22)

Acide acétique	Heptane
Acétone	Acétate d'isobutyle
Anisole	Acétate d'isopropyle
1-Butanol	Acétate de méthyle
2-Butanol	3-Méthyl-1-butanol
Butyl-acétate	Méthyléthyl cétone
Tert-Butylméthyl éther	Méthylisobutyl cétone
Cumène	2-Méthyl-1-propanol
Diméthylsulfoxyde	Pentane
Éthanol	1-Pentanol
Acétate d'éthyle	1-Propanol
Éther d'éthyle	2-Propanol
Formate d'éthyle	Acétate de propyle
Acide formique	Tétrahydrofurane

Tableau 1-2 : Solvants de classe 3 devant être limités par les BPF ou par d'autres exigences de qualité dans les produits à usage pharmaceutiques (22)

Solvant	Concentration maximale autorisée (ppm)	Exposition journalière admissible (mg/jour)
Acétonitrile	410	1,4
Chlorobenzène	360	3,6
Chloroforme	60	0,6
Cyclohexane	3880	38,8
1,2-Dichloroéthène	1870	18,7
Dichlorométhane	600	6
1,2-Diméthoxyéthane	100	1
N,N-diméthylacétamide	1090	10,9
N,N-diméthylformamide	880	8,8
1,4-Dioxane	380	3,8
2-Ethoxyéthanol	160	1,6
Éthylène glycol	620	6,2
Formamide	220	2,2
Hexane	290	2,9
Méthanol	3000	30
2-Méthoxyéthanol	50	0,5
Méthylbutylcétone	50	0,5
Méthylcyclohexane	1180	11,8
N-Méthylpyrrolidone	4840	48,4
Nitrométhane	50	0,5
Pyridine	200	2
Sulfolane	160	1,6
Tétraline	100	1
Toluène	890	8,9
1,1,2-Trichloroéthène	80	0,8
Xylène	2170	21,7

Tableau 1-3 : Solvants de classe 2 dans les produits à usage pharmaceutiques (22)

1,1-Diéthoxypropane	Méthylisopropyl cétone
1,1-Diméthoxyméthane	Méthyltétrahydrofurane
2,2-Diméthoxypropane	Éther de pétrole
Isooctane	Acide trichloracétique
Isopropyl éther	Acide trifluoroacétique

Tableau 1-4 : Solvants pour lesquels les données toxicologiques font défaut (22)

On voit ainsi que la présence de solvants résiduels dans les composés thérapeutiques est fortement encadrée, et que le choix d'un solvant dans la synthèse de ces composés doit être réalisé en assimilant cette contrainte particulière.

1.8 Utilisations de COV dans l'industrie

Dans l'industrie c'est surtout en tant que solvants qu'on rencontre les COV et dans de moindres mesures en tant que plastifiants et composés aminés et soufrés (amines, mercaptans,…).

Les solvants couramment utilisés (11) sont :

- De la famille des hydrocarbures aliphatiques (white spirit, cyclohexane,…)
- De la famille des hydrocarbures aromatiques (benzène, styrène, toluène,…)
- Alcools (éthanol, isopropanol,…)
- Cétones (acétone, MEC,…)
- Esters (acétate d'éthyle, d'isopropyle,…)
- Solvants halogénés (chloroéthane, trichloréthylène,…)

Les principaux secteurs industriels (hors pétrochimie et fabrication de polymères) utilisant ces solvants sont :

- Imprimerie
- Préparation de surface
- Enduction
- Revêtement de surface
- Application d'adhésifs
- Fabrication de peinture, encres, …
- Fabrication à base de caoutchouc

La réglementation et la demande de notre société pour une chimie "plus propre", obligent à diminuer les quantités de COV rejetés dans l'atmosphère ou présents dans les produits que nous utilisons au quotidien. Ces réductions peuvent passer par une diminution des quantités de COV consommés par l'industrie suite à une optimisation ou une intensification des procédés. Elles peuvent aussi passer par une solution de remplacement des COV par des solvants "propres". C'est la substitution des solvants polluants par des solvants propres qui est préconisée par l'ADEME.

Mais il ne faut pas oublier que les solvants ne servent que de vecteurs à des composés chimiques, et que ces composés peuvent présenter une toxicité très supérieure à celle du solvant qui les dissolvent. La réduction des émissions de COV doit donc s'accompagner d'une démarche plus globale sur le procédé et s'intéresser à la chimie des processus mis en œuvre.

Nous allons ainsi nous intéresser à la production d'une famille de composés servant d'intermédiaire réactionnels très utilisés dans l'industrie, les isocyanates et dont les dérivés se retrouvent dans beaucoup de produits du quotidien.

2 La production d'isocyanates

Les isocyanates servent principalement à la fabrication d'urées, qui ont une champ d'application très large allant des colorants pour fibre textiles (25), des produits phytosanitaires (26) aux composés pharmaceutiques (27), le principal consommateur d'isocyanate étant la production de polyuréthanes (CD, verres de lunettes, …). La production des fonctions isocyanates est basée principalement sur l'utilisation du phosgène comme réactif (28).

2.1 Phosgène

A température ambiante, le phosgène, $COCl_2$, est un gaz incolore ou légèrement jaunâtre, plus lourd que l'air (densité de 3,4 par rapport à l'air). Son odeur, mal identifiable à faible concentration (foin coupé, pomme pourrie,…) est détectable à partir de 0,5 à 1 ppm. Sa température d'ébullition à la pression atmosphérique est de 8°C. Dans les conditions ambiantes, c'est un produit stable. Il peut réagir vivement avec de nombreux produits dont les oxydants forts, l'ammoniac, les amines primaires et l'aluminium. En présence d'eau, il attaque de nombreux métaux avec formation d'hydrogène.

2.2 Utilisations du phosgène dans l'industrie

Le phosgène est utilisé en synthèse organique pour la fabrication de divers produits et notamment (29):

-fabrication des isocyanates, principalement le toluène diisocyanate (TDI) et le méthylène diphényle di-isocyanate (MDI) (30) suivant la réaction présentée dans l'Équation 1-1.

$$R\text{-}NH_2 + COCl_2 \rightarrow R\text{-}NCO + 2\ HCl$$

Équation 1-1 : Production d'isocyanate par le procédé au phosgène

-fabrication des polyuréthanes et d'autres polymères, des carbonates, des chloroformiates

-agent de chloration

-fabrication de colorants, produits pharmaceutiques, herbicides, insecticides.

Il est bien entendu difficile d'obtenir des chiffres précis concernant la production et la consommation de phosgène dans l'industrie. On peut estimer la consommation mondiale annuelle à 3 millions de tonnes (31), et la consommation française à 300 000 tonnes de phosgène, Rhodia étant le principal consommateur français avec son usine de Pont-de-Claix.

Il faut noter que le phosgène est aussi utilisé en laboratoire de recherches pour certaines synthèses faisant intervenir des isocyanates comme intermédiaires (28).

2.3 Toxicité

Le phosgène est un composé toxique, qui pénètre dans l'organisme par inhalation et réagit dans les alvéoles pulmonaires avec les groupements $–NH_2$, -SH et –OH, présents sur les protéines, ce qui modifie le métabolisme et crée des lésions de la barrière air-sang (32). Il est hydrolysé en chlorure d'hydrogène et dioxyde de carbone qui sont éliminés respectivement par les reins et les poumons. Il présente une forte toxicité aigue, principalement pour les voies respiratoires où il provoque la formation d'œdèmes pulmonaires. Sa toxicité chronique due aux expositions diffuses est cependant sujette à discussion, une étude de Polednak (33) ne montrant pas de différences statistiques entre ouvriers exposés au phosgène et groupe témoin, une autre montrant l'apparition d'emphysème chez 4 ouvriers sur 5 (34).

Il apparait que toute exposition au phosgène présente des risques évidents pour la santé. Les expositions au phosgène sont quasi-exclusivement liées à son utilisation dans le milieu professionnel. De ce fait, l'utilisation de phosgène dans l'industrie est soumise à une réglementation particulière.

2.4 Réglementation milieu professionnel

L'utilisation du phosgène est soumise aux règles générales de prévention des risques chimiques définies dans les articles R.231-54 à R.231-54-17 du Code du Travail amendé en 2003 sur les Agents Chimiques Dangereux (ACD) (35). La gestion des risques d'exposition a été mise à jour par la circulaire DRT du 24 mai 2006 (36); celle-ci impose qu'une requalification des appareillages pouvant contenir du phosgène doit intervenir tous les 3 ans (37).

Les valeurs limites d'exposition professionnelle sont de 0,02ppm soit 0,08mg/m^3 pour des expositions de huit heures et de 0,1ppm soit 0,4 mg/m^3 pour les expositions ponctuelles de courte durée (38) (39). De plus, du fait de sa toxicité particulièrement élevée, les personnes manipulant du phosgène doivent subir une surveillance médicale particulièrement importante (arrêté du 11 juillet 1977 (40)) et le phosgène ne peut pas être légalement manipulé par des salariés sous contrat de travail à durée déterminée ou des salariés des entreprises de travail temporaire (arrêté du 8 octobre 1990 (41)).

Les mesures de protection de la population comme l'information et la prévention sont définies dans le Code de la santé publique (42). Les mesures de protection de l'environnement sont celles applicables pour les installations classées pour la protection de l'environnement (29) concernant les rejets atmosphériques.

Le transport terrestre, maritime et aérien du phosgène est soumis à des lois internationales portant principalement sur l'affichage des codes UN de produits (1076 dans le cas du phosgène). Il est ainsi classé dans les composés de classe 2.3 : Gaz toxiques et 8 : Matières corrosives.

Le phosgène est donc un réactif important pour les synthèses de produits intermédiaires dérivés d'isocyanates, que ce soit pour la chimie fine ou pharmaceutique comme pour les procédés à grand tonnage. Du fait de sa toxicité, des contraintes législatives liées à son utilisation et de son utilité indéniable dans l'industrie, des recherches portant sur des moyens de substitutions ont été développées.

2.5 Moyens de substitution

Parmi les moyens de substitution du phosgène, on peut noter les réactifs suivants (43) :

- Les réactifs symétriques, ils contiennent deux groupes réactifs identiques. La première substitution a une cinétique rapide tandis que la seconde menant à l'urée symétrique est beaucoup plus lente nécessitant des temps de réaction plus long. Le triphosgène [bis(trichlorométhyl)carbonate] en est un bon exemple car c'est un solide cristallin à température ambiante et pression atmosphérique qui peut être manipulé sans précaution particulière.

- Les réactifs asymétriques, ils possèdent deux groupes réactifs différents attachés sur le carbonyle. Il devient alors possible de contrôler le taux de déplacement de chacun des deux groupes en les choisissant judicieusement. Les trihaloacétylchlorides représentent une des classes de réactifs asymétriques qui sont disponibles à des prix raisonnables.

- L'utilisation du monoxyde de carbone (CO), bien que ce soit un gaz toxique, est largement répandue. Ceci est du notamment à sa disponibilité à faible coût et à sa réactivité facilement contrôlée. La réaction se fait en présence de catalyseur type Sélénium qui réagit avec le CO et l'amine donnant ainsi un ammonium carbamosélénoate qui sera converti en urée par action de l'oxygène moléculaire (O_2) .Ce type de réaction est caractérisée par de bons rendements et une bonne sélectivité.

Les principaux moyens de substitution du phosgène sont le diphosgène et le triphosgène qui sont respectivement liquide et solids aux conditions ambiantes. Des sociétés comme Upchem (44) sont d'ailleurs basées sur la synthèse de dérivées d'isocyanates sans utilisation de phosgène.

La société Monsanto a développé un brevet utilisant le CO_2 comme réactif (45), cette réaction, utilisant un agent déshydratant afin de rendre possible la réaction présentée en Équation 1-2, produit une molécule d'eau par molécule d'isocyanate produite.

$$R\text{-}NH_2 + CO_2 \rightarrow R\text{-}NCO + H_2O$$

Équation 1-2 : Principe du procédé Monsanto de fabrication des isocyanates sans phosgène

Le déshydratant utilisé n'est pas explicité.

2.6 Réaction "phosphine imide" : Tandem Staudinger-Aza-Wittig

L'alternative développée depuis 1996 par Marsura *et al*. (46) et choisie dans cette étude est la réaction phosphine imide décrite par l'équation 1-3. Cette réaction permet de greffer un ou plusieurs groupements isocyanates sur un "substrat", ces groupements pouvant réagir en "one-pot", c'est à dire sans purification intermédiaire.

$$R - N_3 \ + \ P\varphi_3 + CO_2 \xrightarrow{DMF} R - NCO \ + \ N_2 \ + \ OP\varphi_3$$

azide + triphénylphosphine → isocyanate

Équation 1-3 : Principe de la réaction phosphine imide

La triphénylphosphine ($P\varphi_3$), quand elle est greffée sur polymère est un produit facile à séparer et facile à recycler (47) et les recherches conduites par Monflier et al (48) laissent à penser que de nouvelles phosphines ou phosphites pourraient remplacer la triphénylphosphine. Ce procédé a l'avantage d'être propre par rapport aux procédés cités précédemment. L'avantage de cette méthode "one-pot" (c'est à dire sans purification intermédiaire) est qu'elle ne nécessite pas d'isoler l'intermédiaire isocyanate toxique. Cette réaction est traditionnellement réalisée en utilisant comme solvant la diméthylformamide (DMF), solvant organique toxique couramment utilisé en chimie de synthèse.

Le schéma réactionnel complet de cette réaction est connu et la figure 1-1 montre la consommation de CO_2 et la production de N_2. La première partie de la réaction correspond à une réaction de Staudinger, l'attaque du CO_2 sur la phosphine imide ainsi formée permettant l'obtention d'une bétaïne azotée selon la réaction de Wittig. De ce fait, cette réaction permet de réintégrer du CO_2 dans la chaine organique.

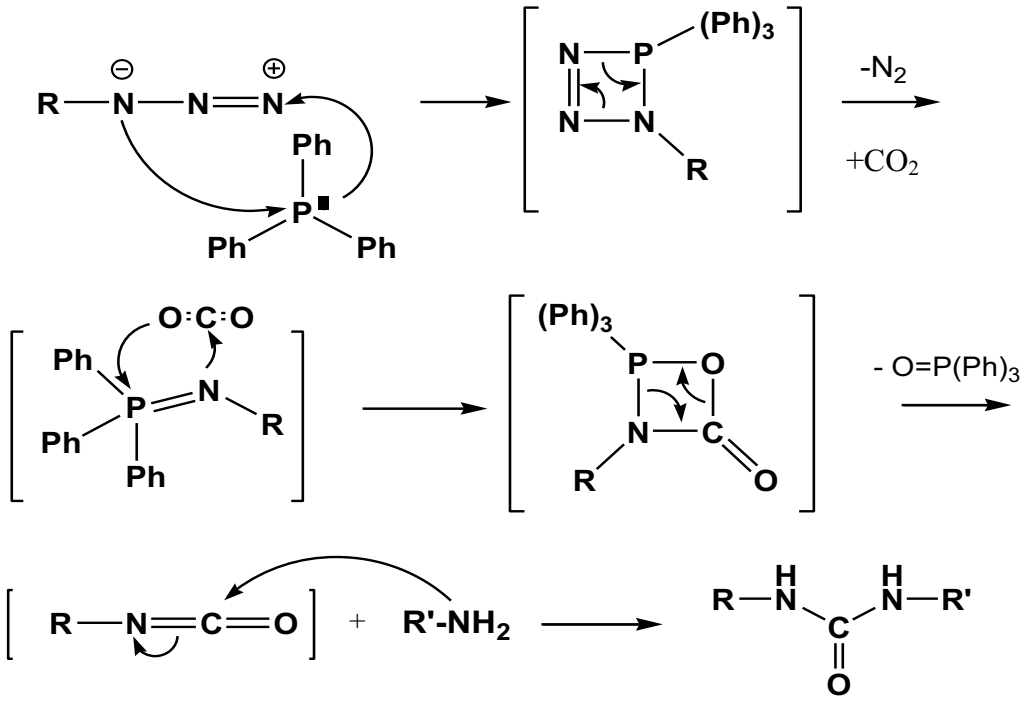


Figure 1-1 : Schéma réactionnel de la réaction phosphine imide

Cette réaction a ainsi été étendue à l'utilisation d'amines en tant que réactif en remplacement des azides (49). De plus, cette réaction a été appliquée avec succès à un large panel de structures cyclodextrinyles et oligosaccharidyles comme des isothiocyanates, isocyanates, carbodiimides, thiourées et fonctions urées en utilisant du CO_2 ou du CS_2 comme réactif (50) (51) (52), en montrant a chaque fois une très bonne sélectivité qui permets de considérer que cette réaction ne crée pas de sous-produits. Cependant, si le mécanisme de cette réaction a été rapidement démontré (53), aucune étude cinétique n'a encore été réalisée, que ce soit en solvant organique ou dans le $scCO_2$.

3 Cyclodextrines

3.1 Historique

De 1891 aux années 1930

Les cyclodextrines sont des produits naturels qui sont synthétisés par des bactéries du type Bacillus amylobacter (probablement un mélange de cette bactérie et de Bacillus macerans). Leur première description date de 1891 et fut effectuée par Villiers (54) qui les avait obtenues à partir d'un digestat d'amidon.

Avec un kilogramme d'amidon, il obtint trois grammes d'un produit qu'il appela en premier lieu cellulosine et dont il détermina la composition comme étant $(C_6H_{10}O_5)_{2,3}H_2O$. Déjà à cette époque, Villiers détermina deux formes cristallines de "sa" cellulosine, probablement déjà les α- et β-CDs.

Douze ans plus tard, c'est Schardinger qui trouve que des bactéries qu'il suspectait d'être responsables d'intoxication alimentaire (car résistantes à la cuisson) forme des substances cristallines semblables à la cellulosine de Villiers. Il isola ces bactéries et les nomma Bacillus macerans, et montra que 25-30% de l'amidon pouvait être transformé en dextrines cristallines.

Il put différencier les α- et β-dextrines par une réaction à l'iode où l' α -dextrine se colore en bleue quand elle est humide et en gris-vert quand elle est sèche tandis que la β -dextrine se colore en rouge-brun quelque soit son état, sec ou humide.

Dans les années suivant la dernière publication de Schardinger (55), ce fut Pringsheim (56) qui joua le premier rôle dans la recherche mais faute de rigueur dans la pureté de ses échantillons et de ses méthodes non adaptées, ses résultats sont peu exploitables. On lui doit tout de même la découverte que les dextrines et leurs acétates ont une grande tendance à former des complexes avec divers composés organiques.

Années 1930 à 1970

Dans les années 1930, le groupe de travail de Freundenberg, appuyé sur leurs travaux et ceux de Karrer et Miekeley (57), notamment, est arrivé à la conclusion que les "dextrines de Schardinger" sont formées d'unités de maltose et contiennent uniquement des liaisons α-1,4-glucosidiques. Ces conclusions découlent d'études portant sur des hydrolyses enzymatiques et chimiques. La première revue sur les cyclodextrines fut publiée en 1957 par French (58), suivie en 1965 par Thomas et Stewart (59). Cette première revue, bien qu'excellente, comporte une désinformation sur la toxicité

des cyclodextrines. En effet, selon Thomas et French, les rats auraient refusé de manger de la nourriture contenant, selon leurs dires, des cyclodextrines hautement purifiées. C'est sur ce dernier point qu'est le litige car rien n'indique dans ces publications le niveau de pureté des produits utilisés, ni même le nombre de rats traités, pas plus que l'existence d'un lot témoin. Enfin d'autres investigations, menées depuis, n'ont rien redémontré de semblable. Les cyclodextrines utilisées dans l'étude ci-dessus contenaient probablement des traces de solvants que les rats ont sentis étant donné leur organe olfactif très développé. A la fin des années 60, les méthodes pour produire des cyclodextrines, leurs structures, leurs propriétés physiques et chimiques ainsi que leurs aptitudes à former des complexes ont été découvertes. Les conclusions disponibles à cette époque peuvent se résumer en trois points principaux:

- Les cyclodextrines sont des molécules d'intérêt, prometteuses, nécessitant des études plus approfondies, notamment en raison de leurs applications industrielles.
- Ce sont des substances coûteuses lorsqu'elles ont été modifiées donc disponibles en faible quantité comme des produits de la chimie fine.
- Ces produits apparaissent comme toxiques, leur utilisation pour l'Homme reste une question en suspens à la fin des années 60.

Des années 1970 à nos jours

La présumée toxicité des cyclodextrines restait la majeure entrave à leur développement mais il a été démontré, à cette époque, que ce sont les impuretés pouvant se complexer avec elles, qui sont responsables de leur caractère délétère. Il s'en suit une explosion du nombre de publications sur le sujet qui conduit en 1981 au premier symposium sur le sujet.

Un autre indicateur de cette formidable croissance est l'évolution du coût des cyclodextrines: alors que dans les années 70 le prix était de 2000 dollars le kilogramme et que c'était des produits rares de la chimie fine ; leur cours est actuellement de quelques dollars le kilogramme. Elles sont désormais produites par une demi-douzaine d'entreprises pour une production mondiale annuelle de plus de 1000 tonnes.

Il est important de noter que la qualité requise pour les expériences réalisées dans cette étude est de niveau analytique soit des cyclodextrines pures à 99%. Dans ce cas le prix est de 60 euros les 25 grammes (60) en Europe.

3.2 Propriétés et structure des cyclodextrines natives

Les cyclodextrines se présentent sous forme de cristaux non hygroscopiques mais qui forment des espèces stables d'hydrates, c'est à dire que l'on va les trouver sous la forme CyD,nH_2O. Ces molécules d'eau contribuent à la forme cristalline des cyclodextrines. Ce sont des oligomères cycliques d'α-glucopyranose liés en (1-4). Il en existe trois types principaux que sont l'α-CyD, la β-CyD et la γ-CyD, présentées dans la Figure 1-2, qui contiennent respectivement 6, 7 et 8 unités glucosidiques.

Elles ont une forme conique tronquée avec une cavité hydrophobe à l'intérieur et une surface extérieure plutôt hydrophile dues à des fonctions hydroxyles libres (forme globale d'un "doughnut"). Une représentation schématique est fournie à la Figure 1-3.

On peut noter l'existence d'autres cyclodextrines (δ-CyD, ε-CyD, etc.) mais, bien qu'observée dès les années 50, il n'est pas encore bien établi de combien d'unités elles sont formées ni même de quelles unités exactement elles sont formées.

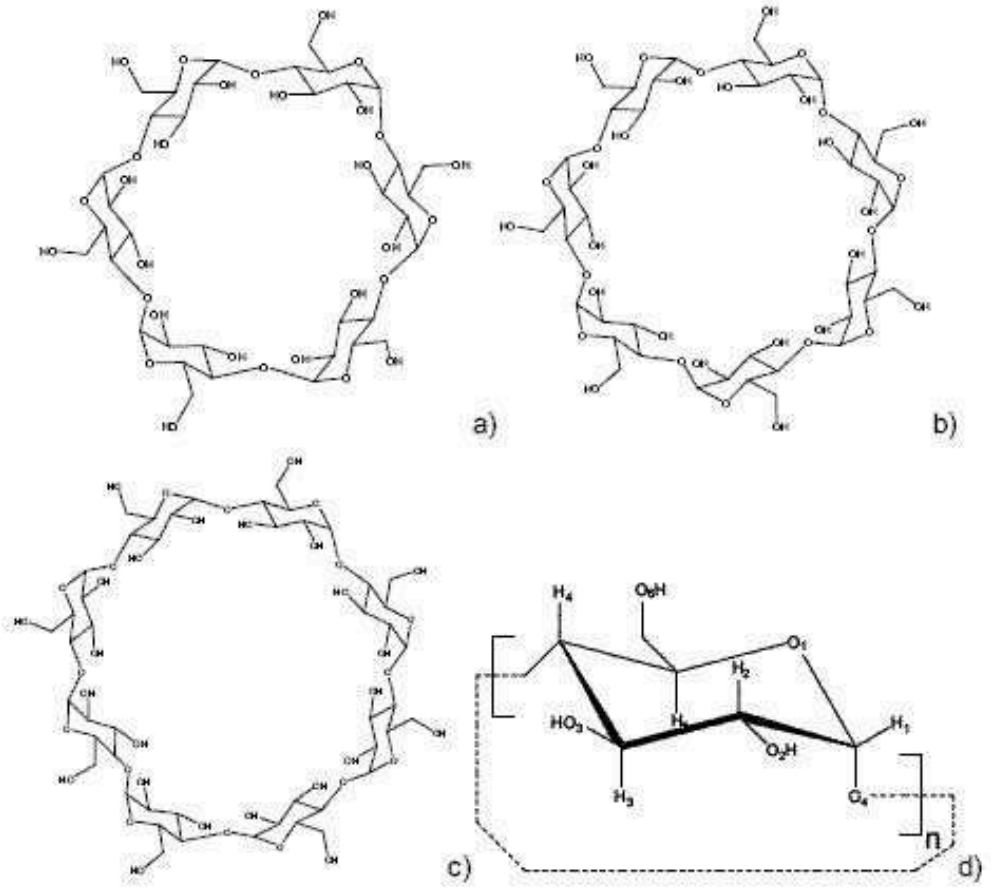


Figure 1-2 : Structure de l'α-CyD(a), la β-CyD (b) et la γ-CyD (c) et de l'unité répétitive constituant les cyclodextrines (d) (61)

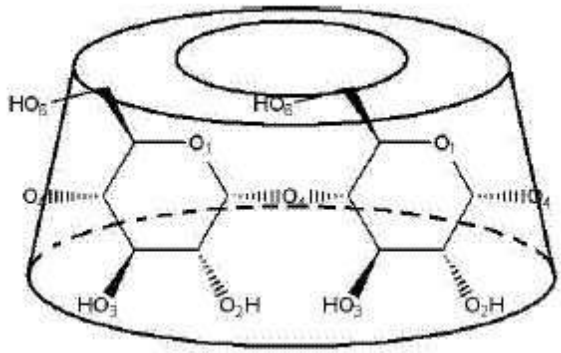


Figure 1-3 : Représentation schématique de la forme d'une cyclodextrine et du positionnement des différentes fonctions (61)

Il y a formation de liaisons hydrogènes entre un hydroxyle en C2 d'une unité glucopyranosique et un hydroxyle en C3 de l'unité adjacente. Ces liaisons confèrent une grande rigidité au cycle.

Les principales caractéristiques des cyclodextrines sont rappelées dans le tableau 1-5.

	α-CyD	β-CyD	γ–CyD
Nombre d'unités d' α–glucopyranose	6	7	8
Nombre d'hydroxyles	18	21	24
Masse moléculaire (g/mol)	972	1135	1297
Solubilité dans l'eau (g/l)	145	18,5	232
Diamètre de la cavité (nm)	47-53	60-65	75-83
Volume approximatif de la cavité (nm^3)	0,174	0,262	0,427

Tableau 1-5 : Caractéristiques des cyclodextrines (61)

3.3 Propriétés physico-chimiques

Les cyclodextrines possèdent des électrons non liants dus au pont glycosidique (à oxygène) qui sont dirigés vers l'intérieur de la cavité. Ceci produit une grande densité d'électrons et leurs confèrent un caractère type base de Lewis. La plus forte solubilité des α-CyD et γ–CyD par rapport à la β-CD s'explique par des liaisons hydrogène moins fortes dans les deux premières donc une plus grande souplesse du cycle. En effet, il y a une grande rigidité de la β-CyD car il existe une ceinture intramoléculaire de liaisons hydrogènes. En outre, elles possèdent des propriétés de complexation sur lesquelles nous reviendrons pour leur utilisation en pharmacie, ceci étant développé ci-après.

3.4 Propriétés des complexes d'inclusions

Les applications des cyclodextrines viennent du fait de leur cavité qui peut accueillir un hôte. Lorsqu'elles sont en solution, leur cavité étant apolaire, les molécules d'eau se trouvent chassées et des molécules apolaires, qui sont par nature peu solubles dans l'eau, peuvent venir se loger dans la cavité. La surface externe de la cyclodextrine (et donc du complexe), reste polaire ce qui lui confère une bonne solubilité dans l'eau. La plupart des médicaments étant des molécules organiques de faible polarité, on comprend alors l'utilisation potentielle de ces composés comme vecteur de médicaments.

Il existe plusieurs ratio (allant de un à trois) pour l'inclusion de molécules dans la cavité acceptatrice des cyclodextrines mais le ratio le plus fréquemment rencontré est de un hôte pour un invité. Il est possible de rencontrer, pour des molécules de taille suffisamment importante, plusieurs cyclodextrines pour une seule molécule invitée (Figure 1-4).

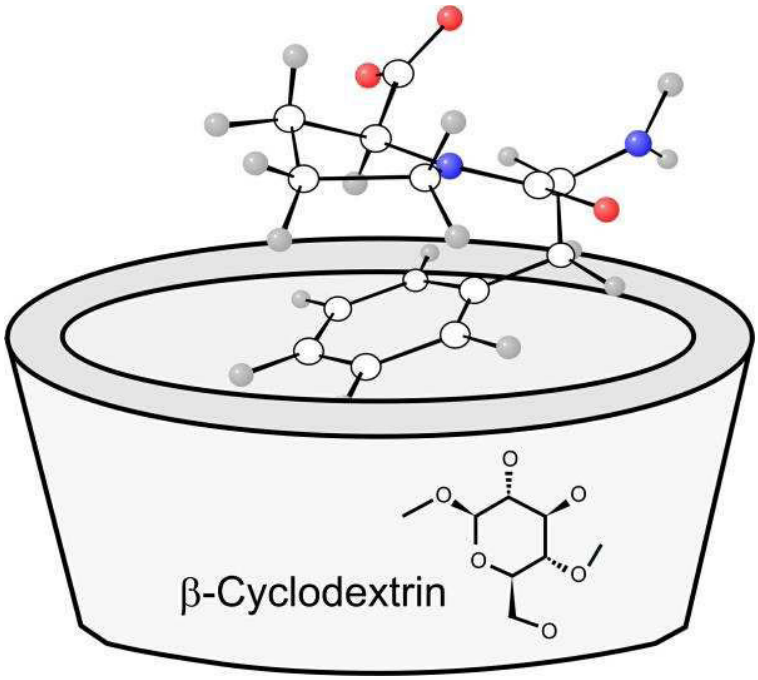


Figure 1-4 : Complexe d'inclusion à un hôte et un invité (62)

Dans le cas évoqué précédemment d'un équilibre (Equation 1-4) s'établissant entre espèces libres (un hôte et un invité) et espèces complexées, l'équilibre sera décrit par la constante d'équilibre $K_{équilibre}$ (Équation 1-5), dont la valeur augmente avec la stabilité du complexe formé.

$$\text{Hôte}_{\text{soluble}} + \text{Invité}_{\text{insoluble}} \leftrightarrow \text{Complexe}_{\text{soluble}}$$

Équation 1-4 : Complexation dans une cyclodextrine

$$K_{\text{équilibre 1:1}} = \frac{[\text{Complexe}]}{[\text{Hôte}] * [\text{Invité}]}$$

Équation 1-5 : Constante de complexation un hôte un invité

Le nombre optimal d'unités de glucose pour obtenir cette complexation est de sept, ce qui correspond à la β-CyD. Un nombre inférieur réduit la taille par encombrement stérique et un nombre supérieur conduit au collapsus de la cavité interne.

Il faut noter que dans le cadre d'utilisation avec des composés pharmaceutique, on ne cherche pas à former un complexe trop stable, la valeur de la constante de K passant par une plage optimum (1).

3.5 Utilisations thérapeutiques

3.5.1 Système de classification des produits biopharmaceutiques

Depuis quelques années la Food and Drug Administration (FDA) a mis en place un système de classification des principes actifs (63), le BCS (Biopharmaceutics Classification System). Ce système, prévu initialement pour les médicaments pris par voie orale, permet de classer les principes actifs en fonction de leur solubilité aqueuse et de leur capacité à traverser les membranes biologiques. On obtient ainsi quatre classes majeures de molécules numérotées de un à quatre qui sont rappelées dans le tableau 1-6. La perméation indique la capacité à traverser les membranes biologiques et la solubilité indique la capacité à être dissous dans de l'eau.

Bien que cette classification ait été élaborée pour des formes solides, elle connaît des équivalents pour les autres voies d'administration. Ainsi, une molécule classée en classe I pour la voie orale pourra être de classe II par voie nasale (ce qui est le cas du diazépam par exemple).

Les cyclodextrines, de par leurs structures avec une cavité hydrophobe et une surface externe hydrophile, permettent à une molécule de classe II ou de classe IV de "devenir" une molécule de classe I. Une illustration en est fournie en figure 1-5.

Classe I	Classe II
Hautement soluble Forte perméation	Faiblement soluble Forte perméation
Classe III	Classe IV
Hautement soluble Faible perméation	Faiblement soluble Faible perméation

Tableau 1-6 : Le système BCS (63)

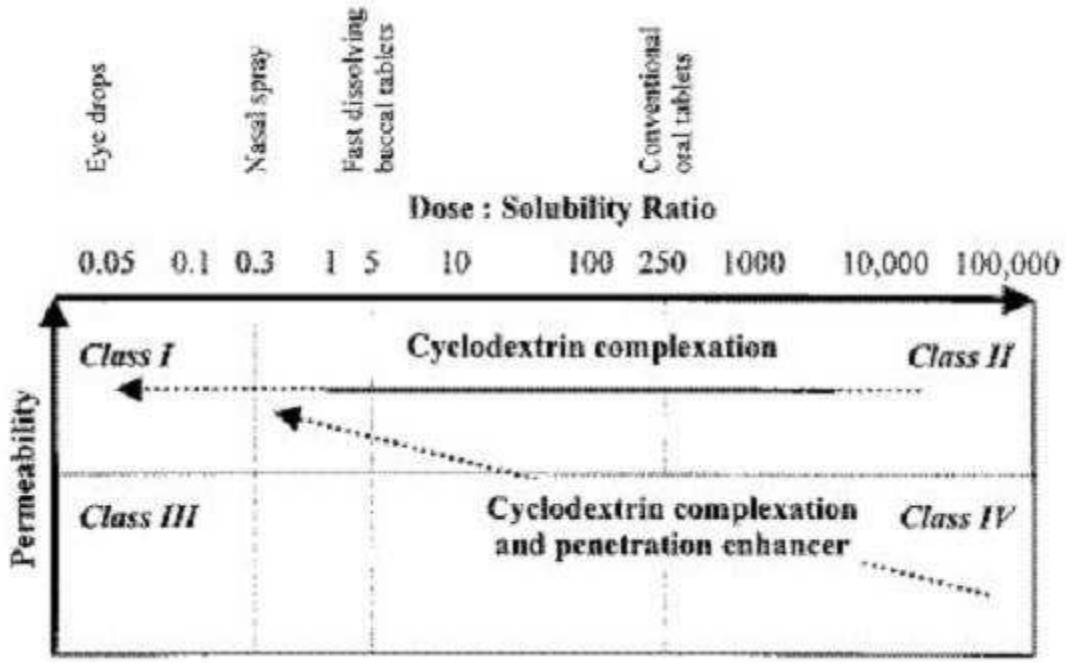


Figure 1-5 : Effet de la formulation et de la complexation d'un principe actif avec une cyclodextrine (63)

Si les cyclodextrines natives présentent des propriétés d'inclusions intéressantes, il est souvent nécessaire de modifier les cyclodextrines afin d'adapter leurs propriétés à l'invité dont on cherche à améliorer la biodisponibilité par complexation. Nous allons ainsi voir plusieurs exemples de complexation de composés d'intérêt pharmaceutique.

3.5.2 Amélioration de la biodisponibilité de principes actifs peu hydrosolubles

Nous allons présenter deux cas représentatifs où l'utilisation de cyclodextrines modifiées permet une nette amélioration de la biodisponibilité de composés utilisés dans un cadre thérapeutique en nous intéressant a un composé utilisé couramment pour le traitement des infections fongiques, l'itraconazole, et a un composé " anti-rejet", la cyclosporine A. Nous nous présenterons aussi l'utilisation des cyclodextrines dans les thérapies gèniques.

- *l'itraconazole (64)*

L'itraconazole est un antifongique triazolé actif par voie orale, soluble dans les solutions aqueuses de très faible pH mais qui est particulièrement insoluble dans les conditions de pH physiologiques. Afin d'augmenter la biodisponibilité de ce principe actif, une formulation à base de cyclodextrines a été envisagée. En effet, le complexe itraconazole/2-hydroxypropyl-β-cyclodextrine (HP- β -CD) avec un ratio de un invité pour deux hôtes (1:2, Figure 1-6) a permis d'améliorer la biodisponiblité de l'itraconazole administré sous forme solide par voie orale.

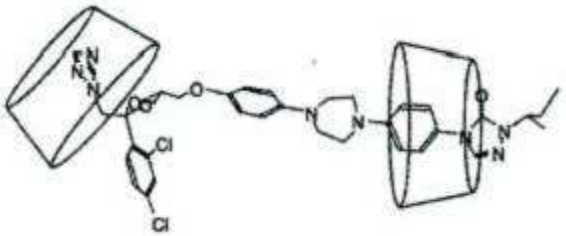


Figure 1-6 : Mode d'inclusion supposé pour le complexe itraconazole/HP- β -CD

- *la cyclosporine A (64)*

La cyclosporine A[6] (Figure 1-7) est un immunosuppresseur, synthétisé par des champignons, utilisé dans la lutte contre le rejet des greffes d'organes. Cette molécule possède une très faible biodisponibilité par voie orale et des concentrations sanguines très variables selon le type d'aliments avec lequel le Neoral™ (spécialité contenant la cyclosporine) est pris. Il est donc d'intérêt de formuler la cyclosporine pour assurer une concentration sanguine stable et suffisante pour assurer son activité immunosuppressive.

La 2,6-di-O-méthyl-β-cyclodextrine (DM-β-CyD) et la 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrine (HP-β-CyD) qui sont deux cyclodextrines hydrophiles ont permis d'améliorer significativement, pour la cyclosporine A, la solubilité et la biodisponibilité d'une part et d'assurer une faible variabilité dans les concentrations sanguines d'autre part.

D'autres résultats ont permis de montrer que les cyclodextrines per-O-acétylées prolongent les concentrations plasmatiques et lymphatiques. En d'autres termes, des cyclodextrines plutôt lipophiles pourraient constituer des systèmes à libération prolongées pour des molécules qui sont très peu solubles dans l'eau.

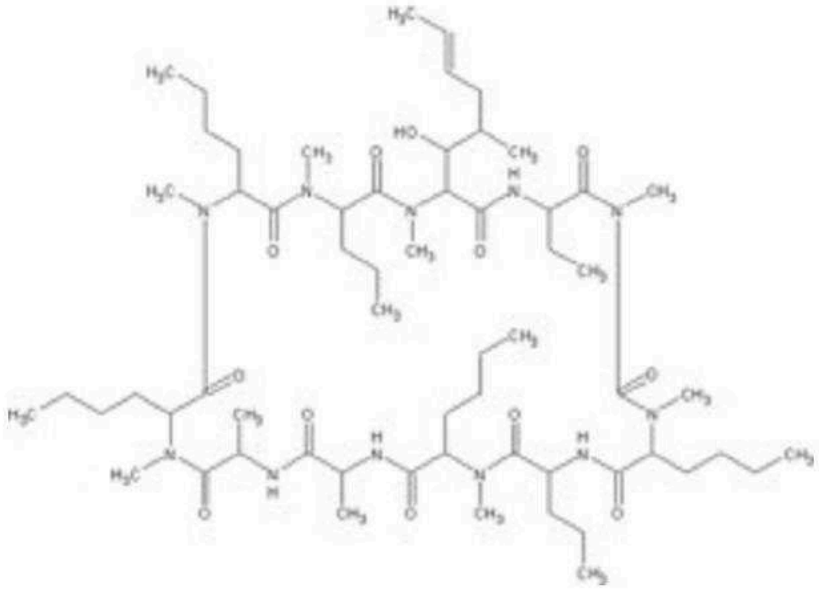


Figure 1-7 : Formule de la cyclosporine A

- *Un vecteur d'actifs nucléotidiques*

L'amélioration des connaissances sur le génome humain et les progrès en biologie moléculaire ont permis d'envisager l'utilisation de séquences nucléotidiques comme médicament. Cette thérapie génique (ou plus précisément thérapie par les gènes) implique l'ajout d'une séquence nucléotidique valide sur un chromosome comportant une séquence non valide. On ne peut pas encore envisager le remplacement d'un gène malade par un gène sain, seule la transvection précédemment décrite est possible.

Les parois cellulaires sont chargées négativement tout comme l'ADN, ce qui interdit toute possibilité de vouloir intégrer une séquence nucléotidique directement. On aura donc recours à des vecteurs chargés positivement permettant d'accueillir un morceau d'ADN et de s'insérer dans la cellule après contact avec la membrane plasmique. Deux stratégies sont envisageables pour apporter le gène à transfecter au noyau :

- Les vecteurs viraux qui utilisent des adénovirus et des rétrovirus qui ont une grande efficacité de transfection et qui représente deux tiers des protocoles. Mais ces vecteurs posent certains problèmes dus à leur origine virale car ils seront reconnus par le système

immunitaire comme un agent exogène. Un premier décès a été constaté en 1999 à l'Institue for Human Gene Therapy de l'université de Pennsylvanie (USA) (65)

- Les vecteurs non viraux qui sont constitués de lipides cationiques et de polymères cationiques. Les travaux de Davis ont montré qu'il était aussi possible d'utiliser des polymères contenant des β-cyclodextrines (Figure 1-8). Le centre cationique se situe alors au niveau d'une fonction amide. Il est possible de faire varier cette structure au niveau de deux "bras espaceurs". Le premier bras espaceur se situe entre la cylcodextrine et la fonction amidine et permet d'espacer suffisamment la cyclodextrine et le centre cationique pour permettre une bonne liaison de l'ADN. Le second se situe entre deux fonctions amidines adjacentes et permet d'ajuster les paramètres suivants : protection contre les DNases, transfection et toxicité in vitro, affinité de l'ADN pour le polymère. Le complexe formé entre l'ADN et le polymère (quelqu'il soit) est appelé polyplexe.

Au vu des éléments ci-dessus, les cyclodextrines apparaissent comme une alternative de choix dans le cadre de la thérapie génique, ceci étant dû notamment à la souplesse qu'elles présentent dans leur structure, leur grande capacité de "stockage" de l'ADN et surtout de leur faible toxicité. Mais ces conclusions sont à tempérer par le fait que la plupart des résultats ont été obtenus in vitro et que l'efficacité in vivo reste bien inférieure à celle des vecteurs viraux. Les cyclodextrines, notamment par les polymères de Davis, restent néanmoins une piste d'avenir en transvection de gènes.

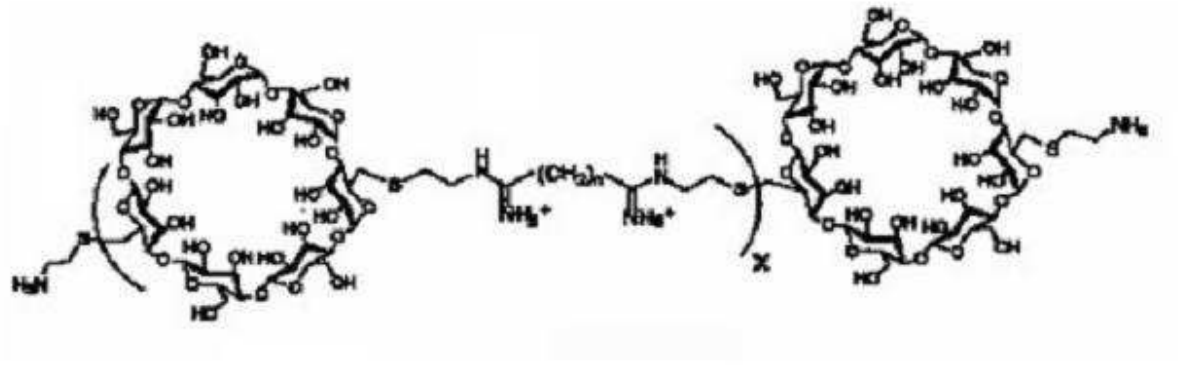


Figure 1-8 : Schéma d'un polymère de Davis **(66)**

Ces différentes applications thérapeutiques des cyclodextrines montrent la nécessité de modifier les cyclodextrines afin de maîtriser leurs caractéristiques de complexation (67). Dans ce cadre, la réaction phosphine imide a montré tout l'intérêt qu'elle pouvait prendre dans le cadre de telles synthèses, notamment en permettant la synthèse (1) d'un complexant du Busulfan (1,4-bis(méthylsulfonyloxy)butane).

La réaction phosphine imide utilise le CO_2 comme réactif et il a été montré dès 2005 que le CO_2 pouvait être utilisé comme solvant-réactif dans des conditions supercritiques pour la réaction phosphine imide appliquée à des cyclodextrines (68). L'intérêt de l'utilisation du $scCO_2$ dans la production de composés qui vont être utilisés pour des traitements thérapeutiques est la non-toxicité des éventuelles traces résiduelles du solvant dans les produits finaux. Nous allons maintenant présenter cet "état" particulier de la matière que sont les fluides supercritiques.

4 Les fluides supercritiques

4.1 Description

Nous avons l'habitude d'observer dans notre vie quotidienne 3 états de la matière : solide, liquide et gazeux, et d'observer des changements d'états tels que l'ébullition (bulles de vapeur dans un liquide), la condensation (gouttelettes liquides dans une vapeur saturée) ou encore la fusion (formation d'une phase liquide dans un solide). Ces changements d'états sont progressifs et localisés, on voit clairement une phase apparaitre dans une autre, et ils sont fonction des conditions de pression et de température. Pour un corps pur, ces changements d'états sont décrits par des courbes d'équilibres.

La courbe qui décrit l'équilibre entre les phases liquide et gaz nait au point triple (équilibre liquide-vapeur-solide) et se termine en un point appelé par Andrews point critique (69), définissant ainsi les températures et pressions critiques, T_C et P_C. Au-delà de la température critique T_C et de la pression critique P_C, une seule phase fluide existe, c'est le fluide supercritique. Il n'y a pas de changement d'état entre les phases gazeuse ou liquide et supercritique car on n'observe pas de changement d'état, la transition se faisant de manière continu et homogène (on ne voit pas une phase apparaitre localement dans une autre), donc sans apparition de surface et de tension de surface.

Sur le diagramme présenté Figure 1-9, il y a une représentation schématique de l'influence de la température et de la pression sur le domaine de définition de chacun des trois états de la matière. De plus, une autre représentation schématique est fournie, celle de l'organisation des molécules dans chacun de ces trois états.

En effet, on peut voir que :

- Les solides sont des milieux denses organisés
- Les liquides sont des milieux denses non-organisés
- Les gaz sont des milieux dilués non-organisés

On observe aussi que les fluides supercritiques, qui apparaissent typiquement à des pressions élevées et des températures variables, sont des milieux non-organisés dont la densité varie de celle des liquides à celle des gaz, tableau 1-7. Un fluide supercritique présente ainsi un autre avantage par rapport aux autres solvants : ses propriétés physiques sont adaptables par simple changement de pression et/ou de température. On peut ainsi faire en sorte qu'il soit un solvant pour certaines substances à un moment donné, et plus du tout l'instant d'après par simple diminution de pression.

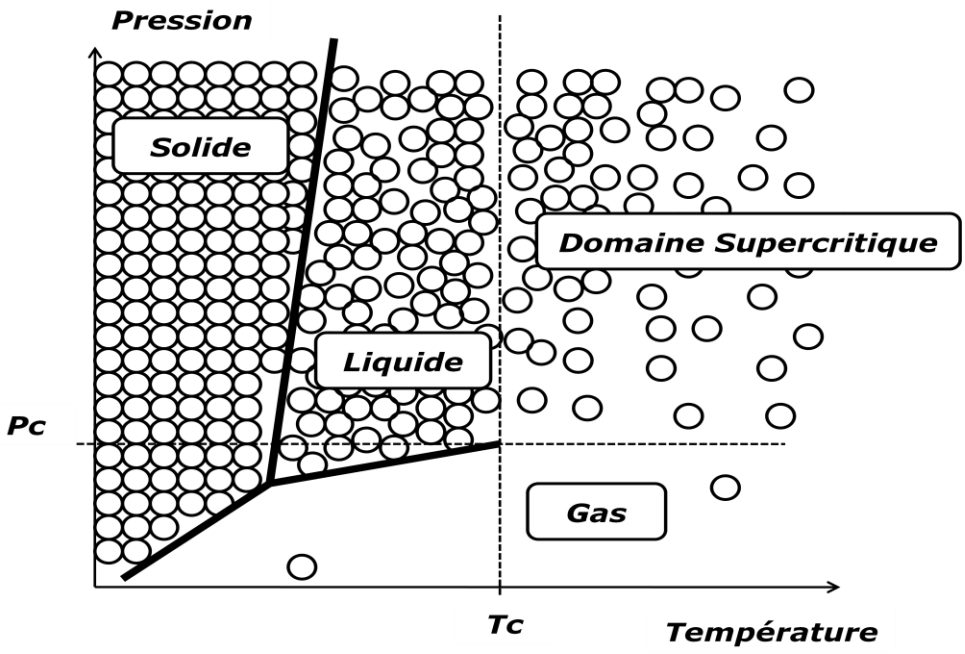


Figure 1-9 : Représentation schématique d'un diagramme de phase

domaine	masse volumique kg/m^3	Diffusivité m^2/s	viscosité kg/m/s
Gazeux (P=1 bar ; T = 21°C)	1	10^{-5}	10^{-5}
Liquide (P=1 bar ; T = 15-30°C)	1000	$<10^{-9}$	10^{-3}
Supercritique (P>Pc ; T > Tc)	400-800	10^{-7} -10^{-8}	10^{-5} - 10^{-4}

Tableau 1-7 : Propriétés physiques de gaz, liquides et fluides supercritiques, Cifuentes (62)

On doit la découverte de cette phase fluide au Baron Charles Cagniard de la Tour (1777-1859), physicien et ingénieur français de l'École Polytechnique. L'existence de ce point critique permet la compréhension de la continuité des états liquides et gazeux, principe énoncé par Johannes Diderik Van der Waals (1837-1923). En effet, ce dernier a démontré que la matière liquide ou gazeuse n'était en réalité qu'un seul et même état appelé état fluide. Cette simplification permet de mieux appréhender ce qu'est le comportement supercritique qui sera développé ci-après. Malgré la réalité de cet état unique et son utilité dans la compréhension de ce qui suit, nous continuerons à différencier les trois états de la matière. Ceci apportera de la clarté et se rapprochera du vocabulaire utilisé dans l'industrie (et dans la vie quotidienne...).

4.2 Fluides supercritiques couramment employés

Nous avons ainsi vu que les fluides supercritiques de par leurs propriétés intermédiaires entre gaz et liquides présentent un intérêt particulier en tant que solvant : ils peuvent diffuser dans un solide comme le ferait un gaz et dissoudre des matériaux comme le font les liquides.

Au point critique, la compressibilité du fluide diverge $\left(\frac{\partial V}{\partial P}\right)_T = 0$ et $\left(\frac{\partial^2 V}{\partial^2 P}\right)_T = 0$, ce qui correspond à des fluctuations locales infiniment rapides de la masse volumique lors d'une variation isotherme de la pression (69). Donc, lorsqu'on est proche du point critique, à température constante, une faible modification de la pression va provoquer une importante modification de la masse volumique de fluide et donc de son pouvoir solvant, ce qui est particulièrement intéressant d'un point de vue opératoire.

Les deux composés les plus utilisés dans leurs conditions supercritiques sont le CO_2 et l'eau. Ces deux fluides supercritiques sont en général de bons solvants "propres" avec :

- une bonne capacité volumique
- une bonne vitesse de dissolution
- une étape de séparation solvant/produits réduites à une simple détente, évitant ainsi des purifications par distillation, extraction liquide-liquide, etc.

On peut noter que l'eau supercritique, bien que connue pour ses capacités d'oxydation utilisées dans la destruction de composés organiques toxiques (70), voit maintenant ses applications se développer dans les synthèses organiques (71) et la production de biogaz (72).

