HAL
open science

Optimisation de la cristallisation d'un sel diastéréoisomère lors d'une résolution optique en réacteur fermé, et développement d'un mode de cristallisation continu

Lionel Lerond

To cite this version:

Lionel Lerond. Optimisation de la cristallisation d'un sel diastéréoisomère lors d'une résolution optique en réacteur fermé, et développement d'un mode de cristallisation continu. Autre. Institut National Polytechnique de Lorraine, 2008. Français. NNT : 2008INPL092N . tel-01753009

HAL Id: tel-01753009

https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01753009

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

ECOLE NATIONALE SUPERIEURE DES INDUSTRIES CHIMIQUES
LABORATOIRE DES SCIENCES DU GENIE CHIMIQUE

THESE
Présentée en vue de l'obtention du titre de
DOCTEUR
De
L'INSTITUT NATIONAL POLYTECHNIQUE DE LORRAINE
Spécialité : Génie des Procédés et des Produits
École doctorale : Ressources, Procédés, Produits, Environnement

OPTIMISATION DE LA CRISTALLISATION D'UN SEL DIASTEREOISOMERE LORS D'UNE RÉSOLUTION OPTIQUE EN RÉACTEUR FERME ET DEVELOPPEMENT D'UN MODE DE CRISTALLISATION CONTINU

Par
Lionel LEROND
Ingénieur ENSIC

Directeur de thèse : Hervé MUHR

Soutenue publiquement le 28 novembre 2008 devant,

Jury	Président :	**M. SARDIN**	Professeur
	Rapporteurs :	**F. ESPITALIER**	Maître Assistant
		J-P. KLEIN	Professeur
	Examinateur :	**H. MUHR**	Chargé de Recherche
	Invités :	**E. PLASARI**	Professeur
		E. VALERY	Docteur-Ingénieur

SOMMAIRE

Chapitre 1 : **1**
Résolution optique par cristallisation d'un sel diastereoisomerique **1**
1. La chiralité et les principes actifs pharmaceutiques **1**
1.1. Découverte historique 1
1.2. Quelques données économiques 2
1.3. Les voies d'obtention d'énantiomères purs 4
1.4. Choix d'une méthode de résolution optique d'un mélange racémique 4
2. Résolution optique par cristallisation d'un sel diastéréoisomérique **6**
2.1. Principe de la séparation 6
2.2. Choix des conditions opératoires 7
2.3. Mise en œuvre par les diagrammes de phases de solubilité 8
2.4. Précautions de mise en œuvre 11
3. Changement du facies **13**
4. Contrôle de la taille **16**
4.1. Configuration matérielle du réacteur 16
4.2. Ensemencement et profil de sursaturation 21
5. Impact du régime de fonctionnement du reacteur de cristallisation/précipitation **24**
5.1. Quelques exemples 24
5.2. Importance du mélange des réactifs en phase liquide 25
6. conclusion **29**
Liste des tableaux **31**
Liste des figures **31**

Chapitre 2 : **33**
Caractérisation et modélisation des equilibres de solubilite **33**
Table des matières **34**
1. Introduction **35**
2. Présentation du système chimique **36**
2.1. Espèces chimiques mises en jeu 36
2.2. Inventaire des équilibres physico-chimiques 38
3. Caractérisation des équilibres de solubilité **41**
3.1. Principe des expériences de solubilité 41
3.1.1. Paramètres à tester 41
3.1.2. Domaines de variation des paramètres 41
3.1.3. Mode opératoire 42
3.1.4. Expériences réalisées 44
3.2. Influence de la concentration en R-acétyl(L)valine 45
3.3. Influence de la concentration en S-apentrile 46
3.4. Représentation en diagramme de solubilité 48
4. Modélisation globale des équilibres de solubilité **52**
4.1. Constante de solubilité du sel(+) 52
4.1.1. Effet de la concentration en S-apentrile 52
4.1.2. Effet de la concentration en R-acétyl(L)valine 54
4.1.3. Modélisation de la constante de solubilité du sel(+) 56
4.2. Constante de solubilité du sel(-) 58
4.2.1. Points expérimentaux exploitables 58
4.2.2. Considérations sur la symétrie du système physico-chimique 59
4.2.3. Modélisation de la constante de solubilité du sel(-) 60
4.2.4. Détermination des paramètres du modèle 60
5. Conclusion **63**
Liste des tableaux **65**
Liste des figures **65**

Chapitre 3 : 67
Optimisation de la cristallisation en reacteur ferme 67
Table des matières 68
1. Introduction 69
2. Optimisation du rendement à 5°C 70
2.1. Outil d'estimation du taux de conversion et de la pureté optique 71
2.2. Estimations de l'ajustement de la concentration initiale en R-acétyl(L)valine 72
2.3. Vérification expérimentale de l'ajustement de la concentration initiale en R-acétyl(L)valine 74
2.3.1. Modes opératoires 74
2.3.2. Résultats expérimentaux 77
3. Diminution de la durée de filtration par arrêt de la cristallisation à haute température 81
3.1. Principe 81
3.2. Ajustement de la concentration initiale en R-acétyl(L)valine 82
3.2.1. Estimations d'après les données de solubilité 82
3.2.2. Vérifications expérimentales 83
4. Diminution de la durée de filtration par optimisation du profil de refroidissement 88
4.1. Principe 88
4.2. Profils de température 90
4.2.1. Profils « simples » 90
4.2.2. Profil de refroidissement « contrôlé » 91
4.3. Modes opératoires 94
4.3.1. Cristallisation 94
4.3.2. Filtration 96
4.4. Résultats expérimentaux 96
4.5. Observations MEB 99
4.6. Granulométrie laser 100
4.7. Granulométrie par analyse d'image 102
5. Conclusions 105
Liste des tableaux 107
Liste des figures 107

Chapitre 4 : 109
Développement et optimisation de la cristallisation en reacteur continu 109
Table des matières 110
1. Introduction 111
2. Transposition du reacteur ferme en reacteur continu 113
2.1. Principe de la transposition 113
2.2. Test des conditions opératoires transposées du procédé en réacteur fermé 114
2.2.1. Montage expérimental 114
2.2.2. Récapitulatif des conditions opératoires 117
2.2.3. Procédure de démarrage 118
2.2.4. Suivi de la stabilisation du fonctionnement réacteur 118
2.2.5. Comparatif des résultats du réacteur continu avec ceux du réacteur fermé 119
2.3. Hypothèses de cristallisation du sel(-) au point d'injection de la solution réactive 122
3. Réacteur continu avec injections séparées 126
3.1. Détermination des conditions opératoires à injections séparées à température ambiante 127
3.2. Agitation et évacuation du milieu réactionnel 129
3.3. Position des points d'injection dans le réacteur 130
3.4. Montage expérimental 131
3.5. Procédure de démarrage 133
4. Influence des paramètres opératoires du réacteur continu à injections separees 133
4.1. Influence de la localisation des injections 133
4.2. Influence de la température des injections 135
4.3. Influence du temps de passage 137
4.3.1. Expériences réalisées 137
4.3.2. Morphologie et distributions de taille des cristaux 139
4.4. Concentrations en réactifs 146
4.4.1. Expériences réalisées 146
4.4.2. Résultats expérimentaux 149
5. Comparaison des productivités des réacteurs continus au réacteur fermé 153
6. Repulpage des cristaux obtenus en reacteur continu à injections separees 155
6.1. Augmentation de la pureté optique 155
6.2. Identification de la pollution par le sel(-) 159
7. Conclusions 162
Liste des tableaux 165
Liste des figures 165

Chapitre 5 : **169**
Développement de la cristallisation avec deux reacteurs continus en cascade **169**
Table des matières **170**
1. Introduction **171**
2. Principe de la cascade de deux réacteurs **173**
3. Configuration equivalente à un réacteur continu **174**
3.1. Détermination des conditions opératoires 174
3.2. Montage expérimental 179
3.3. Conduite de l'expérience 182
3.4. Résultats expérimentaux 183
3.4.1. Taux de conversion et pureté optique 183
3.4.2. Distributions de taille en nombre 185
3.5. Diminution du débit de R-acétyl(L)valine injecté dans le second réacteur 188
4. Configuration hors limites de modele **194**
4.1. Détermination des conditions opératoires 194
4.1.1. Estimation de l'effet de la concentration en R-acétyl(L)valine 196
4.1.2. Estimation de l'effet du débit de la solution de R-acétyl(L)valine 197
4.1.3. Récapitulatif des conditions opératoires sélectionnées 198
4.2. Conduite de l'expérience 199
4.3. Résultats expérimentaux 199
4.3.1. Taux de conversion et pureté optique 199
4.3.2. Distributions de taille en nombre 201
5. Conclusion **204**
Liste des tableaux **208**
Liste des figures **208**

REMERCIEMENTS

Je remercie sincèrement la société Novasep, notamment monsieur Roger-Marc Nicoud pour m'avoir donné l'occasion d'effectuer un doctorat au sein de la société, et monsieur Jean Blehaut pour m'avoir permis de me mener à termes mon travail de doctorat.

Je suis particulièrement redevable à Eric Valery et Myriam Hassoun pour m'avoir encadré au sein de la société Novasep durant ces années. Merci à eux pour leur soutien dans les moments de doute et pour leurs avis éclairés. Merci à Eric pour m'avoir aidé à mieux définir le problème et pour ces méthodes de résolution si pratiques.

J'ai aussi une grande gratitude envers mon directeur de thèse, Hervé Muhr, et mon co-directeur de thèse, Edouard Plasari, pour les nombreuses discussions au cours desquelles ils m'ont largement fait profité de leur expérience.

Mes remerciements vont aussi vers mes collègues (Hector, Céline, Wieslaw, Damien, Sébastien, Jérôme) pour leur intérêt à mon travail.

Enfin, un chaleureux merci à ma compagne, Sylvie, pour m'avoir soutenu au cours de ces années de travail.

RESUME :

L'énantiomère R (énantiomère cible) d'un mélange racémique d'une molécule organique est isolé par cristallisation du sel diastéréoisomère qu'il forme préférentiellement en s'associant à l'acide énantiomériquement pur R-acétyl(L)valine. Cependant l'énantiomère S (contre-énantiomère) peut aussi cristalliser sous forme d'un sel de R-acétyl(L)valine. Les solubilités des deux sels sont déterminées par des cristallisations par refroidissement en réacteur fermé dans diverses conditions stoechiométriques. L'exploitation et la modélisation de ces données expérimentales permettent alors de maximiser la quantité d'énantiomère R cristallisé en sel pur (contenant moins de 1 % du sel du contre-énantiomère) en réacteur fermé par refroidissement jusqu'à une température choisie. Cette température est ensuite augmentée : la durée de filtration des cristaux, systématiquement obtenus sous forme d'aiguilles, est avantageusement réduite. Une réduction est encore obtenue en appliquant un profil de refroidissement favorisant la croissance des cristaux : au final, l'amélioration de la filtrabilité des cristaux est corrélée aux augmentations conjointes du facteur d'élongation et de la longueur des cristaux. La cristallisation est ensuite transposée à un mode de fonctionnement continu en injectant les réactifs séparément dans un réacteur ouvert. Afin d'atteindre des performances égales à celles du réacteur fermé, le temps de passage et la concentration de la solution de R-acétyl(L)valine sont ajustés : il en résulte une productivité accrue de la cristallisation. La filtrabilité des cristaux obtenus en réacteur continu reste cependant médiocre. Bien que toujours inférieur à celui atteint en réacteur fermé optimal, le facteur d'élongation des cristaux est tout de même augmenté en optant pour une configuration de cascade de deux réacteurs continus.

Mots clés : cristallisation, résolution optique, sel diastéréoisomère, diastéréoisomèrique, refroidissement, réacteur continu, isotherme

ABSTRACT :

The R enantiomer (target enantiomer) of the racemic mixture of an organic molecule is isolated by a preferential crystallization of the salt it forms by association with the enantiomerically pur acid R-acetyl(L)valine. The S enantiomer (counter enantiomer) may somehow also crystallize under the form a R-acetyl(L)valinate salt. Solubilities of the two salts are measured by cooling crystallizations in a batch reactor, carried out for various stoechiometric conditions. The interpretation and the modelisation of the experimental data gathered lead to the maximisation of the quantity of R enantiomer crystallized as a pur salt (containing less than 1 % of counter enantiomer) in a batch reactor by cooling crystallization to a given temperature. This temperature is then increased : the filtration duration of the crystals, always exhibiting the shape of needles, is thus advantageously decreased. A further decrease is made possible by applying a temperature cooling profile that promotes the growth of crystals. Finally, the enhancement of the filterability of crystals is correlated to an increase of the elongation factor of crystals. The crystallization is then transposed to a continuous operating mode : reactants are injected separately in a continuous stirred tank reactor. With a view to match the results of the optimized batch reactor, the residence time and the R-acetyl(L)valine concentration are adjusted : a better productivity is then obtained, though filterability remains lower. The elongation factor is slightly increased by implementing two continous stirred tank in serie. The complete range of possible enhancements of crystals morphology by such cascades could be further studied for such needle-like crystals.

Key words : crystallization, optical resolution, diastereomeric salt, diastereoisomeric, cooling, continuous stirred tank, isothermal

RESUME ETENDU

Parmi les méthodes de résolution optique connues, la cristallisation d'un sel diastéréoisomère formé par l'association d'un énantiomère d'une molécule organique d'intérêt et de l'énantiomère d'une autre molécule, appelé agent de résolution, est largement utilisée en réacteur fermé. Moyennant un ajustement correct de la concentration en mélange racémique de la molécule d'intérêt et de la concentration en agent de résolution, elle permet de récupérer une phase solide d'une teneur élevée en énantiomère cible avec un rendement satisfaisant.

L'optimisation de cette résolution optique par cristallisation se fait par la détermination des domaines de cristallisation des deux sels possibles : le sel cible, contenant l'énantiomère cible, et le sel non cible, contenant le contre-énantiomère de l'énantiomère cible, ont en effet des domaines d'existence distincts, dont les limites peuvent être déterminées expérimentalement. La connaissance de l'impact du procédé, notamment par le biais du mode de fonctionnement (fermé ou continu) du réacteur, est aussi nécessaire pour obtenir un sel d'une teneur élevée en énantiomère cible, avec un rendement maximal, et avec une distribution de taille des cristaux aussi favorable que possible à une filtration rapide.

La première étape du travail présenté ici est la détermination des données de solubilité du sel(+), sel cible, formé par l'association entre le R-apentrile (l'énantiomère R de la molécule d'intérêt, appelée apentrile) et l'énantiomère R de l'agent de résolution, appelée acétyl(L)valine, et du sel(-), sel non cible, que peut formé le S-apentrile avec la R-acétyl(L)valine. Des expériences de cristallisation par refroidissement en réacteur fermé sont menées à partir de stoechiométries initiales en R-acétyl(L)valine comprises entre 1 et 2 équivalents (par rapport à la quantité d'énantiomère cible), pour deux valeurs de la concentration en mélange racémique d'apentrile (0,45 mole/kg de solvant et 0,91 mole/kg de solvant). En démarrant la cristallisation à une température de 70°C, un refroidissement par paliers avec une stabilisation à chaque palier d'environ 24 heures, permet l'obtention d'un état d'équilibre dans des conditions de concentrations et de température bien définies : pour chacun de ces paliers, les équilibres de solubilité du sel(+) et du sel(-) sont déterminés.

Au final, les constantes de solubilité du sel(+) et du sel(-) ainsi déterminées, sont modélisées : l'estimation de la teneur en énantiomère cible dans la phase cristallisée et du rendement en énantiomère cristallisé est alors possible (pour des conditions de concentrations comprises dans les limites de celles utilisées pour la détermination expérimentale).

Les cristaux obtenus par refroidissement en réacteur fermé ont une forme d'aiguille. La filtration de ces aiguilles est laborieuse : un lot industriel requiert 48 heures de filtration à 5°C. Il serait certainement plus aisé de filtrer ces aiguilles à une température plus élevée, par exemple 25°C ou 45°C, car la viscosité des eaux-mères sera diminuée. Cependant la contrepartie majeure est que le taux de conversion du R-apentrile en sel(+) sera alors réduit. Cependant, sur la base des données de solubilité du sel(+) et du sel(-), il est possible d'estimer la concentration initiale en R-acétyl(L)valine qui permet de maximiser le taux de conversion du R-apentrile à une température donnée (en veillant à ce que la teneur en S-apentrile dans la phase cristallisée ne dépasse pas 1 %). Des balayages autour de la valeur estimée de cette concentration initiale en R-acétyl(L)valine sont alors réalisés pour des températures d'arrêt de la cristallisation de 25°C et 45°C. Le taux de conversion en R-apentrile est ainsi maintenu à environ 74 % - 76 % et la durée de filtration est effectivement réduite d'un facteur 2 à 25°C et d'un facteur 6 à 45°C. En plus d'une réduction de la viscosité du solvant, il est observé que l'arrêt de la cristallisation à une température élevée résulte en des cristaux plus larges. La réduction de la durée de filtration est donc aussi la conséquence d'une amélioration de la distribution de taille des cristaux. L'impact du profil de refroidissement sur les distributions de taille des cristaux est alors étudié pour des cristallisations arrêtées à 25°C.

En plus des profils de refroidissement linéaires avec paliers appliqués jusqu'alors, trois autres types de profils sont testés : un profil dit naturel (qui correspond à un refroidissement par relaxation), un profil complètement linéaire (sans paliers) et un profil dit contrôlé. Ce dernier profil, établi à partir d'un bilan de population simple, doit favoriser la croissance des cristaux en maintenant la sursaturation à une valeur proche de zéro. Ces profils sont appliqués à des cristallisations en réacteur fermé pour deux durées : une de 4,5 heures et une de 24 heures. Les suivi de filtration expérimentaux confirment que le profil contrôlé

d'une durée de 24 heures permet une réduction importante de la résistance spécifique des cristaux par rapport à un profil naturel (d'environ 92 %). Ces durées de filtration fournissent des résistances spécifiques concordantes. Les distributions de taille en nombre de la longueur et de la largeur des cristaux déterminées par granulométrie par analyse d'image en voie liquide sont corrélées aux résistances spécifiques. Il semble que les augmentations conjointes de la longueur et de la largeur soient la cause de la réduction de la résistance spécifique : lorsque le facteur d'élongation vaut environ 7,6, une longueur d'environ 69 µm conduit à la plus faible résistance spécifique (2.10^4 m/kg), tandis qu'une longueur de 30 µm résulte en une résistance spécifique 3 fois plus élevée. Il est supposé qu'un profil de refroidissement contrôlé permet de favoriser la croissance des cristaux en largeur. En augmentant en largeur, les cristaux deviennent alors plus robustes : la brisure par cisaillement hydrodynamique est alors réduite, ce qui permet la croissance en longueur. A contrario, les profils de refroidissement naturel et linéaires mènent à des cristaux moins larges : plus fragiles, ces cristaux sont réduits en longueur.

Le passage à un mode de cristallisation continu est ensuite envisagé. Les conditions opératoires optimales du réacteur fermé à 25°C sont transposées à un réacteur continu à 25°C : une solution réactive maintenue à 70°C est continûment injectée dans le réacteur qui contient la suspension cristallisée. Le volume réactionnel du réacteur est maintenu à une valeur constante afin de garantir un temps de passage d'environ 4,5 heures (par des vidanges périodiques d'un volume de suspension). La phase ainsi cristallisée contient seulement 93,4 % de R-apentrile (pour une teneur obtenue en réacteur fermé de 99 %), et le taux de conversion n'est de que 70 % (contre 76 % en réacteur fermé). Cette baisse de pureté optique est imputable à la forte sursaturation qui règne au niveau du point d'injection de la solution réactive. Afin de réduire cette sursaturation, il est estimé que l'injection de solutions de réactifs séparées peut être une solution.

Des conditions opératoires à injection de solutions de réactifs séparées sont alors testées pour plusieurs valeurs du temps de passage afin d'en caractériser l'effet sur la pureté optique et le taux de conversion du R-apentrile. Sur la base des résultats expérimentaux, il est alors estimé qu'un temps de passage d'au moins 10 heures serait nécessaire pour atteindre une teneur en R-apentrile dans le sel de plus de 99 %. La concentration en R-

acétyl(L)valine est alors diminuée de 1,34 mol/kg de solvant à 0,91 mol/kg de solvant afin de réduire la sursaturation en conservant le débit d'apentrile racémique traité. La caractérisation de l'impact du temps de passage montre qu'une pureté optique de 99 % est atteinte pour des temps de passages supérieurs ou égaux à 2,5 heures. Le taux de conversion du R-apentrile vaut alors au moins 54 %, et peut atteindre 64 % pour un temps de passage de 4,5 heures. Bien que la pureté optique soit satisfaisante, le taux de conversion reste inférieur à celui obtenu pour un réacteur fermé optimal. Le fractionnement du flux de R-acétyl(L)valine est finalement envisagé en mettant en œuvre la cristallisation sur deux réacteurs continu en série.

Poursuivant dans l'idée de réduire la sursaturation générée au point d'injection de la solution de R-acétyl(L)valine, le flux de matière de R-acétyl(L)valine est fractionné en deux : environ 86 % sont injectés dans un premier réacteur continu, dans lequel 100 % du flux de matière d'apentrile racémique sont aussi injectés ; les 14 % restant sont ajoutés dans un second réacteur, lequel est alimenté par la suspension sortant du premier réacteur. Des conditions opératoires équivalentes à celles du réacteur continu à injections séparées pour une concentration en R-acéty(L)valine de 1,34 moles/kg de solvant sont mises en œuvres : la pureté optique est alors presque satisfaisante (environ 99 %) et le taux de conversion est acceptable (71 %). Une légère augmentation des temps de passage dans les deux réacteurs permettra certainement d'atteindre le taux de conversion maximal (77 %).

Finalement, des conditions opératoires déterminées en utilisant les données de solubilités incluses dans de simples bilans matières sur deux réacteurs disposés en série suggèrent qu'une augmentation du taux de conversion est possible tout en maintenant le temps de passage à 4,5 heures. Reposant sur le fait que la solubilité du sel(+) diminue lorsque la concentration en S-apentrile diminue, ces conditions opératoires pourraient mener à un taux de conversion de 85 %, pour une pureté optique de 99 %. Malheureusement, bien que la pureté expérimentale soit effectivement de 99 %, le taux de conversion expérimental ne vaut que 65 %.

La résolution optique du R-apentrile par cristallisation du sel diastéréoisomère formé avec la R-acétyl(L)valine a donc bien été transposée d'un réacteur fermé à un réacteur continu. Les performances de ce réacteur continu ont été caractérisées. Les conditions opératoires

ont été optimisées. Afin d'atteindre la valeur cible de la teneur en R-apentrile dans la phase cristallisée et le taux de conversion maximal du R-apentrile en sel(+), deux configurations de deux réacteurs en série ont été testés : des conditions opératoires satisfaisantes existent. Bien que la filtrabilité des cristaux obtenus soit inférieure aux cristaux préparés en réacteur fermé, il est attendu qu'une filtration continue permette de filtrer continûment et efficacement le flux de solide cristallisé.

NOMENCLATURE

A	coefficient pré-exponentiel de la loi de variation exponentielle de la solubilité en fonction de la température (mol/kg de solvant)
AC_R	énantiomère R de la molécule Acétyl(L)valine
AR	agent de résolution
AP	molécule Apentrile
AP_R	énantiomère R de la molécule Apentrile
AP_S	énantiomère S de la molécule Apentrile
AR	agent de résolution
B	coefficient exponentiel de la loi de variation exponentielle de la solubilité en fonction de la température ($°C^{-1}$)
C_0	valeur initiale de la concentration en phase liquide du composé qui cristallise (g/ L de suspension)
C_e	valeur de la solubilité du composé qui cristallise (g/L de suspension)
F_i	flux massique de matière du composé i (g/min)
G	vitesse de croissance linéaire (m/s)
I	indice de corrélation
$(K_s^p)_{app}$	constante de solubilité apparente du sel(+) (sel positif) ((mol/kg de solvant)^2)
$(K_s^n)_{app}$	constante de solubilité apparente du sel(-) (sel négatif) ((mol/kg de solvant)^2)
$(K_a^i)_{app}$	constante d'acidité apparente du composé i (mol/kg de solvant)
$(K_d^i)_{app}$	constante de dissociation apparente du composé i (mol/kg de solvant)

L	taille caractéristique des cristaux (m)
L_e	taille caractéristique des cristaux de semence (m)
$Largeur_{1,0}$	largeur moyenne en nombre (m)
$Longueur_{1,0}$	longueur moyenne en nombre (m)
m_k	moment d'ordre k de la distribution de taille en nombre
$m_{k,0}$	valeur initiale du moment d'ordre k de la distribution de taille en nombre
M_c	masse molaire des cristaux (kg/mol)
m_e	masse de cristaux de semence (g/L de suspension)
MO	Molécule organique
n_e	nombre de cristaux de semence (particules/m^3)
PC(+)	produit de concentration du sel(+), i.e. produit de la concentration en R-apentrile par la concentration en R-acétyl(L)valine ((mol/kg de solvant)^2)
PC(-)	produit de concentration du sel(-), i.e. produit de la concentration en S-apentrile par la concentration en R-acétyl(L)valine ((mol/kg de solvant)^2)
PO	pureté optique du sel, i.e. teneur en R-apentrile (%)
$Q^i_{entrée}$	débit d'entrée dans le réacteur continu de la solution du composé i (mL/min)
r_0	rapport de la concentration initiale en R-acéytl(L)valine sur la concentration initiale en R-apentrile
R_S	résistance spécifique du support de filtration (m^{-1})
Sel(+)	sel obtenu par association du R-apentrile et de la R-acétyl(L)valine
Sel(-)	sel obtenu par association du S-apentrile et de la R-acétyl(L)valine

t	temps (secondes)
T_{MR}	température de la masse réactionnelle, i.e. de la suspension de cristaux (°C)
T	température (°C)
x_{mel}	degré de mélange (-)
$[i]_0$	concentration initiale en composé i, après dispersion et avant cristallisation (mol/kg de solvant)
x_i	fraction molaire en composé i dans un mélange
V	volume occupé par la suspension de cristaux dans un réacteur (mL)
$V_{filtrat}$	volume de filtrat récupéré au bout du temps t (m^3)
W	masse de gâteau de filtration par unité de volume (kg/m^3)
X_{APr}	taux de conversion du R-apentrile en sel(+) (%)
Ψ	distribution de taille en nombre (particules/m)
Φv	facteur de forme volumique des cristaux
ρ_c	masse volumique des cristaux (kg/m^3)
τ	temps de passage (heures)
Δp	différence entre la pression au-dessus du gâteau de filtration et la pression au-dessous du gâteau de filtration (grandeur positive) (Pa)
α	résistance spécifique du gâteau de filtration (m/kg)
η	viscosité des eaux-mères (Pa.s)
μ	moment dipolaire (Debye)

Ω	surface de filtration (m^2)
γ_i	coefficient d'activité du composé i

INTRODUCTION

La chiralité est une propriété chimique d'une importance capitale pour la vie : les protéïnes sont essentiellement constitués d'acides aminés dans leur configuration L (**Lorenz et al., 2006**). De nombreux processus chimiques font appel à des molécules sous une forme énantiomérique bien spécifique. Par rapport à l'utilisation d'une molécule sous forme d'un mélange racémique, cette stéréospécificité des réactions chimiques ayant lieu au sein des organismes vivants résulte en une efficacité accrue et en l'absence d'effets secondaires indésirables suite à l'utilisation d'un principe actif sous une forme énantiomérique donnée pure. Par exemple, l'énantiomère lévogyre d'une molécule appelée thalidomide possède des vertus thérapeutiques (contre la nausée), alors que l'énantiomère dextrogyre possède de graves effets tératogènes (**Rossignol, 2007**).

La situation du marché pharmaceutique reflète cette caractéristique fondamentale : parmi les dix principes actifs réalisant les plus grands chiffres d'affaires mondiaux, six sont des énantiomères purs (**Stinson, 2001**). De plus, le nombre de molécules utilisées pour la synthèse de principes actifs sous forme énantiomériquement pures représente 70% du nombre total de molécules utilisées (**Carey et al., 2006**). La principale voie d'isolation d'énantiomères purs est la cristallisation d'un sel diastéréoisomèrique formé par l'association préférentielle d'un énantiomère avec l'énantiomère d'une autre molécule. Cette méthode de résolution optique représente plus de la moitié des méthodes mises en œuvres dans l'industrie pharmaceutique (**Sakai et al., 2004**).

L'énantiomère R d'un molécule d'intérêt pharmaceutique, une base appelée apentrile, est cristallisé sous la forme d'un sel de R-acéty(L)valine par refroidissement à partir d'une solution du mélange racémique de la base et de l'acide R-acétyl(L)valine. Une étude de faisabilité a permis d'identifier la nature du solvant et les concentrations en mélange racémique et en agent de résolution qui conduisent à des cristaux d'une teneur en R-acétyl(L)valine de R-apentrile supérieure à 99 %. Cette pureté est atteinte en effectuant une cristallisation par refroidissement de 70°C à 5°C selon un profil linéaire de 12°C/heure, dans un réacteur fermé. Les cristaux isolés à 5°C ont une forme d'aiguilles fines et longues

dont la filtration est laborieuse : il faut plus de 48 heures pour filtrer un lot industriel de 50 kilogrammes dispersés dans 500 litres de solvant. En dépit d'une pureté satisfaisante, la mise en œuvre industrielle ne sera pas possible en raison d'une durée de filtration trop grande. L'optimisation de cette résolution optique par cristallisation d'un sel diastéréoisomère est alors envisagée afin d'en faciliter la mise en œuvre.

La première étape du travail d'optimisation consiste en la détermination des solubilités des deux sels pouvant cristalliser. La stoechiométrie initiale de la solution réactionnelle est caractérisée par le rapport entre la concentration en agent de résolution et la concentration en énantiomère cible (R-apentrile). Des cristallisations par refroidissement en réacteur fermé servent à identifier les valeurs de ce rapport pour lesquelles seulement le R-apentrile cristallise sous forme d'un sel pur. Après avoir défini les conditions de concentrations favorables à l'obtention d'un sel pur, la durée de filtration des cristaux sera réduite en augmentant la température de fin de cristallisation à une valeur raisonnable. Après avoir identifié cette valeur, une meilleure filtrabilité sera obtenue en modifiant le profil de température imposé à la suspension au cours de son refroidissement. Suite à la sélection de conditions opératoires optimales en réacteur fermé, la cristallisation sera transposée à un mode de fonctionnement continu. Mise en œuvre dans un réacteur ouvert, le mode d'injection des réactifs, les concentrations des solutions de réactifs et le temps de passage seront ajustés afin d'atteindre des performances équivalentes à celles obtenus en réacteur fermé. Des configurations de deux réacteurs continus en cascade seront finalement testées afin d'évaluer la faisabilité d'un contrôle de la distribution de taille des cristaux.

CHAPITRE 1 :

RESOLUTION OPTIQUE PAR CRISTALLISATION D'UN SEL DIASTEREOISOMERIQUE

Table des matières

Chapitre 1 : **1**
Résolution optique par cristallisation d'un sel diastereoisomerique **1**
1. La chiralité et les principes actifs pharmaceutiques **1**
1.1. Découverte historique 1
1.2. Quelques données économiques 2
1.3. Les voies d'obtention d'énantiomères purs 4
1.4. Choix d'une méthode de résolution optique d'un mélange racémique 4
2. Résolution optique par cristallisation d'un sel diastéréoisomérique **6**
2.1. Principe de la séparation 6
2.2. Choix des conditions opératoires 7
2.3. Mise en œuvre par les diagrammes de phases de solubilité 8
2.4. Précautions de mise en œuvre 11
3. Changement du facies **13**
4. Contrôle de la taille **16**
4.1. Configuration matérielle du réacteur 16
4.2. Ensemencement et profil de sursaturation 21
5. Impact du régime de fonctionnement du reacteur de cristallisation/précipitation 24
5.1. Quelques exemples 24
5.2. Importance du mélange des réactifs en phase liquide 25
6. conclusion **29**
Liste des tableaux **31**
Liste des figures **31**

CHAPITRE 1 :

RESOLUTION OPTIQUE PAR CRISTALLISATION D'UN SEL DIASTEREOISOMERIQUE

1. LA CHIRALITE ET LES PRINCIPES ACTIFS PHARMACEUTIQUES

1.1. Découverte historique

Le scientifique français Louis Pasteur travailla durant ses premières années en tant que chimiste sur un problème irrésolu de son temps : certaines molécules mises en solution ont le pouvoir de dévier le plan de polarisation d'un faisceau de lumière incident. C'est notamment le cas de l'acide tartrique, auquel Pasteur consacra ses premières années de recherche. Cette propriété semblait d'autant plus troublante que les molécules d'acide tartrique obtenues par extraction à partir de la lie formée lors de la vinification du raisin possèdent ce pouvoir, alors que l'acide tartrique obtenu par synthèse chimique ne présente pas cette capacité de déviation de la lumière polarisée (wikipédia : http://fr.wikipedia.org/wiki/Louis_Pasteur).

En 1849, Pasteur cristallisa l'acide tartrique de synthèse sous la forme d'un sel : le tartrate de sodium et d'ammonium. En examinant les cristaux obtenus au microscope optique, Pasteur identifia deux types de cristaux, présents en quantités égales et parfaitement mélangés (figure 1). De forme apparemment identique, une moitié des cristaux est en fait l'image dans un miroir de l'autre moitié des cristaux. Sur la base de cet unique critère, Pasteur sépara alors les deux types de cristaux. Dissous dans des solutions séparées, un type de molécule dévia la lumière dans le sens positif, tandis que l'autre type de molécule la dévia dans le sens négatif. Pasteur avait ainsi isolé les isomères optiques (+) et (-) de l'acide tartrique.

Cette découverte donna naissance à la stéréochimie, définie par le chimiste néerlandais Van't Hoff : il introduisit la notion de carbone asymétrique, ce qui contribua à l'essor de la chimie moderne.

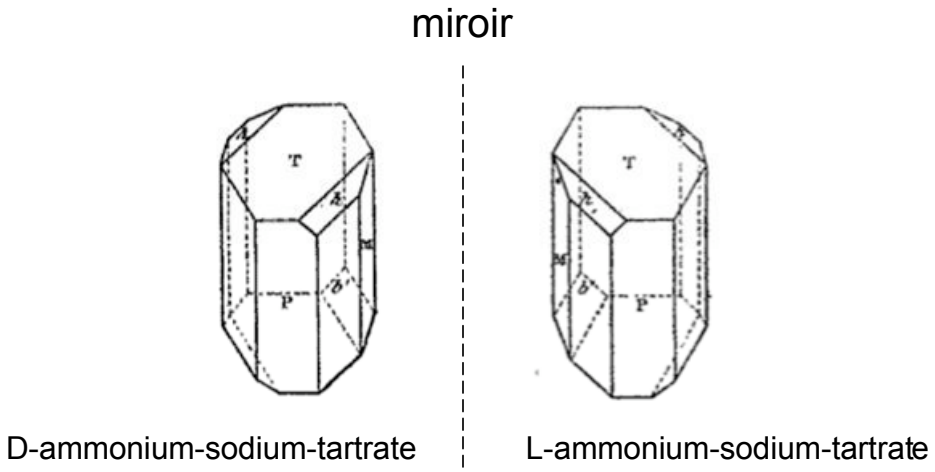


Figure 1 : représentation schématique des cristaux de tartrate de sodium et d'ammonium observés par Pasteur (http://fr.wikipedia.org/wiki/Louis_Pasteur)

1.2. Quelques données économiques

De nombreuses molécules ont la particularité de contenir des centres asymétriques qui leur confèrent la propriété de chiralité. Ces molécules ont alors deux configurations spatiales possibles, images l'une de l'autre dans un miroir. La chiralité est très répandue au sein de la nature : de nombreux mécanismes réactionnels mettent spécifiquement en jeu l'un des énantiomères d'une molécule. Les molécules du vivant sont essentiellement composés d'acides aminés dans leur configuration (L) (Lorenz et al. 2006). Les principes actifs pharmaceutiques sont souvent des molécules chirales, dont le mélange de quantités équimolaires d'énantiomères (mélange racémique) peut présenter des propriétés thérapeutiques. Des effets bien spécifiques sont toutefois souvent imputables à chacun des énantiomères.

Le montant des ventes de principes actifs sous forme d'énantiomères purs a connu une croissance régulière d'au moins 20 % par an entre 1991 et 1999 (figure 2). Ces ventes devraient atteindre 175 milliards de dollars en 2005. Cela représentera alors environ 48 %

du montant total des ventes de médicaments (Stinson, 2001) alors que cette proportion était de 32 % en 1999 (Maureen Rouhi, 2003). Parmi les dix principes actifs réalisant les plus gros chiffres d'affaires au niveau mondial, neuf sont des molécules chirales. Six de ces molécules sont utilisées sous une forme énantiomérique pure (tableau 1).

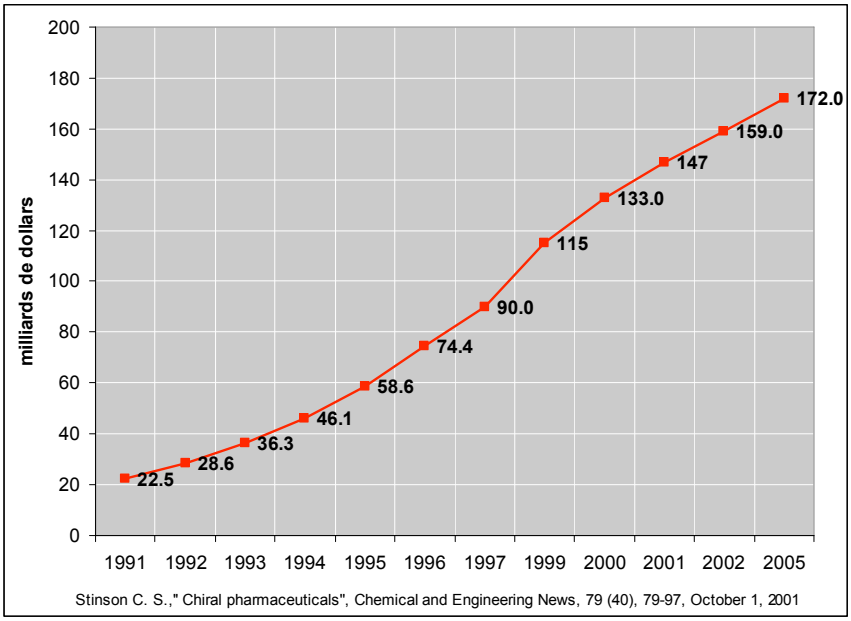


Figure 2 : évolution des ventes annuelles de principes actifs constitués d'énantiomère pur (Stinson, 2001)

Nom commercial	Ventes mondiales en 2003 (milliards de dollars)	Principe actif	Forme du principe actif
Lipitor	10,3	Atorvastatin	énantiomère pur
Zocor	6,1	Simvastatin	énantiomère pur
Zyprexa	4,8	Olanzapine	achirale
Norvasc	4,5	Amlodipine	mélange racémique
Procrit	4,0	Epoetin a	protéine
Prevacid	4,0	Lansoprazole	mélange racémique
Nexium	3,8	Esomeprazole	énantiomère pur
Plavix	3,7	Clopidogrel	énantiomère pur
Advair	3,7	Salmeterol	mélange racémique
-	3,5	Fluticasone	énantiomère pur
Zoloft	3,4	Sertraline	énantiomère pur

Tableau 1 : classement des 10 médicaments réalisant le plus gros montant de ventes (Thayer, 2005)

1.3. Les voies d'obtention d'énantiomères purs

Lorenz et al., 2006 ont fourni un état de la situation actuelle en ce qui concerne l'ensemble des voies d'obtention d'énantiomères purs.

Dans un premier temps, il est envisagé d'obtenir un énantiomère d'une molécule par une voie directe. Une réaction chimique particulière (asymétrique ou enzymatique) peut fournir un seul énantiomère parmi les deux possibles, au prix d'un certain temps et coût de développement. Cependant, dans la plupart des cas, la voie de synthèse conduit à un mélange racémique contenant des quantités équimolaires des deux énantiomères. Il convient alors de séparer les énantiomères : on parle de résolution optique.

Cette technique de séparation est une opération difficile, considérant le fait que les deux énantiomères en présence ont des propriétés physico-chimiques identiques vis-à-vis des molécules achirales, ce qui limite l'utilisation de techniques de purification classiques (distillation, extraction liquide-liquide) à quelques cas d'études de laboratoire ne permettant pas d'envisager une mise en œuvre industrielle (Kozma, 2002).

Deux voies de résolution optique sont utilisées industriellement : la cristallisation (préférentielle ou par formation de sels de diastéréoisomères ou diastéréoisomériques) et une technologie plus récente de chromatographie préparative chirale (Ludemann-Hombourger et al., 2002). Ces deux techniques permettent de séparer les énantiomères à un niveau de pureté satisfaisant (par exemple 95 %). Les quantités d'énantiomère non visé obtenues peuvent idéalement subir une réaction chimique afin d'en obtenir un mélange racémique. Une nouvelle résolution optique est alors possible, ce qui permet d'augmenter le rendement global en énantiomère désiré et de réduire le coût de production.

1.4. Choix d'une méthode de résolution optique d'un mélange racémique

Lors du recours à la cristallisation pour la résolution optique, deux cas sont envisageables selon le comportement thermodynamique d'un mélange racémique lors de sa cristallisation. Dans environ 10 % des cas recensés (Jacques et Collet. 1994), le mélange racémique cristallise sous la forme d'un conglomérat. Ce solide est constitué de cristaux des

énantiomères purs mélangés en quantité équimolaire pour une température T inférieure à la température de formation de l'eutectique T_E (figure 3).

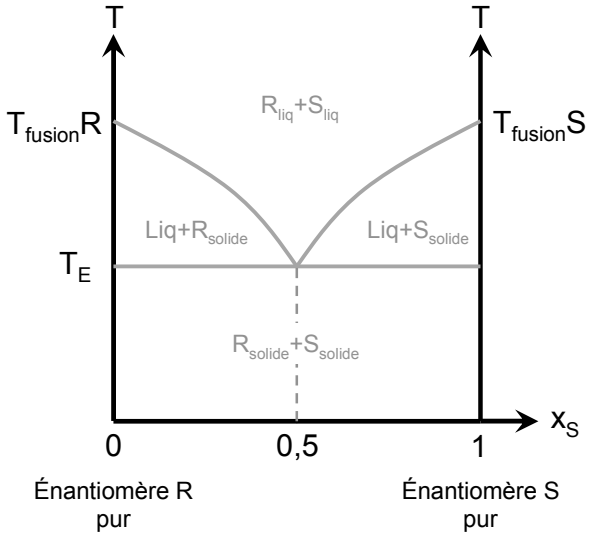


Figure 3 : diagramme de phase (dit de fusion) d'un mélange racémique cristallisant en conglomérat

Une séparation des énantiomères par la méthode dite de « dédoublement par entraînement » peut être envisagée pour le cas d'un conglomérat (Jacques et Collet, 1994 ; Ndzié et al., 1997). Lors de l'existence de polymorphisme (Courvoisier et al., 2003), une version modifiée de la technique de dédoublement par entraînement est toujours possible. Enfin, la séparation peut aussi être faite sur la base d'éventuelles différences de morphologie ou de distribution de taille de particules du fait de la présence d'un additif (Doki et al., 2004).

Dans plus de 90 % des cas, les mélanges racémiques cristallisent sous la forme de composés racémiques. Ce type de solide est constitué de quantités équimolaires d'énantiomères, intégrés au sein d'une même maille cristalline (figure 4) pour une température T inférieure à la température eutectique T_E. Aucune résolution optique directe n'est alors possible. Un enrichissement en un énantiomère est cependant possible par une cristallisation préférentielle à partir d'un mélange racémique partiellement résolu (i.e partiellement enrichi en l'énantiomère désiré).

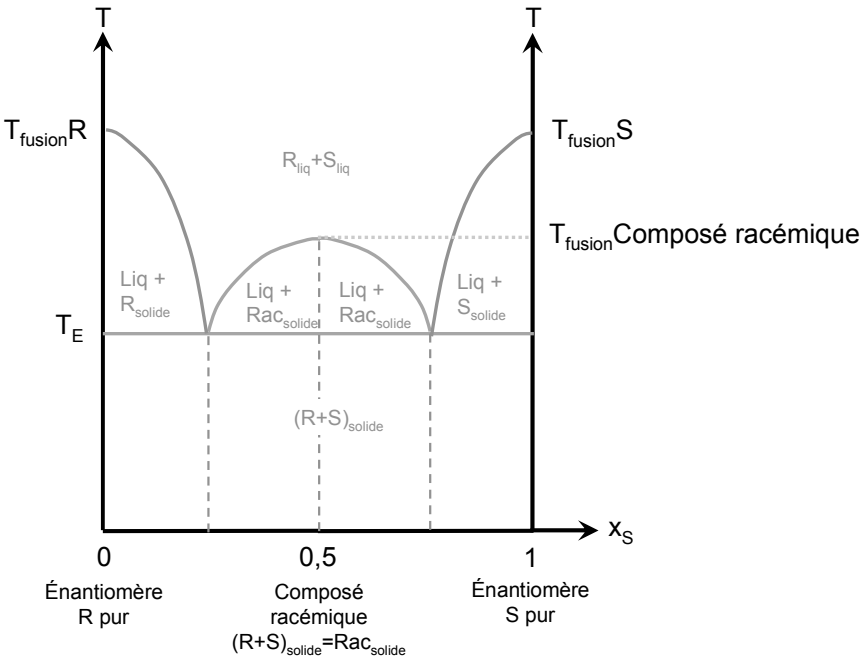


Figure 4 : diagramme de phase (dit de fusion) d'un mélange racémique cristallisant en composé racémique

Une technique de résolution optique comme la chromatographie chirale préparative peut être utilisée pour isoler une certaine quantité d'énantiomère, qui servira à enrichir un mélange racémique. Puis une cristallisation préférentielle permettra de poursuivre l'isolation de l'énantiomère. Selon un principe semblable, la chromatographie chirale préparative est alors couplée à la cristallisation préférentielle (Lorenz et al., 2001 ; Amanullah et Mazotti, 2006) : l'enrichissement partiel en un énantiomère peut être mené au-delà de l'eutectique par chromatographie, puis une cristallisation préférentielle sur ce mélange permet finalement d'obtenir l'énantiomère pur.

2. RESOLUTION OPTIQUE PAR CRISTALLISATION D'UN SEL DIASTEREOISOMERIQUE

2.1. Principe de la séparation

Plus de la moitié des composés chiraux de l'industrie pharmaceutique sont produits par formation et cristallisation de sels diastéréoisomères (Sakai et al., 2004). Ces sels sont généralement formés par l'association entre un énantiomère et une molécule chirale

énantiomériquement pure, appelée agent de résolution, via une réaction acide-base. Les sels sont alors des diastéréoisomères : ils ne sont ni image l'un de l'autre dans un miroir, ni superposables. Alors que les énantiomères possèdent les mêmes propriétés physico-chimiques dans des solvants achiraux, les sels formés peuvent présenter des différences, notamment de solubilité : leur séparation par cristallisation sélective est donc possible (Jacques et Collet, 1994 ; Kozma, 2002**)** (figure 5).

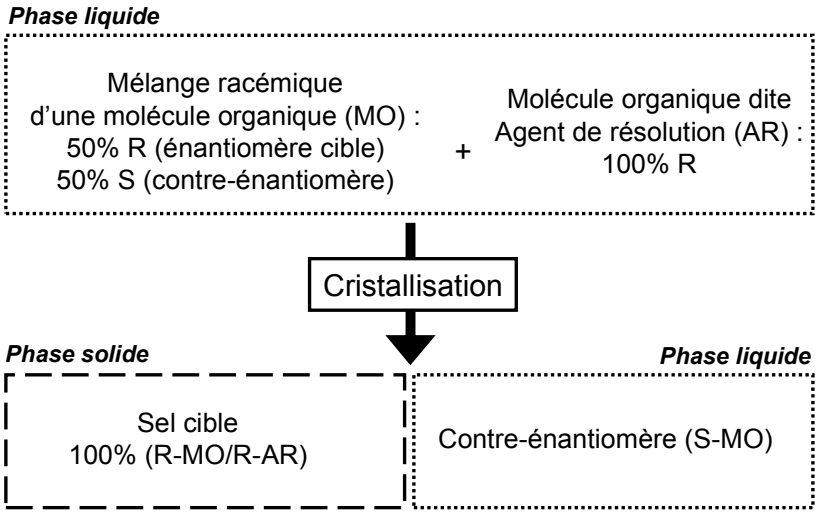


Figure 5 : principe d'une résolution par cristallisation d'un sel diastéréoisomérique dans le cas d'une énantiomérie à un seul carbone asymétrique

Le sel diastéréoisomérique de l'énantiomère visé est cristallisé, puis isolé par filtration et lavage. L'énantiomère pur est ensuite récupéré grâce à une réaction chimique, permettant de briser la liaison constitutive du diastéréoisomère, suivie d'une séparation physique (par exemple, une extraction liquide-liquide) de l'énantiomère et de l'agent de résolution. L'agent de résolution peut ensuite éventuellement être recyclé.

2.2. Choix des conditions opératoires

Un grand nombre d'agents de résolution sont des molécules chirales acides ou basiques issues de produits naturels : l'ensemble de ces molécules trouvées dans la nature constitue le « pool chiral » (Maureen Rouhi, 2003). Disponibles en quantité suffisante pour des productions industrielles, ce sont ces agents de résolution qui doivent être testés en premier

lors de l'étude de faisabilité d'une résolution optique par cristallisation d'un sel diastéréoisomérique.

La cristallisation d'un sel contenant seulement l'énantiomère visé nécessite de trouver un couple agent de résolution – solvant adéquat. Un agent de résolution pourra mener à une résolution efficace dans un solvant donné. Dans un autre solvant, ce même agent de résolution conduira à un sel avec un rendement ou une pureté différente (Sakai et al., 2004).

De plus, pour un couple agent de résolution – solvant donné, l'excès d'agent de résolution par rapport à la quantité d'énantiomère cible à récupérer influence aussi la pureté diastéréoisomérique du sel cristallisé et le rendement de cristallisation (Borghese et al., 2004**).** Un défaut ou un excès d'agent de résolution peuvent être nécessaires pour atteindre une bonne pureté diastéréoisomérique selon la nature de l'agent de résolution et la nature du solvant.

Il est donc nécessaire de pratiquer un criblage des conditions de résolution possibles (nature et stœchiométrie de l'agent de résolution ; nature et composition du solvant ; concentration en réactifs) afin de trouver les conditions optimales au regard des contraintes imposées (pureté, rendement, toxicité du solvant,…).

Suite à la sélection d'un ensemble de conditions opératoires intéressantes, une caractérisation des équilibres de solubilité mis en jeu permet un ajustement optimal des concentrations en réactifs et des conditions de température, pour une meilleure mise en œuvre de la résolution.

2.3. Mise en œuvre par les diagrammes de phases de solubilité

Les diagrammes de phase, dits de fusion, présentés précédemment permettent de décrire les états d'un mélange d'énantiomères en fonction de la température et de la teneur en l'un des énantiomères. Pour une mise en œuvre industrielle, un tiers corps est utilisé : le solvant. Les états de ce système ternaire peuvent être décrits à l'aide d'un diagramme de phases ternaire, dit diagramme de solubilités.

La construction d'un tel diagramme est illustrée sur la figure 6, dans le cas d'un mélange d'énantiomères formant un conglomérat. Le diagramme de phase de fusion du mélange d'énantiomères R (point A) et S (point B) est représenté dans le plan (ABT_BT_A). Le diagramme de solubilité de l'énantiomère S dans le solvant S est représenté dans le plan BST_ST_B, de même que le diagramme de solubilité de l'énantiomère R dans le solvant S, identique à celui de l'énantiomère S, est dans le plan AST_ST_A. Collés deux à deux par leurs côtés, ces diagrammes constituent un tube à base triangulaire équilatérale, dont la hauteur correspond à la température. Les courbes des diagrammes ainsi disposés sont liées entre elles par une surface qui définit l'équilibre entre les trois constituants du système.

L'intersection de la surface d'équilibre avec un triangle équilatéral plan à une hauteur correspondant à la température T donne le diagramme de solubilité du système ternaire à cette température (trais en pointillés gras).

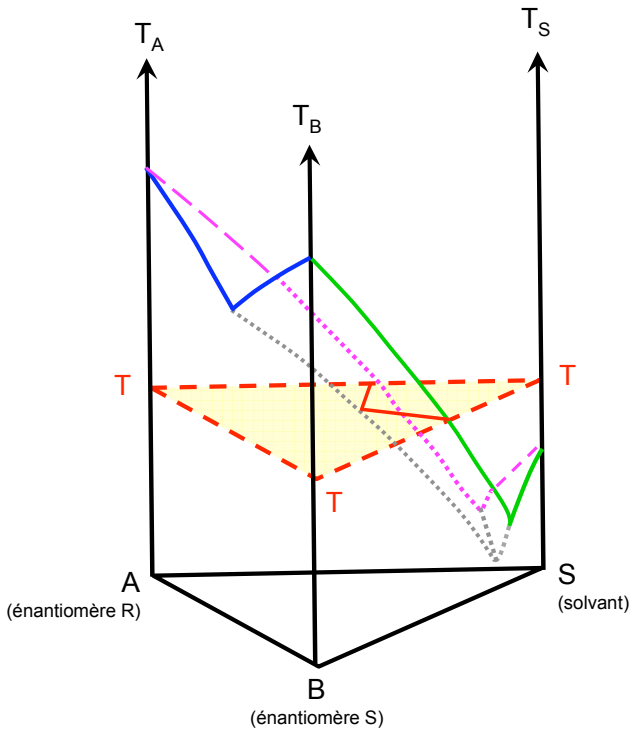


Figure 6 : principe de construction d'un diagramme de solubilité d'un mélange ternaire Solvant S + énantiomère R + énantiomère S (d'après Jacques et Collet, 1994)

Pour un système ternaire constitué :

- Du solvant noté S,
- Du sel R-MO/R-AR, appelé sel(+),
- Du sel S-MO/R-AR, appelé sel(-),

favorable à l'obtention d'un énantiomère sous la forme de son sel(+), le diagramme de phase ternaire à une température donnée présente un point eutectique E décalé du côté du sel le plus soluble (sel(-), de l'énantiomère de configuration opposée, sur la figure 7). Le domaine sel(+)-E-M permet la cristallisation d'une phase solide théoriquement pure, composée du seul sel(+) : c'est le domaine dans lequel la résolution optique peut être menée. Les limites de ce domaine varient en fonction de la température.

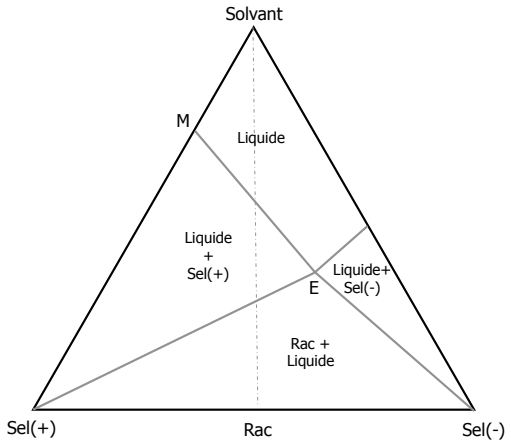


Figure 7 : diagramme de phase ternaire (ou diagramme de phase de solubilité) d'un système de sels diastéréoisomériques dans un solvant à une température T (Jacques et Collet, 1994)

Considérons la figure 8, sur laquelle sont représentées les limites du diagramme de phase ternaire pour trois températures, par ordre décroissant T_1, T_2 et T_3. Le point représentatif de la composition d'une solution initiale de composition racémique se trouve sur la hauteur passant par le sommet du Solvant. A la température T_1, la solution est juste saturée en sel A : son point représentatif O se trouve sur le segment E_1M_1 représentant la solubilité du sel A. Cette solution est refroidie à une température inférieure T_2. Une phase solide uniquement constituée du sel A pur se forme. La composition de la phase liquide en

équilibre avec cette phase solide est représentée par le point P (situé sur le segment E_2M_2). En poursuivant le refroidissement, la phase liquide s'appauvrit en sel A : la composition de la phase liquide se déplace vers le point Q. La température de fin de cristallisation est choisie telle que le point Q coïncide avec le point eutectique E_3 : le rendement en sel A cristallisé pur est alors maximal.

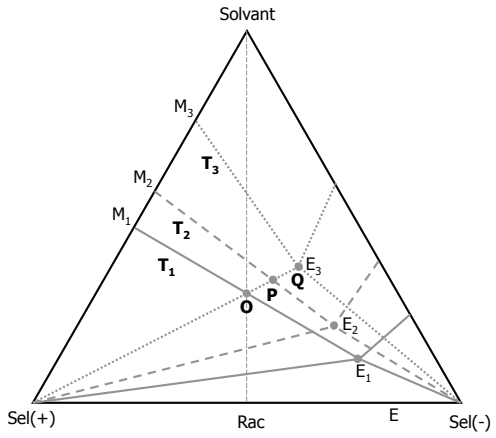


Figure 8 : diagrammes de phase ternaires à différentes températures, pour un système de sels diastéréoisomériques dans un solvant

Des cas plus complexes peuvent survenir : solution solide partielle, solvatation des sels et formation d'un sel double, polymorphisme,… parmi lesquels des cas favorables à une résolution existent (Marchand et al., 2004).

2.4. Précautions de mise en œuvre

Yokota et al., 1998 rapportent une diminution de la pureté diastéréoisomérique lors de la résolution de la (DL)méthionine en cas de mauvaise agitation du mélange réactionnel. Une légère solubilisation des cristaux conduit à la formation de « cratères » en surface des cristaux (figure 9). Ces aspérités ont été identifiées comme le résultat de la solubilisation de blocs de solide constitués du sel non visé. Il semblerait qu'une mauvaise agitation du milieu réactionnel induise des gradients de concentration en énantiomère importants au niveau de la surface de la phase solide en formation. Ces gradients conduisent alors à la diffusion d'une quantité accrue d'énantiomère non cible sur cette surface. L'intégration de cet énantiomère par cristallisation de son sel diastéréoisomérique est alors facilitée.

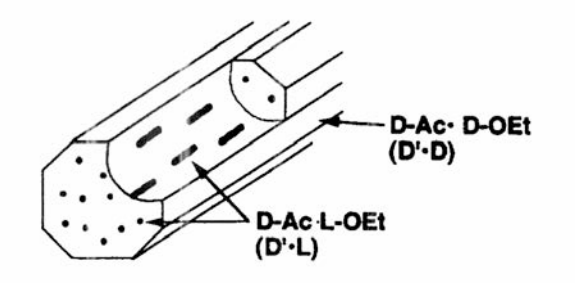


Figure 9 : pollution du sel cible (D'-D) par le contre-énantiomère (L-methionine)

Finalement, l'efficacité d'une résolution optique par cristallisation d'un sel diastéréoisomérique repose sur deux critères :

- Le premier est la sélection d'un couple agent de résolution – solvant adéquat et l'optimisation des concentrations opératoires. Une bonne connaissance des équilibres thermodynamiques de formation des sels dans le solvant choisi rassemble ces éléments en une « carte » de référence pour trouver « le bon chemin » de la résolution optique.

- Le second est une bonne conduite du procédé de résolution optique pour la formation de la phase solide par cristallisation. En particulier, les observations de Yokota et al., 1998 indiquent qu'un milieu réactionnel homogène est plus favorable à une résolution efficace.

Ces deux critères sont en fait étroitement liés. Par exemple, le criblage de la nature de l'agent de résolution et du solvant est effectué dans des petits flacons non agités (appelés puits) dans le cas de certains équipements de criblage haut-débit. Or il est très probable que l'absence d'agitation dans ces puits provoque une baisse de la pureté diastéréoisomérique ultérieurement déterminée. Le criblage risque donc de fournir des résultats biaisés qui pourraient conduire à éliminer un couple agent de résolution – solvant intéressant qui aurait eu certains avantages (coût, toxicité,…).

Obtenir un sel d'une pureté diastéréoisomérique satisfaisante nécessite donc aussi de maîtriser la cristallisation. De plus, la pureté diastéréoisomérique n'est pas le seul des objectifs à atteindre On recherche également: rendement de cristallisation, forme cristalline,

distribution de taille de cristaux, teneur résiduelle en solvant, masse volumique du solide, pureté chimique,…Ces objectifs constituent autant de critères de qualité de la phase solide que la cristallisation doit permettre de satisfaire. D'où la question : par quels moyens est-il possible de contrôler la formation des cristaux et d'atteindre ces critères de qualité ? Pour apporter quelques éléments de réponse, il faut d'abord avoir quelques connaissances des mécanismes de formation d'une phase solide par cristallisation, avant de comprendre comment la mise en oeuvre pratique d'un procédé influence la compétition entre ces mécanismes.

3. CHANGEMENT DU FACIES

Rauls et al., 2000 ont étudié les impacts séparés de la teneur en ions aluminium Al^{3+}, en fuchsine et en amaranth sur la morphologie et la taille des cristaux de sulfate d'ammonium obtenus par cristallisation continue. D'un aspect tabulaire sans ions Al^{3+}, la forme est de type « aiguille » pour des teneurs en ions Al^{3+} supérieures à 100 ppm (figure 10). Ce changement est le résultat d'une réduction de la vitesse de croissance plus prononcée pour au moins l'une des faces cristallines.

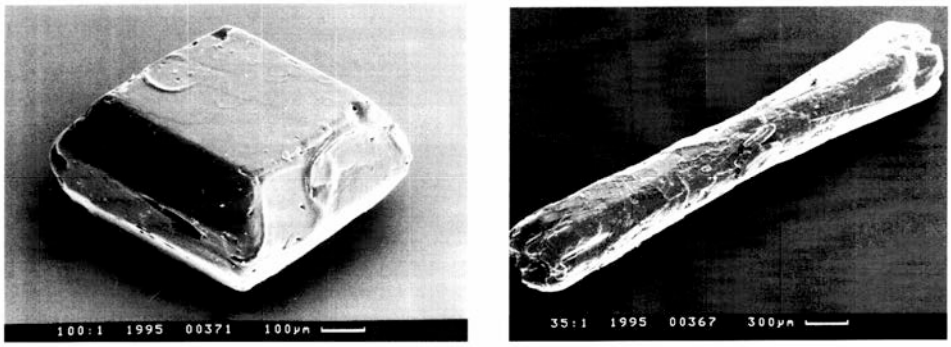


Figure 10 : photographies MEB de cristaux de sulfate d'ammonium obtenus à partir d'une solution pure (gauche) et en présence de 100 ppm d'ions aluminium Al^{3+} (droite) (Rauls et al., 2000)

Des observations similaires ont été faites par Puel et al., 2003 au cours de la cristallisation de l'hydroquinone selon un procédé semi-fermé en présence d'un additif non précisé pour des raisons de confidentialité. Les cristaux d'hydroquinone ont une forme d'aiguille.

L'additif a notamment provoqué une réduction de la vitesse de croissance dans le sens de la longueur. Des cristaux moins allongés et plus trapus ont alors été obtenus. De plus, la nucléation primaire et la nucléation secondaire ont sensiblement été réduites.

Des impuretés ou des additifs « faits sur mesure » peuvent donc changer le facies et la taille des cristaux dès que leur teneur dépasse quelques dizaines de ppm. Dès lors, une question mérite d'être soulevée : quels sont les effets de la teneur très élevée en contre-énantiomère (celui que l'on ne cherche pas à récupérer sous forme d'un sel) lors d'une résolution par cristallisation d'un sel diastéréoisomérique ? Au cours d'une telle résolution, l'énantiomère cible est en situation de former une phase solide par association avec un agent de résolution en présence d'une molécule d'une structure chimique quasiment identique : le contre-énantiomère, ce à une concentration égale à la concentration en énantiomère cible.

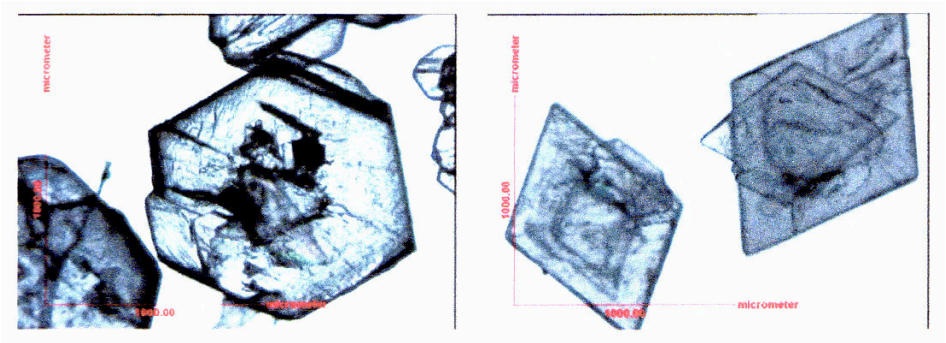


Figure 11 : morphologie des cristaux d'acide mandélique cristallisée dans l'eau sans contre-énantiomère (gauche) et avec le contre-énantiomère (droite) (Lorenz et al., 2006)

Lors d'une cristallisation préférentielle de l'acide (+)mandélique, Lorenz et al., 2006 ont observé un changement de morphologie induit par le contre-énantiomère. En l'absence de contre-énantiomère, des cristaux de forme hexagonale sont obtenus (figure 11). Tandis qu'en présence d'une quantité égale d'acide (-)mandélique, les cristaux d'acide (+)mandélique ont une morphologie de type rhombique. La structure cristalline est identique dans les deux cas.

Au regard de ces quelques exemples, il est tout a fait compréhensible que les cristaux de molécules organiques aient souvent des formes d'aiguilles ou de tablettes : les milieux réactionnels dont elles sont issues contiennent des teneurs suffisantes en impuretés pour

que les mécanismes de cristallisation en soient modifiés. En particulier, en s'adsorbant préférentiellement sur certaines faces de croissance, les impuretés bloquent ou ralentissent la vitesse de croissance de ces faces, ce qui conduit à une modification de la forme des cristaux.

Ces effets d'orientation de la morphologie des cristaux peuvent heureusement être volontairement utilisés pour obtenir une forme plus appropriée par l'ajout d'additifs « faits sur mesure » (Tomasko et Timko, 1999 ; Black et al ., 1986). Certains additifs permettent de ralentir la croissance d'une forme polymorphique (Sanot et al., 1997). Des ultrasons peuvent être appliqués au milieu en cours de cristallisation (Ruecroft et al., 2005) : la cristallisation d'un principe actif pharmaceutique en forme d'aiguilles peut ainsi être évitée au profit d'une forme tabulaire. Enfin, le milieu de cristallisation pourra volontairement être mis dans un état diphasique où une phase sera dispersée au sein d'une autre phase sous forme de gouttelettes. Une agglomération ou une cristallisation à l'intérieur de ces gouttelettes conduira alors à l'obtention de particules sphériques facilement manipulables (Amaro-Gonzales et Biscans, 2002), comme présentées sur la figure 12.

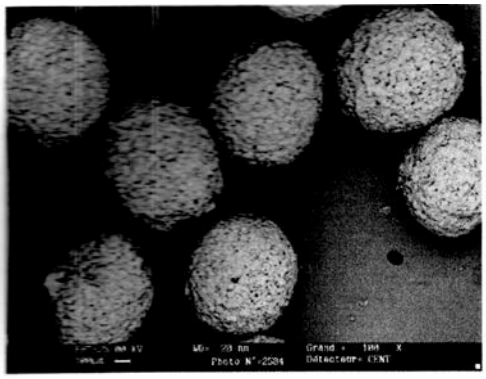


Figure 12 : agglomérats de cristaux obtenus par agglomération sphérique (Amaro-Gonzales et Biscans, 2002)

Le changement de facies résultant d'un changement de structure cristalline induit par un mode de mise en œuvre différent tel que le passage d'une opération en réacteur fermé à une opération en réacteur continu peut aussi survenir (Kitamura, 2002). Par exemple, les cristaux de carbonate de calcium obtenus en réacteur fermé peuvent être un mélange des trois formes polymorphiques présentant des morphologies différentes (figure 13). En

réacteur continu, la vaterite (forme instable) se transforme en aragonite et en calcite : il est alors difficile de l'isoler.

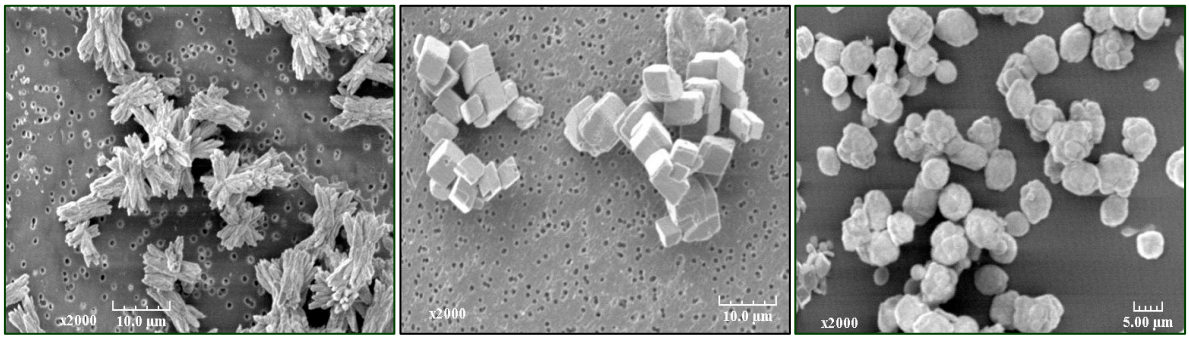


Figure 13 : de gauche à droite, cristaux de : aragonite, calcite et vaterite (Dandeu et al., 2006)

Les cas particuliers présentés dans ce paragraphe permettent de changer la forme des cristaux, ce qui conduit souvent à un changement de taille. Ainsi les cristaux tabulaires de l'acide (+)mandélique obtenus en présence d'acide (-)mandélique sont plus petits que les cristaux d'acide (+)mandélique formés en absence d'acide (-)mandélique (Lorenz et al., 2006). Toutefois, dans le cas où la morphologie obtenue est celle désirée, il faut envisager d'autres moyens pour ajuster la taille des cristaux à la valeur souhaitée.

4. CONTROLE DE LA TAILLE

Pour une cristallisation (par refroidissement ou par évaporation) ou une précipitation, le réacteur le plus souvent utilisé industriellement est une cuve agitée. Il en existe de différentes géométries. Leurs équipements peuvent varier. Or, la géométrie et les équipements associés peuvent influencer la distribution de taille des cristaux.

4.1. Configuration matérielle du réacteur

Un réacteur de cristallisation est bien souvent une cuve agitée dont la hauteur, le diamètre et l'agitation sont déterminés pour satisfaire des exigences de transfert de matière (Roustan et al. J 3 800) et de transfert de chaleur (Bontemps et al. B 2 342).

Dans le cas d'une cuve de dimension standard (hauteur égale au diamètre), la cristallisation en mode fermé du sulfate de potassium et d'aluminium a été l'occasion d'étudier l'impact du niveau du mobile d'agitation par rapport au fond de la cuve (Shimizu et al., 1995), l'impact du type de mobile d'agitation (Shimizu et al., 1998a), l'impact de la forme du fond de la cuve agitée (Shimizu et al., 1998b) et l'impact de la géométrie des contre-pales (Shimizu et al., 1999) sur la distribution de taille des cristaux.

Pour une cuve agitée standard à fond plat équipée de contre-pales droites, Shimizu et al., 1995 ont étudié l'impact du niveau de la turbine à 6 pales par rapport au fond de la cuve. Une agglomération prononcée a ainsi été observée lorsque le mobile d'agitation se trouve à une hauteur supérieure à environ 0,5 fois la hauteur de liquide. A une telle position, les boucles de recirculation engendrées par le mobile n'induisent pas un débit suffisant pour mettre en suspension les cristaux de taille supérieure à 500 µm. Ces derniers s'accumulent au fond du réacteur et s'agglomèrent. Pour limiter ce phénomène, le mobile d'agitation devrait être placé à une hauteur inférieure ou égale à 0,25 fois la hauteur de liquide.

Shimizu et al., 1998a ont ensuite testé 3 mobiles d'agitation dans une cuve à fond plat équipée de 3 contre-pales (figure 14). La turbine de Rushton et une turbine à 6 pales droites génèrent des écoulements radiaux peu efficaces pour mettre en suspension un solide. Les particules solides sont alors quasiment toutes concentrées dans une zone proche du fond de la cuve. Cela favorise l'accumulation et l'agglomération des particules. La brisure se trouve aussi favorisée par l'effet cisaillant des mobiles d'agitation. Ces deux phénomènes conduisent à une distribution bimodale. Avec une turbine à 6 pales inclinées à 45°, les particules solides sont mieux dispersées dans le milieu de cristallisation. Agglomération et brisure en sont réduites, ce qui aboutit à une distribution monomodale de la population de cristaux.

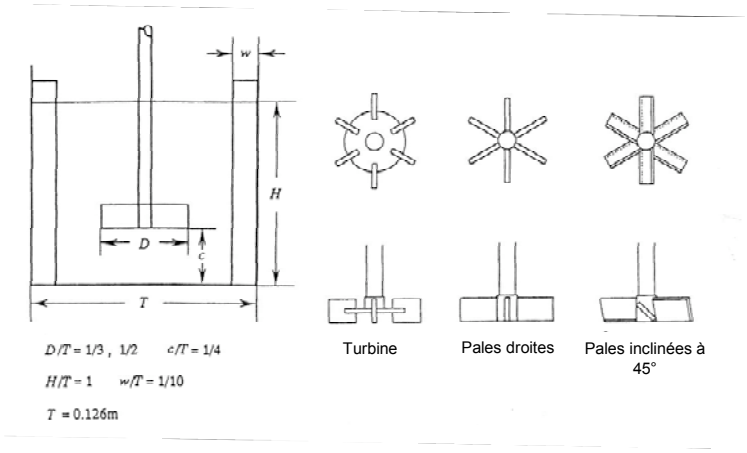


Figure 14 :configuration de la cuve et mobiles d'agitation testés par Shimizu et al., 1998a

Des effets semblables ont été observés en passant d'un fond de cuve plat à un fond de cuve profilé (Shimizu et al., 1998b) pour une cuve agitée par un mobile à 6 pales inclinées à 45° avec 3 contre-pales (figure 15). Au lieu d'un fond plat, un fond creux de forme torique a été utilisé lors de la cristallisation en mode fermé du sulfate d'aluminium et de potassium. L'agitateur a été placé à une hauteur donnée de sorte que le fluide pompé soit guidé vers la périphérie par le fond torique : aucune zone morte ne se forme alors. La totalité du solide est en suspension de manière homogène (figure 16) : en utilisant un traceur solide détecté par illumination, la répartition des particules solides dans le réacteur effectivement observée est plus homogène. Grâce à cette dispersion homogène des cristaux dans le volume du réacteur, la distribution de taille des cristaux passe de bimodale à monomodale, ce qui permet de mieux envisager le contrôle de la distribution de taille des cristaux.

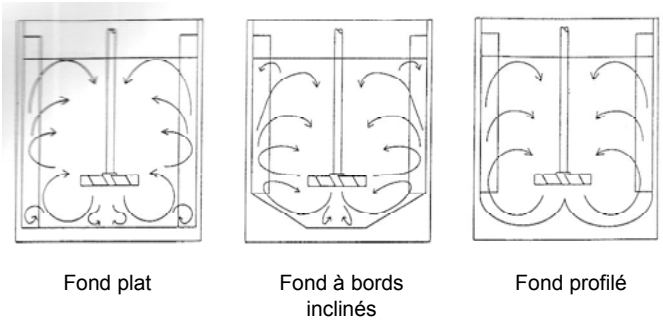


Figure 15 : profils des fonds de cuve testés par Shimizu et al., 1998b

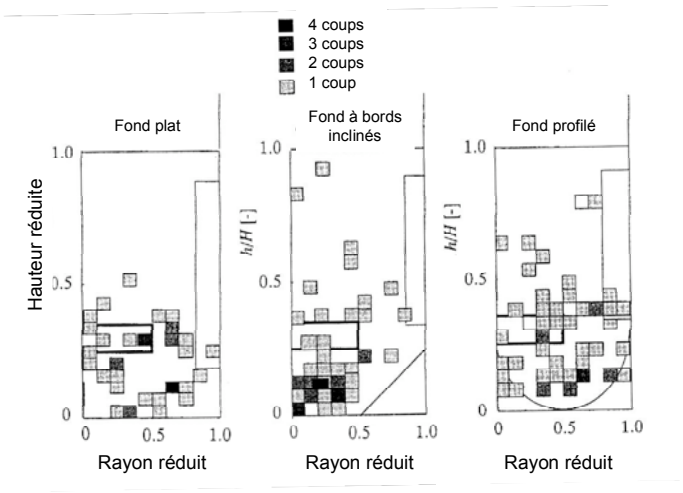


Figure 16 : distributions d'un traceur solide dans le plan de coupe vertical (Shimizu et al., 1998b) – moitié de cuve

Un autre aspect de la configuration matérielle d'une cuve agitée a aussi été étudié : la géométrie des contre-pales (Shimizu et al., 1999). Quatres géométries de contre-pales ont été testées dans une cuve agitée à fond plat équipée d'une turbine à 6 pales droites (figure 17). Une distribution bimodale (400 µm et 1400 µm) est obtenue avec des contre-pales droites, disposées sur toute la hauteur de liquide, de largeur égale à 1/10 du diamètre de la cuve (figure 17(a)). En plaçant les contre-pales sur le fond de la cuve (figure 17(b)), la distribution de taille devient monomodale (600 µm).

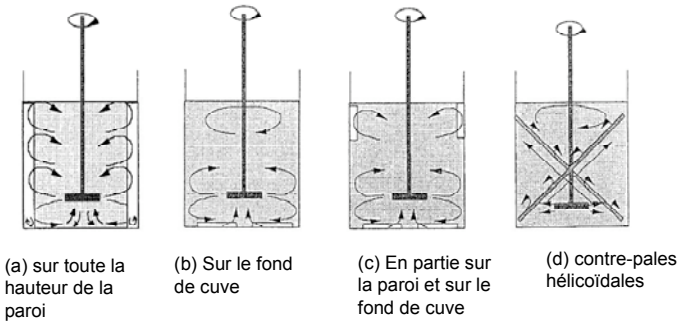


Figure 17 : configurations de contre-pales testées par Shimizu et al., 1999

En y ajoutant des contre-pales courtes situées au niveau de la surface du liquide (figure 17(c)), la distribution de taille est affinée : la variance est réduite et la taille moyenne augmentée à environ 1000 µm. Enfin, pour des contre-pales de géométrie hélicoïdale

(figure 17(d)), une distribution monomodale de taille moyenne 1000 µm est aussi obtenue, et la proportion de cristaux de taille inférieure à 500 µm est très largement réduite. Ces résultats sont d'autant plus surprenants que la dispersion de la phase solide avec les contre-pales hélicoïdales est semblable à celle observée pour des contre-pales classiques (figure 18).

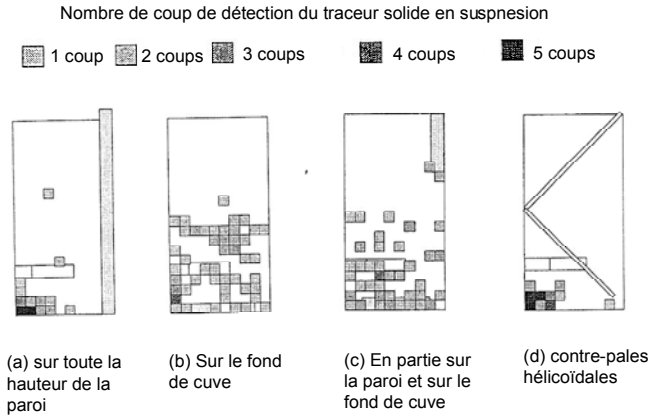


Figure 18 : distributions d'un traceur solide dans le plan de coupe vertical en fonction de la configuration des contre-pales (Shimizu et al., 1999) – moitié de cuve

L'ajout d'un tube de recirculation dans le volume interne du réacteur permet de modifier l'état du mélange des réactifs, ce qui influence directement la qualité de la phase solide obtenue (Pénicot et al., 1998).

Franke et Mersmann, 1995 ont calculé les distributions spatiales de l'énergie dissipée par différentes configurations d'agitation (figure 19). En particulier, une configuration avec une hélice marine à 3 pales située dans un tube de recirculation permet d'obtenir un champ d'énergie homogène. L'utilisation d'un seul mobile d'agitation induit généralement une dissipation localisée de l'énergie, comme la turbine à 6 pales. Des mobiles d'agitation profilés permettent toutefois d'obtenir une répartition homogène de l'énergie dissipée (hélice marine avec contre-pales et mobile INTERMIG à 2 étages). Une dispersion homogène des cristaux dans le volume réactionnel et une distribution spatiale homogène de l'énergie dissipée par le mobile d'agitation permettent d'obtenir une distribution homogène de la sursaturation et des vitesses de nucléation primaire et secondaire. Cela constitue une étape essentielle vers le contrôle de la distribution de taille des cristaux.

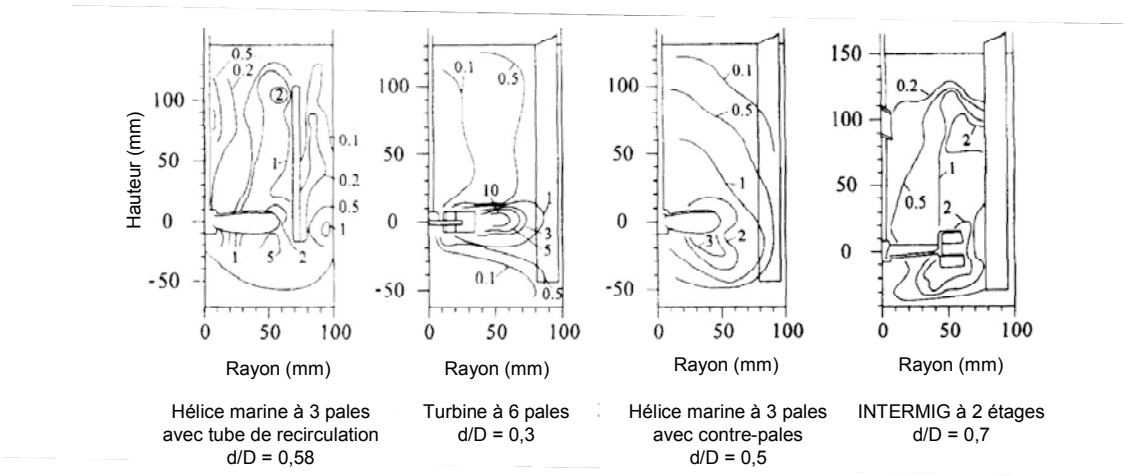


Figure 19 : distributions spatiales des lignes iso-énergétiques pour différents types de mobiles d'agitation (Franke et Mersmann, 1995)

4.2. Ensemencement et profil de sursaturation

La formation de cristaux par nucléation primaire est un phénomène très rapide non reproductible : les caractéristiques de la population de cristaux qui se forme varient ainsi d'un essai à l'autre. La mise en œuvre industrielle d'une cristallisation doit être maîtrisée : il faut donc contrôler la cinétique d'apparition des premiers cristaux.

Pour cela, la technique la plus utilisée est l'ensemencement (Myerson et al., 2002) : des cristaux préalablement obtenus sont introduits dans le milieu de cristallisation lorsque la solution est sursaturée. Cette semence induit alors la cristallisation.

Les caractéristiques de la semence influencent l'évolution de la sursaturation. Parmi ces caractéristiques, la quantité (exprimée en pourcentage massique de la quantité de solide attendue en fin de cristallisation) et la taille jouent un rôle important. Lors de la cristallisation de l'alum de potassium par le refroidissement libre du réacteur après vidange de la double-enveloppe (refroidissement selon un profil dit naturel), l'intensité du pic de sursaturation est divisée par 3 en augmentant la quantité de semence de 2 % à 7 % (Doki et al., 2001). A l'occasion de la cristallisation en mode fermé du sulfate d'ammonium par refroidissement, Hojjati et Rohani, 2005 (figure 20) ont observé que la taille de la semence n'influence pas le profil de sursaturation lorsque la surface développée par la semence est

identique. Toutefois, la taille finale des cristaux est proportionnelle à la taille initiale de la semence.

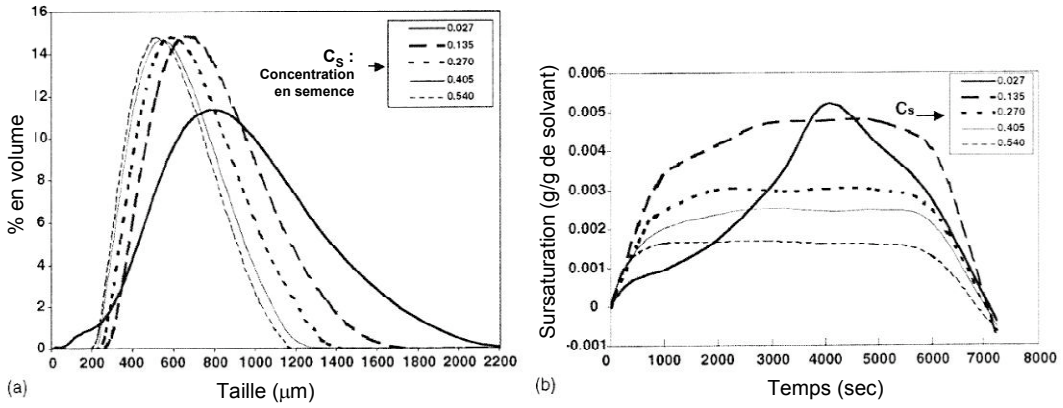


Figure 20 : distribution de taille finale des cristaux et historique de la sursaturation en fonction de la concentration de semence (380 µm) utilisée (Cs) (Hojjati et Rohani, 2005)

La cristallisation peut aussi être induite sans ensemencement : l'application d'ondes ultrasonores permet de déclencher la cristallisation. Cette technique nécessite de régler quelques paramètres (longueur d'onde, puissance, amplitude,…) afin d'être efficace (Ruecroft et al., 2005).

La formation de la phase solide se poursuit ensuite selon l'évolution de la sursaturation au sein de la masse réactionnelle. Lorsque la cristallisation est réalisée en réacteur fermé par refroidissement, c'est le profil de température qui oriente la formation des cristaux. Pour une cristallisation en réacteur fermé par évaporation, c'est le débit de solvant évaporé qui génère la force motrice. En réacteur semi-fermé ou continu, ce sont les débit d'alimentation des réactifs dans le milieu de cristallisation, la concentration en solide et les phénomènes de mélange qui vont déterminer les valeurs de la sursaturation et sa distribution spatiale.

Les distributions de taille des cristaux d'alum de potassium (Doki et al., 2001) et des cristaux de sulfate d'ammonium (Hojjati et Rohani, 2005) cristallisés en réacteur fermé sont déterminées par le profil de température imposé au cours du refroidissement à condition que la quantité de semence soit inférieure à environ 40 % pour le sulfate

d'ammonium (peu de nucléation secondaire) et environ 7 % pour l'alum de potassium (nucléation secondaire dominante).

Ainsi, pour une concentration en semence de 0,7 % (Hojjati et Rohani, 2005), un profil de refroidissement de type naturel induit un pic de sursaturation initiale, qui est suivi d'une lente décroissance de type exponentielle. Un profil de refroidissement de type linéaire provoque un pic initial de sursaturation 2 fois moins intense, suivi d'une décroissance plus lente que pour le profil naturel. Le profil de refroidissement contrôlé ne génère aucun pic de sursaturation. La sursaturation augmente lentement jusqu'à atteindre une valeur quasiment constante. En raison de ces différences très nettes entre les profils de sursaturation, les distributions de taille des cristaux présentent des différences notables (figure 21).

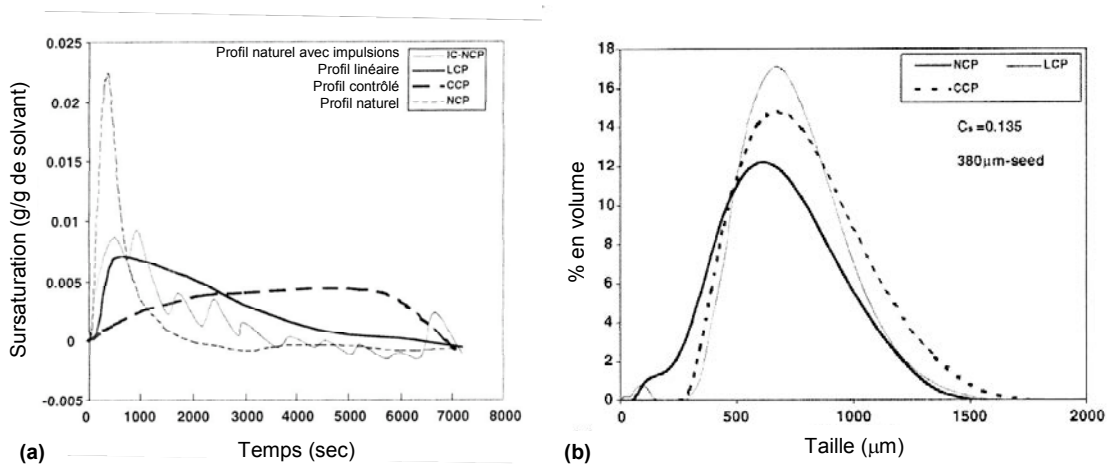


Figure 21 : profils de sursaturation (a) et distributions de taille finale (b) des cristaux obtenus selon différents profils de refroidissement (Hojjati et Rohani, 2005)

Finalement, en utilisant une quantité raisonnable de semence (environ 2 % de la masse de solide attendu en fin de cristallisation par refroidissement), un refroidissement mené selon un profil contrôlé doit permettre de maximiser la taille des cristaux et de minimiser la proportion des cristaux de petite taille.

La distribution de taille des cristaux obtenus par cristallisation par évaporation ou par effet d'antisolvant ou par précipitation peut être modifiée selon cette même idée : contrôler la sursaturation au cours de la formation de la phase solide (Myerson et al., 2002).

La géométrie du réacteur de précipitation/cristallisation peut être ajustée de façon à contrôler efficacement la sursaturation générée au sein du milieu de cristallisation et donc de contrôler la distribution de taille des cristaux. Par exemple, la mise en œuvre d'une cristallisation dans un cristallisoir dit DTB, pour « Draft Tube Baffled » qui signifie « à tube de recirculation interne », permet de promouvoir la croissance des particules et d'éliminer les particules de petites tailles (Myerson et al., 2002). Le recours à un mobile d'agitation qui permet d'éjecter la suspension froide contenue dans la partie inférieure du cristallisoir, sur les parois supérieures du réacteur, alors chaudes, est envisagé pour dissoudre les petits cristaux (Shan et al., 2002). Dans le cas d'une précipitation, un réacteur à disque tournant ou un réacteur à effet vortex peut permettre de réduire la taille de contrôler la taille des cristaux de manière efficace grâce au découplage de la nucléation et de la croissance (Bénet et al., 2002).

5. IMPACT DU REGIME DE FONCTIONNEMENT DU REACTEUR DE CRISTALLISATION/PRECIPITATION

5.1. Quelques exemples

La cuve agitée standard est le réacteur le plus utilisé, car elle constitue un outil de production polyvalent. De plus, la majorité des procédés mis en œuvre dans ce type de cuve sont des procédés en mode fermé. Le recours à un procédé continu n'est alors envisagé que pour des productions d'au moins quelques centaines de tonnes de solide par an (**Perry et Chilton, 1973**). Cependant le régime de fonctionnement continu présente d'autres avantages bien plus intéressants qu'une capacité de production accrue par rapport au régime fermé, à même volume de cuve.

Par exemple, l'oxalate de calcium est précipité sous sa forme monohydratée lorsque la précipitation est mise en œuvre en réacteur fermé (sursaturation élevée). Dans les mêmes conditions opératoires, la précipitation mise en œuvre dans un réacteur continu (sursaturation faible) conduit à la forme trihydratée de l'oxalate de calcium (**Plasari et al., 1993**). De plus, la taille médiane passe alors de 10 µm à 60 µm.

De façon semblable, les cristaux de carbonate de calcium ont une taille médiane comprise entre 10 µm et 20 µm lorsque la précipitation est réalisée selon un mode fermé. En mettant en œuvre les mêmes concentrations en réactif dans le même réacteur fonctionnant en régime continu, la taille médiane des cristaux augmente jusqu'à 50 µm, voire 100 µm (**Franke et Mersmann, 1995**).

5.2. Importance du mélange des réactifs en phase liquide

Une cristallisation par refroidissement réalisée selon un mode de fonctionnement fermé comporte généralement une première étape de préparation d'une solution homogène contenant le(s) réactif(s) (ou soluté(s)) à une température suffisante pour éviter l'apparition d'un solide. La phase liquide est alors parfaitement mélangée : les concentrations en réactifs sont identiques en tout point de la cuve. Moyennant une agitation adaptée (notamment une distribution homogène de la puissance dissipée par l'utilisation de plusieurs mobiles), la cristallisation pourra alors démarrer de manière identique dans la totalité du volume réactionnel. Ces conditions de cristallisation sont celles d'un réacteur parfaitement agité. Chaque élément de volume de liquide et de solide réside au sein du réacteur une seule et même durée.

La mise en œuvre de la cristallisation en mode continu permettant d'atteindre le même état de mélange avant le démarrage de la cristallisation se fait dans un réacteur de type piston. Un tel réacteur peut se présenter sous la forme d'un long cylindre de petit diamètre avec une circulation du fluide par tranches parallèles et indépendantes sans échanger de matière entre elles (Villermaux, 1993). Le réacteur « OBR », pour « Oscillatory Baffled Reactor » de la société Nitech Solutions est un exemple de réalisation d'un réacteur piston pour la mise en œuvre de cristallisation en continu. Dans un réacteur piston, le temps de séjour de chaque portion de fluide est identique. La cristallisation s'y déroule comme dans un réacteur fermé.

Une autre manière d'envisager la cristallisation en régime continu est d'alimenter une cuve agitée standard par un flux de solution de réactif(s). Dans le cas d'une cristallisation par refroidissement, la cuve sera thermostatée à une température telle que la solution injectée y soit sursaturée. Des cristaux peuvent alors se former et évoluer en suspension (taille, forme

cristalline, morphologie) avant de sortir de la cuve après une durée variable non identique pour chaque portion de fluide. La différence majeure se situe en effet dans le temps de séjour : il n'y a plus un seul temps de séjour, mais une distribution de temps de séjour. Ainsi, des portions de fluide resteront peu de temps dans la cuve tandis que d'autre y séjourneront beaucoup plus longtemps. Cette distribution de temps de séjour conduit à un élargissement de la distribution de taille des cristaux (augmentation du coefficient de variance) par rapport à un réacteur fermé ou piston.

L'autre différence majeure entre les modes de fonctionnement fermé et continu en cuve agitée est le mélange des réactifs. Le mélange d'une solution de réactifs dans le milieu réactionnel n'est pas instantané : la durée nécessaire pour mélanger parfaitement la solution injectée dans la masse varie de quelques millisecondes (micromélange) à quelques secondes (macromélange).

Si la cristallisation consomme les réactifs moins rapidement que le temps nécessaire pour atteindre un mélange homogène, alors la phase liquide sera parfaitement homogène avant que la cristallisation n'ait lieu. Les cristaux se formeront donc dans des conditions de sursaturation proches de celles du régime de fonctionnement fermé.

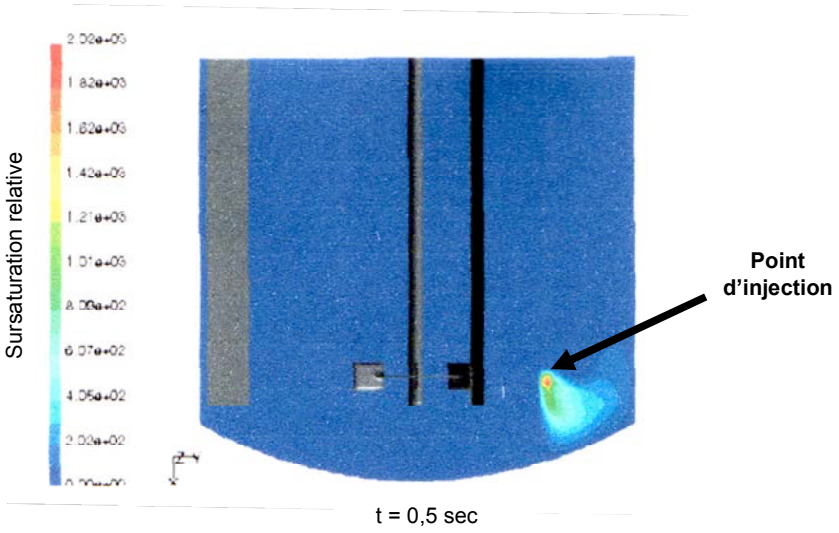


Figure 22 : distribution spatiale de la sursaturation dans la cuve (point d'injection au niveau de la zone sursaturée) Wei et al.,2001

Au contraire, le temps de consommation des réactifs par cristallisation peut être nettement plus court que le temps de mélange. Les réactifs ne sont donc pas complètement mélangés au moment où ils sont consommés. Dans ces conditions, la cristallisation se déroule comme une précipitation : la sursaturation est très élevée localement et la vitesse de cristallisation est très rapide. La sursaturation est alors confinée à une zone située autour du point d'injection (Wei et al., 2001), où elle peut être 1000 fois supérieure à la valeur très faible qui règne dans le reste du volume réactionnel (figure 22).

Selon Randolph et Larson, 1988, la réduction du volume réactionnel effectif à une fraction réduite du volume total de la cuve agitée devrait conduire à la formation d'un plus grand nombre de cristaux de petite taille. Ceci est confirmé par les observations de Wei et al., 2001 lors de la précipitation du sulfate de baryum : environ un million fois plus de cristaux sont obtenus par rapport au cours d'une expérience en comparaison avec le nombre estimé par un modèle de réacteur parfaitement agité.

Dès lors que les vitesses de nucléation (primaire et secondaire) sont élevées, la qualité du mélange des réactifs détermine les distributions de sursaturation. Cela impacte directement la compétition entre nucléation et croissance pour la consommation de la sursaturation. La nucléation est en effet plus favorisée par des valeurs élevées de la sursaturation que ne l'est la croissance.

La taille moyenne des cristaux de sulfate de baryum précipités selon un régime semi-fermé (Wei et al., 2001) suit l'évolution prévue par Franke et Mersmann, 1995 : elle présente un minimum à une valeur intermédiaire de la vitesse d'agitation.

- Aux faibles vitesses d'agitation, la taille moyenne diminue lorsque la vitesse d'agitation augmente. Dans ce domaine de vitesse d'agitation, le micromélange est l'étape limitante. En augmentant la vitesse d'agitation, le temps de micromélange diminue. La nucléation est favorisée, ce qui induit une augmentation du nombre de petites particules : la taille moyenne diminue.

- Lorsque la vitesse d'agitation devient suffisante pour mélanger efficacement le volume réactionnel, les fortes sursaturations sont moins localisées au niveau des

points d'injection. La sursaturation est plus faible et distribuée de manière plus homogène dans un volume plus grand. De plus, les cristaux sont mieux recirculés dans tout le volume, ce qui permet aux cristaux en croissance de consommer la sursaturation. La croissance s'en trouve alors légèrement favorisée. Si aucune brisure ne survient, alors la taille moyenne des cristaux est augmentée.

- Non observée par Wei et al., 2001, des vitesses d'agitation plus importantes devraient conduire à une nouvelle diminution de la taille moyenne, notamment en raison d'une brisure plus importante des cristaux liées au cisaillement généré par le mobile d'agitation.

Une autre caractéristique du régime de fonctionnement continu lors de la précipitation du carbonate de calcium est la possibilité d'obtenir une structure cristalline donnée selon les valeurs du couple concentration en réactifs dans le flux d'alimentation – temps de passage (Franke et Mersmann, 1995). Seule la vaterite est obtenue pour des concentrations élevées et un temps de passage court. A faible concentration et pour un long temps de passage, le carbonate de calcium précipite sous forme d'aragonite. Cette capacité à contrôler la structure cristalline en ajustant les paramètres opératoires d'un réacteur continu dépend des équilibres de solubilité propres à chaque composé.

Dans le domaine de l'hydrométallurgie, Claassen et Sandenbergh, 2007 ont utilisé différents réacteurs afin de caractériser les effets de mélange sur les qualités d'un précipité d'hydroxyde de fer. Les conditions opératoires de chaque réacteur n'ont cependant pas été optimisées afin de garantir une performance maximale. Les résultats sont toutefois intéressants, notamment les variations de la résistance spécifique de filtration, la teneur en impuretés (les ions sulfate) et la densité des cristaux.

De bonnes conditions de micromélange et de macromélange conduisent à des cristaux dont la résistance spécifique et la teneur en impuretés sont les plus faibles pour les réacteurs de type cuve agitée avec contre-pales et de type cuve agitée avec tube de recirculation. De plus, ces grandeurs sont légèrement diminuées quand les injections de réactifs sont éloignées l'une de l'autre et localisées près du flux de décharge du mobile d'agitation.

6. CONCLUSION

La cristallisation d'un sel de diastéréoisomère formé entre l'un des énantiomères d'une molécule organique d'intérêt et un énantiomère d'une autre molécule organique, appelée agent de résolution, permet une isolation de cet énantiomère sous une forme solide, séparable de l'énantiomère non cristallisé par une simple filtration.

Cette méthode de résolution optique est suffisamment efficace pour permettre de récupérer un sel d'une composition de plus 99 % d'énantiomère visé avec un rendement satisfaisant. Le domaine d'obtention d'un sel diastéréoisomère est généralement représenté par une zone bien définie du diagramme de phase dit de solubilité du système ternaire constitué par les deux sels et le solvant. Ces diagrammes peuvent être déterminés et utilisés pour optimiser les concentrations en réactifs afin d'augmenter le rendement ou d'éviter la cristallisation du sel non souhaité.

Pour atteindre une haute teneur en énantiomère visé dans la phase cristallisée ; le respect des conditions thermodynamiques représentées par le diagramme de solubilité doit s'accompagner de bonnes conditions hydrodynamiques et cinétiques. Le milieu réactionnel doit être correctement agité et la sursaturation gouvernant la formation de phase solide doit rester faible : dans ces conditions, l'intégration de l'énantiomère non visé sera efficacement limitée.

En vue de préparer des cristaux de sel diastéréoisomère avec des qualités données (morphologie, structure cristalline, distribution de taille,…), les paramètres de procédé de cristallisation suivant sont à prendre en compte : géométrie du réacteur, type de mobile d'agitation et mode de fonctionnement (fermé, semi-fermé, continu). L'impact de ces paramètres sur la distribution de la sursaturation (et son historique) et sur la distribution des cristaux dans le volume réactionnel détermine les qualités de la phase solide. Dans un réacteur fermé, l'historique de la sursaturation détermine particulièrement la distribution de taille des cristaux. Lorsque la cristallisation est mise en œuvre selon un régime continu ou lorsque le solide se forme par précipitation (selon un régime fermé, semi-fermé ou continu),

l'état de mélange des réactifs peut contrôler les caractéristiques (distribution de taille, morphologie, forme cristalline, masse volumique, pureté chimique, teneur résiduelle en solvant,…) des cristaux.

L'étude expérimentale présentée dans la suite du texte suit un cheminement semblable à ce chapitre. Afin de garantir que le milieu réactionnel se trouve dans le domaine de cristallisation du sel diastéréoisomère cible, les données de solubilité des deux sels d'un système ternaire {molécule organique cible + agent de résolution + solvant} seront déterminées expérimentalement. Puis, en se plaçant dans la zone de cristallisation du sel formé par l'énantiomère cible et l'agent de résolution, les conditions du procédé de cristallisation en réacteur fermé seront optimisées en vue d'atteindre une teneur haute en énantiomère cible. La distribution de taille des cristaux sera aussi optimisée. Enfin, le mode de fonctionnement sera changé : la cristallisation sera mise en œuvre en réacteur continu. Les différences de performance entre le réacteur fermé et le réacteur continu seront alors caractérisées.

Liste des tableaux

Tableau 1 : classement des 10 médicaments réalisant le plus gros montant de ventes (Thayer, 2005) 3

Liste des figures

Figure 1 : représentation schématique des cristaux de tartrate de sodium et d'ammonium observés par Pasteur (http://fr.wikipedia.org/wiki/Louis_Pasteur) 2
Figure 2 : évolution des ventes annuelles de principes actifs constitués d'énantiomère pur (Stinson, 2001) 3
Figure 3 : diagramme de phase (dit de fusion) d'un mélange racémique cristallisant en conglomérat 5
Figure 4 : diagramme de phase (dit de fusion) d'un mélange racémique cristallisant en composé racémique 6
Figure 5 : principe d'une résolution par cristallisation d'un sel diastéréoisomérique dans le cas d'une énantiomérie à un seul carbone asymétrique 7
Figure 6 : principe de construction d'un diagramme de solubilité d'un mélange ternaire Solvant S + énantiomère R + énantiomère S (d'après Jacques et Collet, 1994) 9
Figure 7 : diagramme de phase ternaire (ou diagramme de phase de solubilité) d'un système de sels diastéréoisomériques dans un solvant à une température T (Jacques et Collet, 1994) 10
Figure 8 : diagrammes de phase ternaires à différentes températures, pour un système de sels diastéréoisomériques dans un solvant 11
Figure 9 : pollution du sel cible (D'-D) par le contre-énantiomère (L-methionine) 12
Figure 10 : photographies MEB de cristaux de sulfate d'ammonium obtenus à partir d'une solution pure (gauche) et en présence de 100 ppm d'ions aluminium Al^{3+} (droite) (Rauls et al., 2000) 13
Figure 11 : morphologie des cristaux d'acide mandélique cristallisée dans l'eau sans contre-énantiomère (gauche) et avec le contre-énantiomère (droite) (Lorenz et al., 2006) 14
Figure 12 : agglomérats de cristaux obtenus par agglomération sphérique (Amaro-Gonzales et Biscans, 2002) 15
Figure 13 : de gauche à droite, cristaux de : aragonite, calcite et vaterite (Dandeu et al., 2006) 16
Figure 14 :configuration de la cuve et mobiles d'agitation testés par Shimizu et al., 1998a 18
Figure 15 : profils des fonds de cuve testés par Shimizu et al., 1998b 18
Figure 16 : distributions d'un traceur solide dans le plan de coupe vertical (Shimizu et al., 1998b) – moitié de cuve 19
Figure 17 : configurations de contre-pales testées par Shimizu et al., 1999 19
Figure 18 : distributions d'un traceur solide dans le plan de coupe vertical en fonction de la configuration des contre-pales (Shimizu et al., 1999) – moitié de cuve 20
Figure 19 : distributions spatiales des lignes iso-énergétiques pour différents types de mobiles d'agitation (Franke et Mersmann, 1995) 21
Figure 20 : distribution de taille finale des cristaux et historique de la sursaturation en fonction de la concentration de semence (380 μm) utilisée (Cs) (Hojjati et Rohani, 2005) 22

Figure 21 : profils de sursaturation (a) et distributions de taille finale (b) des cristaux obtenus selon différents profils de refroidissement (Hojjati et Rohani, 2005).....23
Figure 22 : distribution spatiale de la sursaturation dans la cuve (point d'injection au niveau de la zone sursaturée) Wei et al.,2001 26

CHAPITRE 2 :

CARACTÉRISATION ET MODÉLISATION DES EQUILIBRES DE SOLUBILITE

Table des matières

Chapitre 2 : **33**
Caractérisation et modélisation des equilibres de solubilite **33**
Table des matières **34**
1. Introduction **35**
2. Présentation du système chimique **36**
2.1. Espèces chimiques mises en jeu 36
2.2. Inventaire des équilibres physico-chimiques 38
3. Caractérisation des équilibres de solubilité **41**
3.1. Principe des expériences de solubilité 41
3.1.1. Paramètres à tester 41
3.1.2. Domaines de variation des paramètres 41
3.1.3. Mode opératoire 42
3.1.4. Expériences réalisées 44
3.2. Influence de la concentration en R-acétyl(L)valine 45
3.3. Influence de la concentration en S-apentrile 46
3.4. Représentation en diagramme de solubilité 48
4. Modélisation globale des équilibres de solubilité **52**
4.1. Constante de solubilité du sel(+) 52
4.1.1. Effet de la concentration en S-apentrile 52
4.1.2. Effet de la concentration en R-acétyl(L)valine 54
4.1.3. Modélisation de la constante de solubilité du sel(+) 56
4.2. Constante de solubilité du sel(-) 58
4.2.1. Points expérimentaux exploitables 58
4.2.2. Considérations sur la symétrie du système physico-chimique 59
4.2.3. Modélisation de la constante de solubilité du sel(-) 60
4.2.4. Détermination des paramètres du modèle 60
5. Conclusion **63**
Liste des tableaux **65**
Liste des figures **65**

CHAPITRE 2 :

CARACTÉRISATION ET MODÉLISATION DES EQUILIBRES DE SOLUBILITE

1. INTRODUCTION

Ce chapitre a pour sujet la présentation du système réactif mis en jeu au cours de la résolution du mélange racémique du composé organique étudié par la cristallisation d'un sel diastéréoisomère formé entre l'énantiomère R de ce composé et l'énantiomère R d'une autre molécule organique appelé agent de résolution.

L'ensemble des équilibres physicochimiques susceptibles de survenir au sein du milieu réactionnel sont présentés. Les paramètres thermodynamiques caractérisant ces équilibres sont alors introduits au travers de l'écriture des constantes d'équilibres. Des mesures simples sont réalisées afin de déterminer les valeurs de ces paramètres. La représentation du système physicochimique, notamment des constantes de solubilités des sels pouvant se former est ainsi évalué.

Exploitées dans le cadre d'une description globale simplifiée des équilibres à considérer, sans détermination des coefficients d'activité des espèces, ces mesures permettent une détermination approximative, rapide et satisfaisante des équilibres de solubilité des deux espèces susceptibles de cristalliser.

Deux variables apparaissent alors déterminantes pour l'équilibre de solubilité de chaque espèce à cristalliser : la concentration en contre-énantiomère et la température. Il s'avère non nécessaire de prendre en compte l'effet de la concentration en agent de résolution. Le chapitre s'achève sur les équations qui permettent d'estimer les constantes de solubilité des espèces à cristalliser en fonction des conditions initiales de concentrations en réactif et de la température.

2. PRÉSENTATION DU SYSTÈME CHIMIQUE

2.1. Espèces chimiques mises en jeu

Le système physicochimique considéré compte 3 molécules, optiquement actives :

- Un mélange racémique des deux isomères optiques R et S de la molécule organique appelée 3-aminopentanenitrile (figure 1), aussi appelé apentrile et notée AP par la suite. La formule chimique est partiellement fournie pour des raisons de confidentialité. C'est une base faible (pKa = 7,6). Cette molécule est ultérieurement utilisée dans de nombreuses synthèses : elle permet d'introduire des atomes d'azote dans les molécules synthètisées.

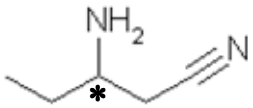


Figure 1 : formule semi-développée du 3-aminopentanenitrile (ou apentrile) :

- L'isomère optique R d'une molécule organique appelée R-acétyl(L)valine, notée AC_R par la suite (figure 2), est aussi représentée partiellement. C'est un acide faible (pKa = 3,6).

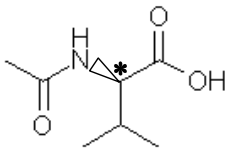


Figure 2 : formule semi-développée de la R-acétyl(L)valine :

Le brevet EP1689703A1 montre que l'énantiomère R de l'acétyl(L)valine forme préférentiellement un sel avec l'énantiomère R de l'apentrile. La réaction acide-base entre le mélange racémique de l'apentrile et la R-acétyl(L)valine mène prioritairement à la formation d'un sel R-apentrile/R-acétyl(L)valine qualifié de sel (+), aussi appelé R-apentrile valinate et noté AP_RAC_R (figure 3).

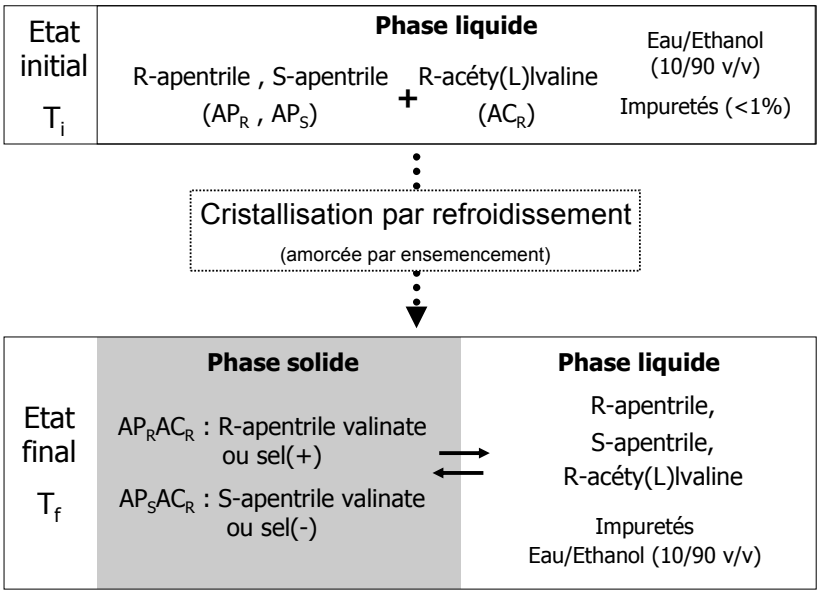


Figure 3 : schéma de principe de la résolution optique considérée

Toutefois, selon la stoechiométrie initiale du mélange de réactifs, caractérisée par le rapport de la quantité de matière de R-acétyl(L)valine (AC_R) par la quantité de matière d'apentrile racémique (AP_R+AP_S), noté r_0, la formation du sel S-apentrile/R-acétyl(L)valine (AP_SAC_R), qualifié de sel (-), est possible. Lorsque la cristallisation est faite à partir d'un mélange de quantités de matière égales d'apentrile racémique et de R-acétyl(L)valine, la phase solide obtenue contient des quantités importantes de sel(-). Dans ces conditions, la résolution n'est pas satisfaisante.

Selon Jacques et Collet, 1994 l'excès initial de l'agent de résolution R-acétyl(L)valine, quantifié par le rapport r_0 défini comme suit :

(Éq.2.1) $$r_0 = \frac{[R-acétyl(L)valine]_0}{[R-apentrile]_0}$$

Des valeurs de ce rapport existent pour lesquelles les proportions de sel(+) et de sel(-) seront intermédiaires entre le cas où seul le sel(+) cristallise et le cas où les deux sels cristallisent dans des proportions variables. Ces auteurs fournissent un cadre théorique fondé sur les diagrammes de phases ternaires pour expliquer les résolutions par

cristallisation d'un sel diastéréoisomèrique. Adopter cette représentation nécessiterait cependant de déterminer les diagrammes de phase du système pour différentes valeurs d'excès et de défaut en R-acétyl(L)valine.

Une autre description du système est possible (Kozma, 2002) : la considération de tous les équilibres physicochimiques pouvant potentiellement survenir dans le milieu. Ces équilibres sont présentés dans le paragraphe suivant.

2.2. Inventaire des équilibres physico-chimiques

Au sein de la solution eau/ethanol (10/90 v/v) d'apentrile racémique et de R-acétyl(L)valine, les équilibres suivants ont lieu :

- Ionisation de l'eau : caractérisée par la constante d'ionisation apparente de l'eau $(K_e)_{app}$.

(Eq-Bilan 2.1) $H_2O_{(liq)} \Leftrightarrow H^+_{(liq)} + OH^-_{(liq)}$ $\qquad (K_e)_{app} = \dfrac{K_e}{\gamma_{H^+}.\gamma_{OH^-}} = [H^+].[OH^-]$

- Ionisation de la R-acétyl(L)valine par son équilibre acide-base en solution dans le solvant :

(Eq-Bilan 2.2) $AC_RH_{(liq)} \Leftrightarrow AC_R^-{}_{(liq)} + H^+_{(liq)}$

$$\left(K_a^{AC}\right)_{app} = \frac{\gamma_{AC_RH}}{\gamma_{AC_R^-}.\gamma_{H^+}} K_a^{AC} = \frac{[AC_R^-].[H^+]}{[AC_RH]}$$

- Ionisation de l'apentrile par son équilibre acide-base en solution dans le solvant :

(Eq-Bilan 2.3) $AP_RH^+{}_{(liq)} \Leftrightarrow AP_{R(liq)} + H^+_{(liq)}$

(Eq-Bilan 2.4) $AP_SH^+{}_{(liq)} \Leftrightarrow AP_{S(liq)} + H^+_{(liq)}$

$$\left(K_a^{AP}\right)_{app} = \frac{\gamma_{AP_RH^+}}{\gamma_{AP_R}.\gamma_{H^+}} K_a^{AP} = \frac{[AP_R].[H^+]}{[AP_RH^+]} = \frac{[AP_S].[H^+]}{[AP_SH^+]}$$

- Formation Dissociation du sel(+) (AP_RAC_R), noté $(K_d^{(+)})_{app}$, et du sel(-) (AP_SAC_R), noté $(K_d^{(-)})_{app}$ en solution dans le solvant :

(Eq-Bilan 2.5) $AP_RHAC_{R\ (liq)} \Leftrightarrow AP_RH^+{}_{(liq)} + AC_R^-{}_{(liq)}$

$$\left(K_d^{(+)}\right)_{app} = \frac{\gamma_{AP_RHAC_R}}{\gamma_{AC_R^-}.\gamma_{AP_RH^+}} K_d^{p} = \frac{[AC_R^-].[AP_RH^+]}{[AP_RHAC_R]}$$

(Eq-Bilan 2.6) $AP_SHAC_{R\ (liq)} \Leftrightarrow AP_SH^+{}_{(liq)} + AC_R^-{}_{(liq)}$

$$\left(K_d^{(-)}\right)_{app} = \frac{\gamma_{AP_SHAC_R}}{\gamma_{AC_R^-}.\gamma_{AP_SH^+}} K_d^{n} = \frac{[AC_R^-].[AP_SH^+]}{[AP_SHAC_R]}$$

- Équilibres de solubilité du sel(+), noté $(K_s^{(+)})$, et du sel(-), noté $(K_s^{(-)})$:

(Eq-Bilan 2.7) $AP_RHAC_{R(solide)} \Leftrightarrow AP_RHAC_{R(liq)}$ $\left(K_s^{(+)}\right) = \frac{K_s^{p}}{\gamma_{AP_RHAC_R}} = [AP_RHAC_R]$

(Eq-Bilan 2.8) $AP_SHAC_{R(solide)} \Leftrightarrow AP_SHAC_{R(liq)}$ $\left(K_s^{(-)}\right) = \frac{K_s^{n}}{\gamma_{AP_SHAC_R}} = [AP_SHAC_R]$

Au regard des équilibres en solution considérés ci-dessus, l'ionisation de l'eau et de la R-acétyl(L)valine, par le biais de leurs équilibres acide-base, sont des sources de protons H^+. Ces ions acides permettent d'ioniser l'apentrile racémique par le biais de son équilibre acide-base. La R-acétyl(L)valine ionisée peut ensuite réagir avec l'apentrile ionisé pour former un sel en solution (équilibres 2.5 et 2.6).

Selon Jacques et Collet, 1994, les constantes de dissociation associées à ces équilibres de formation d'un sel en solution, $(K_d^{(+)})_{app}$ et $(K_d^{(-)})_{app}$, sont généralement quasiment égales. A l'opposé, les constantes de solubilité des deux sels sont très différentes. Cette différence

entre ces constantes de solubilité peut alors être suffisante pour permettre la cristallisation d'un seul des deux sels formés en solution. Pour évaluer la faisabilité de cette suite d'équilibres pouvant aboutir à la cristallisation du sel(+) souhaité, l'état d'ionisation des espèces en solution doit être estimé.

Les proportions d'espèces ionisées en solution résultent des constantes d'acidité de chacune des espèces. Ces dernières constantes sont dépendantes du solvant dans lequel les réactions acide-base ont lieu par le biais de son moment dipolaire μ et de sa constante diélectrique ε. Pour le mélange éthanol/eau 90/10 v/v, des lois de mélange fournissent, à 20°C :

- un moment dipolaire d'environ 1,7 Debye : le mélange est donc un solvant fortement ionisant ; les espèces sont presque complètement ionisées.

- une constante diélectrique d'environ 32 : le mélange a un pouvoir dissociant intermédiaire entre un solvant non dissociant (ε < 20) et un solvant complètement dissociant (ε > 60) (Casalot et Durupthy, 2000). Les espèces ionisées sont probablement peu dissociées.

Le moment dipolaire élevé certifie que les espèces sont ionisées en solution. La valeur de la constante diélectrique du solvant est intermédiaire entre un cas complètement non dissociant (qui aurait imposé de tenir compte des équilibres (2.5) et (2.6) de formation de sels en solution, antérieurement à leur cristallisation) et un cas complètement dissociant (qui aurait permis de considérer les suites d'équilibres (2.5)+(2.7) et (2.6)+(2.8) comme des équilibres uniques (2.9) et (2.10) dans lesquels les espèces ionisées en solution réagissent entre elles pour donner un solide :

(Eq-Bilan 2.9) $\underline{AP_R AC_R} \Leftrightarrow AC_R + AP_R \qquad (K_s^{(+)})_{app} = [AC_R].[AP_R]$

(Eq-Bilan 2.10) $\underline{AP_S AC_R} \Leftrightarrow AC_R + AP_S \qquad (K_s^{(-)})_{app} = [AC_R].[AP_S]$

Les équilibres (2.1) à (2.8) peuvent être utilisés pour développer un bilan matière sur les trois espèces principales (R-apentrile, S-apentrile et R-acétyl(L)valine). Les expressions des concentrations en chacune de ces trois espèces alors obtenues dépendent de paramètres

inconnus : constantes de dissociation des sels en solution ($(K_d^{(-)})_{app}$ et $(K_d^{(+)})_{app}$), constantes de solubilité des sels ($(K_s^{(-)})_{app}$ et $(K_s^{(+)})_{app}$), et les coefficients d'activité des sels et des espèces ionisées (AP_RAC_R, AP_SAC_R, AC_R^-, AP_R^+, AP_S^+). Les méthodes de détermination de ces paramètres sont brièvement discutées par la suite.

3. CARACTÉRISATION DES ÉQUILIBRES DE SOLUBILITÉ

3.1. Principe des expériences de solubilité

3.1.1. Paramètres à tester

Un paramètre majeur influençant l'équilibre de solubilité du sel(+) est la température. Il est probable que deux autres grandeurs influencent aussi cet équilibre : la concentration en contre-énantiomère, i.e. en S-apentrile (ou la concentration totale en apentrile racémique, qui y est liée), et la concentration en agent de résolution, le R-acétyl(L)valine. La première interviendrait par une compétition au niveau de la formation des sels en solution (équilibres (5) et (6)). La deuxième jouerait sur tous les équilibres dans lesquels elle intervient, au travers de son coefficient d'activité. Des expériences de première estimation des équilibres globaux devront donc évaluer l'influence de ces trois paramètres sur la solubilité du sel(+).

3.1.2. Domaines de variation des paramètres

La température pourra varier entre 70°C (soit 5°C en-dessous de la température limite de stabilité chimique de l'apentrile) et 5°C (une température basse généralement accéptable pour une mise en œuvre dans un atelier de production). Sur la base de considérations de productivité, une étude commerciale préalable de faisabilité de la résolution du R-apentrile par le R-acétyl(L)valine fixe la valeur limite de la concentration en apentrile racémique à environ 1,82 mol/kg de solvant. D'après Jacques et Collet, 1994, l'excès stoechiométrique en agent de résolution est généralement compris entre 1 et 2. La concentration en R-acétyl(L)valine sera donc variée de 0,91 à 1,82 mol/kg de solvant.

Donc, pour une concentration initiale en apentrile racémique 1,82 mol/kg de solvant, les domaines de variation des paramètres sont fixés comme suit :

- Température ∈ [5 ; 70] (°C)
- Concentration initiale en apentrile racémique ∈ [0 ; 1,82] (mol/kg de solvant)
- Concentration initiale en R-acétyl(L)valine ∈ [0 ; 1,82] (mol/kg de solvant)

3.1.3. Mode opératoire

Les expériences sont réalisées dans un réacteur double-enveloppe en verre d'une contenance de 1 litre, rempli à son maximum. La température du milieu réactionnel est contrôlée par une sonde PT100 immergée dans celui-ci. Chaque expérience consiste en une cristallisation en réacteur fermé.

L'agent de résolution sous forme d'une poudre est dissous dans le volume de solvant nécessaire à 70°C. Puis la solution est filtrée sur un filtre en fibre de verre d'un seuil de coupure de 0,7 µm. Le mélange racémique, sous forme liquide, est ensuite ajouté à la solution d'agent de résolution à 70°C. Un milieu réactionnel homogène exempt de particules solides est ainsi obtenu. Ce dernier est ensuite refroidi à 65°C. La cristallisation du sel(+) est alors induite par ensemencement avec une masse de sel(+) sec pur (préparée par deux recristallisations successives de sel(+); égale à 10 grammes; distribution de taille non déterminée).

Une suite de paliers d'une durée de 24 heures (figure 4), entrecoupés de refroidissement linéaires (1 heure), est appliquée.

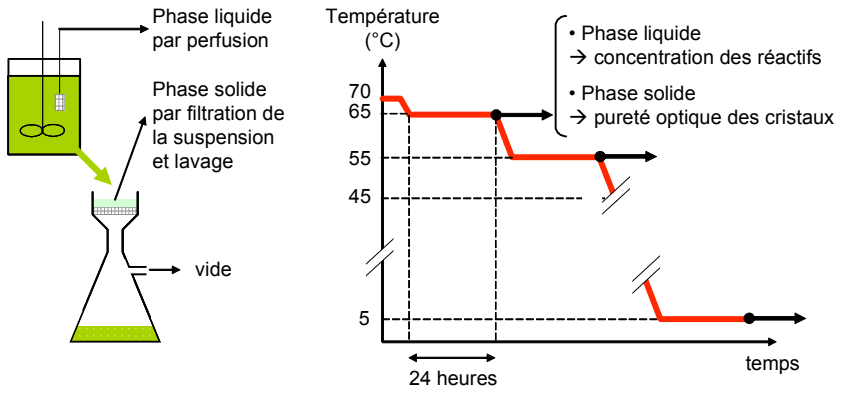


Figure 4 : schéma de principe des expériences d'approche des équilibres de solubilité

Pour les premières expériences, il sera vérifié que les concentrations des réactifs en solution sont stabilisées en moins de 24 heures. A la fin de chaque palier, deux échantillons de phase liquide sont prélevés par perfusion au travers d'un filtre fritté de seuil de coupure 1 µm. Un échantillon de suspension est aussi prélevé à l'aide d'une seringue. Le solide est filtré sur un filtre de seuil de coupure 0,5 µm, puis est lavé par 25 volumes d'éthanol absolu à température ambiante.

Les concentrations en apentrile et en R-acétyl(L)valine dans les échantillons liquides sont déterminées par titrage acide-base (annexe 2) avec une erreur de ± 5%. Les proportions de S-apentrile et de R-apentrile de la phase solide sont déterminées par une méthode de chromatographie chirale haute performance nécessitant une étape préalable de relargage-dérivatisation (annexe 1 : méthodes analytiques). Ces 3 données sont utilisées pour déterminer les concentrations en R-apentrile et en S-apentrile dans la phase liquide au moyen d'un bilan global sur chacune des espèces (tableau 1).

	Phase liquide			Phase solide	
Température	$[AP_R]$	$[AP_S]$	$[AC_R]$	$[AP_RAC_R]$	$[AP_SAC_R]$
T_0	x_0	y_0	z_0	0	0
T	x_0-x	y_0-y	z_0-x-y	x	y

Tableau 1 : bilan de matière molaire entre la température initiale T_0 et la température de prélèvement T

Ce bilan relie la composition de la phase solide aux concentrations en R-apentrile et en S-apentrile au travers de la grandeur appelée pureté optique à la température T, notée PO_T. Cette pureté optique représente le pourcentage molaire de R-apentrile (associé à une molécule de R-acétyl(L)valine) contenu dans le solide cristallisé. Selon cette définition, le calcul des concentrations des réactifs en solution se fait selon les équations :

(Éq.2.2) $$[AP_R]_T = x_0 - \frac{PO_T}{100}(x_0 + y_0 - [AP_{total}]_T)$$

(Éq.2.3) $$[AP_S]_T = y_0 - \frac{(100 - PO_T)}{100}(x_0 + y_0 - [AP_{total}]_T)$$

(Éq.2.4) $$PO_T = 100\frac{x}{x+y}$$

Avec : (Éq.2.5) $$[AP_{total}]_T=[AP_R]_T+[AP_S]_T$$

3.1.4. Expériences réalisées

Les expériences réalisées seront répertoriées selon un triplet de définition des concentrations initiales en réactifs {concentration initiale en R-apentrile ; concentration initiale en S-apentrile ; concentration initiale en R-acétyl(L)valine}, soit {$[AP_R]_0$;$[AP_S]_0$;$[AC_R]_0$}, exprimées en mol/kg de solvant.

L'expérience {0,91 ;0,91 ;0,91} correspond à des conditions de cristallisation où un sel(+) d'une pureté optique supérieure à 99 % (en R-apentrile) est obtenu en refroidissant jusqu'à 5°C. Cela constitue les conditions d'obtention du sel(+) pur en présence d'une concentration en S-apentrile de 0,91 mol/kg de solvant en une seule cristallisation. Une pureté de 100 % (en R-apentrile) est tout de même atteignable après deux recristallisations successives d'un sel(+) à 99 % (en R-apentrile).

Une expérience dans les conditions opératoires {$[AP_R]_0$;$[AP_S]_0$;$[AC_R]_0$}={0,91 ;0 ;0,91} est menée en préparant une suspension du sel(+) pur 100 % (en R-apentrile, par deux recristallisations successives) dans du solvant jusqu'à dépasser la saturation à 70°C. Cette expérience donnera les valeurs de la constante de solubilité du sel(+) en l'absence de contre-énantiomère (S-apentrile).

Une expérience est faite à partir des conditions initiales {0,45 ;0,45 ;0,45} afin d'obtenir des données de solubilités du sel(+) pour une concentration en S-apentrile diminuée à 0,45 mol/kg de solvant. L'effet du S-apentrile sur la solubilité du sel(+) est évaluée par la comparaison avec les résultats de l'expérience {0,91 ;0,91 ;0,91}.

Une expérience {0,91 ;0,91 ;1,82} est effectuée afin d'étudier la cristallisation pour un excès molaire d'agent de résolution. Deux concentrations intermédiaire en R-acétyl(L)valine sont aussi testées : 1,09 mol/kg de solvant (expérience {0,91 ;0,91 ;1,09}) et 1,64 mol/kg de solvant (expérience {0,91 ;0,91 ;1,64}). L'effet de la concentration en R-acétyl(L)valine est testé grâce à ces expériences.

3.2. Influence de la concentration en R-acétyl(L)valine

À partir des conditions initiales comportant autant d'agent de résolution que d'énantiomère cible (soit les conditions {0,91 ;0,91 ;0,91}), la pureté optique de la phase cristallisée oscille entre 98,5 % et 99 % (% en R-apentrile) au cours du refroidissement jusqu'à 5°C (figure 5, carrés gris avec croix blanche). Cela confirme que ces conditions initiales, qualifiées de stoechiométriques (1 mole d'agente de résolution pour 1 mole de R-apentrile), permettent d'éviter la cristallisation du sel(-).

Pour l'expérience {0,91 ;0,91 ;1,09}, le faible excès de R-acétyl(L)valine (20 % par rapport aux conditions stoechiométriques) conduit à l'obtention d'une phase solide contenant 5 % de sel(-) à 5 °C. A une concentration de 1,64 mol/kg de solvant, la pureté optique diminue dès 20°C d'après la figure 5, pour finir à 85 % à 10 °C. Pour une concentration en R-acétyl(L)valine de 1,82 mol/kg de solvant, la chute de pureté optique a lieu entre 30 °C et 40 °C, et la pureté optique atteint 65 % à 5 °C. L'augmentation de l'excès de R-acétyl(L)valine favorise donc la formation de sel(-). Le sel(-) se formera à d'autant plus haute température que l'excès de R-acétyl(L)valine sera élevé.

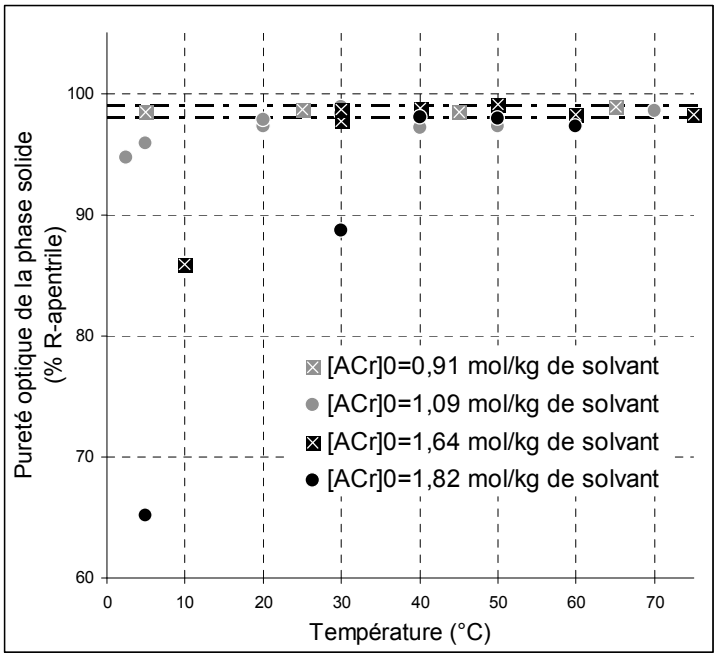


Figure 5 : pureté optique des cristaux pour des concentrations initiales en R-acétyl(L)valine de 0,91 , 1,09 , 1,64 et 1,82 mol/kg de solvant pour une concentration initiale en apentrile racémique de 1,82 mol/kg de solvant

Lorsque la pureté optique est inférieure ou égale à 95 %, la phase solide contient une proportion non négligeable de sel(-). Cette phase solide est le résultat des cristallisations successives ou simultanées du sel(+) et du sel(-) : pour ces points expérimentaux les concentrations en réactifs dissous permettent de déterminer les valeurs des constantes des équilibres de solubilité globaux (2.9) et (2.10) des deux sels.

3.3. Influence de la concentration en S-apentrile

Les concentrations en R-apentrile dans la phase liquide saturée en équilibre avec la phase solide cristallisée (représentatives de la solubilité du sel(+)), calculées selon les équations 2.1 et 2.2, sont représentées sur la figure 6 pour les trois conditions initiales testées correspondant à trois concentrations en S-apentrile : 0, 0,45 et 0,91 mol/kg de solvant.

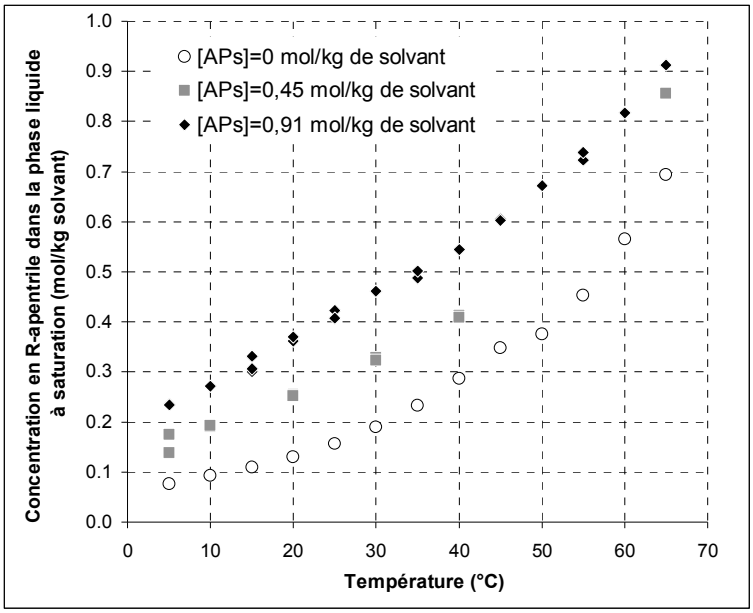


Figure 6 : solubilité du sel(+) représentée en terme de concentration en R-apentrile pour 3 concentrations en S-apentrile : 0, 0,45 et 0,91 mol/kg de solvant et pour un excès molaire en agent de résolution égal à 1

Il apparaît aussi que le S-apentrile augmente la solubilité du sel(+) de façon très importante en fonction de la température (figure 7). Pour une concentration en S-apentrile de 0,91 mol/kg de solvant, la concentration en R-apentrile à saturation à 65°C est seulement supérieure de 25 % à la concentration en R-apentrile à saturation pour une concentration en S-apentrile nulle. Cet écart augmente jusqu'à près de 200 % à 10 °C. Le S-apentrile provoque donc une augmentation importante de la solubilité du sel(+). De plus l'effet de la concentration en S-apentrile sur la solubilité du sel(+) semble être favorisé par les températures faibles.

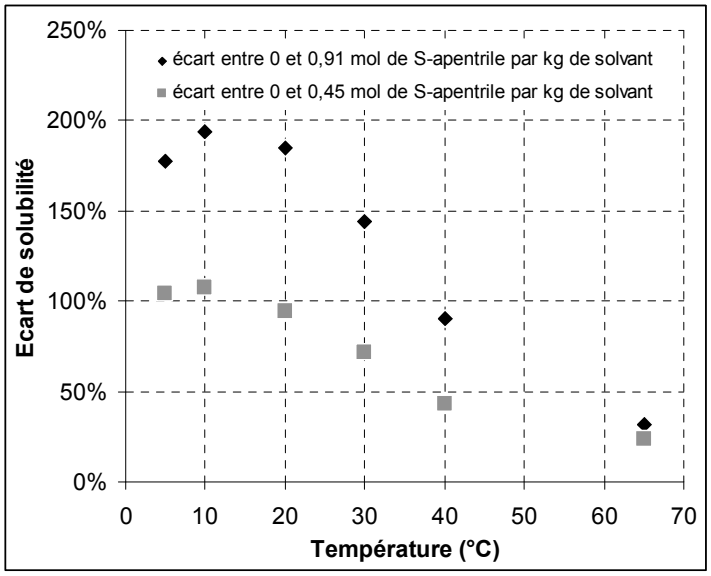


Figure 7 : écart relatif entre la solubilité du sel(+) pour des concentrations en S-apentrile de 0,45 et 0,91 mol/kg de solvant et la solubilité du sel(+) déterminée en absence de S-apentrile

3.4. Représentation en diagramme de solubilité

Les données de solubilité déterminées précédemment sont exprimées en terme de concentration en R-apentrile (respectivement S-apentrile) à saturation en sel(+) (respectivement à saturation en sel(-)), déterminée pour une concentration initiale en R-acétyl(L)valine donnée. Pour intégrer au mieux cette dépendance selon la concentration en R-acétyl(L)valine, une représentation des solubilités en terme de constantes de solubilité est préférée. Par exemple, la concentration en R-apentrile à saturation en sel(+) est liée à la concentration en R-acétyl(L)valine au travers de l'équilibre 2.9 caractérisé par une constante de solubilité notée $K_s^{(+)}$. Graphiquement, la représentation de cet équilibre prend la forme d'une courbe, telle que représentée en trait gris sur la figure 8, définie pour une température T donnée (isotherme notée Iso-T) et pour une concentration en S-apentrile donnée.

L'observation expérimentale de l'effet de la concentration en R-acétyl(L)valine a montré que pour une température donnée, il existe une concentration en R-acétyl(L)valine au-delà de laquelle une phase solide contenant du sel(+) souhaité et du sel(-) non souhaité est obtenue (figure 8).

Ce diagramme permet de déterminer l'état d'équilibre vers lequel une cristallisation tend. Considérons une solution de concentrations initiales en R-apentrile, en S-apentrile et en R-acétyl(L)valine toutes égales à 0,91 mol/kg de solvant. Le point A représente cet état de la solution à la température T. Ce point est situé au-dessus de la courbe de saturation isotherme (en gris sur la figure 8) : la cristallisation d'une phase solide survient. Les concentrations en R-apentrile et en R-acétyl(L)valine diminuent en proportions égales, sans que le sel(-) ne cristallise car la concentration en R-acétyl(L)valine est insuffisante, ce qui conduit le point représentatif des concentrations en phase liquide au point B. Si la concentration en agent de résolution est trop grande, la cristallisation du sel(-) peut survenir : la courbe de saturation du se(+) pur atteint la limite de cristallisation du sel(-).

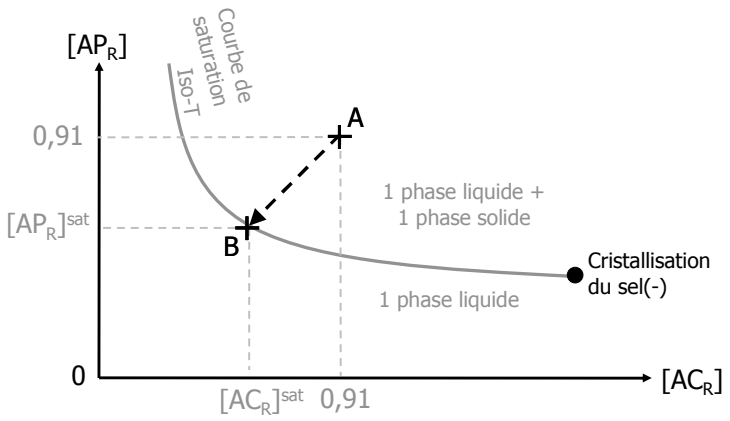


Figure 8 : représentation schématique d'un diagramme de solubilité du sel(+) pour une concentration en S-apentrile de 0,91 mol/kg de solvant

Le diagramme de solubilité expérimental du sel(+), représentant la concentration en R-apentrile en fonction de la concentration en R-acétyl(L)valine dans la phase liquide saturée en équilibre avec la phase solide cristallisée, est tracé (figure 9), pour des températures comprises entre 5°C et 60°C.

Les données expérimentales de pureté optique des expériences de cristallisation {0,91 ;0,91 ;1,09}, {0,91 ;0,91 ;1,64} et {0,91 ;0,91 ;1,82} contiennent des points pour lesquels la concentration limite en R-acétyl(L)valine permettant la cristallisation du sel(-) a été dépassée (points représentés par des carrés sur la figure 9) Ces points fourniront des informations sur la valeur de la constante de solubilité du sel(-).