Leurs principaux domaines d'applications sont :

- L'extraction de composés d'origine naturelle, dans ce cas, le fluide supercritique va dissoudre un composé d'intérêt et permettre son extraction d'une matrice solide insoluble
- La chromatographie supercritique (73), dont le principe est proche de celui de la chromatographie liquide
- L'imprégnation et la teinture de fibres textiles (74)
- La production de chaleur et de biocarburant (eau supercritique (75))
- La déposition surfacique de particules
- La capture, le transport et le stockage du CO_2 en couche profonde

Après avoir vu les différentes propriétés des fluides supercritiques, voyons les raisons de l'utilisation du dioxyde de carbone.

4.3 Avantages du dioxyde de carbone

L'utilisation très répandue du dioxyde de carbone comme fluide supercritique s'explique par le fait que :

- C'est un corps pur qui atteint le domaine supercritique pour des conditions douces de température (31,06°C) et de pression (73,8 bars).
- Sa disponibilité en grande quantité à faible coût (15 centimes d'€/ kilo CO_2 technique)
- Sa disponibilité à une grande pureté, principalement en ce qui concerne l'eau résiduelle
- Son utilisation pratique par la solubilisation des solutés lorsqu'il est dans le domaine supercritique et de la précipitation par "simple" détente et retour à l'état gazeux du CO_2.
- Son ininflammabilité.
- Sa toxicité quasi nulle. En effet, le CO_2 est présent dans l'atmosphère à une concentration volumique de 0,03%, donc tant que les concentrations restent faibles, il est considéré comme GRAS (Generally Recognised As Safe)
- son impact environnemental négligeable, en effet, le CO_2 est obtenu en très grande quantité comme coproduit de réactions de fermentation, de combustion et de synthèse d'ammoniac. Son évacuation à l'atmosphère n'accroit donc en aucune façon la pollution, le CO_2 ne faisant que transiter dans les procédés supercritiques, ce qui n'accroit pas l'effet de serre (76).

4.4 Domaines d'applications du CO_2

- *Extraction de principes actifs de plantes*

Les plantes sont utilisées empiriquement pour leurs propriétés médicinales mais il est difficile de les utiliser en l'état. En effet, après avoir identifié les différents principes actifs, il est nécessaire de les concentrer, de les titrer afin de permettre une constance des doses et donc une bonne reproductibilité.

Traditionnellement, ce sont des solvants organiques (notamment éthanol et hexane) qui sont utilisés pour l'extraction étant donné le caractère lipophile de la majorité des principes actifs. Or, la législation impose que les solvants d'extraction ne soit pas présents dans le produit final ou dans des concentrations très faibles (d'autant plus faible que le solvant est toxique) nécessitant de longues évaporations.

Le CO_2 supercritique permet de solubiliser les principes actifs de plantes, de les extraire et de les concentrer par une "simple" détente. En effet, le CO_2 à la pression atmosphérique est sous forme gazeuse donc n'est plus un solvant, les produits solubilisés en phase supercritique précipitent aux conditions normales de température et de pression. Il ne reste donc dans le produit final que des traces de CO_2 qui à ces concentrations n'est absolument pas toxique.

- *Solvant de synthèse*

Le dioxyde de carbone peut être utilisé comme une alternative aux différents solvants en chimie et dans les procédés industriels et à ce titre, plusieurs études ont déjà montré l'intérêt de ce solvant pour les réactions (77) (78) (79). Il faut noter l'importance des études portant sur des réactions enzymatiques (80). La revue de Subramanlam (81) montre l'importance de la détermination de l'état de la phase fluide pour la conduite des réactions en une phase homogène.
Dans le cadre de la synthèse de matériaux micro- et nano-poreux de silice, le dioxyde de carbone est utilisé comme solvant (82).

Un autre exemple intéressant des applications possibles du CO_2 supercritique est la formation de microémulsions d'eau dans le CO_2 supercritique en utilisant une famille de surfactants anioniques. On obtient ainsi un milieu pour conduire des réactions de catalyse homogène dans le noyau aqueux de la micelle pendant que, dans le même temps, on utilise les propriétés de transfert de masse du CO_2 supercritique (83). Les réactions catalytiques d'hydrogénation en milieu $scCO_2$ montrent aussi de bonnes performances, on peut notamment citer les travaux de Poliakoff (84) dans ce domaine.

Il faut aussi noter le développement de nouveaux matériaux céramiques composites de types Supramics^R qui utilisent le CO_2 comme réactif (85) (86).

5 Choix du CO_2 supercritique

5.1 Propriétés du CO_2 supercritique

Notre étude porte sur une réaction utilisant le CO_2 supercritique comme solvant et réactif. Le diagramme de phase du CO_2 est donc présenté en Figure 1-10 et ses propriétés dans le tableau 1-8. Pour le CO_2 les valeurs de T_C et P_C sont respectivement de 7,38 MPa (73,8 bars) et 31,06°C.

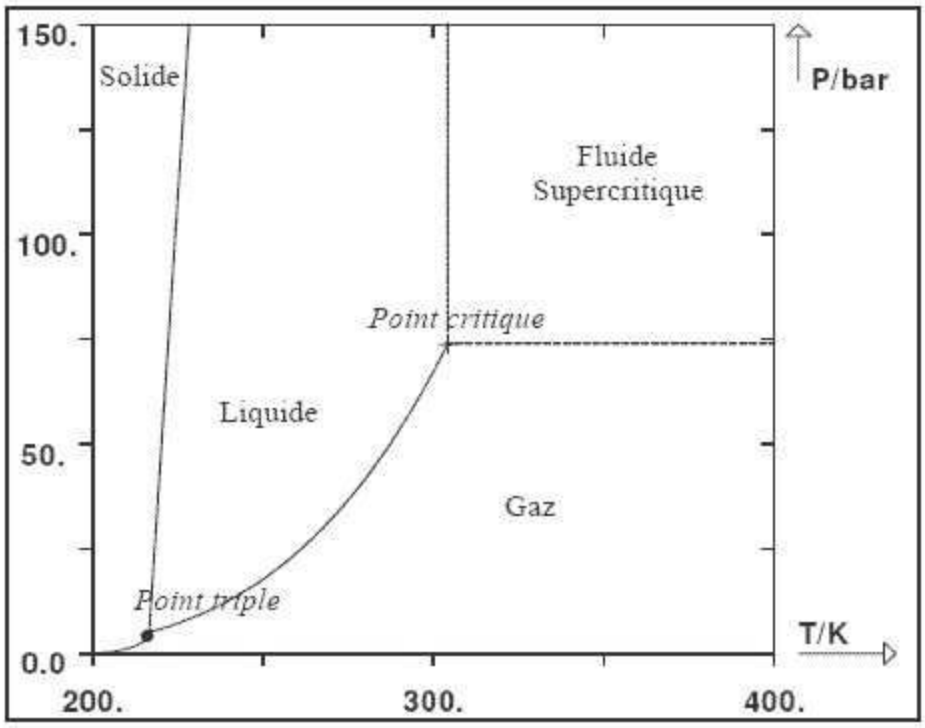


Figure 1-10 : Diagramme de phase du CO_2

Etat	Masse volumique ($kg.m^{-3}$)	Viscosité (Pa.s)	Diffusivité ($m^2.s^{-1}$)
Gazeux	0,6 à 2	10.10^{-6} à 30.10^{-6}	1.10^{-5} à 4.10^{-5}
Supercritique	600 à 900	100.10^{-6} à 300.10^{-6}	$0,1.10^{-7}$ à 1.10^{-7}
Liquide	600 à 1600	200.10^{-6} à 3000.10^{-6}	$0,2.10^{-9}$ à 2.10^{-9}

Tableau 1-8 : Propriétés physique du CO_2 liquide, gazeux et supercritique (87)

5.2 Solubilité des cyclodextrines dans le CO_2

Bien que le $scCO_2$ soit de plus en plus utilisé comme milieu de synthèse, il présente l'inconvénient majeur d'avoir un faible pouvoir solvant comparé aux solvants organiques liquides (constante diélectrique (qui caractérise la polarité du solvant) du $scCO_2$ ε_{scCO2} = 1,6 (88), quasi invariable par changement de (P,T), à comparer à celle du DMF ε_{DMF} = 36,7). Il est donc important de connaître la solubilité des cyclodextrines dans le $scCO_2$ et de s'intéresser aux stratégies pour l'augmenter.

Actuellement, les cosolvants les plus utilisés dans le $scCO_2$ sont l'eau, l'éthanol et le méthanol. On peut aussi noter une utilisation des dérivés éthers, qui sont surtout utilisés comme

surfactant et additif mais reste relativement peu développée du fait de leur coût important et de leur rémanence dans l'environnement et les produits. De plus, l'utilisation de cosolvant nous semble peu compatible avec l'intérêt "solvant propre" et GRAS du CO_2.

Dans le cadre de complexation dans le $scCO_2$, de faibles quantités d'eau ont été utilisées pour solubiliser les CyD dans le $scCO_2$ par Lochart (89), Sauceau (90). A partir de l'analyse théorique de l'origine de la CO_2-philie des perfluorohydrocarbones, il a été possible de déterminer que l'augmentation de la densité de groupes électronégatifs améliore la solubilité dans le $scCO_2$. Ainsi, étant donné que les cyclodextrines présentent un grand nombre d'hydroxyles libres, une peracétylation de ces composés est apparue comme la solution pour augmenter leur solubilité en milieu $scCO_2$, cette acétylation permettant par ailleurs une séparation plus facile des composés en fin de synthèse. L'étude de Potluri et de son groupe (91) a montré que la peracétylation des 21 hydroxyles entourant la cavité centrale des β-CyD (cf figure 1-11) provoquait une très forte augmentation de la solubilité dans le CO_2 liquide et supercritique.

Une seconde étude du même groupe (92) a montré les résultats figurant sur la figure 1-12. Sur cette représentation on peut voir que le milieu CO_2 dense ($T<T_C$ et $P>P_C$) est plus favorable que le milieu CO_2sc (T>TC et P>PC). Mais dans chacun de ces deux milieux, les cyclodextrines montrent une augmentation de leur solubilité dans le domaine des hautes pressions. En conclusion, les expérimentations menées et qui sont détaillées chapitre 3, 4 et 5 utiliseront des β-CyD peracetylées en raison de leur meilleure solubilité (et de leur plus grande facilité de séparation) et on se placera à une température proche de T_C mais à une pression très supérieure à P_C.

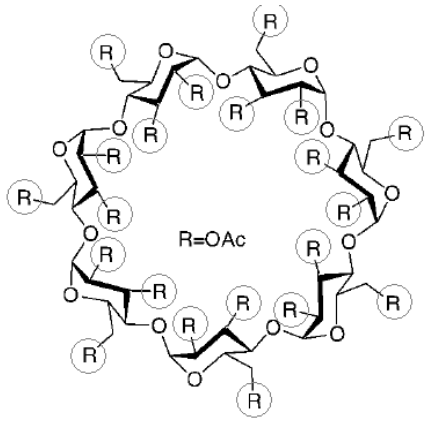


Figure 1-11 : β-CyD péracétylée

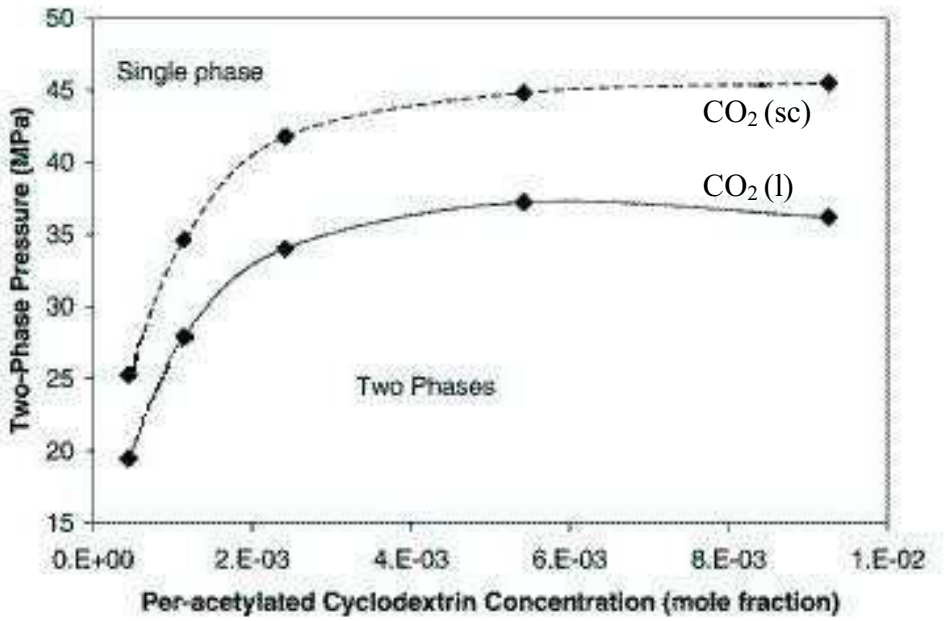


Figure 1-12 : Évolution de la solubilité de la β-CyD peracétylée en fonction de la pression à T=298K (ligne pleine) et à T=313K (ligne pointillée) (91)

5.3 Influence des solutés sur le comportement du solvant

Les point critiques des corps purs sont bien définis, il n'en va pas de même pour les mélanges. En effet, un soluté dissout dans un solvant supercritique va modifier les coordonnées (Pc,Tc) du solvant dans lequel il est dissout. Des méthodes de calcul permettent pour des corps simples de prévoir les coordonnées critiques en fonction de la composition du mélange (93), mais ces méthodes ne sont pas encore adaptées aux molécules complexes et ne permettent pas de prendre en compte des mélanges trop complexes ou faisant intervenir des molécules complexes comme celles qu'on rencontre dans les procédés à forte valeur ajoutée. En effet ces méthodes nécessitent la connaissance des coordonnées critiques (Tc,Pc) des composants du mélange ainsi que leur facteur acentrique ω. Ces données ne sont disponibles que pour un nombre limité de composés, principalement des hydrocarbures. La détermination des coordonnées critiques des produits complexes et thermosensibles tels que les composés d'intérêts pharmaceutiques ou cosmétiques étant difficilement envisageable, on peut considérer que les méthodes de calcul des coordonnées critiques de mélanges solvant supercritique/composé d'intérêt n'est pas possible à court ou moyen terme.

Hors, connaître l'état physique (liquide – gaz, supercritique ou équilibres gaz/liquides..) est particulièrement important à la bonne compréhension des phénomènes, surtout quand les conditions opératoires sont proches de (Tc,Pc) du corps pur et donc de l'équilibre liquide vapeur . Une étude

de Poliakoff (94) a montré l'influence d'une réaction sur le déplacement du lieu du point critique, mais ce travail se montre particulièrement fastidieux et complexe à mettre en œuvre et n'apporte une plus value importante que dans un cadre limité. En effet, les procédés supercritiques mettant souvent en œuvre des compositions en solutés faibles à des pressions très supérieures à Pc, la composition du fluide est composée très majoritairement de CO_2 et son comportement très proche de celui du CO_2.

Du fait de cette quasi impossibilité de définir les coordonnées du point critique du type de mélanges que nous allons rencontrer, il nous est difficile de nous assurer le comportement supercritique du CO_2 dans nos conditions d'utilisation. Il faut aussi considérer qu'au voisinage du point critique, les propriétés du fluide, qu'il soit liquide, gazeux ou supercritique deviennent très proches (4-1) et de ce fait on peut distinguer un comportement à proximité du point critique qui est bien particulier. En effet, il faut tenir compte du fait qu'un fluide supercritique à T>>Tc et P>Pc va présenter un comportement plutôt proche de celui d'un gaz (figure 1-9) avec des propriétés de solvant peu intéressantes, ce qui explique que l'utilisation des fluides supercritiques se fasse principalement à haute pression et température modérée. La langue anglaise permet par l'utilisation de l'expression « near critical » d'éluder ces soucis de précision sur les coordonnées critiques, en français on pourrait parler de fluide « dense », mais l'usage veut qu'on considère le mélange « solvant + soluté » comme ayant le même comportement que le solvant seul. On nous pardonnera donc les quelques approximations que nous pourrons faire concernant le comportement du CO_2 lors de cette étude.

5.4 Suivi cinétique et comparaison avec des procédés traditionnels

Si l'étude de réactions dans le $scCO_2$ est assez vaste, le suivi cinétique de ces réactions est assez peu développé et concerne principalement les réactions enzymatiques (95) (96) et les réactions catalysées (97) (98) ainsi que des synthèses électrochimiques (99). Ces études restent assez descriptives, les essais de modélisation poussés restent rares (100) (101) comme les comparaisons avec les procédés utilisant des solvants traditionnels (102) mais montrent des vitesses de réactions dans le CO_2 plus rapides (1,5 fois dans le cas de (102)) que dans les solvants traditionnels. Les études les plus poussées concernant les comparaisons " procédé supercritique / procédé solvant" ne portent pas sur les réactions mais sur les extractions (103) (104). Il faut noter que dans toutes ces études, le temps initial de réaction est défini comme celui ou la pression et la température sont constantes dans le réacteur.

La question de la comparaison de cinétiques obtenues dans des conditions différentes a été traitée par Moquin *et al* (97). Ils ont choisi comme critère de comparaison le temps nécessaire pour obtenir la moitié du taux de conversion final. La figure 1-13 permet d'illustrer ce critère.

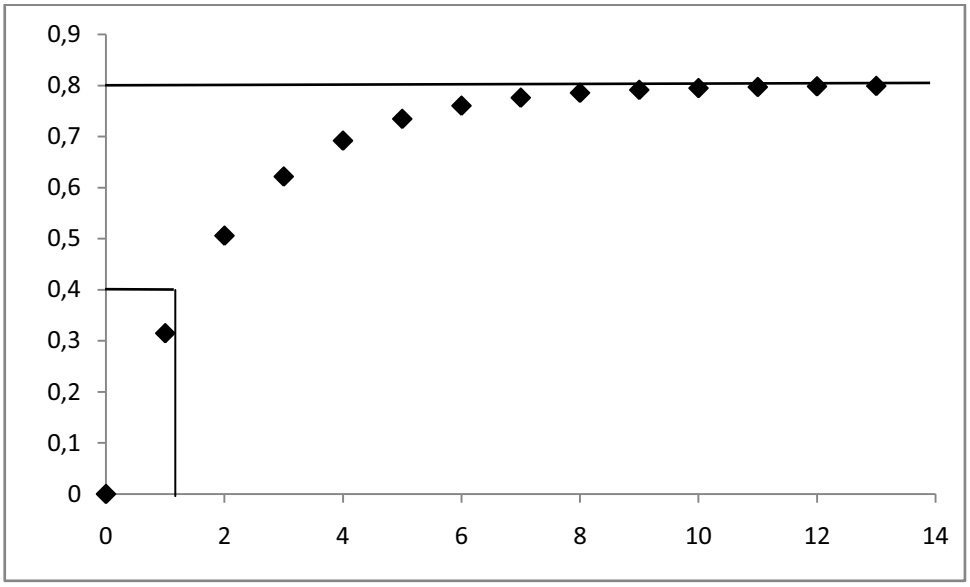


Figure 1-13 : Illustration théorique de cinétique. Avec un taux de conversion final de 0,8, le temps caractérisant cette réaction (correspondant à Xa = Xa final / 2 = 0,4 ici) est de 1,38 unité de temps

Ce critère a l'avantage d'être indépendant du type de cinétique étudiée (réaction du 1er ou 2ème ordre, successives, etc.). Il reste cependant très descriptif. On peut retenir qu'à l'heure actuelle, il n'existe pas d'outils permettant la comparaison fine de procédés utilisant des solvants organiques et de procédés utilisant des fluides supercritiques.

Conclusion

Notre étude doit permettre l'étude d'une réaction de substitution du phosgène dans le cadre de dérivé isocyanate d'intérêt pharmaceutique. Cette étude doit s'intéresser à la modélisation de la cinétique de cette réaction dans le $scCO_2$ et à la comparaison entre les performances des procédés supercritiques et de ceux utilisant des solvants de type COV. Nous allons utiliser la réaction phosphine imide pour modifier des cyclodextrines natives afin de contrôler leurs propriétés de complexation et de les adapter aux exigences des utilisations thérapeutiques. L'utilisation de $scCO_2$ se révèle particulièrement intéressante dans le cadre de composés d'intérêts pharmaceutiques du fait de la non toxicité du solvant employé et de la non toxicité des éventuelles traces de CO_2 qui seraient sorbées dans les produits finaux.

CHAPITRE 2 : MATÉRIEL ET MÉTHODES

CHAPITRE 2 : MATÉRIEL ET MÉTHODES

1 Matériel.....55
1.1 Réactifs et Solvants.....55
1.2 Réacteur haute pression 100 ml.....57
1.3 Cellule haute pression d'observation visuelle.....58
2 Méthodes.....60
2.1 Analyse HPLC.....60
2.2 Étalonnage HPLC.....62
2.3 Conduites des réactions en milieu solvant.....65
2.4 Conduites des réactions en milieu supercritique.....65

Liste des tableaux

Tableau 2-1: Caractéristiques de la cellule à une fenêtre. (Top Industrie) 58

Tableau 2-2 : Programme de composition de solvant pour gradient binaire de HPLC 61

Liste des figures

Figure 2-1 : Synthèse de la monoazido per-O-acétyl β-CyD 56

Figure 2-2 : Réacteur haute pression de 100 ml..... 57

Figure 2-3 : Schéma de la cellule en acier inoxydable à une fenêtre. (Top Industrie)..... 58

Figure 2-4 : Schéma de la chaine HPLC..... 61

Figure 2-5 : Courbe d'étalonnage cyclodextrine mono azide péracétylée..... 62

Figure 2-6 : Courbe d'étalonnage cyclodextrine mono isocyanate péracétylée 63

Figure 2-7 : Courbe d'étalonnage cyclodextrine mono urée péracétylée 63

Figure 2-8 : Courbe d'étalonnage éther couronne K22 64

Figure 2-9 : Courbe d'étalonnage SMIII 158 64

1 Matériel

1.1 Réactifs et Solvants

Le CO_2 utilisé est pur à 99,995% et fourni par Messer. Les solvants organiques utilisés : dichlorométhane, méthanol, acétonitrile, isopropanol et diméthylformamide sont tous de qualité HPLC et ont été fournis par VWR Prolabo.

Les réactifs utilisés sont :

- Triphényphosphine 99% fournie par Aldrich (pastilles)
- Triphényphosphine greffée sur polystyrène (copoly(styrène-1 % DVB), 100-200 mesh) fournie par Fluka (3mmol de triphénylphosphine par gramme de résine)
- Diéthylphosphite 99% fournie par Fluka
- Benzylamine 99,5% fournie par Aldrich
- Couronne Kryptofix K22 (1,,4,10,13-tetraoxa-7,16-diazacyclooctadecane) fournie par Merck
- Couronne di-susbstituée (4.2.7. (2R,11R,19R,21R)-2,11-Bis-(2-hydroxyethyl)-1,10-N,N′-bis-{[hexakis-(2,3,6-tri-O-acetyl)]-2,3-di-O-acetyl-cyclomaltoheptaosyl-6^A-deoxy-6^A-ureido}-4,7,13,16-tetraoxa-1,10-diaza-cyclooctadecane 8) précédemment synthétisée et caractérisée (1)

La monoazido β-cyclodextrine a été synthétisée suivant un protocole précédemment détaillé (47) que l'on peut décomposer en 3 étapes principales présentées en figure 2-1. Ces étapes sont décrites individuellement dans l'Annexe 2. Le produit 3 peut présenter des traces de pyridine et de DMAP, il est laissé à l'étuve ($T_{ambiante}$, $P_{absolue}$ =150 mbar) la nuit précédant son utilisation pour désorber ces impuretés ainsi que l'eau qui a pu se sorber dans la CyD.

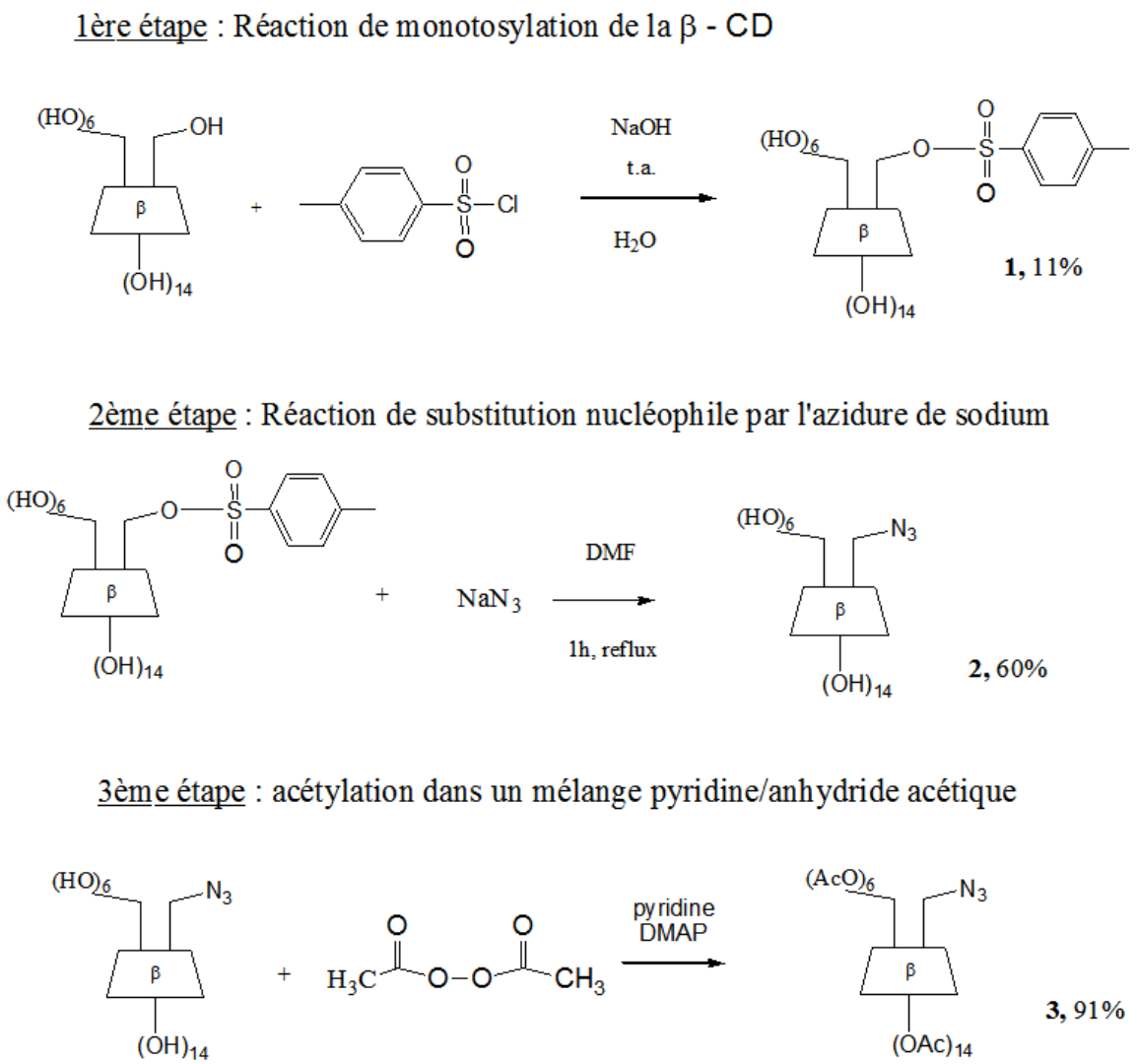


Figure 2-1 : Synthèse de la β Cyd mono-azide

1.2 Réacteur haute pression 100 ml

Un schéma de l'installation est fourni en Figure 2-2. Une description complète existant déjà (105), seule une description succincte est reportée ici. Le module de compression consiste en une bouteille de CO_2, un échangeur froid *1* (3 °C), une pompe à membrane *2* (LEWA EK-M-210V1), un échangeur de chaleur chaud *3* et un débitmètre massique à force de Coriolis (Rhéonik REH 07, précision de 0,1 g). Le module de réaction consiste en un réacteur de 100 mL *4* (Top Industrie, France) de diamètre et hauteur internes de respectivement 40 et 80 mm. Sa température est régulée à 0,1 °C près par une circulation d'eau dans la double enveloppe. Le mélange est assuré par un module à entraînement magnétique couplé à une turbine de type Rushton de 16 mm de diamètre située à 5 mm du fond du réacteur; nous avons typiquement utilisé ce dispositif d'agitation à sa vitesse maximale soit 1400 tours/minutes afin d'assurer un bon mélange du contenu du réacteur. La pression est mesurée à 1 bar près (Séparex, France) et régulée par contrôle du fonctionnement de la pompe (Séparex, France), un disque de rupture assurant la sécurité (SITEC 801b250-4, 250bars). Le module d'échantillonnage *5* consiste en trois vannes (Top Industrie) et une boucle d'échantillonnage pré calibrée de 1 ml. Des tests d'échantillonnage conduits avec de la triphénylphosphine à 200 bars et 33°C et des concentrations comprises entre 0,25 et 2 g/l ont montré une bonne concordance entre la composition de l'échantillon et celle prévues avec des différences maximum de 10% pour la concentration la plus faible, voir Annexe 3.

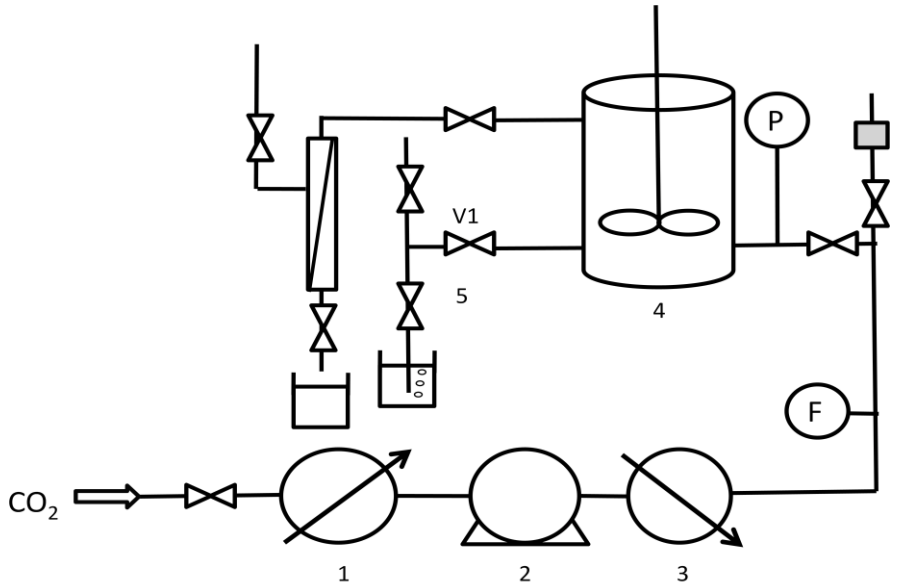


Figure 2-2 : Réacteur haute pression de 100 ml (Pmax : 25MPa, T_{max} : 80°C)

1.3 Cellule haute pression d'observation visuelle

Le dispositif est fondé sur l'observation visuelle des phénomènes d'équilibre de phase. Un schéma descriptif est présenté sur la figure 2-3.

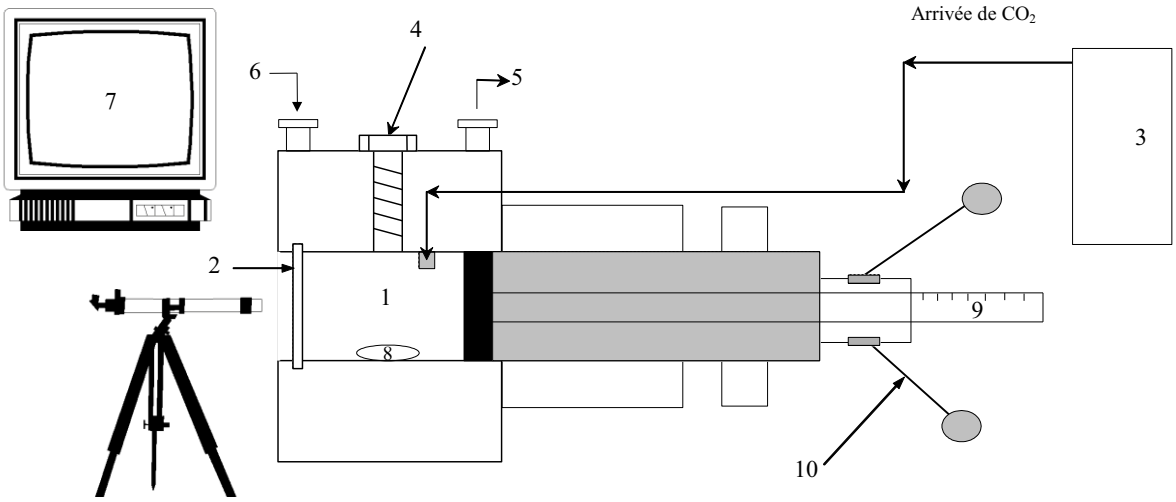


Figure 2-3 : Schéma de la cellule en acier inoxydable à une fenêtre. (Top Industrie, Pmax : 70MPa, T_{max} : 150°C)

(1) cellule ; (2) fenêtre en saphir ; (3) bouteille de CO_2 ; (4) bouchon ; (5) circuit d'huile allant vers le bain thermostaté ; (6) circuit d'huile provenant du bain thermostaté ; (7) moniteur connecté à la caméra ; (8) barreau aimanté ; (9) piston gradué ; (10) poignées du piston.

Les caractéristiques de cette cellule sont regroupées dans le tableau 3.

Volume maximal	12 cm^3
Volume minimal	1,7 cm^3
Diamètre interne	14 mm
Pression maximale	700 bars
Température maximale	**150°C**

Tableau 2-1: Caractéristiques de la cellule à une fenêtre. (Top Industrie)

La cellule est équipée d'une fenêtre en saphir qui permet d'en observer l'intérieur en utilisant une caméra (HITACHI KP-C551 CCD), reliée à un téléviseur et à un magnétoscope pour enregistrer les manipulations. La température de la cellule est réglée par un bain d'huile thermostaté (Julabo F25), d'une précision de ± 0,5°C.

Le volume et la pression de la cellule sont ajustables à l'aide d'un piston manuel. Une réglette graduée permet de connaître le volume accessible au mélange. Quant à la pression, elle est mesurée à l'aide d'un capteur de pression (TOP Industrie. Capteur 0- 1000 bars. N° 23) connecté à la cellule (± 1bar).

Le contenu de la cellule peut être mélangé par un barreau magnétique, mais ce dernier peut se bloquer si des cristaux trop gros encombrent le fond de la cellule. Il est cependant indispensable pendant les mesures de solubilités afin de disperser les cristaux ou gouttes au sein de la cellule et de pouvoir ainsi les observer à la caméra.

La figure 2-4 montre le type d'observations qui sont réalisables en utilisant cette cellule.

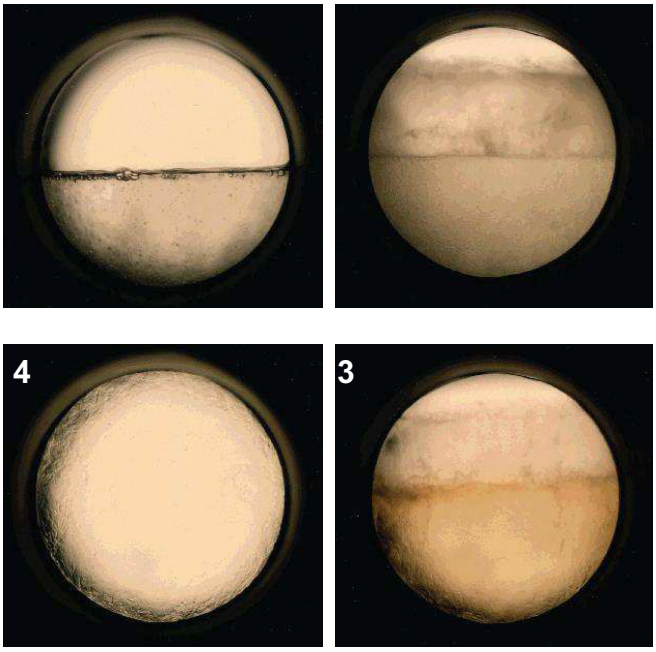


Figure 2-4 : Photographies montrant la transformation du CO_2 liquide en CO_2 supercritique

2 Méthodes

2.1 Analyse HPLC

Le suivi cinétique de la réaction devait initialement être réalisé par spectroscopie UV-visible au sein du milieu $scCO_2$, mais il s'est avéré que cette méthode analytique nécessitait une étape préliminaire de séparation des composés (106). Les études précédentes utilisaient une technique de chromatographie sur couche mince pour assurer le suivi qualitatif de ce type de réaction (50). Nous nous sommes donc intéressés à la séparation des cyclodextrines par chromatographie haute performance en phase liquide (HPLC) en nous basant sur ces travaux. Ayant besoin d'un détecteur quantitatif pour assurer le suivi cinétique, nous avons choisi un Détecteur à Diffusion de la Lumière (DDL), détecteur universel pour les solides qui s'avère efficace dans la détection des cyclodextrines (107).

Nous avons donc développé une méthode d'analyse par HPLC pour séparer les espèces rencontrées au cours de cette étude. La chaîne chromatographique utilisée est schématisée en figure 2-4 et est constituée d'une pompe quaternaire (3) SpectraSystem P1000Xr (Finningan,USA), alimentée en éluant (1) par un dégazeur à membrane SpectraSystem SCM 1000 (2), d'un Détecteur (6) à Diffusion de la Lumière DDL 21 (Eurosep, Fr), et d'une vanne d'injection à 6 voies (4) Rheodyne 7125 équipée d'une boucle d'échantillonnage d'un volume $V_{\text{boucle d'échantillonnage}}$ = 10µl. Les chromatogrammes ont été acquis via une carte d'acquisition WINI 10 et enregistrés sur un ordinateur (7) en utilisant le logiciel WINILAB 2 (Perichrom, Fr). La colonne assurant la séparation (5) est une colonne de silice vierge Polaris Si-A column (150 mm*4 mm, Varian, USA) ; elle est protégée par une précolonne Polaris Metaguard (Si-A 5u, Varian, USA). Colonne et précolonne sont thermostatées à 30°C en utilisant un four Gecko 2000 (Cluzeau, France). La température de nébulisation a été fixée à 100°C afin de s'assurer la complète évaporation de l'éluant ($T_{eb,\text{dichlorométhane}}$ = 40°C, $T_{eb,\text{méthanol}}$ = 67°C) le gaz de nébulisation (8) est de l'air comprimé. La pression de nébulisation a été fixée à 2 bars afin d'assurer une bonne sensibilité du détecteur. Le gain électrique a été réglé à 400 afin de permettre une sensibilité adaptée au domaine de concentrations qui nous intéresse. Les injections d'échantillons (9) ont été réalisées en utilisant une seringue HPLC SGE de 100 µl.

Le débit d'éluant a été fixé à 1 ml/min. La phase éluante est un mélange de dichlorométhane et méthanol dont la composition suit le gradient présenté en Tableau 2-2. Ce gradient a été mis au point (108) afin de permettre une diminution des temps nécessaires à l'analyse tout en préservant une séparation suffisante des différents composés. La colonne HPLC est reconditionnée 7 minutes en fin de gradient afin de limiter les variations des temps de rétention.

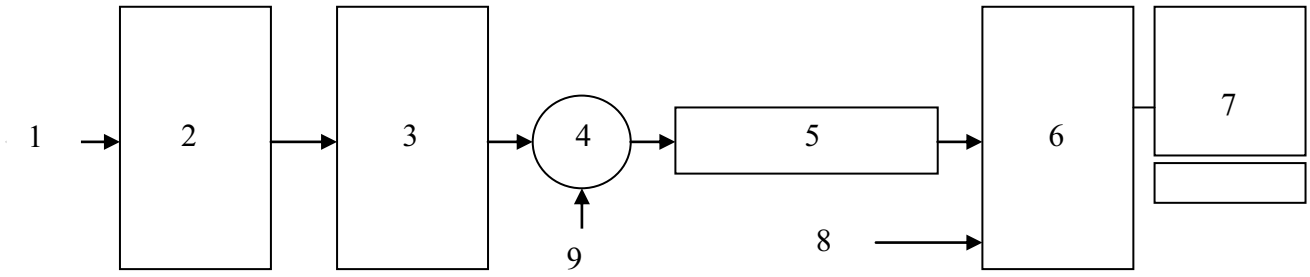


Figure 2-5 : Schéma de la chaine HPLC

	Composition de la phase éluante		
Temps (min)	5% méthanol 95% CH_2Cl_2	2% méthanol 98% CH_2Cl_2	Dichlorométhane pur
0	0	70	30
2	0	70	30
3	0	100	0
4	0	100	0
5	50	50	0
6	100	0	0
7	100	0	0
8	0	70	30
15		Étape isochratique	

Tableau 2-2 : Programme de composition de solvant pour gradient binaire de HPLC

Des solutions étalons de cyclodextrines mono-azide, mono-isocyanate, et mono-urée ont été préparées par dissolution de standard précédemment synthétisés (46) dans du dichlorométhane, il en va de même pour l'éther couronne di-substituée par des cyclodextrines. Une solution étalon d'éther couronne a été réalisée de la même façon en utilisant de la couronne commerciale K 22. Ces solutions furent diluées avec du dichlorométhane pur pour obtenir des solutions moins concentrées. La linéarité des réponses obtenues pour des concentrations comprises entre 0,15 g/l et 1 g/l est très bonne pour les mono-urée β-Cyd (r^2=0,998) et monoazido β-Cyd (r^2=0,997) mono-isocyanate et éther couronne.

Au cours des suivis cinétiques, la concentration des solutions est ramenée à approximativement 1g/l de cyclodextrines par dilution avant injection.

2.2 Étalonnage HPLC

Cette partie va présenter les étalonnages réalisés pour les différents composés qui nous intéressent. Le DDL n'étant sensible qu'aux solides, la benzylamine n'a pas été détectée. Les résultats complets des étalonnages sont disponibles en Annexe 4 , nous ne reporterons ici que les courbes d'étalonnages, chaque point présenté sur les courbes étant moyenné sur au moins 3 mesures. Les étalonnages d'éthers couronnes ont été réalisées pour un nombre limité de point du fait de la faible disponibilité de ces produits.

monoazido β-cyclodextrine péracétylée

Temps de rétention : 420s

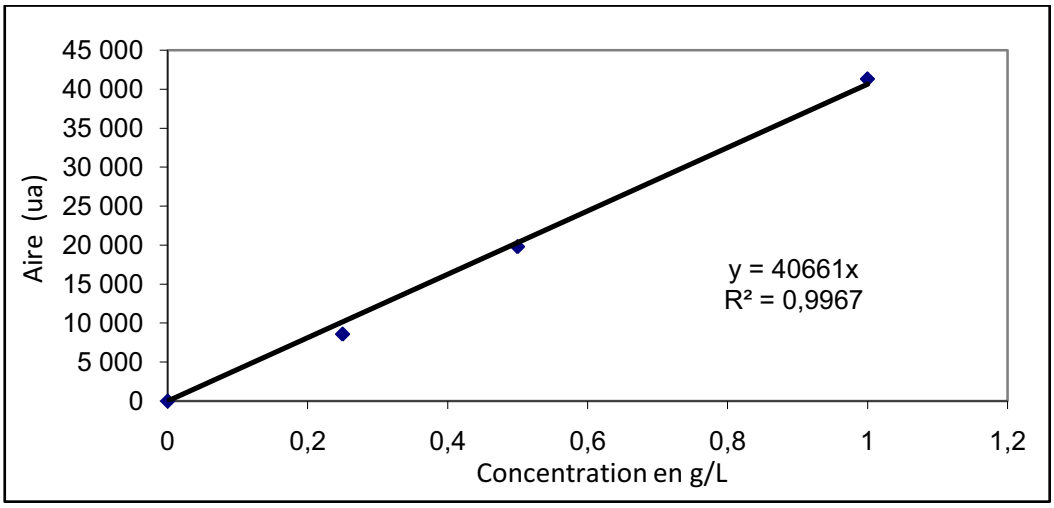


Figure 2-6 : Courbe d'étalonnage monoazido β-cyclodextrine péracétylée

mono-isocyanate β-cyclodextrine péracétylée

Temps de rétention : 640s

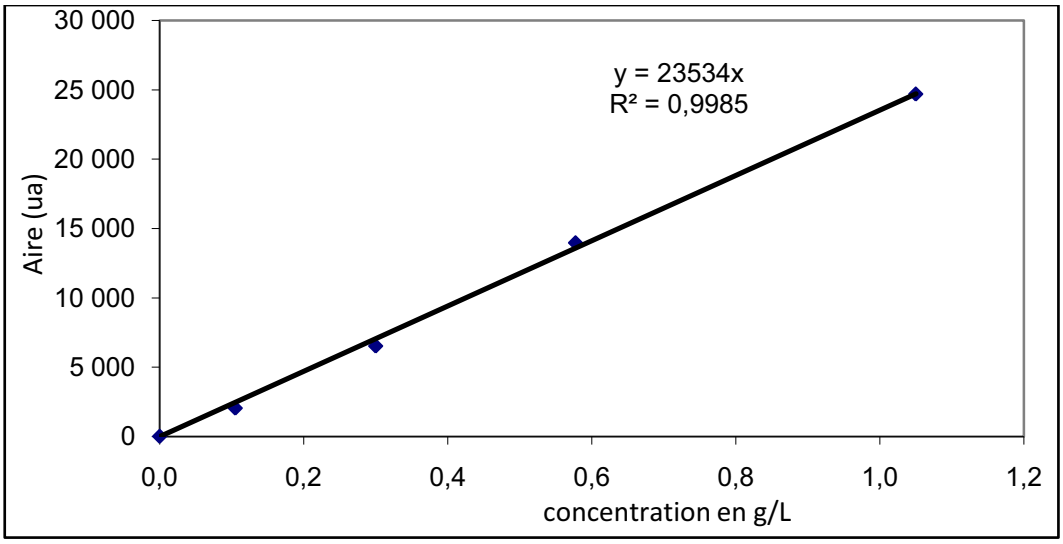


Figure 2-7 : Courbe d'étalonnage mono-isocyanate β-cyclodextrine péracétylée

Mono-urée β-cyclodextrine péracétylée

Temps de rétention : 860s

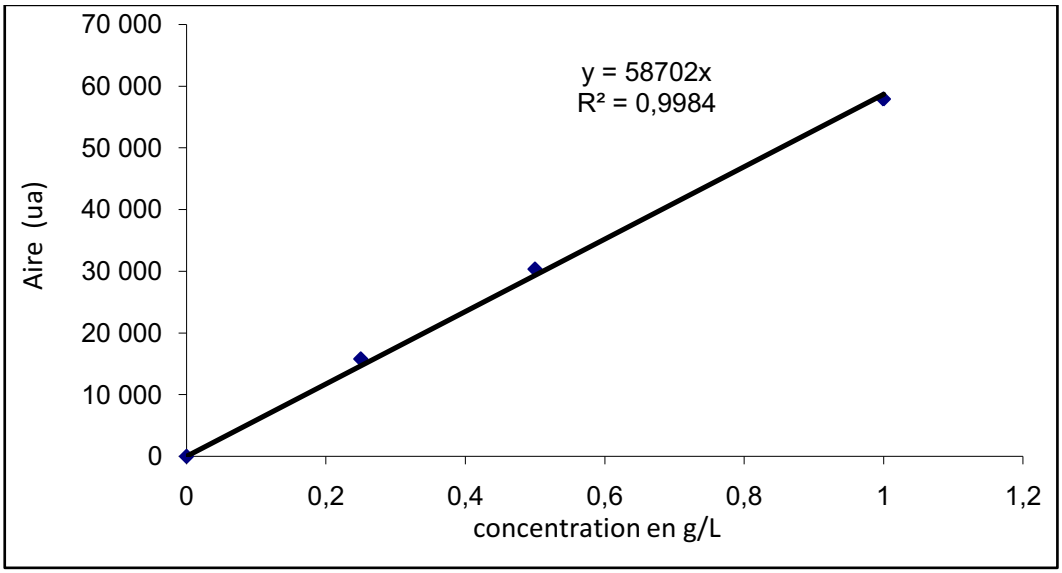


Figure 2-8 : Courbe d'étalonnage monourée β-cyclodextrine péracétylée

Éther couronne K22

Temps de rétention : 540s

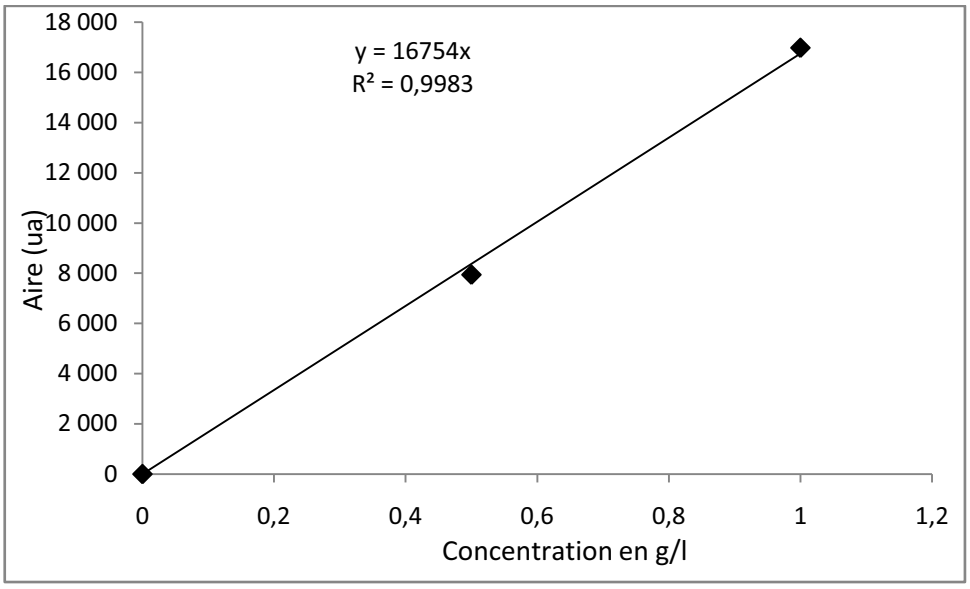


Figure 2-9 : Courbe d'étalonnage éther couronne K22

SMIII 158

Temps de rétention : 840s

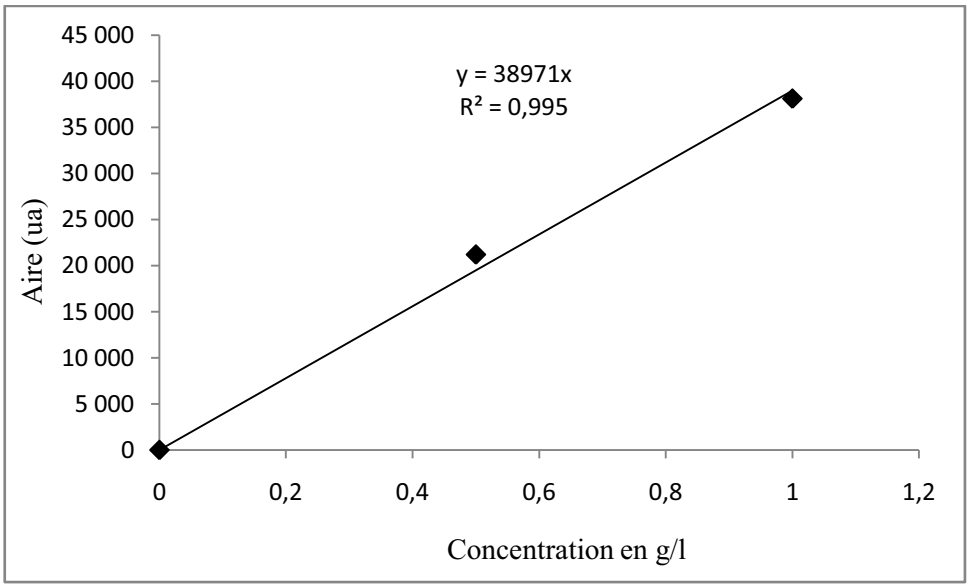


Figure 2-10 : Courbe d'étalonnage SMIII 158

2.3 Conduites des réactions en milieu solvant

Les réactifs sont introduits dans un tricol contenant 100 ml de dichlorométhane thermostaté à une température de 33°C avec un bullage de CO_2 à pression atmosphérique. Une fois les réactifs introduits, une agitation par barreau aimanté est mise en fonction. Des échantillons de 1 ml du milieu réactionnel sont régulièrement prélevés par pipettage et immédiatement congelés afin d'arrêter la réaction. Ils sont analysés ultérieurement par HPLC. L'excitation par ultrasons est réalisée par une sonde à ultrasons (Bandelin Sonoplus) plongeant dans le milieu réactionnel et réglée à différentes intensités.