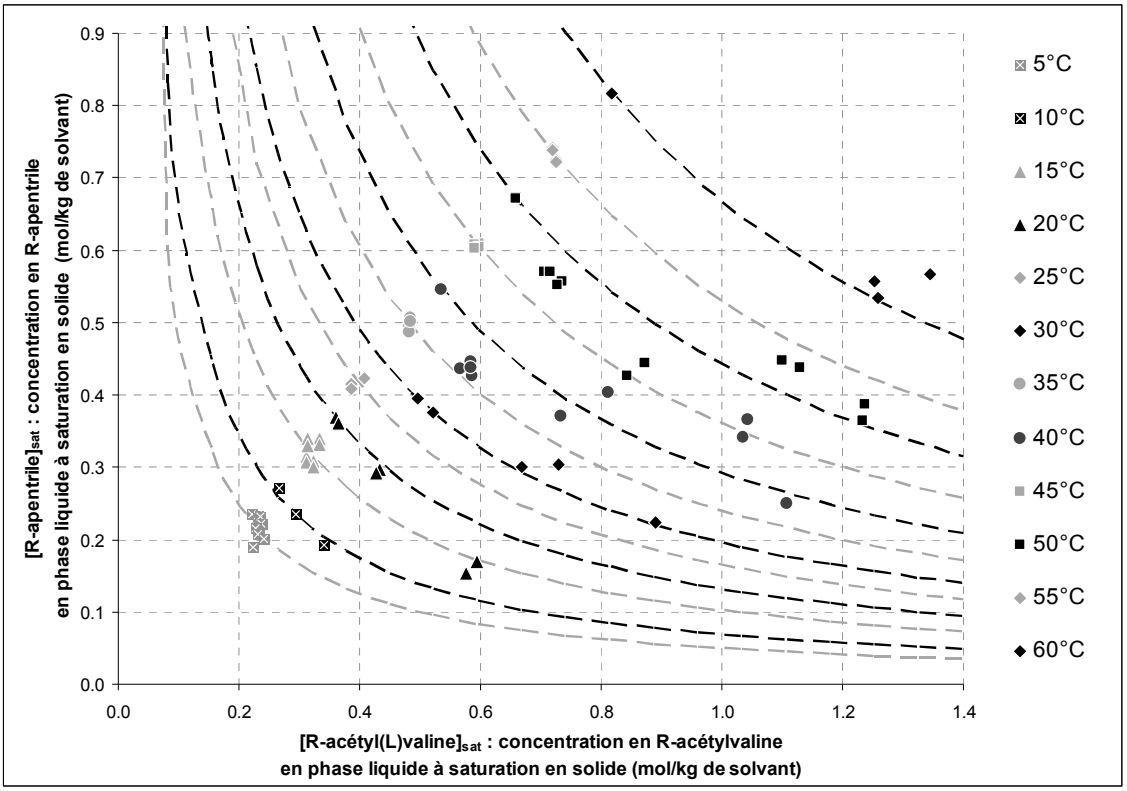


Figure 9 : diagramme de solubilité du sel(+) pour une concentration en S-apentrile de 0,91 mol/kg de solvant

Les points expérimentaux situés sur la première bissectrice ont été utilisés pour calculer la constante de solubilité du sel(+) à la température T, pour une concentration en R-acétyl(L)valine égale à la concentration en R-apentrile, notée $K_s^{(+)}ref(T)$. Cette valeur permet de tracer les courbes de solubilité en pointillés extrapolées sur tout le domaine de concentration en R-acétyl(L)valine, selon l'équation :

(Éq.2.6) $$[AP_R]_{action\text{-}masse} = K_s^{(+)}ref(T) \big/ [AC_R]$$

Le graphique de corrélation (figure 10), représentant les valeurs expérimentales de la concentration en R-apentrile en fonction des concentrations calculées selon la loi d'action de masse décrite par l'équation précédente, montre un accord relativement satisfaisant entre ces valeurs. L'indice de corrélation, calculé selon la formule ci-après, a en effet une valeur de 0,98.

(Éq.2.7)
$$I = \sqrt{1 - \frac{\sum \left([AP_R]_{\exp} - [AP_R]_{action-masse} \right)^2}{\sum \left([AP_R]_{\exp} - \overline{[AP_R]_{action-masse}} \right)^2}}$$

Avec $\overline{[AP_R]_{action-masse}}$ la valeur moyenne des concentrations estimées par la loi d'action de masse selon l'équation 4, pour les valeurs expérimentales de la concentration en R-acétyl(L)valine.

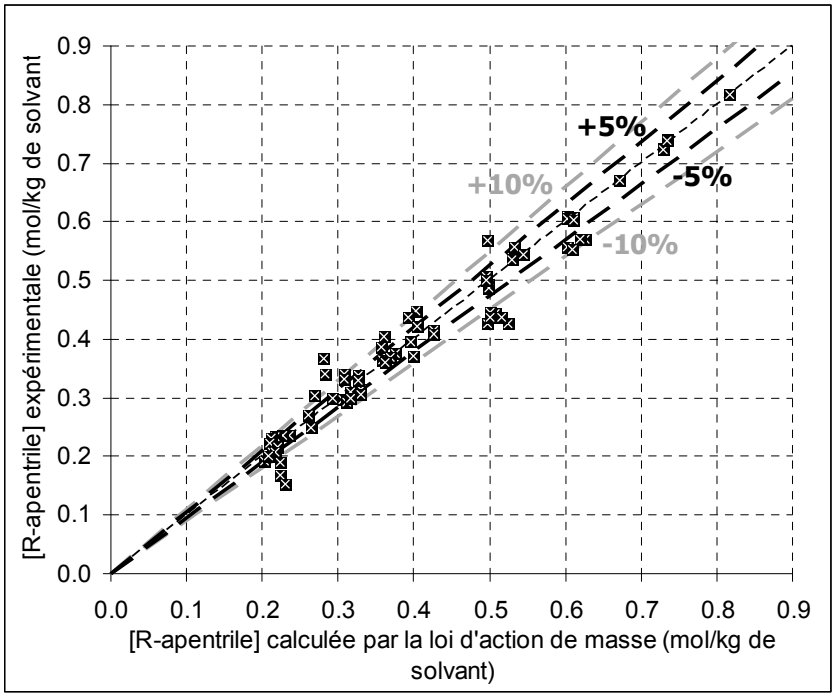


Figure 10 : graphique de corrélation entre toutes les données expérimentales et les données calculées par la loi d'action de masse, quelque soit la température et les concentrations en S-apentrile et en R-acétyl(L)valine

Il est donc raisonnable de décrire l'équilibre de solubilité du sel(+) par une loi d'action de masse caractérisée par une constante de solubilité $K_s^{(+)}$ref(T), décrite par l'équation bilan (2.9) rappelée ci-après. Il sera supposé que l'équilibre de solubilité du sel(-) peut être représenté par l'équation bilan semblable (10), et caractérisé par une constante de solubilité $K_s^{(-)}$ref(T).

(Eq-Bilan 2.9) $\underline{AP_R AC_R} \Leftrightarrow AC_R + AP_R \qquad K_s^{(+)}ref = [AC_R].[AP_R]$

(Eq-Bilan 2.10) $\underline{AP_S AC_R} \Leftrightarrow AC_R + AP_S \qquad K_s^{(-)}ref = [AC_R].[AP_S]$

4. MODÉLISATION GLOBALE DES ÉQUILIBRES DE SOLUBILITÉ

Suite à la précédente validation d'une représentation de l'équilibre de solubilité du sel(+) par une loi d'action de masse, la modélisation des effets des concentrations en R-acétyl(L)valine et en S-apentrile sur l'équilibre de solubilité du sel(+) est effectuée.

En postulant une loi de variation en fonction de la concentration en contre-énantiomère identique à celle du R-apentrile, l'équilibre de solubilité du sel(-) peut aussi être modélisé d'après les données expérimentales disponibles.

4.1. Constante de solubilité du sel(+)

4.1.1. Effet de la concentration en S-apentrile

Il a été observé expérimentalement que le S-apentrile contribue à l'augmentation de la concentration en R-apentrile à saturation en sel(+). Cela induit que la constante de solubilité du sel(+), notée K_s^p est aussi dépendante de la concentration en S-apentrile. La représentation des variations de la constante de solubilité du sel(+) en fonction de la concentration en S-apentrile, à différentes températures, montre un effet quasiment linéaire (figure 11).

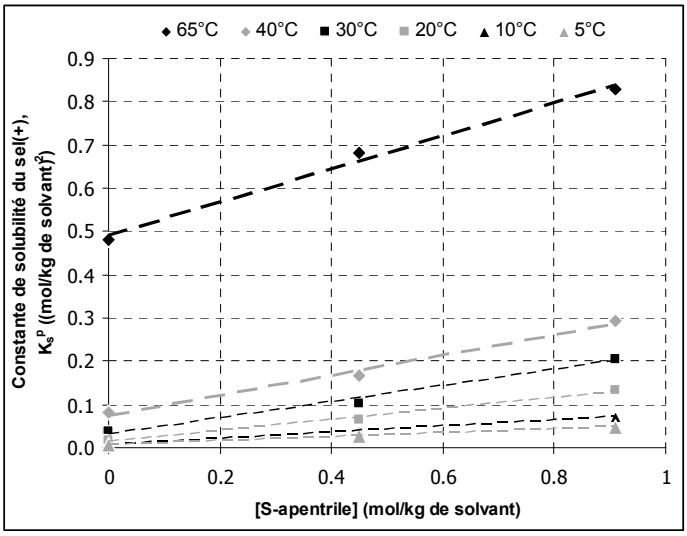


Figure 11 : Variations de la constante de solubilité du sel(+) en fonction de la concentration en S-apentrile à différentes températures pour un excès d'agent de résolution égal à 1

La constante de solubilité du sel(+) est donc finalement représentée par une fonction linéaire de la concentration en S-apentrile, à température constante, de la forme :

(Éq.2.8) $$K_s^{(+)}{}_{app}=A.[AP_S]+B$$

Le tableau 2 présente les valeurs des paramètres des régressions linéaires effectuées pour représenter les variations de la constante de solubilité du sel(+) en fonction de la concentration en S-apentrile :

T (°C)	Paramètres du modèle linéaire	
	A	B
65	0,3819	0,4911
40	0,2308	0,0754
30	0,1867	0,0302
20	0,1278	0,0133
10	0,0699	0,0076
5	0,0476	0,006

Tableau 2 : paramètres de la modélisation linéaire de l'effet de la concentration en S-apentrile à température constante pour r_0=1

Sur la base des valeurs expérimentales des concentrations en R-apentrile et R-acétyl(L)valine déterminées aux états d'équilibres liquide-solide à différentes température et à différentes concentrations en S-apentrile, les valeurs de la constante globale de solubilité du sel(+) $K_s^{(+)}{}_{app}$ sont calculées et représentées (figure 12). Les variations de la constante de solubilité du sel(+) en fonction de la température peuvent être modélisées par des fonctions exponentielles (équations 2.9 à 2.11) tracées en pointillés sur la figure 12 :

(Éq.2.9)•[AP_S]= 0,91 mol/kg : $K_S^{(+)}{}_{app}(T) = 1{,}844.10^5.\exp(-3{,}472.10^4/R.T)$

(Éq.2.10)•[AP_S] = 0,45 mol/kg : $K_S^{(+)}{}_{app}(T) = 1{,}05.10^6.\exp(-4{,}029.10^4/R.T)$

(Éq.2.11)•[AP_S] = 0 mol/kg : $K_S^{(+)}{}_{app}(T) = 7{,}302.10^9.\exp(-6{,}601.10^4/R.T)$

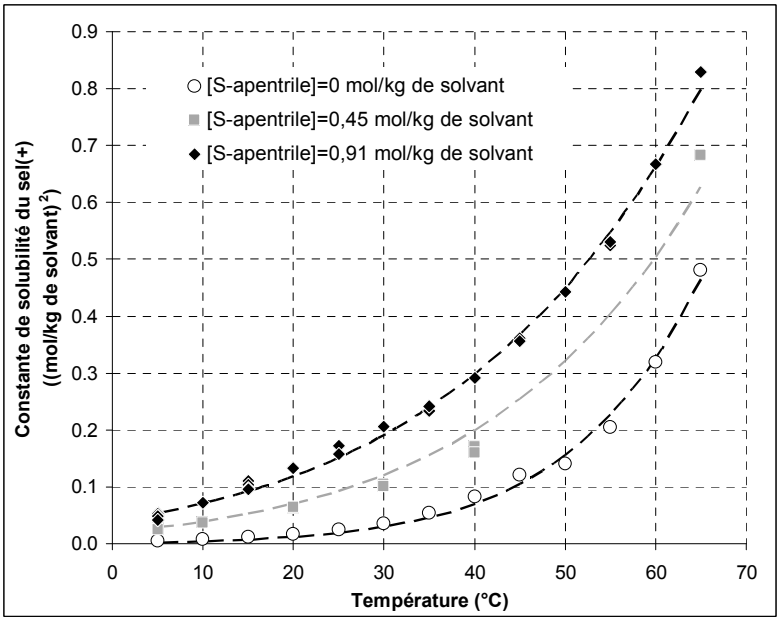


Figure 12 : Variations de la constante de solubilité du sel(+) en fonction de la température pour les trois concentrations en S-apentrile testées : 0, 0,45 et 0,91 mol/kg de solvant

4.1.2. Effet de la concentration en R-acétyl(L)valine

Les données de concentrations en R-apentrile et en R-acétyl(L)valine en phase liquide des cristallisations démarrées à partir d'une concentration initiale en apentrile racémique de 1,82 mol/kg de solvant sont triées : les points correspondant à une phase solide de pureté

optique inférieure à 98 % sont retirés. Ainsi les points de solubilité considérés correspondent tous à la cristallisation du sel(+) seul. Ils sont donc tous caractérisés par une concentration en S-apentrile constante, égale à 0,91 mol/kg de solvant.

Les autres résultats expérimentaux ont été obtenus pour différentes concentrations initiales en R-acétyl(L)valine (définies par le rapport r_0). Les valeurs de la constante de solubilité du sel(+) K_s^p, calculées à partir des points triés précédemment, sont représentées en fonction de la température, pour 4 valeurs du rapport r_0 (figure 13). Les valeurs obtenues pour une concentration en R-acétyl(L)valine initiale égale à la concentration en R-apentrile (r_0=1) ont été utilisées pour déterminer une loi de variation de la constante de solubilité du sel(+) $K_s^{(+)}$ en fonction de la température, de type exponentielle (équation 7) représentée en noir sur la figure 14. Les valeurs expérimentales semblent dispersées autour des valeurs obtenues par cette loi de variation.

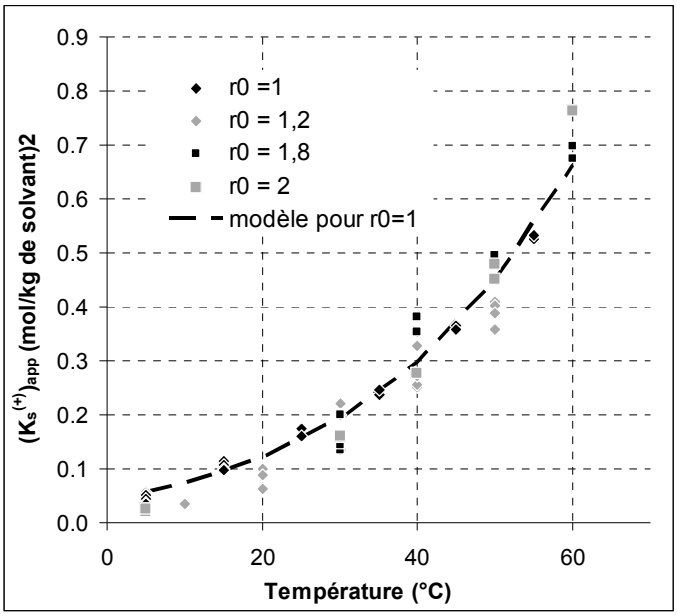


Figure 13 : Variations expérimentales de la constante de solubilité du sel(+) en fonction de l'excès de R-acétyl(L)valine initial (r_0) pour [S-apentrile]=0,91 mol/kg de solvant

Toutes les valeurs expérimentales de la constante de solubilité du sel(+) sont alors représentées en fonction de la constante de solubilité calculée par cette loi de variation, aux mêmes températures, sur la figure 14. Toutes les valeurs expérimentales sont situées entre les deux droites représentant un écart de ± 10 % par rapport aux valeurs calculées pour

r_0=1. La dispersion des points expérimentaux ne dépasse donc pas l'incertitude due aux erreurs de mesure (± 10 %) : la concentration en R-acétyl(L)valine n'a pas d'influence sur la valeur de la constante de solubilité du sel(+) pour une concentration en S-apentrile de 0,91 mol/kg de solvant.

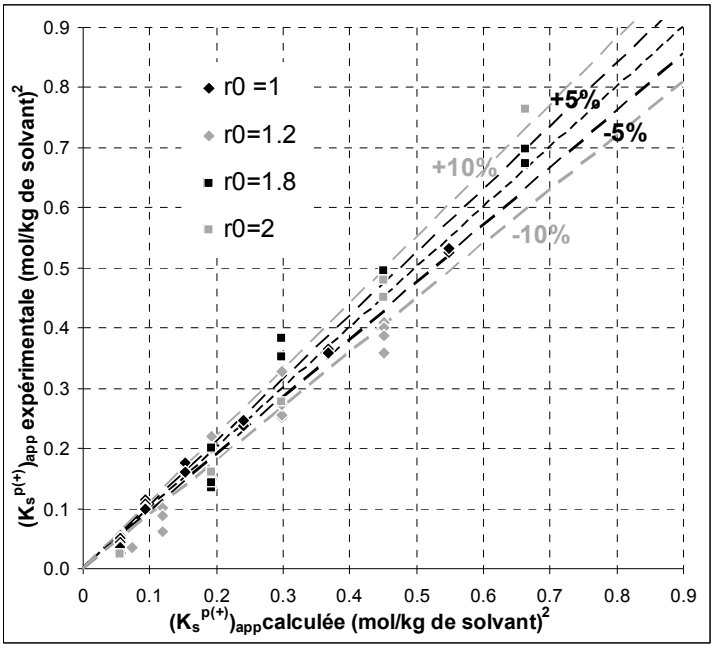


Figure 14 : Dispersion des valeurs expérimentales de la constante de solubilité par rapport aux valeurs déterminées en fonction de r_0 pour [S-apentrile]=0,91 mol/kg de solvant

4.1.3. Modélisation de la constante de solubilité du sel(+)

Les observations expérimentales précédentes ont mis en évidence :

- Une variation de type exponentiel de la constante de solubilité du sel(+) en fonction de la température, pour une concentration en S-apentrile constante.

- Une variation de type linéaire de la constante de solubilité du sel(+) en fonction de la concentration en S-apentrile, à température constante.

- L'absence de variation significative de la constante de solubilité du sel(+) en fonction de la concentration initiale en R-acétyl(L)valine.

La constante de solubilité du sel(+) dépend donc essentiellement de deux paramètres : la température et la concentration en S-apentrile. Une manière d'envisager l'incorporation des effets de ces deux paramètres sur la constante de solubilité du sel(+) est schématiquement représentée sur la figure 15. Trois dimensions sont utilisées : la température (T), la concentration en S-apentrile ([AP_S]) en fonction desquelles varie la constante de solubilité du sel(+) K_s^p.

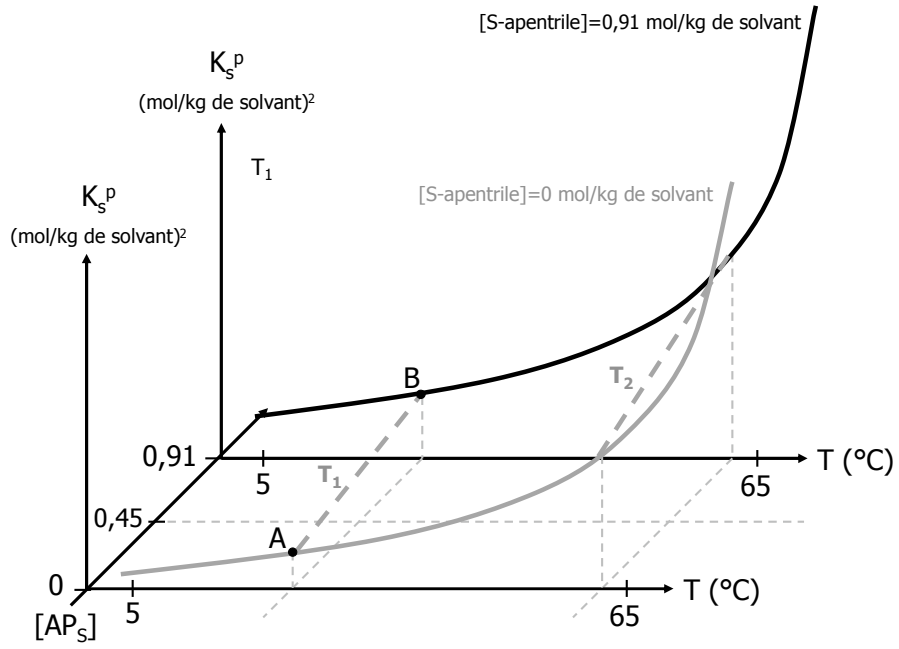


Figure 15 : schéma d'illustration de la modélisation de la constante de solubilité du sel(+)

La constante de solubilité du sel(+) à une température T_1, comprise entre 5 °C et 65 °C, et à une concentration en S-apentrile comprise entre 0 et 0,91 mol/kg de solvant, peut être déterminée de la manière suivante. La valeur de la constante de solubilité du sel(+) est connue pour une concentration en S-apentrile nulle (point A sur la figure 15) et une concentration en S-apentrile de 0,91 mol/kg de solvant (point B). Entre ces deux points, une droite peut être tracée pour représenter la variation de la constante de solubilité du sel(+) en fonction de la concentration en S-apentrile (d'après les données de la figure 11). Enfin, la valeur de la constante de solubilité du sel(+) pour une concentration en S-apentrile donnée sera lue sur cette droite. Cette méthode de calcul peut ensuite être appliquée à une autre température (T_2 par exemple).

Finalement, la mise en équation de ce modèle fournit l'expression de la constante de solubilité du sel(+) en fonction de la température (T) et de la concentration en S-apentrile ([AP_S]) :

(Éq.2.12)

$$K_s^{(+)}{}_{app}(T,[AP_S]) = \frac{K_s^{(+)}{}_{app}(T,[AP_S]=0{,}91) - K_s^{(+)}{}_{app}(T,[AP_S]=0)}{0{,}91}.[AP_S] + K_s^{(+)}{}_{app}(T,[AP_S]=0)$$

Avec, pour rappel, les expressions des constantes de solubilité du sel(+) pour des concentrations en S-apentrile constantes, en fonction de la température :

(Éq.2.9) •[AP_S]=0,91 mol/kg : $K_S^{(+)}{}_{app}(T) = 1{,}844.10^5.\exp(-{}^{3{,}472.10^4}/_{R.T})$

(Éq.2.11) •[AP_S]=0 mol/kg : $K_S^{(+)}{}_{app}(T) = 7{,}302.10^9.\exp(-{}^{6{,}601.10^4}/_{R.T})$

4.2. Constante de solubilité du sel(-)

La modélisation développée précédemment pour la constante de solubilité du sel(+) est réalisée dans des conditions où il n'y a pas de cristallisation du sel(-). Or la connaissance de l'équilibre de solubilité du sel(-) est primordiale pour envisager d'être en mesure de maîtriser la pureté optique du solide cristallisé. Certaines données expérimentales issues des expériences d'approche mettent en évidence la cristallisation du sel(-). Comment utiliser ces données pour obtenir un modèle de la constante de solubilité du sel(-) ?

4.2.1. Points expérimentaux exploitables

La cristallisation du sel(-) est expérimentalement observée lors de puretés optiques inférieures à 98 % (% de R-apentrile) dans la phase solide cristallisée. Parmi toutes les expériences d'approche de la solubilité des sels, quatre points expérimentaux satisfont cette condition :

- Le point obtenu à 5°C, à partir des conditions initiales {0,91 ;0,91 ;1,09}, d'une pureté optique de 95%,

- Le point obtenu à 10°C, à partir des conditions initiales {0,91 ;0,91 ;1,64}, d'une pureté optique de 95%,

- Les points obtenus à 5°C et à 30°C, à partir des conditions initiales {0,91 ;0,91 ;1,82}, d'une pureté optique de 65% et 89% respectivement.

Ces points sont utilisés pour calculer les valeurs du produit de la concentration en R-acétyl(L)valine par la concentration en S-apentrile, qui représente la constante de solubilité du sel(-). De plus, la concentration en R-apentrile en équilibre avec ces points de solubilité du sel(-) est connue.

4.2.2. Considérations sur la symétrie du système physico-chimique

Afin de pouvoir exploiter les points de solubilité du sel(-) isolés précédemment, des hypothèses doivent être avancées à propos des paramètres susceptibles de faire varier la constante de solubilité du sel(-).

D'après Kozma, 2002, la suite d'équilibres physico-chimiques intervenant dans la solution au cours de la cristallisation d'un système constitué de deux sels diastéréoisomères, présente une symétrie entre les deux énantiomères du mélange racémique à résoudre. Chaque énantiomère est engagé dans le même type d'équilibre (acide-base, association-dissociation, solubilité). La résultante de cette suite d'équilibres, décrite par la constante de solubilité globale, a été étudiée pour le sel(+). Ainsi l'effet du contre-énantiomère (le S-apentrile) a été mis en évidence et quantifié. Par raison de symétrie, le R-apentrile devrait vraisemblablement avoir des effets identiques sur la constante de solubilité globale du sel(-).

De plus, il est généralement observé (Jacques et Collet, 1994) que les constantes d'association-dissociation (équilibres (5) et (6)) des deux sels sont quasiment égales. La différence de solubilité entre les deux sels diastéréoisomères résulte alors seulement d'une différence notable entre les constantes de solubilité des sels formés en solution (équilibres (7) et (8)). Dans l'hypothèse où le système étudié ici présente ces mêmes caractéristiques, si le S-apentrile intervient sur l'équilibre d'association-dissociation du R-apentrile avec le R-

acétyl(L)valine, alors le R-apentrile interviendra sur l'équilibre d'association-dissociation du S-apentrile par le même mécanisme et ses effets seront d'importance équivalente.

4.2.3. Modélisation de la constante de solubilité du sel(-)

Suite aux considérations précédentes, la constante de solubilité du sel(-), notée $K_s^{(-)}$, est modélisée de façon semblable à la constante de solubilité du sel(+). Elle est donc exprimée en fonction de la température (T, en °C) et de la concentration en R-apentrile ($[AP_R]$, en mol/kg de solvant) :

(Éq.2.13)

$$K_s^{(-)}{}_{app}(T,[AP_R]) = \frac{K_s^{(-)}{}_{app}(T,[AP_R]=0{,}91) - K_s^{(-)}{}_{app}(T,[AP_R]=0)}{0{,}91}.[AP_R] + K_s^{(-)}{}_{app}(T,[AP_R]=0)$$

avec $K_s^{(-)}(T,[AP_R]=0{,}91)$ et $K_s^{(-)}(T,[AP_R]=0)$ les lois de variation de la constante de solubilité du sel(-) en fonction de la température pour une concentration en R-apentrile, respectivement, de 0,91 mol/kg de solvant et de 0 mol/kg de solvant.

4.2.4. Détermination des paramètres du modèle

Dans l'hypothèse d'une action symétrique des énantiomères de l'apentrile l'un sur l'autre, la pente de la variation linéaire, à température fixée, de la constante de solubilité du sel(-) en fonction de la concentration en R-apentrile est supposée égale à la pente de la variation de la constante de solubilité du sel(+) en fonction de la concentration en S-apentrile :

(Éq.2.14)

$$\left[\frac{K_s^{(-)}{}_{app}(T,[AP_R]=0{,}91) - K_s^{(-)}{}_{app}(T,[AP_R]=0)}{0{,}91}\right]_T = \left[\frac{K_s^{(+)}{}_{app}(T,[AP_S]=0{,}91) - K_s^{(+)}{}_{app}(T,[AP_S]=0)}{0{,}91}\right]_T = \Delta_T$$

Des valeurs expérimentales de la constante de solubilité du sel(-) sont connues aux points expérimentaux identifiés au paragraphe 4.2.1 à 5°C, 10°C et 30°C. La pente de la variation

de la constante de solubilité du sel(+) en fonction de la concentration en S-apentrile a été expérimentalement déterminée à ces températures (tableau 3).

Température (°C)	Concentrations en réactifs en phase liquide (mol/kg de solvant)			Δ_T ((mol/kg de solvant)^2 / (mol de R-apentrile/kg de solvant))
	R-apentrile	S-apentrile	R-acétyl(L)valine	
5	0,048	0,442	0,479	0,047
30	0,167	0,802	0,95	0,175

Tableau 3 : données expérimentales exploitées pour la détermination des paramètres de la constante de solubilité du sel(-)

Ces données permettent de calculer la constante de solubilité du sel(-) pour [R-apentrile]=0 selon l'équation 2.15 tirée de l'équation 2.14 (tableau 4) :

(Éq.2.15)

$$K_s^{(-)}{}_{app}(T_{\exp},[AP_R]=0) = K_s^{(-)}{}_{app}(T_{\exp},[AP_R]_{\exp}) - \Delta_{T_{\exp}}.[AP_R]_{\exp}$$

La constante de solubilité du sel(-) pour une concentration en R-apentrile de 0,91 mol/kg de solvant ($K_s^{(-)}{}_{app}(T,[AP_R]=0,91)$) est ensuite calculée à l'aide de l'équation 14 (tableau 4).

Température (°C)	$K_s^n(T;[AP_R]=0)$ (mol/kg de solvant)^2	$K_s^n(T;[AP_R]=0,91)$ (mol/kg de solvant)^2
5	0,296	0,339
30	0,720	0,879

Tableau 4 : Valeurs de la constante de solubilité du sel(-) déduites des données expérimentales

Quatre valeurs de la constante de solubilité du sel(-), pour une concentration en R-apentrile de 0 et de 0,91 mol/kg de solvant et pour les températures de 5 et 30°C, sont utilisées pour obtenir une loi de variation de type exponentielle pour la constante de solubilité du sel(-) en fonction de la température (équations 15 et 16) :

(Éq.2.16) •[AP_R] = 0,91 mol/kg : $K_s^{(-)}{}_{app}(T) = 2{,}923.10^5.\exp(-3{,}204.10^4/R.T)$

(Éq.2.17) •[AP_R] = 0 mol/kg : $K_s^{(-)}{}_{app}(T) = 9{,}453.10^4.\exp(-2{,}969.10^4/R.T)$

Ces deux lois de variations sont intégrées dans l'équation 14 pour calculer la constante de solubilité du sel(-) en tout point du domaine du graphique de la figure 15.

Finalement, les expressions des constantes de solubilité apparentes du sel(+) et du sel(-) peuvent être utilisées dans le bilan de matière molaire présenté en début de ce chapitre. L'état d'équilibre atteint à une température T à partir de n'importe quelle conditions initiales comprises dans les domaines de concentrations explorées est ainsi possible (comme représenté par les courbes de saturation calculées pour [AP_S]=0, 0,45 et 0,91 sur la figure 16). Notamment, il est aussi possible d'estimer la pureté optique du sel formé : la limite de formation du sel(-) peut alors être déterminée.

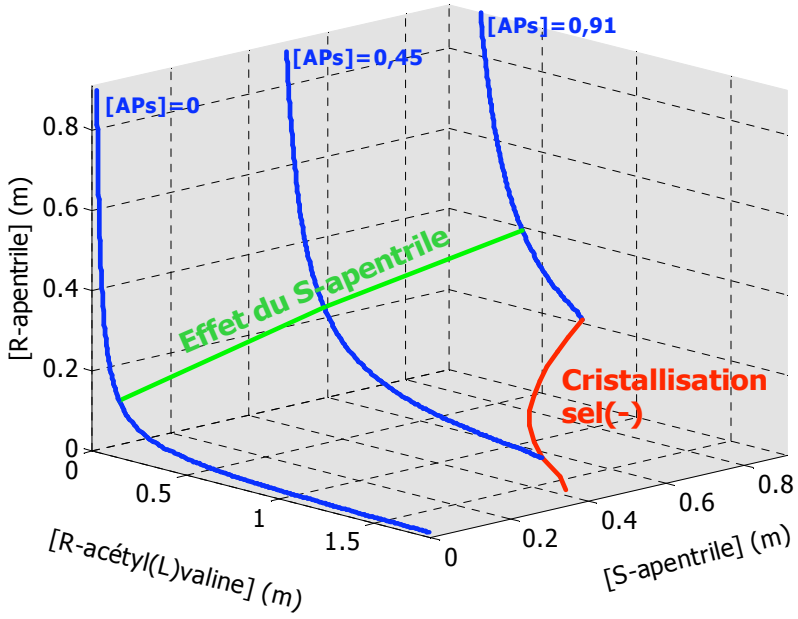


Figure 16 : représentation en 3 dimensions des données de solubilité du sel(+), en tenant compte de la solubilité du sel(-)

5. CONCLUSION

Le sujet d'étude présenté dans ce mémoire concerne la résolution de l'énantiomère R de la molécule organique 3-aminopentanenitrile, appelé R-apentrile, par cristallisation du sel diastéréoisomère formé avec l'énantiomère R de l'acide organique chirale Acétyl(L)valine, noté R-acétyl(L)valine, à partir du mélange racémique d'apentrile. Ce sel est appelé sel(+). Un autre sel peut cependant aussi se former : le sel(-), issu de l'association entre le S-apentrile et la R-acétyl(L)valine.

Des conditions de cristallisation ont été explorées au cours d'expériences menées selon un mode fermé. Les solubilités du sel(+) et du sel(-) ont été caractérisées en terme de diagramme de solubilité représentant le lien entre les concentrations en R-apentrile, S-apentrile et R-acétyl(L)valine. Il a alors été observé que les concentrations en réactif suivent une loi de type action de masse. Ainsi, la cristallisation peut être décrite en considérant un équilibre global de formation pour chaque sel. Cet équilibre global consiste en la « réaction » entre un énantiomère de la molécule à traiter avec un énantiomère de l'agent de résolution.

Enfin, une interaction entre les solubilités des deux sels a été observée : la constante de solubilité d'un sel dépend de la température, mais aussi de la concentration en contre-énantiomère. Les constantes de solubilité des deux sels ont alors été modélisées pour rendre compte de ces variations, pour des domaines définis des concentrations et de la température. Il a aussi été déterminé que les constantes de solubilité ne dépendent pas de la concentration en R-acétyl(L)valine.

Pour approfondir la connaissance des mécanismes qui guident la résolution optique, il pourrait être envisagé de déterminer précisément les constantes des équilibres de dissociation des sels et les constantes de solubilités des sels formés en solution avant cristallisation. Cela nécessiterait des mesures de tonométrie ou d'ébullioscopie. Les constantes de solubilité pourraient être déduites de ces mesures moyennant quelques informations supplémentaires, dont les coefficients d'activité. Ces derniers pourraient être

déterminés au moyen de méthodes d'estimation par les contributions de groupes tels que UNIQUAC ou UNIFAC.

Finalement, la connaissance globale des équilibres de solubilité du sel(+) et du sel(-) acquise par de simples expériences permet de démarrer une étude de la cristallisation en réacteur fermé en vue d'optimiser la pureté optique du sel et le rendement de la cristallisation.

Liste des tableaux

Tableau 1 : bilan de matière molaire entre la température initiale T_0 et la température de prélèvement T 43
Tableau 2 : paramètres de la modélisation linéaire de l'effet de la concentration en S-apentrile à température constante pour r_0=1 53
Tableau 3 : données expérimentales exploitées pour la détermination des paramètres de la constante de solubilité du sel(-) 61
Tableau 4 : Valeurs de la constante de solubilité du sel(-) déduites des données expérimentales 61

Liste des figures

Figure 1 : formule semi-développée du 3-aminopentanenitrile (ou apentrile) : 36
Figure 2 : formule semi-développée de la R-acétyl(L)valine : 36
Figure 3 : schéma de principe de la résolution optique considérée 37
Figure 4 : schéma de principe des expériences d'approche des équilibres de solubilité 43
Figure 5 : pureté optique des cristaux pour des concentrations initiales en R-acétyl(L)valine de 0,91 , 1,09 , 1,64 et 1,82 mol/kg de solvant pour une concentration initiale en apentrile racémique de 1,82 mol/kg de solvant 46
Figure 6 : solubilité du sel(+) représentée en terme de concentration en R-apentrile pour 3 concentrations en S-apentrile : 0, 0,45 et 0,91 mol/kg de solvant et pour un excès molaire en agent de résolution égal à 1 47
Figure 7 : écart relatif entre la solubilité du sel(+) pour des concentrations en S-apentrile de 0,45 et 0,91 mol/kg de solvant et la solubilité du sel(+) déterminée en absence de S-apentrile 48
Figure 8 : représentation schématique d'un diagramme de solubilité du sel(+) pour une concentration en S-apentrile de 0,91 mol/kg de solvant 49
Figure 9 : diagramme de solubilité du sel(+) pour une concentration en S-apentrile de 0,91 mol/kg de solvant 50
Figure 10 : graphique de corrélation entre toutes les données expérimentales et les données calculées par la loi d'action de masse, quelque soit la température et les concentrations en S-apentrile et en R-acétyl(L)valine 51
Figure 11 : Variations de la constante de solubilité du sel(+) en fonction de la concentration en S-apentrile à différentes températures pour un excès d'agent de résolution égal à 1 53
Figure 12 : Variations de la constante de solubilité du sel(+) en fonction de la température pour les trois concentrations en S-apentrile testées : 0, 0,45 et 0,91 mol/kg de solvant 54
Figure 13 : Variations expérimentales de la constante de solubilité du sel(+) en fonction de l'excès de R-acétyl(L)valine initial (r_0) pour [S-apentrile]=0,91 mol/kg de solvant....55
Figure 14 : Dispersion des valeurs expérimentales de la constante de solubilité par rapport aux valeurs déterminées en fonction de r_0 pour [S-apentrile]=0,91 mol/kg de solvant 56
Figure 15 : schéma d'illustration de la modélisation de la constante de solubilité du sel(+) 57

Figure 16 : représentation en 3 dimensions des données de solubilité du sel(+), en tenant compte de la solubilité du sel(-).....62

CHAPITRE 3 :

OPTIMISATION DE LA CRISTALLISATION EN REACTEUR FERME

Table des matières

Chapitre 3 : 67
Optimisation de la cristallisation en reacteur ferme 67
Table des matières 68
1. Introduction 69
2. Optimisation du rendement à 5°C 70
2.1. Outil d'estimation du taux de conversion et de la pureté optique 71
2.2. Estimations de l'ajustement de la concentration initiale en R-acétyl(L)valine 72
2.3. Vérification expérimentale de l'ajustement de la concentration initiale en R-acétyl(L)valine 74
2.3.1. Modes opératoires 74
2.3.2. Résultats expérimentaux 77
3. Diminution de la durée de filtration par arrêt de la cristallisation à haute température 81
3.1. Principe 81
3.2. Ajustement de la concentration initiale en R-acétyl(L)valine 82
3.2.1. Estimations d'après les données de solubilité 82
3.2.2. Vérifications expérimentales 83
4. Diminution de la durée de filtration par optimisation du profil de refroidissement 88
4.1. Principe 88
4.2. Profils de température 90
4.2.1. Profils « simples » 90
4.2.2. Profil de refroidissement « contrôlé » 91
4.3. Modes opératoires 94
4.3.1. Cristallisation 94
4.3.2. Filtration 96
4.4. Résultats expérimentaux 96
4.5. Observations MEB 99
4.6. Granulométrie laser 100
4.7. Granulométrie par analyse d'image 102
5. Conclusions 105
Liste des tableaux 107
Liste des figures 107

CHAPITRE 3 :

OPTIMISATION DE LA CRISTALLISATION EN REACTEUR FERME

1. INTRODUCTION

Dans le chapitre précédent, une série d'expériences de cristallisation en réacteur fermé a été réalisé afin de caractériser les équilibres de solubilité des deux sels pouvant cristalliser : le sel(+), par association entre le R-apentrile et la R-acétyl(L)valine, et le sel(-), par association entre le S-apentrile et la R-acétyl(L)valine.

De plus, une interaction entre la constante de solubilité d'un sel et la concentration en contre-énantiomère a été observée et caractérisée : la concentration de l'énantiomère de configuration opposé à l'énantiomère dont on considère la constante de solubilité induit une variation de cette constante.

Il a finalement été confirmé que le sel(-) est plus soluble que le sel(+) dans le domaine de conditions opératoires exploré. L'ensemble des résultats expérimentaux de solubilité ont été utilisés pour établir des lois de variation des constantes de solubilités des sels en fonction de la température et de la concentration en contre-énantiomère. Ces lois constituent un modèle thermodynamique du système chimique considéré ici.

Cette préalable caractérisation quantifiée des solubilités des sels permet d'envisager la séparation du R-apentrile par cristallisation du sel(+). Les conditions opératoires seront ajustées afin que le S-apentrile ne cristallise pas, sous forme de sel(-).

Pour débuter l'optimisation de la cristallisation en réacteur fermé, il est envisagé de maximiser le rendement en sel(+) (et donc en R-apentrile) en conduisant la cristallisation jusqu'à une température de 5°C.

2. OPTIMISATION DU RENDEMENT À 5°C

Lors des cristallisations de caractérisation des solubilités du sel(+) et du sel(-), certaines valeurs des concentrations initiales en réactifs ont conduit à l'obtention d'une phase solide contenant 99 % de R-apentrile (tableau 1). Ainsi, pour une concentration initiale en apentrile racémique de 1,82 mol/kg de solvant (soit une concentration pour chaque énantiomère de 0,91 mol/kg de solvant) et une concentration initiale en R-acétyl(L)valine de 0,91 mol/kg de solvant, 73,8 % du R-apentrile liquide engagé est récupéré dans la phase cristallisée. Les expériences ont montré qu'il est impossible de dépasser une pureté optique de 99 % en mettant en œuvre une seule cristallisation.

Température d'arrêt de cristallisation (°C)	Concentrations initiales en réactifs (mol/kg de solvant)			Résultats expérimentaux	
	[R-apentrile]$_0$ (notée [AP_R]$_0$)	[S-apentrile]$_0$ (notée [AP_S]$_0$)	[R-acétyl(L)valine]$_0$ (notée [AC_R]$_0$)	Taux de conversion (% R-apentrile récupéré dans la phase solide)	Pureté optique (% R-apentrile dans la phase solide)
5	0,91	0,91	0,91	73,8	99
5	0,91	0,91	1.82	94	65

Tableau 1 : conditions opératoires initiales pour une cristallisation arrêtée à 5°C

De plus, lorsque la concentration initiale en R-acétyl(L)valine a été augmentée à 1,82 mol/kg de solvant, une pureté optique de 65 % a été atteinte dans la phase cristallisée à 5°C. 94 % du R-apentrile engagé ont alors été cristallisé (figure 5, chapitre 2). Ce résultat confirme qu'il a bien été possible d'augmenter le taux de conversion en R-apentrile. Mais la cristallisation du sel(-) a cependant aussi eu lieu.

L'impact de la concentration initiale en R-acétyl(L)valine sur la pureté optique de la phase cristallisée et sur le rendement en R-apentrile mérite donc d'être évalué. Dans quelle mesure est-il possible d'ajuster cette concentration afin d'optimiser le rendement en R-apentrile en maintenant une pureté optique supérieure ou égale à 99 % ?

Pour répondre à cette question, un outil d'estimation du rendement et de la pureté optique à une température donnée à partir de concentrations initiales données doit être réalisé.

2.1. Outil d'estimation du taux de conversion et de la pureté optique

Un bilan matière sur une cristallisation en réacteur fermé a été réalisé (figure 1). À la température initiale T_0, les concentrations en réactifs sont connues (par exemple x_0 pour la concentration initiale en R-apentrile). Par cristallisation jusqu'à une température T, des quantités inconnues de sel(+) (notée x) et de sel(-) (notée y) ont cristallisé.

	Phase liquide			Phase solide	
Température	$[AP_R]$	$[AP_S]$	$[AC_R]$	$[AP_RHAC_R]$	$[AP_SHAC_R]$
T_0	x_0	y_0	z_0	0	0
T	x_0-x	y_0-y	z_0-x-y	x	y

Figure 1 : rappel du bilan matière pour une cristallisation en réacteur fermé

Les concentrations finales en R-apentrile, S-apentrile et R-acétyl(L)valine exprimées ci-dessus en fonction des inconnues x et y doivent satisfaire les produits de solubilités des deux sels :

- Celle du sel(+) : $K_s^{\,p}(T,[AP_S]) = [AP_R].[AC_R] = (x_0 - x).(z_0 - x - y)$ (Eq.3.1)

- Celle du sel(-) : $K_s^{\,n}(T,[AP_R]) = [AP_S].[AC_R] = (y_0 - y).(z_0 - x - y)$ (Eq.3.2)

Dont les expressions ont été modélisées comme suit :

$$K_s^{\,p}(T,[AP_S]) = \frac{K_s^{\,p}(T,[AP_S]=0{,}91) - K_s^{\,p}(T,[AP_S]=0)}{0{,}91}.[AP_S] + K_s^{\,p}(T,[AP_S]=0)$$

(Eq.3.3)

$$K_s^{\,n}(T,[AP_R]) = \frac{K_s^{\,n}(T,[AP_R]=0{,}91) - K_s^{\,n}(T,[AP_R]=0)}{0{,}91}.[AP_R] + K_s^{\,n}(T,[AP_R]=0)$$

(Eq.3.4)

Par une méthode de résolution numérique de type Newton des équations 3.1 et 3.2, les quantités de sel(+) (noté x) et de sel(-) (noté y) qui ont cristallisé peuvent alors être

déterminées en cherchant à satisfaire les expressions des constantes de solubilité à une température donnée. Le rendement en R-apentrile et la pureté optique de la phase cristallisée en sont ensuite déduits grâce aux expressions suivantes :

- Du taux de conversion en R-apentrile : $X_{AP_R} = \frac{x_0 - x}{x_0}$ (Eq.3.5)

- De la pureté optique : $PO_T = 100 \frac{x}{x+y}$ (Eq.3.6)

2.2. Estimations de l'ajustement de la concentration initiale en R-acétyl(L)valine

L'outil d'estimation du rendement et de la pureté optique développé ci-dessus est utilisé pour évaluer la concentration initiale en R-acétyl(L)valine maximale avant cristallisation du sel(-). La température est fixée à 5°C. La concentration initiale en apentrile racémique est fixée à 1,82 mol/kg de solvant. Le rendement et la pureté optique sont calculés pour une concentration initiale en R-acétyl(L)valine comprise entre 0,4 mol/kg de solvant et 2,4 mol/kg de solvant. Le résultat de ces calculs est représenté sur le graphique de la figure 2.

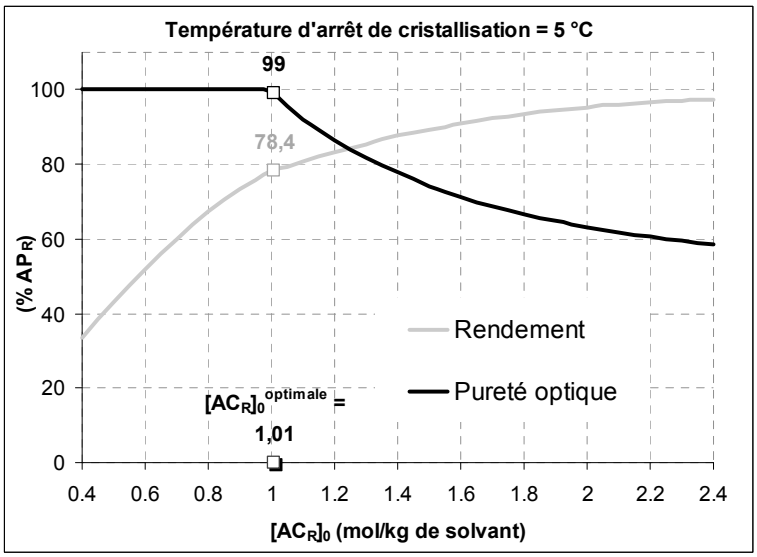


Figure 2 : optimisation de la concentration initiale en R-acétyl(L)valine à 5°C

Selon ces estimations, la pureté optique de la phase cristallisée chute à 99 % dès que la concentration initiale en R-acétyl(L)valine dépasse 1,01 mol/kg de solvant. Environ 78,4 % du R-apentrile engagé peut alors être récupéré dans la phase solide (sans considérer de limitations cinétiques). L'incertitude d'estimation des calculs basés sur les constantes de solubilités est évaluée à +/- 10 %. La concentration initiale en R-acétyl(L)valine optimale doit donc être réellement comprise entre 0,91 mol/kg de solvant et 1,11 mol/kg de solvant.

Un balayage de ce domaine de concentration à intervalles de 5 % est envisagé (figure 3). Sur cette figure, les concentrations initiales en R-acétyl(L)valine susceptibles de conduire au rendement maximal sont représentées par des points. Le point à 0,91 mol/kg de solvant (-10 % de la valeur optimale estimée) est coloré en noir car la pureté optique des cristaux obtenus à 5°C est de 99 %. Si la pureté optique est inférieure à 98,5 %, alors le point sera considéré comme non satisfaisant. Il sera coloré en gris.

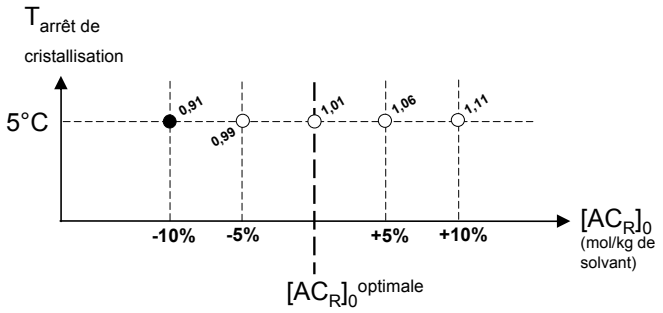


Figure 3 : concentrations initiales en R-acétyl(L)valine à tester pour optimiser le rendement à 5°C

Le domaine de valeurs possibles pour la concentration initiale en R-acétyl(L)valine optimale sera explorée selon un raisonnement heuristique décrit lors de la présentation des résultats expérimentaux dans les paragraphes suivants.

2.3. Vérification expérimentale de l'ajustement de la concentration initiale en R-acétyl(L)valine

2.3.1. Modes opératoires

2.3.1.1. Cristallisation

Les cristallisations sont réalisées dans un réacteur fermé double-enveloppe en verre à fond hémisphérique d'un volume de 1 litre (figure 4). Deux mobiles d'agitation du fabricant Lightning® de type A310 de diamètre 80 mm assurent une bonne circulation de la masse réactionnelle par le pompage axial qu'ils induisent. Aucune contre-pales n'est utilisée. Dans le cas d'étude présent, il a été expérimentalement observé que des masses compactes de cristaux s'accumulent autour des contre-pales quelque soient les conditions d'agitation et de cristallisation mises en œuvre).

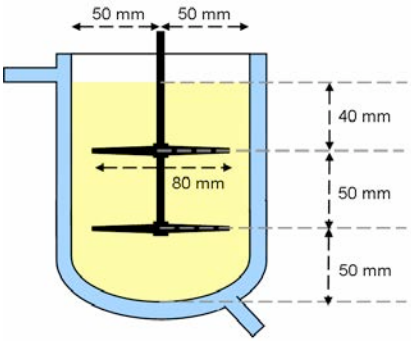


Figure 4 : configuration du réacteur fermé utilisé pour les expériences d'optimisation de la température de fin de cristallisation

Le mode opératoire d'une cristallisation est le suivant :

- L'agent de résolution (R-acétylvaline) est dissous dans le solvant de cristallisation placé dans le réacteur.
- Le mélange est porté à 65°C. Le mélange racémique est alors ajouté.
- Après stabilisation à 70°C, la cristallisation est amorcée par ensemencement avec 2 % (par rapport à la masse de solide attendue, environ égale à 150 grammes) de

sel(+) pur prélevé dans une masse de cristaux de 100 g préparé par une cristallisation arrêté à 5°C.

- Un profil de refroidissement linéaire (figure 5) est ensuite appliqué, jusqu'à la température de fin de cristallisation. Des paliers de maintien à température fixe d'une durée de 1 heure encadrent un refroidissement linéaire à une vitesse de 26°C/h. Toutes les expériences sont ainsi menées selon une même vitesse de refroidissement.

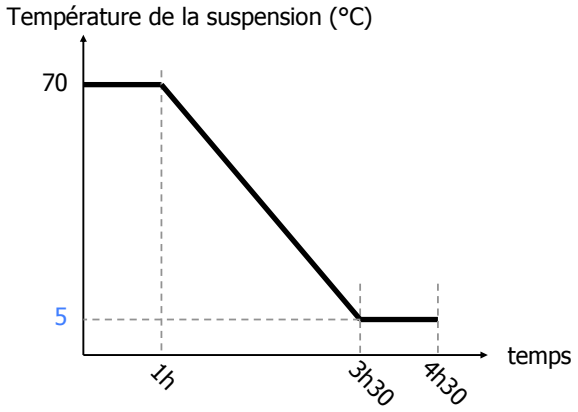


Figure 5 : profils de température utilisés lors de l'optimisation de la concentration initiale en R-acétylvaline pour différentes températures de fin de cristallisation

2.3.1.2. Échantillons et analyses

À la fin du profil de refroidissement :

- Environ 10 mL de suspension de cristaux ont été filtrés sur un filtre fritté. Ce fritté est non thermostaté (température ambiante d'environ 22°C). Son seuil de coupure est de 10 µm. Cet échantillon solide a ensuite été lavé avec 20 mL d'éthanol absolu à température ambiante. La pureté optique de ce solide a été déterminée par la méthode d'analyse relargage-dérivatisation-HPLC décrite en annexe.

- Environ 5 mL d'eaux-mères sont prélevés. Un titrage pH (annexe 2) a permis d'en déterminer la concentration en apentrile (énantiomère R et S confondus) et la

concentration en R-acétyl(L)valine. Le rendement en R-apentrile a ainsi été calculé par les concentrations en phase liquide.

- Le reste de la suspension de cristaux est filtrée sur un papier filtre installé dans un entonnoir filtrant non thermostaté. Le seuil de coupure de filtre est compris entre 10 µm et 12 µm. Un lavage avec 100 mL d'éthanol absolu a ensuite été fait. Puis le gâteau a été séché par tirage sous vide en place dans le filtre pendant 24 heures à température ambiante. La masse de solide sec récupérée a permis de calculer le rendement en R-apentrile.

2.3.1.3. Test de filtration

À la fin du profil de température (à 5°C), environ 180 mL de suspension ont été filtrées sur un entonnoir non thermostaté équipé d'un filtre papier d'un seuil de coupure de 10-12 µm installé sur une éprouvette graduée mise sous vide (figure 6). Le volume de filtrat obtenu a été suivi au cours du temps afin de pouvoir caractériser le comportement à la filtration de la suspension de cristaux obtenue.

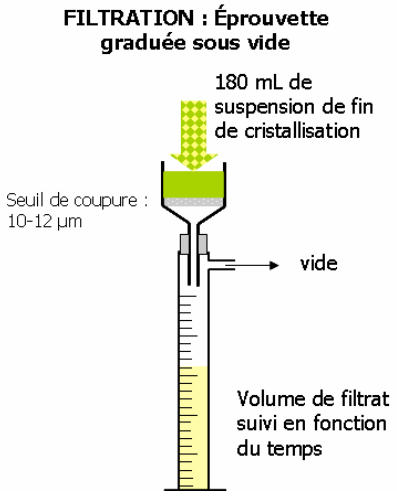


Figure 6 : schéma de principe du mode opératoire

Le seuil de coupure du filtre correspond à celui couramment utilisé lors de productions industrielles : en évitant de retenir les particules de taille inférieure à 10 µm, un tel seuil de coupure permet de limiter les risques de colmatage. Il faudra cependant veiller à ce

que la perte des particules d'aussi petite taille dans les eaux de filtration reste négligeable devant la quantité de solide récupérée.

2.3.2. Résultats expérimentaux

2.3.2.1. Pureté optique et taux de conversion

Des cristallisations en réacteur fermé sont menées selon les protocoles opératoires décrits précédemment, pour les valeurs de la concentration initiale en R-acétyl(L)valine de 0,91 – 1,01 – 1,06 – 1,11 (mol/kg de solvant) (figure 7). La pureté optique des cristaux obtenus après lavage du gâteau de filtration et le taux de conversion du R-apentrile en sel(+) sont reportés sur le graphique de la figure 8. Les points représentent les valeurs expérimentales. Les valeurs estimées par les données de solubilité sont tracées en traits pleins.

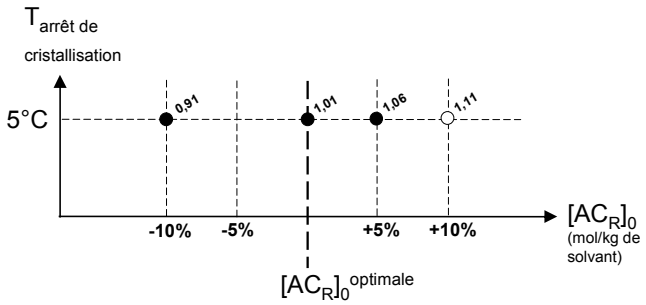


Figure 7 : concentrations initiales en R-acétyl(L)valine expérimentalement testées pour l'optimisation du rendement à 5°C

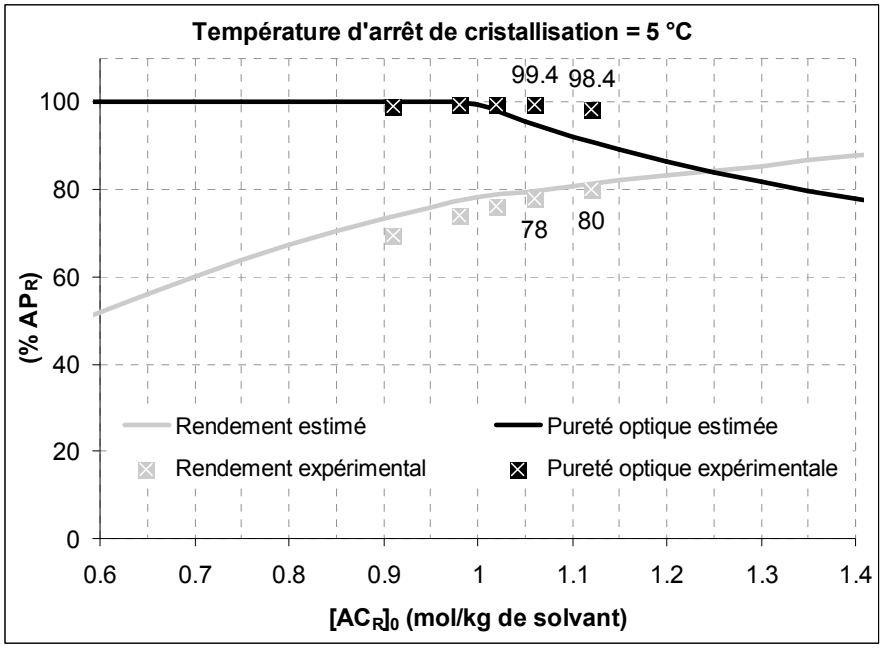


Figure 8 : optimisation du rendement pour une température d'arrêt de la cristallisation de 5°C

En accord avec les estimations faites sur la base des données de solubilité, les valeurs expérimentales de la pureté optique sont de l'ordre de 99 %. Cette pureté optique reste supérieure à 99 % pour une concentration initiale en R-acétyl(L)valine de 1,06 moles/kg solvant, qui est supérieure à la concentration optimale estimée à 1,01 moles/kg de solvant. A l'opposé, le taux de conversion en R-apentrile est inférieur de 1 % à 4 % à la valeur estimée. La précision des estimations faites à partir des données de solubilité est donc de l'ordre de +/- 5 %.

Ces points expérimentaux valident que la concentration initiale en R-acétyl(L)valine ne doit donc pas excéder une valeur d'environ 1,06 moles/kg de solvant pour que les cristaux isolés à 5°C soient d'une pureté optique supérieure ou égale à 99 %. Le taux de conversion maximal pour une cristallisation arrêtée à 5°C est alors de 78 %.

2.3.2.2. Filtrabilité

L'évolution du volume de filtrat en fonction du temps lors de la filtration d'environ 170 mL de suspension obtenue par arrêt de la cristallisation à 5°C à partir d'une concentration initiale en R-acétyl(L)valine de 0,91 mol/kg de solvant, est présenté sur la figure 9. Le

volume de filtrat présente une augmentation marquée, suivie d'une lente convergence vers la valeur du volume d'eaux-mères (166 mL).

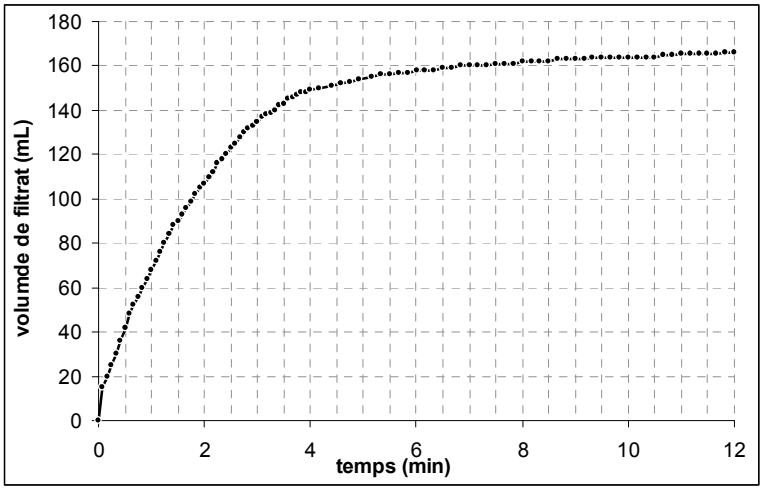


Figure 9 : suivi du volume de filtrat lors de la filtration des cristaux isolés à 5°C

La durée de filtration d'une suspension d'un solide divisé est dépendante des propriétés physiques du solide (taille des particules, compressibilité du gâteau de filtration,…) et du liquide, notamment sa viscosité (**Leclerc, J3 501**). Dans le cas d'une filtration effectuée à pression constante, le temps t nécessaire pour recueillir un volume de filtrat $V_{filtrat}$ (m^3) est dépendant des caractéristiques du gâteau de solide et des eaux-mères par la relation :

$$\frac{t}{V_{filtrat}} = \frac{\eta \alpha W}{2\Omega^2 \Delta p} V_{filtrat} + \frac{\eta R_S}{\Omega \Delta p} \qquad \text{(Eq.3.7)}$$

Où η est la viscosité des eaux-mères (Pa.s), α la résistance spécifique du gâteau de filtration (m/kg), Ω la surface de filtration (m^2), R_S la résistance spécifique du filtre et de son support (m^{-1}), Δp la différence entre la pression régnant au-dessus du gâteau et celle appliquée au-dessous (Pa), et W la masse de gâteau de solide par unité de volume de filtrat (kg/m^3).

Ainsi, dans notre cas, la représentation graphique du rapport du temps t nécessaire pour recueillir le volume de filtrat V sur ce même volume V est une droite (figure 10). L'ordonnée à l'origine de cette droite permet de déterminer la résistance du filtre et de son

support. La pente est utilisée pour déterminer la résistance spécifique du gâteau de filtration. Cette grandeur caractérise le comportement à la filtration des cristaux obtenus : plus elle est élevée, plus longue sera la filtration. A contrario, plus elle est faible, plus courte sera la filtration.

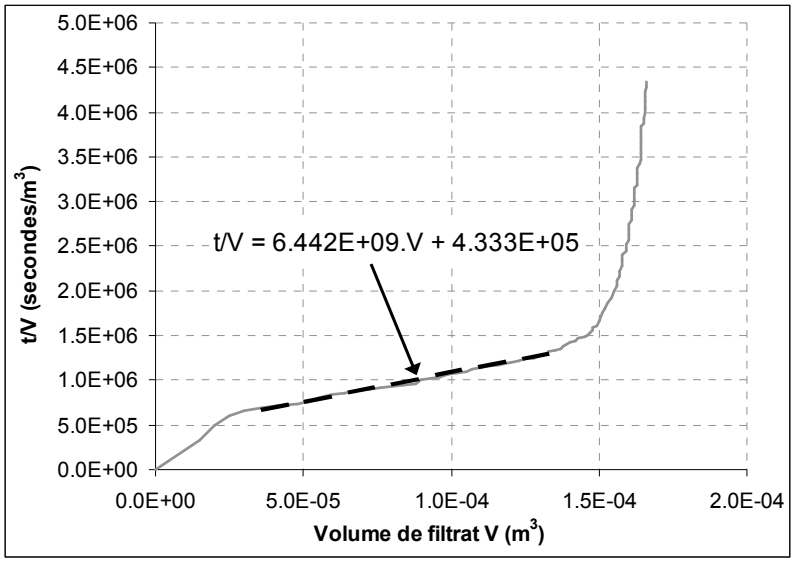


Figure 10 : Détermination de la résistance spécifique des cristaux isolés à 5°C

La valeur de la résistance spécifique du gâteau de filtration formé par les cristaux obtenus en arrêtant la cristallisation à 5°C est déterminée en utilisant l'équation 3.7. Sachant que la surface de filtration utilisée est de $1{,}96.10^{-3}$ m^2; qu'un vide de 8.10^4 Pa est appliqué, que la viscosité du solvant de cristallisation (eau/éthanol 10/90 v/v) est d'environ $2{,}41.10^{-3}$ Pa.s, et que la teneur en solide dans la suspension filtrée, W, est de 142 kg/m^3, la résistance spécifique vaut :

$$\alpha_{5°C} = 1{,}2.10^{10} \text{ m/kg}$$

De plus la résistance spécifique du support de filtration, R_s, est déterminée égale à $2{,}8.10^{10}$ m^{-1}.

La résistance spécifique du gâteau formé par les cristaux isolés par une cristallisation en réacteur fermé jusqu'à 5°C est relativement élevée, ce qui conduit à une durée de filtration importante. D'après l'équation 3.7, le temps nécessaire à l'obtention d'un volume donnée

de filtrat est directement proportionnel à la viscosité du liquide dans lequel le solide est en suspension. Or la viscosité de la phase liquide évolue avec la température (figure 11) : la viscosité du mélange eau/éthanol (10/90 v/v) diminue à 1,44 mPa.s à 25°C et à 0,93 mPa.s à 45°C.

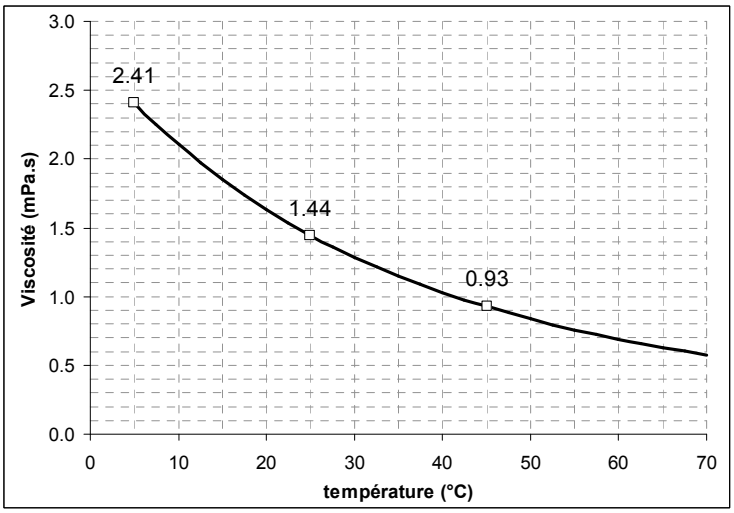


Figure 11 : viscosité du solvant de cristallisation en fonction de la température

Il est donc envisagé d'arrêter la cristallisation en réacteur fermé à une température supérieure à 5°C : les températures de 25°C et de 45°C sont retenues pour tester la faisabilité de la réduction de la durée de filtration par cette voie.

3. DIMINUTION DE LA DURÉE DE FILTRATION PAR ARRÊT DE LA CRISTALLISATION À HAUTE TEMPÉRATURE

3.1. Principe

La viscosité du solvant de cristallisation à 25°C vaut 1,44 mPa.s, soit une réduction de 40 % par rapport à la viscosité de ce solvant à 5°C (2.41 mPa.s). A 45°C, la viscosité vaut 0,91 mPa.s : elle est réduite de 60 %. Or, d'après l'équation 3.7, la durée de filtration est proportionnelle à la viscosité de la phase liquide. Une diminution de la viscosité du solvant devrait donc résulter en une diminution de la durée de filtration. Cependant, l'arrêt de la cristallisation à une température supérieure à 5°C conduira à une diminution du taux de conversion de R-apentrile en sel(+), car la solubilité du sel(+) augmente avec la

température (figure 12). Ainsi, à 25°C, la concentration en R-apentrile dans la phase liquide saturée en sel(+) vaut 0,4 mole/kg de solvant, soit deux fois plus qu'à 5°C : le taux de conversion diminue donc de 78 % à 55 %. A 45°C, le taux de conversion a une valeur encore plus faible (33 %). Le taux de conversion peut toutefois être améliorer en ajustant la concentration initiale en R-acétyl(L)valine.

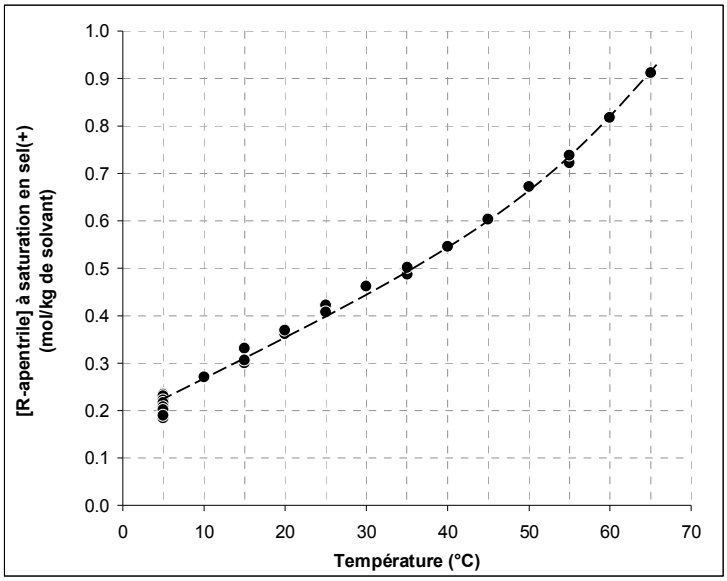


Figure 12 : rappel de la variation de la concentration en R-apentrile en phase liquide à saturation en sel(+), en fonction de la température

3.2. Ajustement de la concentration initiale en R-acétyl(L)valine

3.2.1. Estimations d'après les données de solubilité

Les données expérimentales de solubilité du sel(+) et du sel(-) ont été modélisées (chapitre 2). Le taux de conversion du R-apentrile en sel(+) et la teneur en R-apentrile dans le sel(+) (appelée pureté optique) peuvent alors être estimés pour une valeur donnée de la concentration initiale en R-acétyl(L)valine. Pour une cristallisation menée en réacteur fermée à partir d'une solution d'apentrile racémique d'une concentration de 1,82 moles/kg de solvant, ces grandeurs sont calculées pour des concentrations initiales en R-acétyl(L)valine comprises entre 0,4 et 2,4 moles/kg de solvant, à 25°C (figure 13 a) et à 45°C (figure 13 b).

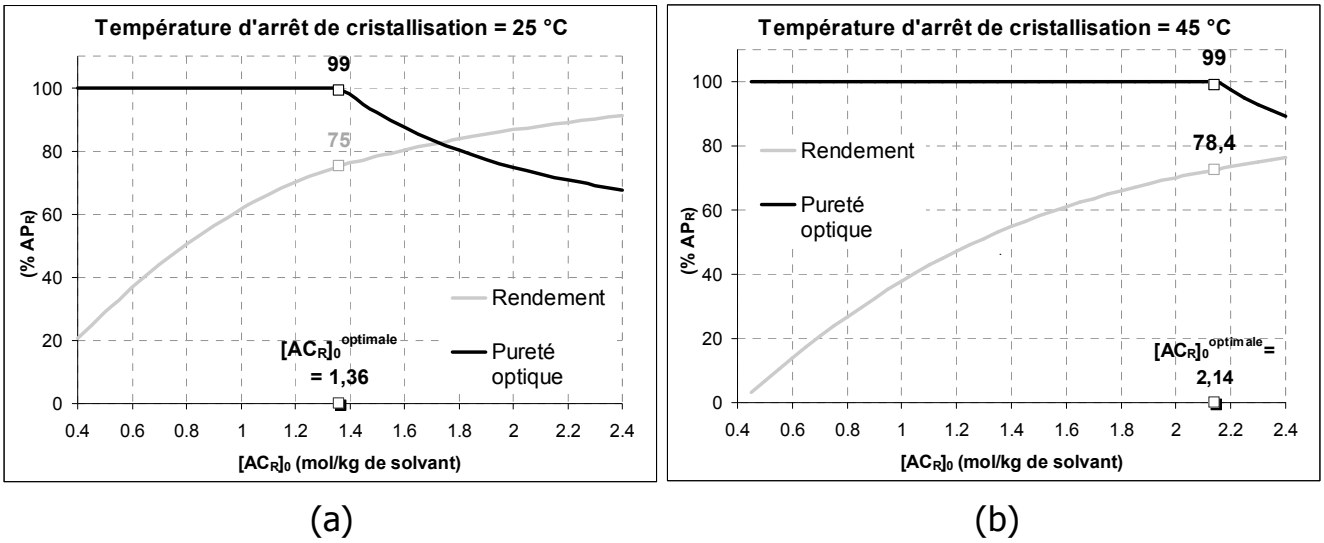


Figure 13 : optimisation de la concentration initiale en R-acétyl(L)valine pour des cristallisations arrêtées à 25°C et 45°C

Il est ainsi estimé que la concentration initiale en R-acétyl(L)valine peut être augmentée à 1,36 moles/kg de solvant pour qu'une cristallisation arrêtée à 25°C conduise au taux de conversion optimal, d'une valeur de 75 %. Pour une cristallisation arrêtée à 45°C, la concentration initiale en R-acétyl(L)valine optimale est évaluée égale à 2,14 moles/kg de solvant (± 10%).

3.2.2. Vérifications expérimentales

3.2.2.1. Pureté optique et taux de conversion

Des cristallisations en réacteur fermé (suivies d'une filtration sous vide) sont menées selon un mode opératoire identique à celui décrit au paragraphe 2.3.1, en appliquant un refroidissement semblable (figure 14).

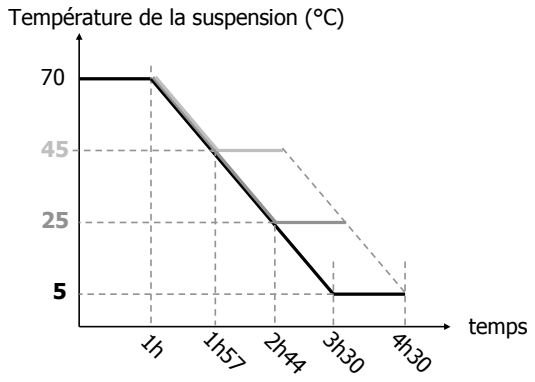


Figure 14 : profils de refroidissement appliqués

Les concentrations initiales en R-acétyl(L)valine testées pour ces cristallisations sont fournies sur la figure 15. A une température donnée, les tests sont menés en débutant par la concentration la plus faible. Si la concentration initiale en R-acétyl(L)valine mène à une teneur en R-apentrile supérieure à 99 % (points noirs sur la figure 15), la concentration supérieure est testée jusqu'à ce qu'une concentration conduise à une teneur inférieure à 99 % (points blancs).

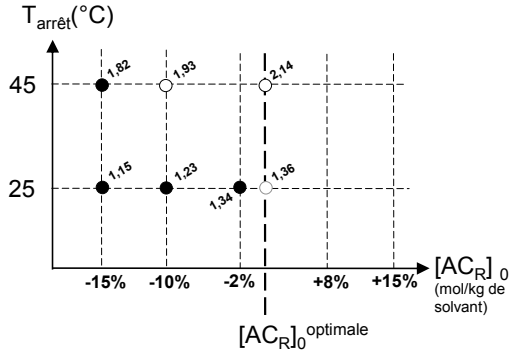
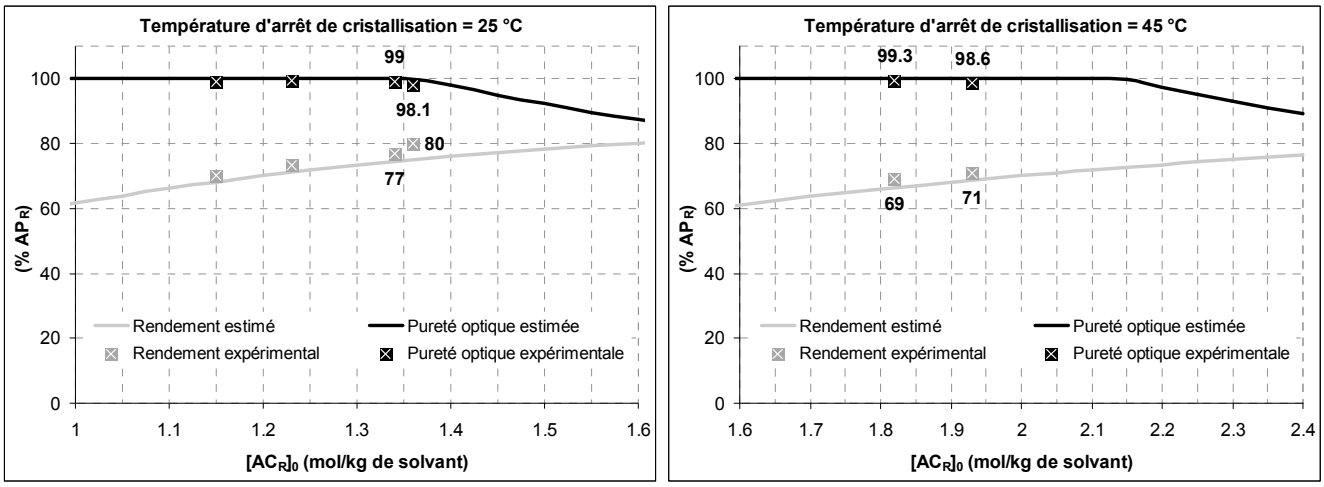


Figure 15 : [R-acétyl(L)valine]$_{initiales}$ pour optimiser les cristallisations arrêtées à 25°C et 45°C

Les valeurs expérimentales de la teneur en R-apentrile dans le sel(+) et du taux de conversion du R-apentrile en sel(+) sont présentées sur les figures 16a (arrêt à 25°C) et 16b (arrêt à 45°C). La valeur maximale de la concentration initiale en R-acétyl(L)valine permettant d'atteindre un taux de conversion maximum pour une cristallisation arrêtée à 25°C est déterminé égal à 1,34 moles/kg de solvant. Cette valeur est proche de celle estimée d'après les données de solubilité (1,36 moles/kg de solvant). Pour une

cristallisation arrêtée à 45°C, la concentration initiale optimale vaut 1,82 moles/kg de solvant, ce qui est inférieure à la valeur attendue (2,14 moles/kg de solvant). Les estimations faites à ces concentrations en R-acéyl(L)valine supérieures à celles effectivement testées expérimentalement. Toute extrapolation est donc à proscrire.

Finalement, dès lors que les concentrations en réactifs sont dans les limites des données de solubilité expérimentales, l'estimation de la pureté optique et du taux de conversion fournit des valeurs acceptables.



(a) (b)

Figure 16 : validation expérimentale de l'optimisation des cristallisations arrêtées à 25°C et 45°C

3.2.2.2. Filtrabilité

Le suivi des volumes de filtrat indique déjà une tendance (figure 17) : la filtration est d'autant plus courte que la température de fin de cristallisation (et de filtration) est élevée.

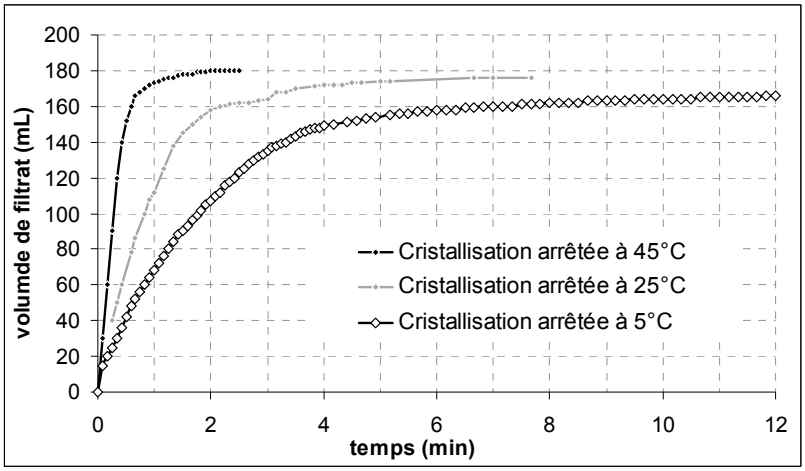
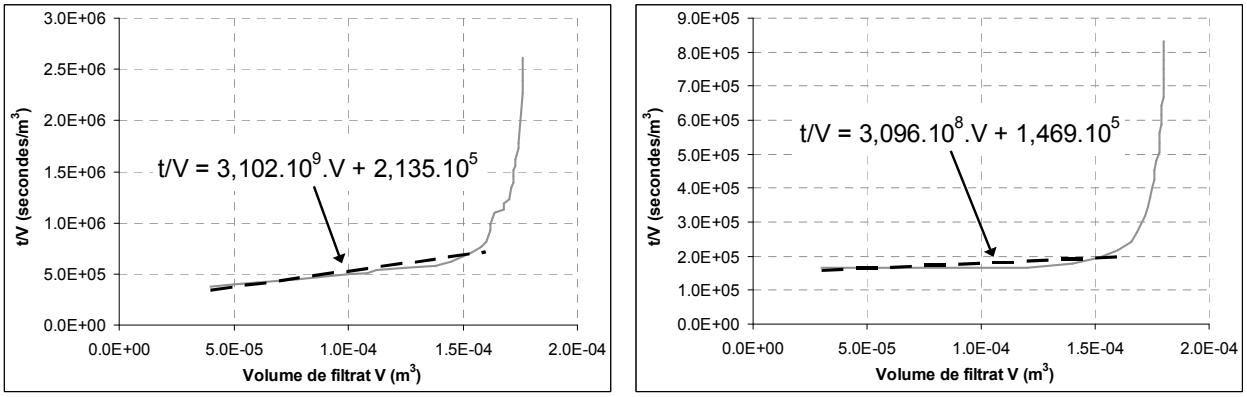


Figure 17 : suivi du volume de filtrat lors des tests de filtrabilité à 5°C, 25°C et 45°C

Cette tendance est confirmée par les résistances spécifiques des cristaux, déterminées à 25°C et à 45°C pour les concentrations initiales en R-acétyl(L)valine optimales (soit respectivement 1,34 moles/kg de solvant et 1,82 moles/kg de solvant) selon la méthode utilisée précédemment au paragraphe 2.3.2.2 (figure 18).



(a) : Arrêt à 25°C (b) : Arrêt à 45°C

Figure 18 : détermination des résistances spécifiques des cristaux isolés à 25°C (a) et à 45°C (b)

La résistance spécifique des cristaux obtenus par une cristallisation arrêtée à 25°C (figure 18) vaut $9{,}2.10^9$ m/kg, ce qui est 21 % inférieur à celle des cristaux isolés à 5°C. En arrêtant la cristallisation à 45°C, la résistance spécifique des cristaux est réduite de plus de 80 % par rapport à celle des cristaux obtenus à 5°C.

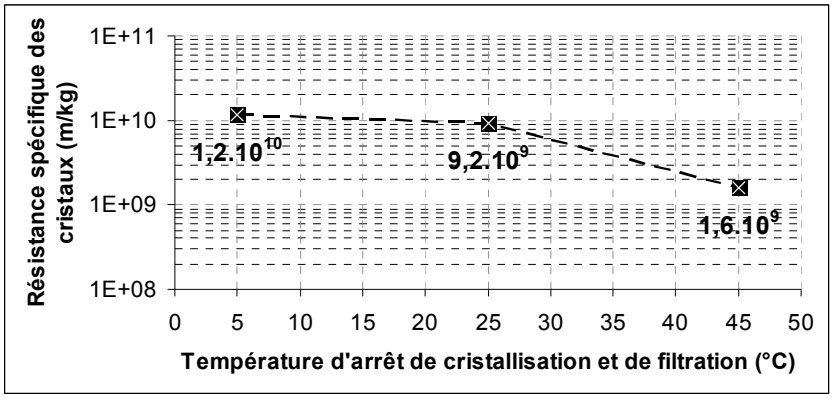
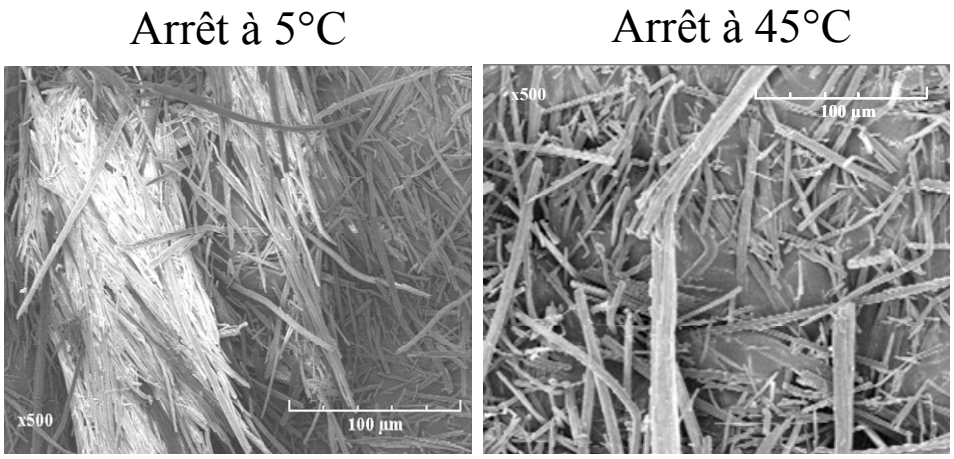


Figure 19 : résistance spécifique des cristaux selon la température de cristallisation-filtration

La réduction de la durée de filtration mesurée pour des cristallisations arrêtées à 25°C et 45°C est donc due aux effets combinés de la réduction de la viscosité des eaux-mères et de la réduction de la résistance spécifique des cristaux. Des observations au microscope électronique à balayage ont été réalisées (figure 20). Aucun changement de morphologie n'est observé : les cristaux ont toujours la forme d'aiguilles. Les cristaux obtenus à 45°C sont clairement plus larges que ceux obtenus à 5°C. Ces clichés ne permettent pas d'apprécier correctement les variations de la longueur des cristaux. Il n'y a cependant aucun doute que les distributions de taille de la longueur et de la largeur des cristaux ont été suffisamment modifiées pour induire une variation significative de la résistance spécifique.



(grossissement : x 500)

Figure 20 : photographies par microscopie électronique à balayage des cristaux isolés à 5°C et à 45°C en fin de cristallisation

Enfin, les variations de la résistance spécifique ne sont pas imputables à un changement de forme cristalline. Il a en effet été observé qu'aucun polymorphisme de type solvate n'a lieu dans les conditions de solvants et les conditions opératoires exploitées.

Il a été montré que la durée de filtration peut être réduite en arrêtant la cristallisation une température proche de la température ambiante, voire supérieure. Un taux de conversion satisfaisant est maintenu grâce à l'ajustement de la quantité d'agent de résolution. Au cours de ces essais, les cristallisations ont été menées selon un profil de refroidissement linéaire. Or il est aussi possible d'améliorer la filtration par un ajustement adéquat du profil de température suivi par la suspension au cours du refroidissement.

4. DIMINUTION DE LA DURÉE DE FILTRATION PAR OPTIMISATION DU PROFIL DE REFROIDISSEMENT

4.1. Principe

Pour une cristallisation par refroidissement, le profil de température imposé au milieu réactionnel génère une sursaturation, dont l'historique est directement lié à l'allure de ce profil de température (Myerson, 2002). La cristallisation se fait selon des mécanismes dont les vitesses conduisent à la consommation de la sursaturation. Si le refroidissement est si rapide que la sursaturation générée ne peut être consommée par la cristallisation, alors la sursaturation s'accumule dans le milieu réactionnel. Les vitesses des mécanismes de cristallisation en sont modifiées en retour. Schématiquement, le profil de température tracé en trait noir sur la figure 21 correspond à un refroidissement si rapide que la sursaturation accumulée dans le milieu réactionnel augmente jusqu'à provoquer l'envolée des cinétiques de nucléation. Un très grand nombre de cristaux de petite taille est alors obtenu. Au contraire, un profil de température qui correspond à un refroidissement lent (trait en pointillés gris sur la figure 21) permet une consommation immédiate de la faible sursaturation créée. La sursaturation ne permet pas la nucléation primaire. Les cinétiques de croissance sont favorisées par rapport aux cinétiques de nucléation. Au final, une population de cristaux de plus grande taille et comportant moins de petites tailles est obtenue.

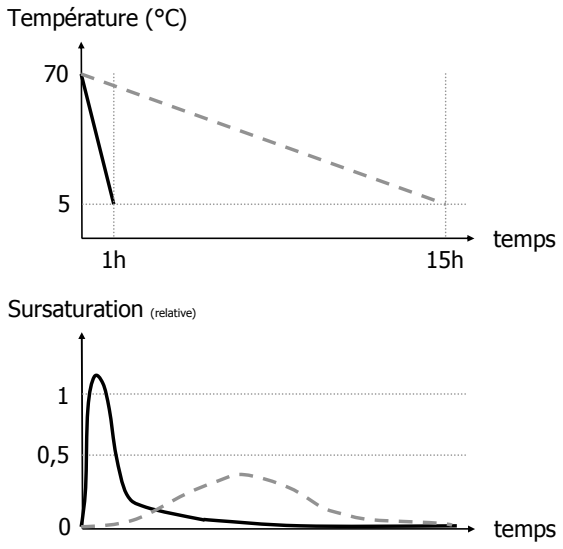


Figure 21 : illustration schématique de l'impact du profil de température sur l'historique de la sursaturation lors d'une cristallisation par refroidissement

Pour des cristaux sphériques ou assimilables à une sphère (cubes, bipyramides,…), l'action qui favorise la croissance résultera en une augmentation de la taille des cristaux (Klein et al.,, J 2 788). Mais pour des cristaux dont le faciès est nécessairement décrit par au moins deux grandeurs caractéristiques : aiguille, tablette,… (figure 22), ce qui résulte de différences significatives de vitesse de croissance entre les faces du cristal, quels seront les effets de différents profils de température ? Est-ce que la différence de vitesse de croissance sera atténuée ou conservée ? Est-ce que la durée de filtration sera affectée et comment ? Afin de répondre à ces interrogations, plusieurs profils typiquement utilisés sont testés.

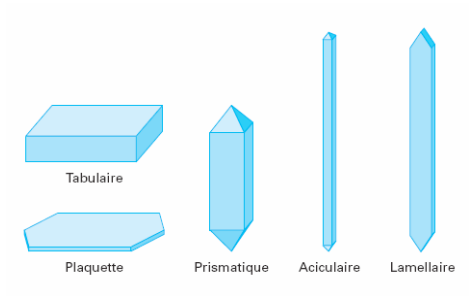


Figure 22 : Principaux types de faciès rencontrés (BAUER, AF 3 640)

4.2. Profils de température

4.2.1. Profils « simples »

Par profils « simples », nous désignons les profils de température qui ne nécessitent aucune connaissance préalable de la courbe de solubilité du composé à cristalliser. Parmi ceux-ci, les profils suivants sont retenus (figure 23) :

- **Profil de refroidissement « naturel »** (tracé en traits noirs) : c'est le profil de température que le milieu réactionnel stabilisé à 70°C suivrait lorsque la double-enveloppe servant à thermostater le réacteur était brusquement vidanger et remplie d'un liquide à 5°C. Ce profil est caractérisé par un refroidissement rapide suivi d'une dérive lente vers la température de 5°C. Cette température est atteinte au bout d'un certain temps. Pour disposer d'expériences reproductibles, ce profil naturel a été approximé par un refroidissement imposé tel que la température de 5°C est atteinte en 4,5 heures.

- **Profil de refroidissement linéaire** (tracé gris) : la température du milieu réactionnel suit une variation linéaire entre 70°C et 5°C en une durée de 4,5 heures. La vitesse de refroidissement est égale à 14,4 °C/heure.

- **Profil de refroidissement linéaire avec paliers de stabilisation** (tracé noir) : afin d'éventuellement permettre une stabilisation du milieu réactionnel après le début de la cristallisation à 70°C, cette température est maintenue pendant 1 heure. Un refroidissement linéaire à une vitesse de 26°C/h est ensuite appliqué jusqu'à atteindre un palier de maintien à 5°C pendant 1 heure.

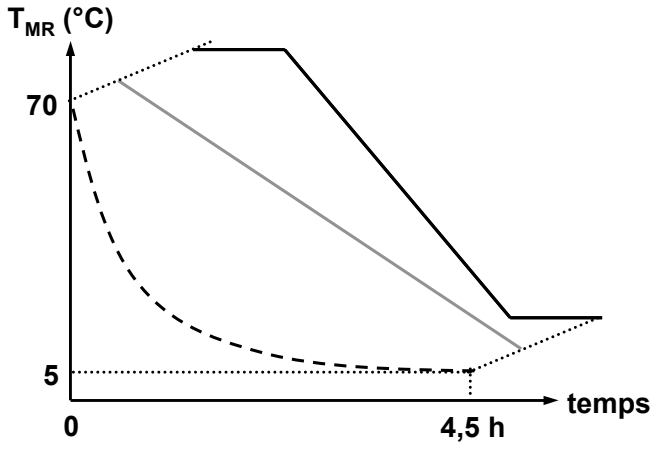


Figure 23 : profils de refroidissement « simples » testés

Ces profils sont déterminés arbitrairement, sans tenir compte d'aucune donnée de solubilité du composé à cristalliser. Or sur la base de la seule solubilité du sel(+), il est possible de calculer un profil de refroidissement qui vise à favoriser la croissance des cristaux.

4.2.2. Profil de refroidissement « contrôlé »

Pour promouvoir la croissance des particules au cours du refroidissement, il est envisagé que le profil de température soit tel que la sursaturation générée soit toujours extrêmement faible. Ainsi la nucléation primaire serait inexistante. Et, en l'absence d'autres phénomènes (agglomération, brisure, nucléation secondaire), le mécanisme de cristallisation serait majoritairement la croissance des particules de la semence. Supposons ces conditions remplies. Un bilan de population en réacteur fermé peut alors est écrit sous la forme (Randolph et Larson, 1972) :

(Eq.3.8) $$G\frac{\partial\Psi(L,t)}{\partial L}+\frac{\partial\Psi(L,t)}{\partial t}=0$$

En introduisant les moments d'ordre k de la distribution de taille en nombre :

(Eq.3.9) $$m_k(t)=\int_0^\infty L^k\,\Psi(L,t)\,dL$$

Le bilan de population peut être mis sous la forme des moments suivante :

(Eq.3.10) $$\frac{dm_k(t)}{dt} = k\,G\;m_{k-1}(t) \text{ pour } k \neq 0$$

En acceptant une vitesse de croissance constante, cette relation itérative est utilisée pour arriver à une expression du moment d'ordre 3, qui a l'avantage d'être proportionnel à la concentration en solide au sein du milieu réactionnel :

(Eq.3.11) $$m_3(t) = N_e L_e^{\,3}\left[1 + 3\frac{G\;t}{L_e} + 3\left(\frac{G\;t}{L_e}\right)^2 + \left(\frac{G\;t}{L_e}\right)^3\right]$$

Aussi, en effectuant un bilan matière sur la quantité de matière restant en phase liquide, l'expression suivante de la concentration instantanée en soluté est trouvée :

(Eq.3.12) $$C(t) = C_0 + \frac{\Phi_V \rho_C}{M_C} m_{3,0} - \frac{\Phi_V \rho_C}{M_C} m_3(t)$$

Pour que la sursaturation soit extrêmement faible, il faut que la concentration instantanée en soluté à l'instant t soit pratiquement égale à la solubilité à une température T_{MR} adéquate :

(Eq.3.13) $$C(t) \approx C_e(T_{MR})$$

Lorsque l'expression de la solubilité C_e (mol/kg de solvant) du composé à cristalliser en fonction de la température est de la forme exponentielle suivante :

(Eq.3.14) $$C_e(T) = A.\exp(B.T_{MR})$$ avec A en mol/kg de solvent et B en °C^{-1}

Une expression littérale de la température du milieu réactionnel en fonction du temps t peut être trouvée :

(Eq.3.15) $$T_{MR} = \frac{1}{B}\ln\frac{C_0 - n_e\left[3\left(\frac{G\,t}{L_e}\right) + 3\left(\frac{G\,t}{L_e}\right)^2 + \left(\frac{G\,t}{L_e}\right)^3\right]}{A}$$

Le nombre de moles de cristaux de la semence par m^3 de suspension, n_e, pourra être remplacé par la masse de semence par litre de suspension, m_e. Il faudra alors exprimer le paramètre de la solubilité A et la concentration initiale C_0 en grammes de sel(+) par litres de suspension.

Dans l'équation 3.14, les paramètres A et B sont ceux du modèle exponentiel de la solubilité du composé à cristalliser. La concentration initiale C_0 est préférablement choisie égale à la solubilité à la température initiale du profil de température. Mais elle peut être légèrement supérieure afin d'éviter les problèmes de re-dissolution de la semence.

Les paramètres m_e et L_e sont caractéristiques de la semence utilisée pour amorcée la cristallisation. Ils sont connus. Au contraire, le paramètre G qui est la vitesse de croissance des cristaux, n'est pas connu. Et déterminer la valeur exacte de cette vitesse n'est pas le sujet de cette étude. Il est donc envisagé de tester deux valeurs de la vitesse de croissance des cristaux, correspondant à des durées totales de cristallisation de 4,5 heures et de 24 heures. L'effet du profil de refroidissement contrôlé sur la filtration pourra ainsi être évaluée.

Dans notre cas, nous disposons de solubilités exprimées en termes de concentrations en réactifs (R-apentrile, S-apentrile, R-acétyl(L)valine). Sans connaissance réelle des équilibres de dissociation des sels (+) et (-) dans le milieu réactionnel, nous ne pouvons que supposé que la concentration en R-apentrile à saturation en sel(+) est égale à la concentration en sel(+) en solution. Sur la base de cette hypothèse, la solubilité du sel(+) est calculée et approximée par une loi exponentielle de la forme de l'équation 3.16 (figure 12).

(Eq.3.16) $$C_e^{(sel(+))} = 0{,}202.e^{0{,}0245.T} \text{ (mol/kg de solvant)}$$

Les valeurs des paramètres nécessaires pour calculer les profils de refroidissement contrôlés décrits par l'équation 3.15 sont fournies dans le tableau 2. Deux valeurs de la vitesse de croissance linéaire ont été déterminées telles qu'une température de fin de cristallisation de 25°C est atteinte pour des durées égales à 4,5 heures et 24 heures.

A (mol/kg de solvant)	B (1/°C)	C0 (mol/kg de solvant)	ne (mol/L)	Le (μm)	G (m/s)	Durée totale (heures)
0,222	0,022	0,74	0,00778	30	$4,63.10^{-9}$	4,5
					$8,68.10^{-10}$	24

Tableau 2 : paramètres des profils de refroidissement contrôlés

Un profil de refroidissement contrôlé calculé d'après l'équation 3.15 et un jeu de valeurs des paramètres du tableau 2 (durée 4,5 heures) est représenté sur la figure 25. Pour faciliter la mise en œuvre d'un tel profil, la courbe est approximée par une suite de tronçons linéaires.

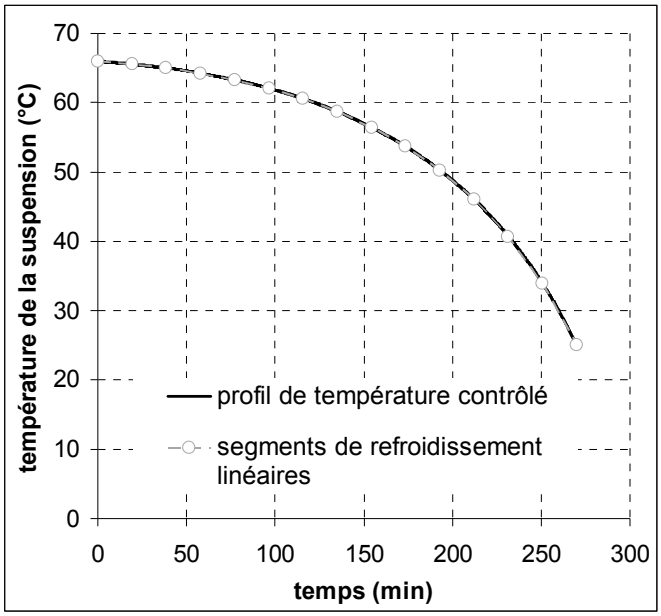


Figure 24 : approximation du profil de refroidissement contrôlé par une suite de tronçons de refroidissement linéaires dans le cas d'une durée totale de 4,5 heures

4.3. Modes opératoires

4.3.1. Cristallisation

Les cristallisations sont réalisées dans un réacteur fermé, double-enveloppe, en verre, de 1 litre. L'agitation est assurée par 2 mobiles Lightning A310.

Le protocole opératoire est le suivant :

- 117,14 g d'agent de résolution (R-acétylvaline) sont dissous dans le solvant de cristallisation placé dans le réacteur, soit 481,24 g d'éthanol absolu et 68,56 g d'eau.

- Le mélange est porté à 65°C.

- 98,1 g d'apentrile racémique sont alors ajoutés.

- Après stabilisation à 70°C, la cristallisation est amorcée par ensemencement avec 2 % (par rapport à la masse de solide attendue) de sel(+) pur prélevé dans une masse de 100 g de sel(+) préparé par cristallisation à 5°C.

- Un profil de refroidissement est ensuite appliqué, jusqu'à la température de fin de cristallisation (25°C) (figure 26). Au cours du profil de température, des échantillons de phase liquide et de suspension (pour filtration ultérieure immédiate pour isoler du solide) sont prélevés. Les échantillons de phase liquide sont titrés par dosage acide-base afin de déterminer les concentrations en apentrile et en R-acétylvaline en solution. Les échantillons solides sont lavés puis séchés pour être analysés par une méthode HPLC chirale : la pureté optique du solide est ainsi déterminée (détails de la méthode fournis en annexes). La connaissance des concentrations en apentrile et en R-acétylvaline en solution et de la pureté optique du solide permet d'effectuer un bilan matière qui donne les concentrations en R-apentrile et S-apentrile en solution. Les profils des concentrations en R-apentrile et en R-acétylvaline seront ainsi superposés aux profils de températures.

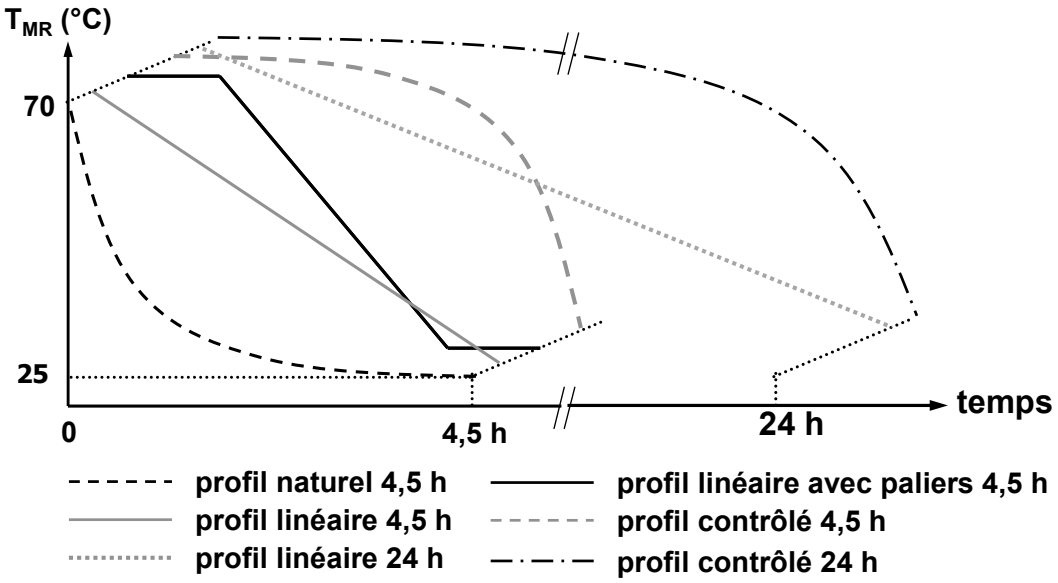


Figure 25 : récapitulatif des profils de température testés

4.3.2. Filtration

À la fin du profil de température, environ 180 mL de suspension sont filtrées sur un filtre papier d'un seuil de coupure de 10-12 µm installé sur une éprouvette graduée mise sous vide. Le volume de filtrat obtenu est suivi au cours du temps afin de pouvoir caractériser les différences de comportement à la filtration entre les différents lots de cristallisation.

4.4. Résultats expérimentaux

Les cristaux obtenus au cours des expériences ont une teneur en R-apentrile supérieure ou égale à 99%. Le taux de conversion est toujours d'environ 75 % (de R-apentrile).

Les suivis du volume de filtrat en fonction du temps pour les expériences réalisées selon les différents profils de refroidissement listés dans le tableau 2 sont présentés sur la figure 27.

Le profil de refroidissement naturel conduit à la filtration la plus difficile (ronds noirs sur la figure 27). Les profils de refroidissement linéaires (carrés noirs avec croix blanche) et linéaires avec paliers (carrés gris avec croix blanche) mènent à des filtrations largement plus rapides. Sur une durée de cristallisation de 4,5 heures, les paliers de maintien à 70°C et à 25°C n'induisent pas d'augmentation de la vitesse de filtration par rapport à un profil

strictement linéaire. Par contre le profil de refroidissement contrôlé (carrés pleins gris) permet une légère amélioration de la filtration : la durée de filtration est environ 30% plus courte que celle d'un profil linéaire de 4,5 heures. Une amélioration significative de la filtration est mesurée suite à un profil de refroidissement contrôlé d'une durée de 24 heures (carrés pleins noirs).

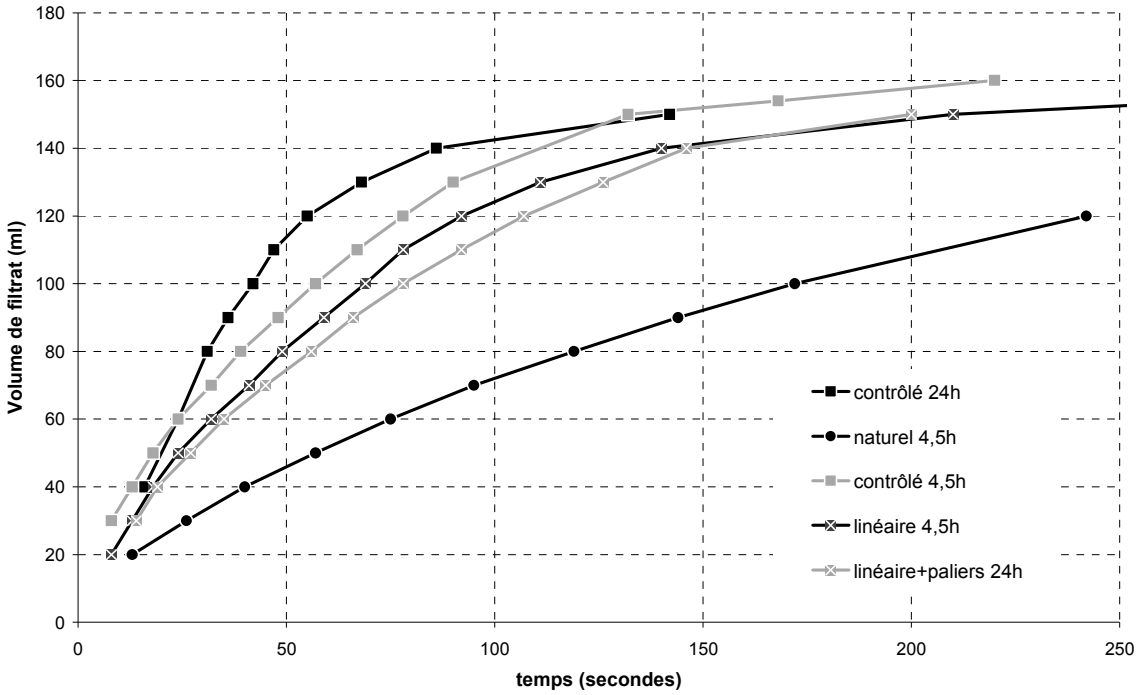


Figure 26 : courbes de filtration pour les profils de refroidissement testés

Les résultats précédents montrent que la filtration est d'autant plus rapide que la cristallisation est menée selon un profil de température avec une vitesse globale de refroidissement faible (inférieure à 14°C/heure environ). De plus, l'allure du profil de température influence aussi la filtration : avec un refroidissement lent au début puis dont la vitesse augmente progressivement (selon le profil dit contrôlé par exemple), la filtration est encore plus aisée. En dépit du faciès aciculaire des cristaux, le profil de température doit donc avoir un impact suffisant sur la résistance spécifique des cristaux pour que la durée de filtration en soit modifiée. Ces résultats sont validés par les résistances spécifiques des cristaux isolés selon les différents profils de refroidissement (figure 28).

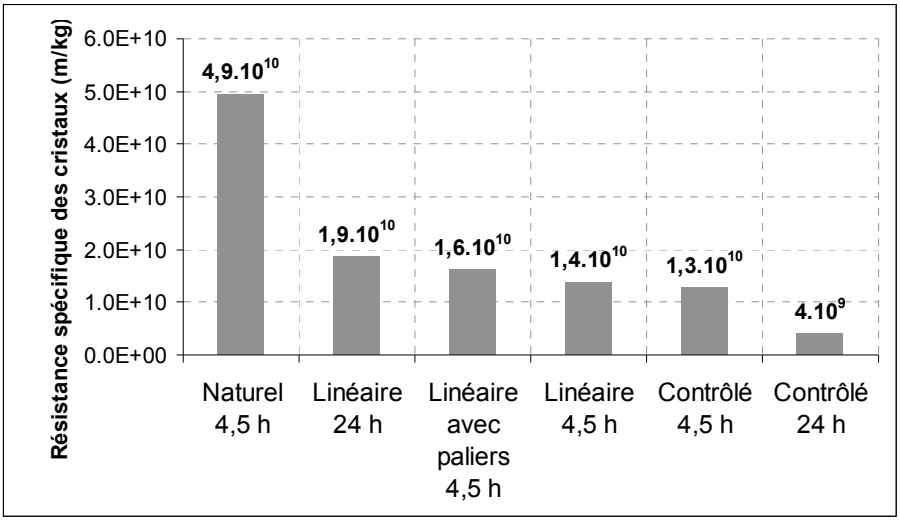


Figure 27 : résistances spécifiques des cristaux en fonction du profil de refroidissement

Les cristaux présentant la plus grande résistance spécifique sont ceux obtenus par un profil de refroidissement naturel d'une durée de 4,5 heures ($4{,}9.10^{10}$ m/kg). Cette résistance spécifique est réduite de plus de 67 % pour un profil de refroidissement linéaire avec paliers, tandis que la réduction est d'environ 72 % pour un profil linéaire sans paliers. Les paliers de température induisent donc une légère augmentation de la résistance spécifique. Cette variation peut résulter d'un effet conjoint de l'agitation et de la température : il est donc décider de déterminer ultérieurement l'effet d'une agitation prolongée sur la qualité des cristaux.

En appliquant un profil de refroidissement contrôlé d'une durée de 4,5 heures, une faible diminution de la résistance spécifique des cristaux se poursuit : elle est alors 74 % inférieure à celle des cristaux obtenus par un profil naturel de 4,5 heures, ce qui représente seulement 2 % d'amélioration par rapport au profil linéaire sans paliers, et n'est donc pas significatif. Lorsque la durée du profil de refroidissement contrôlé est augmentée à 24 heures, la résistance spécifique des cristaux est alors inférieure à celle des cristaux obtenus par profil naturel de 4,5 heures de plus de 90 %. Cette amélioration n'est que de 62 % pour un profil linéaire d'une durée de 24 heures : il est donc clair que l'allure du profil de refroidissement diminue nettement la résistance spécifique pour une durée de refroidissement de 24 heures. Pour une durée de refroidissement de 4,5 heures, l'effet est moins prononcé mais reste cependant suffisamment significatif au regard du coût nul de

l'action à mener pour l'obtenir. Il est alors envisagé de caractériser la qualité des cristaux à l'échelle microscopique.

4.5. Observations MEB

Les échantillons de solide sec récupérés en fin de cristallisation pour les différents profils de refroidissement testés ont été observés par microscopie électronique à balayage. Les cristaux obtenus après les profils de refroidissement d'une durée de 4,5 heures de type naturel, linéaire avec paliers et contrôlé sont notamment présentés sur les photographies de la figure 29. Les cristaux obtenus pour un profil contrôlé de 24 heures n'ont pas été observés en raison de problèmes techniques.

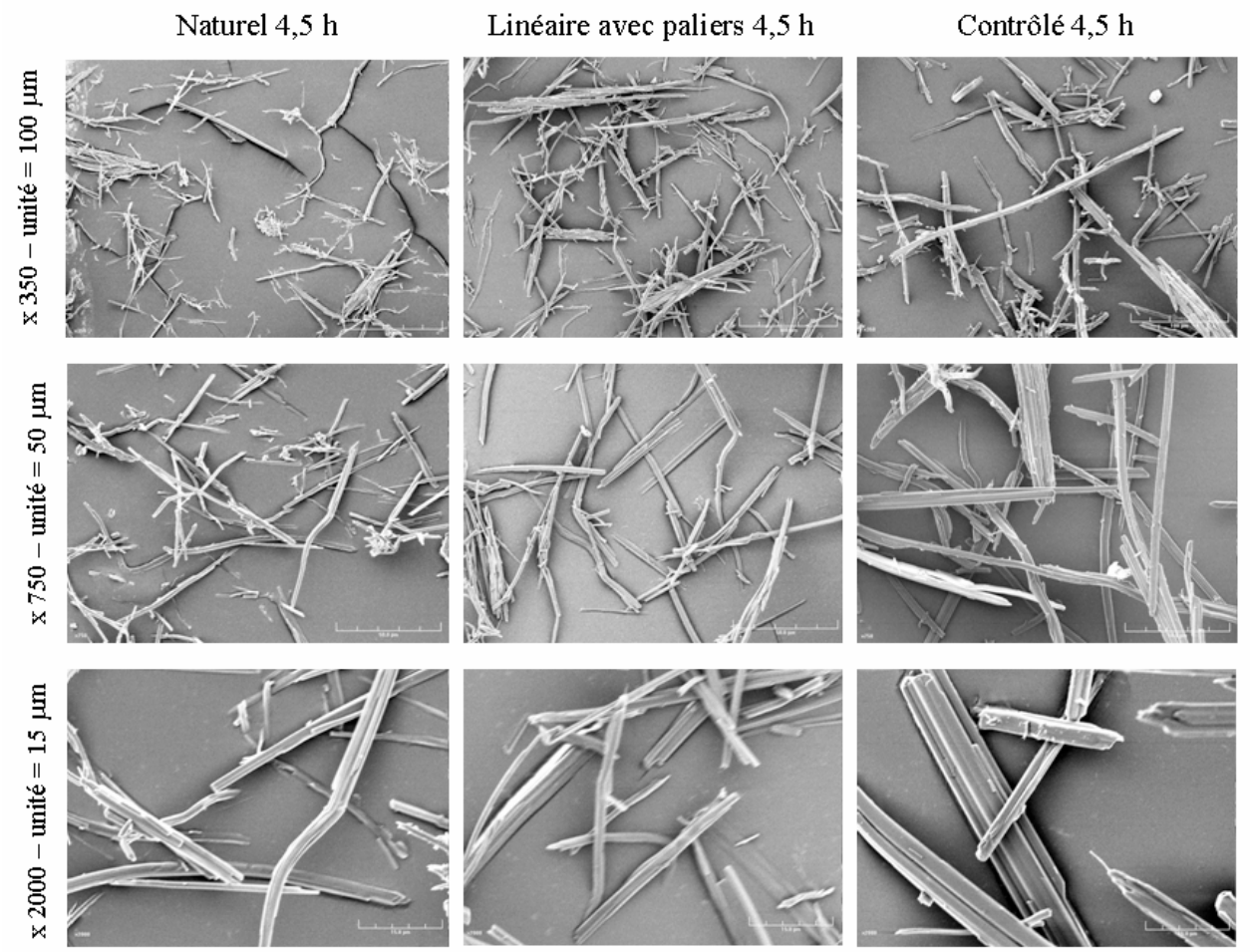


Figure 28 : photographie MEB des cristaux obtenus en fin de cristallisation selon différents profils de refroidissement

Les photographies ont été réalisées à un faible grossissement (x 350) afin d'évaluer qualitativement les différences de longueur moyenne des aiguilles ainsi que de quantité de particules de petite longueur; à un grossissement moyen (x750) et à un grossissement fort (x2000) pour estimer les différences de taille des particules de petites tailles ainsi que de largeur des aiguilles, entre les différents profils de refroidissement.

Il apparaît que les aiguilles sont moins longues et moins épaisses lorsque le profil de refroidissement naturel est appliqué, par rapport au profil linéaire avec paliers et à celui contrôlé. De plus, il semble que la proportion de particules de petites tailles (longueur comprise entre 5 μm et 25 μm) soit plus grande par rapport aux deux autres profils.

La largeur maximale et la longueur maximale des aiguilles obtenues par un refroidissement linéaire avec palier semblent être égales à celles des aiguilles obtenues par le profil naturel. Cependant leur nombre est plus grand suite au profil linéaire avec paliers.

Il est difficile de dire si la longueur des aiguilles cristallisées avec un profil de refroidissement contrôlé est supérieure à celle obtenue avec les autres profils. La largeur a évoluée de manière plus évidente : les aiguilles semblent environ 2 fois plus larges que celles obtenues avec un profil de refroidissement naturel ou linéaire avec paliers.

Afin de quantifier ces observations qualitatives, les distributions de taille des cristaux ont été déterminées par granulométrie laser et par analyse d'image par voie liquide.

4.6. Granulométrie laser

Des échantillons de cristaux humides ont été isolés au cours des refroidissements par filtration sous vide très rapide d'un échantillon de suspension. Ces échantillons ont été ensuite conservés dans de l'éthanol afin de ne pas subir de modification au niveau de leur distribution de taille. Les échantillons sont ensuite analysés sur un granulomètre laser Malvern Mastersizer. Pour les profils de refroidissement d'une durée de 4,5 heures de type naturel, linéaire avec palier et contrôlé, les distributions de taille en volume sont présentées à différents instants au cours des profils de refroidissement sur la figure 30 .

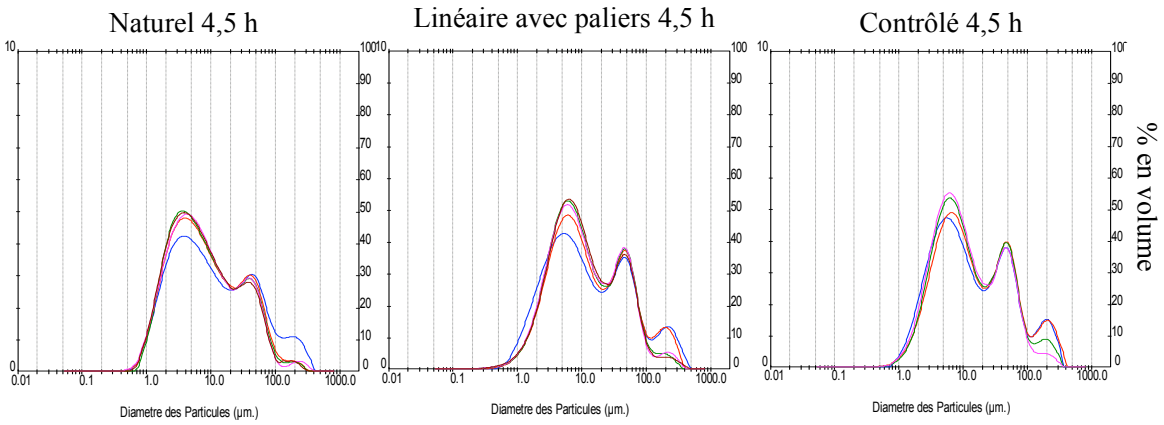


Figure 29 : évolution des distributions de taille en volume au cours des profils de refroidissement naturel, linéaire avec palier et contrôlé d'une durée de 4,5 heures

Au cours d'un profil de refroidissement, la distribution de taille en volume est quasiment stable. 3 modes (3 µm, 30 µm et 110 µm) caractérisent cette distribution. Les variations d'intensité de ces 3 modes sont faibles. De plus, en comparant les distributions de taille en volume des échantillons isolés après les profils de refroidissement testés (figures 30 et figure 31), il semble qu'il n'y aucune différence selon le type de profil de refroidissement.

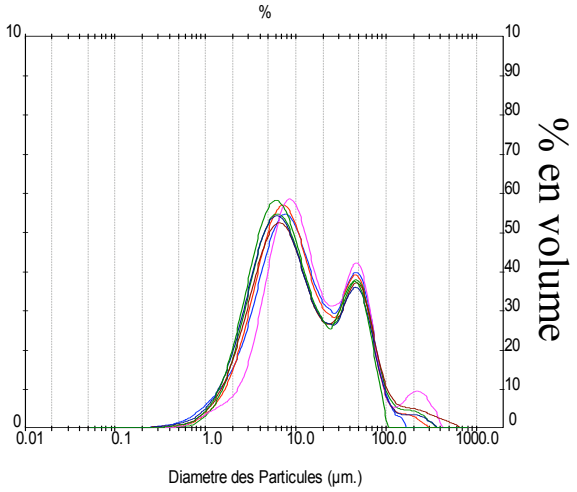


Figure 30 : superposition des distributions de taille en volume des échantillons solides isolés en fin de cristallisation après les différents profils de refroidissement

La granulométrie laser ne permet donc pas de déterminer les distributions de taille en volume. Une autre technique de détermination des distributions de taille reste à essayer : l'analyse d'image par voie liquide.

4.7. Granulométrie par analyse d'image

Les mêmes échantillons de solide humide conservés dans l'éthanol analysés par granulométrie laser sont analysés sur un FPIA3000 de Malvern Instruments®. Cette appareil acquiert des photos d'un échantillon de solide dilué dans de l'éthanol saturé. Puis les images sont traités afin d'en extraire les données granulométriques choisies : longueur et largeur des particules notamment. Une description du fonctionnement de l'appareil est fournie en annexe 3. La technique d'analyse d'image en voie liquide permet de mesurer les distributions de taille en nombre selon les deux tailles caractéristiques des cristaux : la largeur et la longueur (figure 32). Des tailles caractéristiques sont extraites de ces données de distribution de taille : la longueur moyenne en nombre notée « $\text{longueur}_{1,0}$ » et la largeur moyenne en nombre notée « $\text{largeur}_{1,0}$ ».

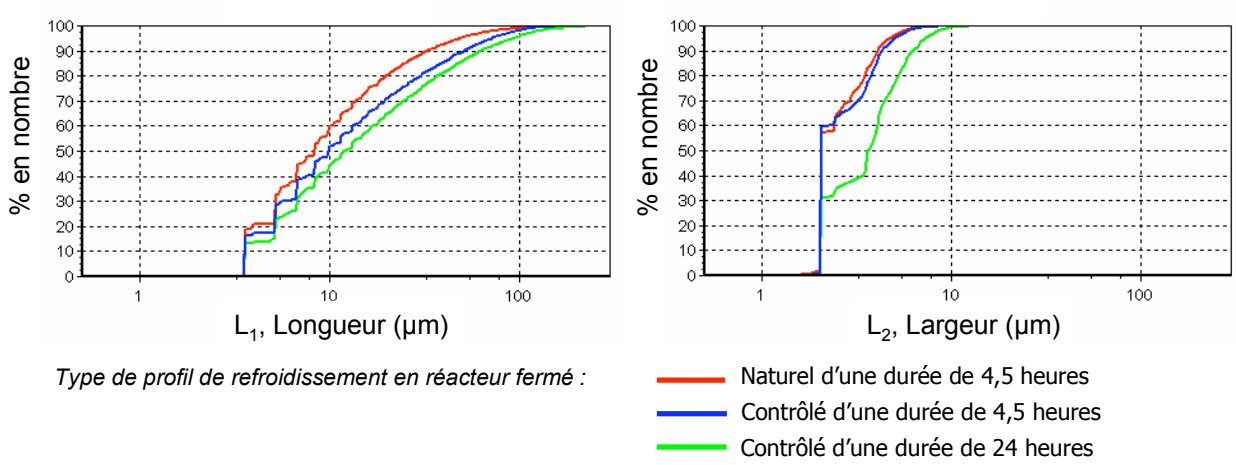


Figure 31 : distributions cumulatives de taille en nombre pour la longueur et pour la largeur

Les tailles moyennes en nombre (figure 33) montrent que les aiguilles les plus longues sont obtenues avec un profil de refroidissement contrôlé d'une durée de 24 heures (environ 70 µm). D'une durée de 4,5 heures, le profil contrôlé mène à des aiguilles deux fois plus courtes et deux fois moins larges. De plus ces cristaux sont seulement 3 µm plus longs que

les aiguilles obtenues avec un profil de refroidissement naturel. Enfin, leur largeur est 0,8 µm inférieure à celle obtenue selon un profil naturel. L'augmentation de la longueur et de la largeur des aiguilles différencie nettement les cristaux obtenus par un refroidissement selon un profil naturel d'une durée de 4,5 heures, des cristaux obtenus par un profil contrôlé d'une durée de 24 heures. La différence est faible lorsque la durée du profil contrôlé n'est que de 4,5 heures. Considérées séparément, les évolutions de la longueur et de la largeur des cristaux montre que la sursaturation a effectivement été réduite pour une durée de 24 heures, mais qu'une durée de 4,5 heures n'induit aucun changement notable par rapport à un profil naturel.

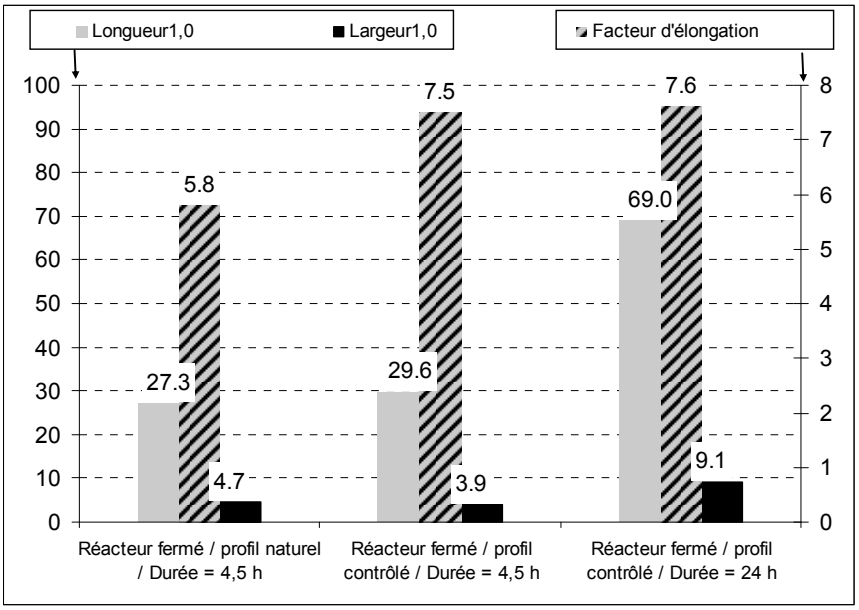


Figure 32 : récapitulatif des tailles caractéristiques des cristaux obtenus en réacteur fermé

Les évolutions conjointes de la longueur moyenne en nombre et de la largeur moyenne en nombre des cristaux sont compilées dans un rapport qui traduit l'élongation des cristaux. Ce facteur d'élongation, noté f, est défini comme le rapport de la longueur sur la largeur des cristaux.

(Eq. 3.16) $$facteur\,d'élongation = f = \frac{Longueur_{1,0}}{Largeur_{1,0}}$$

Pour les cristaux obtenus selon un profil de refroidissement naturel, ce facteur vaut 5,8. Les cristaux préparés selon un profil de refroidissement contrôlé ont un facteur d'élongation de 7,5 (pour une durée de 4,5 heures) et de 7,6 (pour une durée de 24 heures), ce qui représente une augmentation de plus de 30 % par rapport au facteur d'élongation obtenu par un profil de refroidissement naturel. Le facteur d'élongation valide que le profil de refroidissement contrôlé favorise la croissance des cristaux, préférentiellement dans le sens de la longueur. Les cristaux ont toujours une morphologie en forme d'aiguille, mais ces aiguilles sont cependant plus longues.

Il est supposé que ces cristaux en forme d'aiguilles plus allongées conduisent à un gâteau de filtration moins compact que celui obtenu avec les cristaux plus courts que fournit le refroidissement naturel. D'une structure plus aérée, le gâteau présente alors une résistance spécifique plus faible. La résistance spécifique des cristaux isolés par un profil contrôlé est 6 à 10 fois plus faible que celle des cristaux obtenus par un profil naturel (figure 34).

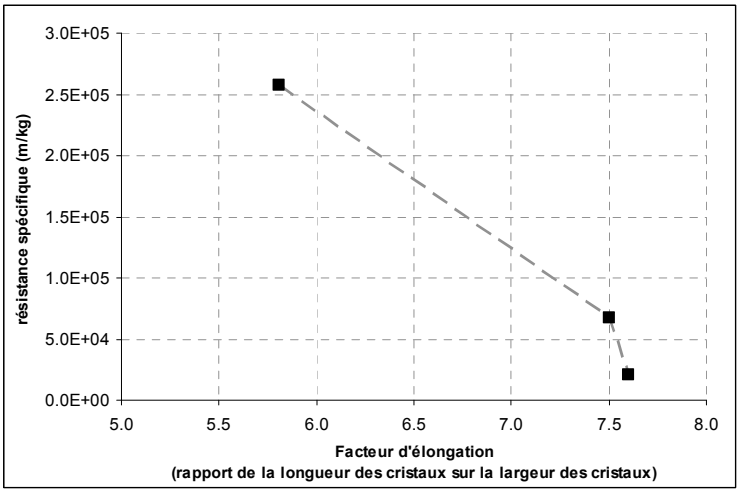


Figure 33 : illustration des régimes imposant la résistance spécifique des cristaux

Il apparaît donc finalement que la réduction de la résistance spécifique en vue de réduire la durée de filtration peut facilement être obtenue en appliquant un profil de refroidissement contrôlé d'une durée d'environ 4,5 heures. Pour poursuivre la réduction de la résistance spécifique, il semble que les tailles caractéristiques des cristaux doivent être fortement augmentées, au prix d'une durée de cristallisation élevée (environ 24 heures).

5. CONCLUSIONS

Lorsque la nature du solvant de cristallisation est imposé, deux leviers d'amélioration de la filtration parmi ceux envisageables ont été testés ici avec succès.

La température de fin de la cristallisation peut être sélectionnée dans une gamme facile à mettre en œuvre (autour de 25°C) ou idéale (par exemple 45°C pour notre étude) pour réduire significativement la viscosité du solvant de cristallisation. Il a été confirmé que la diminution de la viscosité participe à la réduction de la durée de filtration. Il a aussi été observé que les cristaux isolés à haute température sont de plus grandes tailles que ceux obtenus en refroidissant à basse température. De plus, le rendement en sel(+) cible a été maintenu à des valeurs acceptables en augmentant la quantité d'agent de résolution, grâce à la connaissance de la constante de solubilité du sel(+), déterminée expérimentalement et modélisée de manière satisfaisante. Pour un composé cristallisant sans passer par la réaction avec un autre composé, il aurait été impossible d'atténuer la chute de rendement de cette manière. Il aurait fallu changer la nature du solvant de cristallisation ou avoir recours à un anti-solvant.

La durée de filtration a ensuite aussi été réduite en appliquant un profil de température qui devait favoriser la croissance des cristaux, aussi bien en longueur qu'en largeur. Sur la base de la courbe de solubilité du composé à cristalliser, deux profils de refroidissement conçus pour placer le milieu réactionnel dans un état proche de la saturation sont estimés en supposant deux valeurs du paramètre cinétique inconnu (la vitesse de croissance linéaire). Ces valeurs sont déterminées telles que les durées de cristallisation soient égales à des valeurs souhaitées (4,5 heures et 24 heures). Des cristallisations en réacteur fermé effectuées selon ces profils de refroidissement ont permis d'obtenir des cristaux présentant des différences notables de résistance spécifique : l'application d'un profil linéaire permet une réduction de 72 % de cette résistance spécifique par rapport à un profil naturel. Pour obtenir une amélioration supplémentaire significative, un profil contrôlé d'une durée 24 heures est nécessaire (92 % de réduction).

De plus, la réduction de la résistance spécifique concorde avec l'augmentation de la taille des cristaux en longueur et en largeur. L'augmentation de la longueur est plus grande que celle de la largeur, ce qui résulte en des cristaux plus allongés. Des cristaux ayant un facteur d'élongation 30 % supérieur à celui des cristaux isolés par refroidissement naturel ont alors une résistance spécifique 6 à 10 fois plus petite. Il est supposé que l'augmentation du facteur d'élongation des cristaux conduit à un gâteau de filtration moins compact, ce qui facilite l'écoulement des eaux-mères au travers du gâteau. La réduction du temps de filtration aura finalement été rendue possible par la modification d'une grandeur caractéristique de la morphologie des cristaux grâce à un ajustement des paramètres opératoires du procédé de cristallisation. Il est alors envisagé de changer le mode de mise en œuvre du procédé de cristallisation : de passer d'un réacteur fermé à un réacteur continu, et d'en évaluer l'impact sur la morphologie des cristaux.

Liste des tableaux

Tableau 1 : conditions opératoires initiales pour une cristallisation arrêtée à 5°C.....70
Tableau 2 : paramètres des profils de refroidissement contrôlés.....94

Liste des figures

Figure 1 : rappel du bilan matière pour une cristallisation en réacteur fermé 71
Figure 2 : optimisation de la concentration initiale en R-acétyl(L)valine à 5°C 72
Figure 3 : concentrations initiales en R-acétyl(L)valine à tester pour optimiser le rendement à 5°C 73
Figure 4 : configuration du réacteur fermé utilisé pour les expériences d'optimisation de la température de fin de cristallisation.....74
Figure 5 : profils de température utilisés lors de l'optimisation de la concentration initiale en R-acétylvaline pour différentes températures de fin de cristallisation.....75
Figure 6 : schéma de principe du mode opératoire 76
Figure 7 : concentrations initiales en R-acétyl(L)valine expérimentalement testées pour l'optimisation du rendement à 5°C 77
Figure 8 : optimisation du rendement pour une température d'arrêt de la cristallisation de 5°C 78
Figure 9 : suivi du volume de filtrat lors de la filtration des cristaux isolés à 5°C.....79
Figure 10 : Détermination de la résistance spécifique des cristaux isolés à 5°C.....80
Figure 11 : viscosité du solvant de cristallisation en fonction de la température 81
Figure 12 : rappel de la variation de la concentration en R-apentrile en phase liquide à saturation en sel(+), en fonction de la température.....82
Figure 13 : optimisation de la concentration initiale en R-acétyl(L)valine pour des cristallisations arrêtées à 25°C et 45°C.....83
Figure 14 : profils de refroidissement appliqués 84
Figure 15 : [R-acétyl(L)valine]$_{initiales}$ pour optimiser les cristallisations arrêtées à 25°C et 45°C 84
Figure 16 : validation expérimentale de l'optimisation des cristallisations arrêtées à 25°C et 45°C 85
Figure 17 : suivi du volume de filtrat lors des tests de filtrabilité à 5°C, 25°C et 45°C.....86
Figure 18 : détermination des résistances spécifiques des cristaux isolés à 25°C (a) et à 45°C (b).....86
Figure 19 : résistance spécifique des cristaux selon la température de cristallisation-filtration 87
Figure 20 : photographies par microscopie électronique à balayage des cristaux isolés à 5°C et à 45°C en fin de cristallisation.....87
Figure 21 : illustration schématique de l'impact du profil de température sur l'historique de la sursaturation lors d'une cristallisation par refroidissement 89
Figure 22 : Principaux types de faciès rencontrés (BAUER, AF 3 640) 89
Figure 23 : profils de refroidissement « simples » testés.....91
Figure 25 : approximation du profil de refroidissement contrôlé par une suite de tronçons de refroidissement linéaires dans le cas d'une durée totale de 4,5 heures.....94
Figure 26 : récapitulatif des profils de température testés 96

Figure 27 : courbes de filtration pour les profils de refroidissement testés 97
Figure 28 : résistances spécifiques des cristaux en fonction du profil de refroidissement ...98
Figure 29 : photographie MEB des cristaux obtenus en fin de cristallisation selon différents profils de refroidissement 99
Figure 30 : évolution des distributions de taille en volume au cours des profils de refroidissement naturel, linéaire avec palier et contrôlé d'une durée de 4,5 heures ...101
Figure 31 : superposition des distributions de taille en volume des échantillons solides isolés en fin de cristallisation après les différents profils de refroidissement 101
Figure 32 : distributions cumulatives de taille en nombre pour la longueur et pour la largeur 102
Figure 33 : récapitulatif des tailles caractéristiques des cristaux obtenus en réacteur fermé 103
Figure 34 : illustration des régimes imposant la résistance spécifique des cristaux 104

CHAPITRE 4 :

DEVELOPPEMENT ET OPTIMISATION DE LA CRISTALLISATION EN REACTEUR CONTINU

Table des matières

Chapitre 4 : 109
Développement et optimisation de la cristallisation en reacteur continu 109
Table des matières 110
1. Introduction 111
2. Transposition du reacteur ferme en reacteur continu 113
2.1. Principe de la transposition 113
2.2. Test des conditions opératoires transposées du procédé en réacteur fermé 114
2.2.1. Montage expérimental 114
2.2.2. Récapitulatif des conditions opératoires 117
2.2.3. Procédure de démarrage 118
2.2.4. Suivi de la stabilisation du fonctionnement réacteur 118
2.2.5. Comparatif des résultats du réacteur continu avec ceux du réacteur fermé 119
2.3. Hypothèses de cristallisation du sel(-) au point d'injection de la solution réactive 122
3. Réacteur continu avec injections séparées 126
3.1. Détermination des conditions opératoires à injections séparées à température ambiante 127
3.2. Agitation et évacuation du milieu réactionnel 129
3.3. Position des points d'injection dans le réacteur 130
3.4. Montage expérimental 131
3.5. Procédure de démarrage 133
4. Influence des paramètres opératoires du réacteur continu à injections separees 133
4.1. Influence de la localisation des injections 133
4.2. Influence de la température des injections 135
4.3. Influence du temps de passage 137
4.3.1. Expériences réalisées 137
4.3.2. Morphologie et distributions de taille des cristaux 139
4.4. Concentrations en réactifs 146
4.4.1. Expériences réalisées 146
4.4.2. Résultats expérimentaux 149
5. Comparaison des productivités des réacteurs continus au réacteur fermé 153
6. Repulpage des cristaux obtenus en reacteur continu à injections separees 155
6.1. Augmentation de la pureté optique 155
6.2. Identification de la pollution par le sel(-) 159
7. Conclusions 162
Liste des tableaux 165
Liste des figures 165

CHAPITRE 4 :

DEVELOPPEMENT ET OPTIMISATION DE LA CRISTALLISATION EN REACTEUR CONTINU

1. INTRODUCTION

La résolution optique par cristallisation d'un sel diastéréoisomère gagnerait à être développée selon une approche équivalente au développement des procédés chromatographiques (chromatographie chirale liquide haute performance). Initialement mise en œuvre selon un mode de fonctionnement assimilable à un réacteur fermé, la chromatographie liquide haute performance a ensuite été envisagée selon un fonctionnement continu (Ludemann-Hombourger et al., 2002 – Lorenz et al., 2001). Cela a permis de réduire la consommation de solvant et la quantité de phase stationnaire nécessaire à la séparation. De plus, des procédés continus de chromatographie liquide haute performance ont été développés afin de séparer des mélanges contenant plus de deux constituants. La résolution optique par cristallisation d'un sel diastéréoisomère doit donc être développée selon un mode de fonctionnement continu pour être une alternative aux procédés continus de résolution optique par chromatographie chirale liquide haute performance. Le développement d'un tel mode de fonctionnement passe par l'étude d'un réacteur continu parfaitement agité, en se basant sur la connaissance du fonctionnement en réacteur fermé.

La résolution optique du R-apentrile par cristallisation du sel diastéréoisomère formé par association avec la R-acétylvaline par refroidissement a été optimisée en réacteur fermé. Sur la base d'une modélisation des équilibres de solubilité du sel(+) (R-apentrile + R-acétyl(L)valine : sel cible) et du sel(-) (S-apentrile + R-acétyl(L)valine : sel non cible), le taux de conversion du R-apentrile en sel(+) a été maximisé, en maintenant la teneur en S-apentrile dans ce sel inférieure à 1 %. La filtrabilité des cristaux obtenus dans ces conditions optimales de taux de conversion et de pureté optique, a ensuite été améliorée. Le profil de température et la température de fin de cristallisation ont été ajustés pour atteindre une durée de filtration minimale (selon un mode de fonctionnement fermé). Le rendement

en R-apentrile est alors maintenu à une valeur satisfaisante (77 % de R-apentrile) grâce à l'augmentation contrôlée de la concentration initiale en R-acétyl(L)valine (agent de résolution).

Les conditions opératoires optimales du réacteur fermé déterminées précédemment fournissent un point de départ pour le développement de la résolution optique du R-apentrile dans un réacteur de cristallisation continue. Elles fixent aussi les performances à atteindre. Ainsi un mode de cristallisation continue qui répond aux contraintes et aux objectifs suivants (tableau 1) doit être développé :

- Un solide d'une pureté optique supérieure ou égale à 99 % en R-apentrile est souhaité.
- Le rendement en R-apentrile doit être supérieur ou égal à 77 %.
- Une productivité horaire, définie comme la quantité de cristaux humides lavés finalement isolés par unité de volume de réacteur de cristallisation et par unité de temps (la durée totale est la somme des durées de cristallisation, filtration et lavage). Elle devra être au moins égale à celle mise en œuvre en réacteur fermé est visée : la productivité d'un réacteur de 250 mL est de 28,8 grammes de sel(+) cristallisé par litre de réacteur et par heure de fonctionnement (28,8 $g.L^{-1}.h^{-1}$). Si la durée de filtration et la durée de lavage sont prises en compte (pour un profil de refroidissement contrôlé de 4,5 heures), la productivité est estimée à 28 $g.L^{-1}.h^{-1}$.

Contraintes	Objectifs		
Pureté optique ≥ 99 % (% de R-Apentrile)	Productivité (cristallisation seule)	≥ 28,8	g. de sel(+) par litre de réacteur par heure de fonctionnement
Rendement ≥ 77 % (% de R-Apentrile)	Productivité (cristallisation +filtration+lavage)	≥ 28	g. de sel(+) par litre de réacteur par heure de fonctionnement

Tableau 1 : performances attendues pour le réacteur continu

Le procédé de cristallisation continue qui correspond à la transposition directe du procédé en réacteur fermé est envisagé.

2. TRANSPOSITION DU REACTEUR FERME EN REACTEUR CONTINU

2.1. Principe de la transposition

Le procédé continu (transposé du fonctionnement en réacteur fermé mis en œuvre au chapitre 3) consisterait en l'injection d'une solution contenant tous les réactifs dissous maintenus à une température de 70°C dans un réacteur thermostaté à une température de 25°C (figure 1).

La concentration en apentrile racémique de l'alimentation est de 1,82 moles par kg de solvant. La concentration en agent de résolution R-acétyl(L)valine est de 1,34 moles par kg de solvant. La température du réacteur de cristallisation est égale à la température de fin de cristallisation du procédé en réacteur fermé (25°C).