Intensité maximale (100%) n°cycle = 9 (*10%)

Demi-intensité (50%) n°cycle = 4 (*10%)

Quart d'intensité (25%) n°cycle = 2 (*10%)

2.4 Conduites des réactions milieu supercritique

Les réactifs sont introduits dans le réacteur préalablement thermostaté à la température de réaction (typiquement comprise entre 20 et 45°C, du fait de la dégradation des produits à haute température). Une fois le réacteur fermé, le CO_2 est introduit progressivement jusqu'à ce que la pression dans le réacteur s'équilibre avec la pression bouteille (55-60 bars). Quand la pression est stabilisée, du CO_2 liquide (3°C) est pompé par la pompe Lewa puis réchauffé à la température du réacteur avant d'y être introduit. Le débit massique de CO_2 est mesuré tout comme la quantité totale de CO_2 utilisée pour chaque expérience. Une fois la pression désirée atteinte, l'agitateur à entraînement magnétique est mis en fonctionnement à une vitesse de rotation de 1400 tours par minute. Des échantillons du milieu réactionnel sont prélevés en utilisant le système d'échantillonnage du réacteur suivant le protocole suivant. En ouvrant la vanne V_1, un échantillon du milieu réactionnel s'écoule dans la boucle d'échantillonnage, puis est ensuite doucement dépressurisé et la boucle est rincée au dichlorométhane.

Le volume des boucles d'échantillonnage utilisées est de 1 mL. Le volume de dichlorométhane utilisé pour rincer la boucle est mesuré par pipetage de 2 mL avec une incertitude de 0,01mL. Les effets du nombre d'échantillonnages sur la composition des échantillons ont été négligés dans les calculs, l'analyse par chromatographie liquide montrant une surévaluation des concentrations de 3–5%, ce qui est satisfaisant au vu des étapes requises pour l'obtention d'une mesure (échantillonnage, analyse HPLC,…). Les échantillons sont analysés par HPLC immédiatement après rinçage de la boucle d'échantillonnage.

CHAPITRE 3 : RÉACTIVITÉ

CHAPITRE 3 : RÉACTIVITÉ

1 Réaction standard 70
2 Observation cellule une fenêtre 72
3 Vitesse de dissolution 72
4 Suivi cinétique 74
4.1 Mise en équation 74
4.2 Éléments de comparaison des résultats 76
4.3 Plan d'expérience 77
4.4 Modélisation de la cinétique 79
5 Influence de la température 80
5.1 Observations 80
5.2 Interprétation 81
5.3 Loi d'Arrhenius 84
6 Influence de la concentration initiale en réactifs 86
Conclusion 89

Liste des tableaux

Tableau 3-1 : Tableau d'avancement de la réaction standard 76

Tableau 3-2 : Taux de conversions finaux et constantes de temps calculés en fonction de la température (P=200 bars , 100 mg de CyD dans 100 ml de $scCO_2$, triphénylphosphine (40eq.), benzylamine (10eq.))..... 83

Tableau 3-3 : Constantes de temps mesurées et calculées d'Arrhenius (P=200 bars , 100 mg de CyD dans 100 ml de $scCO_2$, triphénylphosphine (40eq.), benzylamine (10eq.))..... 85

Liste des équations

Équation 3-1 : Principe de la stratégie phosphine imide "one-pot" 70

Équation 3-2 : Réaction phosphine imide standard..... 71

Équation 3-3 : Relation entre concentration dans le réacteur et concentration estimée par HPLC 74

Équation 3-4 : Équations montrant les 3 dérivés de cyclodextrines suivant l'avancement de la réaction. 74

Équation 3-5 : Normalisation des concentrations dans le réacteur 75

Équation 3-6 : Schématisation de la réaction standard 75

Équation 3-7 : Bilan matière sur les cyclodextrines pour la réaction standard 76

Équation 3-8 : Taux de conversion 76

Équation 3-9 : Taux de conversion "instantané" 76

Équation 3-10 : Description schématique de la réaction..... 79

Équation 3-11 : Schématisation de la réaction standard 81

Équation 3-12 : Expression de la concentration en urée en fonction du temps 81

Équation 3-13: Expression de la concentration en azide en fonction du temps..... 81

Équation 3-14 : Dépendance à la température du facteur pré-exponentiel 84

Liste des figures

Figure 3-1 : Réaction phosphine imide standard sur cyclodextrine acétylée 70

Figure 3-2 : Vitesse de dissolution de la triphénylphosphine dans le réacteur de 100mL 73

Figure 3-3 : Schéma du chromatogramme d'un échantillon du milieu réactionnel 75

Figure 3-4 : Détails des calculs des concentrations 75

Figure 3-5 : Principe du calcul des constantes cinétiques 79

Figure 3-6 : Exemples de cinétique de pseudo premier ordre avec Xeq = 0.8 80

Figure 3-7 : Taux de conversion expérimentaux et calculés à T=45°C et P =200 bars (100 mg de CyD dans 100 ml de $scCO_2$, triphénylphosphine (40eq.), benzylamine (10eq.)) 82

Figure 3-8 : Taux de conversion expérimentaux et calculés à T=20°C et P=200 bars (100 mg de CyD dans 100 ml de $scCO_2$, triphénylphosphine (40eq.), benzylamine (10eq.)) 82

Figure 3-9 : Taux de conversion calculés pour des températures comprises entre 20°C et 45°C et à une pression de 200 bars (100 mg de CyD dans 100 ml de $scCO_2$, triphénylphosphine (40eq.), benzylamine (10eq.)) 83

Figure 3-10 : Traçé d'Arrhenius (P=200 bars , 100 mg de CyD dans 100 ml de $scCO_2$, triphénylphosphine (40eq.), benzylamine (10eq.)) (×) points expérimentaux dans le $scCO_2$, (■)point expérimental dans le CO_2 liquide 84

Figure 3-11 : Taux de conversion expérimentaux et calculés (P=200 bars , 500 mg de CyD dans 100 ml de $scCO_2$, triphénylphosphine (40eq.), benzylamine (10eq.)), (■)=25°C, (▲)=40°C points expérimentaux dans le $scCO_2$, (♦)=20°C point expérimental dans le CO_2 liquide 86

Figure 3-12 : Evolution du taux d'avancement en milieu saturé 87

Figure 3-13 : Cinétique basse concentration et cinétique haute concentration avec latence supprimée numériquement 88

1 Réaction standard

La « stratégie » phosphine imide 'one-pot' décrite par l'équation 3-1 permet d'accéder à un grand nombre de familles de composés (50) (51) (52), il nous a donc fallu choisir une réaction standard nous permettant d'étudier l'influence du milieu sur ce type de réaction.

$$\text{azide} + \text{P}\varphi_3 \xrightarrow{\text{CO}_2} \text{isocyanate} \xrightarrow{\text{nucléophile}} \text{produit final}$$

Équation 3-1 : Principe de la stratégie phosphine imide "one-pot"

Du fait de leur importance dans le domaine pharmaceutique (63) et de l'importance de leurs modifications dans ce cadre (64) (65), nous nous sommes intéressés à un dérivé de β-cyclodextrine. Des études récentes (109) montrent l'intérêt porté par les industriels du milieu pharmaceutique à la complexation de principes actifs dans des cyclodextrines en utilisant le $scCO_2$ comme solvant, ce qui renforce d'autant notre choix concernant le « substrat ». Nous avons choisi la benzylamine comme électrophile du fait de sa réactivité déjà éprouvée dans ce type de démarche (110). De plus, il a été observé que la réaction entre CO_2 et fonction amine n'interférait pas avec la réaction phosphine imide, certainement du fait d'un équilibre réactionnel entre amine et acide carbamique correspondant.

La réaction standard va ainsi faire réagir une monoazido per-O-acétyl β-cyd (20 groupements acétyl, un groupement azide) avec de la triphénylphosphine afin de créer l'isocyanate correspondant et de le faire réagir sans purification préalable avec de la benzylamine selon la réaction décrite par la figure 3-1 :

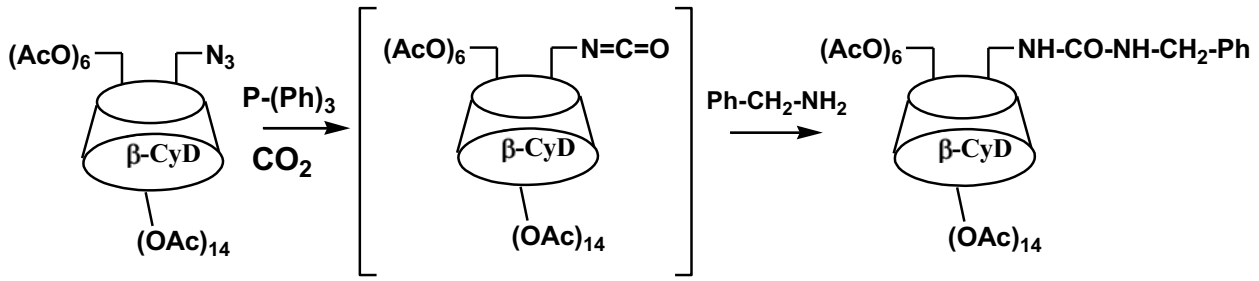


Figure 3-1 : Réaction phosphine imide standard sur cyclodextrine acétylée

Dans le reste de l'étude, nous allons simplifier cette réaction standard suivant la dénomination plus usuelle définie par l'Équation 3-2 :

$$\text{azide} + \text{P}\varphi_3 \xrightarrow{\text{CO}_2} \text{isocyanate} \xrightarrow{\text{benzylamine}} \text{urée}$$

Équation 3-2 : Réaction phosphine imide standard

Suite à des travaux antérieurs menés par Menuel (110) et Dumarçay (51), nous avons dans toute l'étude utilisé 40 équivalents de triphénylphosphine et 10 équivalents de benzylamine. De plus, du fait de la solubilité des cyclodextrines dans le CO_2 dense (111), nous avons travaillé à la pression maximale accessible avec le réacteur haute pression décrit en Matériel, soit 200 bars. Le type de composés utilisés dans la réaction standard présentant une sensibilité à la température, il a été décidé de ne pas excéder une température de 45°C pour les réactions en milieu CO_2. De plus, nous avons choisi de ne pas travailler à des températures inférieures à 20 °C dans le CO_2, du fait des contraintes techniques liées à ce type de température sur des appareils haute pression, principalement la mauvaise tenue des joints d'étanchéité.

2 Observation cellule une fenêtre

Nous avons utilisé une cellule haute pression d'observation visuelle afin d'observer la solubilité des composés dans le CO_2 (112). Nous avons ainsi déterminé que pour une concentration en cyclodextrines de 1g/ml de CO_2 avec les conditions de réaction standard, tous les réactifs sont dissous dans le CO_2. Nous avons aussi pu remarquer que la vitesse de dissolution de la thiphénylphosphine est plus faible que celle des cyclodextrines qui se dissolvent très rapidement une fois les conditions opératoires obtenues et l'agitation en fonctionnement. Il faut cependant noter que l'agitation par barreau magnétique utilisée dans cette cellule est assez peu efficace.

En fin d'expérience, la détente nécessaire à l'évacuation du CO_2 permet de bien précipiter les composés présents dans le milieu. On a toutefois pu noter que ceux ci sont pour partie emportés par le débit de fuite du CO_2, ce qui provoque des colmatages principalement au niveau de la vanne de détente et une perte de matière de l'ordre de 30% lié dans ce cas à la non-utilisation d'un séparateur type cyclone.

3 Vitesse de dissolution

Dans le cadre d'une étude cinétique, il est important de connaître l'état initial des réactifs en début de réaction. Si l'on considère le temps initial de réaction comme étant celui de la stabilisation de la température et de la pression, il faut s'assurer que des phénomènes physiques comme la dissolution des composés ne viennent pas perturber la cinétique chimique. Pour cela, il faut que l'agitation du réacteur permette une dissolution rapide des réactifs. Dumont (113) a montré par détermination de la Distribution des Temps de Séjours (DTS) que le réacteur de 100 ml que nous avons utilisé peut être considéré comme parfaitement agité. Nous nous sommes intéressés à la vitesse de dissolution des réactifs lors du protocole que nous utilisons.

Pour cela, nous avons choisi de mesurer la vitesse de dissolution du réactif présentant la forme initiale la moins dispersée, à savoir la triphénylphosphine. Nous avons mesuré la vitesse de dissolution de 500 mg de triphénylphosphine dans le réacteur de 100 ml à 200 bars et 33°C par prises d'échantillons et analyse HPLC (Annexe 3). Cette quantité correspond à celle utilisée lors des réactions décrites en chapitre 3-5. Nous avons ainsi obtenu la cinétique de dissolution visible sur la figure 3-2.

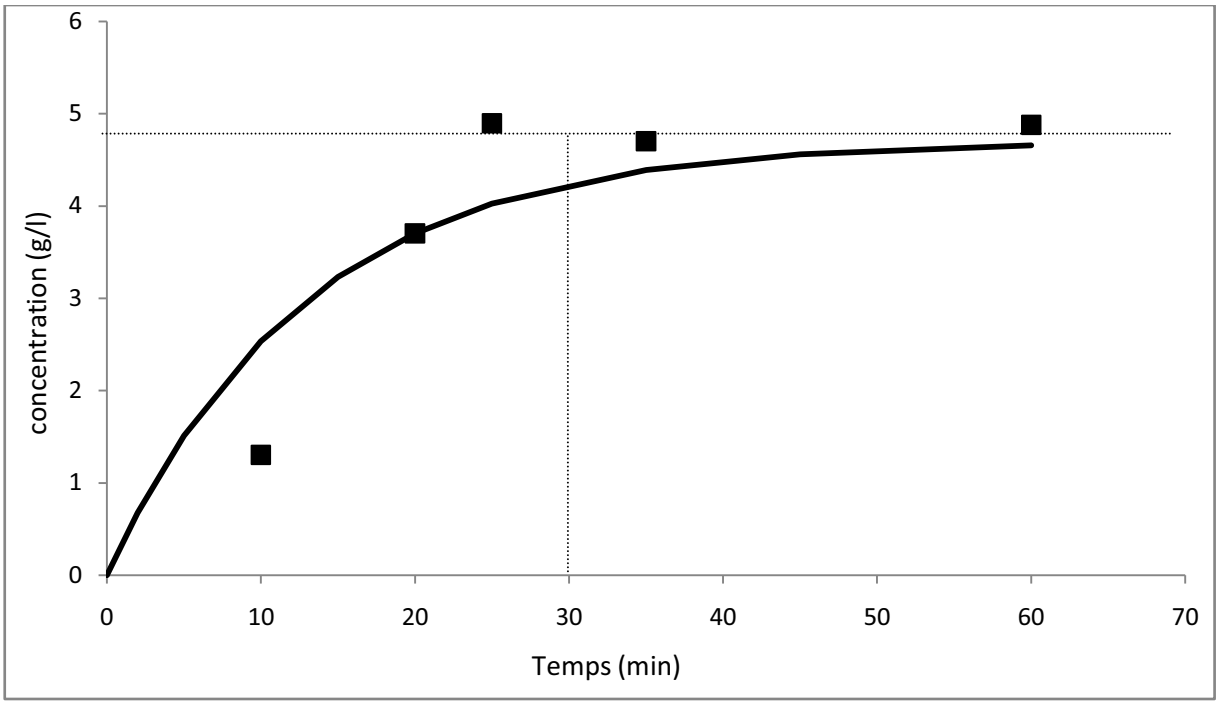


Figure 3-2 : Vitesse de dissolution de la triphénylphosphine dans le réacteur de 100 ml

On peut ainsi observer que la concentration finale est obtenue en 30 minutes, ce qui est assez rapide comparé aux observations réalisées dans la cellule d'observation optique. Cette différence peut être expliquée par 2 facteurs principaux :

La conduite de l'expérience : on travaille à température supérieure à 20°C tout le temps dans le réacteur de 100 ml alors que la cellule d'observation nécessite un début d'expérience en CO_2 liquide à une température de 3-5°C, ces températures froides ne favorisant pas la vitesse de dissolution.

L'efficacité de l'agitation : le barreau aimanté utilisé dans la cellule d'observation optique est peu efficace comparé à l'agitateur à entrainement magnétique dont dispose le réacteur de 100ml.

Cette expérience nous montre que les résultats obtenus durant les 30 premières minutes de réaction dans le réacteur de 100 ml peuvent être biaisés par la dissolution de la triphénylphosphine et qu'il faudra donc en tenir compte dans l'exploitation que nous ferons des résultats.

4 Suivi cinétique

4.1 Mise en équation

Nous allons donc étudier la cinétique dans le $scCO_2$ de la réaction décrite à la figure 3-1. L'analyse par HPLC va nous donner accès aux concentrations des différentes espèces i présentes dans le réacteur suivant l'équation 3-3 :

$$Ci_{\text{réacteur}} = C\,i_{\text{estimée,HPLC}} * \frac{V_{\text{dichloromethane}}}{V_{\text{boucle échantillonnage}}}$$

Équation 3-3 : Relation entre concentration dans le réacteur et concentration estimée par HPLC

Nous n'avons pas cherché à suivre les concentrations en triphénylphosphine et en benzylamine du fait de leur introduction en grand excès. Nous nous sommes donc intéressés uniquement au suivi des concentrations des cyclodextrines. L'équation 3-4 montre que nous avons les concentrations de 3 dérivés de cyclodextrines à suivre.

$$\beta CD - N_3 \xrightarrow{P\phi 3, CO_2} \beta CD - N = C = O \xrightarrow{\text{benzylamine}} \beta CD - NH - CO - NH - CH_2 - \phi$$

Équation 3-4 : Équations montrant les 3 dérivés de cyclodextrines suivant l'avancement de la réaction.

Les chromatogrammes obtenus pour cette réaction standard montrent typiquement 4 pics schématisés sur la figure 3-3. Ces pics ont été identifiés en utilisant les temps de rétention observés lors des étalonnages.

- le 1er correspond à la triphénylphosphine ;
- le 2ème correspond au réactif (azide) ;
- le 3ème correspond à l'intermédiaire réactionnel (isocyanate) ;
- le 4ème correspond au produit (urée);
- la benzylamine (liquide) n'est pas détectée.

La triphénylphosphine oxyde n'a jamais été quantifiée, nous avons supposé que son temps de rétention correspondait à celui de la triphénylphosphine.

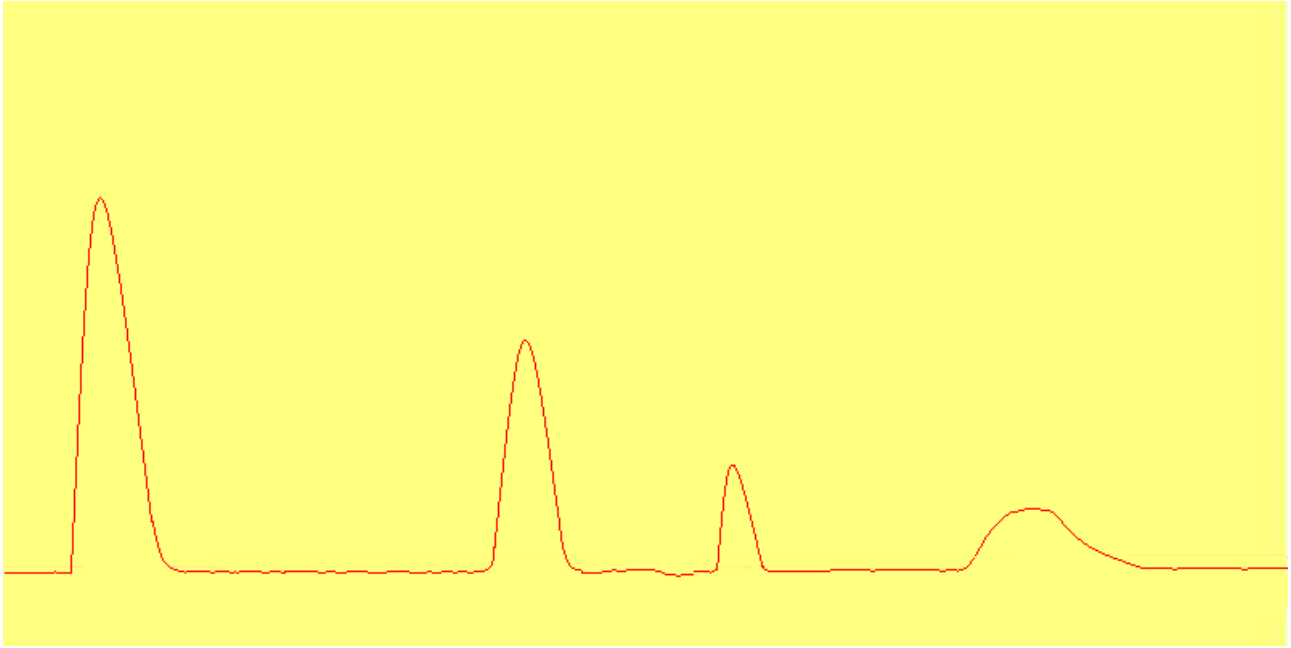


Figure 3-3 : Schéma du chromatogramme d'un échantillon du milieu réactionnel

Les aires des pics correspondants aux différents composés donnent accès à leurs concentrations $C_{i\ estimée,HPLC}$ grâce aux étalonnages présentés en Matériel et Méthodes. Les concentrations des différentes espèces de cyclodextrines ont été normalisées suivant l'équation 3-5 afin de faciliter les calculs et les comparaisons. Le détail des calculs des concentrations est schématisé en figure 3-4.

$$X_i = \frac{C_{i,réacteur} * V_{réacteur}}{n\ azido_{ini}}$$

Équation 3-5 : Normalisation des concentrations dans le réacteur

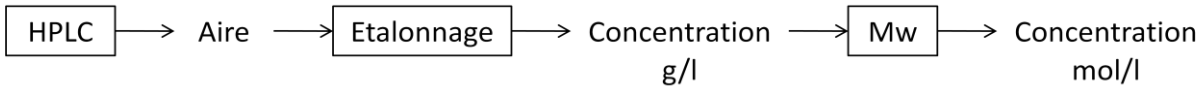


Figure 3-4 : Détails des calculs des concentrations

Rappelons que la réaction standard peut être schématisée par 2 réactions successives décrites par l'équation 3-6 dont l'avancement est décrit par le tableau 3-1 :

$$A \rightarrow B \rightarrow C$$

Équation 3-6 : Schématisation de la réaction standard

	A	B	C	Σ matière
t0	nA0	0	0	nA0
t	nA0 – ξ1	ξ1 – ξ2	ξ2	nA0

Tableau 3-1 : Tableau d'avancement de la réaction standard

Le bilan matière sur les cyclodextrines est exprimé par l'équation 3-7.

$$n_{A0} = n_A + n_B + n_C$$

Équation 3-7 : Bilan matière sur les cyclodextrines pour la réaction standard

Le taux de conversion est donné par l'équation 3-8. Cette expression qui dépend de l'apport initial en réactif, peut dans le cas de la réaction standard être exprimé uniquement en fonction des concentrations instantanées suivant l'équation 3-9 par simple application du bilan matière exprimé par l'équation 3-7.

$$X_a = \frac{n_{produit}}{n_{réactif,initial}} = \frac{n_C}{n_{A0}}$$

Équation 3-8 : Taux de conversion

$$X_a = \frac{C_C}{C_A + C_B + C_C}$$

Équation 3-9 : Taux de conversion "instantané"

4.2 Éléments de comparaison des résultats

Nous nous sommes rapidement posé la question de la comparaison des cinétiques obtenues expérimentalement. Les critères qui nous ont semblé les plus importants à quantifier sont le rendement final des réactions et leurs vitesses. Nous n'avons pas comparé les "coûts de fonctionnement et d'équipement" des synthèses, du fait de l'absence des éléments nécessaires à ces comparaisons.

Si la comparaison des rendements est aisée une fois ceux-ci déterminés, la comparaison des cinétiques est plus complexe. Deux situations sont possibles:

- les cinétiques sont semblables et modélisées convenablement par un même modèle (même ordre dans le $scCO_2$ et dans la DMF), dans ce cas on pourra comparer des constantes cinétiques.
- les cinétiques sont visiblement d'ordres différents et ne sont pas modélisables par un même modèle (ordres différents dans le $scCO_2$ et la DMF), dans ce cas nous utiliserons le temps de demi-réaction pour chaque réaction, conformément à l'étude de (97) pour comparer les vitesses.

Comme ce paramètre ne prend pas en compte les différences entre les valeurs de rendement, il faudra lui adjoindre le rendement final observé dans les deux situations.

4.3 Plan d'expériences

Du fait de la faible solubilité des cyclodextrines dans le CO_2 à basse masse volumique (111), nous avons décidé de conduire toutes les expériences à la pression maximale de fonctionnement du réacteur de 100 ml à savoir 200 bars. Nous avons aussi décidé de ne pas étudier l'influence du nombre d'équivalents en triphénylphosphine et en benzylamine (110) afin de nous concentrer sur l'influence des conditions opératoires que sont la température et la « charge » du réacteur, c'est à dire la quantité de réactif introduit qui va fixer les concentrations initiales au sein du milieu. Ce dernier point nous semble particulièrement intéressant dans le cadre de l'intensification d'un procédé utilisant les fluides supercritiques, c'est-à-dire visant à produire en un même temps avec un appareil de même volume une plus grande quantité de produits. En effet, le matériel haute pression est onéreux et son coût est particulièrement lié aux volumes mis en jeu, ce qui fait apparaître l'importance de la minimisation de ces volumes.

Dans ce contexte, nous avons planifié deux séries d'expériences en milieu CO_2 supercritique dans le réacteur de 100ml.

- La première série a été conduite avec une charge en réactif faible (100 mg de CyD dans le réacteur de 100 ml, et les apports correspondants en autre réactifs) qui assure une parfaite dissolution de tous les réactifs et des concentrations faibles dans le $scCO_2$, chaque expérience ayant été conduite pendant 8h. Cette procédure a été répétée pour des températures comprises entre 20°C et 45°C et à une pression de consigne de 200 bars.

- La seconde série a été conduite avec une charge en réactif importante (500 mg de CyD dans le réacteur de 100 ml, et les apports correspondants en autre réactifs) qui assure la saturation du milieu $scCO_2$ en cyclodextrines et en triphénylphosphine, chaque expérience ayant été conduite pendant 8h. Cette procédure a été répétée pour des températures comprises entre 20°C et 45°C et à une pression de consigne de 200 bars.

L'échantillonnage à intervalles réguliers couplé à l'analyse rapide permis par la HPLC permet un suivi en quasi temps réel (15 minutes entre échantillonnage et résultat) de l'avancement de la réaction et du taux de conversion dans le fluide supercritique; quand le taux de conversion devient constant, la réaction est considérée comme terminée. Les valeurs du taux de conversion final sont moyennées et la moyenne ainsi obtenue est comparée avec celle obtenues avec les autres expériences.

Les produits obtenus en fin de réaction dans le réacteur sont des cristaux solides blancs, ils sont récupérés par dissolution dans du dichlorométhane, et cette solution est analysée par HPLC afin de comparer avec l'analyse du dernier échantillon. Le réacteur est ensuite lavé à l'acétone dans le cas des études de laboratoire, un solvant polaire propre pouvant parfaitement être envisagé dans le cadre d'une utilisation à plus grande échelle.

4.4 Modèlisation de la cinétique

Suivre la cinétique expérimentale de la réaction va nous permettre de mieux comprendre le schéma réactionnel décrit (52) dans les conditions qui nous semblent intéressantes. Nous allons essayer de modéliser les cinétiques observées expérimentalement afin de pouvoir prévoir le comportement de la réaction lors du changement d'une variable expérimentale.

La réaction standard peut être décrite schématiquement par l'équation 3-10 sous la forme de 2 réactions consécutives qui doivent être modélisées, la sélectivité est supposée égale à 1 (51).

$$\text{azide} \xrightarrow{r_1} [\text{isocyanate}] \xrightarrow{r_2} \text{urée}$$

Équation 3-10 : Description schématique de la réaction

On a accès aux concentrations expérimentales des différents composés grâce à l'analyse HPLC. Une fois un modèle cinétique choisi en fonction de la cinétique observée expérimentalement, les paramètres du modèle comme les constantes de temps et rendement sont optimisées en minimisant la différence au sens des moindres carrés entre les concentrations expérimentales et les concentrations calculées par le modèle. Le réacteur est considéré comme un réacteur idéal fermé et agité. Cette hypothèse nous semble raisonnable dans le cas du réacteur de 100 ml au vu des résultats obtenus par Dumont (113). Ce calcul est réalisé par utilisation d'un solveur simple et ne nécessite comme données expérimentales que les concentrations mesurées et les temps de réaction correspondant. Le principe de cette démarche est présenté sur la figure 3-5.

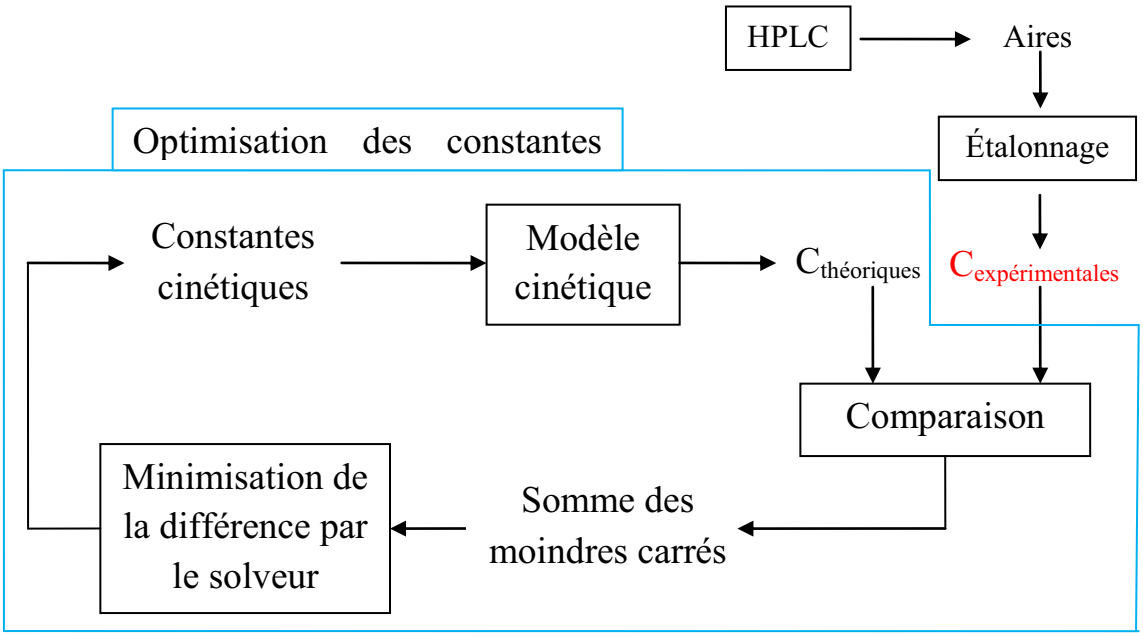


Figure 3-5 : Principe du calcul des constantes cinétiques

5 Influence de la température

5.1 Observations

Nous avons étudié l'influence de la température sur la cinétique de réaction. Comme montré en partie 4.1, ce paramètre opératoire est particulièrement important car à pression fixe, c'est lui qui va fixer l'état du fluide et ses propriétés physico chimiques. Nous avons souhaité étudier l'effet de l'état, liquide ou supercritique, sur la cinétique de réaction, et pour cela, nous avons pu réaliser 2 séries d'expériences : les premières, menées à 20 et 25°C, dans du CO_2 liquide, les autres ayant lieu dans du CO_2 proche de son état critique entre 30 et 45°C.

Les résultats expérimentaux sont disponibles en Annexe 5. Dans ces conditions de basses concentrations initiales en réactifs (100 mg d'azide dans le réacteur de 100ml, stœchiométrie décrite en Matériel et Méthodes), les quantités d'isocyanates prélevées dans le milieu réactionnel sont trop faibles et proches de la ligne de base du signal HPLC pour être quantifiées avec précision. On peut en déduire que les isocyanates, qui sont des composés particulièrement réactifs, réagissent très vite avec la benzylamine pour produire l'urée correspondante. La concentration de ces intermédiaires au sein du milieu est faible, suivant le principe de Bodenstein aussi appelé Approximation des Etats Quasi-Stationnaire. Du fait de la bonne concordance avec les résultats expérimentaux, nous allons donc considérer que dans le cadre de concentrations faibles en réactifs, les vitesses de production, r1, et de consommation, r2, de l'isocyanate sont égales. On peut alors simplifier la cinétique de réaction décrite en équation 3-10 par une cinétique de pseudo-premier ordre de constante de vitesse k' et de rendement Xeq, illustrés par la figure 3-6.

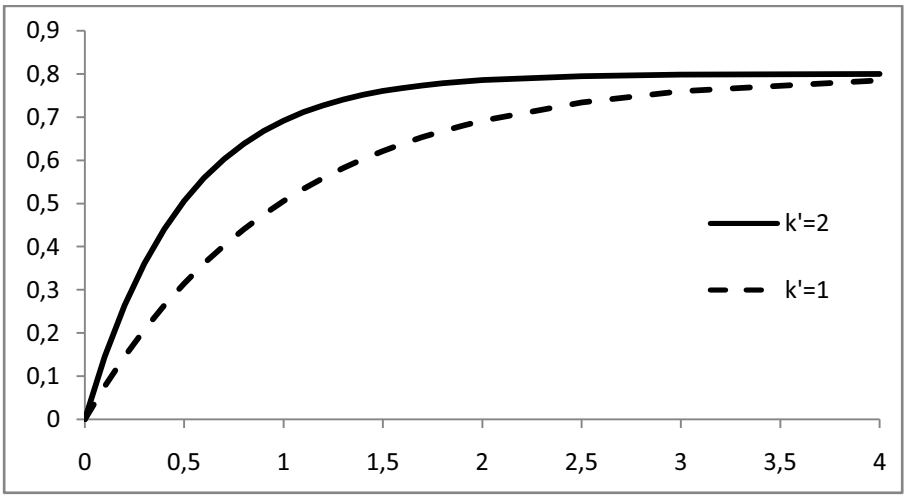


Figure 3-6 : Exemples de cinétique de pseudo premier ordre avec Xeq = 0,8

5.2 Interprétation

Ce modèle nous donne accès aux expressions des concentrations en azide et en urée en fonction du temps selon les équations 3-12 et 3-13.

$$\text{azide} \xrightarrow{r'} \text{urée}$$

Équation 3-11 : Schématisation de la réaction standard

$$\text{urée} = \text{Xeq}[1 - \exp(-k' * t)]$$

Équation 3-12 : Expression de la concentration en urée en fonction du temps

$$\text{azide} = 1 - \text{urée}$$

Équation 3-13: Expression de la concentration en azide en fonction du temps

Nous allons optimiser les valeurs de Xeq et k' suivant les calculs détaillés en 3-5. L'optimisation va permettre de trouver pour chaque température le couple (Xeq, k') permettant de minimiser l'écart entre concentrations expérimentales et théoriques en azide et urée.

Le modèle du premier ordre développé précédemment permet une bonne estimation des taux de conversion comme le montre les figure 3-7 et 3-8 qui sont représentatives des expériences réalisées dans ces conditions, avec une erreur maximale de 9%. Les taux de conversion estimés en fonction du temps sont visibles dans la figure 3-9. Les valeurs de (Xeq, k') pour les températures étudiées sont reportées dans le tableau 3-2.

Ces mesures à faible concentration nous donnent des informations intéressantes :

- On a bien vérifié la réactivité des composés dans le $scCO_2$
- Les 2 réactions consécutives se comportent globalement comme une réaction d'ordre 1, la formation de l'isocyanate étant l'étape limitante
- La réaction entre isocyanate et benzylamine est très rapide dans le $scCO_2$ par rapport à la réaction de production de l'isocyanate

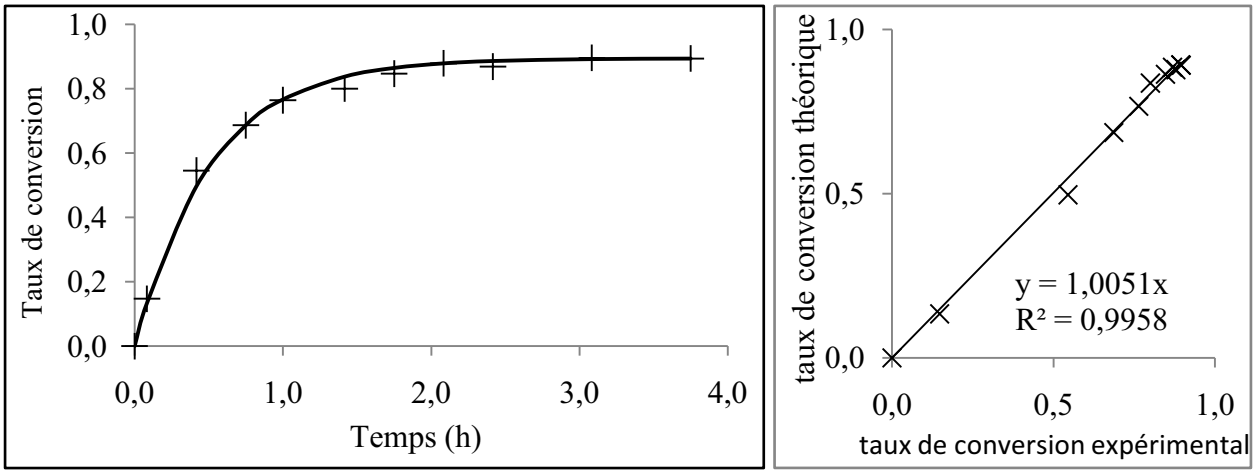


Figure 3-7 : Taux de conversion expérimentaux (+) et calculés (ligne continue) à T=45°C et P =200 bars (100 mg de CyD dans 100 ml de $scCO_2$, triphénylphosphine (40eq.), benzylamine (10eq.))

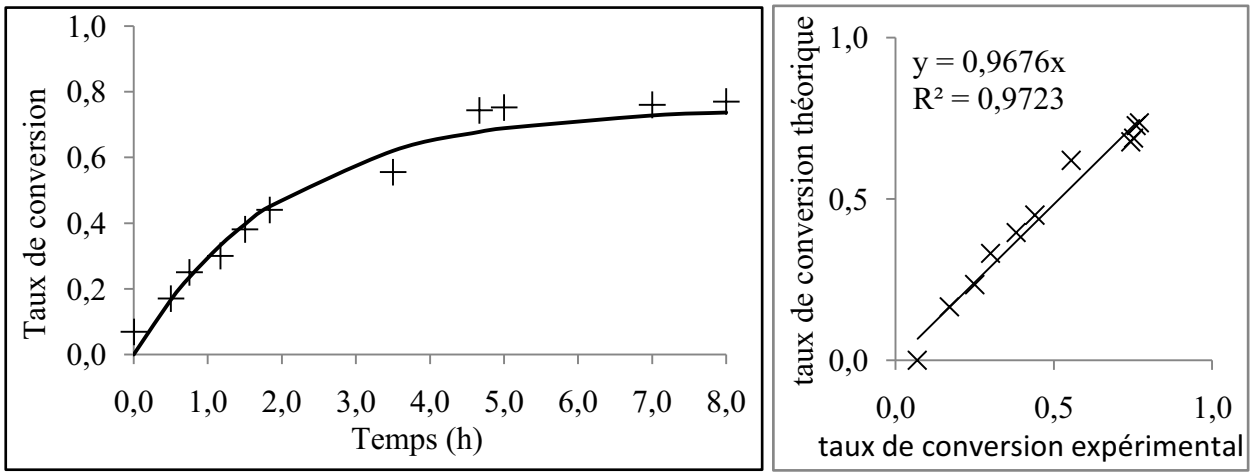


Figure 3-8 : Taux de conversion expérimentaux (+) et calculés (ligne continue) à T=20°C et P=200 bars (100 mg de CyD dans 100 ml de $scCO_2$, triphénylphosphine (40eq.), benzylamine (10eq.))

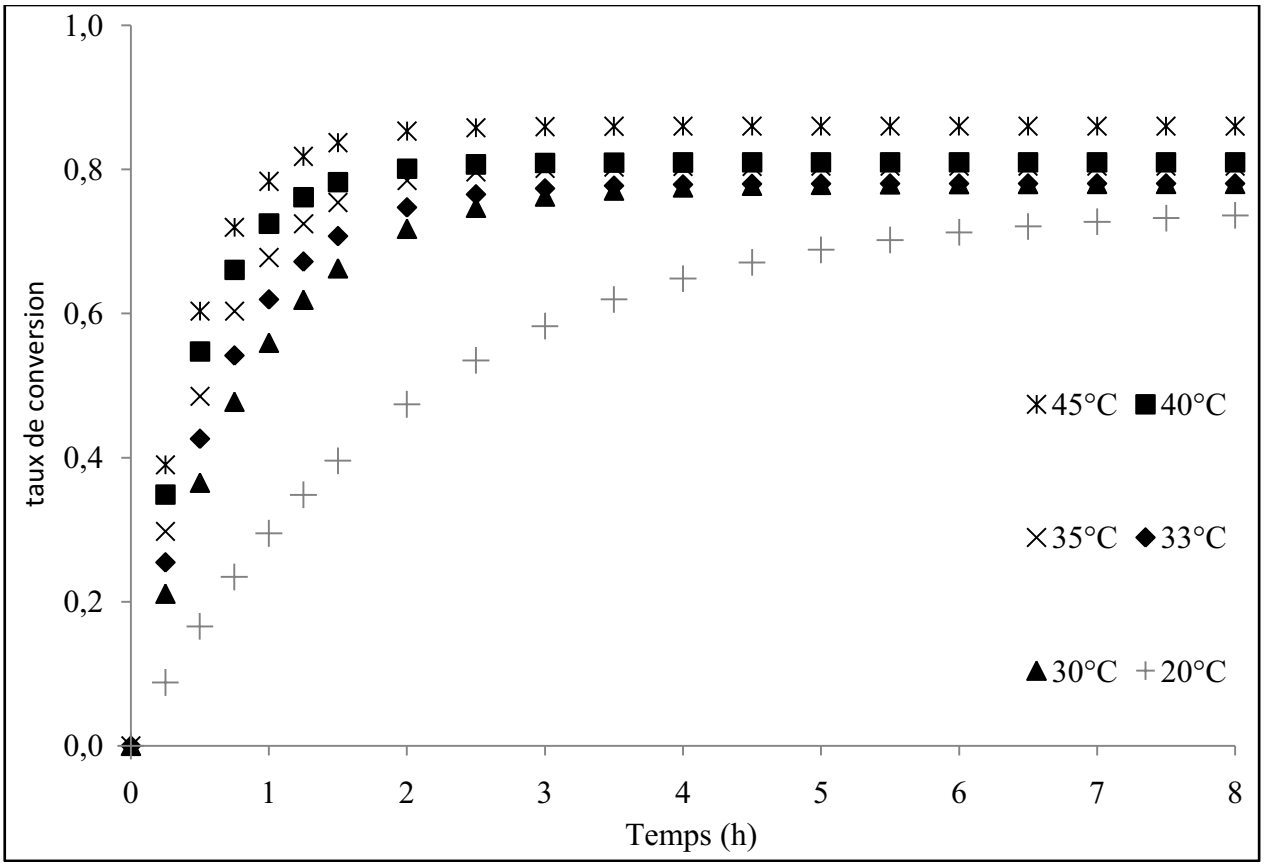


Figure 3-9 : Taux de conversion calculés pour des températures comprises entre 20°C et 45°C et à une pression de 200 bars (100 mg de CyD dans 100 ml de $scCO_2$, triphénylphosphine (40eq.), benzylamine (10eq.))

température	20°C	30°C	33°C	35°C	40°C	45°C
k' (h^{-1})	0,517	1,263	1,579	1,847	2,255	2,418
Xeq	0,840	0,783	0,781	0,805	0,816	0,861

Tableau 3-2 : Taux de conversions finaux et constantes cinétiques estimées en fonction de la température (P=200 bars, 100 mg de CyD dans 100 ml de $scCO_2$, triphénylphosphine (40eq.), benzylamine (10eq.))

5.3 Loi d'Arrhenius

Nous avons ainsi observé que la vitesse de la réaction et le rendement augmentent avec la température, et que le comportement dans le CO_2 liquide est clairement différent de celui observé prés du point critique et au delà. Nous avons tracé $\ln_{k'}$ en fonction de $1/T$ ce qui nous permettra de valider une dépendance à la température de type Arrhenius décrite par l'équation 3-14.

$$\ln_{k'} = \ln_{k0} - \frac{E}{R * T}$$

Équation 3-14 : Loi d'Arrhénius

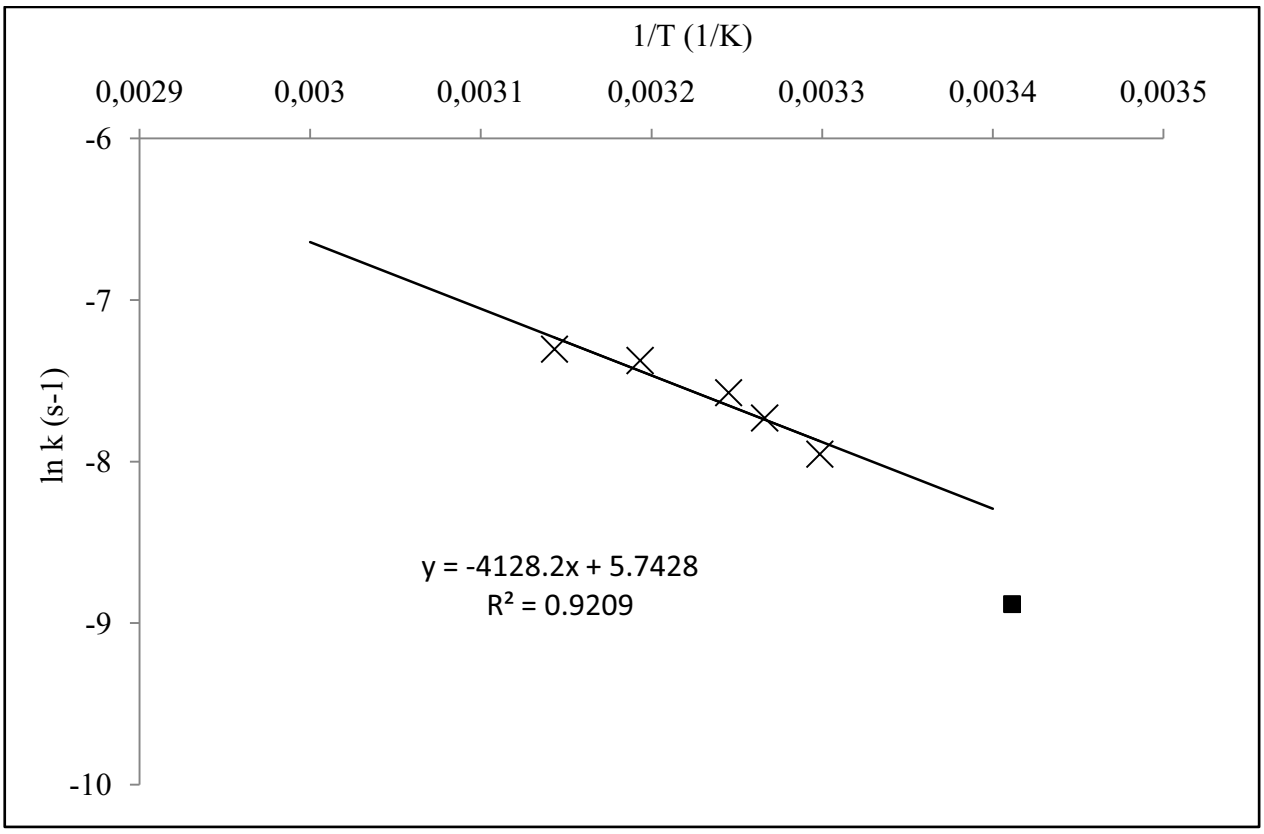


Figure 3-10 : Traçé d'Arrhenius (P=200 bars, 100 mg de CyD dans 100 ml de $scCO_2$, triphénylphosphine (40eq.), benzylamine (10eq.)) (×) points expérimentaux dans le $scCO_2$, (■)point expérimental dans le CO_2 liquide

L'énergie d'activation E et le facteur pré-exponentiel k0 ont été optimisés pour les points proches du point critique par minimisation au sens des moindres carrés de la différence entre constante de temps expérimentale et théorique. Leurs valeurs sont disponibles dans le tableau 3-3.

Nous avons ainsi obtenu une énergie d'activation de 34,32 kJ/mol et un facteur pré-exponentiel de 311 s^{-1} pour les réactions conduites en CO_2 supercritique. Les estimations des constantes cinétiques sont en très bonne adéquation avec les mesures comme le montre le tableau 3-3 et la figure 3-10.

Température (°C)	30	33	35	40	45
k exp (s^{-1}) *10^4	3,51	4,39	5,13	6,26	6,72
k calc (s^{-1}) *10^4	3,80	4,34	4,74	5,87	7,22
erreur %	8,34%	0,97%	7,59%	6,25%	7,54%
Masse volumique du CO_2 (kg/m^3)	848	830	819	789	758

Tableau 3-3 : constantes de temps mesurées et calculées d'Arrhenius (P=200 bars, 100 mg de CyD dans 100 ml de $scCO_2$, triphénylphosphine (40eq.), benzylamine (10eq.))

6 Influence de la concentration initiale en réactifs

Nous nous sommes aussi intéressés à l'influence de la concentration initiale en réactifs sur la cinétique de la réaction. Ce point nous semble particulièrement important, car les concentrations habituellement rencontrées dans les procédés supercritiques sont faibles et il n'y a pas d'étude qui montre d'intensification (c'est-à-dire produire avec le même appareil en un même temps plus de produit) de procédés supercritiques. Nous avons donc choisi de comparer les résultats obtenus en milieu dilué avec des cinétiques obtenues en augmentant la charge initiale du réacteur d'un facteur 5. Dans ce cas, le milieu est saturé en réactifs. Suite aux résultats précédemment obtenus, nous nous sommes concentrés sur l'étude d'un point dans le CO_2 liquide à 20°C, d'un point proche du point critique du CO_2 à 33°C et d'un point à la température de 45°C.