Le débit d'injection de la solution réactive sera tel que le temps de passage dans le réacteur continu de 250 mL est égal à la durée du procédé fermé (soit 4,5 heures).

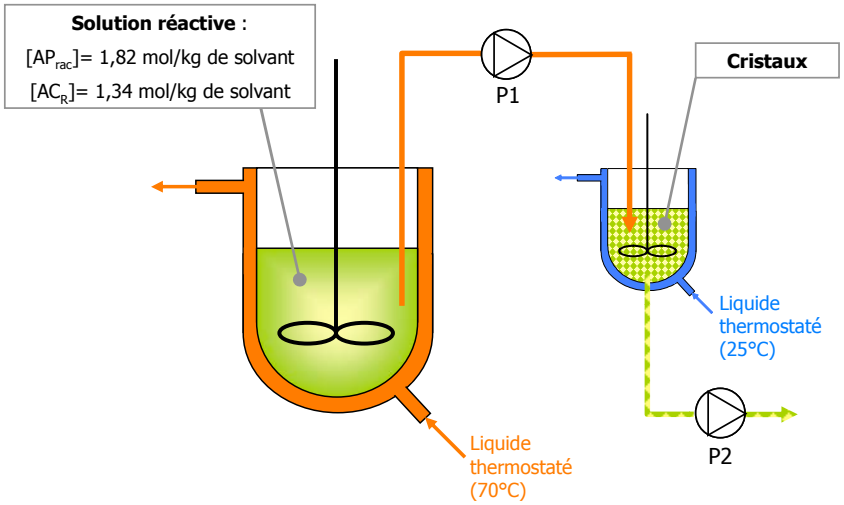


Figure 1 : procédé de cristallisation continue directement transposé du procédé en réacteur fermé

Dans le procédé continu, les réactifs sont donc mélangés avant d'être mis en situation de former une phase solide. La solution réactive est stable à 70°C car la concentration en R-

apentrile est inférieure à sa solubilité à une concentration en R-acétyl(L)valine de 1,34 moles par kg de solvant.

Le tube de transfert de la solution réactive du réservoir vers le réacteur de cristallisation est thermiquement isolé par une mousse isolante. Il est visuellement vérifié que la solution injectée dans le réacteur de cristallisation est bien un liquide clair, apparemment dépourvu de cristaux.

2.2. Test des conditions opératoires transposées du procédé en réacteur fermé

Les impacts du mode de fonctionnement continu sur la pureté optique, le rendement et la distribution de taille des cristaux sont évalués en effectuant une cristallisation selon les conditions opératoires transposées du réacteur fermé.

2.2.1. Montage expérimental

Le montage expérimental visant à reproduire les conditions opératoires du réacteur fermé dans un réacteur continu est constitué des éléments suivants (figure 2) :

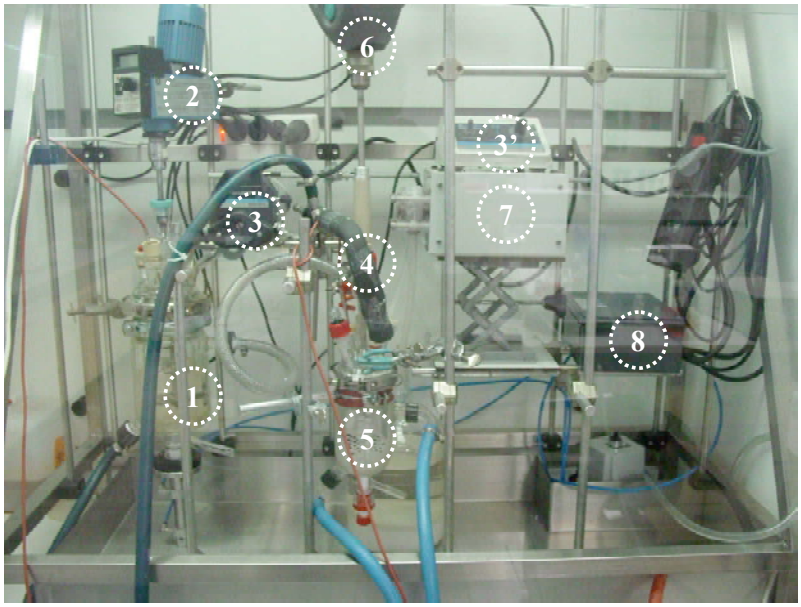


Figure 2 : montage expérimental du réacteur continu transposé du réacteur fermé

- Un réacteur de 1 litre à double-enveloppe thermostaté à 70°C **(1)** contenant la solution réactive : une concentration en apentrile racémique de 1,82 moles/kg de solvant et une concentration en R-acétyl(L)valine de 1,34 moles/kg de solvant. Le réacteur est agité mécaniquement **(2)** par un moteur IKA à affichage numérique de la vitesse de rotation.

- Une pompe péristaltique (**3**) controlée par un variateur de débit (**3'**). Elle est utilisée pour alimenter le réacteur de cristallisation (**5**) avec la solution réactive contenue dans le réacteur (**1**) à un débit de 0,55 mL/min. Les tubes de transfert (**4**) de la solution réactive sont isolés thermiquement par une mousse.

- Un réacteur de 250 mL à double-enveloppe thermostaté à 25°C (**5**), agité mécaniquement par un dispositif d'agitation constitué par 2 mobiles d'agitation identiques (figure 3) mis en mouvement par un moteur à réglage numérique Lightnin (**6**).

- Une pompe d'évacuation de la suspension (**7**) par aspiration périodique grâce à un commutateur marche-arrêt (**8**). Le commutateur déclenche le fonctionnement de la pompe péristaltique pendant 30 secondes à intervalles réguliers (60 min). Cela permet d'aspirer un volume de suspension. Chaque soutirage permet d'aspirer environ 34 mL de suspension, ce qui correspond au volume de solution réactive apportée au réacteur pendant une heure. Cela permet de maintenir un niveau de suspension constant dans le réacteur.

Au niveau le plus haut, le volume réactionnel vaut environ 167 mL (figure 3). Au niveau le plus bas, environ 133 mL de suspension se trouvent dans le réacteur. En moyenne, le volume réactionnel est donc de 150 mL. Pour un débit d'alimentation de 0,55 mL/min, le temps de passage dans le réacteur est donc bien de 4,5 heures.

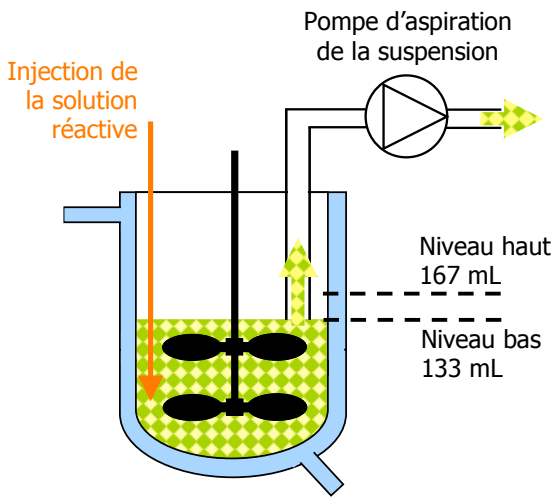


Figure 3 : illustration de la configuration matérielle du réacteur (dispositif d'agitation injection de la solution réactive, évacuation de la masse cristallisée)

L'injection de la solution réactive est faite au sein de la suspension, près de l'extrémité de la pale du mobile d'agitation inférieur. En effet, les zones localisées dans le voisinage proche d'un mobile d'agitation permettent, grâce à un fort cisaillement, de bien mélanger les fluides (Franke et Mersmann, 1995). Ce sont donc les zones où le mélange d'un flux de réactif avec la masse réactionnelle sera le plus intime. Cela permet de disperser rapidement la matière injectée localement et donc de réduire à un volume très faible la zone de sursaturation importante (toujours présente en mode de fonctionnement continu). Les risques d'inclusions d'eaux-mères dans la phase solide ou de formation de phase amorphe sont ainsi réduits, mais pas complètement écartés. Un effet sur la distribution de taille peut aussi être obtenu : une sursaturation plus faible peut contribuer à réduire l'intensité de la nucléation et à favoriser la croissance des cristaux (Franke et Mersmann, 1995). A contrario, lorsque les injections sont faites en faisant tomber les flux de réactifs sur la surface libre de la masse réactionnelle, le mauvais mélange qui y règne ne permet pas un contrôle précis des propriétés physiques de la phase solide cristallisée.

Le niveau auquel les injections sont faites est aussi sujet à discussion. En raison de l'aspiration de la suspension en surface, il est préférable d'éviter d'injecter les réactifs à une trop faible profondeur. Elles seraient alors proches de l'aspiration. Les solutions de réactifs pourraient alors sortir immédiatement du réacteur par un court-circuit, ce qui est

préjudiciable au bon fonctionnement du réacteur (Randolph et Larson, 1972). L'injection de la solution réactive dans le courant de décharge du mobile d'agitation inférieur est donc sélectionnée afin de limiter les éventuels courts-circuits de solution réactive. Une mesure de distribution de temps de séjour dans cette configuration a été faite en réalisant une impulsion d'une solution de NaCl dans le tube d'injection des réactifs : une courbe de décroissance exponentielle caractéristique d'un mélange parfait a été obtenue (figure 4).

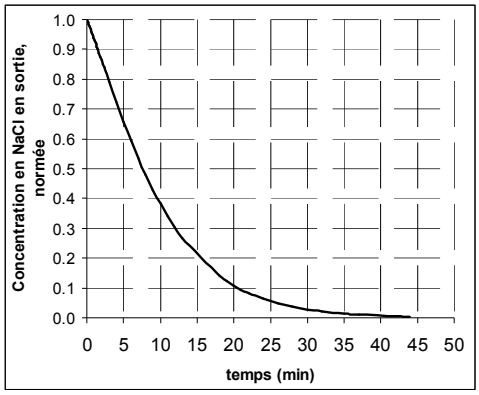


Figure 4 : Réponse en sortie de la cuve agitée, à une impulsion d'une solution de NaCl

2.2.2. Récapitulatif des conditions opératoires

Une expérience de cristallisation continue est réalisée selon les paramètres opératoires transposés du procédé de cristallisation en réacteur fermé (tableaux 2 et 3).

Solution de réactifs		**Alimentation du réacteur**	
[Apentrile racémique] (mol/kg de solvant)	[R-acétyl(L)valine] (mol/kg de solvant)	Débit (mL/min)	Température (°C)
1,82	1,34	0,55	70

Réacteur de cristallisation				
Température (°C)	Volume au niveau bas (mL)	Volume au niveau haut (mL)	Période de la vidange partielle (minutes)	Temps de passage (heures)
25	133	167	60	4,5

Tableau 2 et Tableau 3 : récapitulatif des conditions opératoires continue

2.2.3. Procédure de démarrage

Le démarrage de l'expérience de cristallisation se fait de la manière suivante :

- Le réacteur de cristallisation est rempli de 150 mL de solvant de cristallisation (éthanol/eau 90/10 v/v). L'agitation du réacteur est mise en marche à environ 250 tr/min. La pompe péristaltique d'aspiration de la masse cristallisée est mise en fonctionnement par l'intermédiaire du boîtier de commande. Elle est ainsi mise en marche à intervalle de soixante minutes.

- La pompe d'injection de la solution de réactifs est mise en fonctionnement à un débit de 5 mL/min.

- Après 12 minutes d'alimentation, 2 mL d'une suspension de sel(+) dans le solvant de cristallisation (à environ 60 g/litre de solvant) sont injectés dans le réacteur. Cette semence ne se dissout pas. Des ensemencements identiques sont ensuite répétés à 13 minutes et 14 minutes.

- Le débit de la pompe d'injection de la solution réactive est ensuite ajusté à la valeur de fonctionnement (tableau 2).

2.2.4. Suivi de la stabilisation du fonctionnement réacteur

Environ 10 minutes après le démarrage de la cristallisation continue, la suspension s'épaissit progressivement durant 30 minutes. Plus aucune variation n'est visible après. Au cours de cet épaississement, la vitesse d'agitation doit être progressivement augmentée jusqu'à 1250 tours/min pour assurer que la totalité de la suspension est agitée (ce qui induit un débit de pompage d'environ 4 m^3/h, équivalent à celui mis en œuvre en réacteur fermé). Des échantillons de phase solide sont prélevés à intervalles réguliers par filtration d'un échantillon de suspension prélevé dans le réacteur continu. Chaque échantillon est lavé avec 25 volumes d'éthanol absolu à température ambiante, puis séché sous vide en place sur le filtre. La pureté optique de ces échantillons secs est ensuite déterminée selon la méthode de relargage-dérivatisation (figure 5).

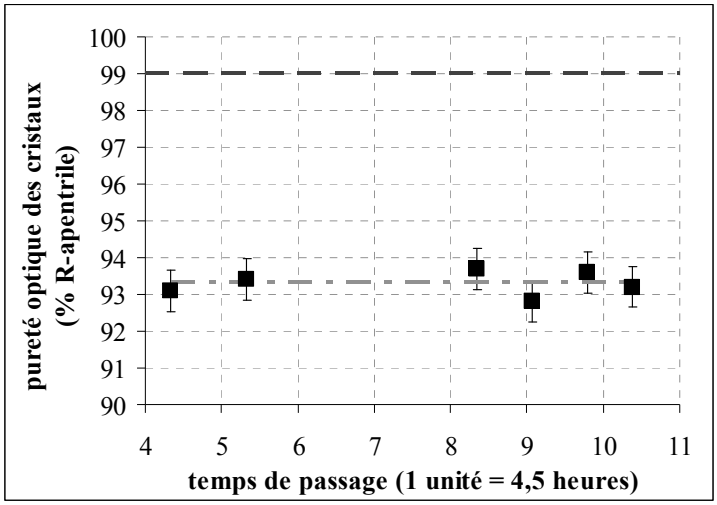


Figure 5 : évolution de la pureté optique en sortie du réacteur continu parfaitement agité

Entre une durée de fonctionnement correspondant à 4 temps de passage et à 11 temps de passage, la pureté optique oscille avec une amplitude de 1,4 % autour d'une valeur moyenne de 97,6 % (% de R-apentrile). Le réacteur de cristallisation continu est donc stable en terme de pureté optique de la phase solide cristallisée dès le quatrième temps de passage.

2.2.5. Comparatif des résultats du réacteur continu avec ceux du réacteur fermé

2.2.5.1. Pureté optique et taux de conversion

Deux échantillons de phase liquide sont prélevés au dixième temps de passage afin de déterminer la concentration en réactifs dans la phase liquide en sortie du réacteur. Le débit de solide en sortie du réacteur est déterminé par empotage. Ces deux données sont utilisées pour calculer le taux de conversion du R-apentrile X_{APR} :

Par le biais des concentrations en R-apentrile en phase liquide, dans la solution d'alimentation du réacteur, notée $[AP_R]_{entrée}$, et dans la phase liquide sortant du réacteur, notée $[AP_R]_{sortie}$, le taux de conversion du R-apentrile est obtenu :

(Eq.4.1) $$X_{AP_R} = \frac{quantité\ de\ R-apentrile\ cristallisée}{quantité\ de\ R-apentrile\ injectée} = \frac{[AP_R]_{entrée} - [AP_R]_{sortie}}{[AP_R]_{entrée}}$$

Par le biais du débit massique de phase solide en sortie du réacteur continu (mesuré par empotage) donnant le débit molaire de R-apentrile en phase solide, noté Q^{APR}_{sortie}, et en connaissant le débit molaire de R-apentrile injecté dans le réacteur continu, noté $Q^{APR}_{entrée}$, le taux de conversion du R-apentrile peut aussi être obtenu :

(Eq.4.2) $$X_{AP_R} = \frac{Q^{AP_R}{}_{entrée} - Q^{AP_R}{}_{sortie}}{Q^{AP_R}{}_{entrée}}$$

Les performances du réacteur continu dans les conditions opératoires transposées du réacteur fermé sont présentées dans le tableau 4. Celles du réacteur fermé et les estimations faites en utilisant les équilibres de solubilité modélisés sont rappelées pour comparaison.

	Réacteur fermé	Réacteur continu	Valeurs du modèle thermodynamique
Pureté optique des cristaux (% R-apentrile)	99.2	93.4	100
Taux de conversion en R-apentrile	76	73 ±3%	74.5

Tableau 4 : comparatif des résultats du réacteur continu et du réacteur batch

En réacteur continu, la valeur du taux de conversion déterminée par les mesures de concentration en R-apentrile dans la phase liquide est de 70 %. En utilisant le débit de phase solide mesuré en sortie du réacteur, un taux de conversion de 76 % est déterminé. Étant donné la marge d'erreur sur la détermination des taux de conversion (estimée +/- 3%), les deux voies de calcul du taux de conversion sont cohérentes.

Le taux de conversion du réacteur continu est donc équivalent au taux de conversion du réacteur fermé. Pour un temps caractéristique de fonctionnement de 4,5 heures, ces deux réacteurs permettent d'atteindre une valeur très proche de celle par les données de solubilité.

Dans les conditions opératoires transposées du réacteur fermé, le réacteur continu donne des cristaux d'une pureté inférieure de 5,8 % à celle obtenue en réacteur fermé (99,2 %). Les réactifs mélangés dans la solution réactive injectée se trouvent certainement dans une situation de sursaturation plus élevée que dans un réacteur fermé. Les vitesses de

cristallisation sont alors augmentées, ce qui peut conduire à favoriser les inclusions d'eaux-mères.

2.2.5.2. Morphologie et distribution de taille des cristaux

Les cristaux obtenus en réacteur continu selon le mode opératoire directement transposé du réacteur fermé ont la même morphologie que les cristaux obtenus en réacteur fermé : ils sont sous forme d'aiguilles (figure 6).

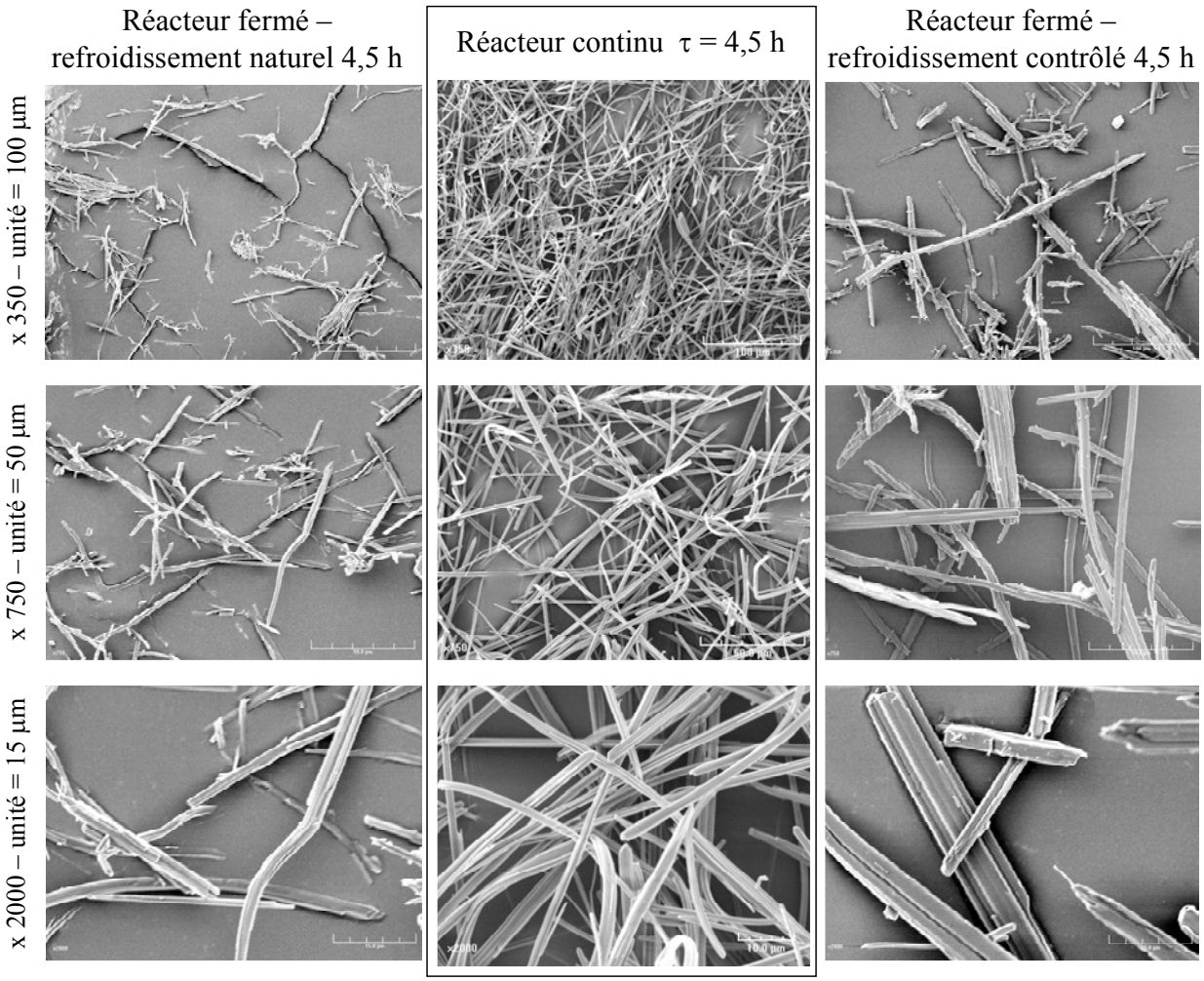


Figure 6 : comparaison des cristaux obtenus en réacteur continus et en réacteur fermé selon un refroidissement naturel ou contrôlé (photographies MEB)

Au regard des photographies effectuées au microscope électronique à balayage (MEB), les cristaux obtenus en réacteur continu semblent 2 à 3 fois plus fins que ceux obtenus par

cristallisation en réacteur fermé selon un profil de refroidissement contrôlé de 4,5 heures (qui favorise la croissance des cristaux selon leur largeur). Leur largeur semble en effet égale à celle des cristaux obtenus selon un profil de refroidissement naturel de 4,5 heures. Il est délicat de comparer qualitativement la longueur des cristaux sur les photographies MEB effectuées.

2.3. Hypothèses de cristallisation du sel(-) au point d'injection de la solution réactive

Alors que dans le réacteur fermé les réactifs réagissent à partir d'une solution homogène, les réactifs injectés dans le réacteur continu ne sont pas instantanément mélangés dans la suspension (Fall, 2002). Dans une zone confinée autour du point d'injection, les concentrations en réactifs sont quasiment égales aux concentrations de la solution réactive (figure 7, d'après Fall, 2002). De plus, un choc thermique a sans doute lieu : la solution de réactifs à 70°C est quasiment instantanément refroidie à 25°C. Si les réactifs n'ont pas été consommés ; alors la sursaturation pourra être très élevée.

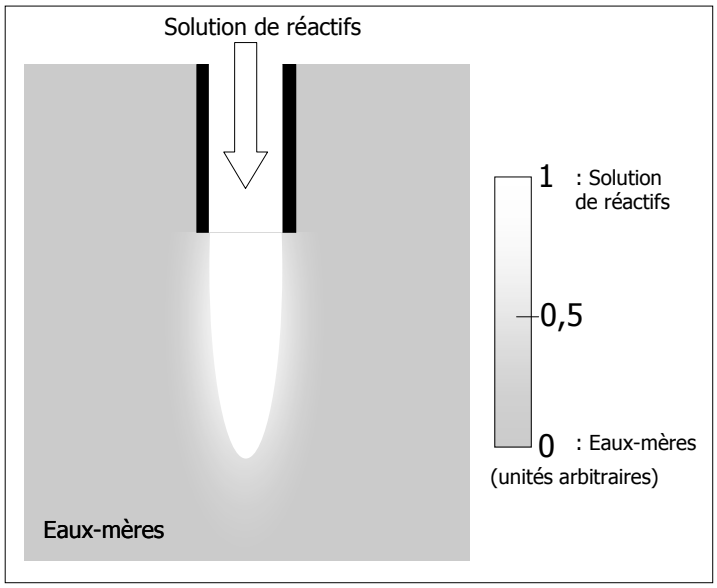


*Figure 7 : représentation schématique du champ de concentration en réactif au niveau du point d'injection de la solution de réactif en fonction du degré de mélange (**Fall, 2002**)*

Considérons le point d'injection de la solution de réactifs contenant de l'apentrile racémique à 1,82 mol/kg de solvant et de la R-acétyl(L)valine à 1,34 mol/kg de solvant.

Dans cette zone restreinte de la suspension, deux cas extrêmes sont possibles : soit la totalité de la solution réactive est diluée dans la suspension avant que le sel(+) se forme, soit les réactifs réagissent entre eux sans avoir été dispersés. Entre ces deux cas, les réactifs sont plus ou moins dispersés avant de réagir. Le R-apentrile peut donc réagir avec la R-acétyl(L)valine selon une sursaturation élevée, dont la vraie valeur est au plus égale à la sursaturation calculée entre les valeurs initiales des concentrations en réactifs ($\{[AP_R]_0;[AP_S]_0;[AC_R]_0\}=\{0,91;0,91;1,34\}$ (mol/kg de solvant)) et les concentrations à l'équilibre (indiquées par l'indice « MR ») à 25°C estimées d'après les données de solubilités ($\{[AP_R]_{MR};[AP_S]_{MR};[AC_R]_{MR}\}=\{0,23;0,91;0,66\}$ (mol/kg de solvant)).

En première approximation, ces différentes situations de dispersion des réactifs sont représentées par un degré de mélange, noté x_{mel}. Ce degré de mélange représente la fraction de la concentration en réactif (par exemple, en R-apentrile) injectée à ajouter à la concentration en réactif déjà présent dans la phase liquide du milieu réactionnel pour donner la concentration en réactif pour laquelle la cristallisation aura lieu. Les concentrations en réactifs qui guident effectivement la cristallisation (indice « réagissant ») sont alors estimées selon les expressions suivantes :

(Eq.4.3) $$[AP_R]_{reagissant} = x_{mel}.[AP_R]_{MR} + (1 - x_{mel}).[AP_R]_{injecté}$$

(Eq.4.4) $$[AP_S]_{reagissant} = x_{mel}.[AP_S]_{MR} + (1 - x_{mel}).[AP_S]_{injecté}$$

(Eq.4.5) $$[AC_R]_{reagissant} = x_{mel}.[AC_R]_{MR} + (1 - x_{mel}).[AC_R]_{injecté}$$

Lorsque le degré de mélange vaut 0, il n'y a aucun mélange du R-apentrile injecté avant réaction. Quand la totalité du R-apentrile a été mélangé, le degré de mélange vaut 1. Dans la réalité, le degré de mélange a une valeur intermédiaire.

Cette modélisation rudimentaire permet d'évaluer les produits de concentration du sel(+) et du sel(-) au niveau de l'injection de la solution de réactifs. Ces estimations sont faites en considérant une solution réactive à 1,82 moles/kg de solvant en apentrile racémique (soit $[AP_R]_{injecté}=[AP_S]_{injecté}=0,91$ moles/kg de solvant) et à 1,34 moles/kg de solvant en R-acétylvaline (soit $[AC_R]_{injecté}=1,34$ moles/kg de solvant). Les constantes de solubilité des

sels au niveau de l'injection de la solution de réactifs sont aussi calculées en tenant compte de leurs variations en fonction des concentrations en énantiomères (selon les modèles déterminés au chapitre 2).

Il est frappant de constater que le produit des concentrations du sel(-) (courbe noire pleine) est supérieur à la constante de solubilité de ce sel(-) (courbe noire en pointillés) quasiment pour tout le domaine de degré de mélange possible. Il faut que le degré de mélange soit supérieur ou égal à 0,99 pour que le produit de concentration en sel(-) reste inférieur à la constante de solubilité du sel(-) (figure 8). Ainsi, si le mélange de la solution de réactifs n'est immédiat, il se peut que le sel(-) cristallise au point d'injection. Mais les conditions thermodynamiques stables imposent ensuite sa dissolution.

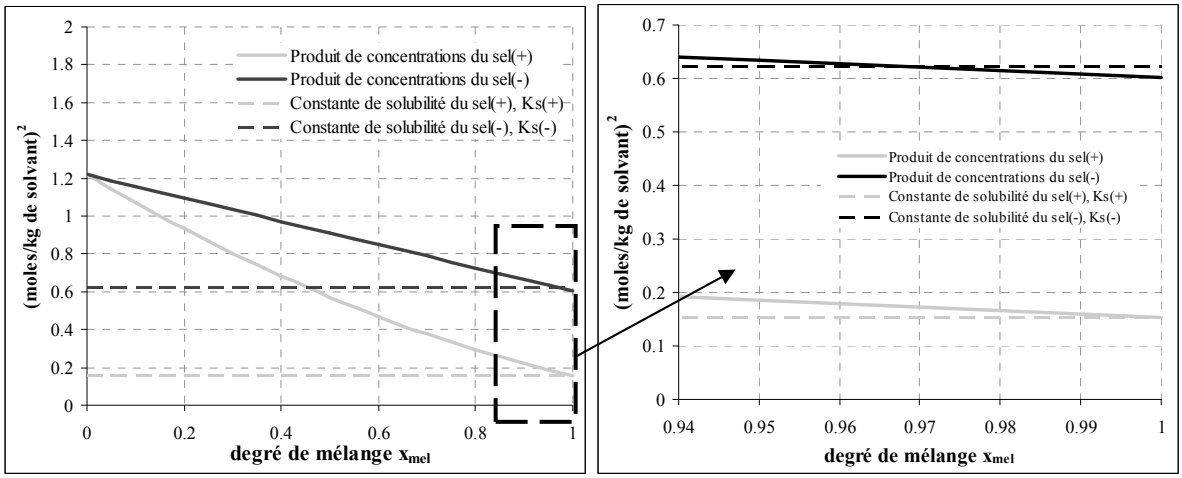


Figure 8 : estimation des produits de concentrations et des constantes de solubilité des sels (+) et (-) à 25°C dans la zone de dispersion incomplète de la solution réactive

Le degré de mélange au niveau des injections de réactifs n'a pas été déterminé expérimentalement. Toutefois, au regard des résultats de Fall 2002, il existe un volume de solution de réactifs non mélangés au contact de la masse réactionnelle, ce qui correspond à un degré de mélange strictement inférieur à 1 selon notre modèle rudimentaire. Il en résulte un produit de concentrations du sel(-) supérieur au produit de solubilité du sel(-) : il y aurait donc cristallisation de sel(-), en plus de la cristallisation du sel(+). La quasi-totalité du sel(-) serait formé au niveau du point d'injection de la solution de réactifs.

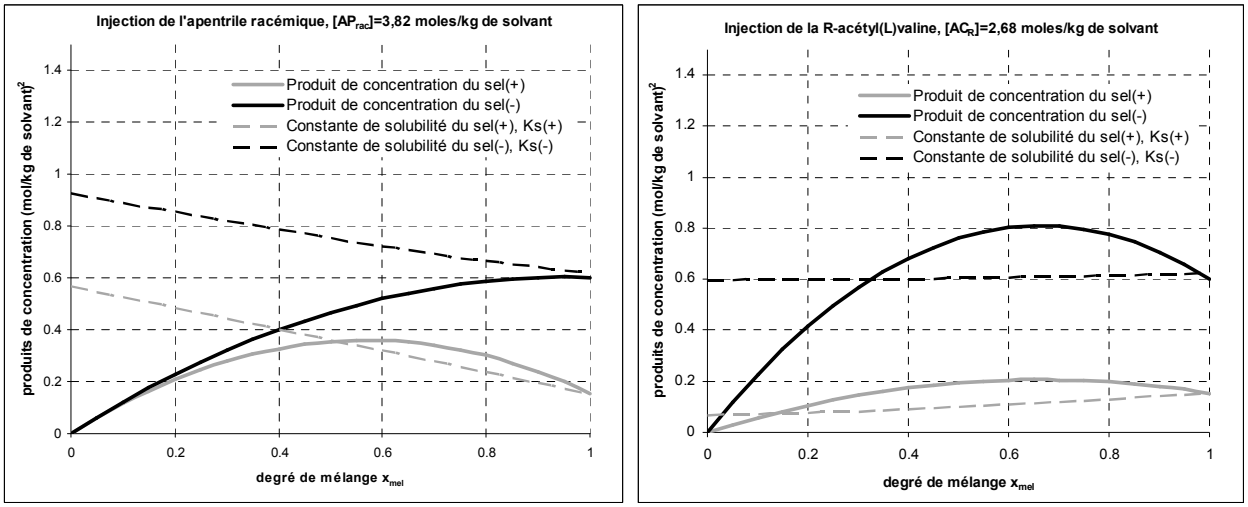


Figure 9 : évaluation des produits de concentration en sel(+) et en sel(-) par rapport aux produits de solubilité de ces sels, en fonction du degré de mélange dans la zone restreinte de dispersion incomplète

Afin d'éviter la cristallisation du sel(-), l'alternative suivante est envisagée : les réactifs sont dissous dans deux solutions distinctes, à des concentrations deux fois plus élevées, soit 3,82 mol/ kg de solvant en apentrile racémique et 2,68 mol/kg de solvant en R-acétyl(L)valine. Ces solutions de réactifs sont injectées dans le réacteur à des débits égaux, d'une valeur de 0,275 mL/min. Les quantités de réactifs introduites restent inchangées par rapport à la configuration d'injection d'une seule solution de réactifs testée précédemment.

Mais les produits de concentration du sel(+) et du sel(-) ne peuvent plus dépasser les constantes de solubilité quelque soit le degré de mélange au niveau de l'injection de l'apentrile racémique. Au niveau de l'injection de la solution de R-acétyl(L)valine, un dépassement est toujours possible, mais il est réduit par rapport à celui estimé sur la figure 7. La séparation de l'apentrile racémique et de l'agent de résolution dans des solutions distinctes injectées en deux points différents du réacteur (tels qu'aucun mélange direct de ces solutions n'est alors possible) semblerait permettre de réduire le risque de former du sel(-).

3. REACTEUR CONTINU AVEC INJECTIONS SEPAREES

Il est donc envisagé d'injecter les réactifs séparément, par deux tubes d'injection distincts (figure 9) à des débits égaux. Pour un réacteur de volume 250 mL, la somme de ces débits est égale à 0,93 mL/min afin d'obtenir un temps de passage de 4,5 heures. Les réactifs seront alors mélangés au cours de leur injection dans le réacteur.

En mélangeant un débit de 0,465 mL/min d'une solution de R-acétyl(L)valine à 2,68 mol/kg de solvant et un débit de 0,465 mL/min d'une solution d'apentrile racémique à 3,64 mol/kg de solvant, les concentrations en réactifs immédiatement après mélange et avant réaction sont :

- Concentration en apentrile racémique : $[AP_{rac}]$=1,82 mol/kg de solvant
- Concentration en R-acétyl(L)valine : $[AC_R]$=0,91 mol/kg de solvant

Ces concentrations calculées en supposant un mélange complet avant réaction sont bien égales aux concentrations initiales de réactifs mises en œuvre en cristallisation en réacteur fermé.

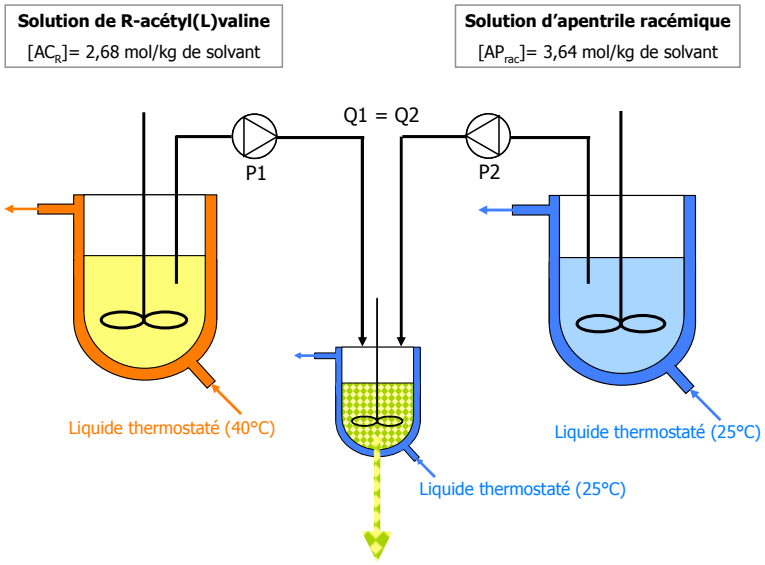


Figure 10 : procédé de cristallisation continue avec des injections de réactifs distinctes

L'apentrile racémique se présente sous la forme d'une huile (à température et pression ambiante) complètement miscible dans le solvant de cristallisation. Aucune thermostatation du tube d'injection de l'apentrile racémique n'est nécessaire.

La solubilité de la R-acétyl(L)valine est de 2,68 mol/kg de solvant à 30°C, dans le solvant éthanol/eau 90/10 v/v. Selon la configuration proposée ici, le tube d'injection de la solution de R-acétyl(L)valine doit donc être maintenu à une température de 30°C pour éviter la cristallisation de la R-acétyl(L)valine. La mise en œuvre du réacteur continu serait cependant plus simple en conservant le tube d'injection de la R-acétyl(L)valine à température ambiante. Des conditions de fonctionnement (débits des solutions de réactifs et concentration de la solution d'apentrile racémique) telles que la concentration de la solution de R-acétyl(L)valine soit inférieure à 2,2 mol/kg de solvant (solubilité de la R-acétyl(L)valine à 20°C), par exemple 2 mol/kg de solvant, doivent donc être déterminées.

3.1. Détermination des conditions opératoires à injections séparées à température ambiante

Les conditions opératoires à déterminer sont les concentrations des solutions de réactifs et les débits d'injection de ces solutions dans le réacteur de 250 mL de façon à ce que :

- Le temps de passage soit égal à la durée de la cristallisation de référence en réacteur fermé (4,5 heures). Le temps de passage est défini comme le rapport du volume réactionnel, noté V_R, sur la somme des débits des solutions injectées dans le réacteur, Q_{total},.

- Les concentrations en réactifs après mélange pour réaction soient égales aux concentrations initiales en réactifs de la cristallisation de référence en réacteur fermé ($\{[AP_R]_0;[AP_S]_0;[AC_R]_0\}=\{0,91;0,91;1,34\}$ moles/kg de solvant).

En tenant compte de la solubilité de la R-acétyl(L)valine, il est calculé que pour atteindre les concentrations en réactifs visées, il faut (figure 11) :

- Injecter une solution de R-acétyl(L)valine d'une concentration de 2 mol/kg de solvant, à un débit de 0,63 mL/min

- Injecter une solution d'apentrile racémique d'une concentration de 5,65 mol/kg de solvant, à un débit de 0,30 mL/min

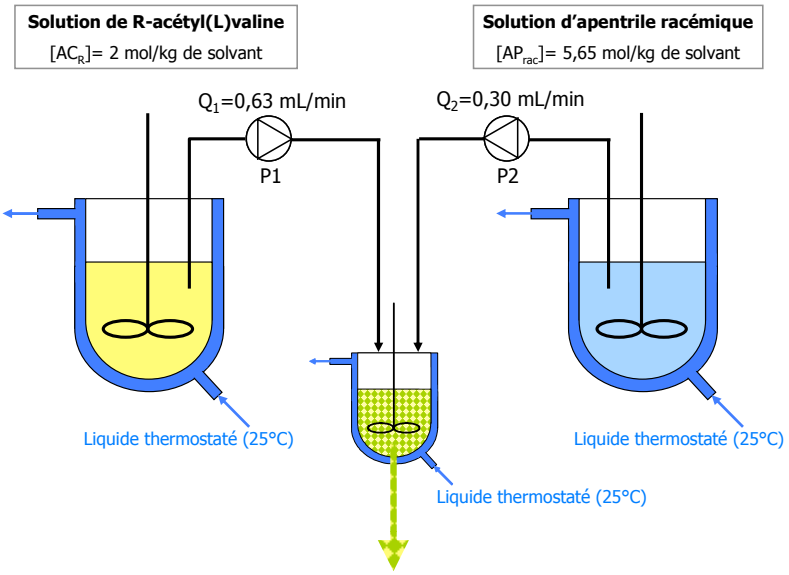


Figure 11 : conditions opératoires mises en œuvre en continu avec injections séparées

Pour les conditions opératoires ainsi déterminées, le produit de concentrations relatif au sel(+) (noté PC(+)) et celui du sel(-) (noté PC(-)) sont comparés aux produits de solubilité correspondant sur tout le domaine de degré de mélange possible (figure 12).

Selon le degré de mélange, le produit de concentration peut être supérieur au produit de solubilité : un sel peut alors cristalliser. Dans le cas présent, l'aire de la zone comprise entre ces deux courbes relatives au sel(-) est quatre fois inférieure à celle du cas où la concentration en R-acétyl(L)valine injectée est de 2,68 moles/kg de solvant (visible sur la figure 11). La probabilité de former du sel(-) est donc largement réduite au niveau de l'injection de la solution de R-acétyl(L)valine. Par contre, la probabilité de former du sel(-) au niveau de l'injection de l'apentrile racémique est légèrement supérieure en raison d'une concentration élevée en apentrile racémique de 5,65 moles/kg de solvant.

Finalement, les conditions opératoires avec des injections à température ambiante cumulent deux avantages : économie d'énergie et probabilité d'avoir un sel(+) pur augmentée.

.

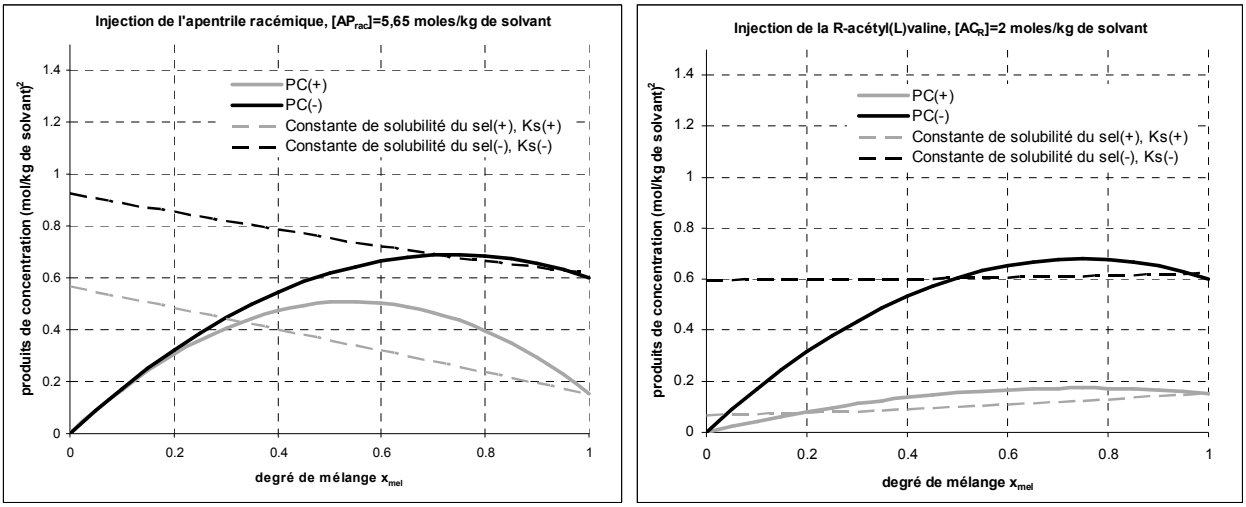


Figure 12 : estimation de la sursaturation relative en sel(-) pour le réacteur continu à injections séparées avec [AP$_{rac}$]$_{alimentation}$=5,65 moles/kg de solvant et [AC$_R$l]$_{alimentation}$=2 moles/kg de solvant

3.2. Agitation et évacuation du milieu réactionnel

Le réacteur de cristallisation est équipé d'un dispositif d'agitation à 3 étages (figure 12). Chaque mobile est une turbine à 4 pales inclinées à 45° de diamètre 40 mm, soit 66% du diamètre interne du réacteur.

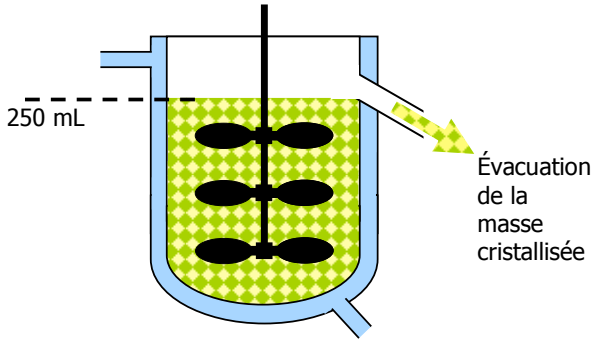


Figure 13 : configuration matérielle du réacteur de cristallisation

Par estimation visuelle de la qualité du mélange (vérification que toute la masse de cristaux est en mouvement), il est expérimentalement vérifié qu'il est nécessaire d'agiter à 1250 tr/min pour mettre la totalité de la masse réactionnelle en mouvement lors de la cristallisation.

De plus, cette configuration d'agitation devrait maximiser l'homogénéité de la dissipation de la puissance au sein de la masse réactionnel.

A un niveau correspondant à un volume de 250 mL, un tube de débordement permet à la masse cristallisée de sortir librement du volume réactionnel par surverse. Une évacuation iso-cinétique de la population de cristaux devrait ainsi être possible (Randolph et Larson, 1972).

3.3. Position des points d'injection dans le réacteur

Dans ses travaux d'observation des champs locaux de concentrations par fluorescence induite par plan laser, Fall 2002 a notamment étudié deux configurations d'injections dans une masse liquide dans le flux d'éjection d'une turbine de Rushton. Ce mobile a un fort pouvoir cisaillant : les flux de liquides sont rapidement dispersés dans la masse.

Un recouvrement des flux injectés avant leur complète dispersion a cependant été observé. Lorsque les solutions sont injectés à même hauteur par des tubes disposés côte à côte et espacés de 23 mm (environ 20 % du diamètre du réacteur), Fall (2002) relève un chevauchement des flux de réactifs non complètement dispersés. Cela pourrait conduire les réactifs contenus dans ces flux à réagir dans des concentrations élevées. Afin d'éviter cela, il est donc décidé de placer les points d'injection de manière diamétralement opposée (figure 13) à la hauteur du mobile d'agitation situé au fond de la cuve. La distance entre les extrémités des tubes d'injections est ainsi égale à 90 % du diamètre de réacteur.

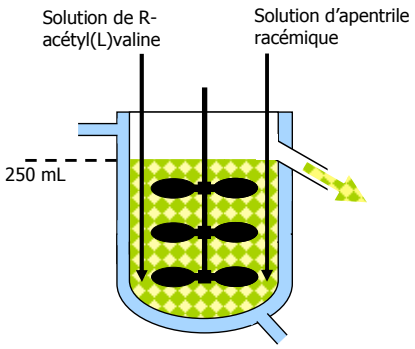


Figure 14 : configuration définitive des injections de réactifs dans le réacteur de cristallisation continue

De plus, les solutions de réactifs sont injectées près des extrémités du mobile d'agitation situé au fond du réacteur afin que :

- Le temps de mélange des réactifs frais dans le milieu réactionnel soit minimal, grâce au fort cisaillement induit par le mobile d'agitation.

- Les fuites de réactifs frais sortis du réacteur sans avoir réagi (courts-circuits) soient moins facilitées que lorsque les injections sont faites en surface (Randolph et Larson, 1972).

3.4. Montage expérimental

Le montage expérimental est constitué des éléments suivants (schéma sur la figure 15 et photographie sur la figure 16) :

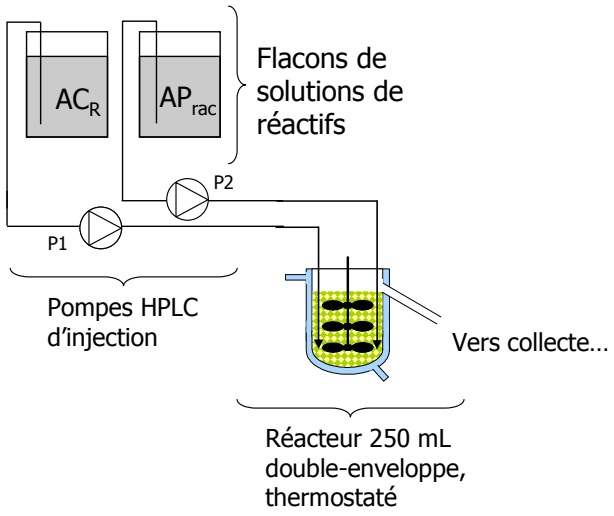


Figure 15 : schéma de l'installation du procédé de cristallisation en réacteur continu à injections séparées

- Deux réservoirs de solutions de réactifs (flacons en verre de 5 litres) (1 sur figure 16)

- Des pompes d'injection des solutions de réactifs (ici des pompes HPLC Armen à 2 pistons) (2 sur figure 16)

- Des soupapes de contre-pression situées au refoulement des pompes d'injections, pour maintenir une contre-pression nécessaire au fonctionnement des pompes (3 sur figure 16).

- Un réacteur double-enveloppe en verre de 250 mL équipé d'une surverse, équipé d'un dispositif d'agitation à 3 étages (4 sur figure 16)

- Un moteur d'agitation (Lightnin Labpower™), avec un tachymètre interne, dont la vitesse de rotation peut être réglée par un affichage digital (6 sur figure 16)

- Un tube de surverse (7), qui sert à l'évacuation de la masse cristallisée vers le point de collecte, périodiquement lavé par du solvant (pompe 5 sur figure 16). Les échantillons de suspension pour analyse de distribution de taille sont prélevés directement dans le réacteur, pour éviter toute modification lors de l'écoulement dans la surverse.

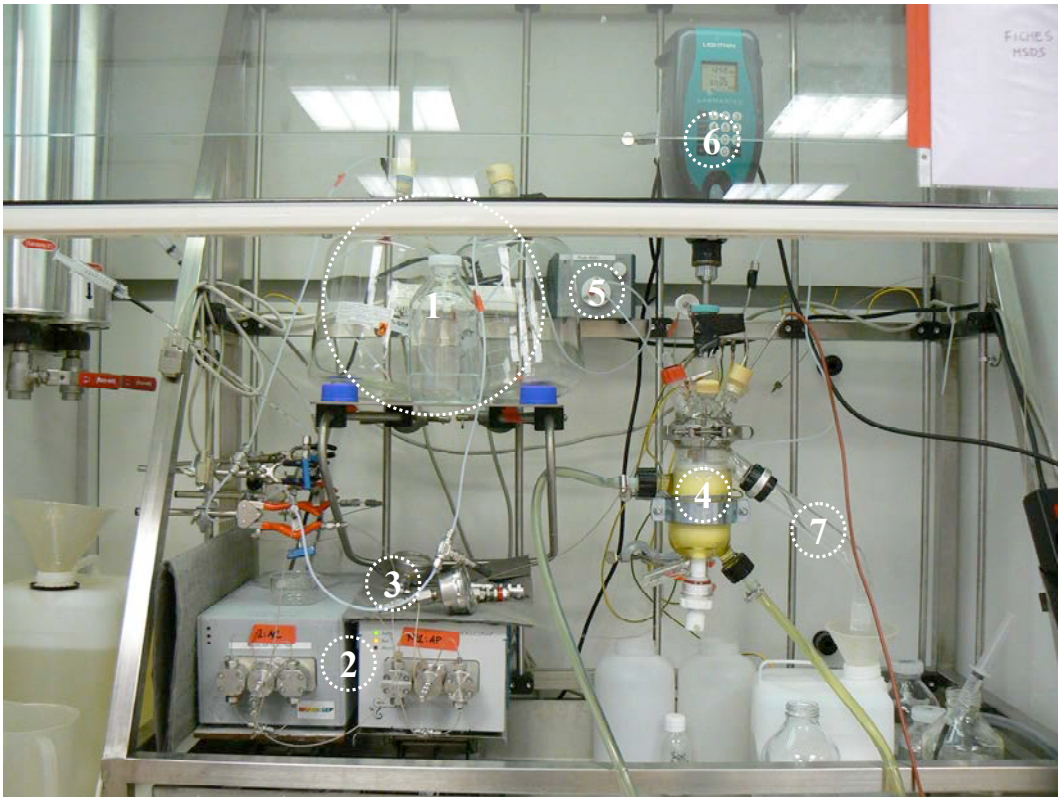


Figure 16 : photographie du montage expérimental du réacteur continu à injections séparées

3.5. Procédure de démarrage

Le démarrage d'une expérience de cristallisation se fait de la manière suivante :

- Le réacteur de cristallisation est rempli de 250 mL de solvant de cristallisation (éthanol/eau 90/10 v/v). L'agitation du réacteur est mise en marche à environ 250 tr/min.
- Les pompes d'injection des réactifs sont mises en fonctionnement à un débit de 5 mL/min.
- Après 12 minutes d'alimentation, 2 mL d'une suspension de sel(+) dans le solvant de cristallisation (à environ 60 g/litre de solvant) sont injectés dans le réacteur. Cette semence ne se dissout pas.
- Des ensemencements identiques sont ensuite répétés à 13 minutes et 14 minutes.
- Les débits des pompes d'injection des réactifs sont alors passés aux valeurs de fonctionnement.

4. INFLUENCE DES PARAMETRES OPERATOIRES DU REACTEUR CONTINU A INJECTIONS SEPAREES

L'impact des paramètres opératoires sur la pureté optique et le rendement est déterminé expérimentalement pour mesurer les performances du réacteur continu et les comparer à celles du réacteur fermé.

4.1. Influence de la localisation des injections

Le volume de la zone de concentration élevée située au niveau des points d'injection des réactifs dans un milieu réactionnel est d'autant plus grande que le temps de mélange y est long (Fall, 2002). De plus la valeur maximale de la concentration au niveau de l'injection est alors aussi d'autant plus élevée.

Dans notre cas, un temps de mélange trop long pourrait donc conduire à une augmentation de la quantité de sel(-) formé au niveau des injections. Afin de tester l'impact du mélange

sur la pureté optique du sel cristallisé, les injections des réactifs doivent être placées dans une zone du réacteur où le mélange est moins rapide qu'au niveau des extrémités des pales d'agitation. La surface libre du réacteur remplit cette condition de mauvais mélange (Franke et Mersmann, 1995).

Une expérience de cristallisation continue est réalisée en positionnant les injections des réactifs juste au-dessus de la surface libre du réacteur (figure 16): les réactifs tombent au goutte à goutte dans le milieu réactionnel et sont entraînés au sein de la masse réactionnelle par le dispositif d'agitation fonctionnant en pompage bas. Le temps de passage est fixé à 1 heure. Deux valeurs de la concentration en R-acétyl(L)valine sont testées :

- Concentration en R-acétylvaline réduite : soit les concentrations en réactifs avant réaction suivantes : $\{[AP_R]_0;[AP_S]_0;[AC_R]_0\}$ = {0,91; 0,91; 0,91} (mol/kg de solvant).

- Concentration en R-acétylvaline optimale : soit les concentrations en réactifs avant réaction suivantes : $\{[AP_R]_0;[AP_S]_0;[AC_R]_0\}$ = {0,91; 0,91; 1,34} (mol/kg de solvant).

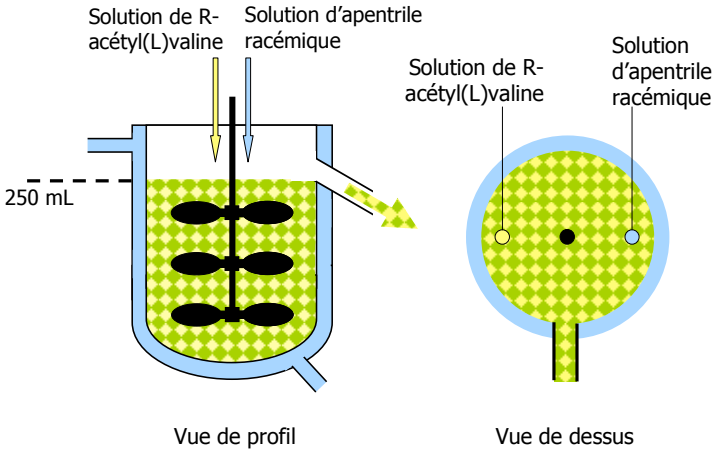


Figure 17 : configuration des injections en surface libre

Les valeurs des puretés optiques et du taux de conversion en R-apentrile mesurées selon ces conditions opératoires sont présentées sur la figure 17.

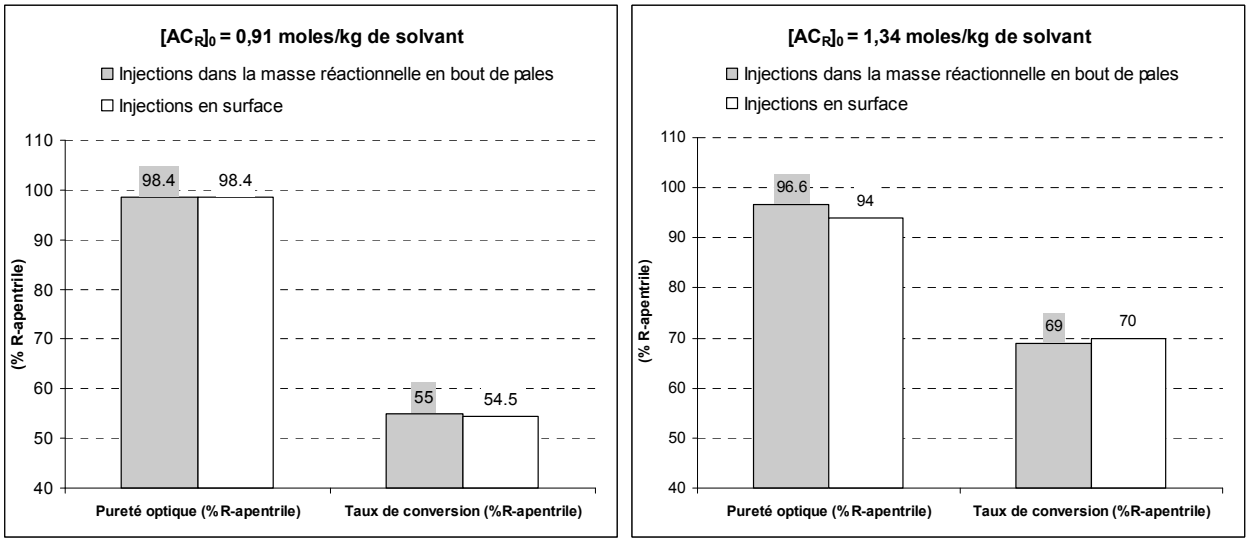


Figure 18 : pureté optique et taux de conversion en R-apentrile selon les conditions de mélange et la concentration en R-acétyl(L)valine

Pour une concentration initiale en R-acétyl(L)valine de 0,91 mol/kg de solvant, la localisation des injections des réactifs n'a que peu d'influence sur la pureté optique des cristaux de sel(+) et sur le taux de conversion en R-apentrile. Mais pour une concentration initiale en R-acétyl(L)valine de 1,34 moles/kg de solvant, un effet plus marqué est observé : la pureté optique diminue de 2,6 % (valeur absolue), ce qui est largement significatif (pureté optique déterminée avec une erreur de ±0,2%).

La position des injections des solutions de réactifs la plus favorable à l'obtention de cristaux d'une grande pureté optique est donc au sein de la suspension, aux extrémités des pales d'agitation.

4.2. Influence de la température des injections

Un autre paramètre de procédé est testé : la température des solutions de réactifs injectées. Les conditions opératoires retenues pour tester ce paramètre sont des concentrations initiales en réactifs $\{[AP_R]_0;[AP_S]_0;[AC_R]_0\}=\{0,91;0,91;1,34\}$ (mol/kg de solvant) et un temps de passage de 0,5 heures. Pour des injections à température ambiante (25°C) dans la masse réactionnelle, ces conditions opératoires donnent un sel d'une pureté optique de 95,8 % avec un taux de conversion en R-apentrile de 65 %.

Les lignes d'injection des réactifs sont équipées d'échangeurs de chaleur afin de contrôler la température des solutions de réactifs. Cette température est augmentée jusqu'à une valeur comprise entre 50 °C et 55 °C. Une expérience de cristallisation continue est réalisée selon le mode opératoire décrit aux paragraphes 4.2.2 et 4.2.3.

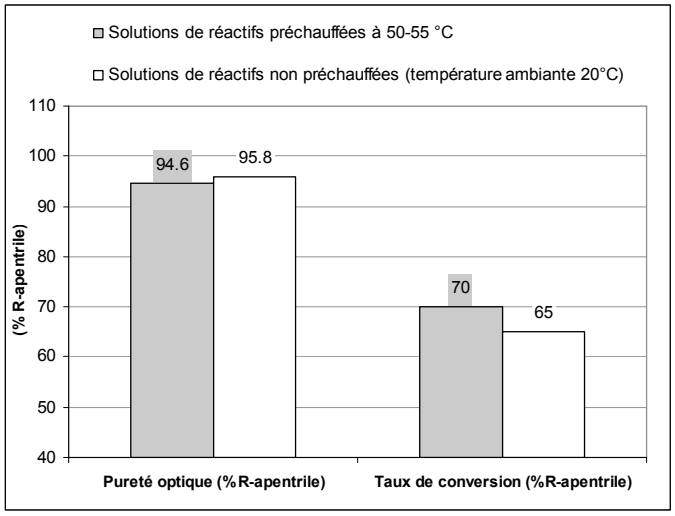


Figure 19 : influence de la température des solutions de réactifs

Les cristaux obtenus dans ces conditions opératoires ont une pureté optique de 94,6 %, soit 1,2 % de moins que pour les injections à température ambiante. Le taux de conversion (déterminé par les concentrations en réactifs en phase liquide) est de 70 %, soit une augmentation de 5 %.

L'injection de solutions de réactifs à température plus importante (50-55 °C) provoque une légère baisse de pureté optique et une faible augmentation du taux de conversion. Dans l'hypothèse de l'existence d'une zone de mélange intermédiaire entre la solution de réactif et la phase liquide parfaitement mélangée (caractérisée par de forts gradients des concentrations en réactifs), il est aussi possible qu'un gradient de température caractérise la dispersion des solutions de réactifs. Si le gradient de température est tel que les cristaux de sel(+) se forment à une température supérieure à 25°C (comprise entre 25°C et 50-55°C), alors les cinétiques de cristallisation peuvent être plus rapides. Des cinétiques de nucléation et de croissance plus grandes permettent alors d'atteindre un taux de conversion plus élevé. Mais elles conduisent aussi probablement à l'incorporation d'eaux-mères par inclusion en

quantités plus importantes, ce qui induit une baisse de la teneur en énantiomère cible dans les cristaux. Il est finalement préférable de ne pas chauffer les solutions de réactifs avant injection dans le réacteur à température ambiante.

4.3. Influence du temps de passage

4.3.1. Expériences réalisées

Des expériences de cristallisation sont menées dans le réacteur continu de 250 mL à injections séparées pour cinq valeurs du temps de passage : 0,55 heure, 1 heure, 2,5 heures, 4,5 heures et 6 heures. Les conditions opératoires sont fournies dans le tableau 5.

Chaque expérience est menée jusqu'à une durée de fonctionnement supérieure à dix temps de passage. La pureté optique est déterminée sur plusieurs échantillons pour en vérifier la stabilité. Le taux de conversion en R-apentrile est déterminé par le dosage de deux échantillons d'eaux-mères prélevés après une durée de fonctionnement de plus de dix temps de passage.

Solution d'apentrile racémique		Solution de R-acétyl(L)valine		Temps de passage (heures)
Concentration (mol/kg de solvant)	Débit (mL/min)	Concentration (mol/kg de solvant)	Débit (mL/min)	
5,65	2,43	2	5,09	0,55
5,65	1,35	2	2,82	1
5,65	0,54	2	1,13	2,5
5.65	0,63	2	0,3	4,5
5,65	0,23	2	0,47	6

Tableau 5 : conditions opératoires des tests de l'impact du temps de passage pour des concentrations initiales de $\{[AP_R]_0;[AP_S]_0;[AC_R]_0\}=\{0,91;0,91;1,34\}$ *(mol/kg de solvant)*

Les résultats de ces expériences montrent que le temps de passage influence significativement la pureté optique (figure 19) Ils montrent en effet que la pureté optique augmente de 0,4 % pour un temps de passage de 6 heures par rapport à un temps de passage de 4,5 heures (97,6 %). Cela reste toutefois inférieur à la valeur cible de 99 %. A contrario, en diminuant le temps de passage jusqu'à 0,55 heure, la pureté optique chute à 95,7%.

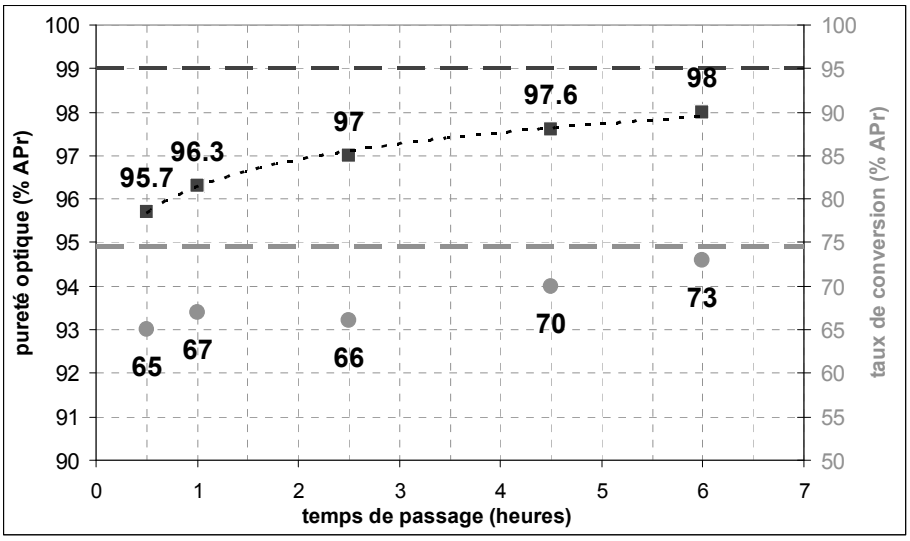


Figure 20 : impact du temps de passage sur la pureté optique des cristaux et le taux de conversion en R-apentrile pour des concentrations initiales de $\{[AP_R]_0;[AP_S]_0;[AC_R]_0\}=\{0,91;0,91;1,34\}$ (mol/kg de solvant)

Le taux de conversion en R-apentrile varie aussi en fonction du temps de passage. Pour les temps de passage inférieurs à 4,5 heures, le taux de conversion est d'environ 65%, soit 10% de moins que la valeur thermodynamique. En augmentant le temps de passage à 6 heures, le taux de conversion augmente de 3% par rapport à un temps de passage de 4,5 heures pour atteindre la valeur de 73 %. Le taux de conversion prévu par les équilibres de solubilités est ainsi atteint pour un temps de passage de 6 heures.

La teneur en R-apentrile dans le sel(+) passe de 97 % à 98 % lorsque le temps de passage est augmenté de 3,5 heures (entre 2,5 heures et 6 heures de temps de passage). Par une extrapolation linéaire, une augmentation supplémentaire de 3,5 heures (pour un temps de passage total de 9,5 heures) devrait permettre d'atteindre la teneur cible de 99 %.

Le taux de conversion est constant entre 0,5 heure et 2,5 heures, puis une augmentation (qui semble être de type logarithmique) est observée dès 4,5 heures. Il est raisonnable d'estimer que le taux de conversion est quasiment égal à celui prévu par le modèle thermodynamique pour des temps de passage supérieurs à 6 heures.

D'après les résultats expérimentaux, il est donc estimé qu'un temps de passage de 9,5 heures permettrait d'atteindre la pureté optique cible de 99 % et un taux de conversion en R-apentrile de 75 %. Le réacteur continu à injections séparées reste donc moins performant que le réacteur fermé pour la résolution du R-apentrile par cristallisation du sel R-apentrile/R-acétyl(L)valine dans les conditions de concentrations initiales $\{[AP_R]_0;[AP_S]_0;[AC_R]_0\}=\{0,91;0,91;1,34\}$ (mol/kg de solvant).

4.3.2. Morphologie et distributions de taille des cristaux

4.3.2.1. Influence du mode d'obtention

Les échantillons de cristaux obtenus dans le réacteur continu à injections séparées pour un temps de passage de 4,5 heures ont été observés au microscope électronique à balayage , noté MEB (figure 20). Les photographies MEB des cristaux obtenus par cristallisation en réacteur fermé selon un profil de refroidissement naturel et un profil de refroidissement contrôlé de 4,5 heures sont reproduites pour comparaison.

Par analyse visuelle qualitative des photographies MEB, la largeur des cristaux obtenus en réacteur continu semble deux fois inférieure à celle des cristaux obtenus en réacteur fermé pour un profil de refroidissement naturel de 4,5 heures. Par rapport aux cristaux obtenus pour un profil de refroidissement contrôlé de 4,5 heures, la largeur des cristaux est quatre fois plus petite. Le réacteur continu à injections séparées conduit à des cristaux plus courts que ceux obtenus en réacteur fermé ou en réacteur continu à une seule injection (figure 20) : il est en effet possible de distinguer des cristaux dans toute leur longueur sur les photographies effectuées.

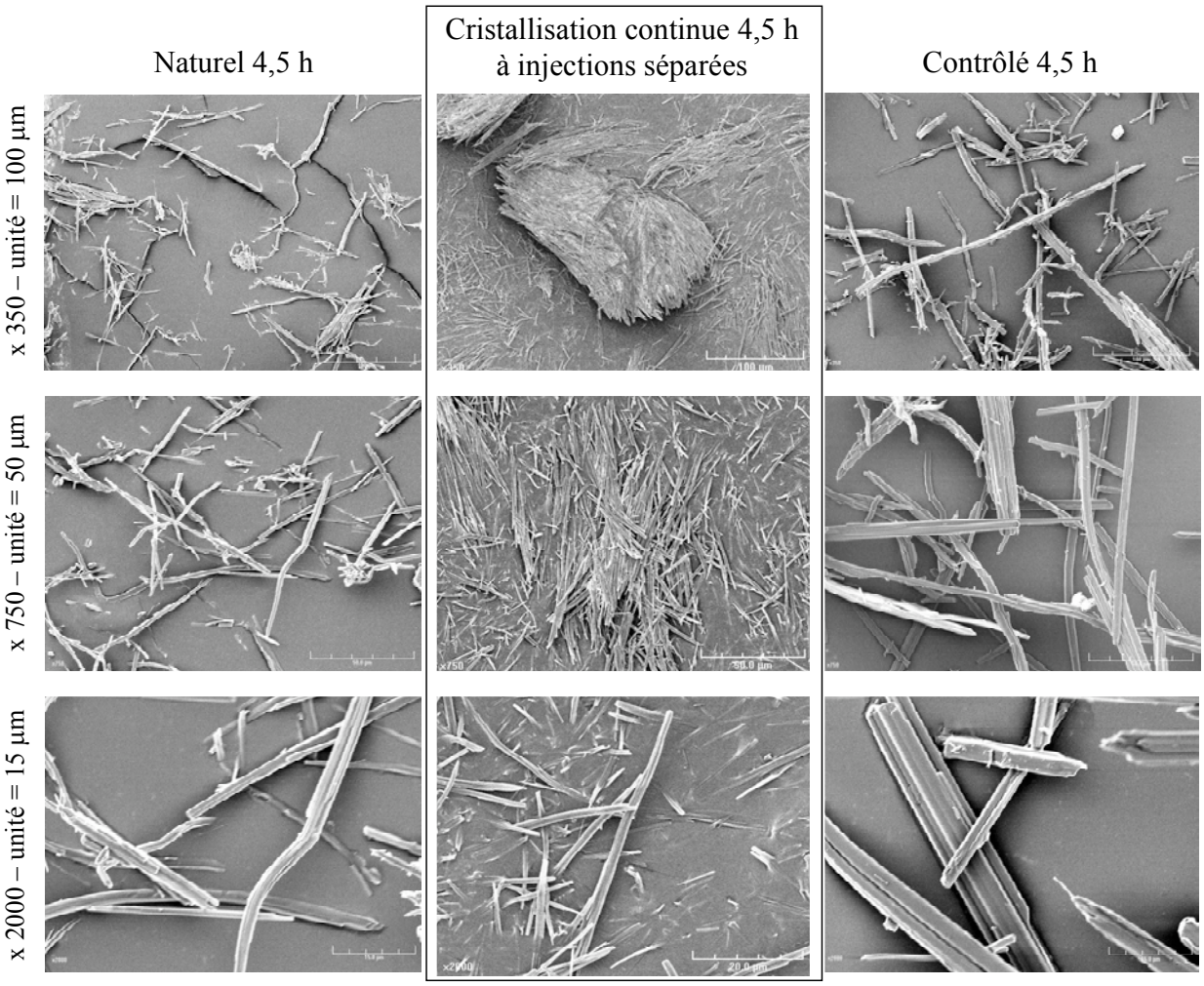


Figure 21 : photographies MEB des cristaux obtenus dans le réacteur continu à injections séparées (colonne centrale)

Pour quantifier des différences dans les distributions de taille de cristaux selon le mode d'obtention, des échantillons de cristaux conservés humides dans de l'éthanol saturé ont été analysés sur un granulomètre par analyse d'image en voie humide FPIA 3000 du fabricant Malvern Instruments™ (annexes « méthodes analytiques »). Ce granulomètre permet de déterminer la longueur et la largeur de chaque particule analysée : deux distributions de taille en nombre, l'une de la longueur et l'autre de la largeur sont ainsi déterminées.

Ces distributions de taille en nombre intégrale des cristaux obtenus par cristallisation en réacteur fermé selon différents profils de refroidissement ou en réacteur continu à injections séparées sont représentées sur la figure 21.

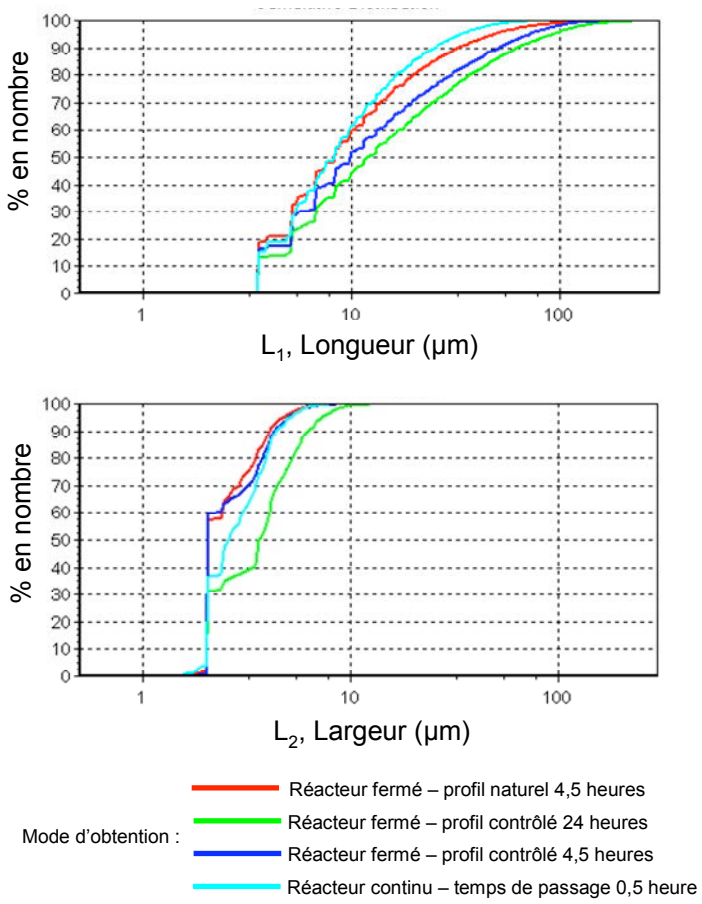


Figure 22 : comparaison des distributions de taille intégrale en nombre pour la longueur et pour la largeur en fonction du mode de cristallisation

La distribution de taille en nombre de la largeur est moins étalée que celles obtenues en réacteur fermé selon des profils de refroidissement naturel et contrôlé de 4,5 heures. Mais cet étalement est toujours supérieur à celui des cristaux préparés en réacteur fermé selon un profil de refroidissement contrôlé de 24 heures (figure 22).

La longueur moyenne en nombre des cristaux obtenus dans le réacteur continu à injections séparées est la plus petite. Elle est inférieure à celle des cristaux préparés en réacteur fermé selon un profil de refroidissement naturel (figure 22). Il se peut que la cristallisation mise en œuvre en réacteur continu à injections séparées défavorise la croissance des cristaux dans le sens de la longueur. Il est aussi possible que le fort cisaillement nécessaire à l'agitation de la suspension brise les aiguilles et tend à diminuer leur longueur.

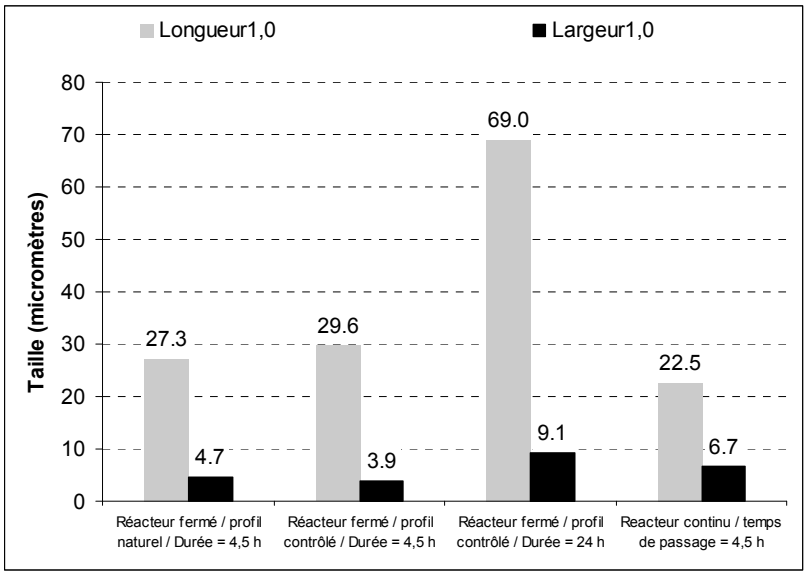


Figure 23 : valeurs des longueurs et largeurs moyennes en nombre obtenues en réacteur continu comparées aux valeurs obtenus en réacteur fermé

Concernant la largeur moyenne en nombre, le réacteur continu à injections séparées fournit des cristaux de largeur intermédiaire à celles atteintes en réacteur fermé selon un profil contrôlé de 4,5 heures et un profil contrôlé de 24 heures. La plus grande largeur moyenne en nombre reste celle obtenue en réacteur fermé selon un profil de refroidissement contrôlé de 24 heures.

Au final, les évolutions respectives de la longueur et de la largeur des cristaux sont comparées sur la base des valeurs des facteurs d'élongation (figure 24). Le réacteur continu conduit selon un temps de passage de 4,5 heures fournit des cristaux ayant un facteur d'élongation de 3,4 inférieur à toutes les valeurs obtenues pour des cristaux préparés en réacteur fermé. Les cinétiques de cristallisation guidant la formation des cristaux dans ce réacteur continu sont donc encore plus défavorables à la croissance des cristaux dans le sens de leur longueur. Mais la largeur est tout de même supérieure de 2 µm à celle atteinte dans le réacteur fermé conduit selon un profil naturel. Or, il est vraisemblable que la croissance en longueur et la croissance en largeur sont indissociablement favorisées par des sursaturations élevées. Cela suggère que les vitesses de croissance dans le réacteur continu à injections séparées sont augmentées par rapport à un réacteur fermé, mais que la brisure des cristaux dans le sens de leur longueur devient alors aussi importante.

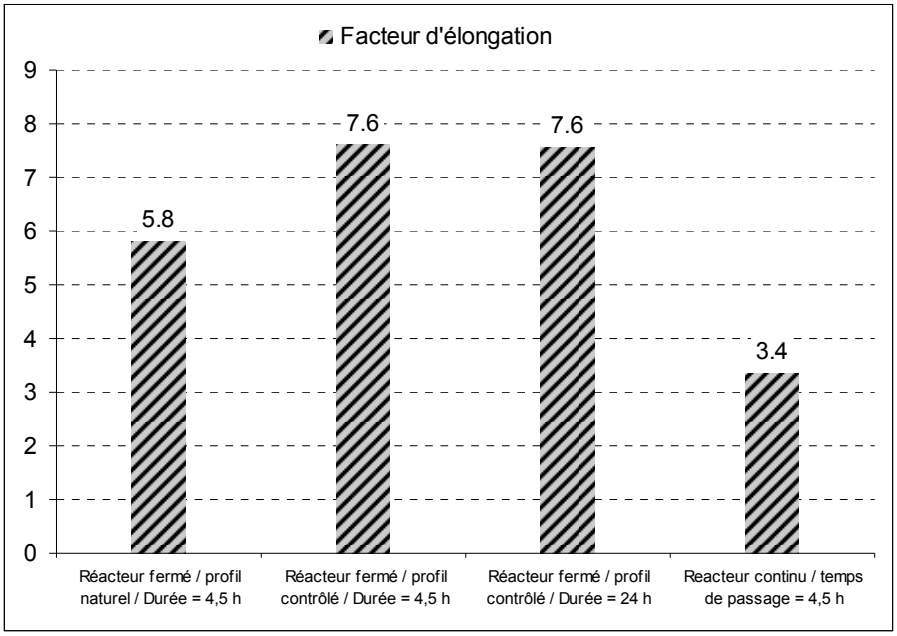


Figure 24 : facteur d'élongation obtenu en réacteur continu comparé à ceux obtenus en réacteur fermé

La mise en œuvre de la cristallisation dans un réacteur continu à injections séparées favorise la formation de cristaux plus courts, légèrement plus larges, que ceux issus d'un réacteur fermé fonctionnant dans des conditions de forte sursaturation. La croissance des cristaux dans le sens de leur longueur est défavorisée. La nucléation et la brisure semble gouverner la formation et l'évolution des cristaux. De plus, les vitesses de cristallisation du réacteur continu à injections séparées sont semblables à celles du réacteur fermé conduit selon un profil de refroidissement naturel (forte sursaturation).

4.3.2.2. Influence du temps de passage du réacteur continu

Pour des temps de passage de 1 heure et 2,5 heures, les distributions de taille en nombre de la longueur et de la largeur sont quasiment identiques (figure 25) : au-dessous de 2,5 heures, le temps de passage n'a pas d'influence sur la taille des cristaux. A contrario, Les distributions de taille en nombre de la longueur et de la largeur des cristaux obtenus pour un temps de passage de 4,5 heures sont différentes : elles indiquent que les cristaux sont plus longs et plus larges.

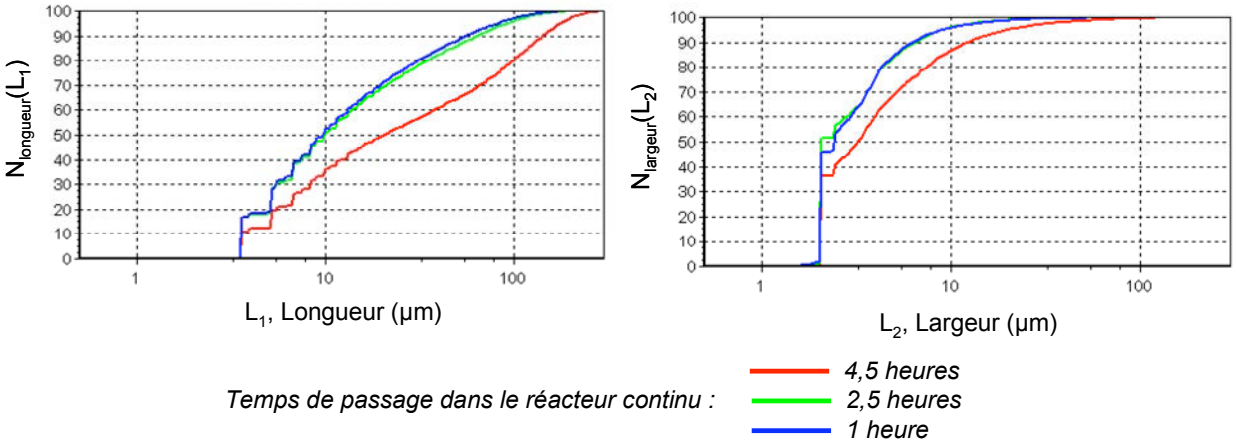


Figure 25 : distributions de taille intégrales en nombre pour la longueur $N_{longueur}(L_1)$ et pour la largeur $N_{largeur}(L_2)$ des cristaux obtenus en réacteur continu à injections séparées (% en nombre)

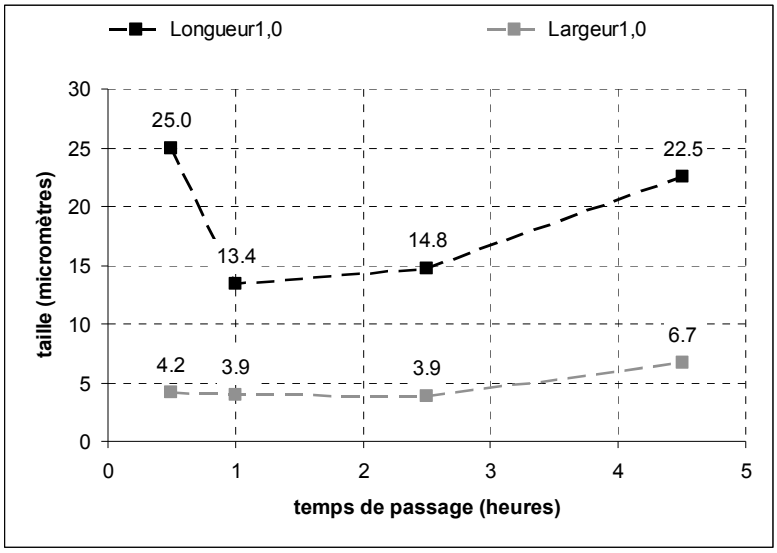


Figure 26 : influence du temps de passage du réacteur continu sur les tailles de la distribution de taille en nombre

Alors que le temps de passage influence de manière non négligeable la longueur et la largeur des cristaux lorsqu'il est augmenté de 2,5 à 4,5 heures, le facteur d'élongation diminue de 50% dès que le temps de passage passe de 0,5 à 1 heure (figure 26). Au-delà de 1 heure, le facteur d'élongation semble indépendant du temps de passage. Il est constant, autour d'une valeur moyenne de 3,6 µm.

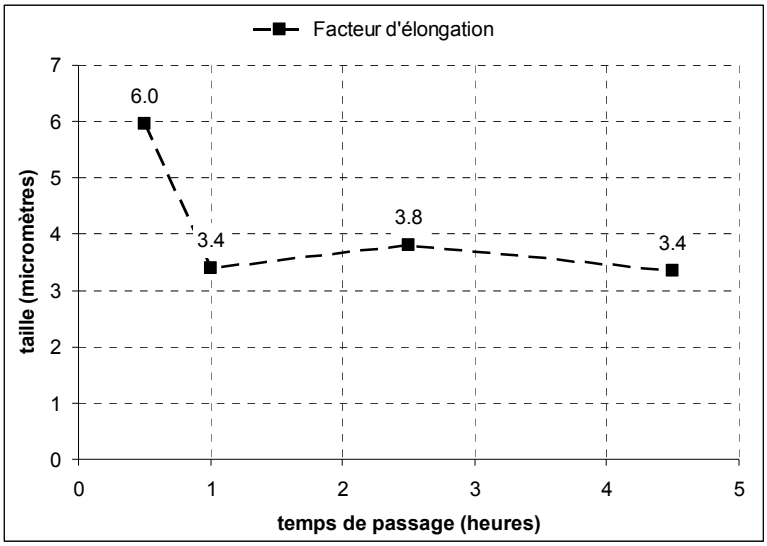


Figure 27 : facteur d'élongation en fonction du temps de passage en réacteur continu à injections séparées

En réacteur fermé, il a été montré qu'une réduction de la sursaturation imposée aux cristaux au cours de leur formation conduit à des cristaux plus allongés (leur facteur d'élongation augmente). Or les résultats qui précédent indiquent que pour un temps de passage plus grand (i.e. pour une sursaturation plus faible), le facteur d'élongation diminue pour atteindre une valeur quasiment constante de 3,6 µm. Deux conséquences de l'augmentation du temps de passage pourrait expliquer cet effet.

- En premier lieu, en augmentant le temps de passage, le temps de mélange de la solution réactive est aussi diminué : il tend à atteindre une valeur proche de zéro, comme dans un réacteur fermé. Les effets de mélange sont donc normalement atténués. Ce qui devrait induire un fonctionnement semblable à celui du réacteur fermé. Or ce n'est pas le cas ici : l'effet est même contraire, puisque le facteur d'élongation diminue au lieu d'augmenter.

- En second lieu, une conséquence de l'augmentation du temps de passage est de favoriser la brisure des cristaux : en restant plus longtemps dans le réacteur, le nombre d'impacts menant à la brisure des cristaux augmente. Dès un temps d'exposition aux chocs de brisure compris entre 0,5 et 1 heure, la croissance des cristaux dans le sens de la longueur est limitée par la brisure des cristaux, tandis que

la croissance dans le sens de la largeur reste inchangée car insensible au phénomène de brisure.

Finalement, le temps de passage peut être utilisé pour augmenter la taille maximale des aiguilles, qui restera largement inférieure à celles atteintes en réacteur fermé. Le réacteur continu fonctionne en effet selon des conditions qui favorisent la nucléation : pour un taux de conversion égal à celui atteint en réacteur fermé, la taille moyenne des cristaux est 2 à 3 fois plus petite. Il faut donc bien plus de cristaux pour former la même quantité de phase solide. De plus, la cristallisation en réacteur continu nécessite une vitesse d'agitation plus grande qu'en réacteur fermée, ce qui conduit à favoriser la brisure des cristaux obtenus.

4.4. Concentrations en réactifs

4.4.1. Expériences réalisées

Dans les conditions de cristallisation transposées du réacteur fermé, le réacteur continu est caractérisé par une formation d'une quantité de sel(-) suffisante pour faire diminuer la pureté optique des cristaux (97,6%) en dessous de la valeur cible (99%). Il est cependant acquis que le sel(-) n'est pas stable dans ces conditions opératoires à 25°C, mais le temps de passage est trop court pour permettre la dissolution complète du sel(-) formé.

Le temps de passage pourrait être augmenté pour permettre la dissolution d'une plus grande partie du sel(-) formé. Mais il n'est pas souhaitable d'augmenter ce temps de passage au–delà de 4,5 heures pour garantir une productivité suffisante. Si la durée de dissolution ne peut dépasser 4,5 heures, la vitesse de dissolution doit être augmentée afin qu'une quantité de sel(-) plus importante soit finalement dissoute. Pour cela, le milieu réactionnel doit avoir un état d'équilibre aussi éloigné que possible de la saturation en sel(-).

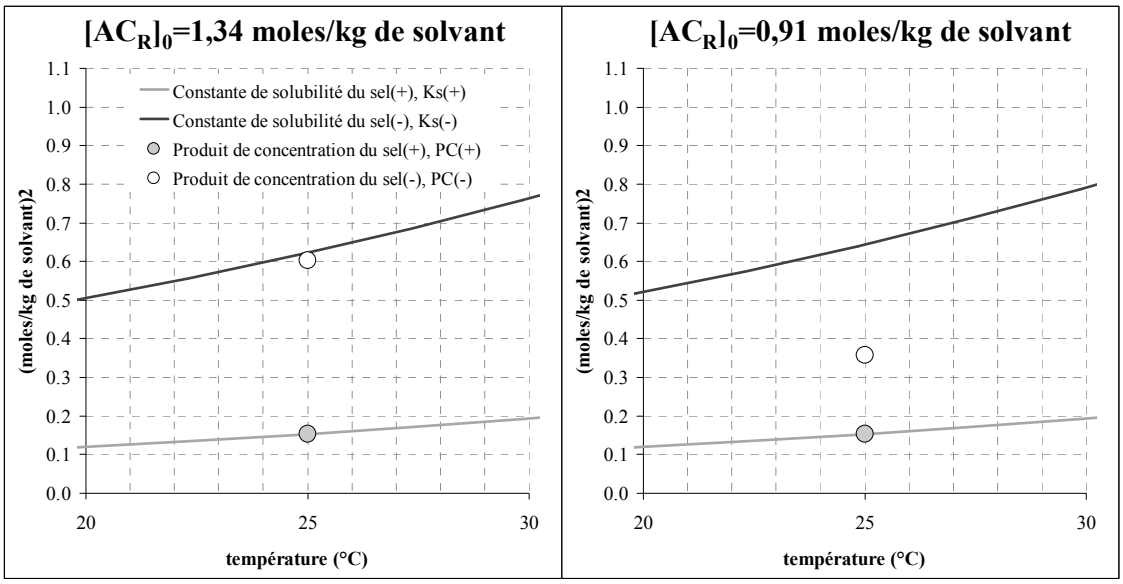


Figure 28 : illustration de la force motrice de dissolution du sel(-)

Il faut donc déterminer des conditions opératoires dans lesquelles le produit de concentrations du sel(-), note PC(-), est inférieur à sa constante de solubilité, noté Ks(-), à 25°C.

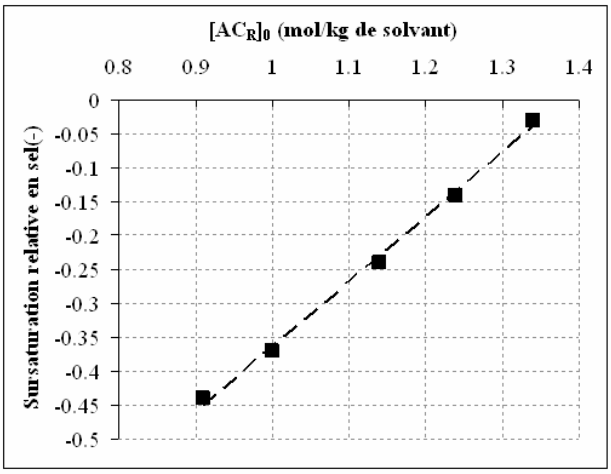


Figure 29 : sursaturation relative en sel(-) estimée en fin de cristallisation en fonction de la concentration initiale en R-acétyl(L)valine

Pour les conditions initiales $\{[AP_R]_0;[AP_S]_0;[AC_R]_0\}=\{0,91;0,91;1,34\}$ (mol/kg de solvant), la sursaturation relative en sel(-)à l'équilibre est quasiment nulle (figure 27 et tableau 6). Parmi des conditions possibles pour diminuer la sursaturation relative, les conditions de

concentrations initiales $\{[AP_R]_0;[AP_S]_0;[AC_R]_0\}=\{0,91;0,91;0,91\}$ (mol/kg de solvant) sont retenues. Elles correspondent à une sursaturation relative d'environ -0,44 mol/kg de solvant, soit plus de la moitié du produit de solubilité du sel(-) à 25°C.

Concentrations initiales (mol/kg de solvant)			Concentrations à l'équilibre (mol/kg de solvant)			PC(-) dans milieu réactionnel	Ks(-)	Sursaturation relative en sel(-) (mol/kg de solvant)
$[AP_R]_0$	$[AP_S]_0$	$[AC_R]_0$	$[AP_R]_{MR}$	$[AP_S]_{MR}$	$[AC_R]_{MR}$			
0,91	0,91	1,34	0,23	0,91	0,66	0,602	0,623	-0,02
0,91	0,91	0,91	0,39	0,91	0,82	0,357	0,643	-0,44

Tableau 6 : sous-saturation en sel(-) à 25°C après cristallisation du sel(+) en fonction des conditions initiales de cristallisation

Les conditions opératoires des expériences de cristallisation continue menées à partir de ces conditions initiales ($\{[AP_R]_0;[AP_S]_0;[AC_R]_0\}=\{0,91;0,91;0,91\}$ (mol/kg de solvant)) sont données dans le tableau 7. Comme pour les concentrations initiales précédentes, plusieurs temps de passage sont testés selon un mode de cristallisation continu avec injections séparées.

Solution d'apentrile racémique		Solution de R-acétyl(L)valine		Temps de passage (heures)
Concentration (mol/kg de solvant)	Débit (mL/min)	Concentration (mol/kg de solvant)	Débit (mL/min)	
3,82	4,25	1,82	4,08	0,5
3,82	2,13	1,82	2,04	1
3,82	0,85	1,82	0,82	2,5
3,82	0,46	1,82	0,46	4.5

Tableau 7 :influence du temps de passage sur la pureté optique pour les conditions opératoires $\{[AP_R]_0;[AP_S]_0;[AC_R]_0\}=\{0,91;0,91;0,91\}$ (mol/kg de solvant)

Les concentrations des solutions de réactifs à injecter sont diminuées, ce qui devrait aussi contribuer à réduire la quantité de sel(-) formé au niveau des points d'injection par le biais de la réduction de la sursaturation relative en sel(-) (figure 29). Estimées par le modèle simple introduit précédemment, les valeurs possibles de la sursaturation relative en sel(-) sont en effet réduites par rapport à la configuration d'injection d'une seule solution réactive et par rapport à la configuration à injections séparées testées précédemment.

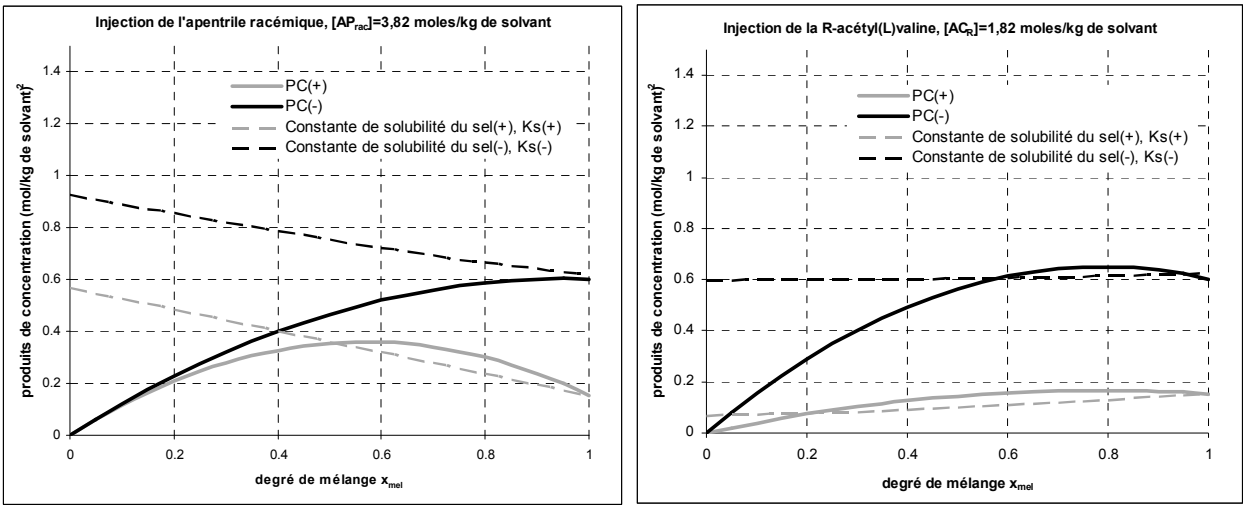


Figure 30 : estimation de la sursaturation relative pour le sel(-) pour le réacteur continu à injections séparées avec $[AP_{rac}]_{alimentation}$=3,82 mol/kg de solvant et $[AC_R]_{alimentation}$=1,82 mol/kg de solvant

En utilisant une solution d'apentrile racémique d'une concentration de 3,82 mol/kg de solvant, la sursaturation relative en sel(-) au point d'injection de cette solution ne peut pas excéder +1,07. De plus, l'injection de la solution de R-acétyl(L)valine ne peut pas générer une sursaturation relative en sel(-) supérieure à +2,77. La diminution des sursaturations relatives en sel(-) au niveau des points d'injection des solutions de réactifs est donc bien supérieure à toutes les conditions précédemment testées.

4.4.2. Résultats expérimentaux

4.4.2.1. Pureté optique et taux de conversion

Les expériences de cristallisation sont menées comme précédemment. Les valeurs expérimentales de la pureté optique et du taux de conversion en R-apentrile sont représentées en fonction du temps de passage (figure 30).

La pureté optique des cristaux est supérieure à 99% dès un temps de passage de 2,5 heures. En dessous de cette durée, la pureté optique n'est pas satisfaisante. Le taux de conversion en R-apentrile est quasiment égal à la valeur estimée par le modèle thermodynamique (57%) dès un temps de passage de 0,5 heures. Il devient supérieur à cette valeur (64%) pour

un temps de passage de 4,5 heures. Cette valeur représente probablement la valeur à l'équilibre. Il est probable que la modélisation des équilibres de solubilités conduise à une sous-estimation du taux de conversion dans ce domaine de concentrations et de température.

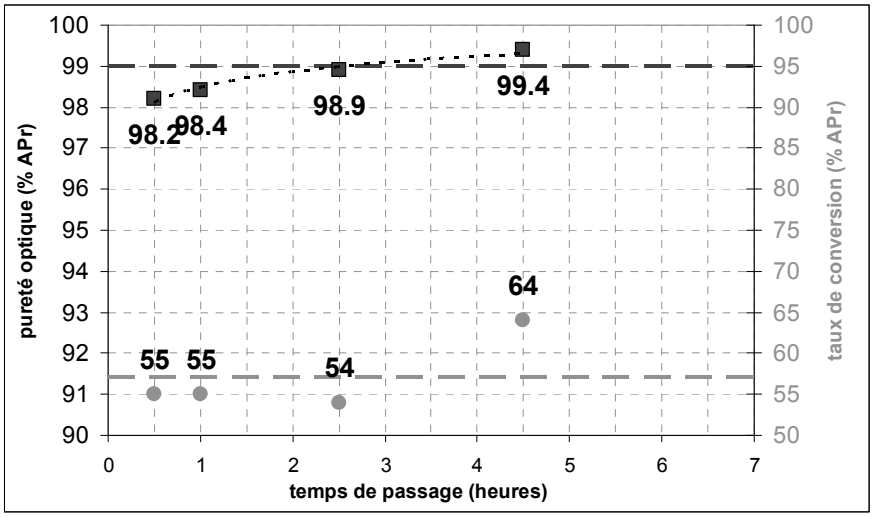


Figure 31 : impact du temps de passage sur la pureté optique des cristaux et le taux de conversion en R-apentrile pour des concentrations initiales de $\{[AP_R]_0;[AP_S]_0;[AC_R]_0\}=\{0,91;0,91;0,91\}$ (mol/kg de solvant)

4.4.2.2. Distributions de taille

Les distributions de taille en nombre selon la longueur et selon la largeur des cristaux obtenus pour un temps de passage de 2,5 heures et une concentration de la solution de R-acétyl(L)valine injectée de 1,82 m ont été mesurées par granulométrie par analyse d'images. Les valeurs moyennes en nombre en ont été extraites : la longueur moyenne en nombre est de 50,6 µm et la largeur moyenne est de 6,8 µm (figure 31). La taille de ces cristaux est proches de celle obtenue en réacteur fermé selon un profil de refroidissement contrôlé d'une durée de 4,5 heures : les conditions opératoires de cristallisation continue mises en œuvre ici semblent donc favoriser la croissance des cristaux.

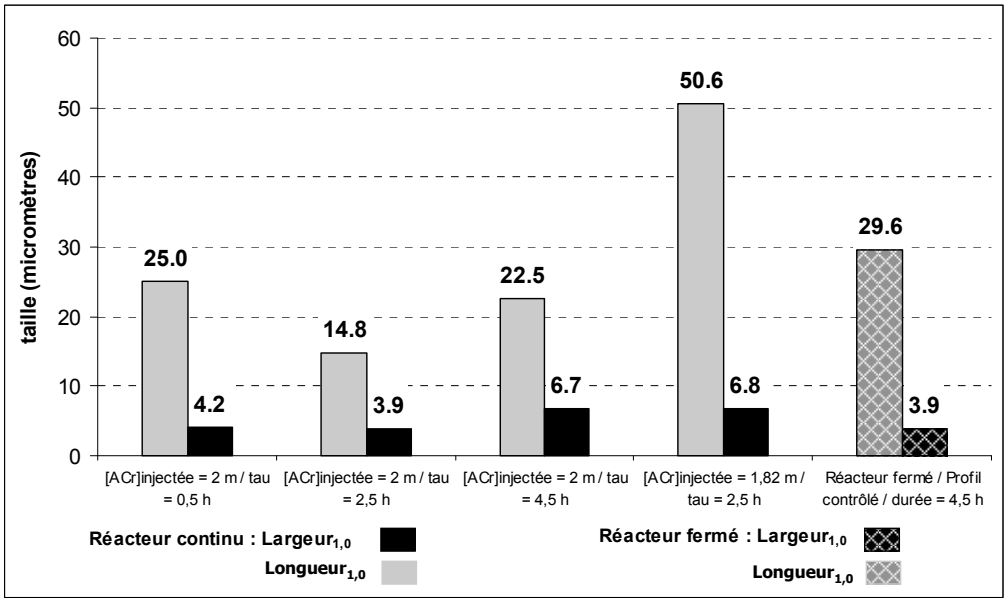


Figure 32 : influence de la concentration de la solution de R-acétyl(L)valine injectée sur la longueur et la largeur moyennes en nombre

Les distributions de taille en nombre de la longueur et de la largeur des cristaux obtenus pour un temps de passage de 2,5 heures sont compilées en une seule grandeur représentative : le facteur d'élongation. Pour ces cristaux, ce facteur vaut 7,3. Il est 100 % supérieur à celui des cristaux obtenus pour une concentration de la solution de R-acétyl(L)valine injectée de 2 m, pour un temps de passage égal (figure 33). Il est aussi quasiment égal à celui obtenu lors d'une cristallisation en réacteur fermé selon un profil de refroidissement contrôlé d'une durée de 4,5 heures (7,6).

Cela suggère que les cinétiques de cristallisation gouvernant la formation des cristaux sont équivalentes à ce cas du réacteur fermé optimal, pour lequel il est supposé que la sursaturation est faible et que la croissance des cristaux est dominante. Il apparaît aussi que la concentration de la solution de R-acétyl(L)valine injectée influence fortement les cinétiques de cristallisation : pour une concentration de 2 m, les cinétiques conduisant à des cristaux de petite taille et peu allongés (nucléation et brisure) dominent, tandis que pour une concentration de 1,82 m, les cinétiques permettent la formation de grands cristaux allongés (croissance).

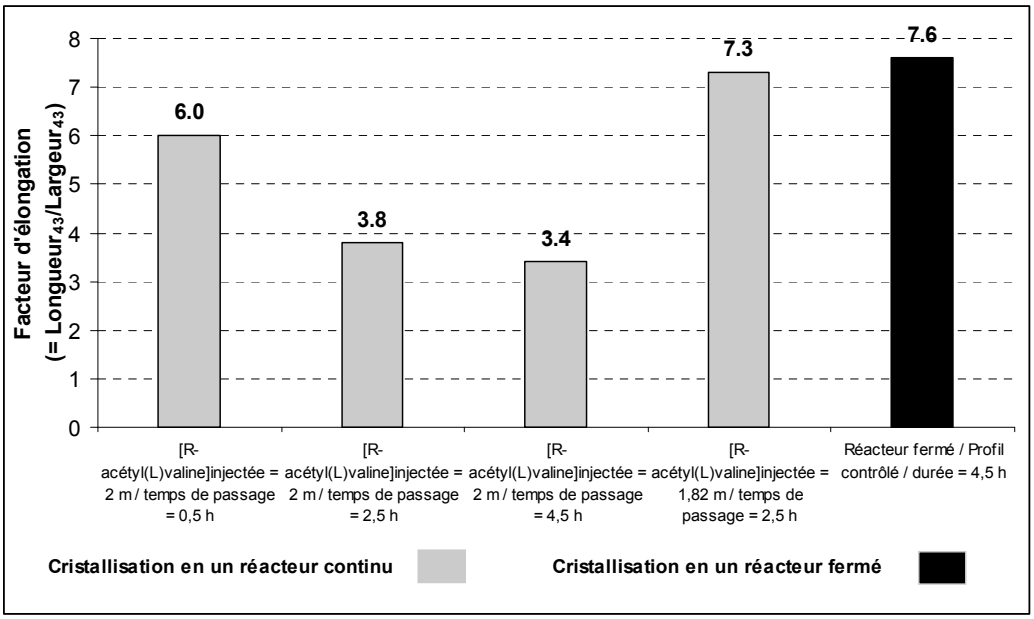


Figure 33 : influence de la concentration de la solution de R-acétyl(L)valine injectée sur le facteur d'élongation

4.4.2.3. Productivité

Finalement, pour les concentrations initiales $\{[AP_R]_0;[AP_S]_0;[AC_R]_0\}=\{0,91;0,91;0,91\}$ (moles/kg de solvant), le temps de passage de 4,5 heures permet d'obtenir un sel(+) d'une excellente pureté (supérieure à 99%) avec un taux de conversion très satisfaisant (64%). La productivité du réacteur de 250 mL est alors de 25,1 grammes de sel(+) par heure de production (cristallisation+filtration+lavage) par litre de volume réactionnel (cylindres blancs sur la figure 34). Le temps de passage peut être réduit à 2,75 heures en maintenant une pureté optique de 99%. Le taux de conversion chute alors à 54%. La productivité en R-apentrile résultante est de 35,4 grammes de sel(+) par heure par litre de volume réactionnel : la diminution du temps de passage pallie la baisse du taux de conversion en R-apentrile.

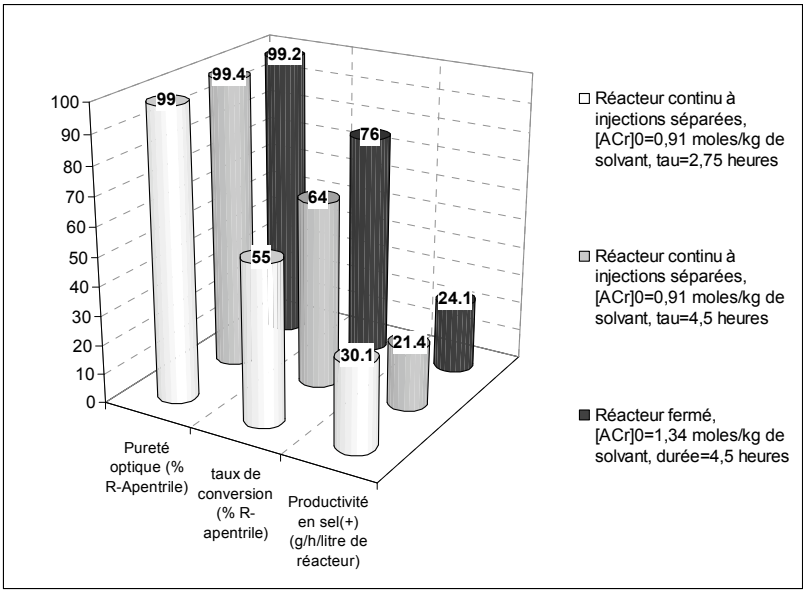


Figure 34 : comparaison des productivités pour une cristallisation continue pour des concentrations initiales de {$[AP_R]_0$;$[AP_S]_0$;$[AC_R]_0$}={0,91;0,91;0,91} (mol/kg de solvant)

Si la priorité est de récupérer un maximum du R-apentrile engagé, un temps de passage de 4,5 heures sera choisi. Si une grande productivité horaire de sel(+) (à volume de cristallisation égal) est visée, un temps de passage de 2,75 heures est à mettre en oeuvre.

Les productivités des configurations de réacteur continu, mis en œuvre selon les différentes conditions opératoires testées, et du réacteur fermé optimisé, sont finalement comparées.

5. COMPARAISON DES PRODUCTIVITES DES REACTEURS CONTINUS AU REACTEUR FERME

Les performances (pureté optique et taux de conversion) des conditions opératoires du réacteur continu à injection d'une seule solution réactive (cylindres rayés sur la figure 34) et du réacteur continu à injections séparées (cylindres blancs et noirs) sont comparées à celles du réacteur fermé optimisé (cylindres gris). Les valeurs des temps de séjour des configurations à injections séparées sont celles qui conduisent à une pureté optique de 99 % pour les deux valeurs de la concentration initiales en R-acétyl(L)valine testées (0,91 et 1,34 moles/kg de solvant).

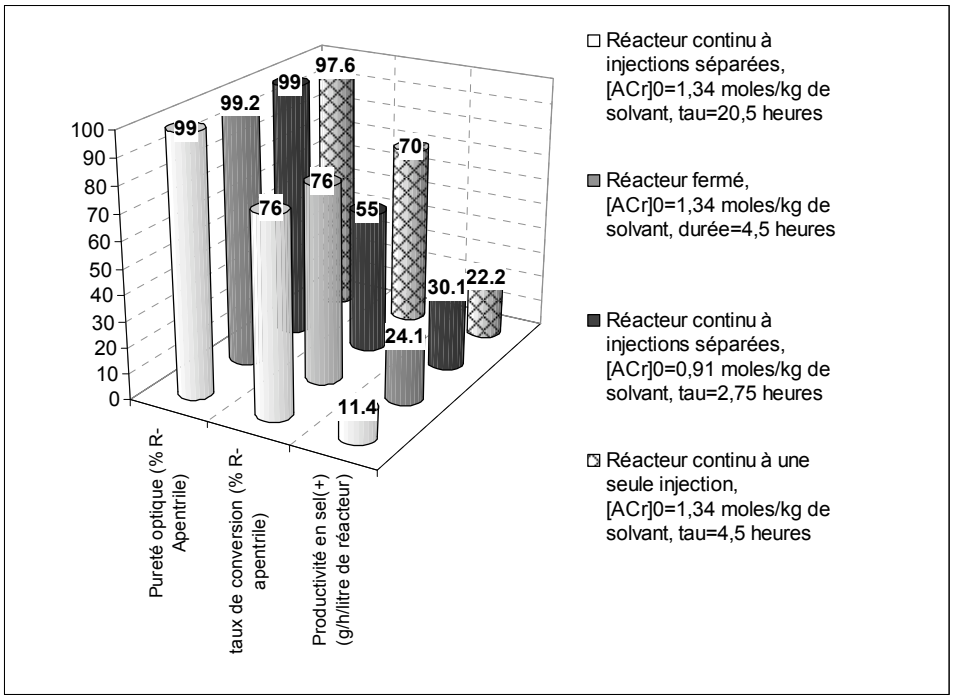


Figure 35 : comparaison des performances des réacteurs continus testées

Les résultats expérimentaux obtenus pour les conditions opératoires de cristallisation continue à concentration en agent de résolution réduite ($[AC_R]_0$=0,91 moles/kg de solvant) testées précédemment montrent qu'une cristallisation mise en œuvre dans un réacteur continu permet d'atteindre une pureté optique des cristaux de sel(+) satisfaisante (supérieure ou égale à 99 %). Bien que le taux de conversion en R-apentrile (55 %) est alors inférieur à celui atteint dans le réacteur fermé optimisé (76 %), la productivité est de 30,1 g de sel(+) par heure par litre de réacteur, soit 25% de plus que celle atteinte en réacteur fermé optimisé (24,1).

Des conditions opératoires en réacteur continu menant à une pureté optique satisfaisante et un taux de conversion en R-apentrile égale à celui atteint en réacteur fermé ont été déterminées par extrapolation (pour une concentration en agent de résolution maximisée) : le temps de passage ainsi nécessaire est estimé égal à 9,5 heures. La productivité horaire en sel(+) serait alors d'environ 11,4 g de sel(+) par heure par litre de volume de réacteur, ce qui est largement inférieur à celle obtenue en réacteur fermé (28,4 g de sel(+) par heure par litre de volume de réacteur).

6. REPULPAGE DES CRISTAUX OBTENUS EN REACTEUR CONTINU A INJECTIONS SEPAREES

6.1. Augmentation de la pureté optique

Une purification des cristaux postérieure à la cristallisation est envisagée : la mise en suspension des cristaux, après filtration et avant séchage, dans un solvant adéquat. Cette opération est appelée « repulpage ». Elle permet de laver les cristaux de manière plus efficace qu'un lavage du gâteau de filtration : au cours du repulpage, les cristaux sont mis en suspension et maintenus sous agitation mécanique afin de maximiser le contact entre la phase solide et le solvant (figure 36).

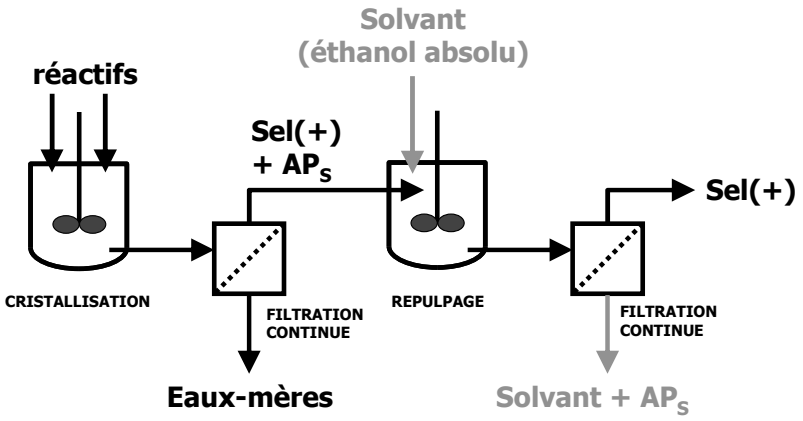


Figure 36 : principe d'un procédé de repulpage

La solubilité du sel(+) dans l'éthanol absolu est d'environ 7 g de sel(+) par kilogramme d'éthanol absolu. Celle du sel(-) y est quatre fois plus grande (environ 28 g de sel(-) par kilogramme d'éthanol absolu). L'éthanol absolu devrait donc permettre de solubiliser le sel(-) et de limiter la quantité de sel(+) perdue par solubilisation.

Un repulpage des cristaux d'une pureté optique très inférieure à 99 % obtenus dans le réacteur continu pour les concentrations opératoires $\{[AP_R]_0;[AP_S]_0;[AC_R]_0\}=\{0,91;0,91;1,34\}$ (mol/kg de solvant) à différents temps de passage, est effectué selon le mode opératoire suivant :

- Une suspension de cristaux à environ 40 grammes par litre d'éthanol est préparée par mélange des quantités adéquates de sel(+) (de pureté inférieure à 99 %) et d'éthanol absolu.

- La suspension est placée dans une enceinte thermostatée à 25°C, sous agitation magnétique.

- Des échantillons de cristaux repulpés sont isolé par filtration après 2 heures, 6 heures et 10 heures de repulpage.

- Après 24 heures de repulpage, la totalité du solide est récupéré par filtration.

Les valeurs des puretés optiques des échantillons de cristaux repulpés sont fournies sur la figure 37 pour trois lots de cristaux obtenus à différents temps de passage, noté tau, dans le réacteur continu à injections séparées. Des évolutions de type logarithmiques sont observées.

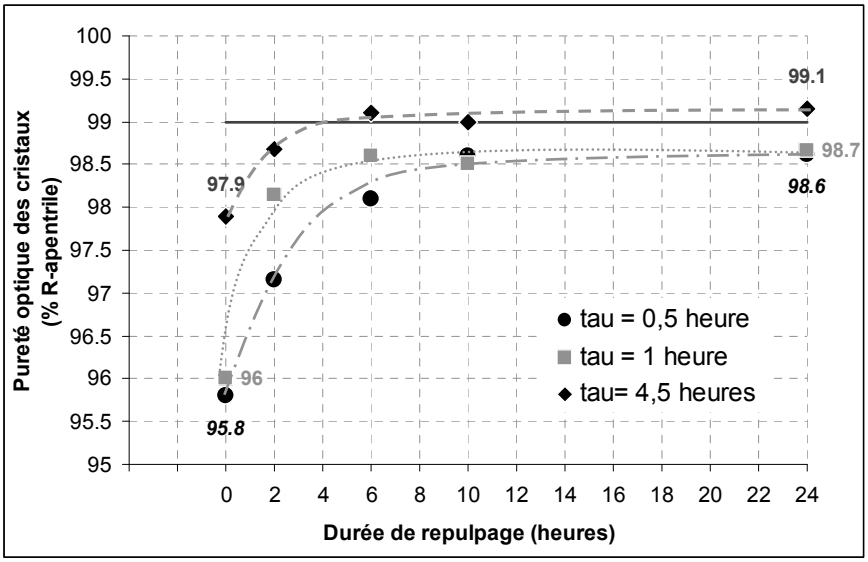


Figure 37 : évolution de la pureté optique de cristaux obtenus en réacteur continu, repulpés dans l'éthanol absolu à 25°C

Quelque soit la valeur du temps de passage mis en œuvre pour la cristallisation, la pureté optique des cristaux augmente significativement lors des premières heures du repulpage (entre 2 heures et 6 heures). Les puretés optiques semblent ensuite tendent vers une valeur

asymptotique. Un faible gain de pureté optique est encore observé à l'issu de 24 heures de repulpage (de l'ordre de 0,1 à 0,2 % de R-apentrile par rapport aux valeurs atteintes en 6 heures).

Il est notable que la pureté optique des cristaux obtenus pour un temps de passage de 4,5 heures devient supérieure à 99 % après environ 6 heures de repulpage. Par contre, la pureté optique des cristaux obtenus pour 1 heure et 0,5 heure de temps de passage reste inférieure à 99 % après 24 heures de repulpage. Une valeur asymptotique semble alors avoir été atteinte : un repulpage des cristaux obtenus pour un temps de passage inférieur à 1 heure ne permet pas d'atteindre la pureté optique cible.

Une contrepartie majeure du repulpage est la perte d'environ 25 % de la masse de sel engagé dans le repulpage (figure 37). Cette valeur est supérieure à celle calculée par la solubilité du sel(+) seul (14 %). Il semble donc que le sel(-) présent en faibles quantités contribue tout de même à augmenter la solubilité du sel(+) (comme déjà observé et modélisé au chapitre 2).

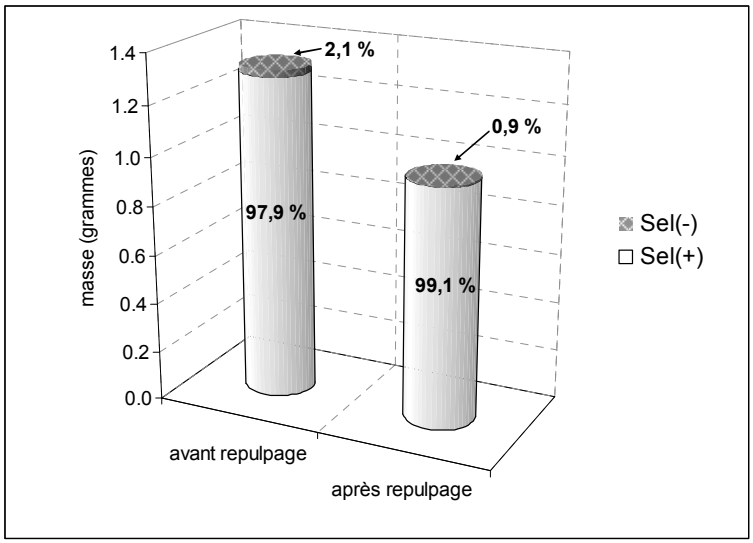


Figure 38 : performances du repulpage dans l'éthanol absolu

La pureté optique des cristaux obtenus dans le réacteur continu à injections séparées d'un volume de 250 mL pour un temps de passage de 4,5 heures et des concentrations opératoires $\{[AP_R]_0;[AP_S]_0;[AC_R]_0\}=\{0,91;0,91;1,34\}$ (moles/kg de solvant) peut donc être

augmentée jusqu'à 99 % par mise en suspension (après filtration et avant séchage) dans une cuve agitée de 36 mL de volume et alimentée d'un débit d'éthanol absolu de 0,00245 mL/min. Cependant, la productivité d'un tel procédé est estimée à 7,1 gramme de sel(+) par heure par litre de volume réactionnel. Un tel procédé est donc largement moins productif que le réacteur fermé optimisé et le meilleur réacteur continu (figure 38). De plus, environ 50 % de la quantité d'agent de résolution utilisée est perdue dans les eaux-mères de cristallisation. Enfin, l'éthanol absolu utilisé pour le repulpage devrait être régénéré. Au final, le procédé de cristallisation+repulpage ne semble pas viable.

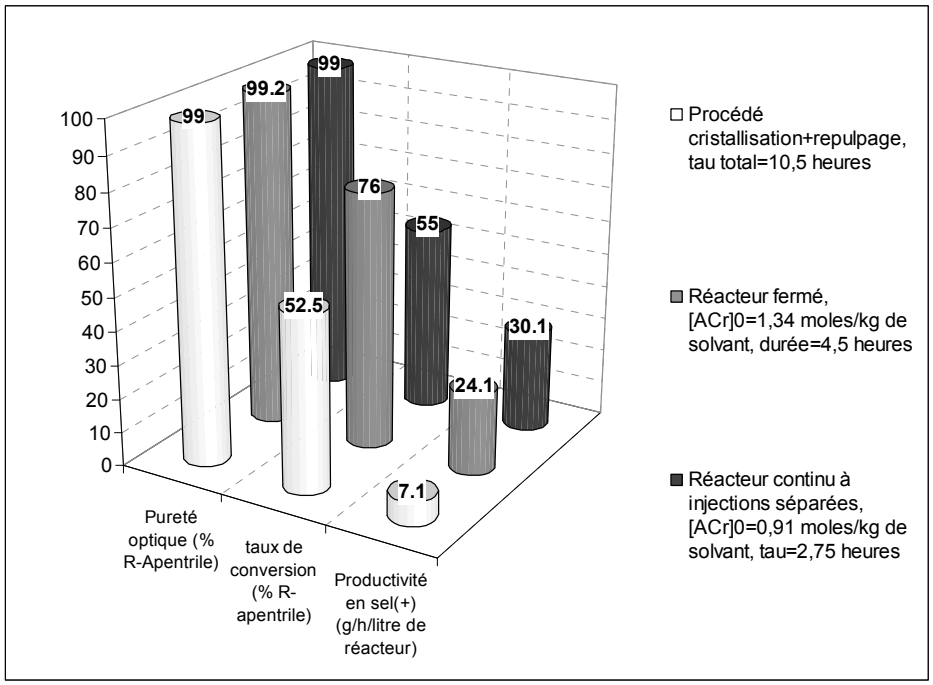


Figure 39 : comparaison de la productivité estimée du procédé de cristallisation+repulpage aux productivités du réacteur fermé optimisé et du meilleur réacteur continu

Bien que le repulpage ne présente pas d'intérêt pour l'augmentation de la productivité du réacteur continu, il est utilisé pour tenter d'élucider la nature de la pollution du sel(+) par le sel(-) lors de la mise en œuvre en réacteur continu.

6.2. Identification de la pollution par le sel(-)

Les tendances de l'amélioration de la pureté optique au cours du repulpage dans l'éthanol absolu permettent d'émettre des hypothèses sur l'origine de la pollution des cristaux de sel(+) par le S-apentrile :

- L'amélioration rapide (moins de 2 heures) de la pureté optique par repulpage des cristaux dans l'éthanol absolu indique qu'une quantité de S-apentrile est directement au contact du solvant. Ce S-apentrile peut donc être localisé en surface des cristaux de sel(+). L'adsorption de molécule de S-apentrile pourrait conduire à l'intégration de S-apentrile aux cristaux de sel(+) (illustration de gauche sur la figure 39). Des cristaux de sel(-) dissociés des cristaux de sel(+) pourraient aussi être présents en surface (figure 39a). Ils se dissolveraient rapidement dès l'ajout d'éthanol absolu.

- La lente augmentation de la pureté optique qui suit suggère qu'une quantité moins importante de S-apentrile n'est accessible au solvant que par un mécanisme de diffusion limitant le transfert du S-apentrile de la phase solide vers la phase liquide. Des cristaux de sel(-) peuvent donc être piégés au sein du sel(+) (figure 39b). Le S-apentrile peut aussi être piégé sous forme d'inclusions d'eaux-mères (figure 39c).

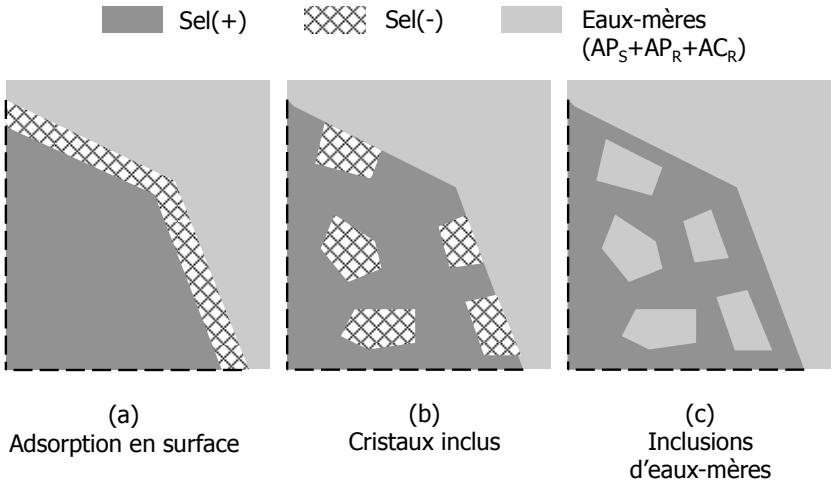


Figure 40 : illustrations schématiques des localisations possibles de S-apentrile dans les cristaux de sel(+), représentés en coupes de profil

La présence de S-apentrile dans les cristaux obtenus en réacteur continu pourrait donc être le résultat de :

- La rétention de surface : l'adsorption d'eaux-mères ou de S-apentrile liquide par adsorption à la surface des cristaux et/ou rétention dans les aspérités des surfaces des cristaux.

- La rétention volumique :

    - Par co-cristallisation de sel(-)

    - Par formation d'inclusions d'eaux-mères

- la formation de cristaux de sel(-) individuels, dissociés mais mélangés aux cristaux de sel(+).

La non-élimination totale du S-apentrile suggère qu'il est emprisonné dans les cristaux de sel(+) et que seule une dissolution totale ou une recristallisation permet de l'éliminer. Des essais de repulpage supplémentaires sont donc réalisés dans le meilleur solvant du sel(+) et du sel(-) : l'eau. La solubilité du sel(+) y est de 170 g/L à 25°C et celle du sel(-) d'au moins 250 g/L à 25°C.

Des cristaux de sel(+) obtenus par cristallisation continue aux concentrations $\{[AP_R]_0;[AP_S]_0;[AC_R]_0\}=\{0,91;0,91;1,34\}$ (mol/kg de solvant) avec un temps de passage de 1 heure sont utilisés pour ce test de repulpage. Ces cristaux ont une pureté optique de 94,8%. Le test est mené comme suit :

- Dans un premier bécher, 4 g de sel(+) sec sont mélangés à 30 mL d'éthanol absolu, puis maintenus à 25°C, sous agitation magnétique. Des échantillons de solide sont isolés à intervalles de 2 heures, jusqu'à 8 heures. Ce sel constitue le sel(+) de référence en suspension dans l'éthanol absolu : seul l'effet de l'éthanol absolu sur la pureté optique est observé.

- Dans un second bécher, 4 g de sel(+) sec sont mélangés à 30 mL d'éthanol absolu, puis maintenus à 25°C, sous agitation magnétique. 2 mL d'eau ultrapure sont

ajoutés à intervalles de 2 heures, jusqu'à 8 heures. Après chaque ajout d'eau, la suspension est maintenue sous agitation. Un échantillon de solide est isolé avant l'ajout suivant d'eau. Dans ce bécher, l'effet conjoint de l'éthanol et de l'eau sur la pureté optique est observé.

La pureté optique du sel(+) maintenu dans l'éthanol absolu (barres grises sur la figure 40) augmente de 94,7 % à 96,9 % après un maintien sous agitation de 2 heures. Cette augmentation se poursuit ensuite lentement jusqu'à 97,5 après 8 heures de repulpage. Cette évolution de la pureté optique confirme la tendance observée précédemment

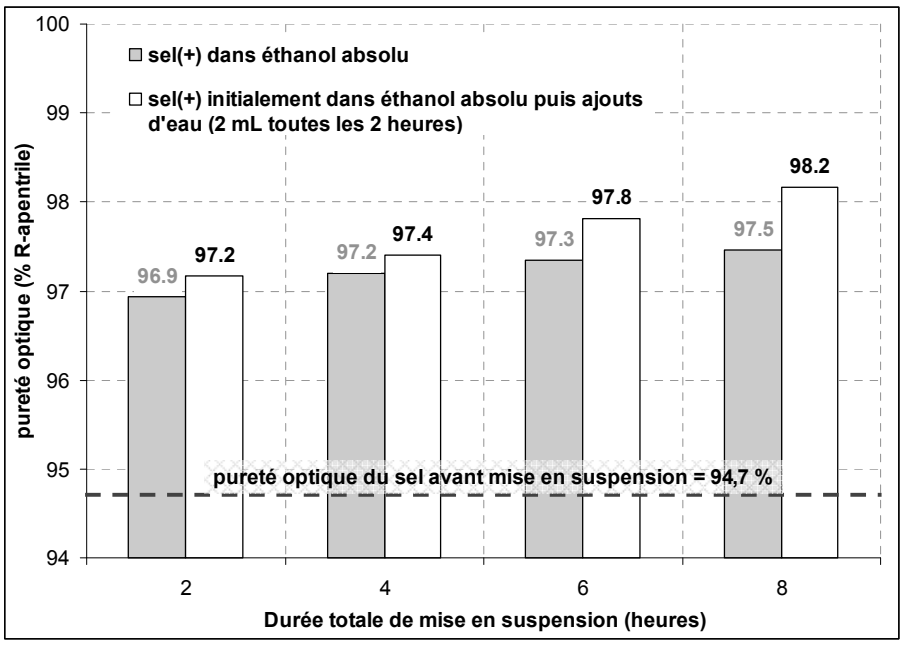


Figure 41 : évolution de la pureté optique par repulpage dans un mélange éthanol/eau d'une teneur croissante en eau, à 25°C

Lorsque le repulpage est effectué en ajoutant un volume croissant d'eau (barres blanches sur la figure 39), la pureté optique augmente de manière semblable à un repulpage dans l'éthanol absolu seul. Les valeurs sont supérieures de 0,3 à 0,7 unités de pureté optique. Le pouvoir de solubilisation du mélange éthanol/eau étant supérieur à celui de l'éthanol absolu seul, la dissolution du sel(+) et du sel(-) est plus importante. La pureté optique reste inférieure à 99% malgré les 8 mL d'eau ajoutés. Or, après ajout de ce volume d'eau, plus de

la moitié des cristaux sont dissous. Il y reste donc une fraction de sel(-) piégé à l'intérieur des cristaux, sous forme d'inclusions ou de co-cristaux.

Yokota et al., 1998 ont effectivement observés la formation d'inclusions d'un sel de L-methionine au sein des cristaux de D-methionine au cours de la résolution de la D-methionine par cristallisation d'un sel diastéréoisomérique. Ces auteurs supposent qu'un fort gradient de concentration en réactifs au niveau de la surface des cristaux peut induire une diffusion de l'énantiomère non visé vers la surface des cristaux de sel cible. L'énantiomère non visé cristallise ensuite au niveau de la surface du fait de la proximité d'une quantité importante d'agent de résolution.

Un moyen d'éliminer le S-apentrile polluant les cristaux de sel(+) obtenus en réacteur continu a été identifié : le sel(-) pourra être éliminé par un repulpage dans l'éthanol absolu d'une durée d'au moins 6 heures afin d'obtenir une pureté optique d'au moins 99 % (en R-apentrile). La faisabilité technique et la viabilité industrielle d'un procédé continu de repulpage reste cependant encore à prouver.

7. CONCLUSIONS

La transposition directe de la cristallisation en réacteur fermé à un réacteur continu conduit à des cristaux d'une pureté optique insuffisante (93,5 %) inférieure à la pureté atteinte en réacteur fermé (> 99 %). Le taux de conversion en R-apentrile reste cependant proche de celui mesuré en réacteur fermé.

La transposition directe impose d'utiliser un réservoir d'une solution réactive et une ligne de transfert jusqu'au réacteur de cristallisation maintenus à une température élevée (65°C). Un procédé plus avantageux, utilisant des réservoirs de réactifs séparés et des lignes de transfert à température ambiante (25°C), est réalisé en injectant les réactifs à température ambiante dans le réacteur de cristallisation continue par deux voies séparées. Les cristaux obtenus selon ce procédé à injections séparées ont une pureté optique supérieure (97,6%) au procédé continu à une seule injection (93,4 %). Le mélange des réactifs au niveau des points d'injection apparaît donc comme le phénomène limitant pour la consommation des

réactifs. Ces réactifs sont consommés plus rapidement par cristallisation qu'ils ne sont dispersés par mélange. Par un modèle simple, il est estimé que la division des deux réactifs en deux solutions séparées permet de réduire efficacement la sursaturation générée aux points d'injection, et ce même dans les cas les plus défavorables de mélange. Le temps de passage a une influence sur la pureté optique : elle augmente avec le temps de passage. Par extrapolation, un temps de passage d'au moins 10 heures serait nécessaire pour atteindre une pureté optique de 99 %. L'effet du temps de passage sur le taux de conversion est aussi mis en évidence : en dépit d'un temps de passage faible (0,5 heures) le taux de conversion n'est que 10 % inférieur à la valeur atteinte pour un temps de passage huit fois plus grand (4,5 heures). Les cristaux obtenus sont de petite taille et le facteur d'élongation est faible (3) : ces deux caractéristiques résultent en une médiocre filtrabilité. Une nucléation importante et une brisure des cristaux peuvent expliquer cette qualité des cristaux.

Afin d'atténuer la formation de cristaux de petites tailles, la sursaturation doit être réduite. La diminution de la concentration en agent de résolution est identifiée comme le moyen d'y parvenir. Il est expérimentalement vérifié que l'utilisation d'une concentration en R-acétyl(L)valine de 0,91 mol/kg de solvant au lieu de 1,34 mol/kg de solvant permet de dépasser la pureté optique cible de 99 % pour un temps de passage de 4,5 heures. Le temps de passage peut être réduit à 2,5 heures sans que la pureté optique ne diminue au-dessous de 99 %, mais le taux de conversion est alors inférieur de 20 % au taux de conversion atteint en réacteur fermé. Les caractéristiques granulométriques des cristaux sont alors avantageusement modifiées : la longueur moyenne des cristaux est de 50 µm et le facteur d'élongation est de 7,3. Ces caractéristiques sont proches de celles des cristaux les plus faciles à filtrer, obtenus en réacteur fermé.

Si cette baisse de taux du conversion n'est pas acceptable, la pureté optique des cristaux de sel(+) sortant du réacteur continu fonctionnant à une concentration en R-acétyl(L)valine optimale (1,34 mol/kg de solvant) peut être améliorée par un repulpage des cristaux dans l'éthanol absolu. Repulpés dans ce solvant, les cristaux obtenus en réacteur continu atteignent une pureté optique de 99 % après 24 heures de maintien en suspension sous agitation. Un tel repulpage demeure toutefois difficile à mettre en œuvre industriellement.

Le repulpage des cristaux fournit des indices sur la localisation du S-apentrile polluant les cristaux de sel(+), mais aucune hypothèse n'a pu être vérifiée.

Finalement, la transposition de la cristallisation menée en réacteur fermé à un seul et unique réacteur continu ne permet pas de satisfaire la contrainte de pureté optique et l'objectif de taux de conversion simultanément pour un temps de passage de 4,5 heures. Les cristaux ont des tailles moyennes proches de celles des cristaux obtenus en réacteur fermé selon un profil de refroidissement naturel. Leur facteur d'élongation est égal voir inférieur à ces derniers cristaux : il en résultera une médiocre filtrabilité. Ces caractéristiques peuvent cependant être améliorés en diminuant la concentration en R-acétyl(L)valine de la solution injectée dans le réacteur continu. Les vitesses de cristallisation en réacteur continu à injections séparées sont trop rapides pour éviter l'intégration de S-apentrile au sein des cristaux de sel(+). De plus, la formation des cristaux en réacteur continu impose une agitation plus vigoureuse qu'en réacteur fermé, ce qui cause la brisure des cristaux.

La mise en œuvre de plusieurs réacteurs de cristallisation en série est envisagée pour réduire la pollution en S-apentrile et la brisure en conservant un taux de conversion et une productivité acceptable.