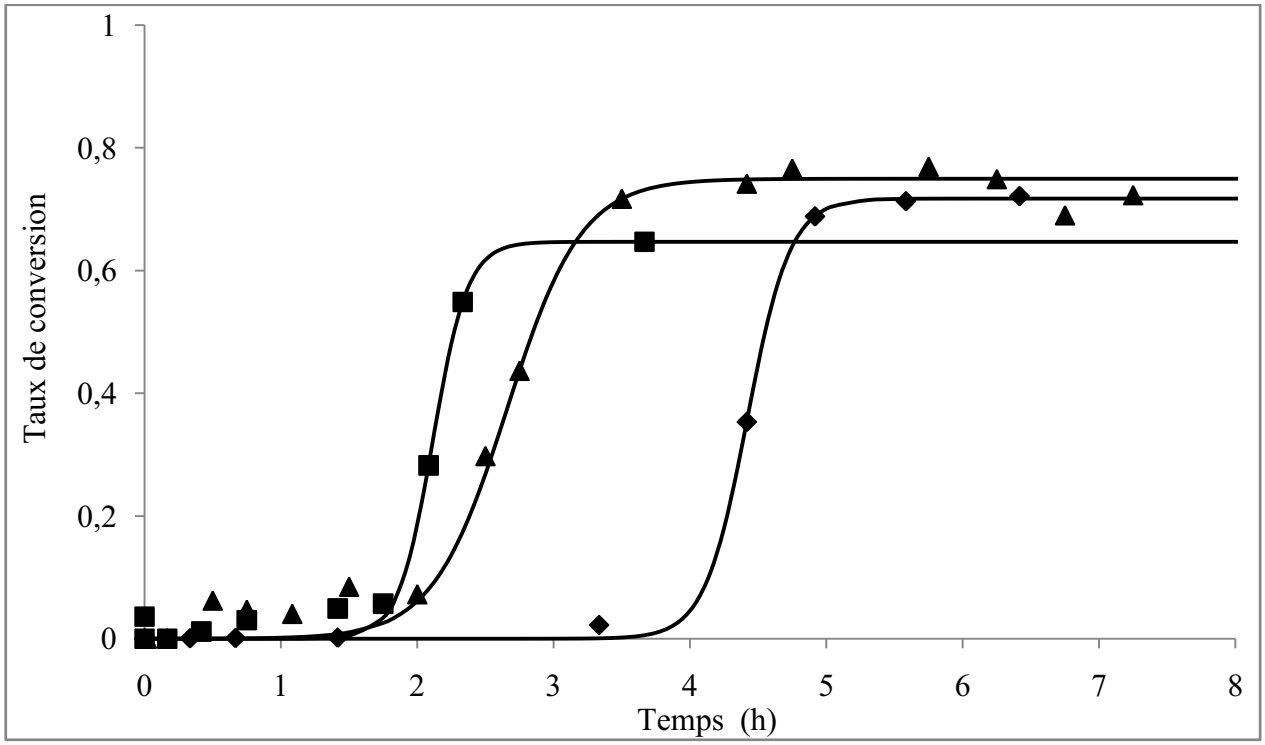


Figure 3-11 : Taux de conversion expérimentaux et calculés (P=200 bars, 500 mg de CyD dans 100 ml de CO_2, triphénylphosphine (40eq.), benzylamine (10eq.)), (■)=33°C, (▲)=45°C points expérimentaux dans le $scCO_2$, (♦)=20°C point expérimental dans le CO_2 liquide

Nos analyses n'ont pas permis de mesurer précisément la concentration en intermédiaire du fait de sa très faible valeur, ce qui tend à confirmer l'hypothèse que nous avons développé en partie précédente sur la grande vitesse de la réaction entre isocyanate et benzylamine. Nous avons ainsi pu remarquer un phénomène particulièrement intéressant : la cinétique dans ces conditions de saturation schématisée sur la Figure 3-12 suit une loi de type sigmoïde, c'est-à-dire une première

partie I où l'avancement évolue peu, suivie d'une autre partie II ou l'avancement s'accroit très rapidement (typiquement en une heure) avant d'atteindre un plateau III.

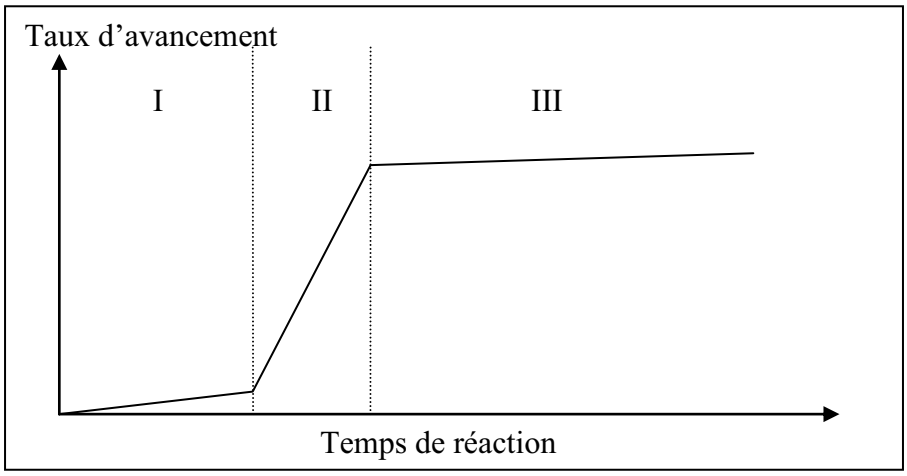


Figure 3-12 : Évolution du taux d'avancement en milieu saturé

La vitesse de réaction de la zone 2 est proche de celle observée à la même température en conditions diluées. Les taux de conversion observés en fin de réaction sont sensiblement plus faibles que ceux observés à même température en milieu dilué. Il est donc intéressant de comparer les résultats obtenus en milieu saturé et ceux obtenus à partir du modèle précédemment calculé. Pour permettre cette comparaison, nous avons numériquement supprimé la période de latence I pour le milieu saturé, ce qui est facilement réalisé en modélisant ces expériences par une courbe sigmoïde avec fonction retard suivant le protocole explicité en Figure 3-5

On remarque sur la figure 3-13 qu'une fois le délai de latence supprimé les cinétiques initiales sont assez proches, même si le rendement final est sensiblement différent. Nous n'avons pas pu valider d'explications à ces observations. L'explication qui nous semble la plus convaincante et que l'augmentation de la charge initiale du réacteur va limiter la bonne homogénéisation de la matière dans le réacteur en diminuant l'efficacité de l'agitation, la turbine Rushton se trouvant alors sous la couche initiale de réactifs. En effet, en augmentant la charge initiale du réacteur, on obtient une couche de solide d'une épaisseur d'environ 2 cm en pied de réacteur (pour rappel, la hauteur du réacteur de 100ml est de 8 cm). Dans ces conditions, l'agitation peut voir son efficacité diminuer par frottement sur la turbine et par diminution du pompage le long de l'axe de l'agitateur, pompage qui est déjà limité par les turbines Rushton.

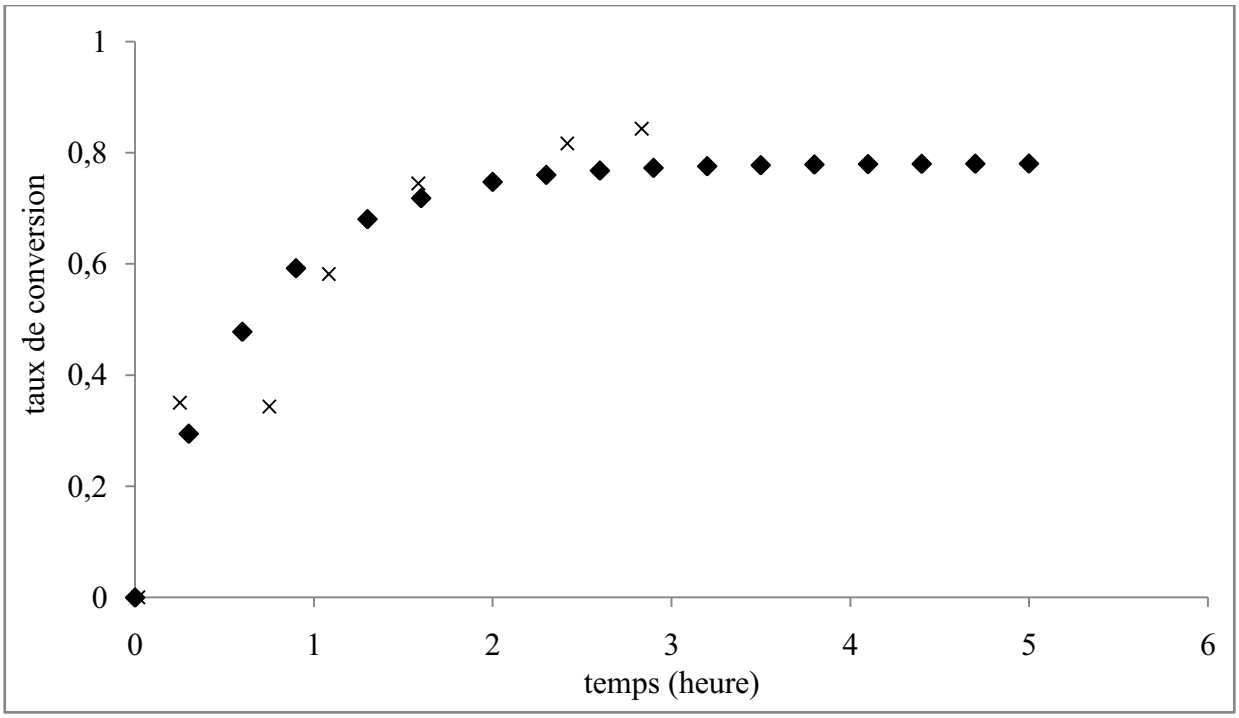


Figure 3-13 : Cinétique basse concentration et cinétique haute concentration avec latence supprimée numériquement (33°C, 200 bars), (♦)= $scCO_2$ basse concentration (100mg de Cyd dans 100 ml de $scCO_2$), (×)= $scCO_2$ haute concentration (500mg de Cyd dans 100 ml de $scCO_2$),

L'étape de latence correspondrait ainsi à une période durant laquelle l'agitation est peu efficace du fait de la forte quantité de solide introduite dans le réacteur, ce qui implique une mauvaise agitation et des limitations diffusionelles au niveau de chaque particule de solide, l'efficacité de l'agitation augmentant avec la solubilisation d'une partie des composés.

Conclusion

Nous avons choisi une réaction phosphine imide standard afin d'étudier l'influence des paramètres opératoires sur sa cinétique chimique dans le $scCO_2$. Cette réaction consomme un azide pour produire un isocyanate qui réagit en one-pot avec de la benzylamine pour former l'urée correspondante. Dans le $scCO_2$ avec des concentrations initiales en réactifs faibles, cette réaction a présenté une cinétique correspondant à un premier ordre qui a été modélisée pour différentes températures, avec une faible concentration en isocyanate tout au long de la réaction. Nous en avons déduit que dans ces conditions, la vitesse de production de l'isocyanate est plus faible que sa vitesse de consommation, ce qui indiquerait une bonne réactivité de l'isocyanate dans le $scCO_2$.

Nous avons entrepris des expériences dans les mêmes conditions opératoires avec des concentrations initiales en réactifs supérieures en vue de saturer le milieu en réactifs. Dans ces conditions, la cinétique de la réaction montre un comportement différent de type sigmoïde que nous avons pu modéliser sans toutefois l'identifier à un modèle de cinétique chimique.

Suite à ces résultats, nous avons décidé d'éprouver le modèle cinétique que nous avons déterminé à faibles concentrations. Pour ce faire, nous avons réalisé des suivis cinétiques dans des conditions opératoires similaires mais dans un réacteur de volume dix fois supérieur. Cette démarche est présentée dans le Chapitre 4.

CHAPITRE 4 : CHANGEMENT D'ECHELLE

CHAPITRE 4 : CHANGEMENT D'ECHELLE

1 Objectif 94
2 Modifications apportées à l'installation existante 95
2.1 Principe 95
2.2 Détails du réacteur 1L 96
2.3 Explications des choix techniques 97
3 Caractérisation du réacteur 1L 101
3.1 Montée en pression 101
3.2 Montée en température 106
3.3 Montée en concentration 109
4 Comparaison mesure/ modèle 112
4.1 Procédure 112
4.2 Observations 112
Conclusion 116

Liste des Tableaux

Tableau 4-1 : Bilan matière pour le remplissage du réacteur.....102

Tableau 4-2 : Masse volumique du CO_2 à T=33°C.....103

Tableau 4-3 : Calcul des temps de remplissage du réacteur à 33°C 103

Tableau 4-4 : Temps de remplissage expérimentaux 104

Tableau 4-5 : Comparaison entre texp et tcalc 104

Tableau 4-6 : Comparaison des consommations de CO_2 105

Liste des équations

Équation 4-1 : Temps de remplissage théorique 103

Liste des Figures

Figure 4-1 : Schématisation d'une installation supercritique.....95

Figure 4-2 : Schématisation d'une installation supercritique avec deux autoclaves en parallèles.....95

Figure 4-3 : Schéma Réacteur 1L.....96

Figure 4-4 : PID installation réacteurs 100ml + 1 L 98

Figure 4-5: Photographie des 2 réacteurs hautes pressions.....99

Figure 4-6 : Description de l'installation des deux réacteurs 100

Figure 4-7 : Montée en pression par paliers.....102

Figure 4-8 : : Évolution des températures dans les réacteurs lors d'un changement de consigne....107

Figure 4-9 : Cinétique de dissolution dans le réacteur d'1L.....109

Figure 4-10 : Précipitation de la $P\phi_3$ dans le réacteur d'1L : détails de l'étanchéité du joint 110

Figure 4-11 : Précipitation de la triphénylphosphine dans le réacteur d'1L : détails au niveau de la sonde de température.....110

Figure 4-12 : Précipitation de la triphénylphosphine dans le réacteur d'1L : fond de réacteur.....111

Figure 4-13 : Précipitation de la triphénylphosphine dans le réacteur d'1L : comparaison entre tailles des particules avant et après passage dans le $scCO_2$ 111

Figure 4-14 : Taux de conversion expérimentaux et calculés à 45°C (P=200 bars ,1000 mg de CyD dans 1000 ml de $scCO_2$, triphénylphosphine (40eq.), benzylamine (10eq.) 113

Figure 4-15 : Taux de conversion expérimentaux et calculés à 40°C (P=200 bars ,1000 mg de CyD dans 1000 ml de $scCO_2$, triphénylphosphine (40eq.), benzylamine (10eq.) 113

Figure 4-16 : Taux de conversion expérimentaux et calculés à 33°C (P=200 bars ,1000 mg de CyD dans 1000 ml de $scCO_2$, triphénylphosphine (40eq.), benzylamine (10eq.) 114

Figure 4-17 : Taux de conversion expérimentaux et calculés à 20°C (P=200 bars ,1000 mg de CyD dans 1000 ml de $scCO_2$, triphénylphosphine (40eq.), benzylamine (10eq.) 114

1 Objectif

Au delà de l'aspect scientifique et de la meilleure compréhension des phénomènes liés à cette réaction dans le CO_2 supercritique, il ne faut pas oublier que cette étude se pose dans un contexte industriel comme un procédé de substitution à des procédés fonctionnant déjà avec des tonnages importants. Il nous faut donc nous assurer que les résultats que nous avons observés à petite échelle sont transposables à une plus grande échelle.

Afin de permettre cette comparaison, nous devons nous assurer de la similitude de fonctionnement de deux réacteurs puis de celle des cinétiques des réactions. Pour cela, nous allons suivre la réaction standard dans un réacteur haute pression d'1 litre et comparer les résultats expérimentaux ainsi obtenus avec ceux que nous aurons prévus par le modèle développé précédemment, ce qui nous permettra de valider son intérêt.

De plus, les conditions de réactions spécifiques, particulièrement les hautes pressions, nécessitent un appareillage particulier et nous devons mettre en avant les points techniques les plus sensibles que nous avons identifiés afin de valoriser les expériences réalisées.

2 Modifications apportées à l'installation existante

2.1 Principe

Nous avons choisi d'installer le réacteur de 1l en parallèle de celui de 100 ml précédemment existant afin de minimiser les coûts de son installation. En effet si les " cœurs " des installations sont les autoclaves, leurs accessoires et utilités sont tout aussi importants au point de vue coût et espace occupé. Nous pouvons décrire schématiquement les installations d'un point de vue « flux process » en 3 parties présentées sur la figure 4-1 par :

- Une partie alimentation qui va assurer les débits et pressions d'alimentation du CO_2
- L'autoclave dans lequel les composés vont être mis en contact avec le CO_2
- Le séparateur qui va assurer la récupération des composés denses et l'évacuation du gaz

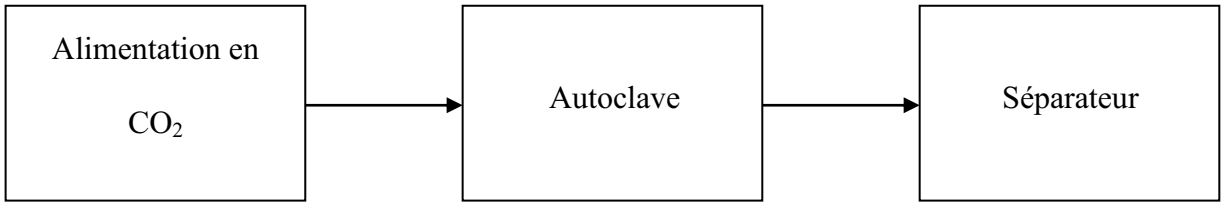


Figure 4-1 : Schématisation d'une installation supercritique

Il apparaît ainsi que l'installation d'un autoclave en parallèle sur une installation existante est parfaitement envisageable et de plus intéressante car permettant de réutiliser des alimentations en CO_2 et séparateur déjà existants, selon le schéma visible sur la figure 4-2. Cependant, cette installation en parallèle des autoclaves nécessite un respect strict de procédures opératoires afin d'éviter que l'autoclave qui n'est pas utilisé soit mis sous pression inutilement.

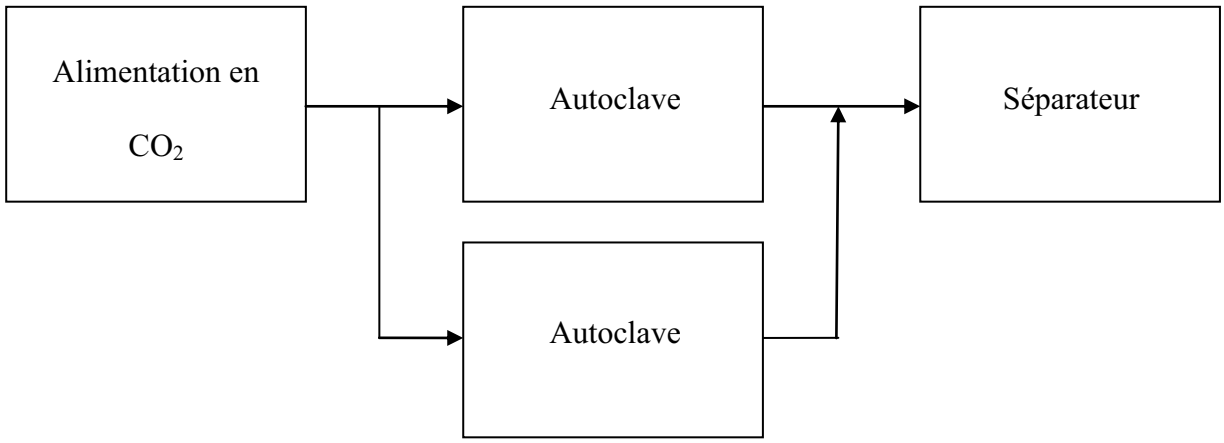


Figure 4-2 : Schématisation d'une installation supercritique avec deux autoclaves en parallèles

2.2 Détails Réacteur 1L

Les spécifications de ce réacteur en acier inoxydable sont :

- Volume interne 1L (diamètre interne de 78mm, hauteur interne de 192 mm)
- Pression d'utilisation de 400 bars, températures +20°C +200°C
- Mélange assuré par un agitateur par entraînement magnétique et turbine Rushton
- Prises d'échantillons en position hautes et basses du réacteur
- Vidange centrale en pied de réacteur
- Mesure de température en position haute

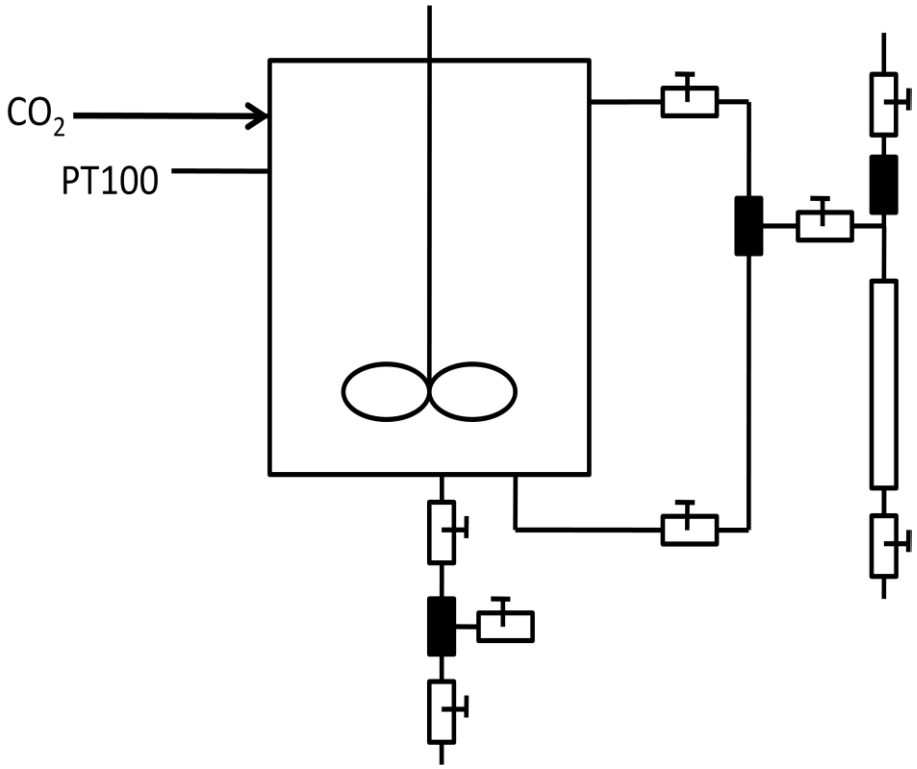


Figure 4-3 : Schéma Réacteur 1L

Ces spécifications sont schématisées sur la figure 4-3 et son plan complet est disponible en Annexe 7. Les différentes connectiques sont réalisées en tube acier inoxydable de diamètre externe 1/8" et de diamètre interne 1,6 mm. Les vannes (référence 910.10.00) et les Tés (référence 920.13.00) utilisés proviennent de chez Top Industries. Le choix d'avoir la possibilité de prendre des échantillons en position haute et basse a été dictée par la possible utilisation de ce réacteur avec des mélanges biphasiques. La vidange en pied de réacteur permet de récupérer très facilement les produits qui ont précipité sur les parois du réacteur par lavage avec une faible quantité de solvant.

Suite à notre expérience sur le réacteur de 100 ml, nous avons équipé ce réacteur d'une boucle d'échantillonnage de 1 ml.

2.3 Explications choix techniques

Un schéma détaillé de l'installation d'origine est disponible en Matériel et Méthodes. Nous avons choisi de réutiliser les alimentations en CO_2 et séparateur d'origine comme indiqué dans la partie précédente. La mesure de la pression se fait sur l'alimentation en amont des réacteurs et pas directement dans les réacteurs, tout comme la sécurité sur la pression apportée par le disque de rupture (250 bars + ou – 10%). De ce fait, il sera primordial pour la sécurité de conserver les vannes situées entre le réacteur utilisé (donc sous pression) et le capteur de pression ouvertes. Nous avons choisi d'utiliser le même bain thermostaté pour assurer le contrôle de la température des 2 réacteurs qui seront donc thermostatés à la même température.

Au cours de nos réflexions concernant cette installation, il nous est apparu comme particulièrement important pour des études futures que les réacteurs puissent être utilisés en série. Nous avons préservé le potentiel de l'installation à cette fin par un jeu de vannes entre les réacteurs et le séparateur, ce qui est visible sur le schéma détaillé de l'installation modifiée disponible sur la figure 4-4.

L'utilisation de cette installation expérimentale pouvant sembler déroutante à des personnes non habituées à ce type de matériel et de conditions, nous avons convenu de la rédaction de procédures détaillées qui liées à ce schéma détaillé doivent limiter les risques de mauvaises décisions. Les procédures liées à l'utilisation de cette installation ont été rédigées avec Claire Cornuault, ingénieur ENSIC, au cours de son Projet de Fin d'Études (114) et sont disponibles en Annexe 8.

Une photographie de l'installation est visible sur la figure 4-5, une description détaillée des différents parties de l'installation étant visible sur la Figure 4-6 permettant ainsi de comparer avec le schéma.

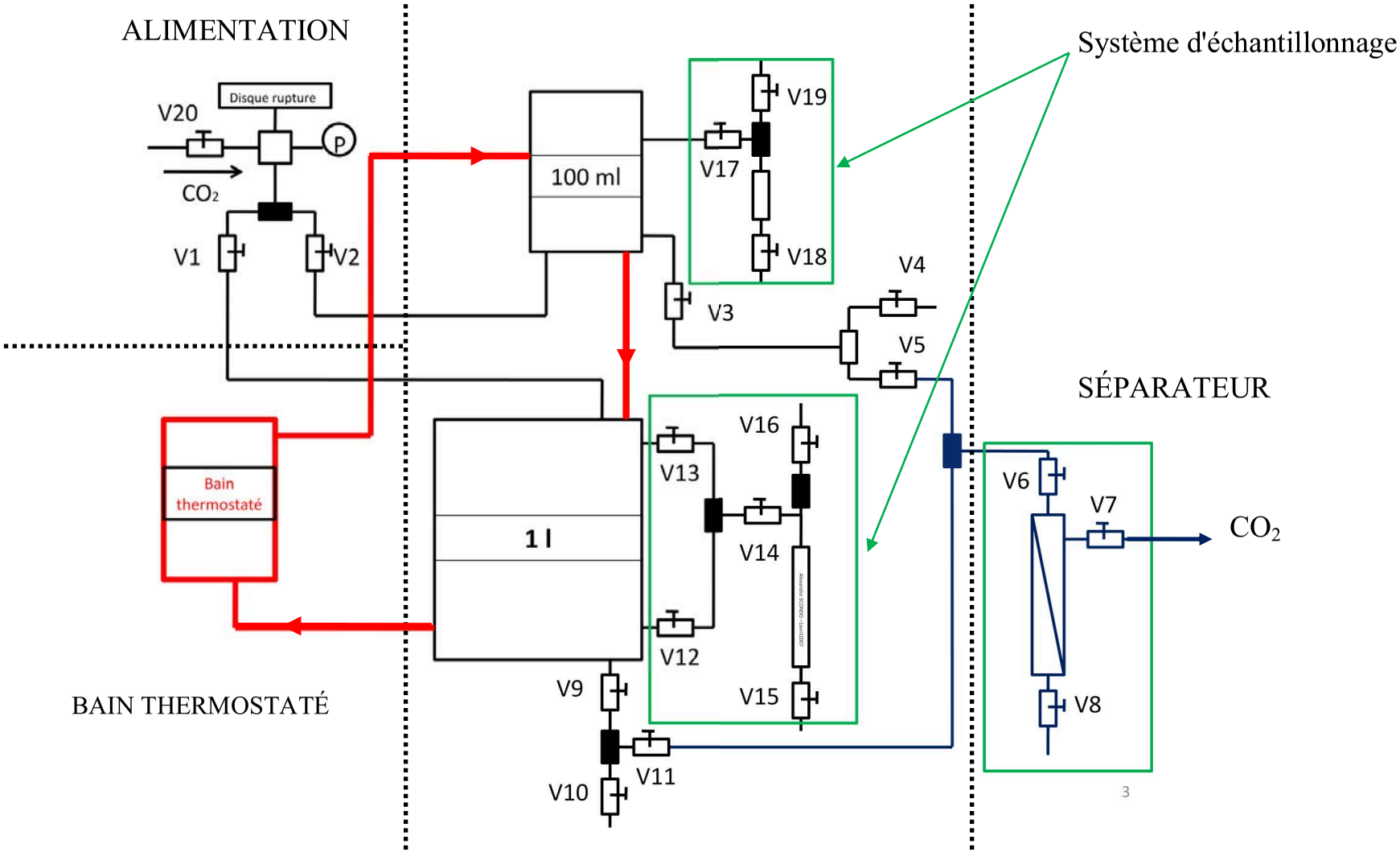


Figure 4-4 : Schéma installation réacteurs 100 ml + 1 l

Figure 4-5: Photographie des deux réacteurs hautes pressions

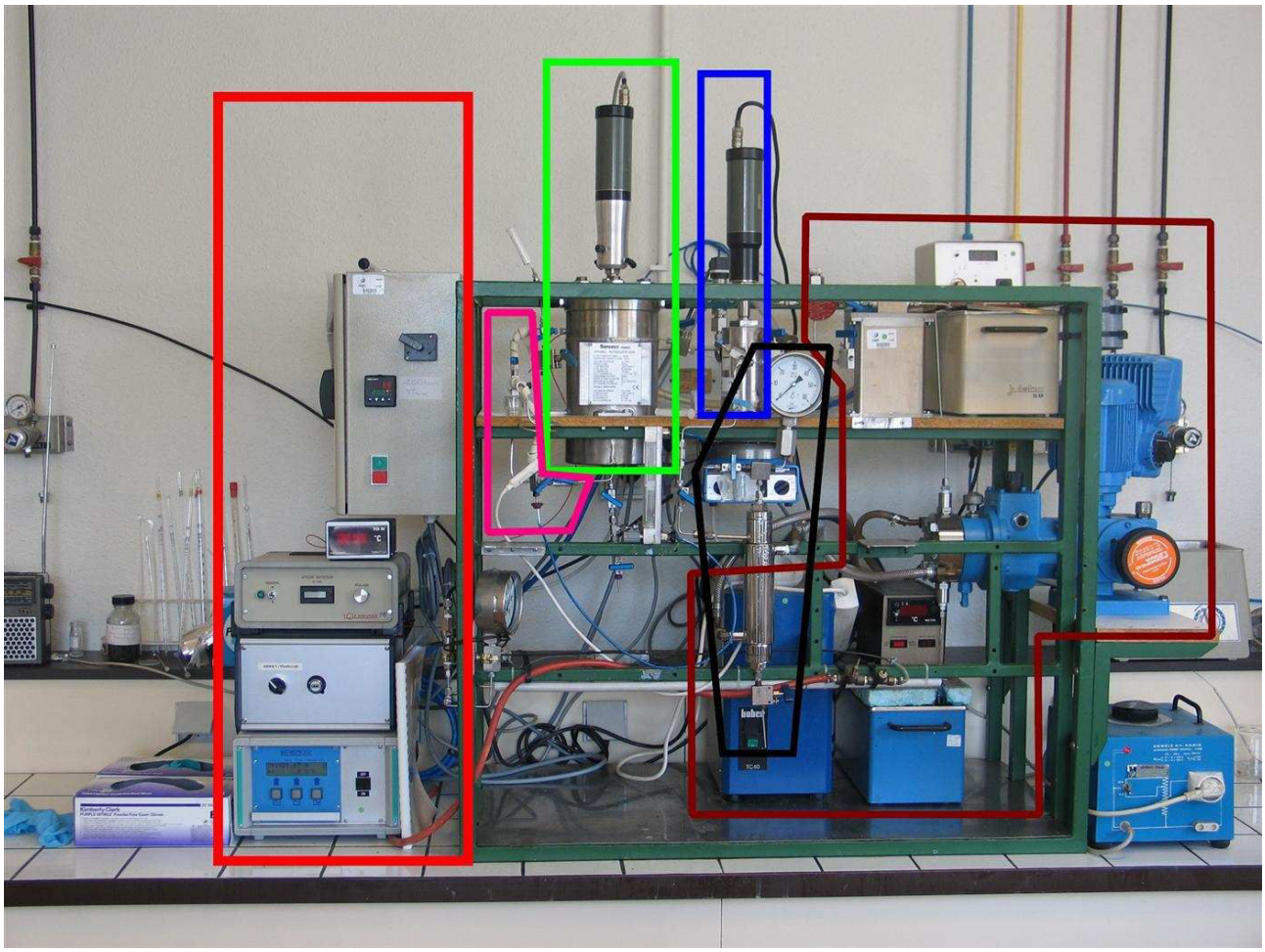


Figure 4-6 : Description de l'installation des deux réacteurs

- Tableau électrique et appareils de mesures
- Alimentation en CO_2 (pompe, bains thermostatés, mesure de pression)
- Réacteur de 100 ml avec son agitateur par entraînement
- Réacteur de 1l avec son agitateur par entraînement
- Système d'échantillonnage du réacteur de 1l
- Séparateur cyclone

3 Caractérisation du réacteur 1l

Le modèle cinétique développé en partie Réactivité doit permettre de prévoir la cinétique de réaction dans un réacteur autre que celui dans lequel il a été développé. La comparaison entre les résultats expérimentaux obtenus dans le réacteur d'1 l et les résultats estimés par le modèle cinétique n'est envisageable qu'en considérant que ces réacteurs ont des performances physiques proches afin de s'assurer que les conditions dans lesquelles se déroulent les réactions sont semblables. Pour cela, nous nous sommes intéressés à la comparaison de trois grandeurs physiques qui nous ont semblés importantes, à savoir la pression, la température et la concentration.

3.1 Montée en pression

Nous nous sommes intéressés au temps nécessaire pour obtenir la pression de consigne dans les deux réacteurs. En effet, la masse volumique et donc le pouvoir solvant du CO_2 est directement liée à la pression et comme nous ne prenons pas en compte dans nos calculs les réactions qui se déroulent durant cette phase de montée en pression, il faut que ces temps soient aussi semblables que possibles dans les deux réacteurs. L'alimentation des 2 réacteurs étant strictement identique, on peut considérer qu'elle sera sous-dimensionnée pour le réacteur d'1l. En effet, la pompe Lewa utilisée permet d'obtenir un débit mesuré Q de 2,6 kg de CO_2 par heure, ce qui permet de remplir le réacteur de 100 ml en 3 minutes. On peut déduire qu'il faudra environ 30 minutes pour remplir le réacteur d'1 l.

Mise en œuvre

Nous avons souhaité comparer la montée en pression observée dans le réacteur d'1L avec celle prévue par un bilan de matière. Pour ce faire, nous avons dans un premier temps rempli le réacteur à la pression bouteille (56 bars, débit variable), puis nous avons augmenté par paliers la pression en utilisant la pompe (débit constant) jusqu'à la pression maximum de fonctionnement de l'installation, à savoir 200 bars. Nous avons fixé les pressions de paliers à 56, 100, 180 et 200 bars.
On réalise un pallier assez long à 100 bars afin de permettre au groupe froid de revenir à sa température de consigne. En effet, la quantité de CO_2 qui le traverse dans le cadre du remplissage du réacteur d'1L est suffisante pour faire augmenter la température du bain froid, hors la pompe nécessite pour son bon fonctionnement une alimentation en CO_2 liquide à 3°C, et nous devons donc observer un temps de repos pour la pompe d'environ 10 minutes à une pression de 100 bars.

Modélisation

Nous allons ainsi comparer le temps nécessaire à atteindre les différents paliers (remplissage à pression bouteille exclu) à ceux calculés par un bilan matière présenté dans le Tableau 4-1.

Pression	Temps	Masse de CO_2 dans le réacteur
P1	0	m1
P2 (P2>P1)	t	m2 = m1 + Q*t

Tableau 4-1 : Bilan matière pour le remplissage du réacteur

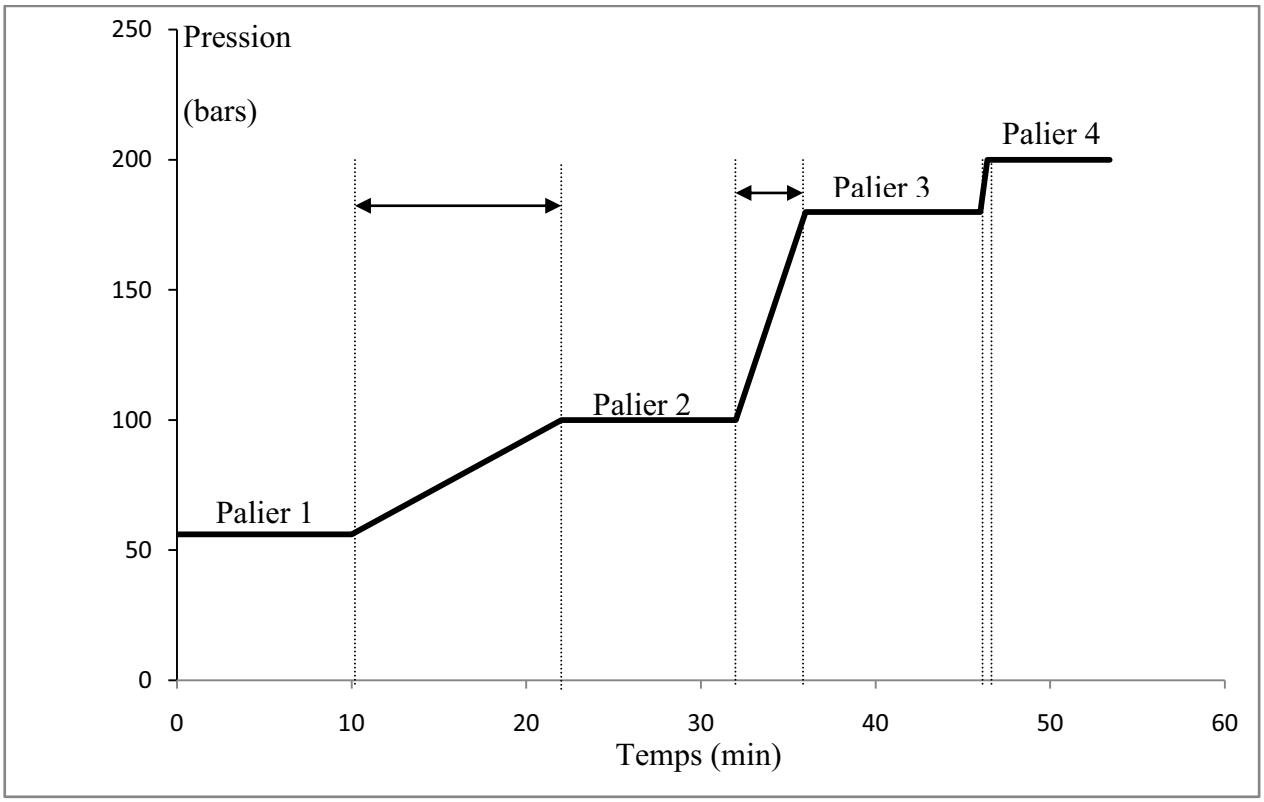


Figure 4-7 : Montée en pression par paliers

Nous allons ainsi comparer les temps expérimentaux nécessaires pour passer d'une pression à l'autre t_{exp} avec ceux issus du calcul t_{calc} selon l'équation 4-1. Ce calcul n'est valable que si le débit d'alimentation est constant, donc quand l'alimentation du réacteur se fait par la pompe, et ne peut donc s'appliquer à la séquence " remplissage à pression bouteille".

$$t_{calc} = \frac{m_2 - m_1}{Q} = \frac{V(\rho_{(P2,T)} - \rho_{(P1,T)})}{Q}$$

Équation 4-1 : Temps de remplissage théorique

Les masses volumiques du CO_2 aux différents paliers que nous avons choisi sont disponibles dans le tableau 4-2 et obtenues en calculant la masse volumique du CO_2 aux pressions des paliers via une équation d'état de type SRK dans le logiciel Diagsim.

P (bar)	**ρ CO_2 (kg/m^3)**
1	1,7
56	144,4
100	646,2
180	807,6
200	831,3

Tableau 4-2 : Masse volumique du CO_2 à T=33°C

On peut ainsi calculer en utilisant l'équation 4-1 les temps nécessaires pour passer d'une pression à une autre dans le réacteur d'1 l. Ces temps sont présentés dans le tableau 4-3 :

		Temps de passage de A à B
palier (bars)	**Δρ (kg/m^{3}33°C)**	**min**
56-100	501,8	11,58
100-180	161,4	3,73
180-200	23,7	0,55

Tableau 4-3 : Calcul des temps de remplissage du réacteur à 33°C, t_{calc}

Nous avons mesuré pour un remplissage du réacteur à 33 °C les temps présentés sur la Tableau 4-4.

P (bar)	Temps (minutes)
0	0
56	4
100	16
100	26
180	28
200	29

Tableau 4-4 : Temps de remplissage expérimentaux

Nous pouvons ainsi comparer les résultats dans le tableau 4-5, où l'on remarque une bonne précision des prévisions obtenues avec l'équation 4-1. Nous avons aussi comparé les consommations de CO_2 théoriques et expérimentales dans le tableau 4-6, la quantité de CO_2 nécessaire au remplissage du réacteur étant bien prévue par nos calculs. Nous en avons déduit qu'il n'y avait pas de fuites à signaler au niveau du montage expérimental.

Temps de remplissage (min)			
	56-100 bars	100-180 bars	180-200 bars
$t_{calc\ (min.)}$	11,58	3,73	0,55
$t_{exp\ (min.)}$	12	2	1

Tableau 4-5 : Comparaison entre t_{exp} et t_{calc}

Consommation de CO_2 (g)	
prévue	831,2
mesurée	823,4
Δ (g)	7,8
Δ (%)	**0,95**

Tableau 4-6 : Comparaison des consommations de CO_2

Il s'avère ainsi que si les temps nécessaires à obtenir la pression de consigne dans les 2 réacteurs sont différents, cette différence est bien prédite par le calcul. Nous n'avons pas noté de soucis particuliers concernant l'alimentation du réacteur d'1L avec l'alimentation existante, si ce n'est la faiblesse au niveau du groupe froid. Ce dernier peine en effet à maintenir la température à 3°C quand on utilise la pompe en continu pendant trop longtemps, ce qui explique la "pause" à 100 bars observée dans le Tableau 4-4. Dans le cadre d'un fonctionnement en réacteur fermé, nous n'avons pas considéré que cette limitation soit pénalisante et n'avons donc pas envisagé de modifications à ce niveau de l'installation.

3.2 Montée en température

L'autre paramètre opératoire important est la température à l'intérieur du réacteur. En effet, la plupart des études sur les fluides supercritiques ne prennent pas en compte la température du fluide au sein de l'autoclave mais celle du bain thermostaté, principalement car la mesure de la température dans le réacteur nécessite un "piquage" pour y introduire une sonde de température et qu'un tel piquage n'est pas forcément disponible s'il n'a pas été prévu dés la conception.

Dans le cas de notre étude, nous augmentons d'un facteur 10 le volume du réacteur, à conditions similaires (fluide, T, P) la capacité calorifique du fluide à l'intérieur du réacteur est augmentée d'un facteur 10. Or la surface d'échange n'est elle augmentée que d'un facteur 4. Dans les procédures que nous suivons, le réacteur est thermostaté près d'une heure à l'avance, on peut donc s'attendre à ce que les parois du réacteur aient atteint la température de fonctionnement. Le fluide est normalement réchauffé à cette température avant d'entrer dans le réacteur, mais l'échangeur chaud pourrait être sous dimensionné et surtout, le CO_2 se détend quand il entre dans le réacteur, en consommant de l'énergie et donc en ayant tendance à faire diminuer la température au sein du réacteur.

Nous avons donc comparé les performances thermiques des deux réacteurs, en nous intéressant principalement à la température interne du réacteur. Nous considérerons la température à l'intérieur des réacteurs agités comme étant homogène. Il n'est pas possible de mesurer la température interne du réacteur de 100ml quand il est sous pression (pas de piquage disponible). De plus, si une sonde de température permet de mesurer la température à l'intérieur du réacteur d'1L, il sera difficile de comparer les températures obtenues avec différents appareils de mesures. Nous avons donc utilisé de l'eau pour qualifier les performances thermiques de ces deux réacteurs (Cp CO_2 :98,12 J/mol/K (200bars, 33°C), Cp H_2O : 74,2 J/mol/K (1bar,20°C)), et toutes les mesures de température ont été réalisées avec le même thermomètre. Nous avons ainsi réalisé une montée en température par paliers, et les résultats sont disponibles sur la figure 4-8.

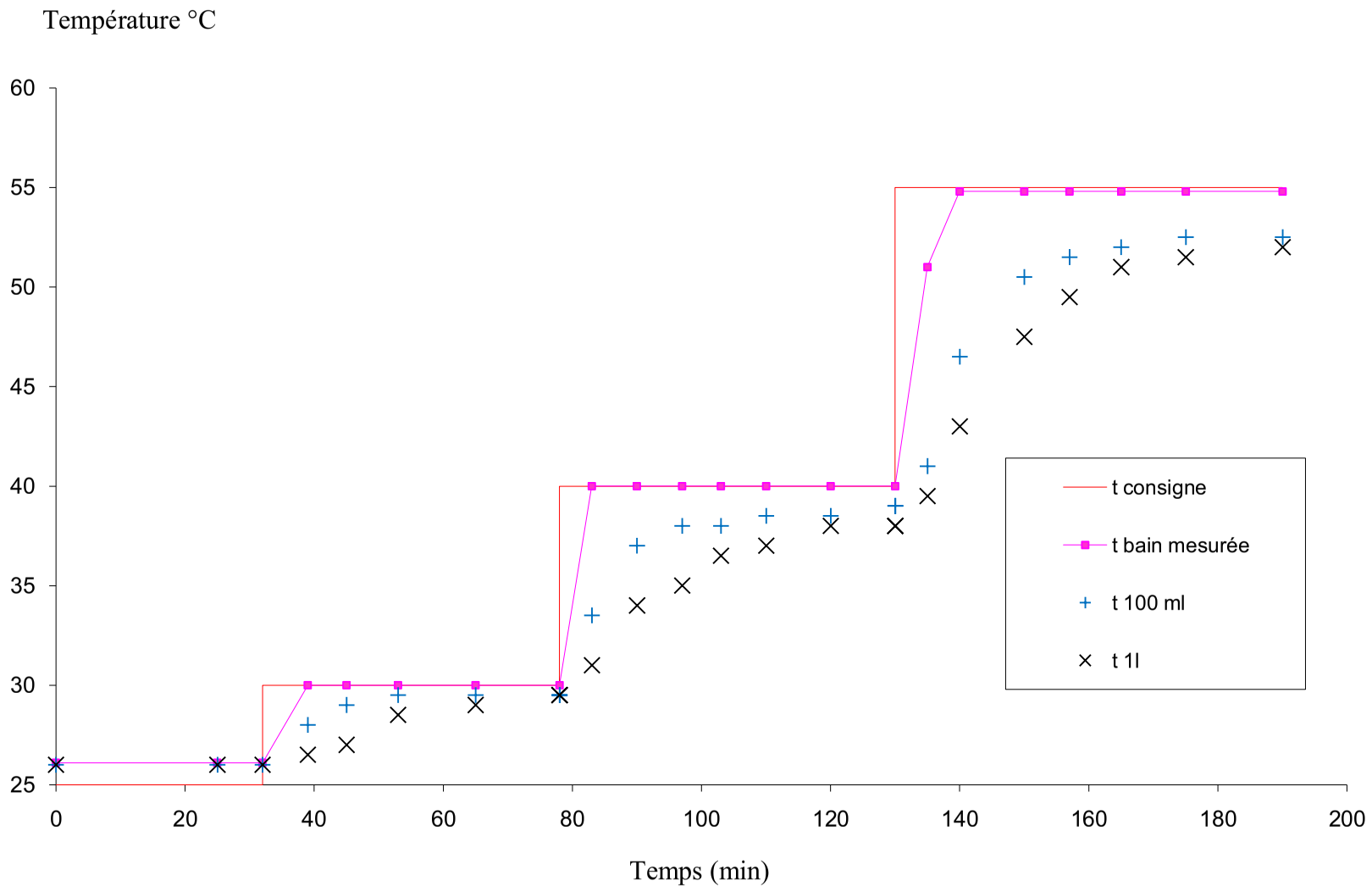


Figure 4-8 : Évolution des températures dans les réacteurs lors d'un changement de consigne

Il apparaît que si le réacteur de 100ml présente une meilleure « réactivité » que celui de 1L lors d'un changement de température de consigne, l'évolution des températures dans les réacteurs est semblable et finalement assez proche. On peut ainsi considérer que les perturbations de la température interne dans les réacteurs liées au remplissage, etc… auront des impacts semblables dans les deux réacteurs, ce qui nous met dans de bonnes conditions pour permettre une comparaison entre leur fonctionnement.

On remarque aussi que la température mesurée au sein des réacteurs est très proche de celle mesurée dans le bain thermostaté, et que la température du bain est proche de celle de consigne. Dans ce cas, considérer que la température de consigne est celle au sein du réacteur est convenable. On a pu montrer un bon échange thermique au niveau de la double enveloppe, ce qui est normal avec des dimensions réduites.

Nous avons ainsi montré que le comportement des deux réacteurs d'un point de vue thermique était semblable, ce qui est important du fait de la dépendance de la cinétique à la température.

3.3 Montée en concentration

Nous nous sommes aussi intéressés à la qualité de l'agitation du réacteur d'1l. En effet, l'agitation doit assurer une dissolution rapide des réactifs et une homogénéisation du milieu. Pour qualifier la qualité de l'agitation dans le réacteur d'1l, nous avons décidé d'étudier la cinétique de dissolution de la triphénylphosphine dans le $scCO_2$ à 200bars, 33°C avec l'agitation réglée à 1400 tours/minutes. Nous nous sommes intéressés à la triphénylphosphine car c'est le réactif utilisé en plus grande quantité, il nous paraissait donc être celui le plus sensible pour permettre la détection d'une mauvaise agitation au sein du réacteur. Nous en avons introduit 5 g dans le réacteur, quantité que nous aurons à utiliser typiquement lors des réactions. La cinétique de cette dissolution est disponible sur la figure 4-9.

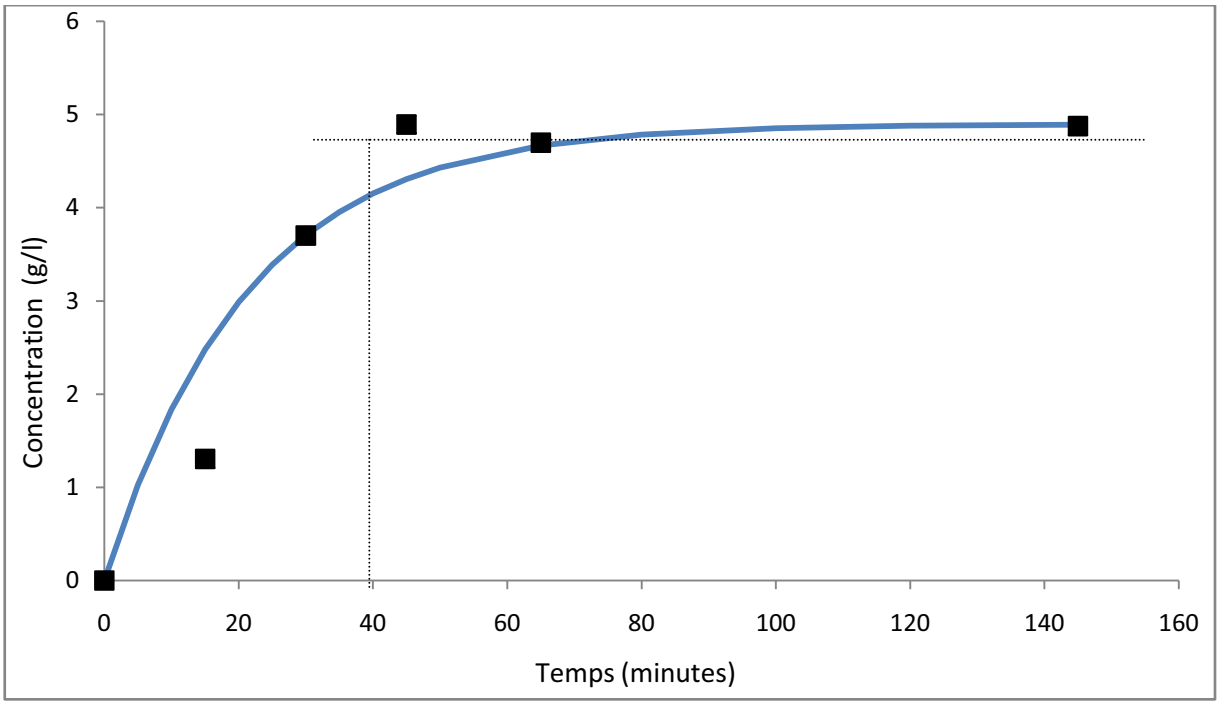


Figure 4-9 : Cinétique de dissolution dans le réacteur d'1l (200 bars, 33°C, 5g de triphénylphosphine)

On atteint le plateau de concentration en 40 minutes, ce qui est comparable à ce qui a été observé dans le réacteur de 100ml dans le chapitre 3-3 (30 minutes pour atteindre le plateau de concentration). On peut en déduire que l'agitation dans les 2 réacteurs est de qualité semblable et que le passage d'un réacteur de 100 ml à un réacteur d'1l ne pose pas de difficultés d'un point de vue mélange. Des photos montrant la triphénylphosphine qui a précipité dans le réacteur sont visibles dans les figures 4-10, 4-11 et 4-12. La figure 4-13 montre la différence entre la taille des particules introduites dans le réacteur en début d'expérience et celles obtenues en fin d'expérience.

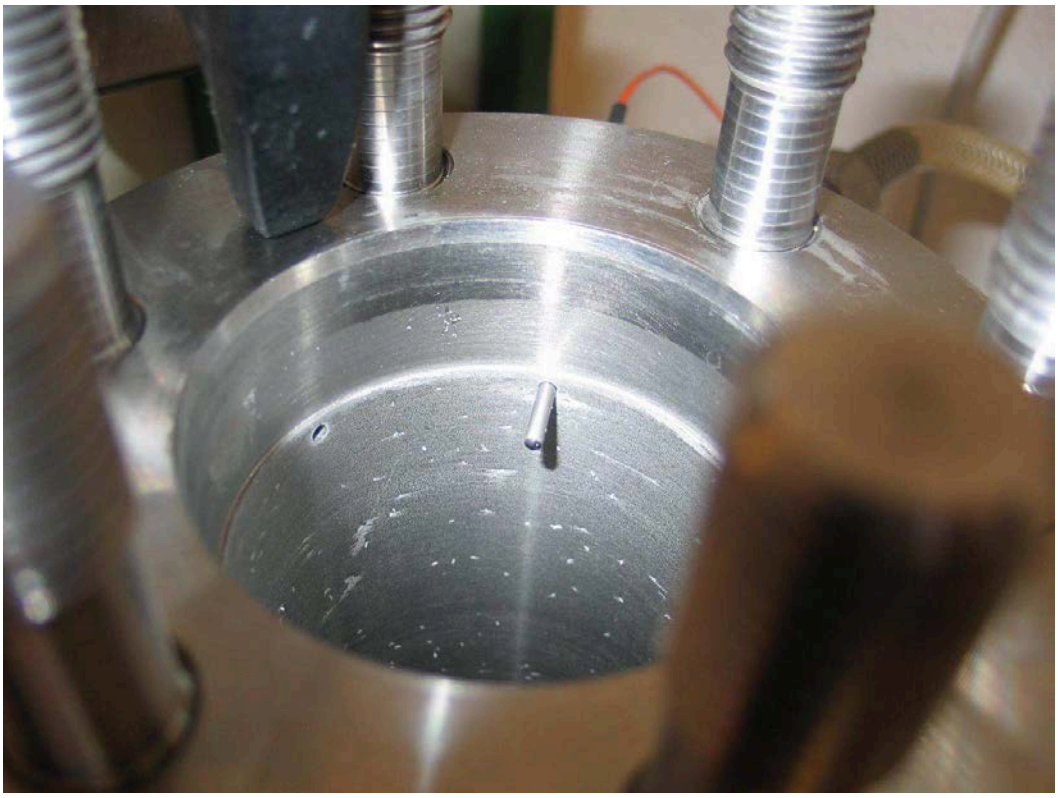


Figure 4-10 : Précipitation de la $P\phi_3$ dans le réacteur d'1l : détails de l'étanchéité du joint

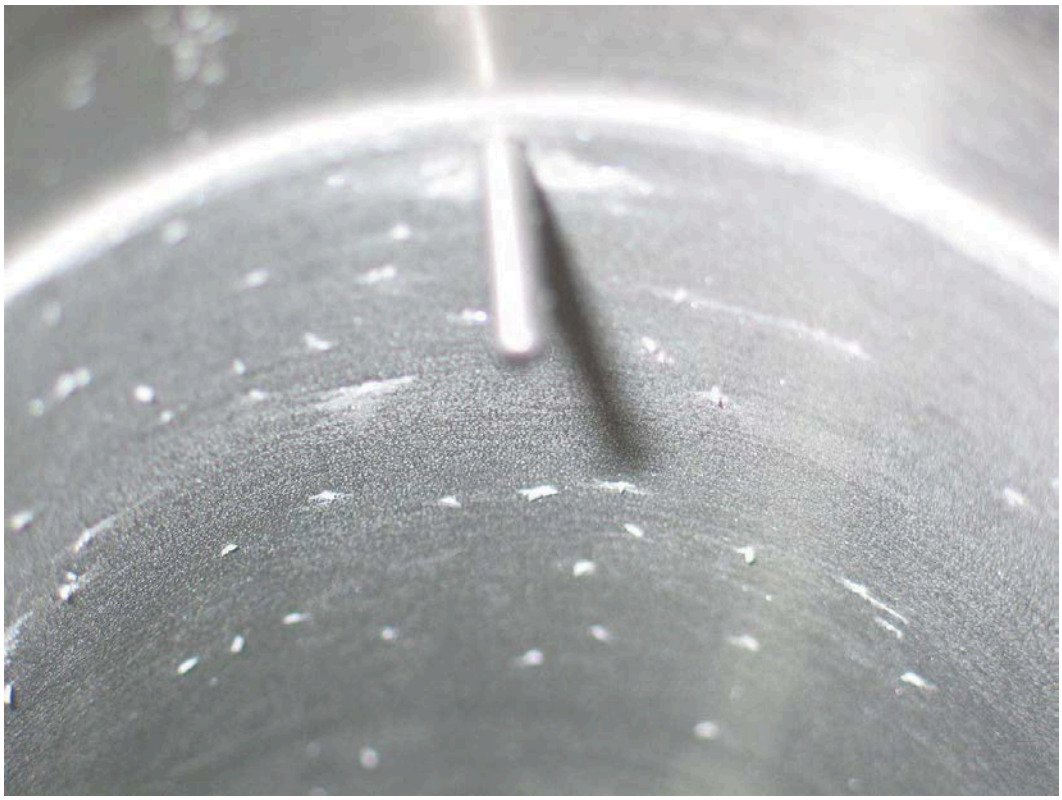


Figure 4-11 : Précipitation de la triphénylphosphine dans le réacteur d'1l : détails au niveau de la sonde de température

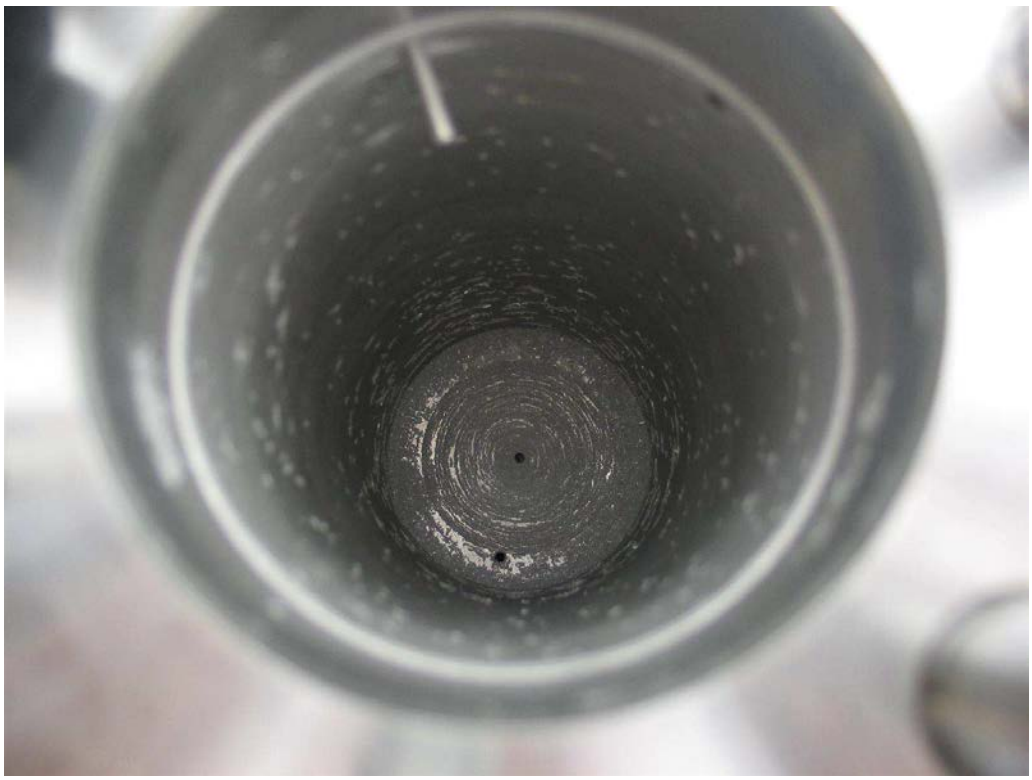


Figure 4-12 : Précipitation de la triphénylphosphine dans le réacteur d'11 : fond de réacteur

Figure 4-13 : Précipitation de la triphénylphosphine dans le réacteur d'11 : comparaison entre tailles des particules avant et après passage dans le $scCO_2$

4 Comparaison mesure / modèle

Nous avons montré en Réactivité que la cinétique de la réaction standard pouvait être modélisée par un modèle du premier ordre précisé en Chapitre 3-5, mais que ce modèle nécessitait certaines conditions pour pouvoir être appliqué. Après nous être assurés d'une similitude des fonctionnements des réacteurs en paragraphe 3, nous avons mesuré les cinétiques de réactions standards conduites dans des conditions similaires de concentration et de pressions. Nous avons ensuite comparé les estimations issues du modèle aux mesures expérimentales.

4.1 Procédure

La procédure utilisée pour les expériences dans le réacteur d'1l est très proche de celle utilisée dans le réacteur de 100 mL et est détaillée en Annexe 8.

La première série d'expériences a été conduite avec une charge en réactif faible (1g de CyD dans le réacteur de 1 l, et les apports correspondants en autre réactifs). Cette procédure a été répétée pour des températures comprises entre 20°C et 45°C et à une pression de consigne de 200 bars.

La seconde série a été conduite avec une charge en réactif importante (5g de CyD dans le réacteur de 1l, et les apports correspondants en autre réactifs). Cette série a pour but de vérifier si l'on retrouve le comportement décrit en Réactivité avec une période de latence suivie d'une période où la vitesse de réaction est importante.

Les échantillons ont été pris en partie haute du réacteur, afin de s'assurer de ne pas emporter de solide dans la boucle d'échantillonnage.

4.2 Observations

Les résultats de la première série d'expériences sont visibles sur les Figures 4-14 à 4-17. Les résultats bruts sont disponibles en Annexes 8.

Nous avons observé un comportement semblable à celui décrit en Chapitre 3, soit :

- Une concentration en isocyanates trop faible pour être estimée avec précision
- Un taux d'avancement qui semble suivre une cinétique du premier ordre

Nous avons observé une similitude des cinétiques expérimentales obtenues dans le réacteur d'1l avec celles précédemment obtenues dans le réacteur de 100 ml. De ce fait, comparer les résultats expérimentaux avec ceux obtenus par application du modèle développé en II nous semblait raisonnable. Ce modèle donne des résultats convenables visibles sur les figures 4-14 et 4-15. Nous avons noté une tendance du modèle à surestimer le taux de conversion expérimental (avec une

erreur de 15% par rapport au modèle), tendance qui est plus forte dans le CO_2 liquide Figure 4-17 avec des erreurs de 20%

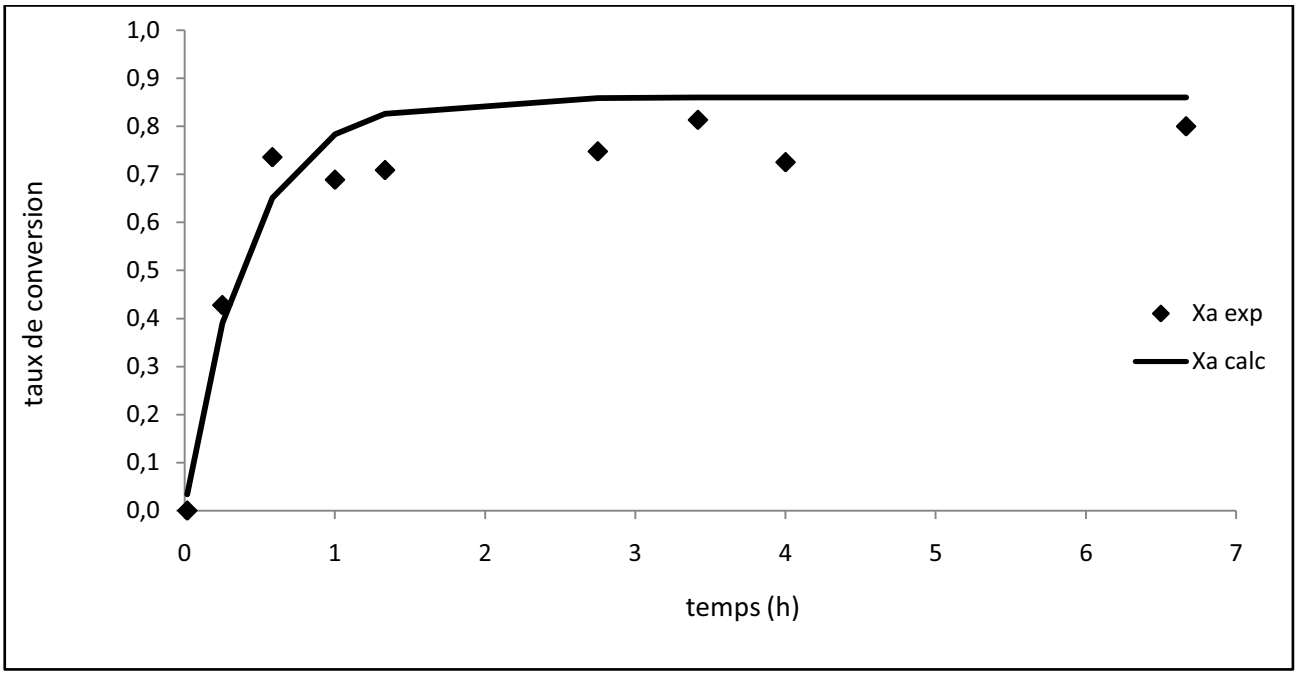


Figure 4-14 : Taux de conversion expérimentaux et calculés à 45°C (P=200 bars ,1000 mg de CyD dans 1000 ml de $scCO_2$, triphénylphosphine (40eq.), benzylamine (10eq.)

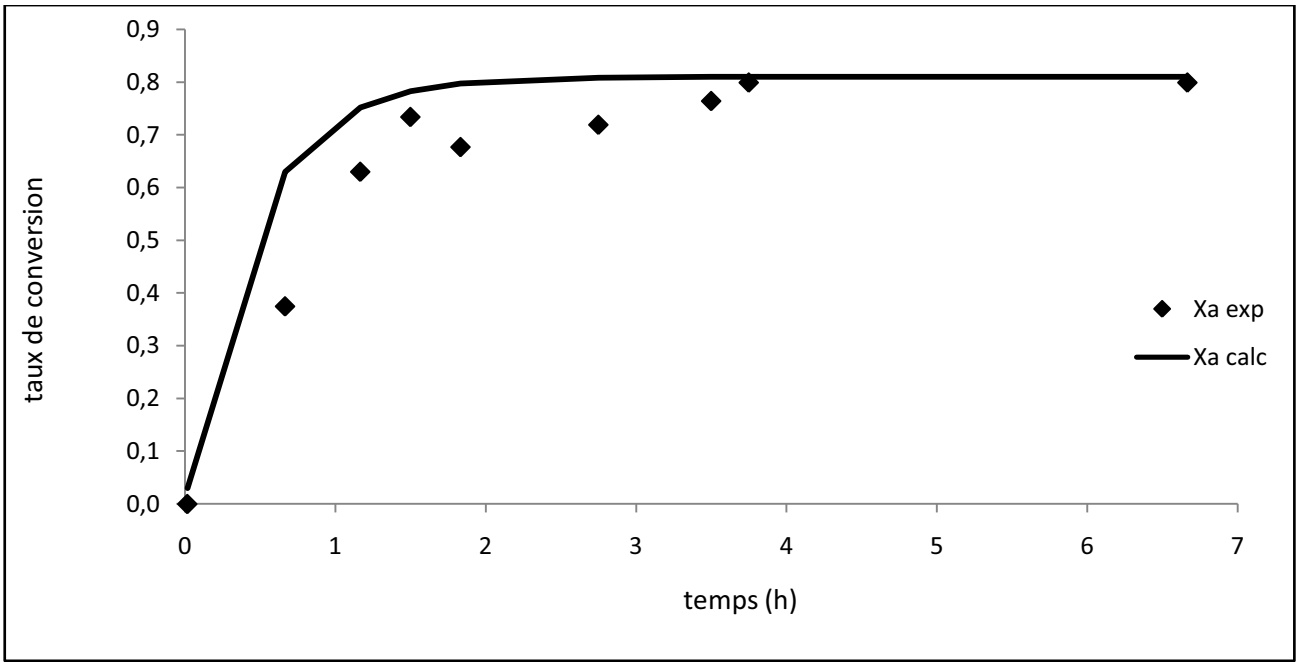


Figure 4-15 : Taux de conversion expérimentaux et calculés à 40°C (P=200 bars ,1000 mg de CyD dans 1000 ml de $scCO_2$, triphénylphosphine (40eq.), benzylamine (10eq.)

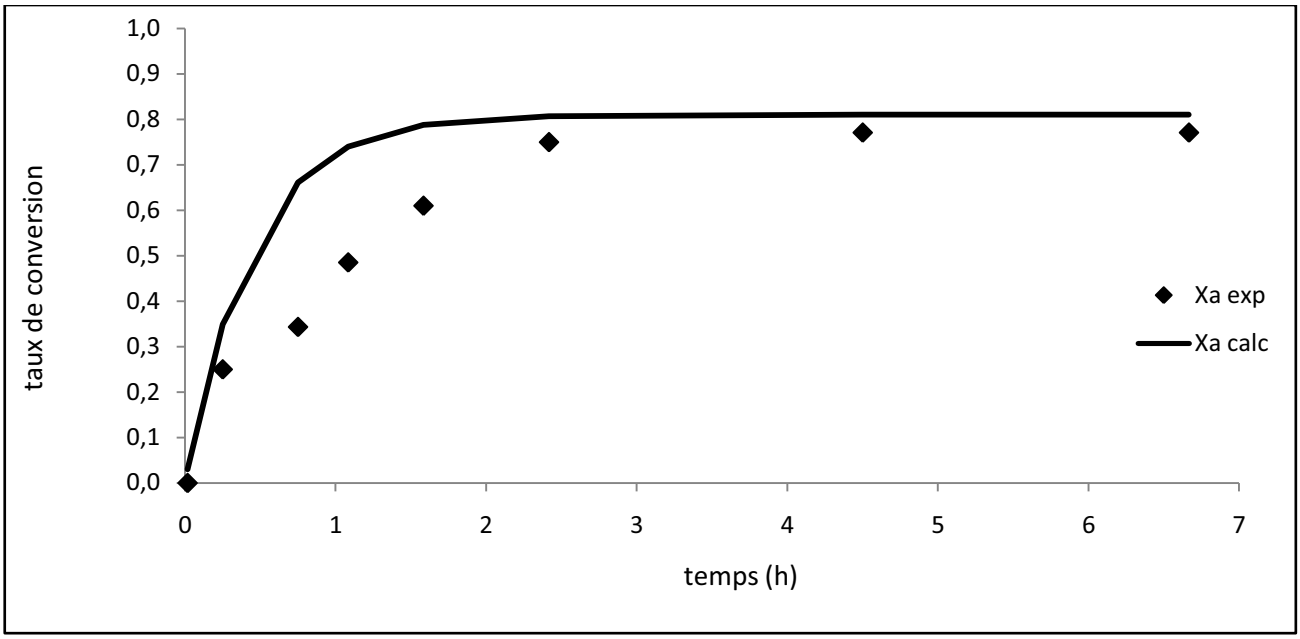


Figure 4-16 : Taux de conversion expérimentaux et calculés à 33°C (P=200 bars ,1000 mg de CyD dans 1000 ml de $scCO_2$, triphénylphosphine (40eq.), benzylamine (10eq.)

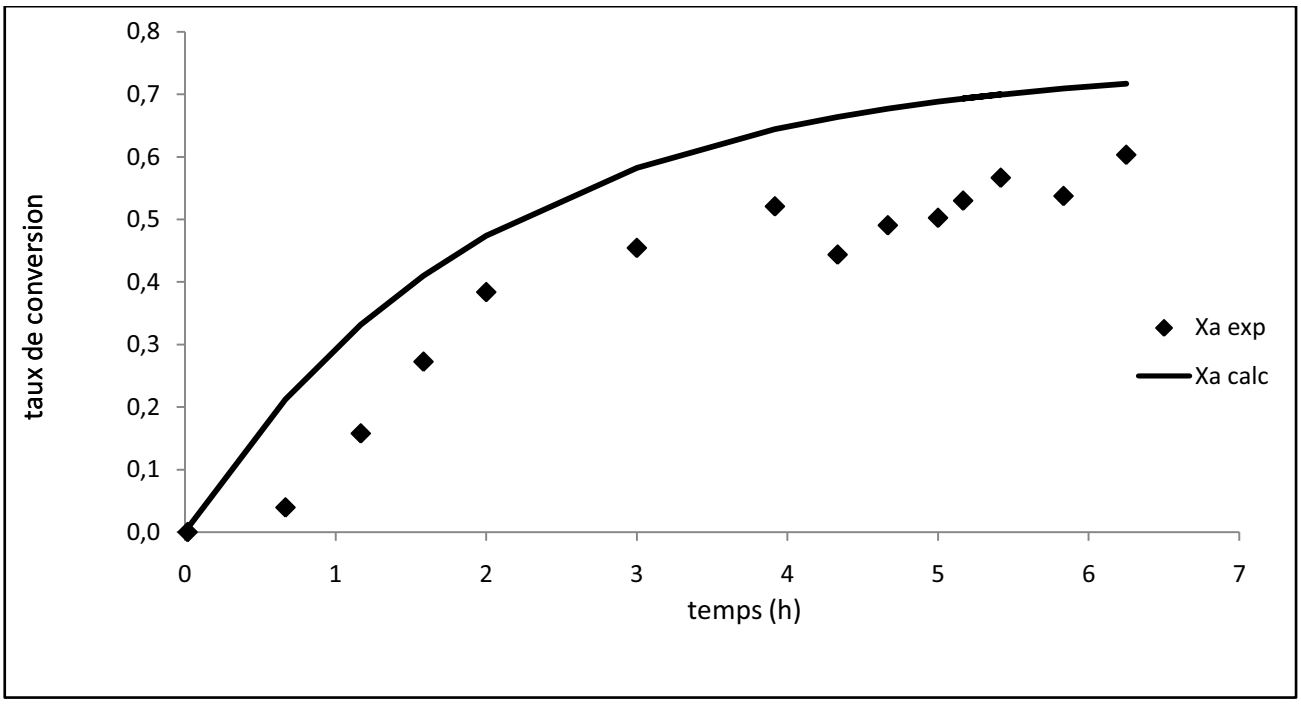


Figure 4-17 : Taux de conversion expérimentaux et calculés à 20°C (P=200 bars ,1000 mg de CyD dans 1000 ml de $scCO_2$, triphénylphosphine (40eq.), benzylamine (10eq.)

Nous avons aussi réalisé une expérience dans des conditions de hautes concentrations dans le réacteur d'1 litre afin de pouvoir comparer cette observation avec celles obtenues dans le réacteur de 100 ml. La cinétique observée est visible sur la Figure 4-18, où elle peut être comparée avec celle obtenue dans le réacteur de 100 ml.

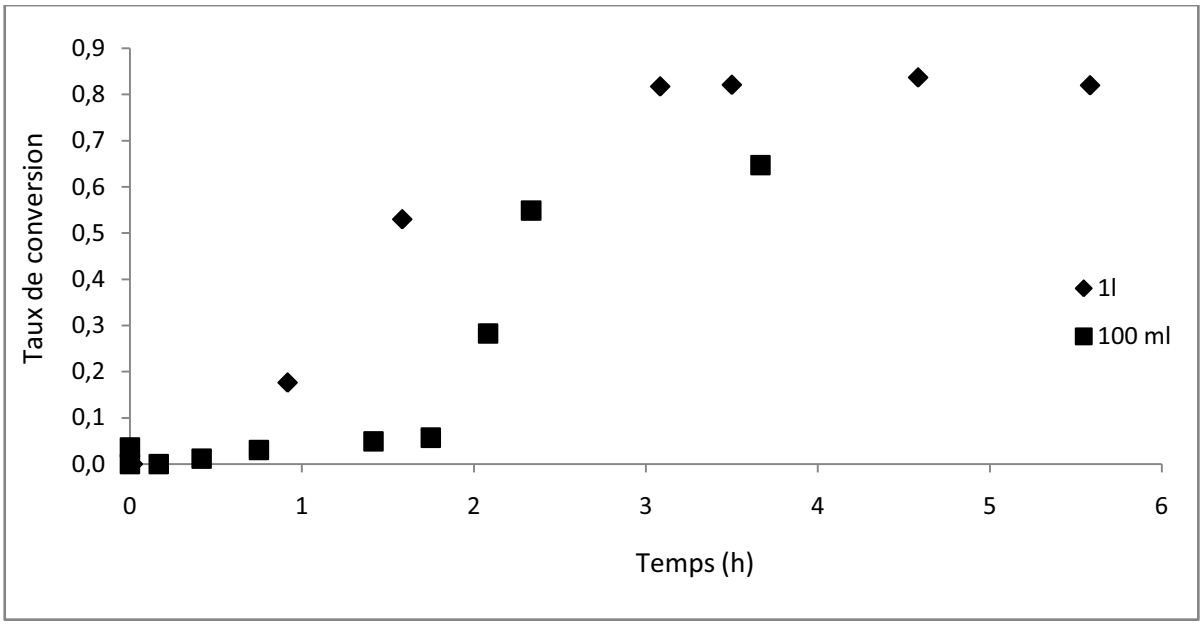


Figure 4-18 : Taux de conversion expérimentaux à 33°C (P=200 bars, (♦):5000 mg de CyD dans 1000 ml de scCO2, (■):500 mg de CyD dans 100 ml de scCO2,, triphénylphosphine (40eq.), benzylamine (10eq.)

Le comportement observé dans le réacteur de 100 ml (Chapitre 3 – 6) avec une période de latence suivie d'une augmentation rapide du taux de conversion est aussi observée dans le réacteur d'1 l, avec une durée de la période de latence différente. Nous avions suggéré dans le chapitre 3-6 que cette latence correspondait à une dissolution des composés et pouvait varier avec l'agitation. Si les réacteurs de 100 ml et de 1l disposent du même type d'agitateurs, il se peut que l'homogénéisation dans le réacteur d'1l soit plus efficace dans des conditions de hautes concentrations que celle du réacteur de 100 ml.

Conclusion

Nous avons voulu éprouver le modèle cinétique de la réaction que nous avons choisi comme standard présenté dans le chapitre 3, et développé dans un réacteur de 100 ml, dans un réacteur de plus grand volume, 1l. Pour ce faire, nous nous sommes assurés que ces 2 réacteurs, considérés comme parfaitement agités, permettaient d'obtenir des conditions opératoires (température, pression, évolution des concentrations) similaires avant de mesurer des cinétiques chimiques. Il apparait que les cinétiques mesurées dans le réacteur d'1l sont similaires à celles mesurées dans le réacteur de 100ml et que celles réalisées à basses concentration (1mg de Cyd / 1 ml de $scCO_2$) sont prédites avec une bonne précision par le modèle cinétique présenté dans le chapitre 3.

Nous avons aussi réalisé dans le réacteur d'1l une mesure de cinétique avec des concentrations initiales en réactifs permettant une saturation du milieu, qui nous a permi de confirmer les résultats expérimentaux obtenus dans le réacteur de 100ml, à savoir une cinétique qui semble liée à une vitesse de dissolution. Une suite à ces travaux devrait permettre de confirmer ces résultats et de les expliquer.

Suite à cette étude de la réaction standard, nous avons décidé d'étendre notre étude selon 3 axes :

- La comparaison entre cinétiques dans le $scCO_2$ et un solvant traditionnellement utilisé pour les synthèses organiques : la DMF
- La substitution de la triphénylphosphine par des composés plus faciles à séparer des produits finaux
- L'extension de la réaction à un composé d'intérêt pharmaceutique utilisant la cyclodextrine mono isocyanate, intermédiaire de la réaction standard qui sert de "brique" à certaines synthèses organiques.

CHAPITRE 5 : EXTENSION DE LA RÉACTION

CHAPITRE 5 : EXTENSION DE LA RÉACTION

1 Étude comparative de la réaction standard : DMF et $scCO_2$ 122
1.1 Résultats dans la DMF 123
1.2 Comparaison DMF/$scCO_2$ 123
2 Influence des ultrasons 125
3 Étude du "pseudo-catalyseur" 129
3.1 Influence du nombre d'équivalent en triphénylphosphine 130
3.2 Utilisation de triphénylphosphine supportée 131
3.3 Utilisation de diéthylphosphite 132
4 Synthèse d'un composé d'intérêt thérapeutique dans le $scCO_2$ 136
4.1 Description 138
4.2 Modélisation 140
4.3 Suivi cinétique 142
4.4 Modélisation de la cinétique 144
Conclusion 148

Liste des Tableaux

Tableau 5-1 : Tableau d'avancement de la réaction 1 140

Tableau 5-2 : Tableau d'avancement de la réaction 2 140

Tableau 5-3 : Tableau d'avancement de la réaction 3 140

Liste des équations

Équation 5-1 Réversibilité de la réaction entre isocyanate et benzylamine 127

Équation 5-2: Production de mono-isocyanate β-CyD 138

Équation 5-3: Production de l'éther couronne mono-substituée 138

Équation 5-4: Production de l'éther couronne di-substituée 138

Équation 5-5 : Schématisation de la production de la CyD-isocyanate 139

Équation 5-6 : Schématisation de la production de l'intermédiaire mono-substitué 139

Équation 5-7 : Schématisation de la production de l'intermédiaire di-substitué 139

Équation 5-8: Bilan matière en cyclodextrines 141

Équation 5-9: Bilan matière en couronne 141

Équation 5-10 : Normalisation des concentrations des composés 141

Équation 5-11 : Bilan isocyanate 144

Équation 5-12 : Bilan couronne mono et di-substituée 145

Liste des Figures

Figure 5-1 : Cinétique dans la DMF à 33°C (100 mg de CyD dans 100 ml de DMF, triphénylphosphine (40eq.), benzylamine (10eq.)) 123

Figure 5-2 : Comparaison des taux de conversion dans le $scCO_2$ et la DMF à 33°C 124

Figure 5-3 : Influence de l'intensité des ultrasons sur la consommation de l'azide à 33°C (100 mg de CyD dans 100 ml de DMF, triphénylphosphine (40eq.), benzylamine (10eq.)).....126

Figure 5-4 : Influence de l'intensité des ultrasons sur la concentration en intermédiaire isocyanate à 33°C (100 mg de CyD dans 100 ml de DMF, triphénylphosphine (40eq.), benzylamine (10eq.)) .127

Figure 5-5 : Influence de l'intensité des ultrasons sur la production de l'urée à 33°C (100 mg de CyD dans 100 ml de DMF, triphénylphosphine (40eq.), benzylamine (10eq.)) 128

Figure 5-6 : Influence du nombre d'équivalent en triphénylphosphine à 33°C (100 mg de CyD dans 100 ml de $scCO_2$, triphénylphosphine (40/20eq.), benzylamine (10eq.)).....130

Figure 5-7: Évolution des concentrations normées pour la réaction avec Pϕ3 supportée dans le scCO2 (200 bars , 33°C,100 mg de CyD dans 100 ml de $scCO_2$, triphénylphosphine supportée(40eq.), benzylamine (10eq.)).....131

Figure 5-8: Cinétique dans le $scCO_2$ avec la diéthylphsophite à 33°C (P=200 bars,100 mg de CyD dans 100 ml de $scCO_2$, triphénylphosphine (40eq.), benzylamine (10eq.)).....133

Figure 5-9 : Cinétique dans le $scCO_2$ avec la diéthylphsophite à 20°C (P=200 bars, 100 mg de CyD dans 100 ml de $scCO_2$, triphénylphosphine (40eq.), benzylamine (10eq.)).....133

Figure 5-10 : Cinétique dans le $scCO_2$ avec la diéthylphsophite à 45°C (P=200 bars,100 mg de CyD dans 100 ml de $scCO_2$, triphénylphosphine (40eq.), benzylamine (10eq.)).....134

Figure 5-11: Cinétique dans la DMF avec la diéthylphsophite à 33°C (100 mg de CyD dans 100 ml de DMF, triphénylphosphine (40eq.), benzylamine (10eq.)).....134

Figure 5-12 : Schéma de principe de la synthèse du composé SM3 158 137

Figure 5-13 : Schéma de la réaction.....139

Figure 5-14 : Concentration des cyclodextrines.....142

Figure 5-15 : Concentration des couronnes 143

Figure 5-16 : Concentrations théoriques et expérimentales en CyD mono-azide.....144

Figure 5-17 : Concentrations théoriques et expérimentales en CyD mono-isocyanate 145

Figure 5-18 : Concentrations théoriques et expérimentales en couronne non substituée 146

Figure 5-19 : Concentrations théoriques et expérimentales en couronne mono substituée 146

Figure 5-20 : Concentrations théoriques et expérimentales en couronne di substituée 147

1 Étude comparative de la réaction standard : DMF et $scCO_2$

Comme nous l'avons vu en partie bibliographique, il n'existe pas de démarche type permettant de comparer un procédé supercritique et son équivalent en solvant organique. Dans le cas de cette étude, nous avons choisi de comparer les performances obtenues pour la réaction standard dans le $scCO_2$ avec celles obtenues dans la DMF, solvant classiquement utilisé dans les synthèses de type réaction phosphine imide (51) (47) (49) (1). Il faut noter que la DMF est un solvant de classe 2 (23) qui présente des risques particuliers pour le système nerveux, le foie et la croissance (115) et que son remplacement par le $scCO_2$ présente un fort intérêt pour la production de produits finaux sans traces de composés toxiques.

Nous avons déterminé des conditions qui nous ont semblé devoir être semblables afin de pouvoir comparer les deux procédés. La température ayant un rôle prépondérant dans les cinétiques chimiques, il nous a semblé naturel de l'intégrer. Nous avons choisi de travailler avec le même nombre d'équivalent de réactifs dans les deux milieux afin d'éviter des différences d'effet de masse dû à un excès d'un réactif. Nous avons travaillé avec les mêmes volumes et concentrations, ce qui était possible du fait des solubilités des différents réactifs dans la DMF.

1.1 Résultats dans la DMF

Nous avons suivi la cinétique d'une réaction dans la DMF à 33°C, réaction conduite comme décrit en Matériel et Méthode avec 100 mg de mono-azido β–CyD dans 100 ml de DMF. Le temps initial de réaction correspond à l'introduction des réactifs dans le tricol, leur dissolution étant rapide dans la DMF sous agitation.

Dans la DMF, nous avons observé une concentration mesurable en isocyanate, l'évolution des différentes concentrations étant visible sur la figure 5-1. Nous avons modélisé cette cinétique expérimentale par deux réactions successives d'ordre 1 optimisée suivant le schéma de calcul présenté en Réactivité. Ce modèle montre une bonne adéquation avec les résultats expérimentaux visibles sur la figure 1-1 avec des erreurs maximales de 17% pour les concentrations en azide et urée. On voit ainsi que dans la DMF à 33°C, la réaction atteint un rendement de 93% en 7 heures.

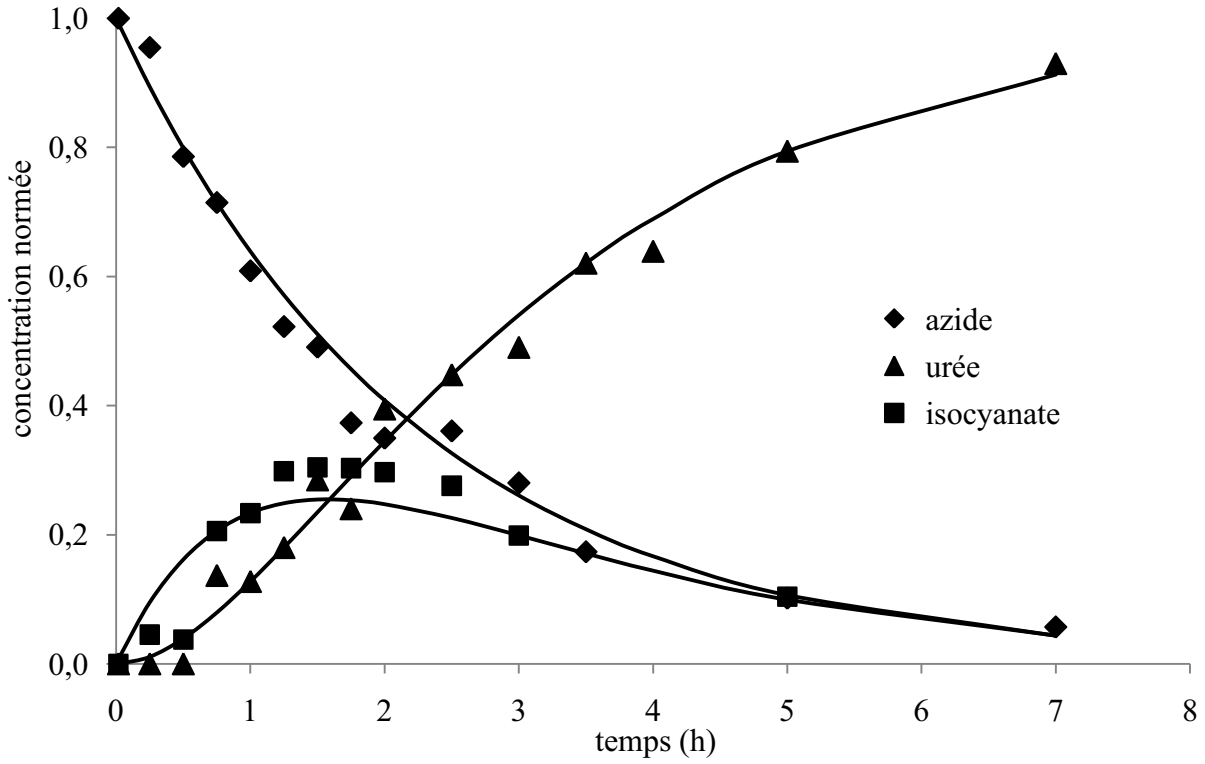


Figure 5-1: Cinétique dans la DMF à 33°C (100 mg de CyD dans 100 ml de DMF, triphénylphosphine (40eq.), benzylamine (10eq.))

On remarque ainsi rapidement que le rendement dans la DMF est supérieur à celui observé dans le CO_2 à la même température. Cette différence peut s'expliquer par deux phénomènes :

- La différence des effets de solvants qui influencent la réaction (ε_{DMF} = 36,7)
- La différence de conduites des deux réactions : la réaction dans la DMF a lieu dans un tricol parcouru par un courant de CO_2 qui peut évacuer des sous produits de réactions comme N_2 et ainsi déplacer un équilibre.

1.2 Comparaison DMF/scCO$_2$

Le tracé comparatif de l'évolution du taux de conversion dans le CO_2 et la DMF présenté dans la figure 5-2 montre que si le rendement de la réaction standard dans la DMF est supérieur, la cinétique de la réaction dans le scCO$_2$ est plus rapide.

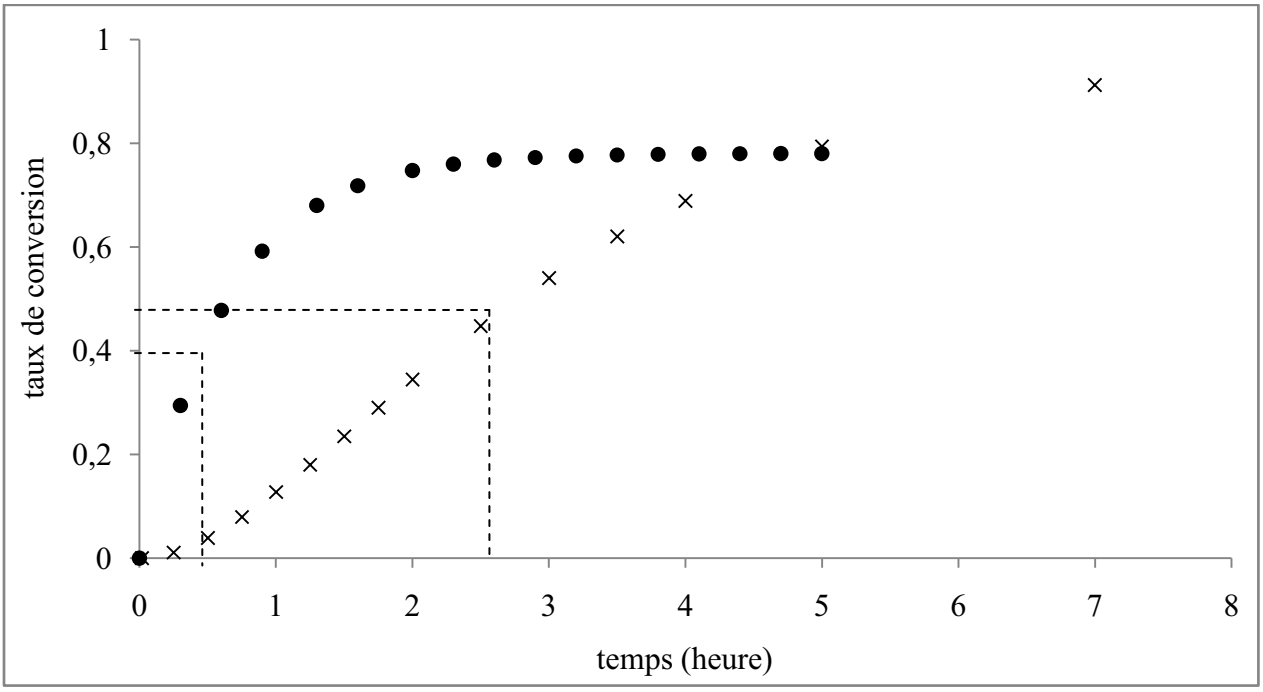


Figure 5-2 : Comparaison des taux de conversion dans le scCO$_2$ et la DMF à 33°C

(•): scCO$_2$ basse concentration (100 mg de Cyd dans 100 ml de scCO$_2$, 200 bars 33°C)

(×): DMF (100 mg de Cyd dans 100 ml de DMF, 33°C)

Il nous faut maintenant quantifier la différence entre les vitesses de réaction. Comme elles ne suivent visiblement pas le même ordre, on ne peut pas se contenter d'observer des différences de constantes de vitesse. Nous avons choisi comme critère de comparaison le temps nécessaire pour atteindre la moitié du rendement final, conformément à l'étude de Moquin (97) développée en Bibliographie. On a ainsi calculé des temps caractéristiques de 153 minutes pour la réaction dans la DMF (Xa = 0,46) et de 26 minutes dans le scCO$_2$ (Xa = 0,39), soit une réaction 5,8 fois plus rapide dans le scCO$_2$ que dans la DMF à la même température. Il faut bien rappeler que ce critère de comparaison n'est valable que pour la vitesse de réaction, et qu'il ne prend pas en compte la valeur du rendement final.

2 Influence des ultrasons

Les travaux de Cravotto et al (116) ont récemment montré que la vitesse des réactions de type phosphine imide pouvait être augmentée en utilisant une excitation par ultrasons. L'avantage de cette technique est qu'elle ne nécessite pas un grand investissement initial ni de frais de fonctionnement élevés, et ne nécessite pas l'utilisation de catalyseurs coûteux ou difficiles à séparer des produits. Nous nous sommes donc intéressés à l'effet des ultra-sons sur la réaction standard, le but étant de mieux comprendre l'effet des ultrasons sur ce type de réaction, ce qui est particulièrement intéressant dans le cadre de synthèses organiques.

N'ayant pas à notre disposition de sonotrode adaptée aux hautes pressions, nous avons réalisé cette étude uniquement dans la DMF. En nous plaçant dans les conditions décrites en 1.1 (100 mg de Cyd dans 100 ml de DMF à 33°C), nous avons observé l'effet de l'intensité des ondes sur la cinétique de réaction. Pour cela, nous pourrons comparer la cinétique obtenue précédemment dans la DMF sans ultrasons avec celles obtenues avec différentes intensités d'ultrasons.

Les cinétiques complètes obtenues lors de ces expériences sont disponibles en Annexes 10, et peuvent être modélisée par 2 réactions successives de premier ordre.

Nous allons comparer sur les figures 5-3, 5-4 et 5-5 les évolutions des concentrations en azide, isocyanate et urée, ce qui nous donnera une idée de l'influence des ultrasons sur les réactions successives.

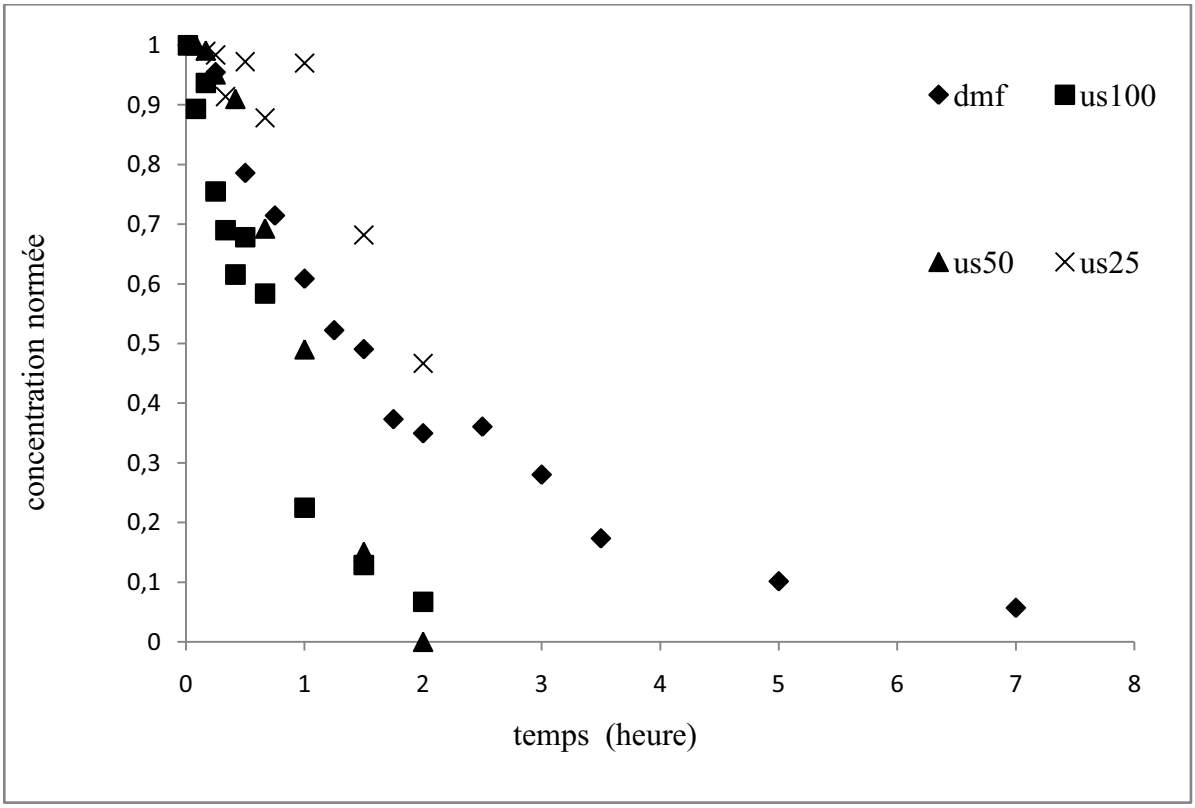


Figure 5-3 : Influence de l'intensité des ultrasons sur la consommation de l'azide à 33°C (100 mg de CyD dans 100 ml de DMF, triphénylphosphine (40eq.), benzylamine (10eq.))

Sur la figure 5-3, on peut observer que la vitesse de consommation de l'azide semble être augmentée par des ultrasons dès qu'une intensité seuil est passée. Ainsi, l'expérience à 25% de la puissance nominale ne montre pas de réelle amélioration de la cinétique, alors que les expériences à 50 et 100% montrent des cinétiques proches et visiblement plus rapides. On peut en conclure que la réaction qui produit l'isocyanate est favorisée au-delà d'un certain seuil d'excitation par ultrasons.

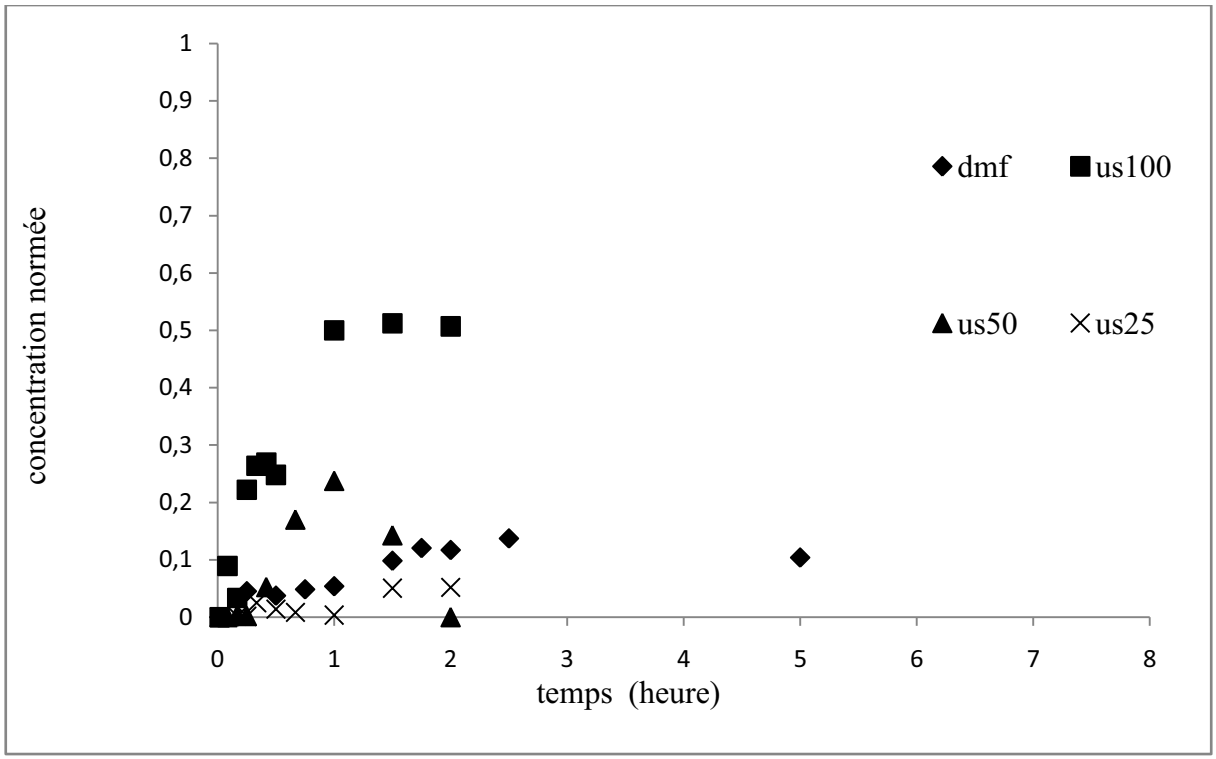


Figure 5-4: Influence de l'intensité des ultrasons sur l'intermédiaire isocyanate à 33°C (100 mg de CyD dans 100 ml de DMF, triphénylphosphine (40eq.), benzylamine (10eq.))