Liste des tableaux

Tableau 1 : performances attendues pour le réacteur continu 112
Tableau 2 et Tableau 3 : récapitulatif des conditions opératoires continue.....117
Tableau 4 : comparatif des résultats du réacteur continu et du réacteur batch 120
Tableau 5 : conditions opératoires des tests de l'impact du temps de passage pour des concentrations initiales de $\{[AP_R]_0;[AP_S]_0;[AC_R]_0\}=\{0,91;0,91;1,34\}$ (mol/kg de solvant).....137
Tableau 6 : sous-saturation en sel(-) à 25°C après cristallisation du sel(+) en fonction des conditions initiales de cristallisation.....148
Tableau 7 :influence du temps de passage sur la pureté optique pour les conditions opératoires $\{[AP_R]_0;[AP_S]_0;[AC_R]_0\}=\{0,91;0,91;0,91\}$ (mol/kg de solvant) 148

Liste des figures

Figure 1 : procédé de cristallisation continue directement transposé du procédé en réacteur fermé 113
Figure 2 : montage expérimental du réacteur continu transposé du réacteur fermé 114
Figure 3 : illustration de la configuration matérielle du réacteur (dispositif d'agitation injection de la solution réactive, évacuation de la masse cristallisée) 116
Figure 4 : Réponse en sortie de la cuve agitée, à une impulsion d'une solution de NaCl..117
Figure 5 : évolution de la pureté optique en sortie du réacteur continu parfaitement agité 119
Figure 6 : comparaison des cristaux obtenus en réacteur continus et en réacteur fermé selon un refroidissement naturel ou contrôlé (photographies MEB) 121
Figure 7 : représentation schématique du champ de concentration en réactif au niveau du point d'injection de la solution de réactif en fonction du degré de mélange (**Fall, 2002**) 122
Figure 8 : estimation des produits de concentrations et des constantes de solubilité des sels (+) et (-) à 25°C dans la zone de dispersion incomplète de la solution réactive.....124
Figure 9 : évaluation des produits de concentration en sel(+) et en sel(-) par rapport aux produits de solubilité de ces sels, en fonction du degré de mélange dans la zone restreinte de dispersion incomplète.....125
Figure 10 : procédé de cristallisation continue avec des injections de réactifs distinctes ..126
Figure 11 : conditions opératoires mises en œuvre en continu avec injections séparées ...128
Figure 12 : estimation de la sursaturation relative en sel(-) pour le réacteur continu à injections séparées avec $[AP_{rac}]_{alimentation}$=5,65 moles/kg de solvant et $[AC_Rl]_{alimentation}$=2 moles/kg de solvant.....129
Figure 13 : configuration matérielle du réacteur de cristallisation 129
Figure 14 : configuration définitive des injections de réactifs dans le réacteur de cristallisation continue 130
Figure 15 : schéma de l'installation du procédé de cristallisation en réacteur continu à injections séparées 131
Figure 16 : photographie du montage expérimental du réacteur continu à injections séparées 132
Figure 17 : configuration des injections en surface libre.....134

Figure 18 : pureté optique et taux de conversion en R-apentrile selon les conditions de mélange et la concentration en R-acétyl(L)valine 135
Figure 19 : influence de la température des solutions de réactifs 136
Figure 20 : impact du temps de passage sur la pureté optique des cristaux et le taux de conversion en R-apentrile pour des concentrations initiales de $\{[AP_R]_0;[AP_S]_0;[AC_R]_0\}=\{0,91;0,91;1,34\}$ (mol/kg de solvant) 138
Figure 21 : photographies MEB des cristaux obtenus dans le réacteur continu à injections séparées (colonne centrale) 140
Figure 22 : comparaison des distributions de taille intégrale en nombre pour la longueur et pour la largeur en fonction du mode de cristallisation 141
Figure 23 : valeurs des longueurs et largeurs moyennes en nombre obtenues en réacteur continu comparées aux valeurs obtenus en réacteur fermé 142
Figure 24 : facteur d'élongation obtenu en réacteur continu comparé à ceux obtenus en réacteur fermé 143
Figure 25 : distributions de taille intégrales en nombre pour la longueur $N_{longueur}(L_1)$ et pour la largeur $N_{largeur}(L_2)$ des cristaux obtenus en réacteur continu à injections séparées (% en nombre) 144
Figure 26 : influence du temps de passage du réacteur continu sur les tailles de la distribution de taille en nombre 144
Figure 27 : facteur d'élongation en fonction du temps de passage en réacteur continu à injections séparées 145
Figure 28 : illustration de la force motrice de dissolution du sel(-) 147
Figure 29 : sursaturation relative en sel(-) estimée en fin de cristallisation en fonction de la concentration initiale en R-acétyl(L)valine 147
Figure 30 : estimation de la sursaturation relative pour le sel(-) pour le réacteur continu à injections séparées avec $[AP_{rac}]_{alimentation}$=3,82 mol/kg de solvant et $[AC_R]_{alimentation}$=1,82 mol/kg de solvant 149
Figure 31 : impact du temps de passage sur la pureté optique des cristaux et le taux de conversion en R-apentrile pour des concentrations initiales de $\{[AP_R]_0;[AP_S]_0;[AC_R]_0\}=\{0,91;0,91;0,91\}$ (mol/kg de solvant) 150
Figure 32 : influence de la concentration de la solution de R-acétyl(L)valine injectée sur la longueur et la largeur moyennes en nombre 151
Figure 33 : influence de la concentration de la solution de R-acétyl(L)valine injectée sur le facteur d'élongation 152
Figure 34 : comparaison des productivités pour une cristallisation continue pour des concentrations initiales de $\{[AP_R]_0;[AP_S]_0;[AC_R]_0\}=\{0,91;0,91;0,91\}$ (mol/kg de solvant) 153
Figure 35 : comparaison des performances des réacteurs continus testées 154
Figure 36 : principe d'un procédé de repulpage 155
Figure 37 : évolution de la pureté optique de cristaux obtenus en réacteur continu, repulpés dans l'éthanol absolu à 25°C 156
Figure 38 : performances du repulpage dans l'éthanol absolu 157
Figure 39 : comparaison de la productivité estimée du procédé de cristallisation+repulpage aux productivités du réacteur fermé optimisé et du meilleur réacteur continu 158
Figure 40 : illustrations schématiques des localisations possibles de S-apentrile dans les cristaux de sel(+), représentés en coupes de profil 159

Figure 41 : évolution de la pureté optique par repulpage dans un mélange éthanol/eau d'une teneur croissante en eau, à 25°C 161

CHAPITRE 5 :

DEVELOPPEMENT DE LA CRISTALLISATION AVEC DEUX REACTEURS CONTINUS EN CASCADE

Table des matières

Chapitre 5 : **169**
Développement de la cristallisation avec deux reacteurs continus en cascade **169**
Table des matières **170**
1. Introduction **171**
2. Principe de la cascade de deux réacteurs **173**
3. Configuration equivalente à un réacteur continu **174**
3.1. Détermination des conditions opératoires 174
3.2. Montage expérimental 179
3.3. Conduite de l'expérience 182
3.4. Résultats expérimentaux 183
3.4.1. Taux de conversion et pureté optique 183
3.4.2. Distributions de taille en nombre 185
3.5. Diminution du débit de R-acétyl(L)valine injecté dans le second réacteur 188
4. Configuration hors limites de modele **194**
4.1. Détermination des conditions opératoires 194
4.1.1. Estimation de l'effet de la concentration en R-acétyl(L)valine 196
4.1.2. Estimation de l'effet du débit de la solution de R-acétyl(L)valine 197
4.1.3. Récapitulatif des conditions opératoires sélectionnées 198
4.2. Conduite de l'expérience 199
4.3. Résultats expérimentaux 199
4.3.1. Taux de conversion et pureté optique 199
4.3.2. Distributions de taille en nombre 201
5. Conclusion **204**
Liste des tableaux **208**
Liste des figures **208**

.

CHAPITRE 5 :

DEVELOPPEMENT DE LA CRISTALLISATION AVEC DEUX REACTEURS CONTINUS EN CASCADE

1. INTRODUCTION

La résolution du R-apentrile par cristallisation d'un sel diastéréoisomère avec la R-acétyl(L)valine a été mise en œuvre avec succès dans un réacteur continu pour atteindre une teneur en R-apentrile dans le sel de 99 %. Cette pureté optique est atteinte soit en augmentant le temps de passage du réacteur continu, soit en réduisant la concentration en R-acétyl(L)valine. Ces deux ajustements conduisent à un taux de conversion du R-apentrile en réacteur continu inférieur à celui du réacteur fermé. De plus, la taille et l'élongation des cristaux préparés en réacteur continu sont inférieurs aux valeurs atteintes en réacteur fermé optimal : les caractéristiques de taille et de forme obtenues en réacteur continu ne sont pas satisfaisantes. Au sein de ce réacteur continu, l'écart entre les concentrations en réactifs injectés (repéré par « alimentation réacteur » sur la figure 1) et les concentrations à saturation en sel(+) (ce qui correspond à un « taux de conversion maximal » sur la figure 1) est grand.

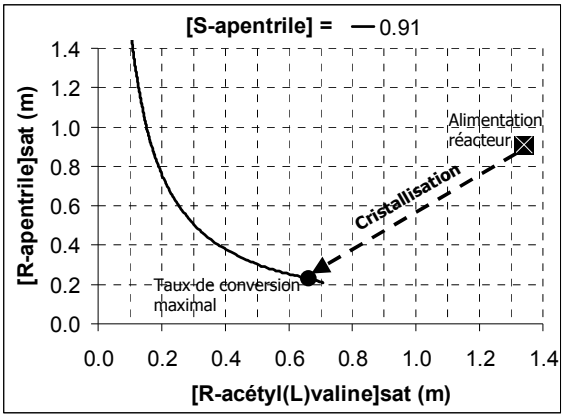


Figure 1 : Points représentatifs du fonctionnement d'un seul réacteur continu

Or les meilleurs résultats obtenus en réacteur fermé ont montré que les concentrations en réactifs en solution doivent être maintenus aussi proche que possible de la saturation, pour les cristaux soient de bonne qualité. En réacteur fermé, la réduction de cet écart a été réalisée par un refroidissement contrôlé déterminé d'après les données de solubilité. En réacteur continu isotherme (25°C), ce grand écart peut être fractionné en une suite de plusieurs petits écarts grâce à la répartition du flux de R-acétyl(L)valine sur plusieurs réacteurs en série (figure 2). Par exemple, le premier réacteur est alimenté en réactifs de telle façon que la cristallisation démarre à partir des concentrations suivantes $\{[AP_R]_{1,E};[AP_S]_{1,E};[AC_R]_{1,E}\}=\{1,1;1,1;0,5\}$ (moles/kg de solvant). Si le temps de passage est suffisant, la cristallisation consommera les réactifs jusqu'à ce que la phase liquide en sortie de ce premier réacteur soit à la composition d'équilibre $\{[AP_R]_{1,S};[AP_S]_{1,S};[AC_R]_{1,S}\}=\{0,82;1,1;0,22\}$ (moles/kg de solvant). Ainsi l'écart entre les concentrations de départ et les concentrations à saturation est divisé par deux par rapport à la configuration avec un seul réacteur continu (figure 1).

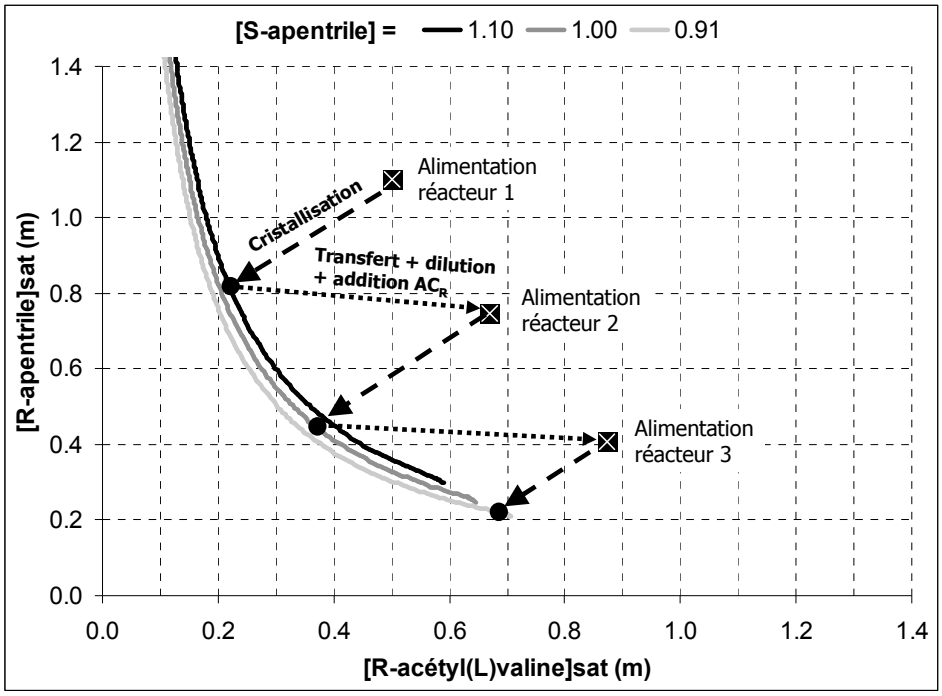


Figure 2 : illustration des conditions opératoires sur une cascade de 3 réacteurs continus

La suspension sortant de ce premier réacteur est transférée vers un second réacteur, dans lequel est aussi injectée une solution de R-acétyl(L)valine. Les concentrations en S-

apentrile et R-apentrile sont alors diminuées, mais la concentration en R-acétyl(L)valine est augmentée. Le point de départ de la cristallisation dans le second réacteur est alors situé à $\{[AP_R]_{2,E};[AP_S]_{2,E};[AC_R]_{2,E}\}=\{0,75;1;0,67\}$ (moles/kg de solvant). La cristallisation est ensuite poursuivie sur plusieurs réacteurs selon le principe précédent jusqu'à atteindre le taux de conversion souhaité. Ce mode de mise en œuvre permet d'avoir un écart entre les concentrations en réactifs de départ et les concentrations à saturation largement réduit par rapport à une mise en œuvre sur un seul réacteur. Un effet sur les cinétiques de cristallisation, et donc sur la qualité des cristaux, est attendu.

2. PRINCIPE DE LA CASCADE DE DEUX REACTEURS

Afin de tester l'intérêt d'une cascade de réacteurs continus, des expériences sont réalisées sur une cascade de deux réacteurs seulement. En envisageant une cascade de deux réacteurs continus, l'injection de R-acétyl(L)valine est répartie sur les deux réacteurs continus (figure 3) :

- un premier flux alimente un premier réacteur avec un débit de R-acétyl(L)valine égal à 75 % du débit total
- un second flux de R-acétyl(L)valine alimente un second réacteur avec les 25 % restant.

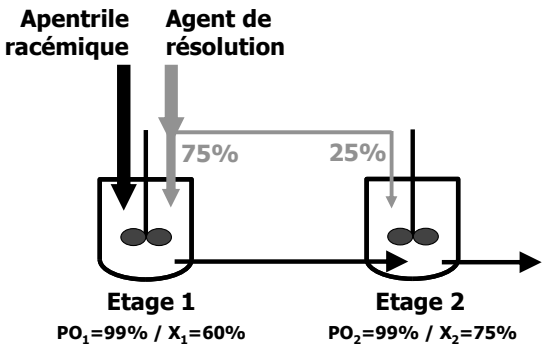


Figure 3 : schéma de principe du fractionnement du flux de R-acétyl(L)valine

Dans le premier réacteur, le débit de R-acétyl(L)valine devrait permettre la cristallisation d'un sel(+) d'une pureté de 99 % grâce à une concentration en R-acétyl(L)valine suffisamment diminuée pour éviter la formation du sel(-). Le taux de conversion ne sera alors pas maximal. Dans le second réacteur, le complément de R-acétyl(L)valine injecté devrait permettre d'atteindre le taux de conversion maximale en R-apentrile tout en conservant la pureté optique à 99%.

3. CONFIGURATION EQUIVALENTE A UN REACTEUR CONTINU

3.1. Détermination des conditions opératoires

Dans les conditions opératoires de concentrations initiales $\{[AP_R]_0;[AP_S]_0;[AC_R]_0\}=\{0,91;0,91;1,34\}$ (moles/kg de solvant) et de temps de passage égal à 4,5 heures, les flux de matière entrant dans un seul réacteur continu sont calculés pour un volume de réacteur de 250 mL (figure 4), sur la base des résultats expérimentaux de ces conditions opératoires (taux de conversion de 70 % et pureté optique de 97,6 %).

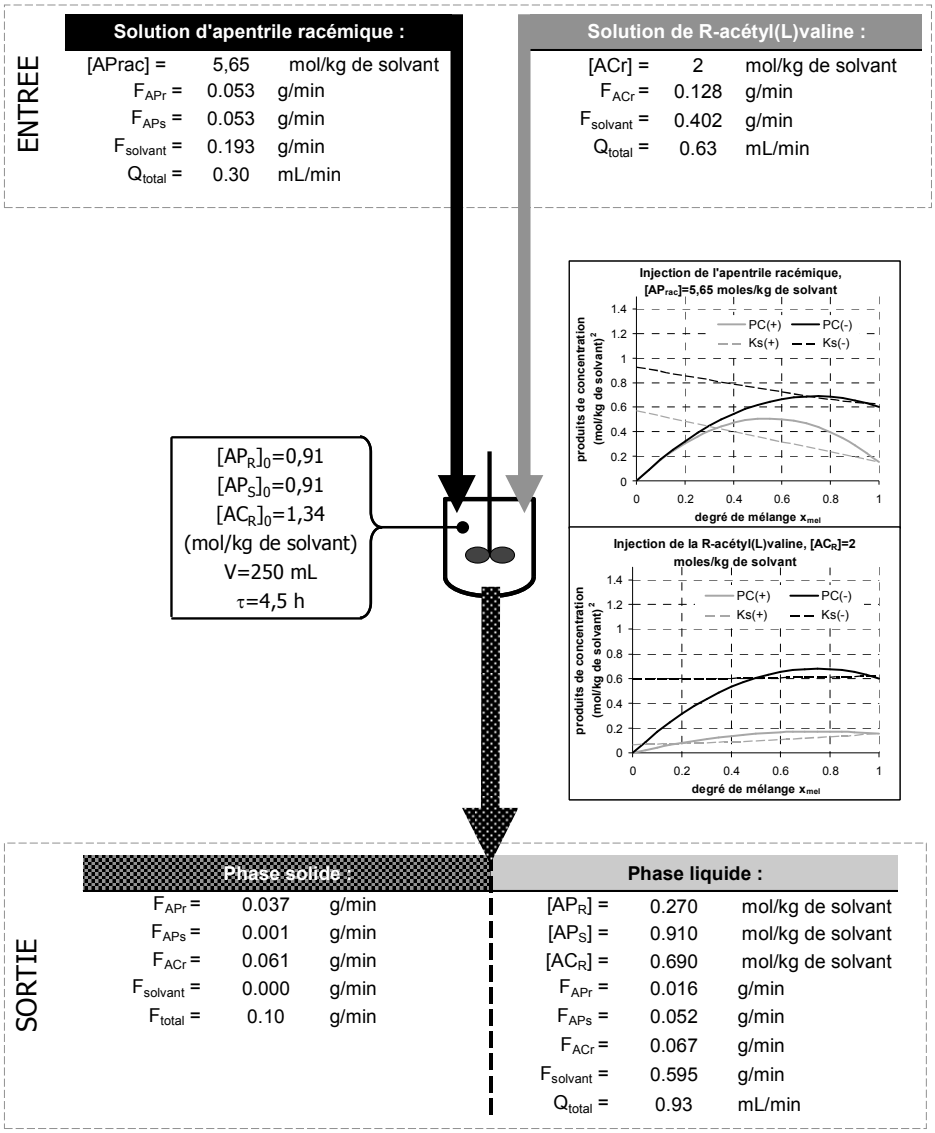


Figure 4 : flux de matière entrant et sortant du réacteur continu (données calculées d'après les résultats expérimentaux de pureté optique et de taux de conversion)

Le réacteur continu unique est maintenant remplacé par deux réacteurs en série. Globalement, les flux massiques de matière entrant et sortant restent identiques, mais dans la nouvelle configuration, le flux de R-acétyl(L)valine est fractionné en deux : 75 % du flux massique total est injecté dans le premier réacteur et 25 % est injecté dans le second réacteur (figure 5).

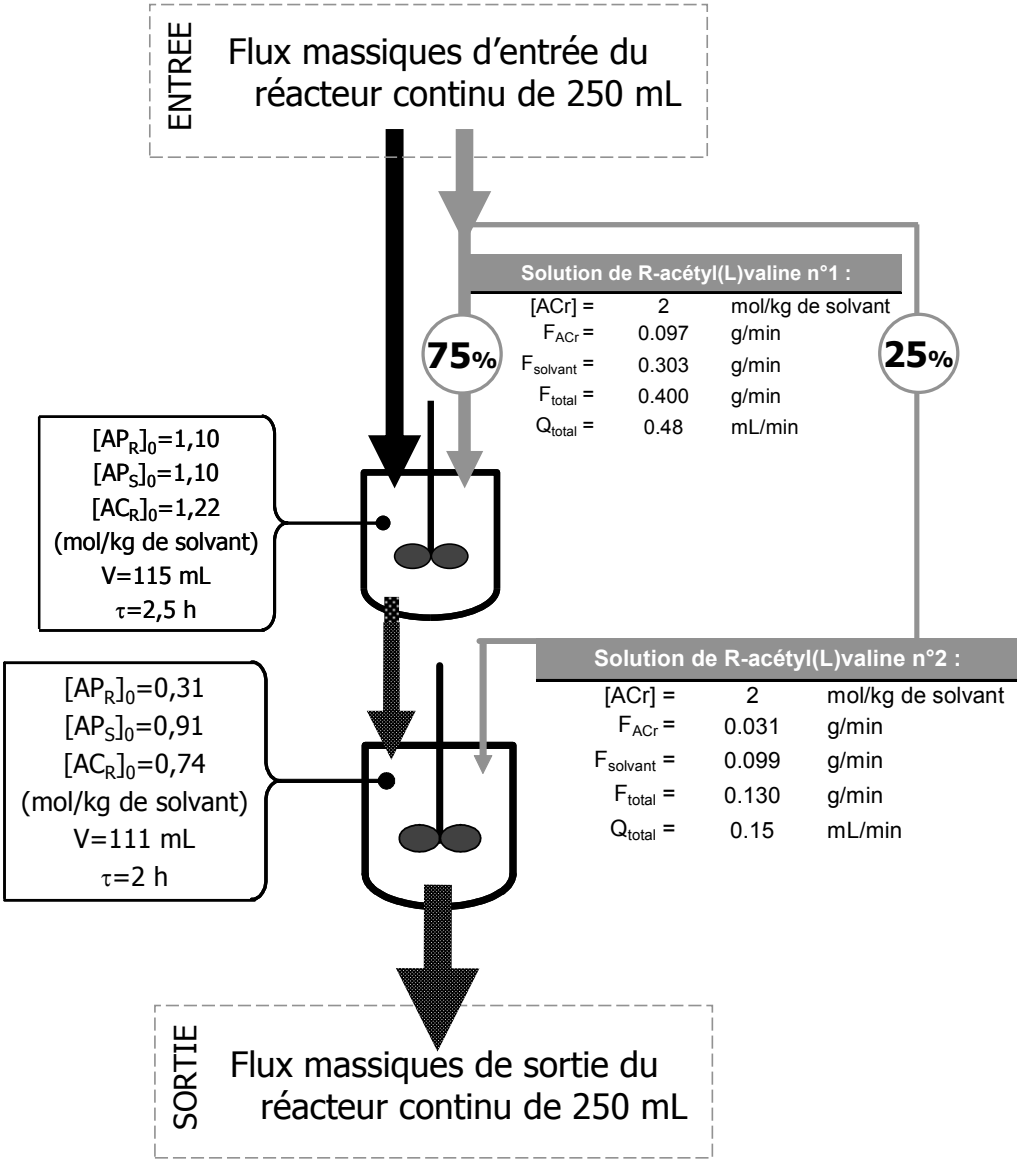


Figure 5 : cascade de 2 réacteurs continus avec un fractionnement 75/25 du flux de R-acétyl(L)valine, et un bilan global entrée-sortie inchangé par rapport au réacteur continu

Le volume du premier réacteur est ajusté à 115 mL et le volume du second réacteur à 111 mL. Le temps de passage dans le premier réacteur est ainsi de 2,5 heures et celui dans le second réacteur est de 2 heures. Au total, le temps de passage de 4,5 heures est maintenu.

Grâce au fractionnement du flux de R-acétyl(L)valine, les concentrations initiales en réactifs dans le premier réacteur sont légèrement plus élevées en apentrile racémique (2,2 mol/kg de solvant au lieu de 1,82 mol/kg de solvant) mais aussi légèrement plus faibles en

R-acétyl(L)valine (1,22 mol/kg de solvant au lieu de 1,34 mol/kg de solvant). Ces concentrations conduisent à une sous-saturation en sel(-) d'une valeur de 0,10 (unités : (mol/kg de solvant)^2). Ce premier réacteur fonctionne donc dans des conditions plus éloignées de l'équilibre de saturation en sel(-), ce qui devrait permettre d'atteindre une meilleure pureté optique du sel(+).

Dans le second réacteur, le complément de R-acétyl(L)valine injecté ne représente plus que 25 % du flux massique total. La quantité de sel(-) pouvant se former au niveau de l'injection est donc réduite par rapport au cas où 100 % de la solution de R-acétyl(L)valine est injectée dans un seul réacteur. Ainsi, bien que la sous-saturation correspondant aux concentrations dans lesquelles la cristallisation se fait ($\{[AP_R]_0;[AP_S]_0;[AC_R]_0\}=\{0,27;0,91;0,69\}$ (mol/kg de solvant)), soit très faible (environ 0,02 unités), il est probable que le sel(-) soit finalement présent en quantité moindre à la sortie du second réacteur.

En multipliant par 2,15 les flux de matière d'apentrile racémique et de R-acétyl(L)valine et les volumes des deux réacteurs, des concentrations opératoires identiques sont obtenues. Un temps de passage total de 4,5 heures est ainsi atteint avec un volume du premier réacteur de 250 mL et un volume du second réacteur de 240 mL. Les caractéristiques des flux de matière sont fournies sur la figure 6.

Au final, la configuration opératoire décrite sur la figure 6 est équivalente à celle mise en œuvre dans un seul réacteur continu car les flux de matière en entrée restent inchangés. La différence majeure est que le flux d'agent de résolution est fractionné en deux afin de réduire la quantité de sel(-) présent dans le sel(+) à la sortie du second réacteur.

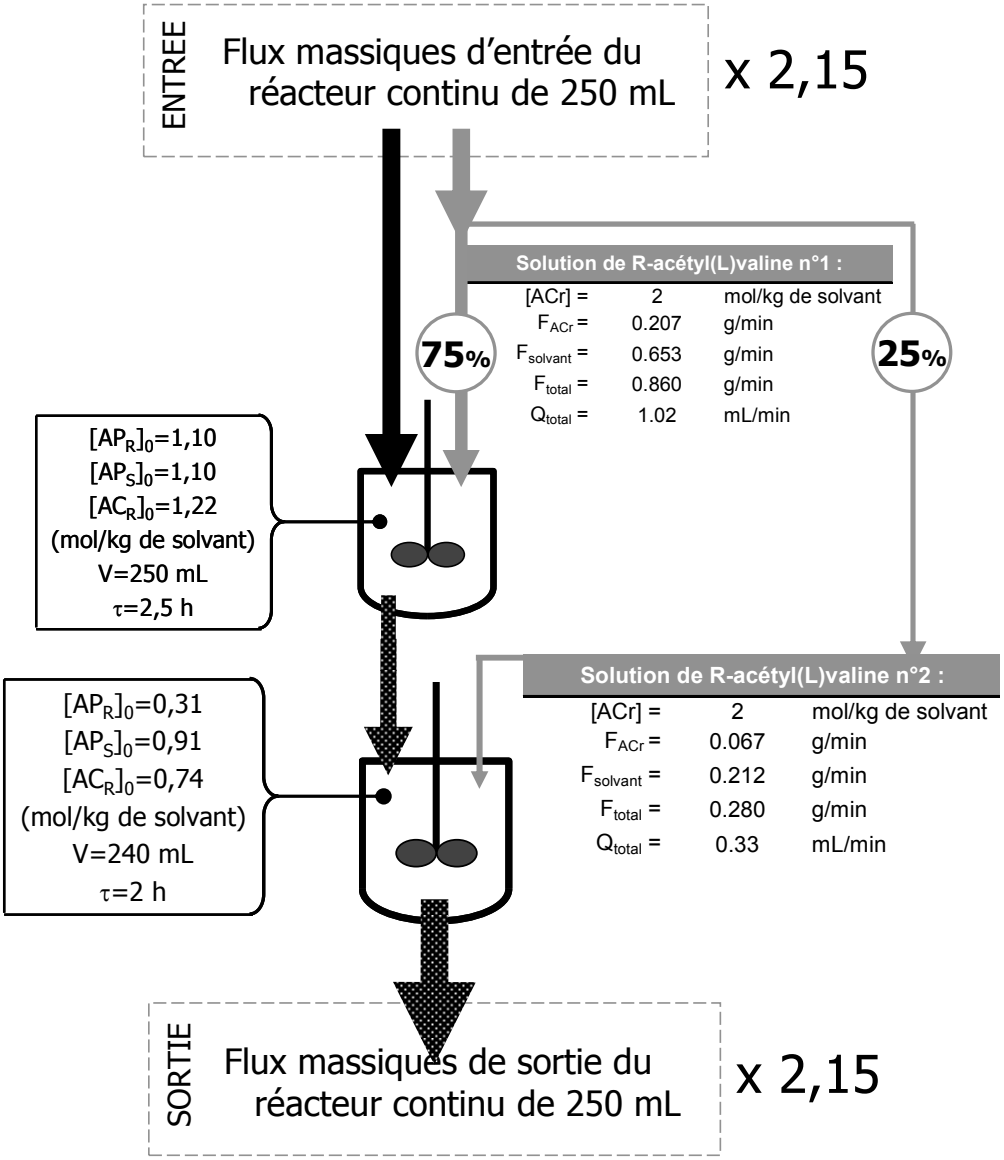


Figure 6 : cascade de 2 réacteurs avec entrées ajustées pour atteindre un temps de passage total de 4,5 heures, avec un fractionnement 75/25 du flux de R-acétyl(L)valine

Dans ces conditions opératoires, les produits de concentration en sel(+) et en sel(-) au niveau de chaque point d'injection d'une solution de réactif sont comparées aux produits de solubilité estimés en fonction du degré de mélange (figure 7).

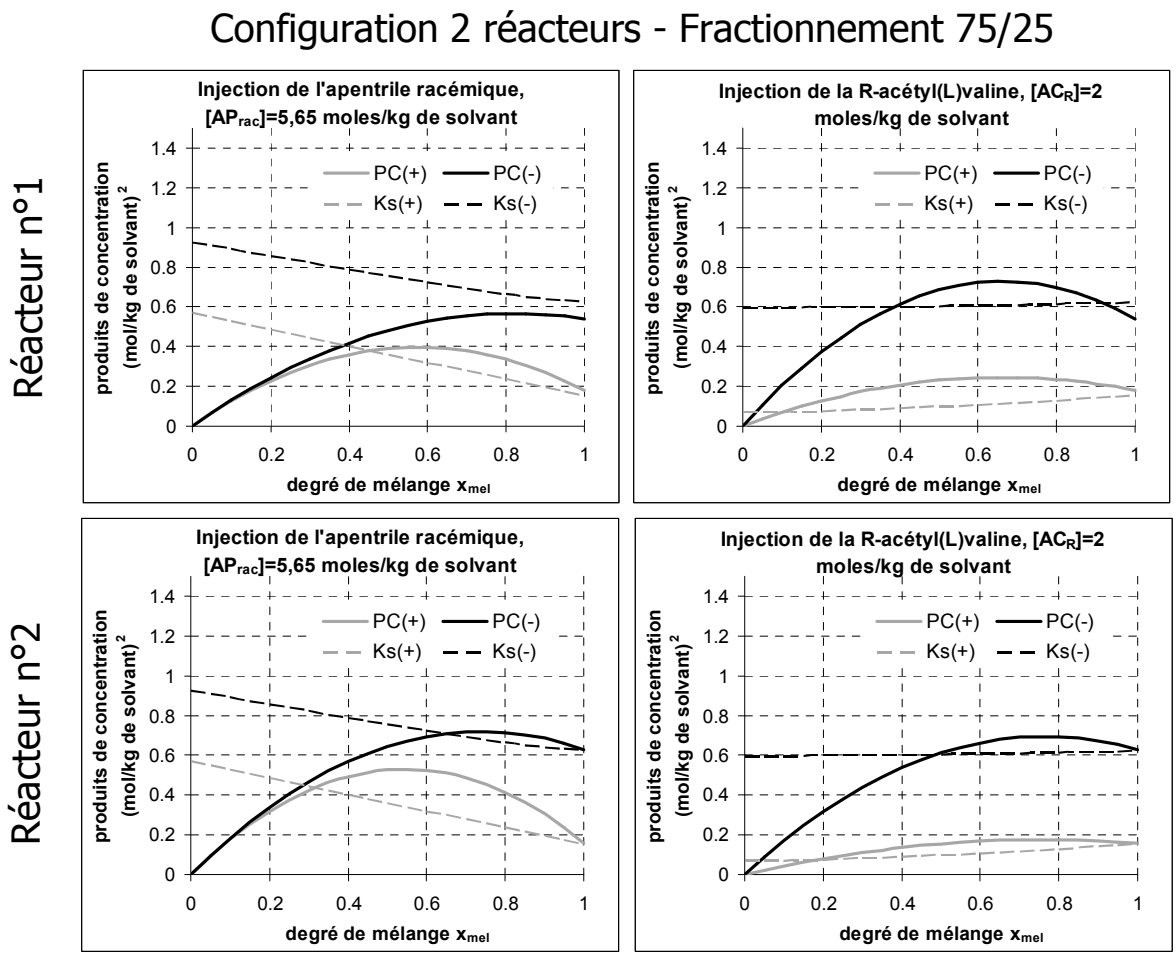


Figure 7 : estimation des produits de concentration et produits de solubilité en sel(+) et en sel(-) au niveau des points d'injection des solutions de réactif

3.2. Montage expérimental

Un montage expérimental est réalisé afin de pouvoir tester les procédés avec 2 réacteurs en série (schéma sur la figure 8 ; photographie sur la figure 9).

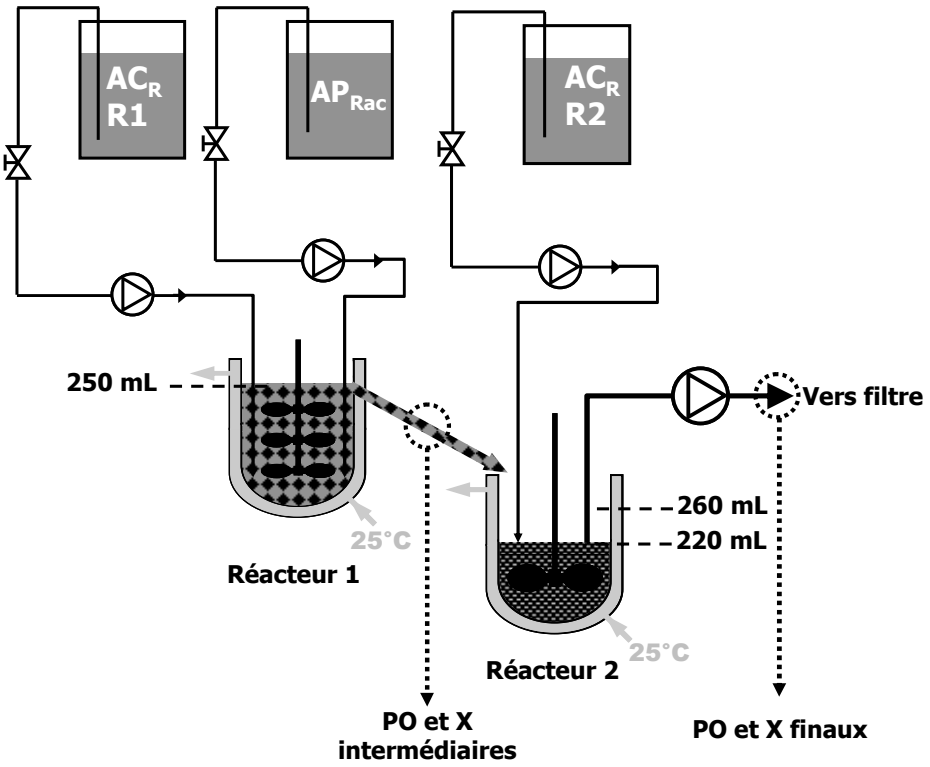


Figure 8 : schéma du montage expérimental avec 2 réacteurs en série

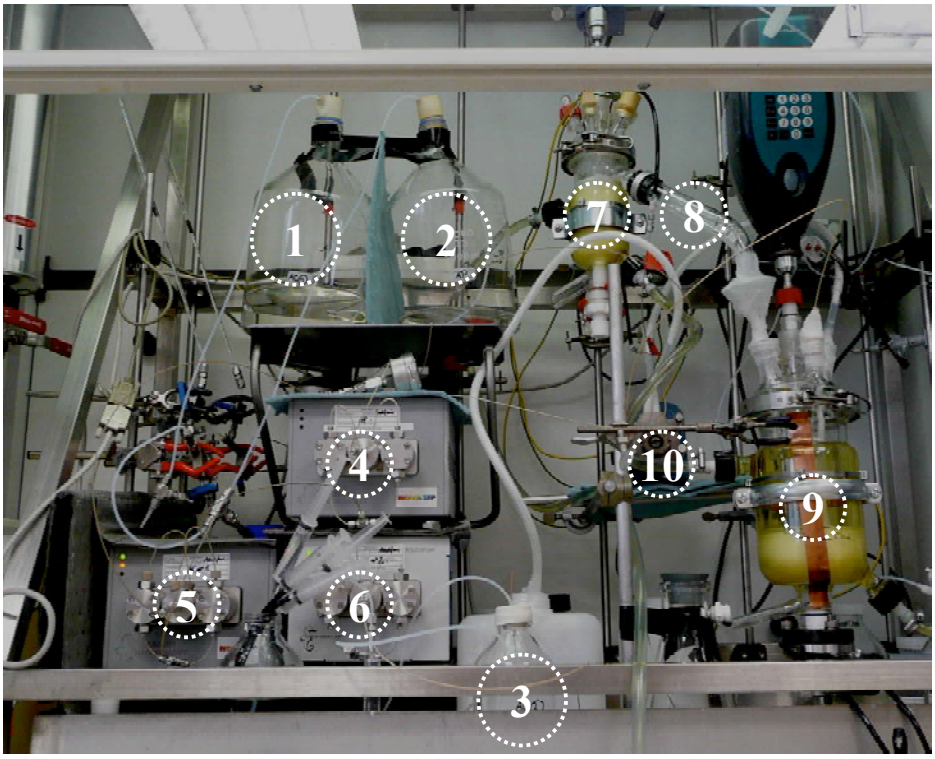


Figure 9 : photographie du montage expérimental avec 2 réacteurs en série

Le montage est constitué des éléments suivants :

- 3 réservoirs de réactifs : un flacon de 5 L en verre, rempli d'une solution d'apentrile racémique à 3,64 mol/kg de solvant **(1)**; un flacon de 5 L en verre rempli d'une solution de R-acétyl(L)valine à 2 mol/kg de solvant **(2)** et un flacon de 1 L en verre rempli d'une solution de R-acétyl(L)valine à 2 mol/kg de solvant **(3)**.

- 3 pompes d'injections des réactifs : une pompe d'injection de la solution d'apentrile racémique **(4)** et une pompe d'injection de la solution de R-acétyl(L)valine dans le premier réacteur **(5)**; une pompe d'injection de la solution de R-acétyl(L)valine dans le second réacteur **(6)**.

- 1 réacteur de 250 mL **(7)**, double-enveloppe, en verre, équipé d'une surverse à hauteur de 250 mL **(8)**. Il est équipé d'une agitation constituée de 3 mobiles d'agitation (4 pales inclinées à 45°) en étage positionnés sur un axe dont la rotation est assurée par un moteur de vitesse réglable. Une sonde température plonge dans le milieu réactionnel pour assurer une régulation de la température à 25°C.

- 1 tube de surverse **(8)**, qui relie le premier réacteur au second réacteur. Il permet l'écoulement de la suspension sortant du premier réacteur par gravité dans le milieu réactionnel du second réacteur. Le tube de surverse n'est pas thermostaté car les expériences sont effectuées à température ambiante (25°C).

- 1 réacteur de 1 L **(9)**, double-enveloppe, en verre, équipé d'un mobile d'agitation (Lightnin A320 – mobile de pompage doux) fixé sur un axe mis en rotation par un moteur à vitesse réglable. Le tube de surverse achemine la sortie du premier réacteur dans ce second réacteur. Une sonde de température permet de réguler le milieu réactionnel à 25°C. Un tube en plastique relié à une pompe péristaltique mise en marche périodiquement permet d'aspirer le volume de suspension compris entre 220 mL et 260 mL à intervalles réguliers de 20 minutes. Un volume moyen de 240 mL est ainsi maintenu dans le réacteur.

- 1 pompe péristaltique **(10)**, dont le tube d'aspiration est placé dans le second réacteur au niveau correspondant à 240 mL, comme indiqué ci-avant. Elle est mise

en fonctionnement pendant une durée de 80 secondes à intervalles de 20 minutes. Le volume réactionnel aspiré (environ 40 mL) est envoyé sur un filtre préalablement taré afin de mesurer le flux de matière de solide cristallisé.

3.3. Conduite de l'expérience

Les valeurs des paramètres opératoires nécessaires à la mise en œuvre des configurations opératoires détaillées dans le paragraphe 3.1 sont regroupées dans le tableau 1.

Premier réacteur				
Solution d'apentrile racémique		Solution de R-acétylvaline		Volume (mL)
[APrac] (mol/kg de solvant)	Débit (mL/min)	[ACr] (mol/kg de solvant)	Débit (mL/min)	
5,65	0,65	2	1,02	250

Second réacteur				
Solution de R-acétylvaline		Volume (mL)		Durée entre 2 aspirations (min)
[ACr] (mol/kg de solvant)	Débit (mL/min)	niveau bas	niveau haut	
2	0,33	220	260	20

Tableau 1 : valeurs des paramètres opératoires pour la configuration intrapolée

Le démarrage de l'unité de cristallisation continue à 2 réacteurs est effectué de la manière suivante :

- La cristallisation continue est démarrée dans le premier réacteur comme décrit dans le chapitre sur la mise en œuvre d'un réacteur continu.

- La surverse du premier réacteur alimente le second réacteur rempli de 240 mL de solvant de cristallisation. La pompe péristaltique d'aspiration du milieu réactionnel dans ce second réacteur est mise en marche. La pompe d'injection de R-acétyl(L)valine est à l'arrêt.

- Pendant environ 2 temps de passage global (soit 9 heures), seules les alimentations du premier réacteur fonctionnent. La concentration en solide dans le second réacteur

augmente progressivement via le solide qui s'écoule par la surverse du premier réacteur.

- Après cette période d'apport de solide dans le second réacteur, la pompe d'injection de R-acétyl(L)valine de ce réacteur est mise en fonctionnement au débit de 0,33 mL/min.

- L'ensemble du montage est ensuite laissé en fonctionnement pendant au moins 80 heures en veillant à la stabilité des débits et des températures.

Après 80 heures de fonctionnement, des échantillons de phase solide et de phase liquide sont prélevés dans les deux réacteurs. Une mesure du débit de suspension à la sortie du second réacteur est effectuée par empotage.

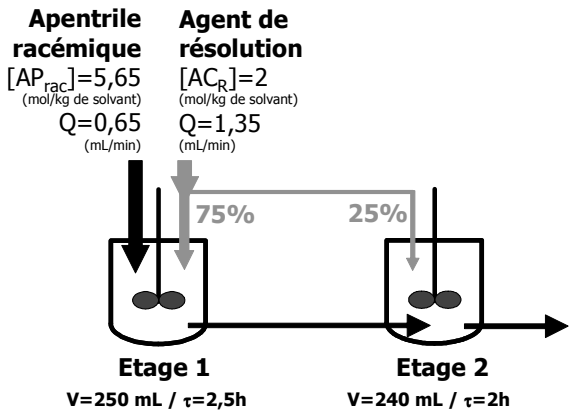
3.4. Résultats expérimentaux

3.4.1. Taux de conversion et pureté optique

Les bilans de matière associés aux données de solubilité permettent d'estimer les concentrations en réactifs en phase liquide dans les deux réacteurs, dans l'hypothèse où la cristallisation est suffisamment rapide pour conduire à l'équilibre thermodynamique (valeurs à droite du trait de division dans le tableau 2). Selon ces estimations, le taux de conversion total devrait être de 77 % pour une pureté optique de 100 %.

Les échantillons de phase liquide et de phase solide prélevés sont analysés afin de déterminer les concentrations en réactifs en phase liquide.

Pour le premier réacteur, ces données expérimentales indiquent un taux de conversion de 62,1 % et une pureté optique de 99 % à la sortie du premier réacteur. Le taux de conversion expérimental est inférieur à celui estimé par les données de solubilité de 4,2 % seulement, ce qui reste dans la marge d'erreur. La pureté optique est de 99 %, ce qui confirme que les concentrations opératoires choisies permettent de réduire la quantité de sel(-) formé. Le premier réacteur fonctionne donc bien selon les estimations théoriques.



		Réacteur n°1	Réacteur n°2
		valeur expérimentale / valeur estimée	
Concentrations en phase liquide en sortie de réacteur (mol/kg de solvant)	**$[AP_R]_{MR}$**	0,42 / 0,37	0,28 / 0,24
	$[AP_S]_{MR}$	1,09 / 1,1	0,98 / 0,91
	$[AC_R]_{MR}$	0,53 / 0,49	0,69 / 0,65
Taux de conversion (% R-apentrile)		62,1 / 66,3	69 / 77
Pureté optique (% R-apentrile)		99 / 100	98,7 / 100

Tableau 2 : récapitulatif des performances expérimentales/estimées pour la configuration de deux réacteurs en série équivalente à un réacteur continu

Dans le second réacteur, le taux de conversion déterminé expérimentalement est de 20 %, ce qui est 13 % inférieur à la valeur estimée. De plus la pureté optique est inférieure de 0,3 % à la valeur cible de 99 %. Les estimations faites pour ce second réacteur ne sont donc pas validées. La principale raison est que les données de solubilité n'intègrent que des valeurs expérimentales issues de cristallisation menées à partir d'un mélange racémique d'apentrile. Or dans le second réacteur, la concentration avant réaction en S-apentrile (0,98 mol/kg de solvant) est environ 3 fois supérieure à la concentration en R-apentrile avant réaction (0,28 mol/kg de solvant). Dans ces conditions, la constante de solubilité du sel(+) pourrait être augmentée, ce qui conduirait à un taux de conversion réduit, tandis que celle du sel(-) serait diminuée, ce qui résulterait en une plus grande quantité résiduelle de sel(-) dans la phase cristallisée.

Toutefois, en dépit de performances inférieures à celles estimées, la configuration intrapolée des deux réacteurs permet d'atteindre un taux de conversion 4 % supérieur à celui atteint lors de la mise en œuvre en un seul réacteur continu (65%). De plus, la pureté optique est de 98,7 %, soit 1,1 % de plus que celle obtenue dans la configuration à un seul réacteur.

Finalement, le fractionnement du flux de R-acétyl(L)valine en deux flux répartis sur deux réacteurs en cascade permet une amélioration significative des performances de la résolution par rapport à une mise en œuvre dans un unique réacteur continu. La pureté optique cible de 99 % pourra probablement être atteinte pour un temps de passage plus grand, ce qui devrait aussi permettre d'augmenter le taux de conversion.

3.4.2. Distributions de taille en nombre

Des échantillons de solide ont été prélevés après une durée de fonctionnement de vingt temps de passage du premier réacteur, puis conservés dans de l'éthanol absolu saturé à température ambiante.

Les distributions de taille en longueur (figure 10) et en largeur (figure 11) en nombre ont été déterminées par granulométrie par analyse d'image en voie liquide sur le FPIA3000 de Malvern Instruments pour différentes configurations de cristallisation. La distribution de taille en longueur en nombre des cristaux formés dans le premier réacteur (courbe orange sur la figure 10) est quasiment identique à la celle des cristaux après passage dans le second réacteur (courbe rose). De plus ces deux distributions (d_{90}=60µm) sont comprises entre la distribution des cristaux obtenus en réacteur continu pour un temps de passage de une heure (d_{90}=50µm) et celle des cristaux obtenus en réacteur fermé pour un profil naturel de 4,5 heures (d_{90}=75µm). Les cristaux ainsi formés ont une longueur inférieure à ceux obtenus avec un seul réacteur continu d'un temps de passage de 4,5 heures (courbe bleue foncée sur la figure 10) dont le d_{90} vaut 110 µm.

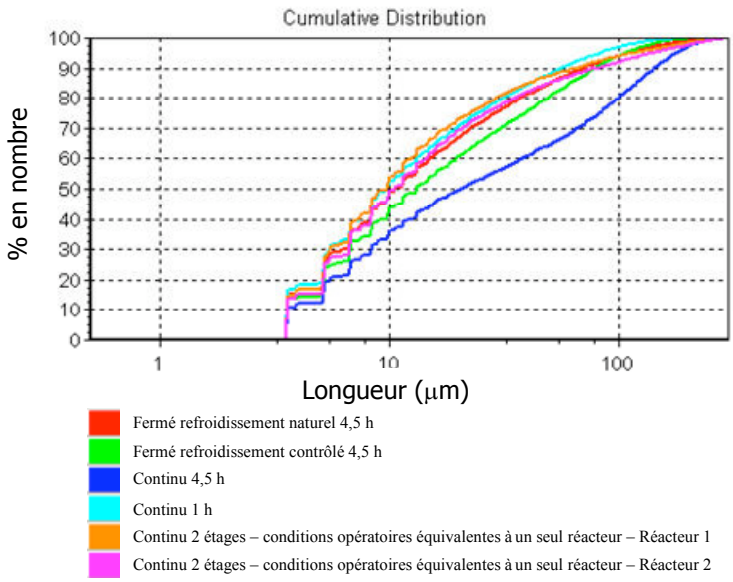


Figure 10 : comparaison des distributions de taille en nombre de la longueur des cristaux (obtenus pour deux réacteurs en cascade dans les conditions équivalentes à un réacteur continu)

La comparaison des distributions de taille en largeur en nombre (figure 11) mène à un classement similaire.

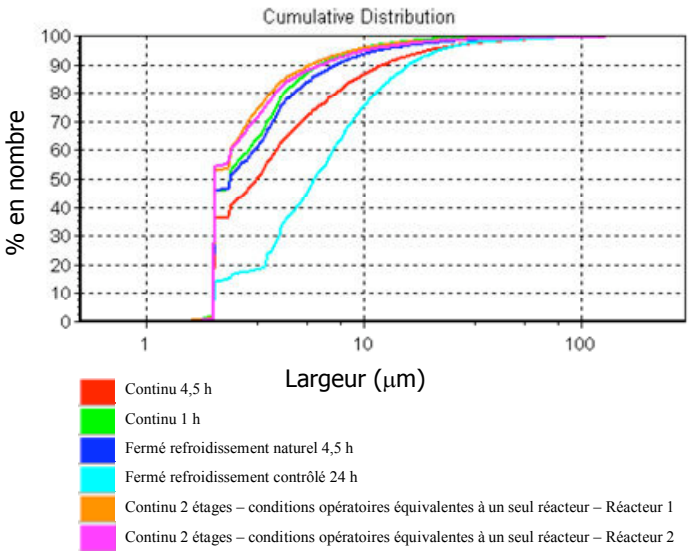


Figure 11 : comparaison des distributions de taille en nombre de la largeur des cristaux (obtenus pour deux réacteurs en cascade dans les conditions équivalentes à un réacteur continu)

Les cristaux obtenus en sortie des deux réacteurs en cascade ont des distributions quasiment identiques. Elles sont très proches de celles des cristaux obtenus en réacteur continu d'un temps de passage de 1 heure ou en réacteur fermé avec un refroidissement naturel de 4,5 heures. La largeur caractéristique d90 (6 µm) est inférieure à celle des cristaux obtenus en réacteur continu d'un temps de passage de 4,5 heures (10,5 µm) et en réacteur fermé avec refroidissement contrôlé de 24 heures (11 µm).

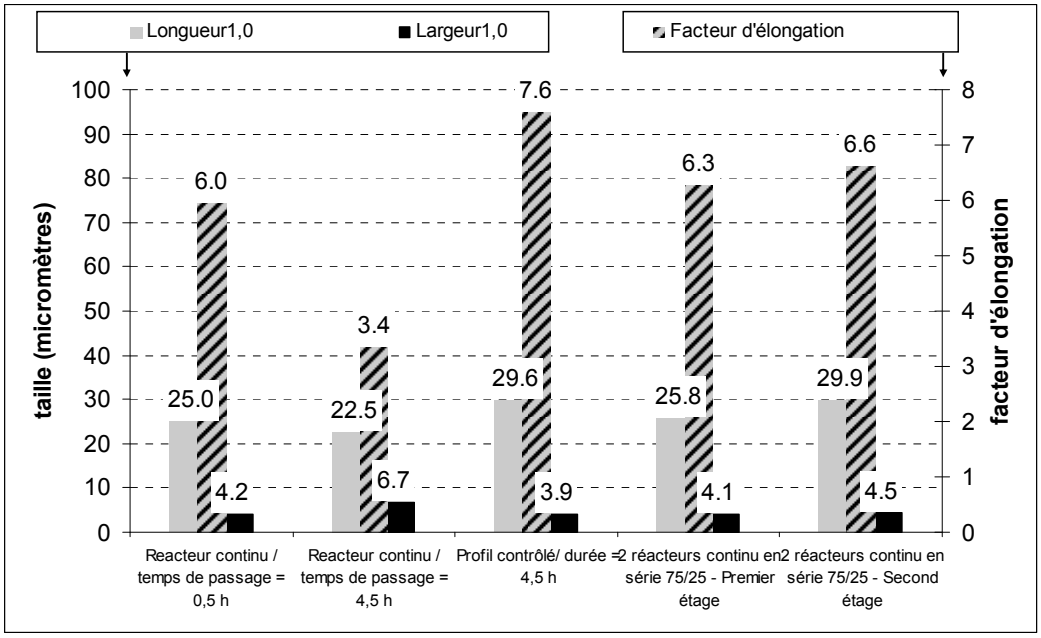


Figure 12 : comparaison du facteur d'élongation des cristaux obtenus sur deux réacteurs continus en série à ceux obtenus en un seul réacteur continu et en un réacteur fermé

Les distributions de taille en longueur et en largeur sont globalement représentées par le facteur d'élongation : ce facteur vaut 6,3 en sortie du premier réacteur, puis augmente à 6,6 suite au passage dans le second réacteur, ce qui est 100 % supérieur à la valeur atteinte pour un réacteur continu d'un temps de passage de 4,5 heures (figure 12). La cascade de deux réacteurs permet donc de favoriser la croissance des cristaux, préférentiellement dans le sens de la longueur, comme en réacteur fermé optimal (pour lequel la sursaturation est supposée faible).

Les conditions opératoires mises en œuvre sur les deux réacteurs en cascade ont donc conduit à des cristaux dont le facteur d'élongation est nettement augmenté par rapport à un

seul réacteur continu d'un temps de passage égal. Les mécanismes menant à des cristaux de petite taille (nucléation, brisure) sont défavorisés au profit de la croissance en longueur et en largeur.

La teneur en R-apentrile dans les cristaux en sortie du second réacteur reste cependant inférieure à la valeur cible (99%) : 0,3 % de S-apentrile y sont incorporés dans les cristaux. Une seconde configuration opératoire est testée en diminuant à 16 % la fraction de R-acétyl(L)valine injectée dans le second réacteur.

3.5. Diminution du débit de R-acétyl(L)valine injecté dans le second réacteur

Les conditions opératoires équivalentes testées précédemment repose sur le fractionnement du débit de R-acétyl(L)valine en deux flux : 86 % de la quantité totale de R-acétyl(L)valine est injectée dans le premier réacteur ; et les 14 % restants sont injectés dans le second réacteur (figure 13).

Des conditions opératoires semblables pour lesquelles la proportion de R-acétyl(L)valine ajoutée dans le second réacteur représente 14 % de la quantité totale à injecter sont déterminées (tableau 3).

Premier réacteur				
Solution d'apentrile racémique		Solution de R-acétylvaline		Volume (mL)
[APrac] (mol/kg de solvant)	Débit (mL/min)	[ACr] (mol/kg de solvant)	Débit (mL/min)	
5,65	0,65	2	1,15	250

Second réacteur				
Solution de R-acétylvaline		Volume (mL)		Durée entre 2 aspirations (min)
[ACr] (mol/kg de solvant)	Débit (mL/min)	niveau bas	niveau haut	
2	0,2	242	282	20

Tableau 3 : conditions opératoires équivalentes à un seul réacteur continu, avec un fractionnement de la R-acétyl(L)valine de 84/16 %

Une estimation des écarts entre les produits de concentration et les produits de solubilité du sel(+) et du sel(-) est faite selon le modèle simple de mélange (figure14) : ces écarts sont tous supérieurs à ceux estimés pour la configuration de fractionnement 75/25. La probabilité d'obtenir une teneur en S-apentrile plus élevée est donc plus grande.

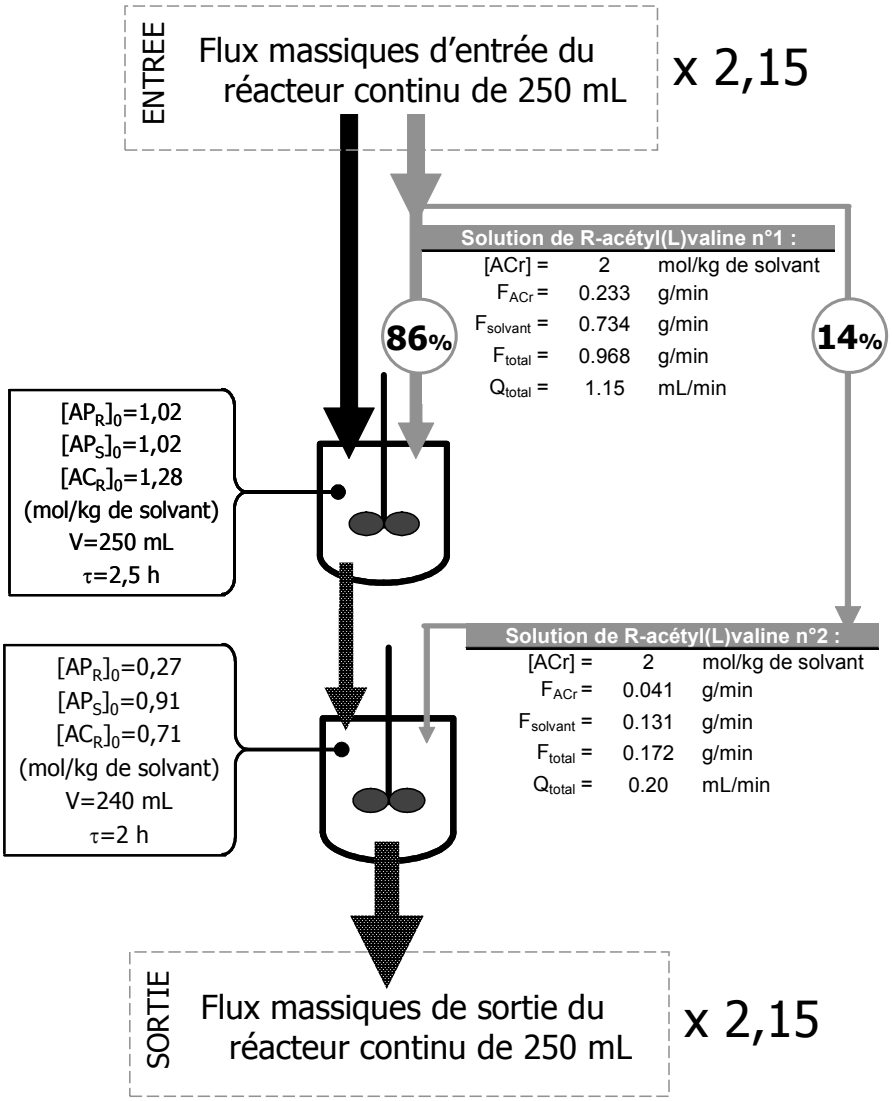


Figure 13 : détail des conditions opératoires avec un fractionnement 86/14 du flux de R-acétyl(L)valine sur deux réacteurs continus en cascade

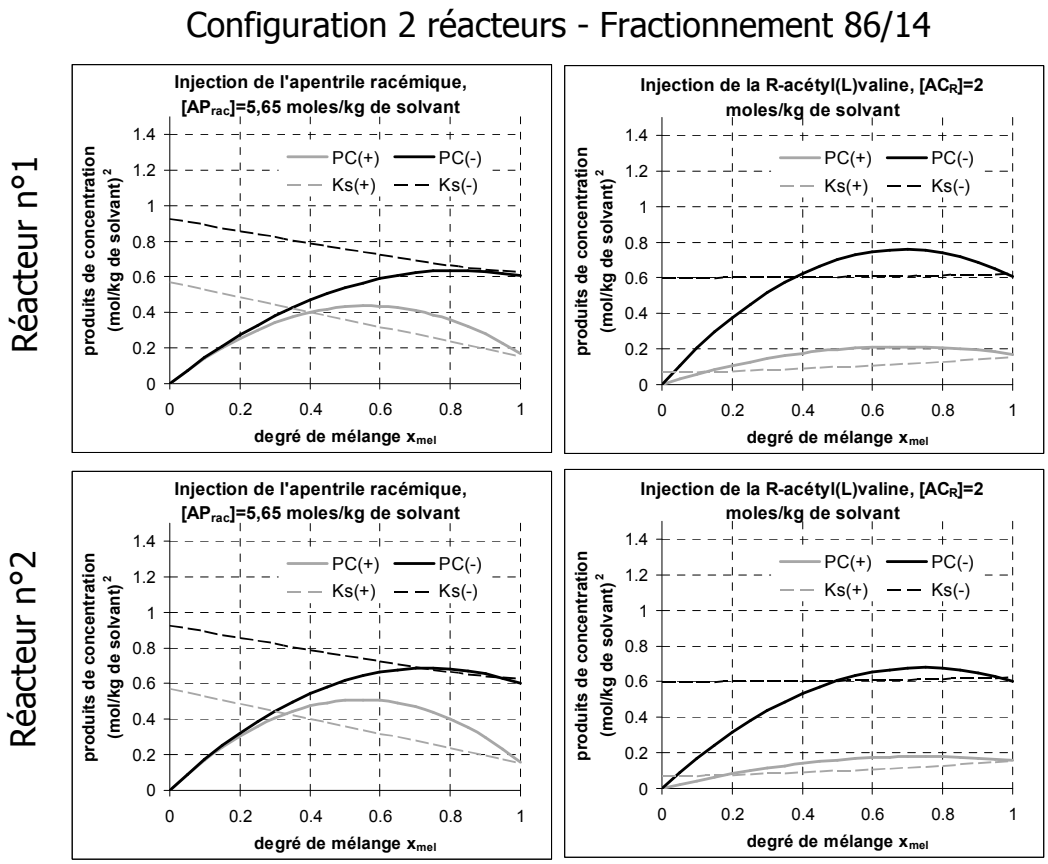
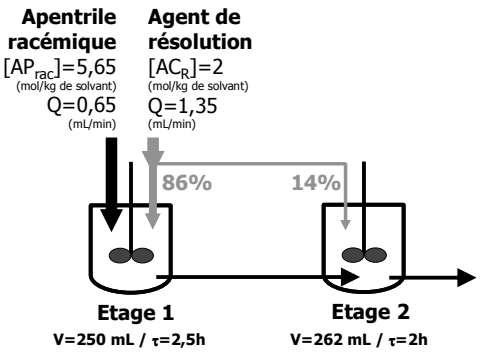


Figure 14 : estimation de l'effet du degré de mélange sur les produits de concentration en sel(+) et en sel(-)

Ces conditions opératoires sont testées de manière identique aux précédentes (paragraphe 3.3). Les résultats expérimentaux de ces conditions opératoires (tableau 4) sont satisfaisants : à la sortie du second réacteur, 71 % du R-apentrile est cristallisé dans un sel dont la teneur en R-apentrile est de 99 %. Or les estimations de produits de concentration selon le degré de mélange suggèrent que la teneur en R-apentrile aurait été inférieure à 99 % si le mélange des réactifs est limitant. Il peut donc être supposé que le mélange des réactifs n'est ici pas limitant, et que seules les cinétiques de cristallisation gouvernent la formation des cristaux.

Les distributions de taille en nombre des cristaux (figure 15 pour la longueur et figure 16 pour la largeur) obtenus dans le premier réacteur sont très proches de celle obtenu pour un seul réacteur continu avec un temps de passage de 4,5 heures. Or ce premier réacteur fonctionne avec un temps de passage de 2,5 heures, ce qui conduit, dans les conditions

opératoires d'un seul réacteur continu, à des distributions proches de celles d'un seul réacteur continu avec un temps de passage de 1 heure ou de celles d'un réacteur fermé conduit selon un refroidissement naturel. Les conditions opératoires de fractionnement du débit de R-acétyl(L)valine de 86/14 sont favorables à la croissance des cristaux dans le premier réacteur.



		Réacteur n°1	Réacteur n°2
		valeur expérimentale / valeur estimée	
Concentrations en phase liquide en sortie de réacteur (mol/kg de solvant)	**$[AP_R]_{MR}$**	0,28 / 0,31	0,27 / 0,24
	$[AP_S]_{MR}$	0,99 / 1,02	0,95 / 0,92
	$[AC_R]_{MR}$	0,57 / 0,55	0,7 / 0,66
Taux de conversion (% R-apentrile)		70 / 69.9	71 / 74
Pureté optique (% R-apentrile)		99 / 100	99 / 100

Tableau 4 : récapitulatif des performances expérimentales/estimées pour la configuration de deux réacteurs en cascade équivalente à un seul réacteur continu, avec un fractionnement de la R-acétyl(L)valine de 84/16 %

Après passage dans le second réacteur, les distributions de taille des cristaux redeviennent identiques à celles obtenues dans les conditions de cristallisation menant à des cristaux de petites tailles (réacteur continu seul avec temps de passage de 1 heure ; réacteur fermé avec profil de refroidissement naturel). Ces observations peuvent être expliquées par la brisure des cristaux induite par le cisaillement de l'agitation.

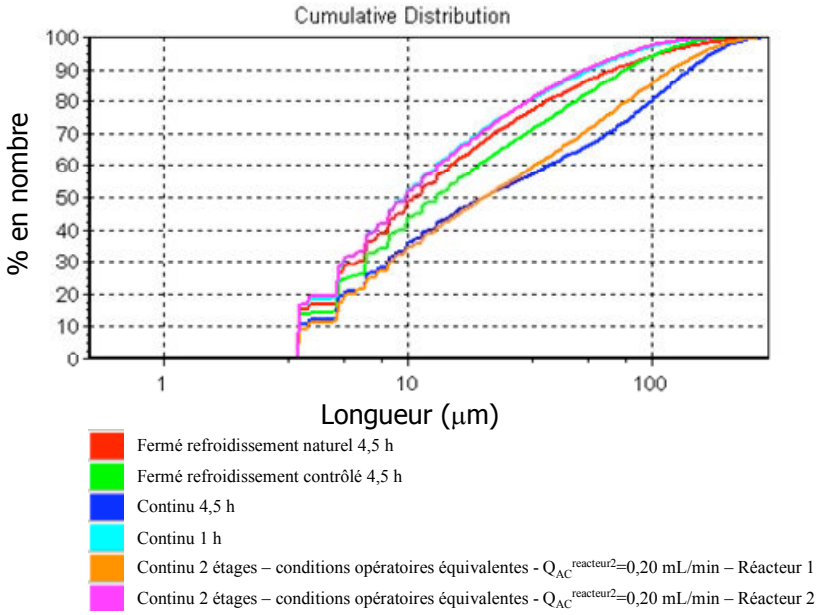


Figure 15 : comparaison des distributions de taille en nombre de la longueur des cristaux obtenus pour deux réacteurs en cascade dans les conditions équivalentes à un seul réacteur continu, avec un fractionnement de R-acétyl(L)valine de 86/14

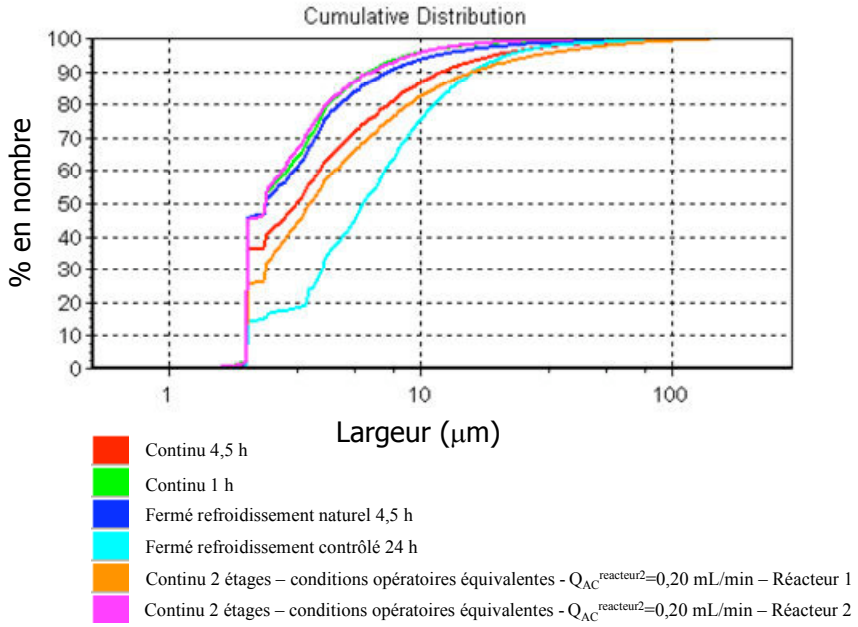


Figure 16 : comparaison des distributions de taille en nombre de la largeur des cristaux obtenus pour deux réacteurs en cascade dans les conditions équivalentes à un seul réacteur continu, avec un fractionnement de R-acétyl(L)valine de 86/14

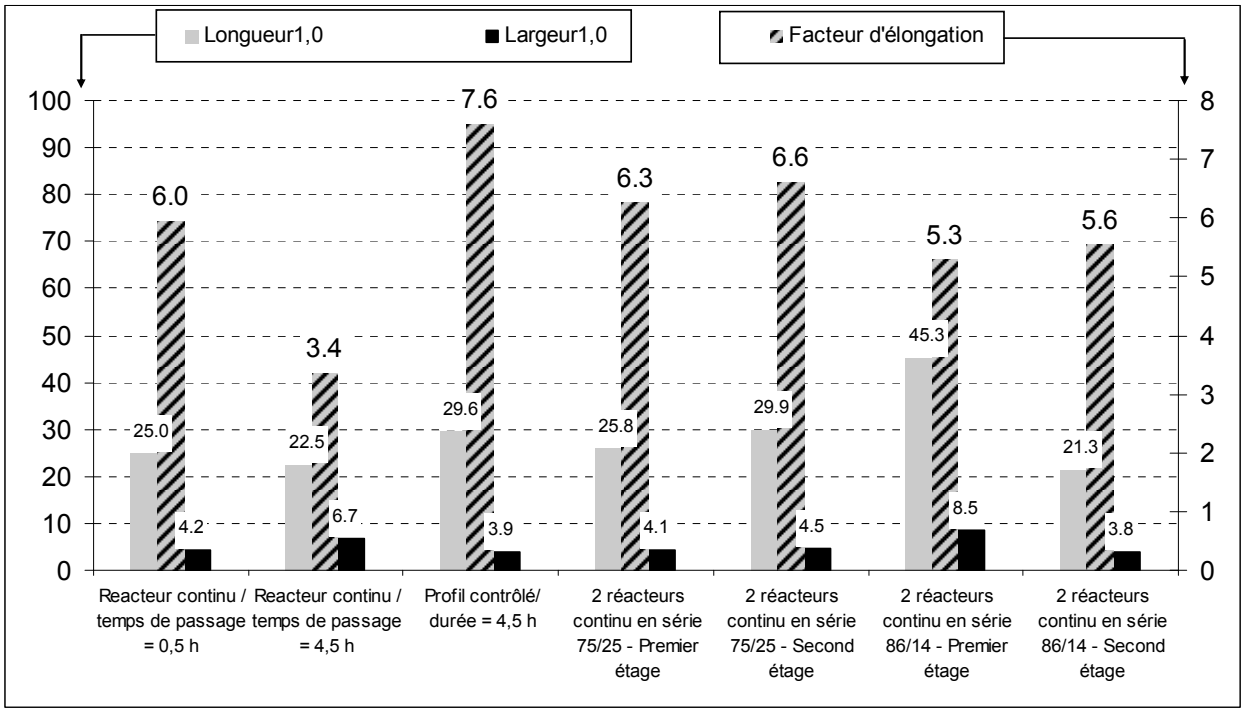


Figure 17 : comparaison du facteur d'élongation des cristaux obtenus sur deux réacteurs continus en série 86/14 à ceux obtenus en un seul réacteur continu et en un réacteur fermé

Les distributions de taille en longueur et en largeur déterminées précédemment fournissent un facteur d'élongation (figure 17) de 5,3 pour le premier réacteur et de 5,6 pour le second réacteur. Comme pour la configuration de fractionnement 75/25, le facteur d'élongation augmente suite au passage dans le second réacteur. Cependant, les conditions opératoires de fractionnement 86/14 mènent à une diminution du facteur d'élongation de 16 %.

Le premier réacteur de cette configuration de fractionnement 86/14 ne permet pas une croissance des cristaux aussi grande que celle autorisée dans la configuration 75/25. Or la quantité de R-acétyl(L)valine injectée dans le premier réacteur lui est supérieure, ce qui devrait engendrée une sursaturation supérieure. Cette sursaturation semble cependant induire plus de nucléation que de croissance.

Le second réacteur permet une faible augmentation du facteur d'élongation des cristaux (+5,6%), supérieure à l'augmentation constatée dans la configuration 72/25 (+4,7 %). Le flux de R-acétyl(L)valine injecté dans ce second réacteur permet une croissance

supplémentaire des cristaux plus importante. Simultanément, la teneur en R-apentrile dans les cristaux reste égale à 99 %.

La mise en œuvre de la cristallisation continue dans deux réacteurs en cascade selon des conditions opératoires équivalentes à un seul réacteur continu permet d'atteindre un meilleur taux de conversion et une meilleure pureté optique du sel cristallisé. La qualité des distributions de taille de la longueur et de la largeur reste cependant inférieure à celle obtenue dans le réacteur fermé optimal. Une autre configuration opératoire est sélectionnée en s'écartant des limites de concentration en réactifs imposées pour le domaine de validité du modèle des constantes de solubilité.