On remarque sur la Figure 5-4 que la concentration en isocyanate reste faible pour une puissance nominale de 25%. On peut l'expliquer par une vitesse de consommation d'isocyanate supérieure à la vitesse de production. Il en va tout autrement à 50% et 100%, où l'on voit clairement une concentration en isocyanate non-négligeable apparaître, ce qu'on peut expliquer par une vitesse de production d'isocyanate supérieure à la vitesse initiale de consommation. On notera qu'en fin d'expérience avec 100% de la puissance nominale en ultrasons, il reste une concentration importante en isocyanate, ce qui implique que la réaction qui consomme les isocyanates ne réagit pas linéairement à la puissance de l'excitation ultrasonore. L'explication viendrait du fait que la réaction entre isocyanate et benzylamine est réversible selon l'équation 5-1, avec r_2 favorisée à basse intensité d'excitation et r_{-2}favorisé à haute intensité d'excitation.

$$isocyanate + benzylamine \underset{r_{-2}}{\overset{r_2}{\rightleftarrows}} urée$$

Équation 5-1 Réversibilité de la réaction entre isocyanate et benzylamine

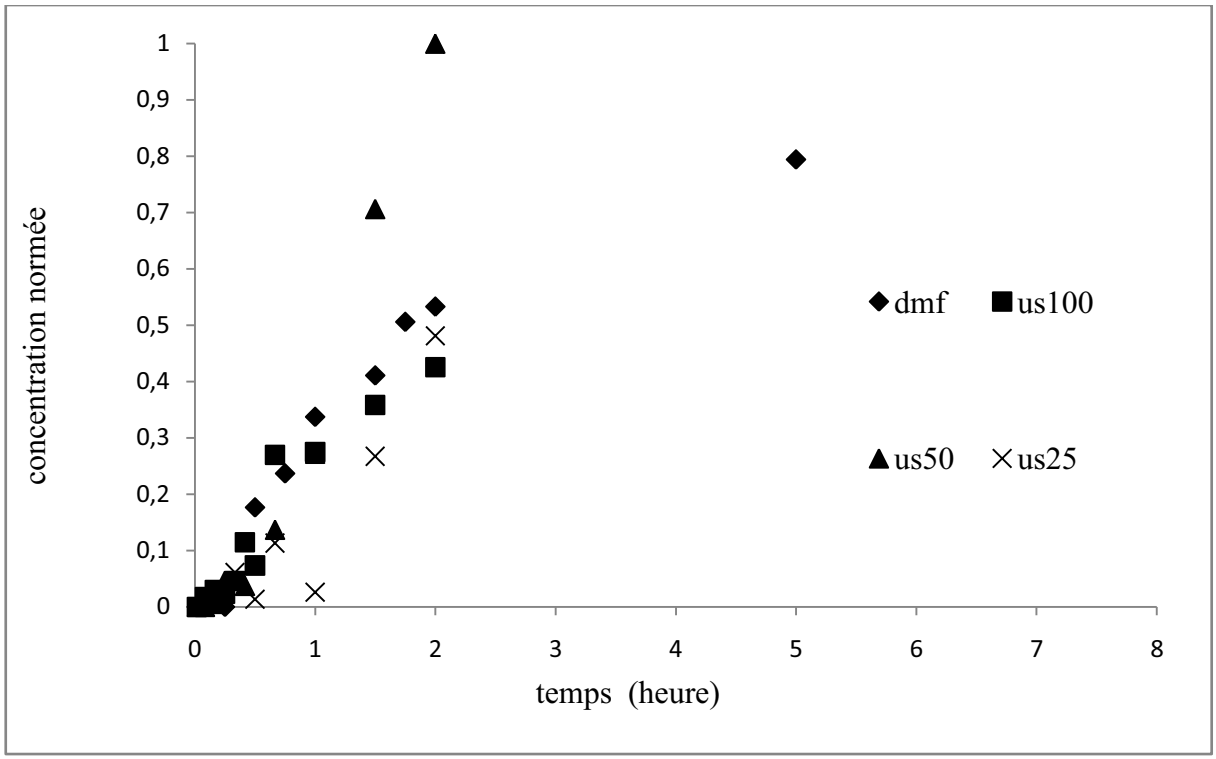


Figure 5-5 : Influence de l'intensité des ultrasons sur la production de l'urée à 33°C (100 mg de CyD dans 100 ml de DMF, triphénylphosphine (40eq.), benzylamine (10eq.))

La figure 5-5 montre l'influence de l'excitation ultrasonore sur le taux d'avancement de la réaction standard. On remarque que pour une puissance limitée à 50 % de la puissance nominale, on a une forte augmentation de la vitesse de réaction et du rendement. Les résultats obtenus avec d'autres puissances ne montrent pas d'augmentation intéressante de la cinétique. Ces résultats montrent que l'utilisation d'ultrasons dans le but d'augmenter une cinétique chimique nécessite une optimisation de l'excitation en intensité, et on peut le supposer en fréquence. De ce fait, il nous est impossible de considérer l'excitation par ultrasons comme une voie fiable et facile à mettre en œuvre pour augmenter la cinétique des réactions de type phosphine imide.

3 Étude du "pseudo-catalyseur"

L'utilisation de triphénylphosphine en large excès, si elle répond à une nécessité (51), pose néanmoins des soucis dans le cadre d'une utilisation à grande échelle. Si la réaction phosphine imide se veut une alternative propre aux procédés utilisant le phosgène, l'utilisation en grand excès de triphénylphosphine n'est pas vraiment compatible avec le concept de développement durable.

Il s'avère de plus que la triphénylphosphine a tendance à s'adsorber sur les surfaces métalliques (117) ce qui est incompatible avec certaines conditions de synthèse ou d'analyses. La triphénylphosphine a de plus tendance à être complexée par les cyclodextrines, formant un complexe difficile à dissocier par des techniques classiquement employées en synthèse organique, ce qui implique des étapes de purification longues et difficiles. La séparation entre cyclodextrines et triphénylphosphine par CO_2 supercritique n'a pas encore été étudiée.

L'utilisation du réactif triphénylphosphine pose donc un certain nombre de problèmes et nous avons investigué deux axes permettant de diminuer leurs impacts.

Le premier vise à diminuer le nombre d'équivalents de triphénylphosphine utilisée. Si Heck (52) a montré que dans les solvants organiques, il faut au minimum 40 équivalents de triphénylphosphine par fonction isocyanate formée, on peut espérer que l'utilisation d'un solvant supercritique va modifier cette contrainte.

Le second vise à substituer la triphénylphosphine par un autre composé qui assure la même fonction de production d'un isocyanate. Dans ce cadre, l'utilisation de triphénylphosphine greffée sur polymère a déjà montré de bons résultats (49) dans les solvants organiques, avec une séparation aisée et même la possibilité de la recycler et réutiliser. On peut aussi utiliser d'autres phosphines ou phosphites comme la diéthylphosphite (48) qui se dégradent en phosphates en présence d'eau et sont donc facilement séparables des autres composés.

3.1 Influence du nombre d'équivalent en triphénylphosphine

Nous avons observé l'influence de la diminution de la quantité de triphénylphosphine utilisée. Pour cela, nous avons réalisé dans le réacteur d'1L une réaction standard à 33°C mais avec 20 équivalents en triphénylphosphine au lieu des 40 couramment utilisés. En comparant les évolutions du taux d'avancement sur la figure 5-6, on remarque que cette diminution d'un facteur 2 de l'apport initial en triphénylphosphine a une influence notable sur la cinétique de la réaction.

On a ainsi un temps de demi-réaction de 50 minutes pour 40 équivalents en triphénylphosphine et de 75 minutes pour 20 équivalents de triphénylphosphine. La diminution de la concentration initiale en triphénylphosphine va donc provoquer une diminution de la cinétique de la réaction.

S'il semble réaliste de conduire ce type de réaction avec moins de triphénylphosphine, ce sera donc au dépends du temps de réaction. De ce fait, nous n'avons pas réalisé d'autres d'expériences avec des concentrations plus faibles en triphénylphosphine et nous avons privilégié l'utilisation de réactifs plus facile à séparer des produits.

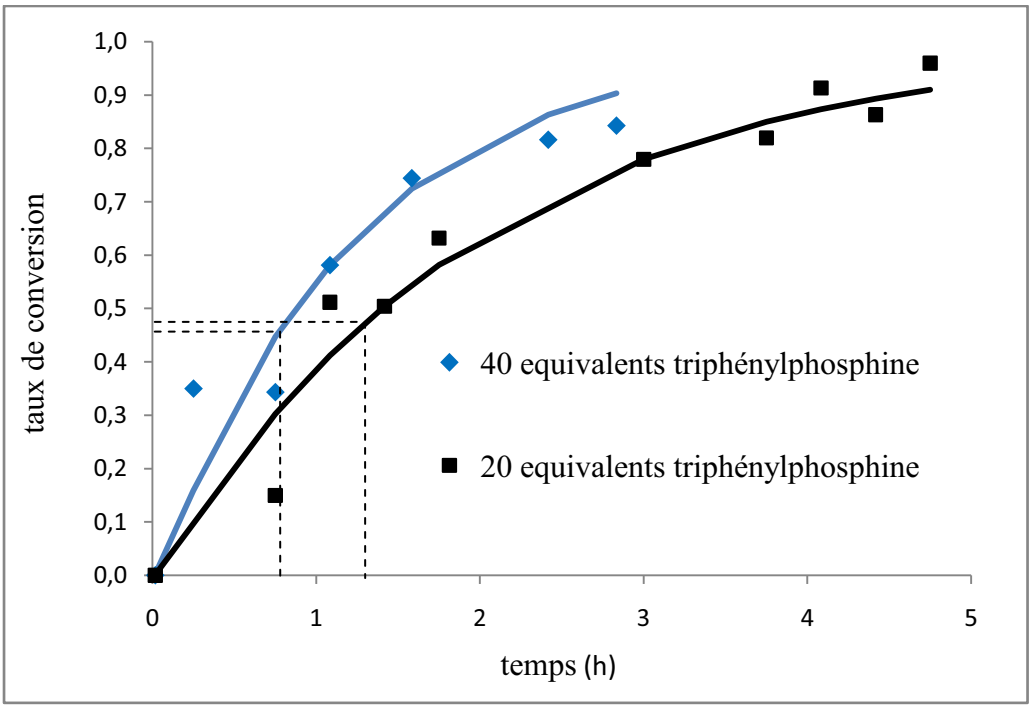


Figure 5-6 : Influence du nombre d'équivalent en triphénylphosphine à 33°C (100 mg de CyD dans 100 ml de $scCO_2$, triphénylphosphine (40/20eq.), benzylamine (10eq.))

3.2 Utilisation de triphénylphosphine supportée

La triphénylphosphine supportée sur polymère (co-polystyrène) est un réactif de choix dans les synthèses de type phosphine imide, car il est parfaitement séparé des autres produits par simple filtration et ne va donc pas laisser de traces dans ces produits. Sa réactivité dans le $scCO_2$ a déjà été montrée (68), avec des rendements inférieurs à ceux obtenus avec la triphénylphosphine standard, mais l'influence de ce changement de réactif sur la vitesse de réaction n'était pas connue.

Nous nous sommes donc intéressés à la cinétique d'une réaction standard conduite avec ce composé. Nous nous sommes placés dans des conditions similaires à celle de la réaction standard présentée en partie Réactivité, à savoir 40 équivalent de triphénylphosphine greffée sur co-polystyrène par fonction isocyanate formée.

Dans ces conditions, nous avons pu observer une vitesse de réaction très inférieure à celle obtenue avec la triphénylphosphine standard. En effet, on peut observer sur la figure 5-7 l'évolution du taux de conversion avec la triphénylphosphine greffée. Cette diminution de la vitesse de réaction peut s'expliquer par le fait que dans ces conditions, on a un réactif qui n'est pas dissout dans le milieu mais fixé sur des particules de polymère, ce qui implique des limitations diffusionelles au niveau des particules.

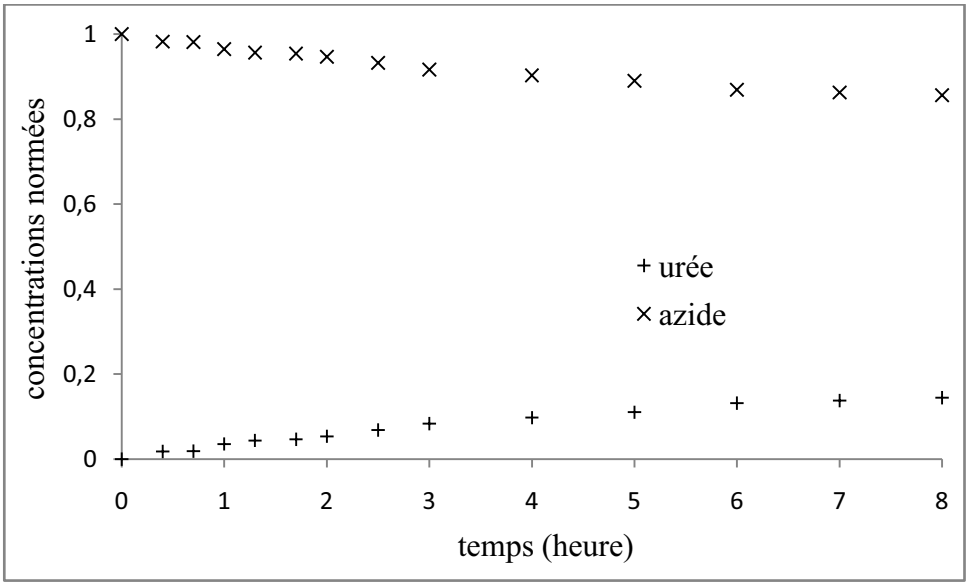


Figure 5-7: Évolution des concentrations normées pour la réaction avec $P\phi_3$ supportée dans le $scCO_2$ (200 bars, 33°C, 100 mg de CyD dans 100 ml de $scCO_2$, triphénylphosphine supportée (40eq.), benzylamine (10eq.))

Nous avons eu des problèmes de bouchage importants lors de cette expérience. En effet, les particules de polymère peuvent être emportées par le CO_2 lors de la détente et facilement boucher les tuyaux. De plus, on peut supposer que l'agitation va provoquer une attrition des particules. En effet, les études précédentes utilisant la triphénylphosphine greffée sur polymère ont été conduites dans des solvants organiques avec une agitation "douce" par barreau aimanté, alors que le mélange dans le $scCO_2$ est assuré par un agitateur à entraînement magnétique provoquant des contraintes mécaniques autrement plus violentes. Les fines ainsi formées bouchent d'autant mieux les tuyaux d'évacuation et les vannes. On peut donc considérer que dans le $scCO_2$ les particules de polymère supportant la triphénylphosphine vont être dégradées, ce qui limite leur intérêt de réactif "recyclable".

Ces problèmes techniques importants liés aux faibles performances observées nous ont contraint à arrêter l'étude sur la réactivité de la triphénylphosphine greffée dans le $scCO_2$.

Si l'utilisation de triphénylphosphine greffée sur polymère est scientifiquement envisageable dans le $scCO_2$, ses performances cinétiques très en deçà de celles de la triphénylphosphine standard dans le cadre d'un réacteur fermé agité et surtout les problèmes techniques liés à son utilisation avec du matériel haute pression limite fortement son intérêt dans ce cadre.

3.3 Utilisation de Diéthylphosphite

La diéthylphosphite se présente sous la forme d'un liquide incolore dans les conditions ambiantes, et est de ce fait facile à manipuler. Elle réagit avec l'eau pour former des phosphates solubles, ce qui permet de la séparer facilement de molécules hydrophobes. Hors les cyclodextrines acétylées que nous utilisons sont hydrophobes (présence de groupes acétyl hydrophobes à l'extérieur des cyclodextrines) et sont donc facilement séparables de la diéthylphosphite par lavage à l'eau, ce qui est un énorme avantage comparé à la triphénylphosphine dont l'utilisation nécessite une purification des produits par chromatographie (49).

Il nous a donc semblé particulièrement intéressant de comparer la réactivité de la diéthylphosphite à celle de la triphénylphosphine. Nous nous sommes placés dans les mêmes conditions de réaction que pour la réaction standard décrite en Réactivité, avec 40 équivalents de diéthylphosphite.

Dans ces conditions, les 3 prélèvements que nous avons réalisés en 40 minutes montrent une évolution extrêmement rapide du taux de conversion qui est visible sur la figure 5-8. De ce fait, il ne nous a pas semblé pertinent de modéliser cette cinétique du fait du faible nombre de points expérimentaux obtenus.

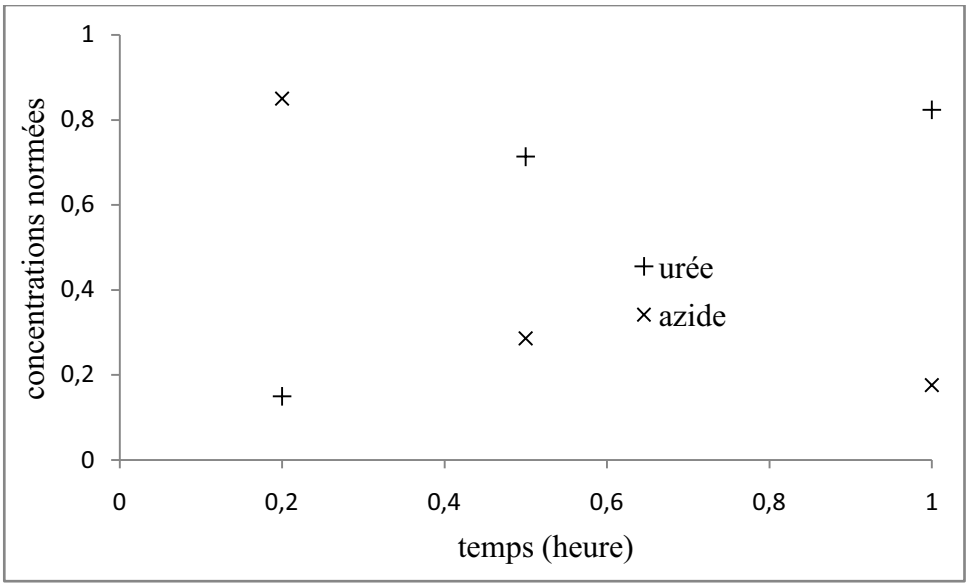


Figure 5-8: Cinétique dans le $scCO_2$ avec la diéthylphosphite à 33°C (P=200 bars,100 mg de CyD dans 100 ml de $scCO_2$, triphénylphosphine (40eq.), benzylamine (10eq.))

En Réactivité, nous avions montré que la réaction entre azide et triphénylphosphine est relativement lente comparée à celle de la consommation de l'isocyanate. Il apparait ici que la réaction entre azide et diéthylphosphite est clairement plus rapide.

Nous avons renouvelé cette expérience à des températures de 20 et 45 °C en obtenant toujours le même type de résultats visibles sur les figures 5-9 et 5-10.

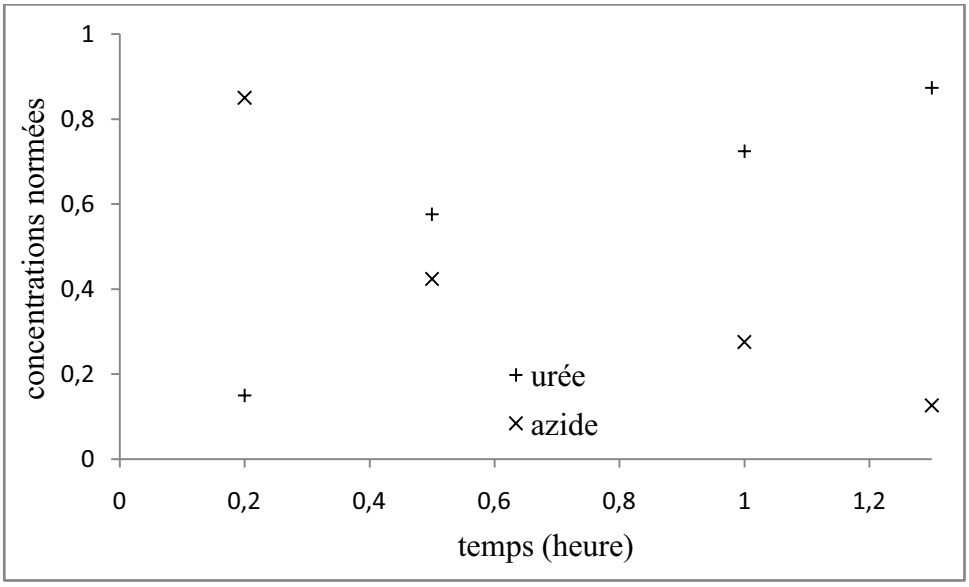


Figure 5-9 : Cinétique dans le $scCO_2$ avec la diéthylphosphite à 20°C (P=200 bars, 100 mg de CyD dans 100 ml de $scCO_2$, triphénylphosphine (40eq.), benzylamine (10eq.))

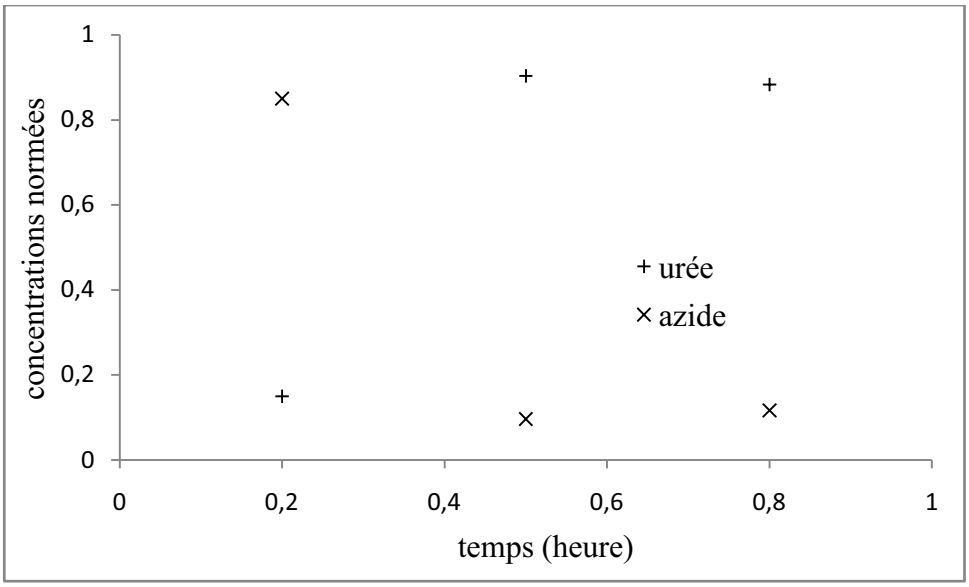


Figure 5-10 : Cinétique dans le $scCO_2$ avec la diéthylphosphite à 45°C (P=200 bars,100 mg de CyD dans 100 ml de $scCO_2$, triphénylphosphine (40eq.), benzylamine (10eq.))

Du fait de ces bonnes performances, nous avons complété ces mesures par un suivi cinétique dans la DMF suivant les conditions décrites en 5.1 . Les résultats sont visibles dans la figure 5-11, tout comme la modélisation par un modèle cinétique de type 2 réactions successives du premier ordre.

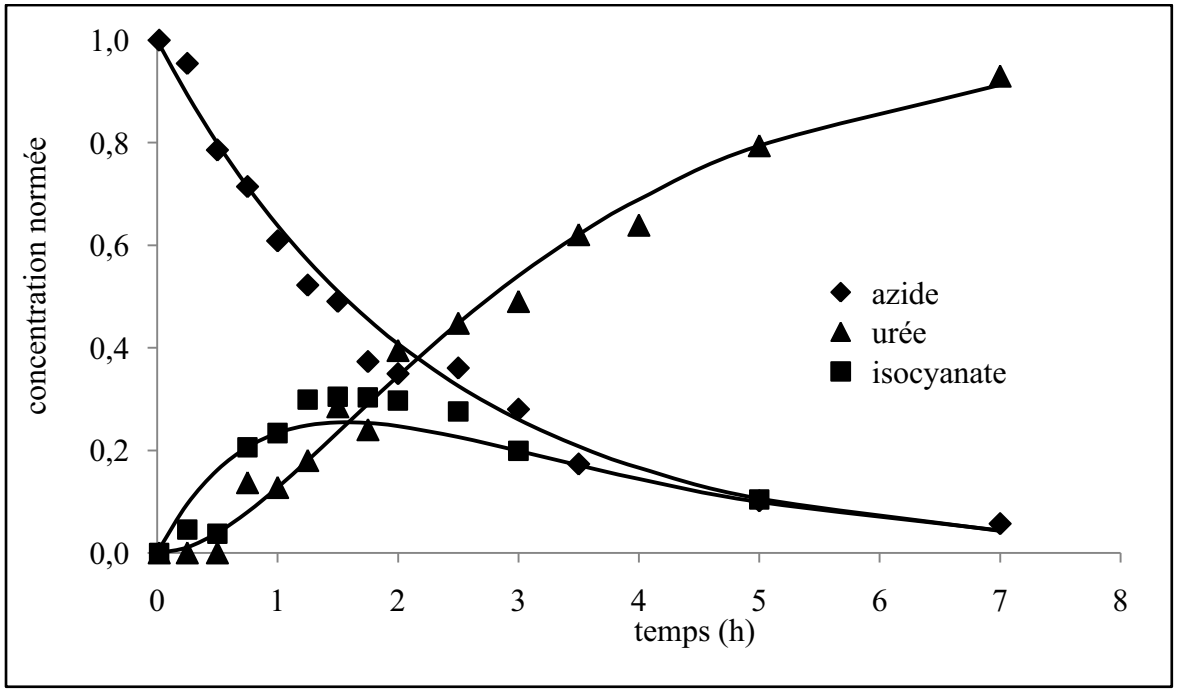


Figure 5-11: Cinétique dans la DMF avec la diéthylphosphite à 33°C (100 mg de CyD dans 100 ml de DMF, triphénylphosphine (40eq.), benzylamine (10eq.))

Les mesures correspondant à ces expériences sont disponibles en Annexe 11. Parmi les moyens de substitution que nous avons envisagés, la triphénylphosphine greffée sur polymère a montré une efficacité assez faible dans le $scCO_2$ liée à sa nature même de réactif supporté. Les problèmes techniques liés à la nature de ce type de réactif nous font douter fortement de son intérêt dans le cadre de réactions conduites dans le $scCO_2$, et ce malgré ses avantages en terme de récupération et recyclage.

La diéthylphosphite a montré une très bonne réactivité dans le $scCO_2$. Ces bonnes performances, associées à son élimination facile des produits formés nous font penser que ce réactif est à l'heure actuelle l'alternative la plus intéressante à l'utilisation de la triphénylphosphine dans le $scCO_2$ et ce malgré le fait que nous n'ayons pas pu observer l'influence de sa concentration initiale sur les performances, et ne pouvons donc utiliser que les résultats obtenus avec une forte concentration de diéthylphosphite (40 équivalents). L'influence de la concentration initiale en diéthylphosphite, particulièrement dans le cadre d'une diminution, est un axe de recherche particulièrement intéressant, tout comme l'utilisation d'autres réactifs ayant une action similaire et étant facilement séparables tout en produisant des coproduits facilement biocompatibles.

4 Synthèse d'un composé d'intérêt thérapeutique dans le $scCO_2$

Suite aux résultats obtenus dans le $scCO_2$ avec la réaction phosphine imide standard, nous nous sommes intéressés à la synthèse d'un composé d'intérêt thérapeutique dans le $scCO_2$. Comme nous l'avons vu en chapitre 1, la modification chimique de cyclodextrines permet d'adapter leurs propriétés de complexation à l'hôte qu'on les souhaite voir complexer. Le complexe ainsi obtenu permet une amélioration de la biodisponibilité du composé actif, particulièrement en augmentant la solubilité en phase aqueuse de l'hôte (63).

Le Busulfan est un agent alkylant utilisé dans le traitement des leucémies. Son utilisation est néanmoins soumise à un strict contrôle des apports en composés actifs. En effet, la concentration de saturation du Busulfan en solution aqueuse est proche des concentrations sanguines nécessaires pour obtenir une activité thérapeutique. Or le Busulfan montre une toxicité particulièrement élevée lorsqu'il précipite dans l'organisme, particulièrement pour le système veineux du foie.

Il apparait ainsi que si le Busulfan est un composé efficace, on ne peut pas augmenter son efficacité par simple augmentation de sa concentration sanguine du fait de la dangerosité des effets secondaires dans ces conditions. Cette limitation a induit des recherches pour augmenter sa solubilité sous forme complexée, et dans ce cadre, des cyclodextrines natives ont été utilisées. Cependant, les complexes de types CyD natives – Busulfan sont peu stables et leurs constantes de complexation sont trop faibles en solution aqueuse pour envisager leur utilisation.

Durant sa thèse (118), Stéphane Menuel a synthétisé en milieu organique une série de dérivés cyclodextrines formant des complexes avec le Busulfan. Typiquement, ces composés sont issus de la fixation de 2 β-Cyd sur une couronne éther suivant le schéma présenté en figure 5-12. Ces complexes ont montré une stabilité satisfaisante, et de ce fait, des essais biologiques ont été menés à la suite de son étude. Du fait de ces résultats intéressants obtenus en appliquant la stratégie phosphine imide, nous nous sommes intéressés à la production de l'un de ces complexants dans le $scCO_2$.

Ce type de réaction fait intervenir une cyclodextrine mono-isocyanate dont la production dans le $scCO_2$ a déjà été étudiée et modélisée dans le Chapitre 3. Nous avons donc raisonnablement envisagé une synthèse "one-pot" dans le $scCO_2$ en partant de la monoazido β-CyD. Nous avons choisi d'utiliser une couronne commerciale K22 du fait de sa disponibilité commerciale et des bonnes propriétés du complexe correspondant. Ces réactifs nous permettent d'obtenir un précurseur acétylé, qui n'est utilisable qu'après une étape de désacétylation.

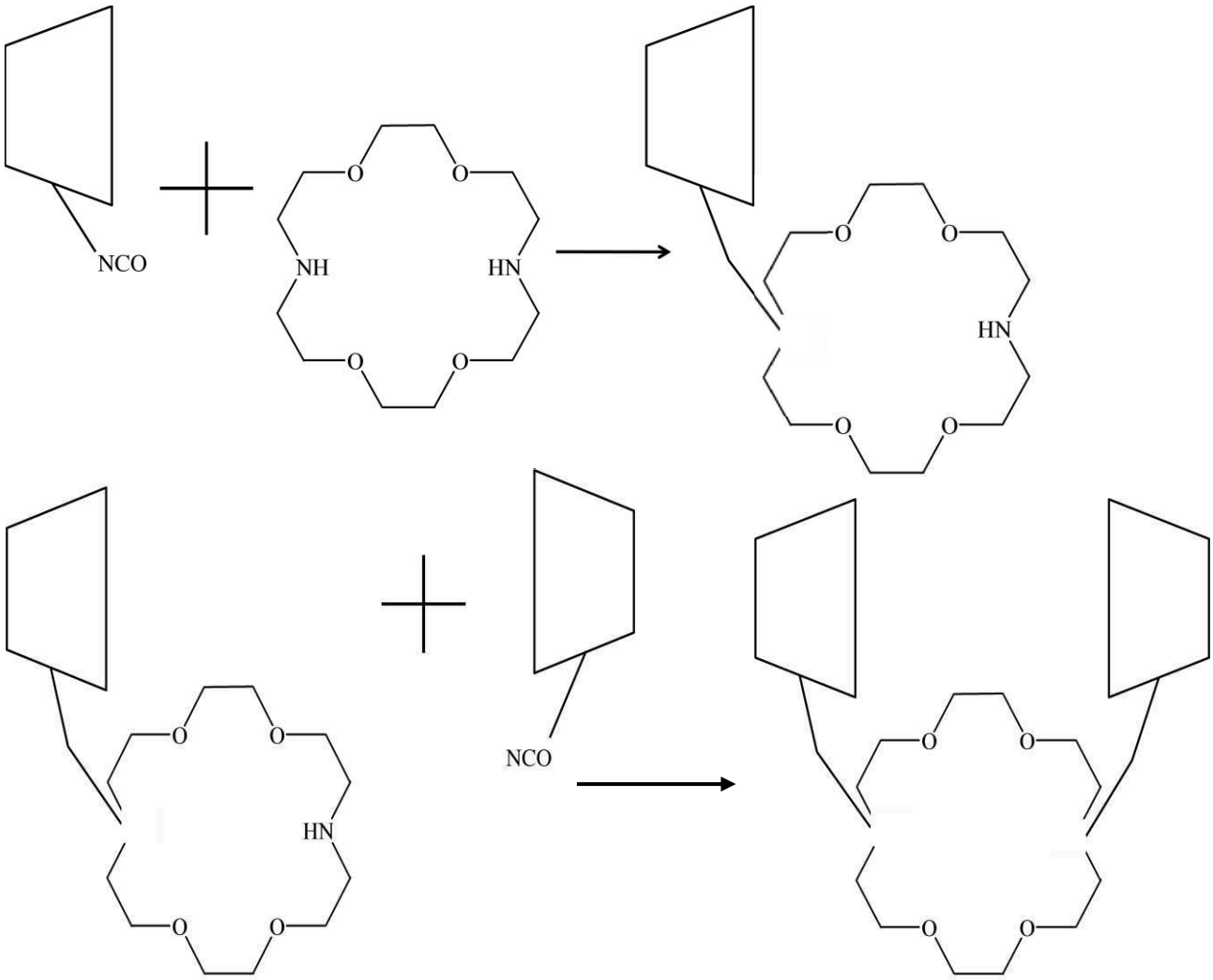


Figure 5-12 : Schéma de principe de la synthèse du composé SM3 158

Afin d'obtenir la β-CyD mono-isocyanate, nous avons fait réagir la β-CyD mono-azide avec 40 équivalents de triphénylphosphine dans le $scCO_2$ à 200 bars, 33°C. Les réactions entre β-CyD mono-isocyanate et couronne sont réalisées sans séparation préalable, la couronne étant introduite dans le réacteur en même temps que la β-CyD mono-azide et la triphénylphosphine.

Le suivi de la cinétique de réaction a été réalisé par échantillonnage régulier et analyse HPLC suivant le protocole décrit en Matériel et Méthode.

4.1 Description

Cette synthèse peut être décomposée en 3 étapes:

- La production de la cyclodextrine mono-isocyanate suivant la réaction décrite par l'équation 5-2. On a vu dans le Chapitre 3 que cette réaction suit une cinétique du premier ordre.

$$\beta - CyD\ mono - azide + P\varphi_3 \xrightarrow{scCO_2} \beta - CyD\ mono - isocyanate$$

Équation 5-2: Production de β-CyD mono-isocyanate

- La réaction entre une molécule mono-isocyanate de β-CyD et une molécule de couronne éther K22 pour produire une couronne éther mono-substituée présentée en figure 5-12 et schématisée par l'équation 5-3.

$$\beta - CyD\ mono - isocyanate + \text{éther couronne} \rightarrow \text{éther couronne mono substituée}$$

Équation 5-3: Production de l'éther couronne mono-substituée

- La réaction entre une molécule de mono-isocyanate β-CyD et une molécule d'éther couronne mono-substituée pour produire une couronne éther di-substituée présentée en figure 5-12 et schématisée par l'équation 5-4

$$\beta - CyD\ mono - NCO + \text{éther couronne mono substituée} \rightarrow \text{éther couronne di substituée}$$

Équation 5-4: Production de l'éther couronne di-substituée

Nous allons schématiser ces équations par les équations 5-5, 5-6 et 5-7 afin de simplifier la suite des calculs, la réaction globale étant décrite en figure 5-13.

$$CyD - N_3 \xrightarrow{r_1} CyD - NCO$$

Équation 5-5 : Schématisation de la production de la cyclodextrine mono-isocyanate

$$\mathrm{CyD - NCO} \quad + \text{couronne} \xrightarrow{\mathrm{r_2}} \mathrm{C1}$$

Équation 5-6 : Schématisation de la production de l'intermédiaire mono-substitué

$$\mathrm{CyD - NCO} \quad + \mathrm{C1} \xrightarrow{\mathrm{r_3}} \mathrm{C2}$$

Équation 5-7 : Schématisation de la production de l'intermédiaire di-substitué

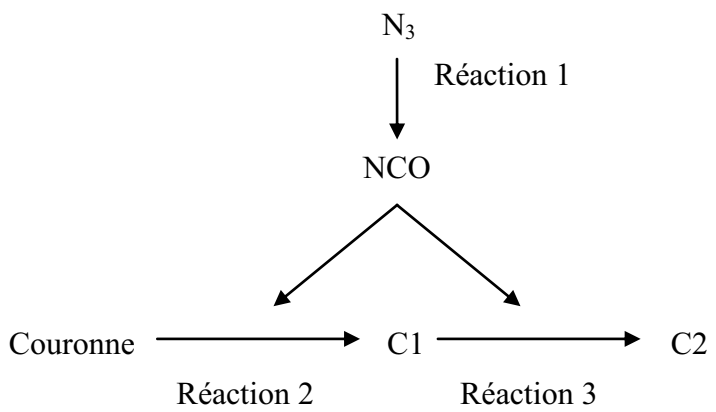


Figure 5-13 : Schéma de la réaction

4.2 Modélisation

L'avancement correspondant à la production de la β-CyD mono-isocyanate est présenté en Tableau 5-1

	$CyD - N_3 \longrightarrow$	$CyD - NCO$
t0	nA0	0
t	nA0 – ξ1	ξ1-ξ2-ξ3

Tableau 5-1 : Tableau d'avancement de la réaction 1

L'avancement correspondant à la première substitution de la couronne éther est présenté en Tableau 5-2

	$\mathrm{CyD-NCO}$	+	couronne	$\longrightarrow$	C1
t0	0		nC0		0
t	ξ1-ξ2-ξ3		nC0-ξ2		ξ2-ξ3

Tableau 5-2 : Tableau d'avancement de la réaction 2

Le tableau d'avancement correspondant à la seconde substitution de la couronne éther est présenté en Tableau 5-3

	$\mathrm{CyD-NCO}$	+	C1	$\longrightarrow$	C2
t0	0		0		0
t	ξ1-ξ2-ξ3		ξ2-ξ3		ξ3

Tableau 5-3 : Tableau d'avancement de la réaction 3

Réalisons un bilan matière sur les cyclodextrines. Chaque molécule de monoazido β-CyD introduite initialement dans le réacteur va se retrouver sous la forme monoazido β-CyD, mono-isocyanate β-CyD, éther couronne mono-substituée ou éther couronne di-substituée (cette molécule étant greffée par deux cyclodextrines). Ce bilan est présenté dans l'Équation 5-8.

$$\mathrm{n}_{\mathrm{CyD-N_{3,initial}}} = \mathrm{n}_{\mathrm{CyD-N_3}} + \mathrm{n}_{\mathrm{CyD-NCO}} + \mathrm{n}_{\mathrm{C1}} + 2 \times \mathrm{n}_{\mathrm{C2}}$$

Équation 5-8: Bilan matière en cyclodextrines

Réalisons un bilan matière sur les éthers couronnes. Chaque molécule d'éther couronne introduite initialement dans le réacteur va se retrouver sous la forme éther couronne, éther couronne mono-substituée ou éther couronne di-substituée. Ce bilan est présenté dans l'Equation 5-9 .

$$\mathrm{n}_{\mathrm{couronne,initial}} = \mathrm{n}_{\mathrm{couronne}} + \mathrm{n}_{\mathrm{C1}} + \mathrm{n}_{\mathrm{C2}}$$

Équation 5-9: Bilan matière en couronne

Ces bilans matières vont nous permettre de normaliser les concentrations des différents composés suivant les équations 5-10:

$$x_{CyD-N_3} = \frac{n_{CyD-N_3}}{n_{CyD-N_{3,initial}}}$$

$$x_{CyD-NCO} = \frac{n_{CyD-NCO}}{n_{CyD-N_{3,initial}}}$$

$$x_{C1} = \frac{n_{C1}}{n_{CyD-N_{3,initial}}}$$

$$x_{C2} = \frac{2 \times n_{C2}}{n_{CyD-N_{3,initial}}}$$

$$x_{Couronne} = \frac{n_{Ccouronne}}{n_{couronne,initial}}$$

Équation 5-10 : Normalisation des concentrations des composés

4.3 Suivi cinétique

Nous avons reporté sur la Figure 5-14 l'évolution des concentrations mesurées en mono-azido β-CyD et mono-isocyanate β-CyD. La consommation de l'azide semble suivre une loi du premier ordre. L'isocyanate apparait et sa concentration reste faible (<12%) du fait de sa consommation dans les réactions 2 et 3.

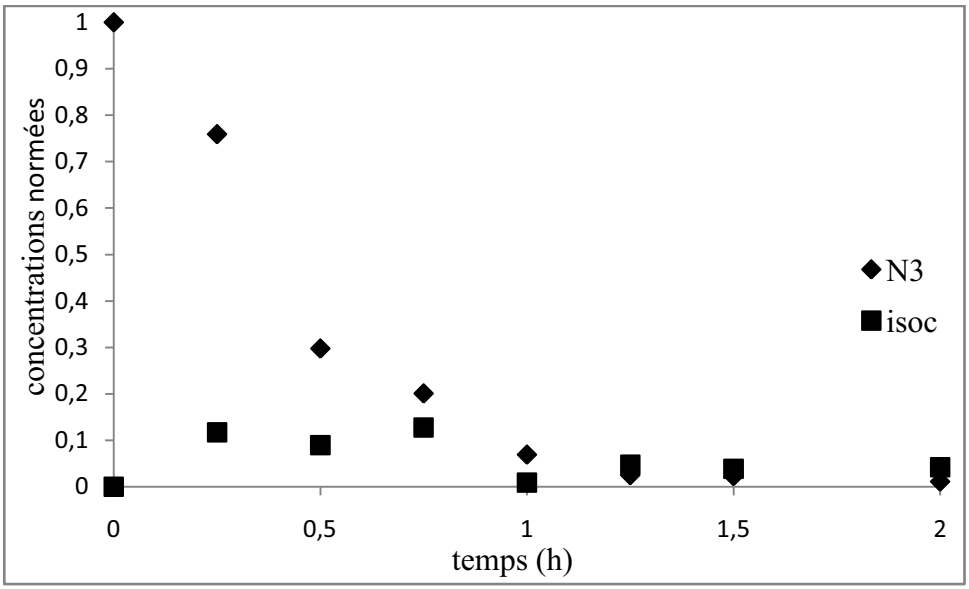


Figure 5-14 : Évolution des concentrations des cyclodextrines dans le $scCO_2$ (200 bars, 33°C)

Nous avons reporté sur la Figure 5-15 l'évolution des concentrations normées en éther couronne, éther couronne mono-substituée et éther couronne di-substituée. La concentration en éther couronne semble décroitre selon une cinétique du premier ordre. La concentration en éther couronne mono-substituée reste assez faible (<15%). La concentration en éther couronne di-substituée atteint en 2 heures un palier avec un rendement de 92%.

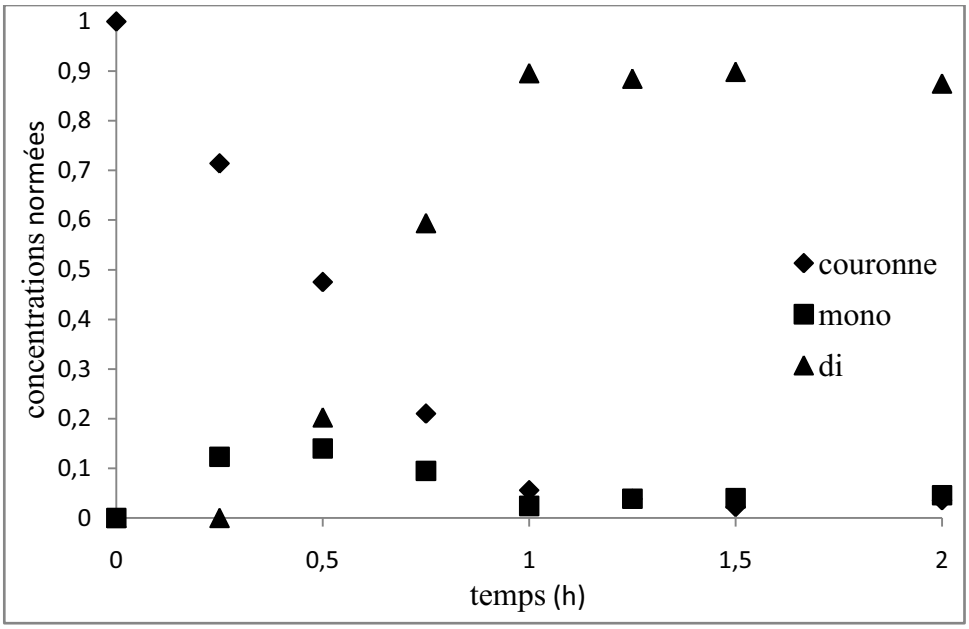


Figure 5-15 : Évolution des concentrations des couronnes dans le $scCO_2$ (200 bars, 33°C)

Ces mesures nous permettent d'indiquer que cette réaction a bien lieu dans le $scCO_2$ et qu'elle y est assez rapide, avec un état final obtenu en 2 heures et un rendement de 92%.

4.4 Modélisation de la cinétique

La réaction 1 se déroulant dans des conditions de concentrations similaires à celles utilisées pour le développement du modèle présenté en Réactivité, nous l'avons donc utilisé pour modéliser la réaction de consommation de l'azide. On note sur la figure 5-16 une bonne concordance entre résultats expérimentaux et ceux obtenus par le modèle du premier ordre.

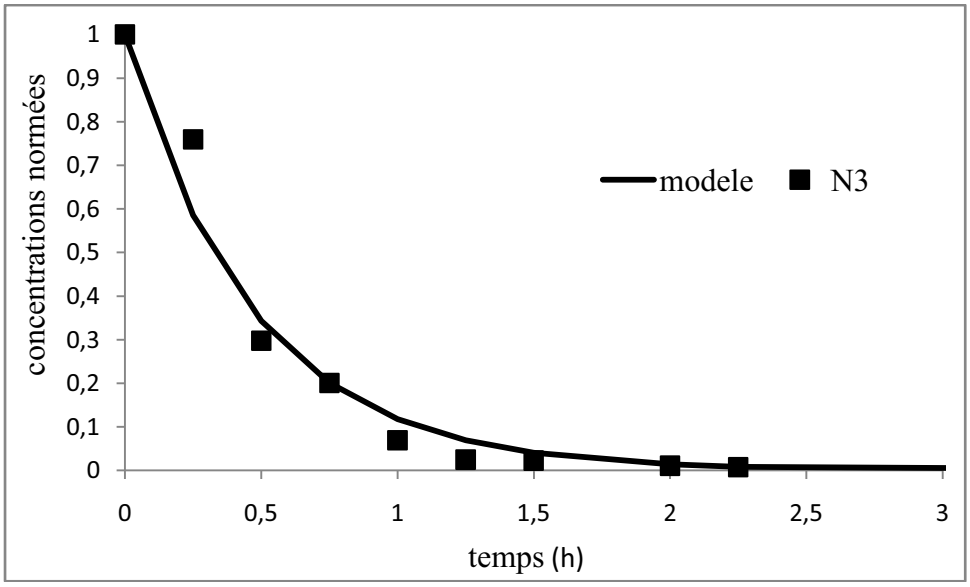


Figure 5-16 : Concentrations théoriques et expérimentales en mono-azido CyD

Si la production des isocyanates est assurée par la réaction 1, leur consommation se réalise par les réactions 2 et 3. Nous avons choisi de modéliser les réactions 2 et 3 par des réactions de premier ordre pour chacun des réactifs selon les équations 5-11.

$$r_2 = k_2 \times x_{CyD-NCO} \times x_{Couronne}$$
$$r_3 = k_3 \times x_{CyD-NCO} \times x_{C1}$$
$$\frac{dx_{CyD-NCO}}{dt} = r_1 - r_2 - r_3$$

Équation 5-11 : Bilan isocyanate

Il apparaît ainsi que le calcul de la concentration en isocyanate nécessite le calcul des concentrations des différentes espèces de couronnes, qui sont obtenues par les équations 5-12.

$$\frac{dx_{couronne}}{dt} = -r_2$$

$$\frac{dx_{C1}}{dt} = r_2 - r_3$$

$$\frac{dx_{C2}}{dt} = r_3$$

Équation 5-12 : Bilan couronne mono et di-substituée

Les concentrations des différents composés sont calculées numériquement, les constantes étant optimisées suivant la méthode proposée en Réactivité.

Il apparaît sur la figure 5-17 que la concentration en isocyanate reste faible, ce qui montre la bonne réactivité des isocyanates avec les fonctions NH présentes sur la couronne éther.

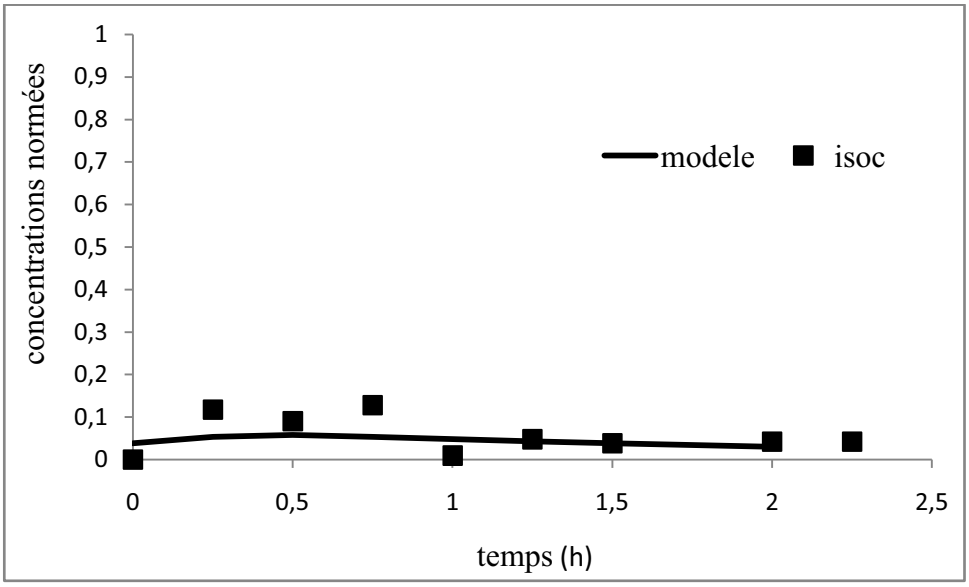


Figure 5-17 : Concentrations théoriques et expérimentales en mono-isocyanate CyD

Cette bonne réactivité se retrouve en observant la diminution des couronnes non subsituées sur la Figure 5-18. On constate ainsi la disparition des couronnes non subsituées en 1,5 heure.

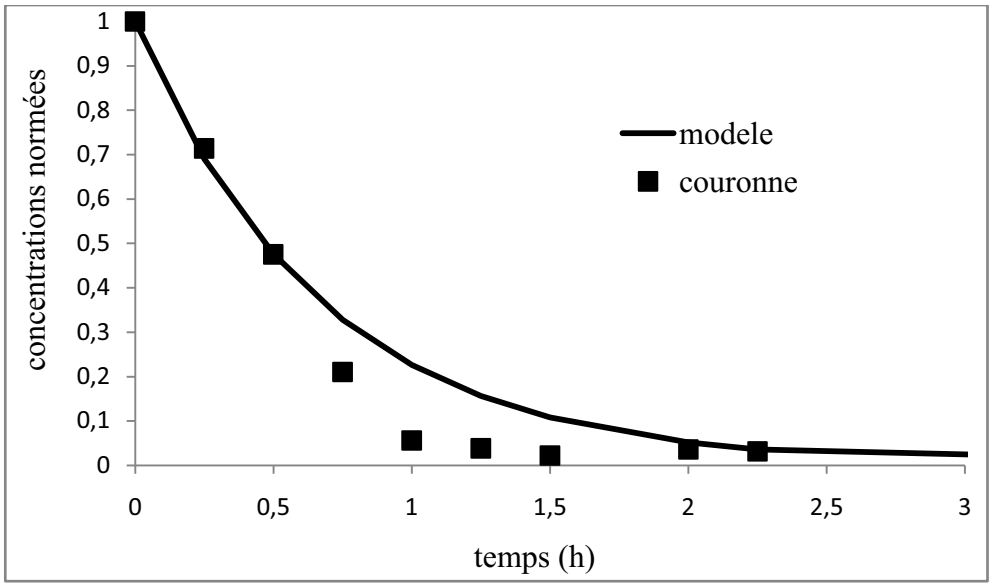


Figure 5-18 : Concentrations théoriques et expérimentales en couronne non substituée

Il apparaît que la concentration en couronne mono substituée reste faible durant la réaction. Nous pouvons en déduire que la substitution d'une des fonctions NH de la couronne n'influence pas fortement la réactivité de la fonction restante.

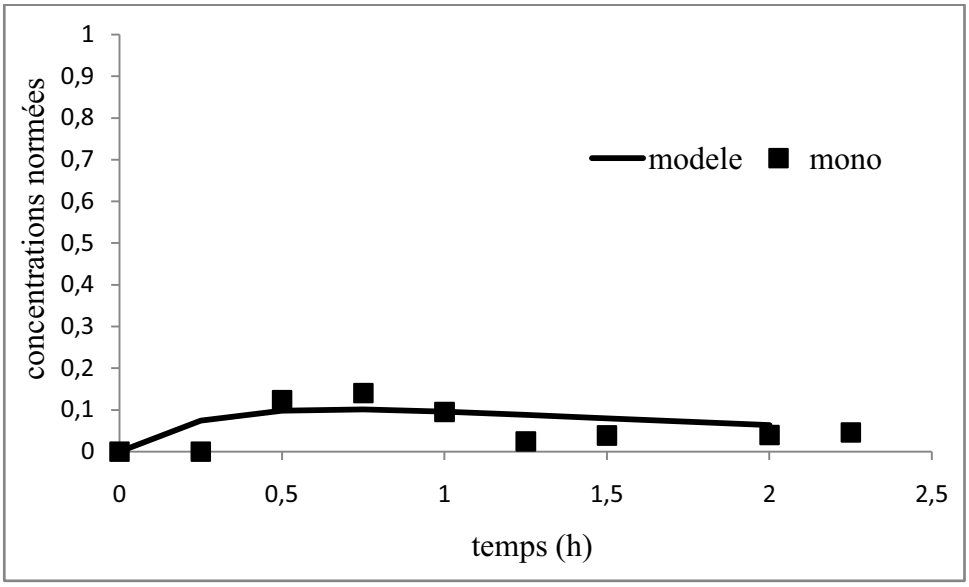


Figure 5-19 : Concentrations théoriques et expérimentales en couronne mono-substituée

Ces résultats nous permettent de déduire la concentration en couronne di substituée, qui est le composé qui nous intéresse, en intégrant l'équation 5-12 et qui est présentée sur la Figure 5-20.

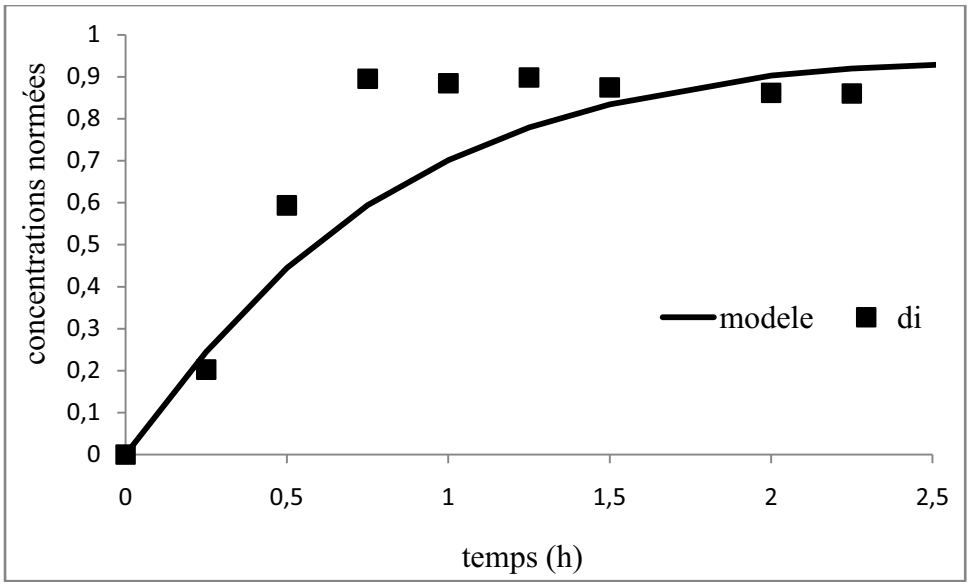


Figure 5-20 : Concentrations théoriques et expérimentales en couronne di-substituée

Ces résultats sont particulièrement intéressants car ils montrent que la production de composés sophistiqués dans le $scCO_2$ est possible et efficace avec un rendement de 92 % dans le $scCO_2$ comparé aux 50% obtenus dans la DMF par Menuel (1). La modélisation de la réaction que nous avons proposée doit pouvoir être affinée et confortée dans une étude future.

Conclusion

Nous avons observé que la cinétique de la réaction standard dans la DMF peut être modélisée par 2 réactions consécutives de premier ordre. Nous avons ainsi comparé les cinétiques de la même réaction standard dans la DMF et dans le $scCO_2$. Il apparait que la cinétique dans le $scCO_2$ est plus rapide et aussi que le schéma cinétique dans ces 2 solvants est distinct. La réactivité des isocyanates dans le $scCO_2$ est plus grande que dans la DMF, ce qui se traduit au niveau de la cinétique par une simplification de la cinétique dans le $scCO_2$ par un modèle du premier ordre.

Nous avons montré dans ce chapitre que la réaction phosphine imide peut être appliquée avec des réactifs autres que ceux utilisés dans la réaction qui nous a servi de standard dans les chapitres 3 et 4. Nous n'avons pas pu utiliser avec succès la triphénylphosphine greffée sur polymère. La diéthylphosphite a montré dans la DMF et le $scCO_2$ une bonne réactivité en plus de sa facilité d'utilisation.

L'utilisation du $scCO_2$ comme solvant et réactif dans la synthèse d'un composé précédemment synthétisé en utilisant la stratégie phosphine imide dans la DMF s'est montrée efficace. C'est dans ce type de synthèse de composés d'intérêts pharmaceutiques que l'utilisation du $scCO_2$ peut montrer tout son intérêt de solvant propre, et les recherches récentes concernant la complexation de médicaments dans des cyclodextrines en utilisant le $scCO_2$ comme solvant nous conforte dans cette voie.

CONCLUSION GÉNÉRALE

La production des isocyanates et de leurs dérivés par le procédé au phosgène devient de plus en plus difficile à mettre en œuvre du fait de la réglementation très contraignante qui concerne ce composé, réglementation due à sa toxicité, et des actions menées par les riverains des installations utilisant des réactifs toxiques comme le phosgène. Parmi les moyens de substitutions existants, la réaction phosphine imide a montré son efficacité pour la production de produits raffinés dérivés des cyclodextrines dans des solvants organiques, et son développement dans le CO_2 supercritique, qui présente le double avantage de ne pas utiliser de solvant organique polluant tout en ne laissant pas de traces toxiques dans les produits finaux, est la raison de cette étude.

La recherche bibliographique réalisée a permis de chiffrer les limites imposées par les réglementations en vigueur concernant les rejets et les traces de composés organiques volatils (COV) ainsi que celles liés à l'utilisation de phosgène et de mettre en avant les contraintes opératoires importantes liées à l'utilisation de ce composé, ce qui justifie la recherche de moyens de substitutions du phosgène comme la réaction phosphine imide. L'application de cette réaction aux cyclodextrines se montre particulièrement intéressante car elle permet de modifier les cyclodextrines afin de contrôler leurs propriétés de complexation, ce qui est primordial pour la complexation de médicaments afin d'augmenter leur biodisponibilité. Dans ce cadre, l'utilisation du CO_2 supercritique permet de s'affranchir des traces de solvant de synthèse dans les produits finaux et donc de se libérer des contraintes qui y sont liées.

La deuxième partie est une étude expérimentale. L'un des objectifs de cette étude était d'appréhender le mécanisme réactionnel de la réaction phosphine imide dans le CO_2 supercritique. Nous avons donc choisi une réaction qui nous a servi de standard avant de suivre sa cinétique dans le CO_2 supercritique dans un réacteur de 100 ml. Pour cela, nous avons développé une analyse par chromatographie liquide adaptée aux composés utilisés. Nous avons ainsi pu observer la dépendance de la cinétique à la température, la réaction standard présentant une cinétique du premier ordre dans des conditions de faibles concentrations initiales en réactifs. Nous avons aussi observé l'influence de la concentration initiale en réactifs sur la cinétique, une période de latence apparaissant à forte concentration avant une évolution rapide du taux de conversion, cette période semblant dépendre de l'état du CO_2, liquide ou supercritique. Une poursuite de cette étude, particulièrement par la modélisation moléculaire de cette réaction, permettrait de mieux comprendre les phénomènes qui ont lieu dans le CO_2 supercritique, et peut être d'expliquer pourquoi les rendements dans le CO_2 supercritique sont plus faibles que dans la DMF.

Souhaitant éprouver notre modèle, nous avons installé en parallèle du réacteur de 100 ml un réacteur d'1l et caractérisé le comportement de ce dernier concernant les échanges thermiques et

l'homogénéisation de son contenu afin de s'assurer que les conditions opératoires soient similaires dans les réacteurs d'1l et de 100ml. Nous avons ainsi pu observer le même type de cinétique dans les deux réacteurs avec de faibles concentrations en réactifs, et les estimations obtenues par le modèle de premier ordre développé dans le réacteur de 100 ml étaient en bonne adéquation avec les résultats expérimentaux obtenus dans le réacteur d'1l. Nous avons cependant noté que les résultats obtenus par le modèle étaient légèrement surestimés par rapport à ceux mesurés dans le réacteur d'1l. Une étude poussée sur l'hydrodynamique des réacteurs, et plus particulièrement leur fonctionnement en réacteur semi-fermé agité paraît maintenant indispensable pour compléter les bases de modélisation proposées ici et s'affranchir des conditions sur les concentrations initiales.

Nous avons aussi observé l'influence du pseudo-catalyseur sur la cinétique de la réaction dans le CO_2 supercritique. Si la triphénylphosphine greffée sur polystyrène a montré des performances en retrait sur celle de la triphénylphosphine, son utilisation dans un réacteur agité avec du CO_2 supercritique semble peu envisageable du fait de la difficulté à la mettre en œuvre dans ces conditions. La diéthylphosphite semble plus prometteuse, car elle présente une bonne réactivité dans le CO_2 supercritique tout en étant particulièrement facile à utiliser dans le CO_2 supercritique. Cette étude exploratoire montre l'intérêt du développement de ce type de réactifs dans le cadre de la réaction phosphine imide, afin de pouvoir proposer des réactifs montrant une faible toxicité et un faible impact environnemental.

Nous avons aussi étudié l'influence d'une excitation par ultrasons sur la cinétique de la réaction standard dans la DMF. Si la production des isocyanates semble améliorée par ce type d'excitation, il nous est bien plus difficile de conclure quand à la réaction entre isocyanates et benzylamine. La maîtrise de ce type de procédé est un domaine très spécifique de la chimie et la meilleure compréhension de l'influence de l'excitation ultrasonore sur la cinétique de réaction de type phosphine imide pourrait permettre de mieux comprendre le schéma réactionnel général tout en donnant accès a des vitesses de réactions supérieures.

Le dernier objectif de ce travail était d'évaluer le potentiel du CO_2 supercritique pour la synthèse de composés raffinés précédemment synthétisés en utilisant la réaction phosphine imide dans des solvants organiques. Pour cela, nous avons synthétisé dans le CO_2 supercritique une molécule permettant de complexer un composé pharmaceutique, le Busulfan, le complexe ainsi formé étant plus soluble dans l'eau que le Busulfan seul. La première étape de cette synthèse correspond à la première étape de la réaction précédemment choisie comme standard. La cinétique de cette synthèse a été suivie et a permis d'observer un état stationnaire en 1h30 et un rendement final de 92 %, supérieur à celui observé pour la même synthèse dans la DMF.

Il faudrait poursuivre cette étude par la synthèse d'autres dérivés de cyclodextrines d'intérêt pharmaceutique dans le CO_2 supercritique, et la réalisation de complexes utilisant ces composés dans le CO_2 supercritique semble indispensable pour fournir une solution complète de formulation de composés par complexation dans des dérivés de cyclodextrines. L'utilisation de la réaction phosphine imide pour la synthèse de composés actuellement produits en grande quantité dans l'industrie, par exemple des polyuréthanes ou des polymères biocompatibles, est un challenge intéressant, mais qui nécessite l'implication d'un partenaire pour permettre une approche efficace d'un point de vue industriel.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Norme ISO 690- référencement numérique

1. Synthesis and inclusion ability of a bis-β-cyclodextrin pseudo-cryptand towards Busulfan anticancer agent. Stéphane Menuel, Jean-Pierre Joly, Blandine Courcot, Josias Elysée, Nour-Eddine Ghermani and Alain Marsura. 7, 2007, Tetrahedron, Vol. 63, pp. 1706-1714.

2. Emissions en Lorraine. ADEME. [En ligne] 29 juillet 2008. [Citation : 29 juillet 2008.] http://www.ademe.fr/lorraine/air_tra/emi_lor.html.

3. Dictionnaire en ligne. Dictionnaire de l'Académie Française. [En ligne] [Citation : 29 juillet 2008.] http://atilf.atilf.fr/dendien/scripts/generic/form.exe?7;s=150419655;.

4. Directive du Conseil n° 1999/13/CE du 11 mars 1999 relative à la réduction des émissions de composés organiques volatils dues à l'utilisation de solvants organiques dans certaines activités et installations. 1999.

5. Arrêté du 2 février 1998 relatif aux prélèvements et à la consommation d'eau ainsi qu'aux émissions de toute nature des installations classées pour la protection de l'environnement soumises à autorisation. 1998. ATEP9870017A.

6. ADEME. Composés Organiques Volatils (COV) . [En ligne] [Citation : 29 juillet 2008.] http://www2.ademe.fr/servlet/KBaseShow?sort=-1&cid=96&m=3&catid=15979.

7. [En ligne] 29 juillet 2008. www.citepa.org.

8. OCDE. Environmentally Sustainable Transport: Futures, Strategies and Best Practices. 2000.

9. ADEME. [En ligne] [Citation : 29 juillet 2008.] http://www.ademe.fr/entreprises/polluants/polluants/polluant.asp?ID=46&o=2.

10. Directive relative à des plafonds nationaux d'émissions (National Emissions Ceilings - NEC)- 01/81/CE.

11. COV Impact et solutions. Didier Thibault, Expertgaz. Pont-à-mousson : s.n., 2004.

12. Arrêté du 20 avril 1994 relatif à la déclaration, la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances. 1994.

13. Arrêté du 29 mai 2006 relatif à la réduction des émissions de composés organiques volatils dues à l'utilisation de solvants organiques dans certains vernis et peintures et dans les produits de retouche de véhicules. 2006. DEVP0650328A.

14. Directive n° 2001/80/CE du Parlement européen et du Conseil du 23 octobre 2001 relative à la limitation des émissions de certains polluants dans l'atmosphère en provenance des grandes installations de combustion. 2001.

15. Arrêté du 8 juillet 2003 portant approbation du programme national de réduction des émissions de polluants atmosphériques (SO_2, NOx, COV et NH_3). 2003. DEVP0320234A.

16. Loi n°96-1236 du 30 décembre 1996 sur l'air et l'utilisation rationnelle de l'énergie. 1996. Vol. 96-1236, ENVX9500163L .

17. Décret n° 98-360 du 6 mai 1998 relatif à la surveillance de la qualité de l'air et de ses effets sur la santé et sur l'environnement, aux objectifs de qualité de l'air, aux seuils d'alerte et aux valeurs limites. 1998. Vol. 98-360, ATEX9800046D.

18. Circulaire du 29 mars 2004 relative aux Installations classées. Réduction des émissions fugitives de composés organiques volatils dans le secteur de la pétrochimie et de la chimie organique. 2004.

19. Réglementation applicable aux C.O.V. Monique Allaux, Ministère de l'Ecologie et du Dévelloppement Durable. Pont-à-Mousson : s.n., 2004.

20. Directive du Parlement européen et du Conseil n° 94/63/CEE du 20 décembre 1994 relative à la lutte contre les émissions de composés organiques volatils (COV) résultant du stockage de l'essence et de sa distribution des terminaux aux stations-service. 1994.

21. Arrêté du 8 décembre 1995 relatif à la lutte contre les émissions de composés organiques volatils résultant du stockage de l'essence et de sa distribution des terminaux aux stations-service. 1995.

22. Décret n° 2001-349 du 18 avril 2001 relatif à la réduction des émissions de composés organiques volatils liées au ravitaillement des véhicules dans les stations-service. 2001.

23. Pharmacopée européenne, 5ème édition. [En ligne] 2006. http://www.edqm.eu/site/Homepage-628.html.

24. Impurities : residual solvents. [En ligne] [Citation : 16 septembre 2008.] http://www.tga.gov.au/docs/pdf/euguide/ich/028395en.pdf. CPMP/ICH/286/95.

25. Direct urea-based dyes derived from diamines with increased solubilities. J. Szadowski, Z. Niewiadomski and K. Wojciechowski. 2, 2001, Dyes and Pigments, Vol. 50, pp. 87-92.

26. Synthesis of methyl N-phenyl carbamate from dimethyl carbonate and 1,3-diphenyl urea under mild conditions. J. Gao, H. Li and Yi. Zhang. 2, 2007, Chinese Chemical Letters, Vol. 18, pp. 149-151.

27. Synthesis and biological evaluation of new N-substituted-N′-(3,5-di/1,3,5-trimethylpyrazole-4-yl)thiourea/urea derivatives. B. Kaymakçıoğlu, S. Rollas, E. Körceğez and F. Arıcıoğlu. 1, 2005, European Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 26, pp. 97-103.

28. Two routes to [11C-carbonyl]organo-isocyanates utilizing [11C]phosgene ([11C]organo-isocyanates from [11C]phosgene). G. Brown, D. Henderson, C. Steel, S. Luthra, P. Price and F. Brady. 8, 2001, Nuclear Medicine and Biology, Vol. 28, pp. 991-998.

29. Fiche Toxicologique INRS Phosgène. INRS. [En ligne] 2008. [Citation : 30 juillet 2008.] http://www.inrs.fr/inrs-pub/inrs01.nsf/intranetobject-accesparreference/ft%2072/$file/ft72.pdf. FT72.

30. [En ligne] http://en.wikipedia.org/wiki/Phosgene.

31. World Health Organization, Health and Safety Guide No. 106. [En ligne] 1998. http://www.inchem.org/documents/hsg/hsg/hsg106.htm.

32. Base de données HSDB. [En ligne] [Citation : 30 juillet 2008.] http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~TpDfbx:1.

33. Mortality and causes of death among workers exposed to phosgene in 1943-1945. Polednak, AP et Hollis, DR. 2, 1985, Toxicol Ind Health, Vol. 1, pp. 137-151.

34. Merchant, James A, Boehlecke, Brian A et Taylor, Geoffrey. Occupational respiratory diseases. [éd.] National Institute for Occupational Safety and Health Centers for Disease Control. s.l. : Washington, D.C. : U.S. Dept. of Health and Human Services, Public Health Service, 1986. OCLC:15609760.

35. Décret n° 2003-1254 du 23 décembre 2003 relatif à la prévention du risque chimique et modifiant le code du travail (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat) . 2003. NOR : SOCT0311622D.

36. CIRCULAIRE DRT n°12 du 24 mai 2006 relative aux règles générales de prévention du risque chimique et aux règles particulières à prendre contre les risques d'exposition aux agents cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction . non parue au JO.

37. CNRS. Cahier de prévention des équipements sous pressions. [En ligne] http://www.cnrs.fr/midi-pyrenees/Services/PS/Doc/cahier_appareil_pression.pdf.

38. article R. 231-58 du code du travail. décret n°2007-1539 du 26 octobre 2007 fixant des VLEP contraignantes. 2007.

39. Directive 2000/39/CE du 8 juin 2000. 2000.

40. Arrêté du 11 juillet 1977 fixant la liste des travaux nécessitant une surveillance médicale spéciale. 1977.

41. Arrêté du 8 octobre 1990 fixant la liste des travaux pour lesquels il ne peut être fait appel aux salariés sous contrat de travail à durée déterminée ou aux salariés des entreprises de travail temporaire . 1990. TEFT9003882A .

42. Articles L.5132.3, R.5132-43 à R. 5132-73 et R.5142-1 à R. 5142-12 du Code de la santé publique.

43. Selected synthesis of ureas through phosgene substitutes. Franca Bigi, Raimondo Maggi and Giovanni Sartori. 2000, Vol. 2, pp. 140-148.

44. Upchem. [En ligne] http://www.upchem.com/.

45. Ruettimann, et al. Process for preparing isocyanates . United States Patent 5189205 1997.

46. One step synthesys of new urea-linked beta-cyclodextrin dimers. F. Sallas, J.Kovacs, I. Pinter, L. Jicsinszky and A. Marsura. 1996, Tetrahedron Letters, Vol. 37, pp. 4011-4014.

47. A polymer-supported 'one-pot' phosphine imide reaction on cyclodextrins. S. Porwanski, B. Kryczka, A. Marsura. 2002, Tetrahedron Lett., Vol. 43, pp. 8441-8443.

48. Convenient synthesis of new amphiphilic triphenylphosphine analogues for aqueous biphasic catalysis. Laurent Caron, Michaël Canipelle, Sébastien Tilloy, Hervé Bricout, Eric Monflier. 50, 2001, Vol. 42, pp. 8837-8840.

49. The modified `phosphine imide' reaction: a safe and soft alternative ureas synthesis. S. Porwanski, S. Menuel, X. Marsura, A. Marsura. 2004, Tetrahedron Lett. , Vol. 45, pp. 5027-5029.

50. New synthetic approach to per-O-acetyl-isocyanates, isothiocyanates and thioureas in the disaccharide and cyclodextrin series. S. Menuel, S. Porwanski, A. Marsura. 2006, N. J. Chem., Vol. 30, pp. 603-608.

51. Studies on synthesis of new urea-linked sugar podando-coronand derivatives. F. Charbonnier, A. Marsura, K. Roussel, J. Kovacs, I. Pinter. 2000, Helv. Chim.Acta, Vol. 84, pp. 535-551.

52. New Scaffolds for supramolecular Chemistry: UpperRim Fully Tethered 5-methyleneureido-5'-methyl-2,2'-bipyridyl cyclodextrins. R. Heck, F. Dumarcay, A. Marsura. 2002, Vol. 8, pp. 2438-2445.

53. PM3 Study of cyclization of a and b -D-Glucosyl Azides into 1,2-cyclic carbamates. P. Friant-Michel, A. Marsura, J. Kovacs, I. Pinter, J-L. Rivail. 1997, THEOCHEM, Vol. 61-69, pp. 395-396.

54. Sur la transformation de la fécule en dextrine par le ferment butyrique. A, Villiers. 1891, Compt. Rend. Fr. Acad. Sci., pp. 435-438.

55. Schardinger, F. 1911, Zentralbl. Bakteriol. Parasitenk, Vol. 29, p. 188.

56. Pringsheim, H. Chemistry of the Saccharides. NEW YORK : s.n., 1932. p. 280.

57. "alpha-Tocopherol". P. Karrer, H. Fritzsche, B. H. Ringier, H. Salomon. 1938, Helv. Chim. Acta, Vol. 21, pp. 520-525.

58. Adv. Carbohydr. Chem. French, D. 1957, Vol. 12, p. 189.

59. Thoma, J. A. et Stewart, L. Starch, Chemistry and Technology I. [éd.] R. L., Paschall, E. F., Eds Whistler. New York : Academic Press, 1965. p. 209.

60. TCI Europe. 2006-2007.

61. Fleury, Guillaume. Des polyrotaxanes de haute masse moléculaire au réseau topologigue :les gels à points de réticulations glissants. Strasbourg : Science des matériaux(Strasbourg I), 2005.

62. [En ligne] [Citation : 21 juillet 2006.]
http ://www.chemie.hu-berlin.de/nmr/images/cyclodextrin-600.jpg.

63. Cyclodextrins and the biopharmaceutics classiffication system of drugs. Loftsson, Thorsteinn. 2002, Journal of inclusion phenomena and macrocyclic chemistry, Vol. 44, pp. 63-67.

64. Recent aspects of pharmaceutical application of cyclodextrins. Uekama, Kaneto. 2002, Journal of inclusion phenomena and macrocyclic chemistry, Vol. 44, pp. 3-7.

65. Virus treatment questioned after gene therapy death. Lehrman, S. 1999, Nature, Vol. 401, p. 517.

66. [En ligne] [Citation : 10 novembre 2006.]
http ://www.che.caltech.edu/groups/med/genetherapy.html.

67. Amino-cyclodextrin syntheses. WO 95/03336 USA, 1995.

68. Supercritical CO_2 improved phosphine imide reaction on peracetylated β-cyclodextrin. S. Menuel, M. Wagner, D. Barth, A. Marsura. 3307-3309, 2005, Vol. 46.

69. T., Clifford. Fundamentals of Supercrtical Fluids. New-York : Owford University Press, 1999. ISBN:3-798-50944-1.

70. Efficiency of H_2O_2 and O_2 in supercritical water oxidation of 2,4-dichlorophenol and acetic acid . Dong-Soo Lee, Earnest F. Gloyna and Lixiong Li. 4, 1990, The Journal of Supercritical Fluids, Vol. 3, pp. 249-255.

71. Catalyst-free synthesis of polyorganosiloxanes by high temperature & pressure water . Takuya Ogawa, Jun Watanabe and Yoshito Oshima. 1, 2008, The Journal of Supercritical Fluids, Vol. 45, pp. 80-87.

72. Supercritical water gasification of industrial organic wastes . M.B. García Jarana, J. Sánchez-Oneto, J.R. Portela, E. Nebot Sanz and E.J. Martínez de la Ossa. 3, 2008, The Journal of Supercritical Fluids, Vol. 46, pp. 329-334.

73. Retention of some components in supercritical fluid chromatography and application to bergamot peel oil fractionation. Pascale Subra, Arlette Vega. 1-2, 1997, Journal of Chromatography A, Vol. 771, pp. 241-250.

74. Kerdoud, Dalida. Etude de la solubilité des colorants dans le dioxyde de carbone. Application au procédé de teinture en milieu CO_2 supercritiqe. INPL. Nancy, France : s.n., 2005. Thèse de doctorat de l'INPL.

75. Supercritical water gasification of industrial organic wastes . M.B. García Jarana, J. Sánchez-Oneto, J.R. Portela, E. Nebot Sanz and E.J. Martínez de la Ossa. 3, 2008, Vol. 46, pp. 329-334.

76. Perrut, M. Techniques de l'ingénieur. 1999. Vol. J2270.

77. Dense CO_2 expanded methanol solvent system for synthesis of naproxen via enantioselective hydrogenation. Gary Combes, Emma Coen, Fariba Dehghani, Neil Foster. 2005, J. of Supercritical Fluids, Vol. 36, pp. 127-136.

78. Esterification of glycerol by lauric acid over aluminium and zirconium containing mesoporous molecular sieves in supercritical carbon dioxide medium. Ayyamperumal Sakthivel, Ryo Nakamura, Kenichi Komura, Yoshihiro Sugi. 2007, Vol. 42, pp. 219-235.

79. Hydroformylation of 1-hexene using polymer-supported rhodium catalysts in supercritical carbon dioxide. Shin-Ichiro Fujita, Shuji Akihara, Shinya Fujisawa, Masahiko Arai. 2007, Journal of Molecular Catalysis A: Chemical, Vol. 268, pp. 244-250.

80. Enzyme catalyzed reactions in dense gases. Z. Knez, M. Habulin, V. Krmelj. 1998, Journal of Supercritical Fluids, Vol. 14, pp. 17-29.

81. Reactions in supercriticals fluids : A Review. Mc Hugh, Bala Subramamaniam and Marck A. 1986, Ind. Eng. Chem. Process Des. Dev, Vol. 25, pp. 1-12.

82. A simple and inexpensive route to synthetize porous. Liu, Jianling Zhang and Zhimin. 2005, Microporous and Mesoporous Materials, Vol. 87, pp. 10-14.

83. Microemulsions of water in supercritical carbon dioxyde : an in-situ nmr investigation of micelle formation and structure. Smotkin, David E. Fremgen and Eugene S. 19, 200, Journal of Supercritical Fluids, pp. 287-298.

84. Study of the reaction of $Rh(acac)(CO)_2$ with alkenes in polyethylene films under high-pressure hydrogen and the Rh-catalysed hydrogenation of alkenes. Jie Zhang, Xue-Zhong Sun, Martyn Poliakoff and Michael W. George. 1-2, 2003, Journal of Organometallic Chemistry, Vol. 678, pp. 128-133.

85. New process converts ordinary cements into low cost advanced composites. Anon. 3, 1998, Materials Technology , Vol. 13, pp. 104-106.

86. Supercritical CO_2 carbonation of cement and cement-fiber composites: The supramics process . Jones, R. 2000, ACS Symposium Series , Vol. 766, pp. 124-134.

87. Sub- and supercritical fluid extraction offunctional ingredients from different natural sources : Plants, food-by-products, algae and microalgae. Cifuentes, Miguel Herrero and Alejandro. 98, 2005, Food Chemistry, pp. 136-148.

88. Measuring the static dielectric constant of pure carbon dioxyde and carbon dioxyde mixed with ethanol and toluene at elevated pressure. A. Wesch, N. Dahmen and K.H. Ebert. 8, 1996, Ber. Bunsenges. Phys. Chem., Vol. 100, pp. 1368-1371.

89. Use of supercritical fluids for pharmaceutical applications. H. Lochard, F. Marciacq and B. Freiss. Barcelone : 11th european Meeting on supercritical Fluids, 2008.

90. Preparation of inclusion complex of piroxicam with cyclodextrin by using supercritical carbon dioxide. Martial Sauceau, Elisabeth Rodier, Jacques Fages. 2008, The Journal of Supercritical Fluids, Vol. In Press.

91. The high CO_2-solubility of per-acetylated α-, β-, and γ-cyclodextrin. V. Potluri, A. Hamilton, C.. Karanikas, S. Bane, J. Xu, E. Beckman and R. Enick. 211-217, 2003, Vol. 211.

92. Peracetylated sugars show high solubility in liquid and supercritical dioxyde. Vijay K. Potluri, Jianhang Xu, Robert Henick, Eric Beckman & Andrew Hamilton. 2333-2335, 2002, Vol. 14.

93. Predicting the phase equilibria of CO_2 + hydrocarbon systems with the PPR78 model (PR EOS and kij calculated through a group contribution method) . Stéphane Vitu, Romain Privat, Jean-Noël Jaubert and Fabrice Mutelet. 1, 2008, The Journal of Supercritical Fluids, Vol. 45, pp. 1-26 .

94. How Does the Critical Point Change during a Chemical Reaction in. Jie Ke, Buxing Han, Michael W. George, Haike Yan, and Martyn Poliakoff. 2001, J. Am. Chem. Soc., Vol. 123, pp. 3661-3670.

95. Immobilized lipase-mediated long-chain fatty acid esterification in dense carbon dioxide: bench-scale packed-bed reactor study. Chiara Giulia Laudani, Maja Habulin, Željko Knez, Giovanna Della Porta and Ernesto Reverchon. 2006, Vol. 41, pp. 74-81.

96. Lipase-catalyzed esterification of citronellol with lauric acid in supercritical carbon dioxide/co-solvent media. Maja Habulin, Saša Šabeder, Muzafera Paljevac, Mateja Primožič, Željko Knez. 2, 2007, J. of Supercritical Fluids, Vol. 43, pp. 199-203.

97. P. Moquin, F.l Temelli, H. Sovová and M. Saldaña. Kinetic modeling of glycerolysis–hydrolysis of canola oil in supercritical carbon dioxide media using equilibrium data. The Journal of Supercritical Fluids. 2006, Vol. 37, 417-424.

98. Acid-catalysed methanolysis reaction of non-polar triazinyl reactive dyes in supercritical carbon dioxide. M.V. Fernandez Cid, J. van Spronsen , M. van der Kraan , W.J.T. Veugelers , G.F. Woerlee , G.J. Witkamp. 2007, J. of Supercritical Fluids, Vol. 39, pp. 380-398.

99. Electrocarboxylation in supercritical CO_2 and CO_2-expanded liquids . S. Chanfreau, P. Cognet, S. Camy and J.-S. Condoret. 2, 2008, The Journal of Supercritical Fluids, Vol. 46, pp. 156-162.

100. Oxidation of hexanal to hexanoic acid in supercritical carbon dioxide 1. Experiments in a tubular reactor and modeling. Andrea Kruse, Nicolaus Dahmen, Eckhard Dinjus, Hanns Ederer. 2006, J. of Supercritical Fluids, Vol. 39, pp. 211-219.

101. New approach for kinetic parameters determination for hydrothermal oxidation reaction . David Mateos, Juan R. Portela, Jacques Mercadier, Frédéric Marias, Christine Marraud and François Cansell. 1, 2005, The Journal of Supercritical Fluids, Vol. 34, pp. 63-70.

102. Enzymatic Reaction Kinetic : Comparison in an organic solvent and in supercritical carbon dioxyde. T. Dumont, D. Barth, G. Branlant and M. Perrut. 2, 1992, Biotech. and Bioeng., Vol. 40, pp. 329-333.

103. Comparison of Soxhlet, ultrasound-assisted and pressurized liquid extraction of terpenes, fatty acids and Vitamin E from Piper gaudichaudianum Kunth. Valeria Flores Peres, Jenifer Saffi, Maria Ines S. Melecchi, Fernanda C. Abad,Rosangela de Assis Jacques, Migdalia M. Martinez, Eniz Conceiçao Oliveira ,Elina B. Caramao. 115-118, 2006, Vol. 1105.

104. Comparison of different extraction techniques for isolation of antioxidants from sweet grass (Hierochloë odorata). D. Grigonis, P.R. Venskutonis, B. Sivikb, M. Sandahl, C.S. Eskilsson. 223-233, 2005, Vol. 33.

105. T. Dumont, D. Barth, G. Branlant and M. Perrut,. Enzymatic reaction kinetic comparison in an organic solvent and in supercritical carbon dioxide. Biotechnol. Bioeng. 1992, Vol. 40, pp. 329-333.

106. SCONDO, A. La réaction phosphine imide en milieu CO_2 supercritique. INPL. Nancy : s.n., 2005. Rapport de Projet de Fin d'Etudes.

107. Simultaneous quantification of different cyclodextrins and Gantrez by HPLC with evaporative light scattering detection. M. Agüeros, M.A. Campanero and J.M. lrache. 3-4, 2005, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, Vol. 39, pp. 495-502.

108. Datin, Julien. La réaction phosphine imide en milieu CO_2 supercritique. UHP. Nancy : s.n., 2007. Thèse de doctorat en pharmacie.

109. Use of supercritical fluids for pharmaceutical applications. H. Lochard, F. Marciacq and B. Freiss. Barcelone : s.n., 2008.

110. S. Menuel, M. Wagner, D. Barth, A. Marsura. Supercritical CO_2 improved phosphine imide reaction on peracetylated β-cyclodextrin. Tetrahedron Letters. 2005, Vol. 46, 3307-3309.

111. Vijay K. Potluri, Jianhang Xu, Robert Henick, Eric Beckman & Andrew Hamilton. Peracetylated sugars show high solubility in liquid and supercritical dioxyde. Organic Letters. 2002, Vol. 14, 2333-2335.

112. SCONDO, A. La réaction phosphine imide en milieu CO_2 supercritique. INPL. 2005. Rapport de DEA.

113. Dumont, T. Etudes des réactions enzymatiques dans le dioxyde de carbone supercritique. INPL. Nancy : s.n., 1991. Thèse de Doctorat.

114. Cornuault, Claire. La réaction phosphine imide en milieu CO_2 supercritique. ENSIC-INPL. NANCY : s.n., 2008. Rappport de Projet de Fin d'Etudes.

115. INRS. Fiche Toxicologique n°69 : Diméthylformamide. INRS. [En ligne] 2000. [Citation : 30 septembre 2008.] http://www.inrs.fr/fichetox/ft69.html. CAs:68-12-2.

116. Efficient regioselective functionalizations of cyclodextrins carried out under microwaves or power ultrasound. Katia Martina, Francesco Trotta, Bruna Robaldo, Nikka Belliardi, László Jicsinszky and Giancarlo Cravotto. 52, 2007, Tetrahedron Letters, Vol. 48, pp. Pages 9185-9189.

117. Experimental studies of solubility of elemental sulphur in supercritical carbon dioxide between 10 and 40 mpa . P. Cézac , J.P. Serin , J. M. Reneaume , J. Mercadier. Barcelona : s.n., 2008. Isasf Metting.

118. Menuel, S. Extension de la réaction phosphine imide en série cyclodextrine : synthèses et propriétés de nouvelles cyclodextrines complexantes. Nancy : Faculté des sciences et techniques, 2006. Thèse de doctorat.

ANNEXES

ANNEXE 1 : Composés organiques visés au paragraphe b du 7° de l'article 27, à l'article 52, au 7° de l'article 59 et à l'article 63: Annexe III 169

ANNEXE 2 : Réactions de formation de la monoazido β-CyD acétylée (109) 171

ANNEXE 3: Étalonnages de l'échantillonnage réacteur 100ml 174

ANNEXE 4: Étalonnages HPLC 175

ANNEXE 5 : Mesures cinétiques dans le réacteur de 100 ml 176

(100 mg de cyclodextrines pour 100ml de CO_2 à 200 bars, température variable) 176

Température = 20°C 176

ANNEXE 6 : Mesures cinétiques dans le réacteur de 100 ml 180

(500 mg de cyclodextrines pour 100ml de CO_2 à 200 bars, température variable) 180

ANNEXE 7 : Plan du réacteur de 1L proposé par Jean-Yves Clavier, Separex 183

ANNEXE 8 : Procédures d'utilisation des Réacteurs Hautes Pressions de 100 ml et 1l 184

PID installation réacteurs 100ml + 1 l 188

ANNEXE 9: Suivis cinétiques dans le réacteur d'1l 189

ANNEXE 10 : Suivis cinétiques dans la DMF 194

ANNEXE 11 : Suivis cinétiques avec la diéthylphoshite 198

ANNEXE 12 : Synthèse d'un composé d'intérêt thérapeutique dans le $scCO_2$ 201

ANNEXE 1 : Composés organiques visés au paragraphe b du 7° de l'article 27, à l'article 52, au 7° de l'article 59 et à l'article 63:

Annexe III

Numéro Cas	**Numéro Index *(20)***	**Nom et Synonyme**
75-07-0	605-003-00-6	Acétaldéhyde (aldéhyde acétique)
79-10-7	607-061-00-8	Acide acrylique
79-11-8	607-003-00-1	Acide chloroacétique
50-00-0	605-001-00-5	Aldéhyde formique (formaldéhyde)
107-02-8	605-008-00-3	Acroléine (aldéhyde acrylique - 2 - propénal)
96-33-3	607-034-00-0	Acrylate de méthyle
108-31-6	607-096-00-9	Anhydride maléique
62-53-3	612-008-00-7	Aniline
92-52-4	601-042-00-8	Biphényles
107-20-0		Chloroacétaldéhyde
67-66-3	602-006-00-4	Chloroforme (trichlorométhane)
74-87-3	602-001-00-7	Chlorométhane (chlorure de méthyle)
100-44-7	602-037-00-3	Chlorotoluène (chlorure de benzyle)
1319-77-3	604-004-00-9	Crésol
584-84-9	615-006-00-4	2,4-Diisocyanate de toluylène
7439-92-1		Dérivés alkylés du plomb
75-09-02	602-004-00-3	Dichlorométhane (chlorure de méthylène)
95-50-1	602-034-00-7	1,2-Dichlorobenzène (O-dichlorobenzène)
75-35-4	602-025-00-8	1,1-Dichloroéthylène
120-83-2	604-011-00-7	2,4-Dichlorophénol

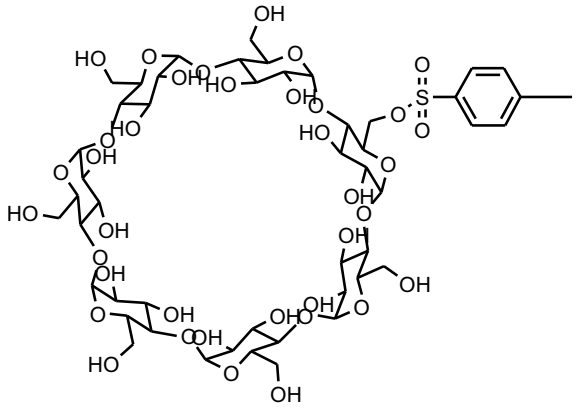
109-89-7	612-003-00-X	Diéthylamine
124-40-3	612-001-00-9	Diméthylamine
123-91-1	603-024-00-5	1,4-Dioxane
75-04-7	612-002-00-4	Ethylamine
98-01-1	605-010-00-4	2-Furaldéhyde (furfural)
	607-134-00-4	Méthacrylates Mercaptans (thiols)
98-95-3	609-003-00-7	Nitrobenzène Nitrocrésol
100-02-7	609-015-00-2	Nitrophénol
88-72-2		
99-99-0	609-006-00-3	Nitrotoluène
108-95-2	604-001-00-2	Phénol
110-86-1	613-002-00-7	Pyridine
79-34-5	602-015-00-3	1,1,2,2-Tétrachloroéthane
127-18-4	602-028-00-4	Tétrachloroéthylène (perchloréthylène)
56-23-5	602-008-00-5	Tétrachlorométhane (tétrachlorure de carbone) Thioéthers Thiols
95-53-4	612-091-00-X	O.Toluidine
79-00-5	602-014-00-8	1,1,2-Trichloroéthane
79-01-6	602-027-00-9	Trichloroéthylène
95-95-4	604-017-00-X	2,4,5-Trichlorophénol
88-06-2	604-018-00-2	2,4,6-Trichlorophénol
121-44-8	612-004-00-5	Triéthylamine
1300-71-6	604-006-00-X	Xylènol (sauf 2,4-xylénol)

ANNEXE 2 : Réactions de formation de la monoazido β-CyD

acétylée (110)

Étape 1 : monotozylation de la β-CyD

***6*-mono-O-(p-toluènesulfonyl)-β-cyclodextrine,1**



Formule brute: $C_{49}H_{76}O_{37}S$
Masse moléculaire: 1288,2 g.mol^{-1}

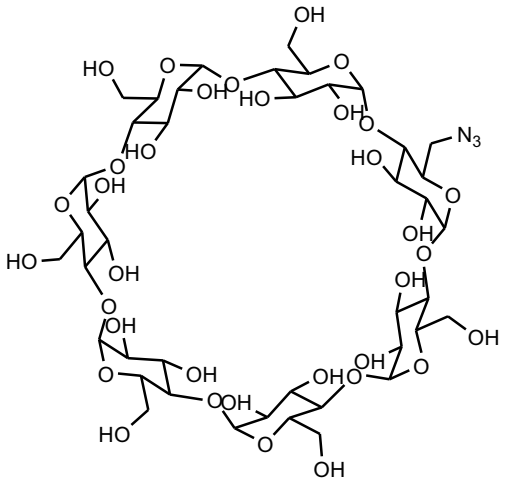
Mode opératoire

61,7 mmol (m=70g; MM=1134g.mol^{-1}) de cyclomaltoheptaose, préalablement séchée à la pompe à palette est placée dans 550 mL d'eau distillée. Après agitation, environ 15 mL d'hydroxyde de sodium 8N sont ajoutés lentement pour obtenir un pH de 11 et une solubilisation du réactif. On place la solution dans un bain de glace. Lorsqu' on atteint une température de 0°C, on additionne goutte à goutte la solution de 74 mmol de chlorure de tosyle (m =14,11 g; MM=190,6 g.mol^{-1}; 1,2 éq.) dans 35 mL d'acétonitrile, toujours sous agitation.
Le mélange réactionnel est agité 1h à température ambiante. On neutralise ensuite le mélange en l'acidifiant à pH 4 avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 6N. On laisse précipiter au moins 12h puis on filtre sur Büchner. Le produit final est lyophylisé. On obtient 5,25 g (4,075 mmol; Rdt = 6,6 %) de poudre blanche.

CCM (CH_3CN/H_2O 70/30): Rf = 0,33

Étape 2 : substitution nucléophile par azidure de sodium

6-monoazido-6-monodéoxy-β-cyclodextrine, 2



Formule brute:$C_{42}H_{69}N_3O_{34}$
Masse moléculaire:1159,38 g.mol^{-1}

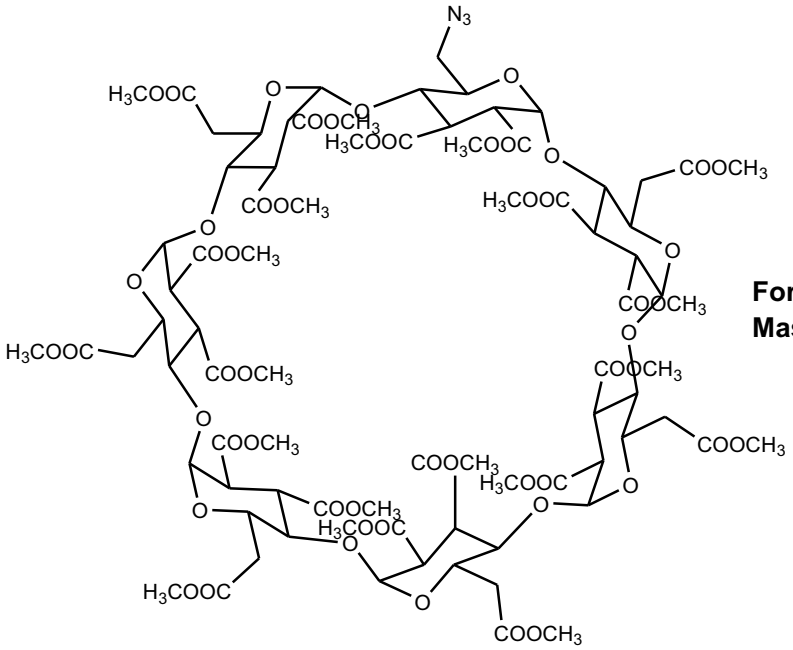
Mode opératoire

Dans un ballon purgé sous argon, on place 3,88 mmol (m = 5,00g; MM = 1288 g.mol^{-1}) de **1** avec environ 46 mL de DMF distillée et dégazée. On ajoute 4,66 mmol d'azide de sodium (m = 0,303; MM = 65 g.mol^{-1}). On chauffe à 100°C sous agitation le mélange réactionnel pendant environ 4h. Ensuite on ajoute au mélange de l'acétone anhydre et on laisse précipiter pendant minimum 12h. On rince et filtre sur Büchner. Le précipité est recristallisé dans un mélange eau/acétone anhydre (1/10). On laisse précipiter au moins 12h puis on filtre à nouveau sur Büchner. Le produit final est séché sur la pompe à palette. On obtient 3,52 g (3,04 mmol; Rdt = 78,4 %) de poudre blanche.

CCM (CH_3CN/H_2O 70/30): Rf = 0,41
IR (KBr;ν = cm^{-1}): 3366 (OH); 2104 (CN_3)

Étape 3 : acétylation de 2

(2,3-di-O-acétyl-6-déoxy-6-azido)-hexakis-(2,3,6-tri-O-acétyl)-cyclomaltoheptaose, 3



Formule brute: $C_{82}H_{109}N_3O_{54}$
Masse moléculaire: 2000,8 g.mol^{-1}

Mode opératoire

Dans un ballon purgé sous argon, on place 2,84 mmol de produit **2** (m = 3,29 g; MM = 1159 g.mol^{-1}) et l'on ajoute la solution anhydride acétique/pyridine (34 mL d'anhydride acétique pour 67 mL de pyridine) et on rince à la pyridine. On agite à 80 °C dans un bain d'huile pendant 6h. L'avancemant de la réaction est suivie par CCM. La pyridine contenue dans la solution est évaporée sous vide poussé puis le produit obtenu est lavé et évaporé 3 fois au toluène et 4 fois au méthanol. Ensuite on solubilise le produit dans l'eau distillée et on filtre sur fritté. Le produit final est séché sur la pompe à palette. On obtient 4,084 g (n = 2,30 mmol; Rdt = 81 %) de poudre blanche.

ANNEXE 3: Étalonnages de l'échantillonnage réacteur 100ml

(Pϕ3, 200 bars,33°C)

	concentration mesurée (g/l)					
concentration prévue (g/l)	moyenne	1	2	3	4	5
0,25	0,237	0,229	0,241	0,257	0,238	0,223
0,5	0,488	0,48	0,492	0,508	0,489	0,474
1	0,990	0,982	0,994	1,01	0,991	0,976
1,5	1,489	1,481	1,493	1,509	1,49	1,475
2	1,991	1,982	1,994	2,01	1,991	1,976

ANNEXE 4: Étalonnages HPLC

Étalonnage monoazido β-CyD

concentration en g/l	aire pic moyenne	Aire 1	Aire 2	Aire 3	Aire 4	Aire 5
0,25	8 592	10512	7645	10191	6019	7490
0,5	19 805	26600	17267	15548		
1	41 317	48642	38200	28077	48332	40000

Étalonnage mono-urée β-CyD

concentration en g/l	aire pic moyenne	Aire 1	Aire 2	Aire 3	Aire 4	Aire 5
0,25	15 794	17502	15713	14168		
0,5	30 355	35133	20897	35121	30268	
1	57 920	66030	50996	60951	55067	53977

Étalonnage mono-isocyanate β-CyD

concentration en g/l	aire pic moyenne	Aire 1	Aire 2	Aire 3	Aire 4	Aire 5
0,105	2 035	1844	1948	2152	2194	1714
0,3	6517	6148	6650	6753		
0,5775	13 967	14760	12309	14831	13594	
1,05	24 703	24386	25019	24800		

Étalonnage éther couronne K22

concentration en g/l	aire pic moyenne	Aire 1	Aire 2	Aire 3	Aire 4
0,5	7938	9952	7063	6800	8014
1	16973	16857	17639	16425	

Étalonnage SM3 158

concentration en g/l	aire pic moyenne	Aire 1	Aire 2	Aire 3
0,5	21201	21200	21039	21364
1	38114	39693	40134	34515

ANNEXE 5 : Mesures cinétiques dans le réacteur de 100 ml

(100 mg de cyclodextrines pour 100ml de CO_2 à 200 bars, température variable)

	masse molaire
	g/mol
Monoazido β-CyD	1978,72
Triphénylphosphine	262,3
Benzylamine	107,16
CO_2	44,01

Température = 20°C

	masse	mole
	g	
Monoazido β-CyD	0,105	5,05377E-05
Triphénylphosphine	0,517	0,00190624
Benzylamine	0,0981	0,000915454
CO_2	90	2,044989775

	Taux de conversion		concentration mesurées (g/l)			concentration mesurées (10^{-4} mol/l)		
temps (h)	expérimental	calculé	azide	isocyanate	urée	azide	isocyanate	urée
0,0167	0,0000	0,0163	1		0,0000	5,00		0
0,2500	0,1646	0,2120	0,8259		0,1814	4,18		8,24
0,5000	0,3763	0,3666	0,6170		0,4137	3,12		1,88
0,7833	0,5862	0,4919	0,4093		0,6447	2,07		2,93
1,0000	0,6395	0,5616	0,3566		0,7034	1,80		3,20
1,3333	0,7230	0,6377	0,2740		0,7953	1,39		3,61
1,6667	0,7200	0,6876	0,2770		0,7920	1,40		3,60
Fin	0,7400	0,6876	0,2360		0,7900	1,24		3,80

Température = 30°C

	masse (g)	mole
Monoazido β-CyD	0,115	5,05377E-05
Triphénylphosphine	0,509	0,001906214
Benzylamine	0,0981	0,000915454
CO_2	89	2,044989775

	Taux de conversion		concentration mesurées (g/l)			concentration mesurées (10^{-4}mol/l)		
temps (h)	expérimental	calculé	azide	isocyanate	urée	azide	isocyanate	urée
0,0100	0,0000	0,0216	1		0,0000	5,00		0
0,3333	0,4333	0,4850	0,5605		0,4765	2,83		2,17
0,7500	0,7453	0,7150	0,2520		0,8197	1,27		3,73
1,0000	0,7708	0,7706	0,2441		0,8286	1,23		3,77
1,3333	0,8051	0,8055	0,2520		0,8197	1,27		3,73
1,6667	0,7842	0,8200	0,2268		0,8478	1,15		3,85
2,5000	0,8291	0,8291	0,2251		0,8625	1,00		3,92
Fin	0,83	0,8291	0,2051		0,8729	1,00		3,94

Température = 33°C

	masse (g)	mole
Monoazido β-CyD	0,115	5,05377E-05
Triphénylphosphine	0,509	0,001906214
Benzylamine	0,0981	0,000915454
CO_2	89	2,044989775

	Taux de conversion		concentration mesurées (g/l)			concentration mesurées (10^{-4} mol/l)		
temps (h)	expérimental	calculé	azide	isocyanate	urée	azide	isocyanate	urée
0,0167	0	0,0245	1		0,0000	5,00		0
0,25	0,1646	0,2977	0,8271		0,1801	4,18		0,818
0,4167	0,3763	0,4321	0,6169		0,4139	3,12		1,88
0,9167	0,6395	0,6569	0,3567		0,7032	1,80		3,20
1,6667	0,723	0,7679	0,2740		0,7953	1,39		3,61
2,5	0,8033	0,7970	0,1946		0,8836	0,984		4,02
fin	0,82	0,7970	0,1746		0,8933	0,984		4,12

Température = 35°C

	masse (g)	mole
Monoazido β-CyD	0,101	5,05377E-05
Triphénylphosphine	0,500	0,001906214
Benzylamine	0,0981	0,000915454
CO_2	88	2,044989775

	Taux de conversion		concentration mesurées (g/l)			concentration mesurées (10^{-04} mol/l)		
temps (h)	expérimental	calculé	azide	isocyanate	urée	azide	isocyanate	urée
0,0167	0,0000	0,0301	1		0,0000	5,00		0
0,3333	0,1646	0,4312	0,8172		0,1911	4,13		0,868
0,5000	0,3763	0,5517	0,6268		0,4029	3,17		1,83
1,0000	0,6395	0,7304	0,3666		0,6922	1,85		3,15
1,5000	0,7230	0,7883	0,2641		0,8063	1,34		3,66
2,3333	0,8263	0,8118	0,1906		0,8880	0,964		4,04
fin	0,81	0,8118	0,1935		0,8990	0,934		4,64

Température = 40°C

	masse (g)	mole
Monoazido β-CyD	0,106	5,05377E-05
Triphénylphosphine	0,525	0,001906214
Benzylamine	0,0981	0,000915454
CO_2	**	**

	Taux de conversion		concentration mesurées (g/l)			concentration mesurées (10^{-04} mol/l)		
temps (h)	expérimental	calculé	azide	isocyanate	urée	azide	isocyanate	urée
0,0167	0,0000	0,0274	1		0,0000	5,00		0
0,0833	0,1646	0,1287	0,8265		0,1807	4,18		0,822
0,4167	0,5561	0,4778	0,4391		0,6116	2,22		2,78
0,7500	0,6864	0,6605	0,3101		0,7551	1,57		3,43
1,0000	0,7640	0,7377	0,2335		0,8403	1,18		3,82
1,4167	0,8002	0,8061	0,1977		0,8801	0,999		4,00
1,7500	0,8464	0,8323	0,1519		0,9311	0,768		4,23
2,0833	0,8785	0,8460	0,1202		0,9663	0,608		4,39
2,4167	0,8684	0,8531	0,1986		0,8791	1,00		4,00
3,0833	0,8955	0,8588	0,0938		0,9957	0,474		4,53
3,7500	0,8935	0,8604	0,1017		0,9869	0,514		4,49

Température = 45°C

	masse (g)	mole
Monoazido β-CyD	0,100	5,05377E-05
Triphénylphosphine	0,500	0,001906214
Benzylamine	0,0981	0,000915454
CO_2	**	**

	Taux de conversion		concentration mesurées (g/l)			concentration mesurées (10^{-04} mol/l)		
temps (h)	expérimental	calculé	azide	isocyanate	urée	azide	isocyanate	urée
0,0167	0,0000	0,0427	1		0,0000	5,00		0
0,1667	0,4185	0,3496	0,5751		0,4603	2,91		2,09
0,4167	0,6460	0,6460	0,3501		0,7106	1,77		3,23
0,7500	0,7938	0,8238	0,2040		0,8731	1,03		3,97
1,0833	0,8733	0,8939	0,1254		0,9605	0,634		4,37
1,3333	0,9287	0,9168	0,0706		1,0214	0,357		4,64
1,7500	0,9337	0,9324	0,0656		1,0270	0,332		4,67
3,3333	0,9321	0,9394	0,0673		1,0252	0,340		4,66
3,5833	0,9401	0,9395	0,0673		1,0262	0,300		4,68

ANNEXE 6 : Mesures cinétiques dans le réacteur de 100 ml

(500 mg de cyclodextrines pour 100ml de CO_2 à 200 bars, température variable)

Température = 25°C

	masse (g)	mole
Monoazido β-CyD	0,505	0,000252689
Triphénylphosphine	2,517	0,009531071
Benzylamine	0,4905	0,004577268
CO_2	90	2,044989775

	Taux de conversion		concentration mesurées (g/l)			concentration mesurées (10^{-04} mol/l)		
temps (h)	expérimental	calculé	azide	isocyanate	urée	azide	isocyanate	urée
0	0	0	4,9450	[redacted]	0,0000	25	[redacted]	0,00
0,167	0	0	4,9453	[redacted]	0,0000	25	[redacted]	0,00
0,333	0,001	0	4,9401	[redacted]	0,0114	25	[redacted]	0,052
0,667	0,001	0	4,9401	[redacted]	0,0260	25	[redacted]	0,118
1,417	0,002	0	4,9352	[redacted]	0,0000	25	[redacted]	0,00
3,333	0,022	0,001	4,9450	[redacted]	0,0000	25	[redacted]	0,00
4,417	0,353	0,353	3,1995	[redacted]	1,9414	16,2	[redacted]	8,82
4,917	0,688	0,688	1,5429	[redacted]	3,7839	7,80	[redacted]	17,2
5,583	0,713	0,717	1,4193	[redacted]	3,9214	7,18	[redacted]	17,8
6,417	0,722	0,717	1,3747	[redacted]	3,9710	6,95	[redacted]	18,0

Température = 33°C

	masse (g)	mole
Monoazido β-CyD	0,509	0,000252689
Triphénylphosphine	2,560	0,009531071
Benzylamine	0,4905	0,004577268
CO_2	90	2,044989775

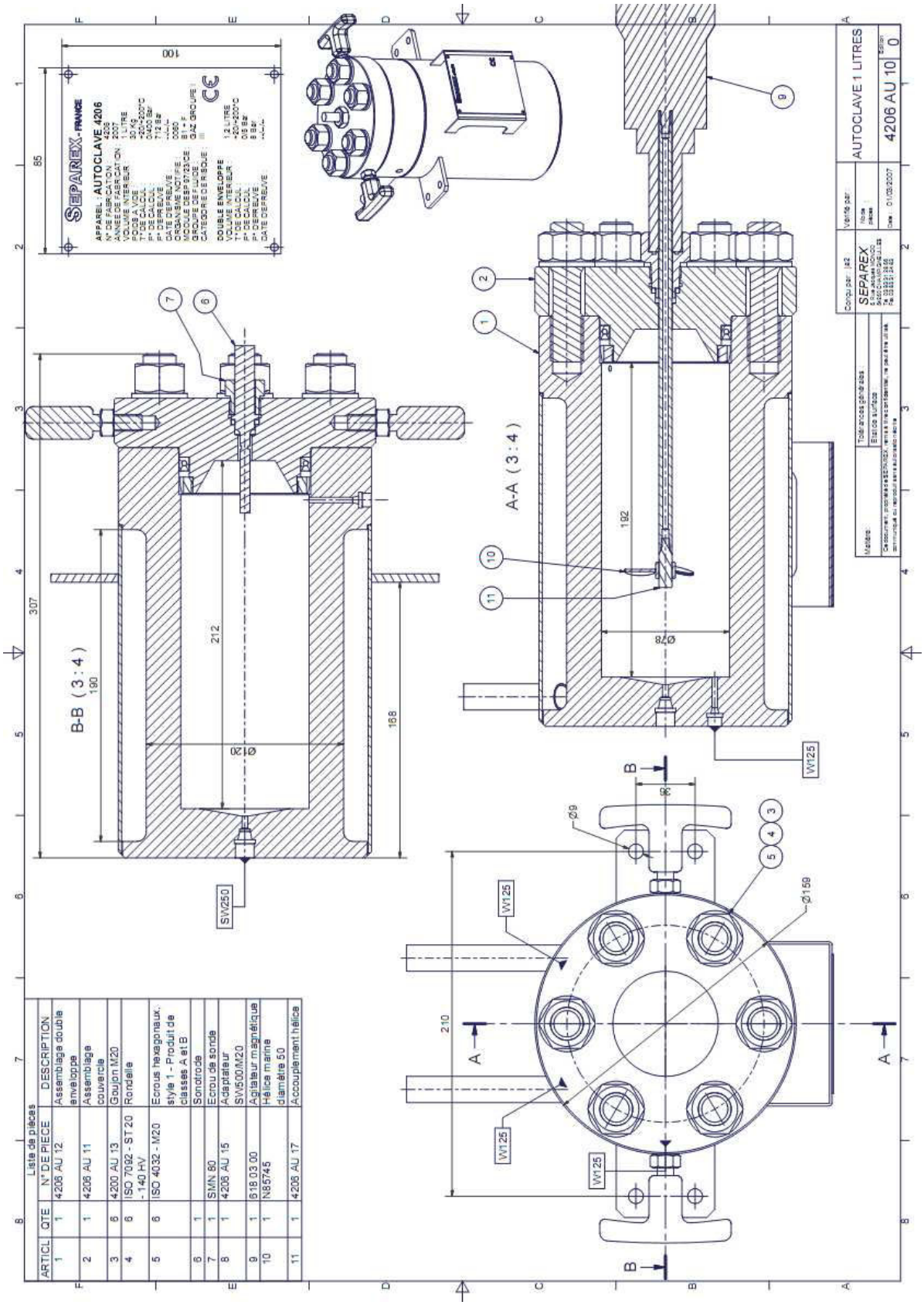
	Taux de conversion		concentration mesurées (g/l)			concentration mesurées (10^{-04} mol/l)		
temps (h)	expérimental	calculé	azide	isocyanate	urée	azide	isocyanate	urée
0	0	0	4,9450	[redacted]	0,0000	25	[redacted]	0,00
0,167	0	0	4,9453	[redacted]	0,0040	25	[redacted]	0,0018
0,417	0,012	0	4,9401	[redacted]	0,0659	25	[redacted]	0,3
0,75	0,03	0	4,9401	[redacted]	0,0359	25	[redacted]	0,163
1,417	0,049	0,003	4,9352	[redacted]	0,2693	25	[redacted]	1,22
1,75	0,057	0,034	4,6632	[redacted]	0,3134	23,6	[redacted]	1,42
2,083	0,283	0,283	3,5456	[redacted]	1,5565	17,9	[redacted]	7,07
2,333	0,549	0,549	2,2303	[redacted]	3,0194	11,3	[redacted]	13,7
3,667	0,647	0,647	1,7457	[redacted]	3,5584	8,83	[redacted]	16,2

Température = 40°C

	masse (g)	mole
Monoazido β-CyD	0,50	0,000252689
Triphénylphosphine	2,50	0,009531071
Benzylamine	0,4905	0,004577268
CO_2	90	2,044989775

	Taux de conversion		concentration mesurées (g/l)			concentration mesurées (10^{-04} mol/l)		
temps (h)	expérimental	calculé	azide	isocyanate	urée	azide	isocyanate	urée
0,017	0	0	4,9450		0,0000	25		0,00
0,25	0	0	4,9453		0,0000	25		0,00
0,5	0,062	0	4,9401		0,3410	25		1,55
0,75	0,047	0,001	4,9401		0,2585	25		1,17
1,083	0,041	0,002	4,9352		0,2255	25		1,02
1,5	0,085	0,011	4,5244		0,4678	22,9		2,13
2	0,073	0,061	4,5839		0,4017	23,2		1,83
2,5	0,298	0,268	3,4713		1,6391	17,5		0,745
2,75	0,437	0,437	2,7841		2,4034	14,1		0,11
3,5	0,717	0,717	1,3995		3,9435	7,08		0,18
4	0,72	0,744	1,3846		3,9600	7,00		0,18
4,417	0,742	0,749	1,2759		4,0809	6,45		0,18
4,75	0,766	0,749	1,1571		4,2130	5,85		0,19
5,75	0,769	0,75	1,1425		4,2293	5,78		0,19
6,25	0,749	0,75	1,2412		4,1195	6,27		0,18
7,25	0,723	0,75	1,3698		3,9765	6,93		0,18

ANNEXE 7 : Plan du réacteur de 1L proposé par Jean-Yves Clavier, Separex



ANNEXE 8 : Procédures d'utilisation des

Réacteurs Hautes Pressions de 100 ml et 1l

Un plan de l'installation est fourni pour rappel à la fin des procédures

Procédure de remplissage du réacteur de 1l

Cette opération dure environ 30 minutes pour une pression de 200 bars dans le réacteur.

1)Fermer toutes les vannes du circuit.
2)Attendre que les températures des bains soient établies.
3)Ouvrir la bouteille de CO_2 complètement puis la refermer légèrement.
4)Ouvrir la vanne V1.
5)Ouvrir la vanne V20 et attendre que la pression dans le réacteur se stabilise (environ 55 bars = pression de la bouteille) et que le débit soit très faible.
6)Lancer la pompe avec une consigne de 80 bars en vérifiant que la température du bain froid est toujours au moins inférieur à 5°C, sinon laisser la pompe se refroidir.
7)Une fois la pression de 80 bars atteinte, fixer de nouvelles consignes (120, 180 puis 200 bars) et attendre qu'elles soient atteintes.

Remarques :

- Le bain froid a tendance à se réchauffer car la pompe fonctionne plus longtemps qu'avec le réacteur de 100mL.
- Le débit de CO_2 diminue quand le réacteur se remplit jusqu'à 55bars et se stabilise ensuite (vers 2800g/h).

Procédure de vidange du réacteur de 1l

Vidange par le séparateur (cas d'un mélange) :

1) Couper la pompe, éteindre les bains froid et chaud.
2) Fermer la vanne V20.
3) Fermer la bouteille de CO_2.
4) Connecter le tuyau bleu à la sortie en haut du séparateur.
5) Brancher le ruban chauffant.
6) Dégazer par le séparateur en ouvrant les vannes V7 puis V6.
7) Vérifier que la vanne V5 est fermée.
8) Ouvrier les vannes V11 puis V9, doucement.

Vidange sans passer par le séparateur (pas de mélange) :

1) Couper la pompe, éteindre les bains froid et chaud.
2) Fermer la vanne V20.
3) Fermer la bouteille de CO_2.
4) Connecter le tuyau bleu à la sortie après la vanne V15.
5) Brancher le ruban chauffant.
6) Ouvrir les vannes V15 puis V14.
7) Ouvrir doucement V13.

Remarque :

- Le curseur du débitmètre doit être au niveau du trait (3 l/min de gaz). On doit retoucher l'ouverture des vannes lorsqu'il est trop bas ou trop haut.

Vidange par le réacteur de 100ml (plus rapide et évite les problèmes dus à la détente dans les tuyaux et les vannes) :

1) Couper la pompe, éteindre les bains froid et chaud.
2) Fermer la vanne V20.
3) Fermer la bouteille de CO2.
4) Connecter le tuyau bleu à la sortie en haut du séparateur.
5) Ouvrir les vannes V3, V5, V6, V7, V8 et V1 à fond.
6) Ouvrir la vanne V2 tout doucement pour que la détente ait lieu dans le réacteur de 100mL.

Prise d'échantillon du réacteur de 1l

7) Vérifier que les vannes sont fermées.
8) Ouvrir la vanne V13 pour un échantillon pris au haut du réacteur, V12 pour un échantillon pris en bas du réacteur.
9) Ouvrir la vanne V14 puis la refermer. Fermer la vanne V13.
10) Ouvrir très doucement la vanne V15 en récupérant le produit dans un flacon jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de pression dans la boucle.
11) Ouvrir la vanne V16, rincer avec du dichlorométhane en l'injectant avec la seringue après la vanne V16.
12) Fermer les vannesV16 et V15. Retirer le flacon.
13) Ouvrir la vanne V14 puis V15 doucement avec un récipient placé en dessous pour évacuer les produits contenus après la vanne V13.
14) Fermer la vanne V14 et V15.

Procédure de remplissage du réacteur de 100ml

1) Fermer toutes les vannes du circuit.
2) Attendre que les températures des bains soient établies.
3) Ouvrir la bouteille de CO_2 complètement puis la refermer légèrement.
4) Ouvrir la vanne V20.
5) Ouvrir la vanne V2 et attendre que la pression dans le réacteur se stabilise et que le débit soit très faible.
6) Lancer la pompe avec une consigne de 80 bars.
7) Une fois la pression de 80 bars atteinte, fixer de nouvelles consignes (120, 180 puis 200 bars) et attendre qu'elles soient atteintes.

Procédure de vidange du réacteur de 100ml

1) Couper la pompe, éteindre les bains froid et chaud.
2) Fermer la vanne V20.
3) Fermer la bouteille de CO_2.
4) Ouvrir la vanne V3.
5) Dégazer par le séparateur en ouvrant les vannes V7 (un peu) puis V6.
6) Vérifier que la vanne V11 est fermée.
7) Ouvrier la vanne V5 doucement.

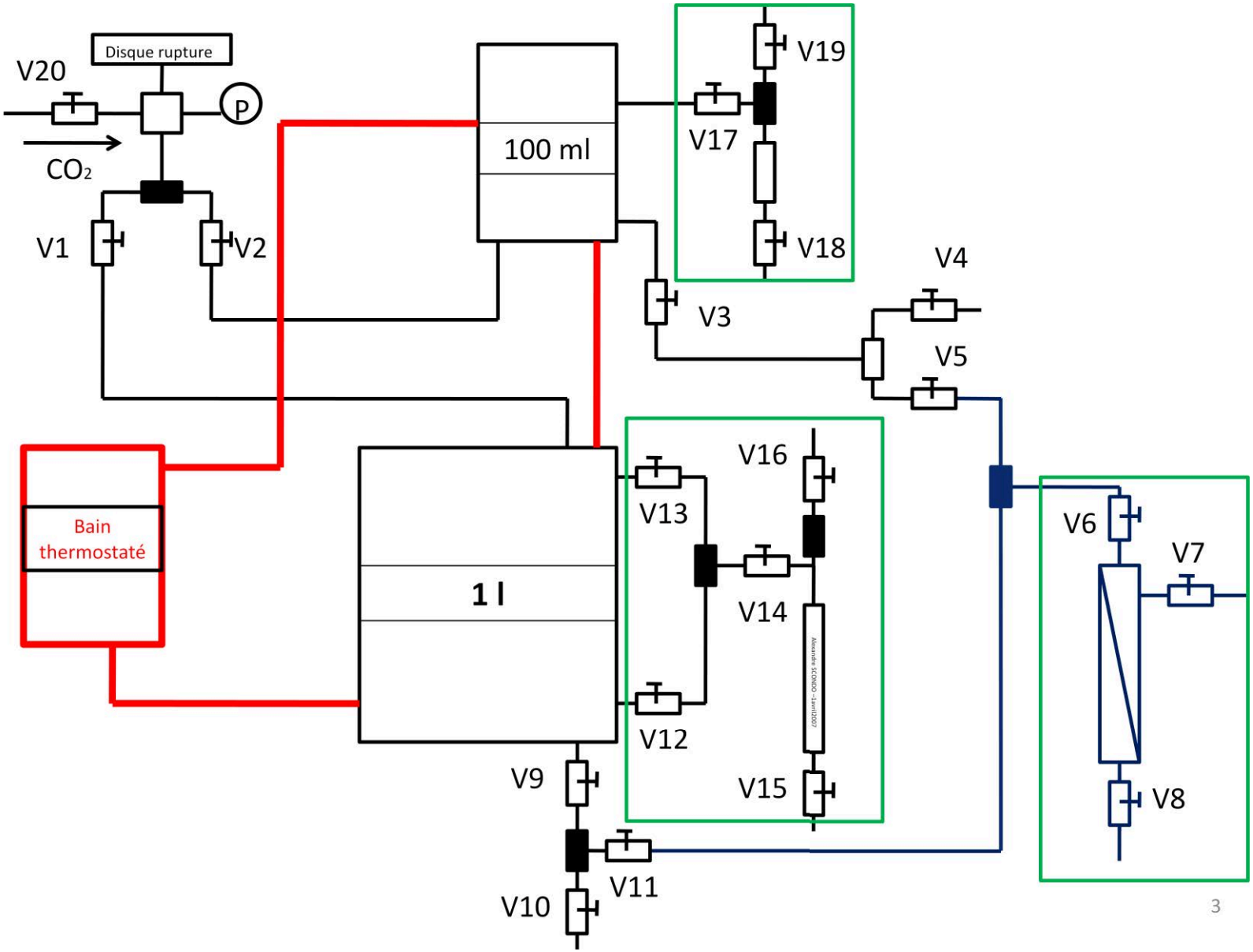
Remarque :

- Le curseur du débitmètre doit être au niveau du trait. On doit retoucher l'ouverture des vannes lorsqu'il est trop bas ou trop haut.

Prise d'échantillon du réacteur de 100 ml

1) Vérifier que les vannes sont fermées.
2) Ouvrir la vanne V17 puis la refermer.
3) Ouvrir très doucement la vanne V18 en récupérant le produit dans un flacon jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de pression dans la boucle.
4) Ouvrir V19
5) Rincer avec du dichlorométhane en l'injectant avec la seringue après la vanne V19.

PID installation réacteurs 100ml + 1 l



ANNEXE 9: Suivis cinétiques dans le réacteur d'11

20°C (P=200 bars, 1000 mg de CyD dans 1000 ml de $scCO_2$, triphénylphosphine (40eq.), benzylamine (10eq.)

	masse (g)	mole
Monoazido β-CyD	1	0,0005
Triphénylphosphine	5	0,0191
Benzylamine	0,981	0,0092
CO_2	900	20,4499

temps (h)	Taux de conversion			concentration mesurées (g/l)		concentration mesurées (10^{-04} mol/l)	
	expérimental	calculé	différence %	azide	urée	azide	urée
0,0000	0	0,0062	100,00%	0,9890	0,0000	5,00	0,00E+00
0,0167	0,0394	0,2126	81,46%	0,9510	0,0423	4,81	0,19
0,6667	0,1578	0,3315	52,40%	0,8324	0,1741	4,21	0,79
1,1667	0,2725	0,4102	33,56%	0,7194	0,2998	3,64	1,36
1,5833	0,3838	0,4741	19,05%	0,5857	0,4485	2,96	2,04
2,0000	0,4544	0,5827	22,01%	0,5383	0,5012	2,72	2,28
3,0000	0,5209	0,6442	19,14%	0,4648	0,5830	2,35	2,65
3,9167	0,4437	0,6641	33,19%	0,5560	0,4816	2,81	2,19
4,3333	0,4906	0,6773	27,56%	0,4933	0,5513	2,49	2,51
4,6667	0,5025	0,6884	27,00%	0,4937	0,5509	2,50	2,50
5,0000	0,5666	0,7000	19,05%	0,4240	0,6284	2,14	2,86
5,4167	0,5300	0,6934	23,56%	0,4400	0,6106	2,22	2,78
5,1667	0,5374	0,7094	24,24%	0,4576	0,5910	2,31	2,69
5,8333	0,6033	0,7170	15,86%	0,3838	0,6731	1,94	3,06
6,2500	0,6033	0,7170	15,86%	0,3923	0,6637	1,98	3,02

33°C (P=200 bars, 1000 mg de CyD dans 1000 ml de $scCO_2$, triphénylphosphine (40eq.), benzylamine (10eq.)

	masse (g)	mole
Monoazido β-CyD	1,005	0,0005
Triphénylphosphine	5,6	0,0191
Benzylamine	0,981	0,0092
CO_2	900	20,4499

temps (h)	Taux de conversion			concentration mesurées (g/l)		concentration mesurées (10^{-04} mol/l)	
	expérimental	calculé	différence %	azide	urée	azide	urée
0,0167	0	0,0299	100,00%	0,9890	0,0000	5,00	0,00
0,2500	0,2500	0,3490	28,37%	0,7418	0,2750	3,75	1,25
0,7500	0,3433	0,6607	48,04%	0,6496	0,3775	3,28	1,72
1,0833	0,4853	0,7396	34,39%	0,5092	0,5336	2,57	2,43
1,5833	0,6100	0,7872	22,51%	0,3858	0,6709	1,95	3,05
2,4167	0,7500	0,8065	7,01%	0,2473	0,8249	1,25	3,75
4,5000	0,7710	0,8100	4,81%	0,2265	0,8480	1,15	3,85
6,6667	0,7710	0,8100	4,81%	0,2266	0,8480	1,15	3,85

40°C (P=200 bars, 1000 mg de CyD dans 1000 ml de $scCO_2$, triphénylphosphine (40eq.), benzylamine (10eq.)

	masse (g)	mole
Monoazido β-CyD	1,019	0,0005
Triphénylphosphine	5,01	0,0191
Benzylamine	0,981	0,0092
CO_2	**	**

temps (h)	Taux de conversion			concentration mesurées (g/l)		concentration mesurées (10^{-04} mol/l)	
	expérimental	calculé	différence %	azide	urée	azide	urée
0,0167	0	0,0299	100,00%	0,9890	0,0000	5,00	0,00
0,6667	0,3746	0,6298	40,52%	0,6185	0,4121	3,13	1,87
1,1667	0,6297	0,7517	16,23%	0,3664	0,6925	1,85	3,15
1,5000	0,7336	0,7825	6,25%	0,2636	0,8068	1,33	3,67
1,8333	0,6765	0,7970	15,12%	0,3201	0,7440	1,62	3,38
2,7500	0,7188	0,8084	11,08%	0,2782	0,7906	1,41	3,59
3,5000	0,7638	0,8097	5,67%	0,2336	0,8401	1,18	3,89
3,7500	0,7988	0,8098	1,37%	0,1991	0,8785	1,01	3,99
6,6667	0,7988	0,8100	1,39%	0,1991	0,8785	1,01	3,99

45°C (P=200 bars, 1000 mg de CyD dans 1000 ml de $scCO_2$, triphénylphosphine (40eq.), benzylamine (10eq.)

	masse (g)	mole
Monoazido β-CyD	0,998	0,0005
Triphénylphosphine	5,00	0,0191
Benzylamine	0,981	0,0092
CO_2	**	**

temps (h)	Taux de conversion			concentration mesurées (g/l)		concentration mesurées (10^{-04} mol/l)	
	expérimental	calculé	différence %	azide	urée	azide	urée
0,0167	0	0,0340	100,00%	0,9890	0,0000	5,00	0,00
0,2500	0,4279	0,3905	9,57%	0,5679	0,4684	2,87	2,13
0,5833	0,7358	0,6505	13,11%	0,2614	0,8093	1,32	3,68
1,0000	0,6889	0,7836	12,09%	0,3077	0,7577	1,56	3,44
1,3333	0,7090	0,8259	14,16%	0,2882	0,7795	1,46	3,54
2,7500	0,7478	0,8589	12,93%	0,2494	0,8226	1,26	3,74
3,4167	0,8134	0,8598	5,39%	0,1846	0,8947	0,93	4,07
4,0000	0,7254	0,8599	15,65%	0,2719	0,7975	1,37	3,63
6,6667	0,8000	0,8600	6,98%	0,1979	0,8799	1,00	4,00

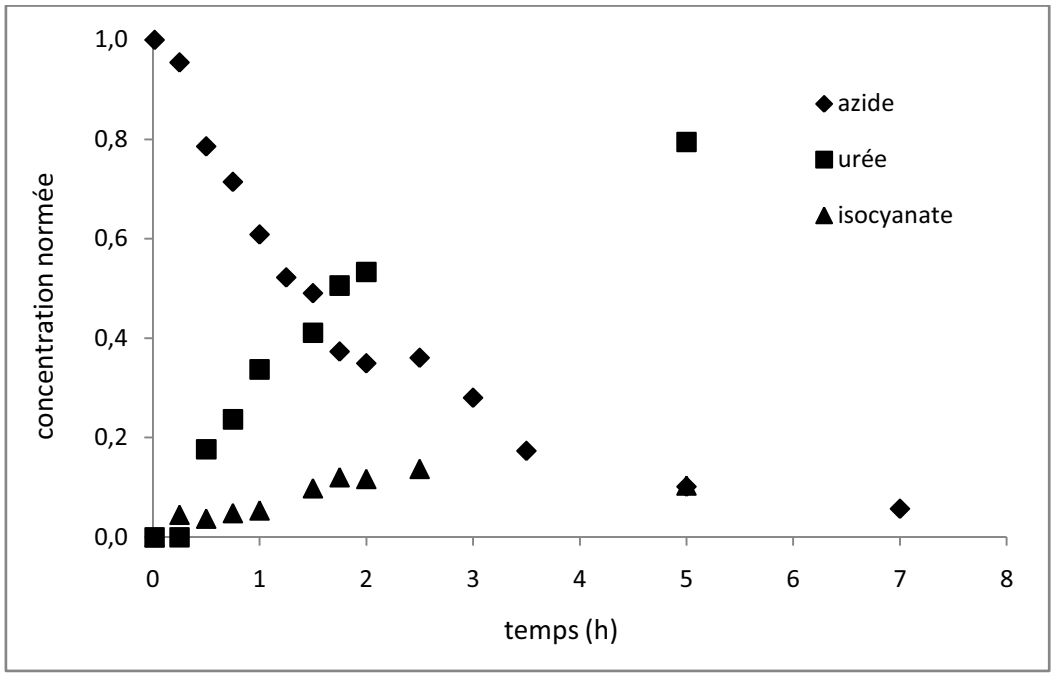
33°C (P=200 bars, 5000 mg de CyD dans 1000 ml de $scCO_2$, triphénylphosphine (40eq.), benzylamine (10eq.)

	masse (g)	mole
Monoazido β-CyD	5	0,0025
Triphénylphosphine	25	0,0953
Benzylamine	4,905	0,0458
CO_2	**	**

temps (h)	Taux de conversion			concentration mesurées (g/l)		concentration mesurées (10^{-04} mol/l)	
	expérimental	calculé	différence %	azide	urée	azide	urée
0,0167	0,0000	0,0000	100,00%	0,9890	0,0000	5,00	0,00
0,9167	0,1764	0,0000	28,37%	0,8146	0,1940	4,12	0,882
1,5833	0,5300	0,0016	48,04%	0,4650	0,5828	2,35	2,65
3,0833	0,8176	0,8180	34,39%	0,1806	0,8992	0,913	4,09
3,5000	0,8211	0,8211	22,51%	0,1771	0,9030	0,895	4,10
4,5833	0,8371	0,8212	7,01%	0,1612	0,9207	0,815	4,19
5,5833	0,8200	0,8212	4,81%	0,1781	0,9019	0,90	4,10

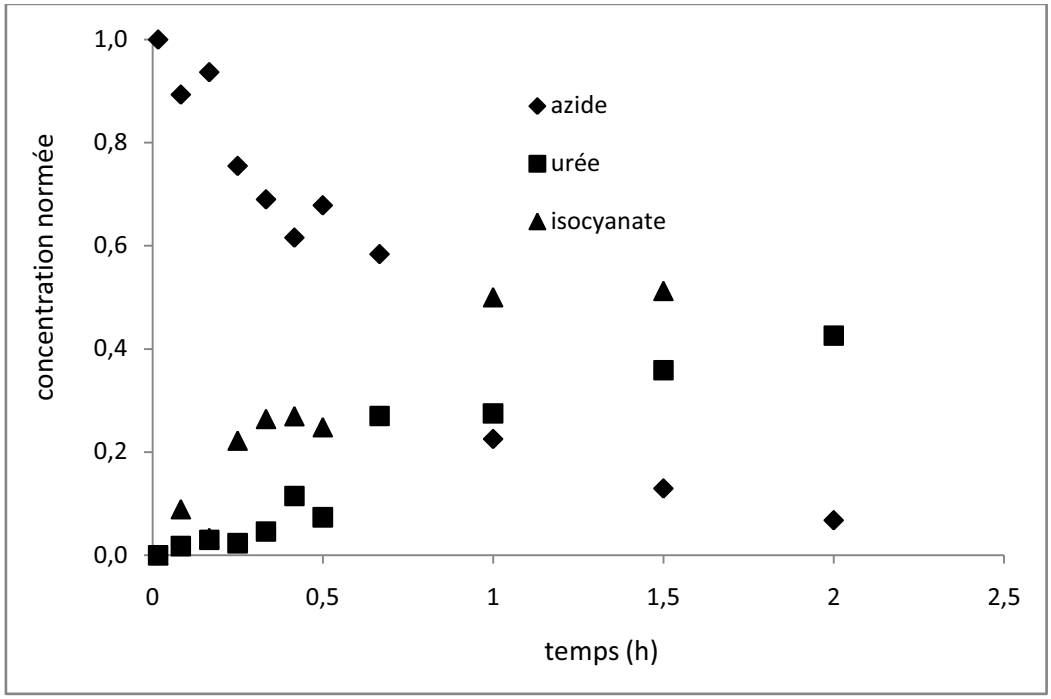
ANNEXE 10 : Suivis cinétiques dans la DMF

Réaction dans la DMF à 33°C (100 mg de CyD dans 100 ml de DMF, triphénylphosphine (40eq.), benzylamine (10eq.))



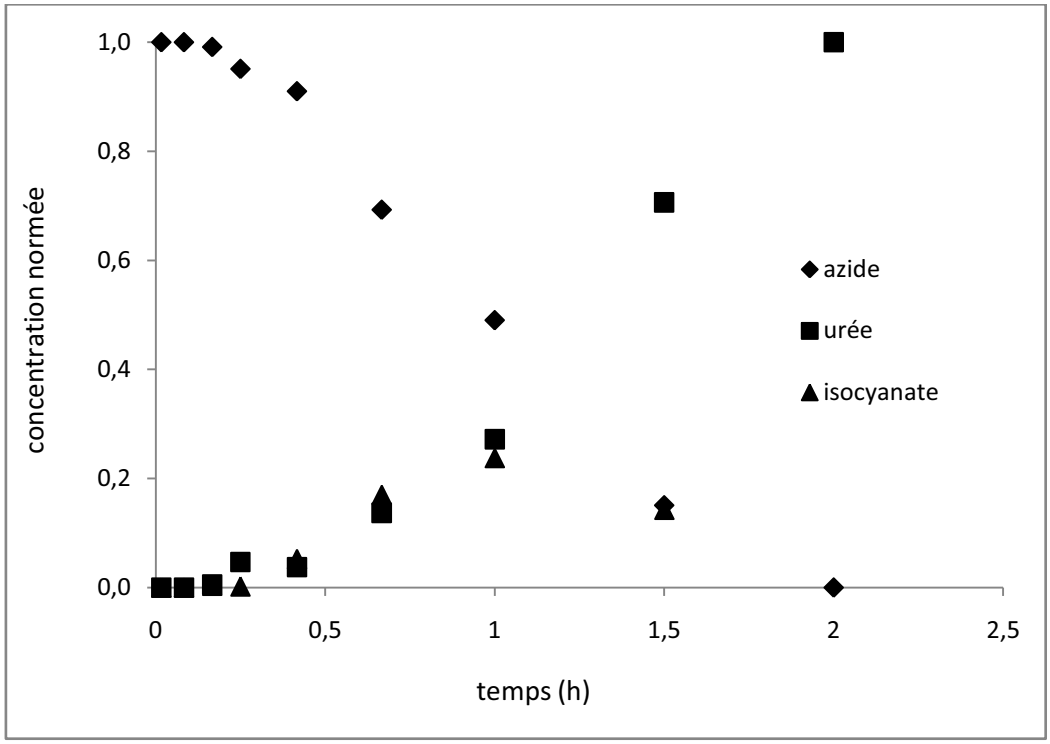
temps (h)	concentration mesurées (g/l)			concentration mesurées (10^{-04} mol/l)		
	azide	urée	isocyanate	azide	urée	isocyanate
0,013	0,9890	0,0000	0,0000	5,00	0,00	0,00
0,00	0,9442	0,0000	0,0448	4,77	0,00	0,226
0,00	0,7773	0,1942	0,0371	3,93	0,803	0,188
0,00	0,7067	0,2605	0,0481	3,57	1,03	0,243
0,00	0,6020	0,3710	0,0534	3,04	1,53	0,27
0,00	0,4853	0,4519	0,0974	2,45	1,87	0,493
0,00	0,3692	0,5565	0,1194	1,87	2,30	0,604
0,00	0,3458	0,5863	0,1160	1,75	2,42	0,587
0,00	0,3568	0,5519	0,1360	1,80	2,28	0,688
0,00	0,1005	0,8736	0,1030	0,508	3,61	0,521
0,00	0,0565	0,0000	0,9325	0,286	0,00E	4,71

Réaction dans la DMF à 33°C avec une excitation par ultrasons à 100% de la puissance nominale (100 mg de CyD dans 100 ml de DMF, triphénylphosphine (40eq.), benzylamine (10eq.))



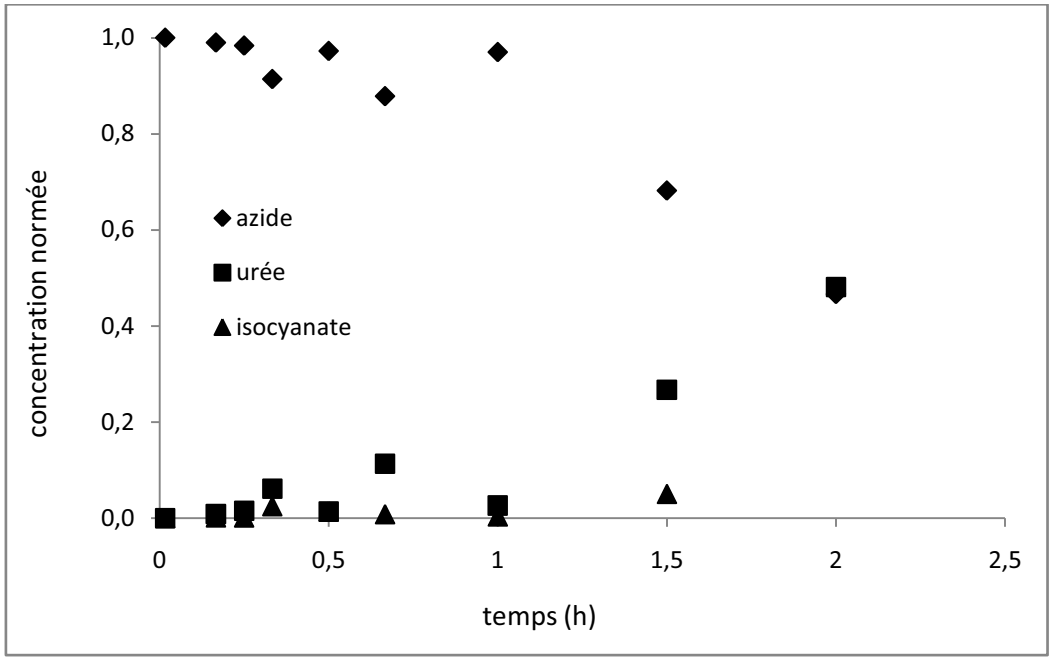
temps (h)	concentration mesurées (g/l)			concentration mesurées (10^{-04} mol/l)		
	azide	urée	isocyanate	azide	urée	isocyanate
0,017	0,9890	0,0000	0,0000	5,00	0,00	0,00
0,083	0,8832	0,0198	0,0880	4,47	0,008	0,45
0,167	0,9267	0,0330	0,0326	4,69	0,01	0,16
0,25	0,7467	0,0253	0,2196	3,78	0,01	1,11
0,333	0,6824	0,0506	0,2611	3,45	0,02	1,32
0,417	0,6092	0,1265	0,2660	3,08	0,05	1,35
0,5	0,6705	0,0814	0,2453	3,39	0,34	1,24
1	0,2225	0,3025	0,4945	1,13	1,25	2,50
1,5	0,1276	0,3949	0,5064	0,65	1,63	2,56
2	0,0663	0,4686	0,5014	0,335	1,94	2,54

Réaction dans la DMF à 33°c avec une excitation par ultrasons à 50% de la puissance nominale (100 mg de CyD dans 100 ml de DMF, triphénylphosphine (40eq.), benzylamine (10eq.))



temps (h)	concentration mesurées (g/l)			concentration mesurées (10^{-04} mol/l)		
	azide	urée	isocyanate	azide	urée	isocyanate
0,017	0,9890	0,0000	0,0000	5,00	0,00	0,00
0,083	0,9890	0,0000	0,0000	5,00	0,00	0,00
0,167	0,9801	0,0055	0,0030	4,96	0,023	1,50
0,25	0,9405	0,0517	0,0020	4,76	0,214	0,01
0,417	0,9000	0,0407	0,0524	4,55	0,168	0,26
0,667	0,6854	0,1507	0,1681	3,47	0,623	0,85
1	0,4846	0,2992	0,2354	2,45	1,24	1,19
1,5	0,1493	0,7766	0,1414	0,75	3,21	0,72
2	0,0000	1,1000	0,0000	0,00	4,55	0,00

Réaction dans la DMF à 33°C avec une excitation par ultrasons à 25% de la puissance nominale (100 mg de CyD dans 100 ml de DMF, triphénylphosphine (40eq.), benzylamine (10eq.))



temps (h)	concentration mesurées (g/l)			concentration mesurées (10^{-04} mol/l)		
	azide	urée	isocyanate	azide	urée	isocyanate
0,017	0,9890	0,0000	0,0000	5,00	0,00	0,00
0,167	0,9791	0,0099	0,0010	4,95	0,04	0,005
0,25	0,9732	0,0165	0,0010	4,92	0,068	0,005
0,333	0,9039	0,0671	0,0247	4,57	0,27	0,125
0,5	0,9613	0,0154	0,0138	4,86	0,06	0,07
0,667	0,8683	0,1243	0,0079	4,39	0,51	0,04
1	0,9593	0,0286	0,0040	4,85	0,118	0,02
1,5	0,6745	0,2937	0,0495	3,41	1,21	0,25
2	0,4619	0,5291	0,0514	2,34	2,19	0,26

ANNEXE 11 : Suivis cinétiques avec la diéthylphoshite

Réaction dans la DMF à 33°C (100 mg de CyD dans 100 ml de DMF, diéthylphosphite (40eq.), benzylamine (10eq.))

temps (h)	concentration mesurées (g/l)			concentration mesurées (mol/l)		
	azide	urée	isocyanate	azide	urée	isocyanate
0,017	0,934	0,000	0,000	4,72	0,00	0,00
0,250	0,882	0,000	0,045	4,46	0,00	0,226
0,500	0,791	0,000	0,037	4,00	0,00	0,188
0,750	0,775	0,151	0,057	3,92	0,62	0,286
1,000	0,684	0,216	0,081	3,46	0,85	0,407
1,250	0,628	0,262	0,145	3,18	1,08	0,734
1,500	0,607	0,365	0,153	3,07	1,51	0,775
1,750	0,510	0,304	0,156	2,58	1,26	0,790
2,000	0,515	0,464	0,155	2,61	1,92	0,786
2,500	0,408	0,506	0,146	2,06	2,09	0,736
3,000	0,372	0,542	0,080	1,88	2,24	0,407
3,500	0,267	0,679	0,000	1,35	2,81	0,00
5,000	0,101	0,874	0,103	0,5	3,61	0,52

20°C (P=200 bars, 100 mg de CyD dans 100 ml de $scCO_2$, diéthylphosphite (40eq.), benzylamine (10eq.)

	masse (g)	mole	masse molaire (g/mol)
Monoazido β-CyD	0,105	5,05377E-05	1978,72
diéthylphosphite	0,0698	0,000505377	138,1
Benzylamine	0,0981	0,000915454	107,16
CO_2	90	2,044989775	44,01

temps (h)	concentration mesurées (g/l)		concentration mesurées (mol/l)	
	azide	urée	azide	urée
0,2	0,8407	0,1650	4,25E-04	6,82E-05
0,5	0,4195	0,6334	2,12E-04	2,62E-04
1	0,2726	0,7968	1,38E-04	3,29E-04
1,3	0,1251	0,9608	6,33E-05	3,97E-04
1,4	0,1782	0,9018	9,01E-05	3,73E-04

33°C (P=200 bars, 100 mg de CyD dans 100 ml de $scCO_2$, diéthylphosphite (40eq.), benzylamine (10eq.)

	masse (g)	mole	masse molaire (g/mol)
Monoazido β-CyD	0,117	5,05377E-05	1978,72
diéthylphosphite	0,0632	0,000505377	138,1
Benzylamine	0,0981	0,000915454	107,16
CO_2	**	**	44,01

temps (h)	concentration mesurées (g/l)		concentration mesurées (mol/l)	
	azide	urée	azide	urée
0,2	0,8407	0,1650	4,25E-04	6,82E-05
0,5	0,2833	0,7849	1,43E-04	3,24E-04
1	0,1744	0,9060	8,82E-05	3,74E-04

45°C (P=200 bars, 100 mg de CyD dans 100 ml de $scCO_2$, diéthylphosphite (40eq.), benzylamine (10eq.)

	masse (g)	mole	masse molaire (g/mol)
Monoazido β-CyD	0,106	5,05377E-05	1978,72
diéthylphosphite	0,0712	0,000505377	138,1
Benzylamine	0,0981	0,000915454	107,16
CO_2	89	2,044989775	44,01

temps (h)	concentration mesurées (g/l)		concentration mesurées (mol/l)	
	azide	urée	azide	urée
0,2	0,8407	0,1650	4,25E-04	6,82E-05
0,5	0,0953	0,9940	4,82E-05	4,11E-04
0,8	0,1157	0,9713	5,85E-05	4,01E-04

ANNEXE 12 : Synthèse d'un composé d'intérêt thérapeutique dans le $scCO_2$

	masse (g)	mole	masse molaire (g/mol)
Monoazido β-CyD	0,107	5,05377E-05	1978,72
Triphénylphosphine	0,5	0,001906214	262,3
K22	0,0066	2,52689E-05	262,35
CO_2	90	2,044989775	44,01

	concentrations normées								
	couronne			C1			C2		
heures	Exp.	modèle	erreur	Exp.	modèle	erreur	Exp.	modèle	erreur
0	1	1	0,0%	0	0	0,0%	0	0	0,0%
0,250	0,714	0,689	3,6%	0,123	0,066	87,7%	0,202	0,245	17,3%
0,500	0,475	0,475	0,0%	0,150	0,080	87,3%	0,594	0,444	33,6%
0,750	0,210	0,328	35,8%	0,095	0,078	21,4%	0,896	0,594	50,8%
1,000	0,056	0,226	75,2%	0,024	0,072	66,4%	0,885	0,702	26,0%
1,250	0,039	0,156	75,3%	0,039	0,065	40,4%	0,898	0,779	15,3%
1,500	0,022	0,107	79,2%	0,040	0,058	31,6%	0,875	0,835	4,8%
2,000	0,036	0,051	29,6%	0,046	0,046	0,0%	0,862	0,903	4,5%
2,250	0,031	0,035	10,6%	0,029			0,860	0,900	4,4%
4,583	0,038	0,001		0,030			0,897	0,910	1,4%
5,167	0,013	0,000		0,030			0,886	0,920	3,7%
5,667	0,016	0,000		0,036			0,900	0,920	2,2%
fin	0,02	0,000		0,05			0,930	0,920	

	N3			NCO		
heures	Exp.	modèle	erreur	Exp.	modèle	erreur
0,000	1	1,000	0,00%	0,117	0,039	1,00%
0,250	0,7592	0,586	29,62%	0,090	0,054	3,67%
0,500	0,2976	0,343	13,23%	0,128	0,058	7,61%
0,750	0,2009	0,201	0,00%	0,009	0,054	12,96%
1,000	0,0691	0,118	41,26%	0,048	0,048	19,75%
1,250	0,0248	0,069	63,96%	0,039	0,043	28,09%
1,500	0,0228	0,040	43,56%	0,042	0,038	38,22%
2,000	0,0111	0,014	19,80%	0,042	0,030	65,06%
2,250	0,0078	0,008	3,54%	0,042	0,000	
4,583	0,007	0,000		0,042	0,000	
5,167	0,0065	0,000		0,042	0,000	
fin	0,01	0,000		0,05	0,000	

INSTITUT NATIONAL
POLYTECHNIQUE
DE LORRAINE

AUTORISATION DE SOUTENANCE DE THESE
DU DOCTORAT DE L'INSTITUT NATIONAL
POLYTECHNIQUE DE LORRAINE

o0o

VU LES RAPPORTS ETABLIS PAR :
Monsieur Jean-Stéphane CONDORET, Professeur, ENSIACET, Toulouse

Monsieur Patrice WOISEL, Professeur, LSCOM, Université des Sciences et Technologiques de Lille, Villeneuve d'Ascq

Le Président de l'Institut National Polytechnique de Lorraine, autorise :

Monsieur SCONDO Alexandre

NANCY BRABOIS
2, AVENUE DE LA
FORET-DE-HAYE
BOITE POSTALE 3
F - 54501
VANDŒUVRE CEDEX

à soutenir devant un jury de l'INSTITUT NATIONAL POLYTECHNIQUE DE LORRAINE, une thèse intitulée :

"La réaction phosphine imide en milieu CO_2 supercritique"

en vue de l'obtention du titre de :

DOCTEUR DE L'INSTITUT NATIONAL POLYTECHNIQUE DE LORRAINE

Spécialité : **« Génie des Procédés et des Produits »**

Fait à Vandoeuvre, le 28 octobre 2008
Le Président de l'I.N.P.L.,
F. LAURENT

TEL : 33/03 83 59 59 59

LA RÉACTION PHOSPHINE IMIDE EN MILIEU CO_2 SUPERCRITIQUE

Dans l'objectif de proposer un procédé de substitution du phosgène dans la production des isocyanates et de leurs dérivés, nous avons consacré ce travail à l'étude de la réaction phosphine imide dans le CO_2 supercritique. Dans ce cadre, nous avons défini une réaction standard et nous avons étudié l'influence des paramètres opératoires sur la cinétique de cette réaction dans le CO_2 grâce à un réacteur haute pression de 100 ml. Les analyses des échantillons obtenus ont été réalisées par chromatographie en phase liquide. Ces observations nous ont permis de développer un modèle cinétique du premier ordre, et les résultats obtenus par ce modèle ont permis une bonne prédiction de ceux observés dans un réacteur haute pression de 1l. Nous avons comparé les cinétiques obtenues dans le CO_2 avec celles observées dans la diméthylformamide. Nous avons aussi étudié l'influence du "pseudo-catalyseur" permettant l'obtention des isocyanates, et ce dans la diméthylformamide et dans le CO_2. Nous avons finalement pu réaliser la synthèse d'un composé d'intérêt pharmaceutique, qui augmente la biodisponibilité du Busulfan, dans le CO_2 en utilisant la réaction phosphine imide et suivre la cinétique de cette réaction.

PHOSPHINE IMIDE REACTION IN SUPERCRITICAL CARBON DIOXIDE

In the aim to propose a substitution process to the use of phosgene for the production of isocyanates and their derivatives, we devoted this work to the study of the phosphine imide reaction in supercritical CO_2. In this context, we have chosen a standard reaction and investigated the influence of operational parameters on the kinetic of this reaction in CO_2 using a high pressure 100 ml reactor. Analyses of the samples were performed using high performance liquid chromatography. These observations permits to develop a first order kinetic model, and we have compared the results obtained using this model with the observations we realized in a high pressure 1l reactor. We have compared the kinetics obtained in CO_2 with those observed in dimethylformamide. We have also studied in dimethylformamide and CO_2 the influence of the "catalyst" which permits to obtain isocyanates. We've finally performed the synthesis of a compound of pharmaceutical interest, which increase the bioavailability of Busulfan, in CO_2 using phosphine imide reaction and we have followed the kinetic of this reaction.

Mots clés : dioxyde de carbone, supercritique, cyclodextrine, réaction, cinétique, phosphine imide, triphénylphosphine, HPLC, complexation, modèle cinétique