4. CONFIGURATION HORS LIMITES DE MODELE

4.1. Détermination des conditions opératoires

La configuration opératoire de deux réacteurs en cascade équivalente à un réacteur continu déterminée précédemment repose sur l'idée de trouver un procédé qui permet de traiter des flux de matière entrant égaux à ceux du réacteur continu transposé du réacteur fermé. Une autre approche est de sélectionner des conditions opératoires connues menant à une pureté optique satisfaisante pour le premier réacteur, puis de déterminer les conditions opératoires optimales du réacteur mis à la suite pour maximiser le taux de conversion. L'unique contrainte opératoire sera de respecter un temps de passage total de 4,5 heures.

Dans notre cas, des concentrations initiales en réactifs ($\{[AP_R]_0;[AP_S]_0;[AC_R]_0\}=\{0,91;0,91;0,91\}$ (mol/kg de solvant) et un temps de passage 2,5 heures permettent d'obtenir un sel(+) d'une pureté optique de 99 % avec un taux de conversion de 54 %. Ces conditions opératoires sont retenues pour le premier réacteur, d'un volume de 250 mL (figure 18).

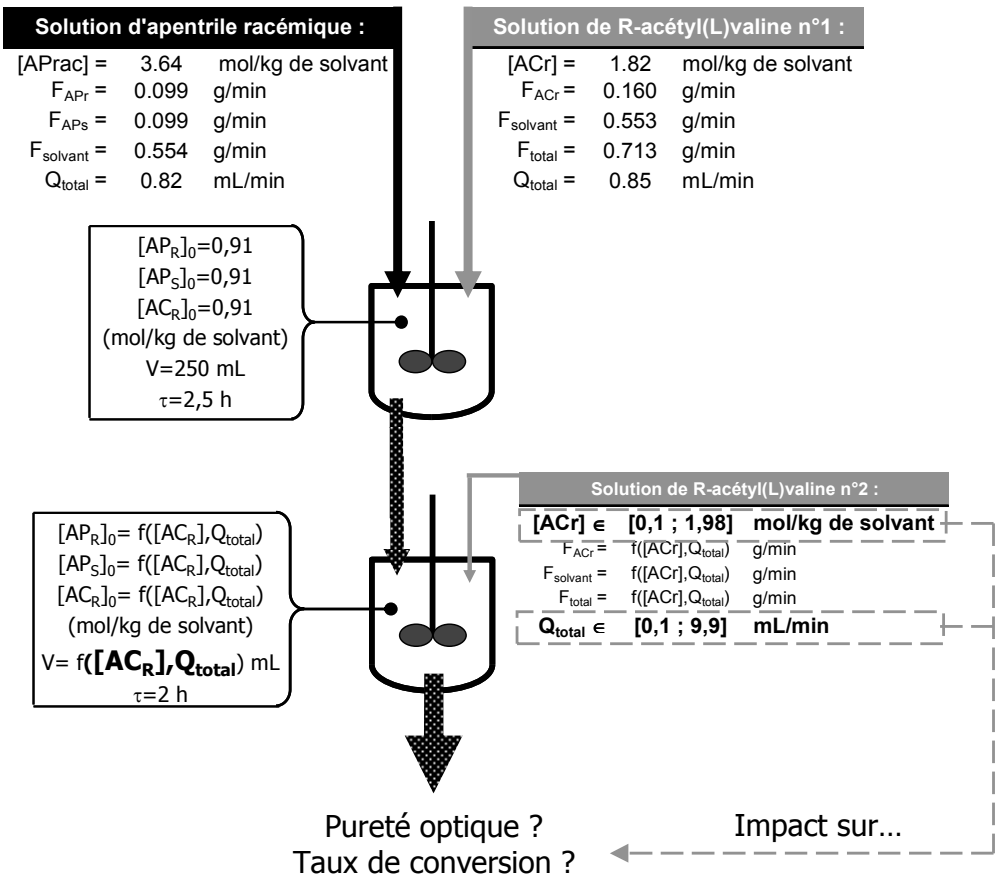


Figure 18 : Cascade de deux réacteurs continus, avec un premier réacteur de configuration connue, et les caractéristiques d'un second réacteur à optimiser en utilisant les données de solubilités

Les flux de matière de solide et de liquide à la sortie du premier réacteur sont calculés d'après les performances connues pour ce réacteur. La surverse de ce réacteur s'écoule dans un second réacteur : elle constitue un flux d'entrée imposé. Un deuxième flux de matière entre dans le second réacteur : une solution de R-acétyl(L)valine. La concentration et le débit d'injection de cette solution sont des paramètres qui peuvent être librement ajustés. Le volume du second réacteur sera alors choisi tel que le temps de passage dans ce réacteur soit égal à 2 heures. Ainsi le temps de passage total de 4,5 heures sera atteint.

En supposant que le temps de passage dans le second réacteur soit suffisant pour atteindre l'équilibre thermodynamique, les équilibres de solubilités des deux sels modélisés au chapitre 2 sont inclus dans un bilan matière effectué sur la cascade des deux réacteurs. Un modèle simple de la cascade des 2 réacteurs est ainsi obtenu. Il permet de déterminer la

pureté optique et le taux de conversion à la sortie du second réacteur en fonction de la concentration et du débit d'injection de la solution de R-acétyl(L)valine dans ce réacteur. Ce modèle est utilisé pour estimer les performances du procédé en faisant varier ces paramètres comme suit :

- Concentration en R-acétyl(L)valine : de 0,1 à 1,98 mol/kg de solvant
- Débit d'injection : de 0,1 mL/min à 9,9 mL/min

4.1.1. Estimation de l'effet de la concentration en R-acétyl(L)valine

Pour un débit de solution de R-acétyl(L)valine injectée dans le second réacteur, l'augmentation de la concentration en R-acétyl(L)valine conduit à une augmentation du taux de conversion du second réacteur et donc du taux de conversion global dès que la concentration dépasse une valeur minimale (figure 19).

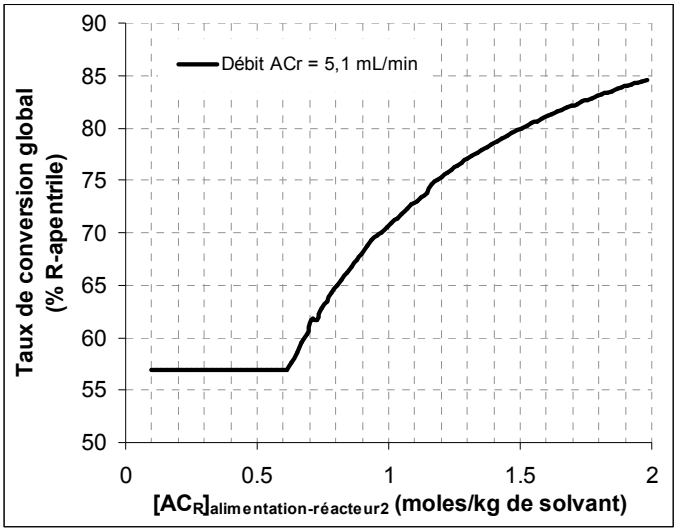


Figure 19 : évolution du taux de conversion en fonction de la concentration de la solution de R-acétyl(L)valine injectée dans le réacteur 2 à un débit de 5 mL/min

Par exemple, pour un débit de solution de R-acétyl(L)valine de 5 mL/min, la concentration en R-acétyl(L)valine doit être supérieure à 0,65 mol/kg de solvant pour que l'augmentation du taux de conversion global ait lieu. Pour des concentrations en R-acétyl(L)valine inférieures à 0,65 mol/kg de solvant, la dilution de la suspension entrant dans le second

réacteur par le flux de solution de R-acétyl(L)valine conduit à un produit de concentrations du sel(+) égal à sa constante de solubilité : la quantité de sel cristallisée reste donc identique à celle obtenue en sortie du premier réacteur. Au-delà de 0,65 mol/kg de solvant, l'excès de R-acétyl(L)valine dépasse la dilution de sorte que le sel(+) se trouve en état de cristalliser.

4.1.2. Estimation de l'effet du débit de la solution de R-acétyl(L)valine

De manière plus surprenante, pour une concentration en R-acétyl(L)valine donnée, l'augmentation du débit de la solution de R-acétyl(L)valine induit une rapide augmentation du taux de conversion suivie d'une lente diminution (figure 20). Ces variations du taux de conversion sont dues à la compétition entre les effets de deux paramètres : la concentration en S-apentrile et la concentration en R-acéty(L)valine dans le milieu réactionnel.

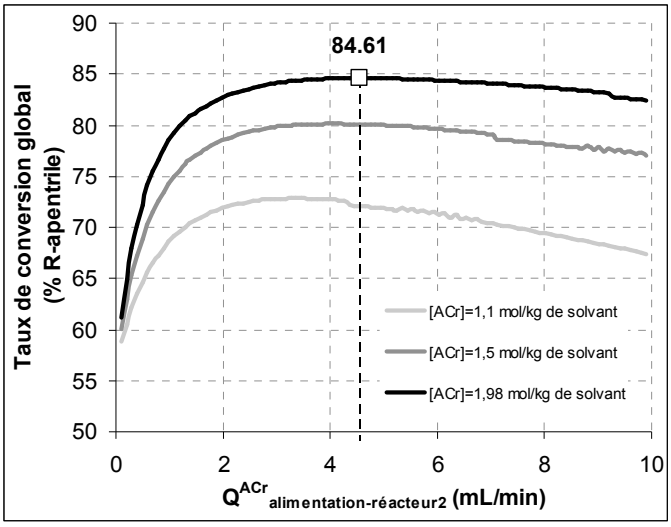


Figure 20 : évolution du taux de conversion en fonction du débit de solution de R-acétyl(L)valine injectée dans le réacteur 2

D'une part, il a en effet été observé que la diminution de la concentration en S-apentrile induit la diminution de la constante de solubilité du sel(+). Or en augmentant le débit de solution de R-acétyl(L)valine, la concentration en S-apentrile dans le milieu réactionnel décroît, ce qui contribue à diminuer la constante de solubilité du sel(+). De plus la concentration en R-acétyl(L)valine augmente et induit un effet de levier par l'intermédiaire

de la constante de solubilité. Ces deux effets conduisent, par extension, à la diminution de la concentration en R-apentrile dans la phase liquide. D'autre part, simultanément, la concentration en R-apentrile décroît en raison de la dilution induite par l'ajout de la solution de R-acétyl(L)valine. Les deux effets précédents sont donc en compétition avec cette dilution, qui tend à faire baisser le taux de conversion.

Pour la totalité des valeurs explorées, la pureté optique en sortie du second réacteur est évaluée à 100 % par le modèle des équilibres de solubilités des sels. Finalement, les conditions optimales retenues sont une solution de R-acétyl(L)valine à 1,82 mol/kg de solvant, injectée à un débit de 3,8 mL/min dans le second réacteur dont le volume réactionnel est maintenu à environ 656 mL. Ces conditions devraient permettre d'atteindre un taux de conversion en R-apentrile de 85 % et une pureté optique d'au moins 99 %.

4.1.3. Récapitulatif des conditions opératoires sélectionnées

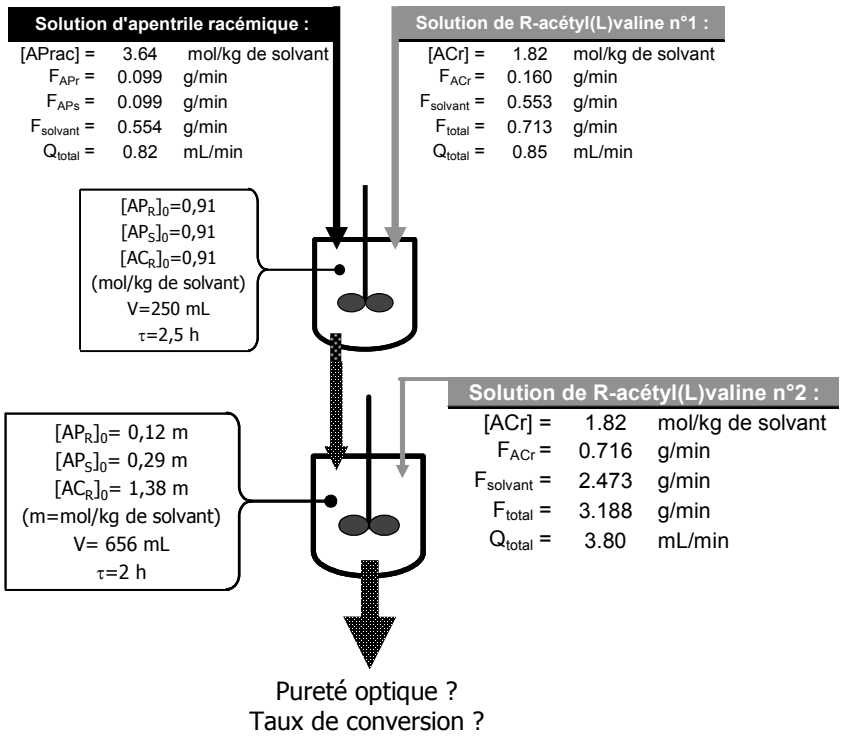


Figure 21 : détail des conditions opératoires à deux réacteurs continus en série dont le second fonctionne hors des limites du modèle des constantes de solubilité

4.2. Conduite de l'expérience

L'expérience est conduite selon les conditions opératoires résumées dans le tableau 5 sur le montage décrit au paragraphe 3.2 et selon le mode opératoire présenté au paragraphe 3.3.

Premier réacteur				
Solution d'apentrile racémique		Solution de R-acétylvaline		Volume (mL)
[APrac] (mol/kg de solvant)	Débit (mL/min)	[ACr] (mol/kg de solvant)	Débit (mL/min)	
3,64	0,82	1,82	0,85	250

Second réacteur				
Solution de R-acétylvaline		Volume (mL)		Durée entre 2 aspirations (min)
[ACr] (mol/kg de solvant)	Débit (mL/min)	niveau bas	niveau haut	
1,82	3,8	640	680	8,6

Tableau 5 : valeurs des paramètres opératoires pour la configuration extrapolée

4.3. Résultats expérimentaux

4.3.1. Taux de conversion et pureté optique

Bien que la pureté optique soit satisfaisante (99%), le taux de conversion global déterminé expérimentalement n'est que de 65 %, alors que l'estimation du taux de conversion s'élève à 85 %.

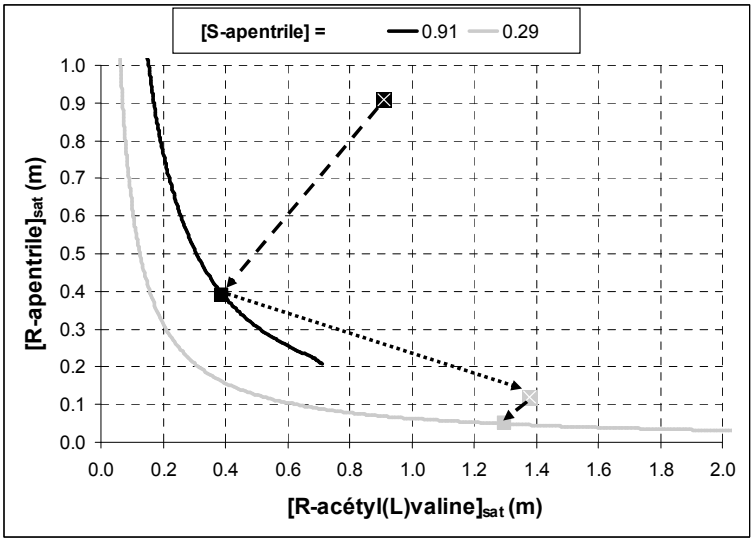
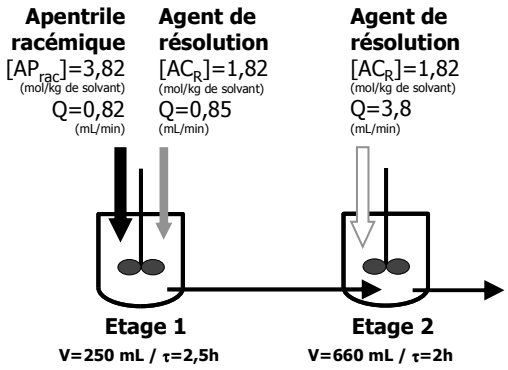


Figure 22 : représentation schématique du chemin de cristallisation pour la cascade de deux réacteurs continus



		Réacteur n°1	Réacteur n°2
		valeur expérimentale / valeur estimée	
Concentrations en phase liquide en sortie de réacteur (mol/kg de solvant)	**$[AP_R]_{MR}$**	0,4 / 0,39	0,1 / 0.05
	$[AP_S]_{MR}$	0,9 / 0,91	0,28 / 0,29
	$[AC_R]_{MR}$	0,39 / 0,39	1,47 / 1.3
Taux de conversion (% R-apentrile)		56,2 / 56,9	65 / 85
Pureté optique (% R-apentrile)		99 / 100	99 / 100

Tableau 6 : récapitulatif des performances expérimentales/estimées déterminées pour la configuration hors limite d'équivalence

Cet écart entre la valeur estimée et la valeur expérimentale peut être expliqué de deux manières. D'une part, comme pour la configuration de deux réacteurs en cascade équivalente à un seul réacteur continu, les concentrations en réactifs dans le second réacteur correspondent à une réaction menée sur un mélange non racémique, ce qui n'a jamais été exploré au cours de la détermination du modèle thermodynamique. Le modèle thermodynamique ne prend pas compte d'éventuels variations des constantes de solubilité des sel(+) et sel(-) dans un milieu fortement enrichi en l'un des énantiomères de l'apentrile. D'autre part, le temps de passage dans chacun des réacteurs est vraisemblablement trop faible pour permettre à la cristallisation d'atteindre l'état d'équilibre. En effet, les variations du taux de conversion en fonction du temps de passage observées pour un réacteur continu indiquent qu'au moins 3 heures à 4 heures sont nécessaires pour atteindre le taux de conversion maximal.

De plus, il est important de noter que dans cette configuration extrapolée, la quantité de R-acétyl(L)valine restante dans les eaux-mères à la sortie du second réacteur représente 98 % de la quantité ajoutée dans ce réacteur. Si le taux de conversion maximal avait été atteint, cette perte serait toujours élevée (environ 94%). Il est donc nécessaire de disposer d'un procédé de recyclage de l'agent de résolution à partir des eaux-mères de cristallisation.

4.3.2. Distributions de taille en nombre

Les distributions de taille en nombre des tailles caractéristiques des cristaux obtenus dans les deux réacteurs en cascade conduits selon les conditions opératoires hors limites d'équivalence sont présentées sur les figures 23 (pour la longueur) et 24 (pour la largeur).

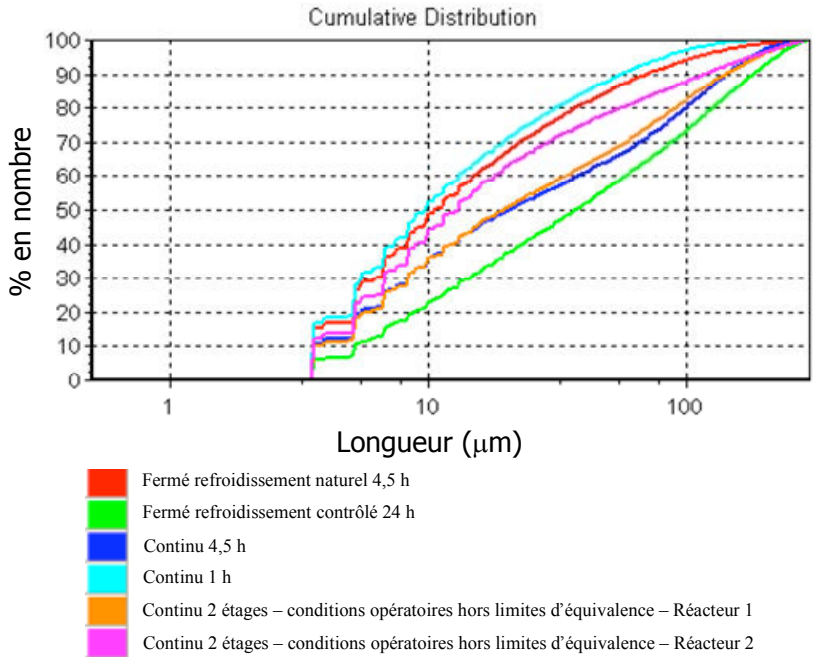


Figure 23 : comparaison des distributions de taille en nombre de la longueur des cristaux obtenus par deux réacteurs en cascade dans les conditions hors limites d'équivalence

Les distributions de taille en nombre de la longueur et de la largeur obtenues sur le premier réacteur sont identiques à celles obtenues sur un seul réacteur continu pour un temps de passage de 2,5 heures et une solution de R-acétyl(L)valine injectée à 1,82 m : les conditions opératoires étant les mêmes, ce résultat ne fait que refléter la répétabilité des expériences. Les distributions de taille en nombre en sortie du second réacteur semblent quasiment égales à celles obtenues dans les conditions opératoires à deux réacteurs en cascade équivalentes testées précédemment. Cependant, les facteurs d'élongation révèlent une amélioration notable de la qualité des cristaux obtenus (figure 25).

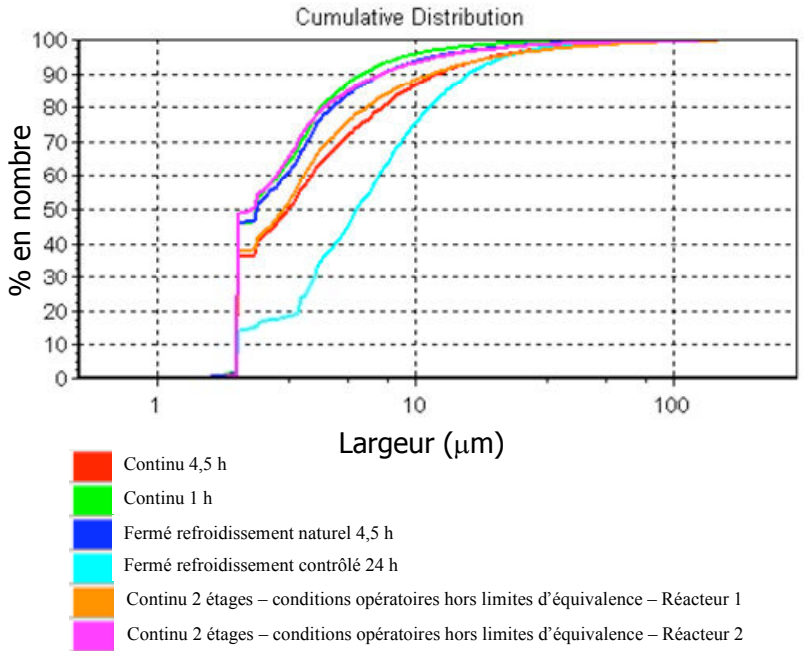


Figure 24 : comparaison des distributions de taille en nombre de la largeur des cristaux obtenus par deux réacteurs en cascade dans les conditions hors limites d'équivalence

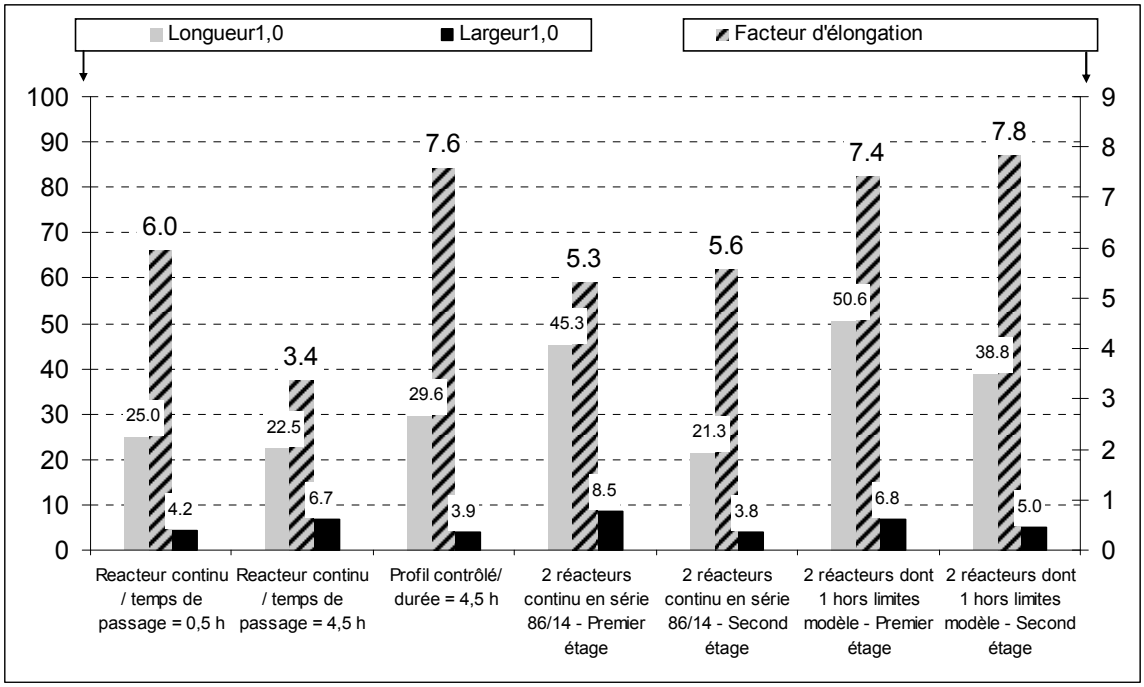


Figure 25 : comparaison du facteur d'élongation des cristaux obtenus sur deux réacteurs continus en série dont un hors limites de modèle à ceux obtenus en un seul réacteur continu et en un réacteur fermé

Le facteur d'élongation des cristaux en sortie du premier réacteur est presque égal à celui atteint par les cristaux en réacteur fermé selon un profil de refroidissement contrôlé d'une durée de 4,5 heures : comme dans ce réacteur fermé, les cinétiques de croissance en longueur et en largeur sont favorisées. Au cours de leur passage dans le second réacteur, les cristaux voient leur facteur d'élongation augmenter. La brisure des cristaux n'est ainsi pas suffisamment importante pour réduire le facteur d'élongation. Cette augmentation est cependant faible (+10%) : la sursaturation engendrée par l'addition du second flux de R-acétyl(L)valine ne permet qu'une faible croissance supplémentaire des cristaux.

Au final, la configuration hors limites de modèle testée présente l'avantage majeur de conduire à des cristaux d'une qualité (en termes de pureté et de distributions de tailles) semblable à celle atteinte en réacteur fermé optimal. Des ajustements sont toutefois nécessaires pour que cette cascade soit considérée comme optimale :

- Le temps de passage dans chaque réacteur doit être augmenté pour atteindre le taux de conversion maximal permis par les équilibres de solubilité.

- La concentration et le débit de la solution de R-acétyl(L)valine pourront aussi être réduits afin de limiter les pertes en agent de résolution dans les eaux-mères.

Il est important de noter que cette configuration est pertinente si le coût de l'agent de résolution est faible par rapport à la valeur de l'énantiomère à isoler.

5. CONCLUSION

La résolution du R-apentrile à partir d'un mélange racémique par cristallisation du sel diastéréoisomère formé avec la R-acétyl(L)valine a été transposée d'un mode opératoire en réacteur fermé à un mode opératoire en réacteur continu. Cependant la transposition des concentrations opératoires optimales du réacteur fermé à 25°C vers le réacteur continu ne fournit pas immédiatement des résultats aussi satisfaisants que le procédé en réacteur fermé. Bien que le taux de conversion atteigne des valeurs identiques pour un temps de passage égal à la durée d'une cristallisation en réacteur fermé, la pureté optique n'atteint 99

% que lorsque le temps de passage est augmenté ou lorsque la concentration en agent de résolution est réduite (ce qui réduit aussi le taux de conversion en R-apentrile). Le réacteur continu s'avère donc moins productif que le réacteur fermé. De plus, les cristaux obtenus présente un faible facteur d'élongation (3,4), ce qui est corrélée à une mauvaise filtrabilité de la suspension de cristaux.

Le réacteur continu est alors remplacé par une cascade de deux réacteurs. En conservant le temps de passage global ainsi que les flux globaux entrant de matière, le flux d'agent de résolution est fractionné entre les deux réacteurs. Les concentrations en réactifs en sont ainsi modifiées de telle façon qu'elles conduisent à l'obtention de cristaux d'une pureté optique satisfaisante (99 %), avec un taux de conversion acceptable (69 %). Mais les longueurs et les largeurs moyennes en nombre sont alors du même ordre de grandeur que celles obtenus dans des conditions peu favorables à la croissance des cristaux. Ces cristaux présentent aussi une modification importante de leur facteur d'élongation : l'élongation des cristaux est équivalente à celle obtenue en réacteur fermé selon un profil naturel. Au final, la filtrabilité des cristaux obtenus selon cette cascade de deux réacteurs devrait être meilleure que celle des cristaux préparés dans un seul réacteur continu, mais elle reste inférieure à celle atteinte en réacteur fermé optimal.

D'après les données de solubilité expérimentales, la constante de solubilité du sel(+) décroît lorsque la concentration en S-apentrile dans la phase liquide diminue. Une telle diminution peut être réalisée par une dilution d'un milieu réactionnel par une solution contenant une concentration approprié de R-acétyl(L)valine. La concentration est ajustée afin de garantir la saturation en sel(+). Si le temps de passage est suffisant pour que les cinétiques de cristallisation mènent à l'équilibre de solubilité du sel(+), le milieu réactionnel atteindra ainsi une concentration plus faible en R-apentrile. Le taux de conversion en R-apentrile pourrait ainsi être augmentée jusqu'à 85 %. Selon le raisonnement précédent, une expérience est réalisée : la suspension sortant d'un premier réacteur continu fonctionnant dans des conditions favorables à l'obtention de cristaux de qualité est envoyée dans un second réacteur. Ce second réacteur est aussi alimentée par une solution de R-acétyl(L)valine à un débit élevé, afin de diluer le milieu réactionnel. La pureté optique est ben de 99 %. Le taux de conversion expérimental est décevant : il vaut 65%, alors que

l'estimation était de 85 %. Cette cascade de réacteurs permet toutefois d'augmenter la taille des cristaux et d'augmenter leur facteur d'élongation. Les cristaux présentent alors un facteur d'élongation égal à celui des cristaux obtenus en réacteur fermé selon un profil de refroidissement contrôlé : la mise en œuvre de cette cascade permet un agrandissement des cristaux simultanément selon leur longueur et leur largeur, préférentiellement selon la longueur. La filtrabilité d'une suspension de ces cristaux devrait être aussi bonne que celle obtenue en réacteur fermé optimal. Les bénéfices de la dilution du milieu réactionnel par un flux d'agent de résolution sont donc double : pureté et distributions de taille sont améliorées. Le temps de passage doit être augmenté pour espérer atteindre le taux de conversion maximal de 85 %.

La mise en œuvre d'une cascade de réacteurs continus avec une répartition adéquate des flux de matières sur chacun des réacteurs devrait donc permettre d'atteindre des performances équivalentes au réacteur fermé optimal. Le développement de telles cascades peut être envisagé en se basant sur deux observations expérimentales majeures.

La première est que le facteur d'élongation des cristaux obtenus en réacteur continu diminue lorsque le temps de passage augmente. La somme des temps de passage dans les réacteurs de la cascade devra donc être inférieure ou égal à 4,5 heures.

La second est que si la concentration en apentrile racémique est élevée, la concentration en agent de résolution peut être avantageusement réduite afin de permettre la cristallisation d'un sel(+) pur et d'augmenter la longueur et le facteur d'élongation des cristaux, pour un temps de passage acceptable (entre 2,5 et 4,5 heures). De cette observation, il est déduit que l'écart entre les concentrations en R-apentrile et en R-acétyl(L)valine en solution et leurs valeurs d'équilibre doit être faible. Ainsi chaque étage de cristallisation doit fonctionner avec une légère sursaturation. Ceci pourra être accompli en ajustant simultanément deux paramètres pour chaque réacteur : la concentration en R-acétyl(L)valine et la température de fonctionnement (figure 25).

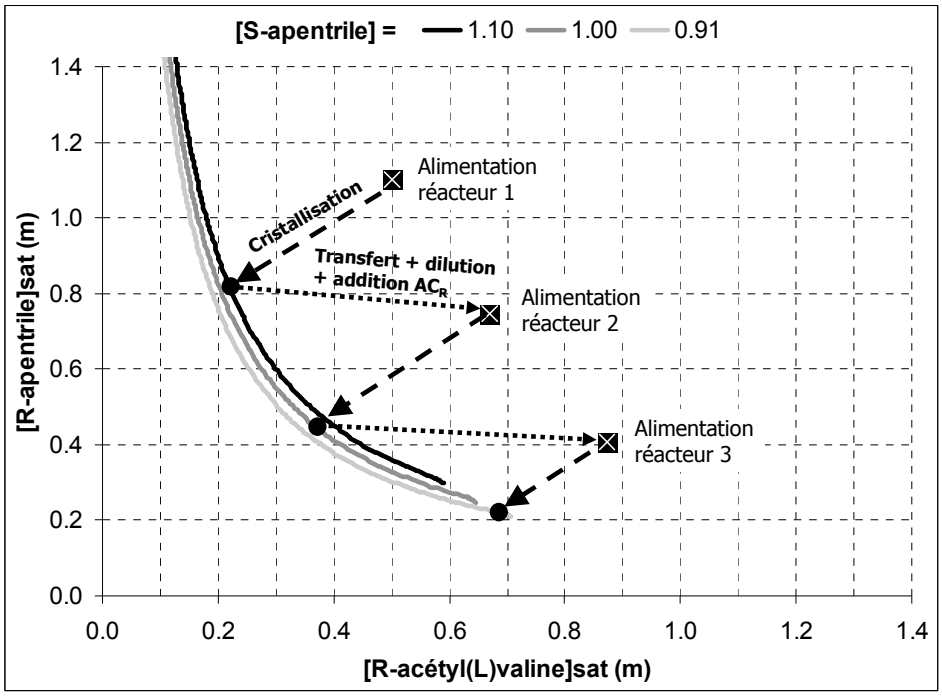


Figure 26 : illustration du principe de calcul des étages de la cascade de réacteurs continus

Un premier réacteur fonctionnerait à 55°C et le second à 25°C. Ainsi l'écart entre la température de saturation en sel(+) (dans les conditions d'injection des solutions réactives supposées mélangées) et la température du réacteur devrait permettre de réduire la force motrice de cristallisation. Cela devrait contribuer à réduire la pollution du sel(+) par le S-apentrile, et avoir un effet favorable sur le facteur d'élongation des cristaux.

Liste des tableaux

Tableau 1 : valeurs des paramètres opératoires pour la configuration intrapolée 182
Tableau 2 : récapitulatif des performances expérimentales/estimées pour la configuration de deux réacteurs en série équivalente à un réacteur continu.....184
Tableau 3 : conditions opératoires équivalentes à un seul réacteur continu, avec un fractionnement de la R-acétyl(L)valine de 84/16 %.....188
Tableau 4 : récapitulatif des performances expérimentales/estimées pour la configuration de deux réacteurs en cascade équivalente à un seul réacteur continu, avec un fractionnement de la R-acétyl(L)valine de 84/16 %.....191
Tableau 5 : valeurs des paramètres opératoires pour la configuration extrapolée.....199
Tableau 6 : récapitulatif des performances expérimentales/estimées déterminées pour la configuration hors limite d'équivalence 200

Liste des figures

Figure 1 : Points représentatifs du fonctionnement d'un seul réacteur continu.....171
Figure 2 : illustration des conditions opératoires sur une cascade de 3 réacteurs continus 172
Figure 3 : schéma de principe du fractionnement du flux de R-acétyl(L)valine 173
Figure 4 : flux de matière entrant et sortant du réacteur continu (données calculées d'après les résultats expérimentaux de pureté optique et de taux de conversion).....175
Figure 5 : cascade de 2 réacteurs continus avec un fractionnement 75/25 du flux de R-acétyl(L)valine, et un bilan global entrée-sortie inchangé par rapport au réacteur continu 176
Figure 6 : cascade de 2 réacteurs avec entrées ajustées pour atteindre un temps de passage total de 4,5 heures, avec un fractionnement 75/25 du flux de R-acétyl(L)valine.....178
Figure 7 : estimation des produits de concentration et produits de solubilité en sel(+) et en sel(-) au niveau des points d'injection des solutions de réactif 179
Figure 8 : schéma du montage expérimental avec 2 réacteurs en série 180
Figure 9 : photographie du montage expérimental avec 2 réacteurs en série 180
Figure 10 : comparaison des distributions de taille en nombre de la longueur des cristaux (obtenus pour deux réacteurs en cascade dans les conditions équivalentes à un réacteur continu) 186
Figure 11 : comparaison des distributions de taille en nombre de la largeur des cristaux (obtenus pour deux réacteurs en cascade dans les conditions équivalentes à un réacteur continu) 186
Figure 12 : comparaison du facteur d'élongation des cristaux obtenus sur deux réacteurs continus en série à ceux obtenus en un seul réacteur continu et en un réacteur fermé 187
Figure 13 : détail des conditions opératoires avec un fractionnement 86/14 du flux de R-acétyl(L)valine sur deux réacteurs continus en cascade 189
Figure 14 : estimation de l'effet du degré de mélange sur les produits de concentration en sel(+) et en sel(-) 190
Figure 15 : comparaison des distributions de taille en nombre de la longueur des cristaux obtenus pour deux réacteurs en cascade dans les conditions équivalentes à un seul réacteur continu, avec un fractionnement de R-acétyl(L)valine de 86/14 192

Figure 16 : comparaison des distributions de taille en nombre de la largeur des cristaux obtenus pour deux réacteurs en cascade dans les conditions équivalentes à un seul réacteur continu, avec un fractionnement de R-acétyl(L)valine de 86/14 192
Figure 17 : comparaison du facteur d'élongation des cristaux obtenus sur deux réacteurs continus en série 86/14 à ceux obtenus en un seul réacteur continu et en un réacteur fermé 193
Figure 18 : Cascade de deux réacteurs continus, avec un premier réacteur de configuration connue, et les caractéristiques d'un second réacteur à optimiser en utilisant les données de solubilités 195
Figure 19 : évolution du taux de conversion en fonction de la concentration de la solution de R-acétyl(L)valine injectée dans le réacteur 2 à un débit de 5 mL/min 196
Figure 20 : évolution du taux de conversion en fonction du débit de solution de R-acétyl(L)valine injectée dans le réacteur 2 197
Figure 21 : détail des conditions opératoires à deux réacteurs continus en série dont le second fonctionne hors des limites du modèle des constantes de solubilité..... 198
Figure 22 : représentation schématique du chemin de cristallisation pour la cascade de deux réacteurs continus 200
Figure 23 : comparaison des distributions de taille en nombre de la longueur des cristaux obtenus par deux réacteurs en cascade dans les conditions hors limites d'équivalence 202
Figure 24 : comparaison des distributions de taille en nombre de la largeur des cristaux obtenus par deux réacteurs en cascade dans les conditions hors limites d'équivalence 203
Figure 25 : comparaison du facteur d'élongation des cristaux obtenus sur deux réacteurs continus en série dont un hors limites de modèle à ceux obtenus en un seul réacteur continu et en un réacteur fermé..... 203
Figure 26 : illustration du principe de calcul des étages de la cascade de réacteurs continus 207

CONCLUSION

Les mesures de solubilité du sel formé par le R-apentrile (énantiomère cible) et la R-acétyl(L)valine (agent de résolution), appelé sel(+), et du sel formé par le S-apentrile (contre énantiomère) et la R-acétyl(L)valine, appelé sel(-), ont été faites au cours de cristallisation par refroidissement en réacteur fermé. Menées à partir de teneurs initiales en agent de résolution comprises entre 1 et 2 équivalents, ces expériences ont permis de mettre en évidence une influence de la concentration en contre énantiomère sur la solubilité du sel de l'énantiomère cible : la constante de solubilité du sel(+) est une fonction linéaire de la concentration en contre énantiomère. La solubilité du sel(-) varie de manière semblable en fonction de la concentration en énantiomère cible. Les constantes de solubilité du sel(+) et du sel(-) ont finalement été modélisées : dans un domaine de concentrations en R-acétyl(L)valine et en apentrile racémique défini, l'équilibre thermodynamique stable peut ainsi être estimé pour une température donnée (comprise entre 0°C et 70°C).

Les données de solubilité du sel(+) et du sel(-) modélisées sont ensuite utilisées pour déterminer la concentration initiale en R-acétyl(L)valine nécessaire pour atteindre le taux de conversion maximal du R-apentrile en sel(+) à une température donnée sans que le sel(-) ne cristallise. La mise en œuvre de telles concentrations optimales pour des températures finales de cristallisation de 5°C, 25°C et 45°C montre que le taux de conversion peut ainsi être maintenu à une valeur minimale de 69 %. En raison de la baisse de viscosité de la phase liquide et d'une diminution de la résistance spécifique des cristaux, les durées de filtration de la suspension sont notablement réduites, d'un facteur 2 (25°C) jusqu'à un facteur 3 (45°C) par rapport à celles obtenues à 5°C. Une baisse supplémentaire est possible en appliquant un profil de température dit « contrôlé » au cours du refroidissement : d'allure concave, ce profil, calculé à partir d'un bilan de population et des données de solubilité du sel(+), permet de réduire encore le temps de filtration de 33 % pour une cristallisation arrêtée à 25°C. Des analyses granulométriques en voie liquide permettent de calculer le facteur d'élongation des cristaux : une corrélation immédiate entre ce facteur et

la résistance spécifique des cristaux est observée. Plus le facteur d'élongation et la longueur sont grands, plus la résistance spécifique est faible, plus la durée filtration est courte.

Les concentrations en réactifs optimales pour la cristallisation en réacteur fermé à 25°C sont ensuite transposées à mode de fonctionnement continu. Une solution réactive, contenant le mélange racémique d'apentrile et l'agent de résolution, maintenue à 70°C, est injectée dans un réacteur ouvert agité et thermostaté à 25°C. Le sel cristallisé est d'une teneur en R-apentrile de 93,4 %, ce qui est inférieur à celle atteinte en réacteur fermé (99 %). Afin de réduire la consommation énergétique du procédé de cristallisation, les réactifs sont dissous à température ambiante dans des solutions séparées injectées dans le réacteur ouvert par deux lignes distinctes. Dans cette configuration, la teneur en R-apentrile dans les cristaux est de 97,6 %. La meilleure position des points d'injection des solutions de réactifs (en bout de pales de l'étage d'agitation inférieur) est retenue. Les variations de la pureté et du taux de conversion en fonction du temps de passage sont alors déterminées : il est estimé qu'un temps de passage d'au moins 10 heures est nécessaire pour atteindre la teneur cible de 99%. La concentration en R-acétyl(L)valine est alors diminuée de 1,34 à 0,91 mol/kg de solvant : un temps de passage de 2,5 heures seulement permet d'atteindre la teneur cible. La taille moyenne et le facteur d'élongation des cristaux sont alors très proches des valeurs atteintes en réacteur fermé selon un profil contrôlé de 24 heures. De plus la productivité horaire (grammes de sel(+) pur par heure par litre de réacteur) est 25 % supérieure à celle obtenue en réacteur fermé optimal. Toutefois, le taux de conversion est 20 % inférieur à celui obtenu en réacteur fermé optimal, ce qui correspond aussi à une perte en agent de résolution supérieure.

Afin d'atteindre un taux de conversion élevé et d'obtenir des cristaux de qualité en continu simultanément, une cascade de réacteurs continus est considérée. Cette configuration permet de réduire les sursaturations locales au niveau des points d'injections des réactifs. Notamment, le flux de R-acétyl(L)valine est séparé en deux : environ 86 % du flux est injecté dans un premier réacteur, aussi alimenté avec 100 % du flux d'apentrile racémique. Les 14 % restant du flux de R-acétyl(L)valine sont injectés dans un second réacteur, alimenté par la suspension sortant du premier réacteur. En sortie de cette cascade de deux réacteurs d'un temps de passage total de 4,5 heures, un taux de conversion de 71 % et une

pureté de 99 % sont atteints, ce qui correspond aux performances du réacteur fermé. Les cristaux sont cependant aussi petits que ceux obtenus dans un seul réacteur continu. Leur facteur d'élongation est augmenté (5,6), mais reste inférieur à celui atteint en réacteur fermé optimal (7,6). Une filtrabilité moyenne est donc attendue. Finalement, une dernière configuration de deux réacteurs en cascade est testée : le premier réacteur fonctionne selon des conditions connues donnant un sel(+) pur, mais un taux de conversion faible. Un débit élevé d'une solution d'agent de résolution permet de diluer la phase liquide dans le second réacteur afin d'induire une diminution de la constante de solubilité du sel(+). Le temps de passage ne permet cependant pas d'atteindre le nouveau taux de conversion maximal estimé (85%). Des valeurs supérieures à 4,5 heures devront être testées. La taille et le facteur d'élongation des cristaux obtenus sont cependant améliorés par rapport à toutes les autres configurations testées : la filtrabilité des cristaux pourrait être équivalente à celle atteinte en réacteur continu pour une concentration réduite en R-acétyl(L)valine.

Finalement, des cascades de plus de deux réacteurs devront être réalisées expérimentalement afin de pouvoir efficacement réduire la force motrice de la cristallisation sur chaque réacteur. Cette réduction pourra être accomplie en ajustant chaque réacteur à une température différente du précédent réacteur, et en injectant une quantité contrôlée d'agent de résolution (sous forme d'une solution plus ou moins diluée). L'écart entre les concentrations en réactifs en phase liquide et les concentrations à saturation pourra ainsi être ajusté afin de permettre la cristallisation de cristaux de bonne qualité.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

AMARO-GONZALEZ, D., BISCANS, B. *Spherical agglomeration during crystallization of an active pharmaceutical ingredient*, 2002, vol. 128, p.188-194, Powder Technology

AMANULLAH, M., MAZOTTI, M. *Optimization of a hybrid chromatography-crystallization process for the separation of Tröger's base enantiomers*. 2006, vol. 1107, p. 36-45. Journal of Chromatography A

BLACK, S. N. DAVEY, R. J. and HALCROW, M. *The kinetics of crystal growth in the presence of tailor-made additives*. Journal of Crystal Growth, Volume 79, Issues 1-3, Part 2, 2 December 1986, Pages 765-774

BAUER, M. Cristallisation et polymorphisme : Description du phénomène. Techniques de l'ingénieur, vol. J 2 788

BENET, N., MUHR, H., PLASARI, E., ROUSSEAUX, J.M. *New technologies for the precipitation of solid particles with controlled properties*. Vol. 128, issues 2-3, p.93-98, Powder Technology, 2002

BONTEMPS, A., GARRIGUE, A., GOUBIER, C., HUETZ, J., MARVILLET, C., MERCIER, P., Vidil, R. *Echangeurs de chaleur. Dimensionnement thermique.* Techniques de l'ingénieur, vol. B 2 342

BORGHESE, A.; LIBERT, V.; ZHANG, T.; ALT, C. A.. *Efficient Fast Screening Methodology for Optical Resolution Agents: Solvent Effects Are Used To Affect the Efficiency of the Resolution Process*. 2004; 8(3); p.532-534, Org. Process Res. Dev.; (Technical Note)

BREVET EP1689703A1

CASALOT et DURUPHTY. Chimie inorganique : 2ème cycle, cours. Hachette Education, 2000

CAREY, J.S., LAFFAN, D., THOMSON, C., WILLIAMS, M.T. Analysis of the reactions used for the preparation of drug candidate molecules, 2006, vol. 4, p.2337-2347, Organic & Biomolecular Chemistry

CLAASSEN, J.O., SANDENBERGH, R.F. *Influence of mixing on the quality of iron precipitates in zinc-rich solutions*. Vol. 87, Issues 3-4, p.112-123, Hydrometallurgy, 2007

COURVOISIER, L., MIGNOT, L., PETIT, M. N., COQUEREL, G. *Combined effects of polymorphism and process on preferential crystallization : example with (+-)-5(4'-methylphenyl)-5-methyldantoin*, 2003, vol. 7, p. 1007-1016. Organic Process Research and Development

DANDEU, A., HUMBERT, B., CARTERET, C., MUHR, H., PLASARI, E., BOSSOUTROT, J-M. *Raman Spectroscopy - A Powerful Tool for the Quantitative Determination of the Composition of Polymorph Mixtures: Application to CaCO3 Polymorph Mixtures.* Volume 29, Issue 2, 2006, p.221-225. Chemical Engineering & Technology

DAVID, R. *General rules for the prediction of the intensity of micromixing effects on precipitations*. 2001, vol. 121, p. 2-8, Powder Technology

DOKI, N., KUBOTA, N., SATO, A., YOKOTA, M. *Effect of cooling mode on product crystal size in seeded batch crystallization of potassium alum*. 2001, vol. 81, p.313-316, Chemical Engineering Journal

DOKI, N., YOKOTA, M., SASAKI., S., KUBOTA, N. *Simultaneous crystallization of D- and L-Asparagines in the presence of a tailor-made additive by natural cooling combined with pulse heating*. 2004, vol. 4, no. 6, p.1359-1363, Crystal Growth and Design

DOKI, N., YOKOTA, M., SASAKI, S., KUBOTA, N. *Chiral separation process by crystal size difference*. In BIWIC 2005 Proceedings of the 12th International Workshop on Industrial Crystallization, Haalle, 2005

FRANKE, J., MERSMANN, A. *The influence of the operational conditions on the precipitation process*. Vol. 50, Issue 11, p.1737-1753, Chemical Engineering Science, 1995

FALL, Ahmed. *Etude de dispositifs originaux de mise en contact de courants miscibles par la technique de fluorescence induite par plan laser (P.L.I.F).* Thèse de l'INPL, 2002.

HOJJATI, H., ROHANI, S. *Cooling and seeding effect on supersaturation and final crystal size distribution (CSD) of ammonium sulfate in a batch crystallizer*. 2005, vol. 44, p. 949-957, Chemical Engineering and Processing

JACQUES, J., COLLET, A., Wilen, S. H. *Enantiomers, Racemates and Resolutions*. New-York : Wiley, 1994. 447 p.

KITAMURA, M. *Controlling factor of polymorphism in crystallization process*. Journal of Crystal Growth, 2002; vol. 237, p.2205-2214.

KLEIN, J-P., BOISTELLE, R., DUGUA, J. Cristallisation industrielle : aspects pratiques. Techniques de l'ingénieur, vol. J 2 788

KOZMA, D. *CRC Handbook of Optical Resolutions via Diastereomeric salt formation*. New-York, 2002. 691 p.

LORENZ, H., PERLBERG, A., SAPOUNDJIEV, D., ELSNER, M.P., SIEDEL-MORGENSTERN, A. *Crystallisation of enantiomers*. Chemical Engineering and Processing, 2006, vol. 45, p.863-873

LORENZ, H., SHEEHAN, P., SEIDEL-MORGENSTERN, A. *Coupling of simulated moving bed chromatography and fractionnal crystallization for efficient enantioseparation*. Journal of Chromatography A, 2001, vol. 908, p.201-214

LECLERC, D. Filtration sur support : Aspects théoriques. Techniques de l'ingénieur, vol. J 3 501.

LUDEMANN-HOMBOURGER, O., PIGORINI, G., NICOUD, R. M., ROSS, D. S., Terfloth, G. *Application of the „VARICOL" process to the separation of the isomers of the SB-553261 racemate*, 2002, vol. 947, issue 1, p. 59-68. Journal of Chromatography A

MARCHAND, P., LEFÈBVRE, L., QUERNIARD, F., CARDINAËL, P., PEREZ, G., COUNIOUX, J-J., COQUEREL, G. *Diastereomeric resolution rationalized by phase diagrams under the actual conditions of the experimental process*, 2004, vol. 15, p. 2455-2465. Tetrahedron: Asymmetry

MAUREEN ROUHI, A. "*Chiral Business*". Chemical and Engineering News. vol. 81, n°18, p.45-55, May 5, 2003

MYERSON, A.S. *Handbook of Industrial Crystallization*. 2nd Edition. Butterworth-Heinemann, Boston (USA), 2002.

Nitech Solutions : http://www.nitechsolutions.co.uk/crystallisation.aspx

E. NDZIE, P. CARDINAEL, A. -R. SCHOOFS and G. COQUEREL. *An efficient access to the enantiomers of α-methyl-4-carboxyphenylglycine via a hydantoin route using a practical variant of preferential crysallization AS3PC (Auto Seeded Programmed Polythermic Preferential Crystallization).*Tetrahedron: Asymmetry, Volume 8, Issue 17, 11 September 1997, Pages 2913-2920

PÉNICOT, P., MUHR, H., PLASARI, E., VILLERMAUX, J. *Influence of the internal crystallizer geometry and the operational conditions on the solid product quality*. 1998, vol. 21, p.507-517, Chemical Engineering & Technology

PERRY, R.H. et Chilton, C.H. *Chemical Engineer's Handbook*. 5ème édition, McGraw-Hill Book Co., New-York (USA), 1973

PLASARI, E., VINCIGUERRA, L., DAVID, R., VILLERMAUX, J. *Particularité de la precipitation de l'oxalate de calcium dans un précipiteur fonctionnant en régime continu ou fermé*. 1993, vol. 7, n°27, p.111-116, Récents progress en Génie des Procédés

PUEL, F., FÉVOTTE, G., KLEIN, J.P. *Simulation and analysis of industrial crystallization processes through multidimensional population balance equations. Part 2: a study of semi-batch crystallization*, 2003, vol. 58, p.3729-3740. Chemical Engineering Science

RANDOLPH, A.D., LARSON, M.A. Theory of particulate processes. Academic Press Inc., 1972

RAULS, M.,, BARTOSCH, K., KIND, M., KUCH, St., LACMANN, R., MERSMANN, A. *The influence of impurities on crystallization kinetics - a case study on ammonium sulfate*, 2000, vol. 213, p.116-128 , Journal of Crystal Growth

ROSSIGNOL, L. *La thalidomide continue de faire scandale en Allemagne*, Le Monde, 15 septembre 2007

ROUHI, A. M. *"Chiral Roundup"*, Chemical and Engineering News, 80 (23), 43-50, June 10, 2002

ROUSTAN, M., PHARAMOND, J-C., Line, A. *Agitation. Mélange. Concepts théoriques de base*. Techniques de l'ingénieur, vol. J 3 800

RUECROFT, G., HIPKISS, D., LY, T., MAXTED, N., CAINS, P.W. *Sonocrystallization : the use of ultrasound for improved industrial crystallization*, 2005, vol. 9, p.923-932, Organic Process Research and Development

CHIAKI Sano, TATSUKI Kashiwagi, NOBUYA Nagashima and TETSUYA Kawakita. *Effects of additives on the growth of L-glutamic acid crystals (β-form).* Journal of Crystal Growth, Volume 178, Issue 4, 2 July 1997, Pages 568-574

SAKAI, K., SAKURAI, R., NOHIRA, H., TANAKA, R., HIRAYAMA, N. *Practical resolution of 1-phenyl-2-(4-methylphenyl)-ethylamine using single resolving agent controlled by the dielectric constant of the solvent*, 2004, vol. 15, p. 3495-3500. Tetrahedron: Asymmetry

SHAN, G., IGARASHI, K., NODA, H., OOSHIMA, H. *Production of large crystals with a narrow crystal size distribution by a novel WWDJ batch crystallizer*. 2002, vol. 85, p.161-167, Chemical Engineering Journal

SHIMIZU, K., NAGASAWA, H., TAKAHASHI, K. *Effect of off-bottom clearance of a turbine type impeller on crystal size distribution of aluminium potassium in a batch crystallizer*. 1995, vol. 154, p.113-117, Journal of Crystal Growth

SHIMIZU, K., NOMURA, T., TAKAHASHI, K. *Crystal size distribution of aluminium potassium sulfate in a batch crystallizer equipped with different types of impeller*. 1998a, vol. 191, p.178-184, Journal of Crystal Growth

SHIMIZU, K., NOMURA, T., TAKAHASHI, K. *Crystal size distribution of aluminium potassium sulfate in a profiled, a dished, or a flat bottom crystallizer equipped with a pitched paddle*. 1998b, vol. 191, p.185-189, Journal of Crystal Growth

SHIMIZU, K., TAKAHASHI, K., SUZUKI, E., NOMURA, T. *Effect of baffle geometries on crystal size distribution of aluminium potassium sulfate in a seeded batch crystallizer*. 1999, vol. 197, p.921-926, Journal of Crystal Growth

STINSON C. S. *"Chiral pharmaceuticals"*, Chemical and Engineering News, 79 (40), 79-97, October 1, 2001

THAYER A. *"Chiral chemistry : Trial separations"*, Chemical and Engineering News, 83 (36), 49-53, September 5, 2005

David L. TOMASKO and Michael T. TIMKO. *Tailoring of specific interactions to modify the morphology of naproxen.* Journal of Crystal Growth, Volume 205, Issues 1-2, 15 August 1999, Pages 233-243

YOKOTA, M., TAKAHASHI, Y., SATO, A., KUBOTA, N., MASUMI, F., TAKEUCHI, H. *Purity drop in optical resolution of DL-methionie by the diastereomer method*, 1998, vol. 53, n°8, p. 1473-1479. Chemical Engineering Science

VILLERMAUX, J. *Génie de la reaction chimique : Conception et fonctionnement des réacteurs*. Tec & Doc Lavoisier, 1993

WEI, H., ZHOU, W., GARSIDE, J. *Computational fluid dynamics modeling of the precipitation process in a semibatch crystallizer*. 2001, vol. 40, p. 5255-5261, Industrial Engineering and Chemical Research

ANNEXE 1 : METHODE HPLC DE DETERMINATION DE LA PURETE OPTIQUE

1. PRINCIPE

Les proportions de R-apentrile et de S-apentrile contenue dans les cristaux sont déterminées par une méthode HPLC après un relargage et une dérivatisation.

2. RELARGAGE ET DERIVATISATION

2.1. « Blanc » de dérivation

Un blanc de dérivation est effectué pour vérifier que la dérivatisation n'induit pas la présence d'espèce de même temps de rétention que les énantiomères :

- Dans un flacon de 10 mL, 2 mL d'éthanol et 1 mL d'une solution éthanolique de ninhydrine à 2 % (poids/volume) sont mélangés. Le flacon est ensuite placé à l'étuve à 105 °C pendant 15 minutes.

- Après refroidissement, 1 mL de la solution précédemment obtenue est disposé dans un vial, auquel est ajouté 0,5 mL d'heptane. La solution obtenue constitue le « blanc » à injecter pour analyse HPLC.

2.2. Composé racémique :

La procédure de préparation d'un échantillon d'apentrile racémique pour l'analyse HPLC de détermination de la pureté optique est la suivante :

- Dans un flacon de 10 mL, environ 50 mg d'apentrile racémique sont pesés dans 2 mL d'éthanol. 1 mL d'une solution éthanolique de ninhydrine à 2 % (poids/volume) est ajouté. Le flacon est ensuite placé à l'étuve à 105 °C pendant 15 minutes.

- Après refroidissement, 1 mL de la solution précédemment obtenue est disposé dans un vial, auquel est ajouté 0,5 mL d'heptane. La solution obtenue constitue la solution de référence à injecter pour analyse HPLC.

2.3. Echantillon de sel :

La procédure de préparation d'un échantillon de solide pour l'analyse HPLC de détermination de la pureté optique est la suivante :

- Dans un flacon de 10 mL, environ 50 mg de sel sont pesés dans 2 mL d'une solution éthanolique de potasse à 2 N. 1 mL d'une solution éthanolique de ninhydrine à 2 % (poids/volume) est ajouté. Le flacon est ensuite placé à l'étuve à 105 °C pendant 15 minutes.

- Après refroidissement, 1 mL de la solution précédemment obtenue est disposé dans un vial, auquel est ajouté 0,5 mL d'heptane. La solution obtenue constitue la solution à injecter pour analyse HPLC.

3. ANALYSE HPLC

3.1. Conditions d'analyse

Les conditions d'analyses sont les suivantes :

- Colonne : Chiralcel OD 10µm - 25 cm x 4,6 cm
- Eluant : Heptane – Isopropanol – DEA (volumes : 100/4/0,05)
- Température : 9°C
- Débit : 1 mL/min
- Longueur de détection : 225 nm
- Volume injecté : 5 µL
- Durée d'analyse : 30 minutes

3.2. Chromatogramme du mélange racémique

L'énantiomère R de l'apentrile a un temps de rétention d'environ 17 minutes, et l'énantiomère S a un temps de rétention d'environ 21 minutes (figure 1).

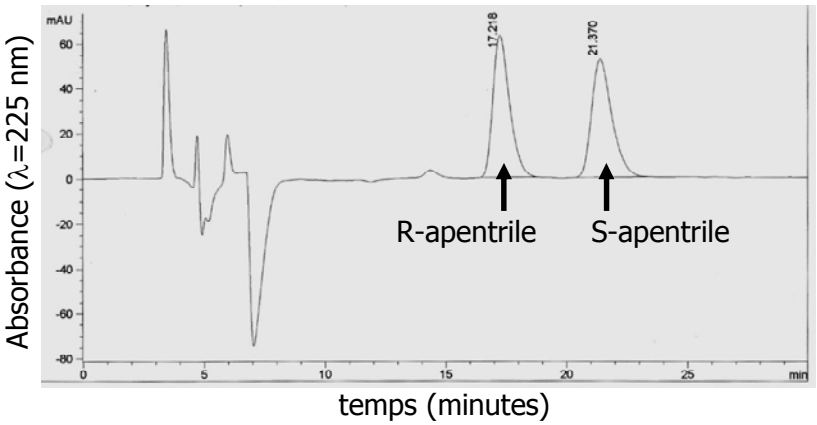


Figure 1 : chromatogramme d'analyse de l'apentrile racémique

3.3. Chromatogramme d'un sel(+)

Le chromatogramme typiquement obtenu par analyse d'un échantillon de sel(+) après relargage et dérivatisation est présenté sur la figure 2. La pureté optique est exprimée en pourcentage d'aire (aire du pic du R-apentrile sur la somme de l'aire des pics d'apentrile).

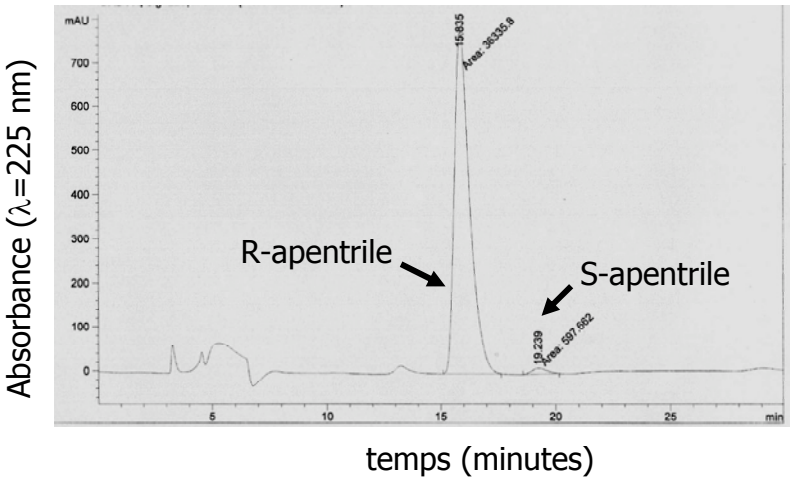


Figure 2 : chromatogramme typique du R-apentrile d'une pureté de 98,4 %

ANNEXE 2 : DETERMINATION DES CONCENTRATIONS EN REACTIFS PAR TITRAGE pH

1. PRINCIPE

L'apentrile est une base faible, et la R-acétyl(L)valine est un acide faible. Les constantes d'acidité de ces composés ont été déterminées par titrage avec une base forte (pour la R-acétyl(L)valine) et avec un acide fort (pour l'apentrile). Le diagramme d'existence des espèces d'une solution aqueuse d'apentrile et de R-acétyl(L)valine est ensuite construit (figure 1).

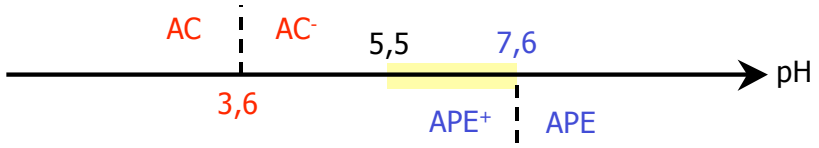


Figure 1 : Diagramme de prédominance de l'apentrile et la R-acétyl(L)valine

Les échantillons de phase liquide prélevés au cours d'une cristallisation sont diluées dans 30 mL d'eau. Ces échantillons dilués ont un pH compris entre 5,5 et 7,6. La teneur en éthanol du solvant de ces échantillons est comprise entre 13 %v et 19 %v. Cette teneur non négligeable doit probablement induire une variation des pKa, non prise en compte par la suite.

Pour un pH compris entre 5,5 et 7,6 (zone colorée sur la figure 1) la R-acétyl(L)valine serait ainsi complétement ionisée (donc titrable par HCl), tandis que l'apentrile serait majoritairement sous forme ionisé (donc non titrable). Dans ces conditions, seule la R-acétyl(L)valine peut être titrée par ajout d'un acide fort (par exemple l'acide chlorhydrique HCl). Le pH doit être largement supérieur au pKa de l'apentrile pour que son dosage par un acide fort soit possible. Ceci est réalisé par ajout de soude jusqu'à un pH supérieur ou égal

à 13, ce qui permet de neutraliser la totalité de l'apentrile. Un titrage par HCl permet alors de doser successivement l'apentrile et la R-acétyl(L)valine.

2. MATERIEL ET REACTIFS UTILISES

La solution de soude NaOH utilisée pour ajuster le pH est préparée à 1 N.

Les solutions d'acide chlorhydrique sont préparées à 0,5 N, 1 N, 2 N par dilution d'une solution de concentration 6 N (Acide chlorhydrique 6N - précision 0,2% - Titrinorm de VWR International Prolabo).

Les titrages sont réalisés de manière automatisée sur le titrateur automatique « Titralab TIM860 » de Radiometer Analytical.

3. PROCEDURE D'ANALYSE

3.1. Préparation de l'échantillon liquide :

Environ 5 à 8 mL d'eaux-mères de cristallisation, pesées précisément (masse m_1), sont dissoutes et diluées dans 20 mL d'eau ultrapure, qui sont transvasés dans un bécher bas de 100 mL. 10 mL d'eau ultrapure supplémentaires sont utilisés pour rincer le flacon. Un volume donné de solution aqueuse de soude 1 N est ajouté afin d'ajuster le pH à une valeur supérieure ou égale à 13.

3.2. Titrage de l'échantillon liquide :

Le bécher bas contenant la solution à titrer est placé sur le titrateur automatique équipé de la solution d'acide chlorhydrique de concentration appropriée (tableau 3). Ce titrateur effectue le titrage en ajoutant la solution d'HCl à débit contrôlé jusqu'à atteinte du volume maximal de solution de titration (25 mL). Il fournit alors les valeurs des équivalences détectées.

Un graphe de titrage type est donné ci-après (figure 2). Le potentiel mesuré par l'électrode pH (mV) est représenté en fonction du volume de solution de titrage ajouté (mL). Trois équivalences sont observables :

- Equivalence n°1 : titrage des ions OH^- apportés par la soude, en excès par rapport à la quantité d'apentrile à neutraliser.

- Equivalence n°2 : titrage de l'apentrile neutralisé

- Equivalence n°3 : titrage de la R-acétyl(L)valine

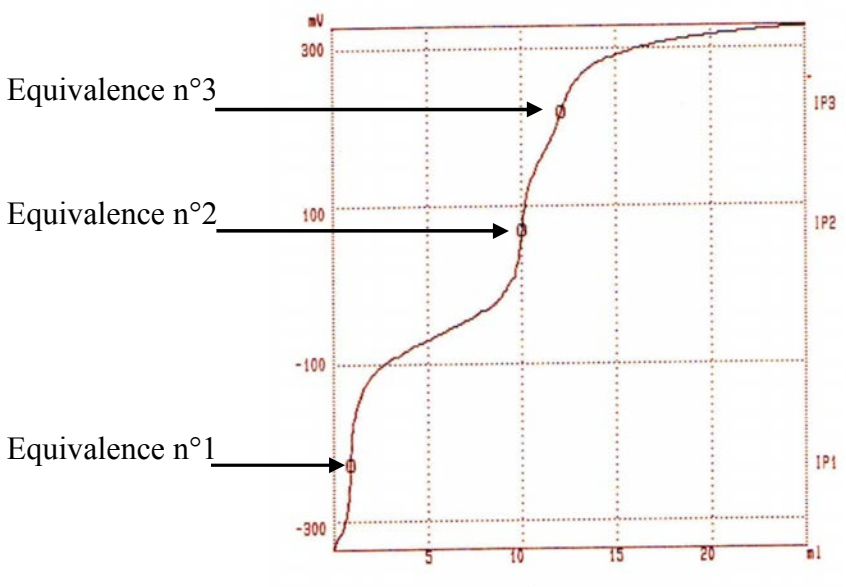


Figure 3 : Courbe de titration typique

ANNEXE 3 : GRANULOMETRIE PAR ANALYSE D'IMAGES EN VOIE LIQUIDE SUR FPIA3000™ (MALVERN INSTRUMENTS)

Le recours à la granulométrie par analyse d'images est motivé par deux raisons. La première est que les cristaux à analyser sont en forme d'aiguilles : ils sont complètement hors des limites d'utilisation de la diffraction laser, pour laquelle les cristaux sont assimilés à des sphères. De plus, la suspension de cristaux circulant dans la cellule de mesure d'un granulomètre laser est parfaitement agitée : l'orientation des particules au moment de l'impact du faisceau laser est largement indéterminé. Expérimentalement, aucune différence dans les distributions de taille n'est observée par granulométrie par diffraction laser sur des échantillons de cristaux présentant pourtant une différence notable de filtrabilité. Le granulomètre par analyse d'images FPIA3000™ fabriqué par la société Malvern Instruments™ s'avère capable d'évaluer et de quantifier les variations de granulométrie des cristaux en forme d'aiguilles.

1. FONCTIONNEMENT DE L'APPAREIL

1.1. Dispersion et écoulement des particules

Les cristaux sont dispersés dans un liquide adéquat. Ce liquide permet une bonne séparation de chaque particule. La solubilité des cristaux dans ce liquide est nulle. La dispersion est réalisée dans une petite cuve (5 mL) de forme conique doucement agitée par trois tiges verticales (comme avec un batteur). La dispersion de cristaux est aspirée par le fond de cette cuve pour être ensuite pompée au travers d'un cône aboutissant à un capillaire de 100 µm de diamètre (figure 1). Ce dispositif permet d'orienter les cristaux dans le sens de leur plus grande taille. A la sortie du capillaire, la dispersion de cristaux est injecté au milieu de deux flux d'un liquide dit d'entraînement, en écoulement laminaire : ces deux lames de liquide entraîne la dispersion de cristaux sans qu'aucun mélange ne puisse avoir

lieu. Une lame du fluide contenant les cristaux dispersés et isolés est ainsi obtenue. L'acquisition d'images de cristaux parfaitement identifiable est alors possible.

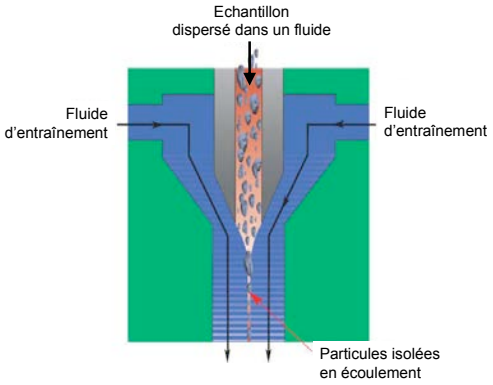


Figure 4 : dispositif de préparation d'une suspension de cristaux isolés en écoulement dans un plan

1.2. Principe de mesure

La lame de cristaux isolés en écoulement plan passe ensuite devant une source de lumière visible stroboscopique (figure 2) fonctionnant à une fréquence de 60 Hz. Un capteur CCD situé en face de cette source lumineuse capte alors 60 images fixes, qui sont des photographies des cristaux dispersés. Un ensemble optique situé entre la lame de particules isolées et le capteur CCD permet d'ajuster le grossissement employé pour que les particules de taille micrométrique soient visibles.

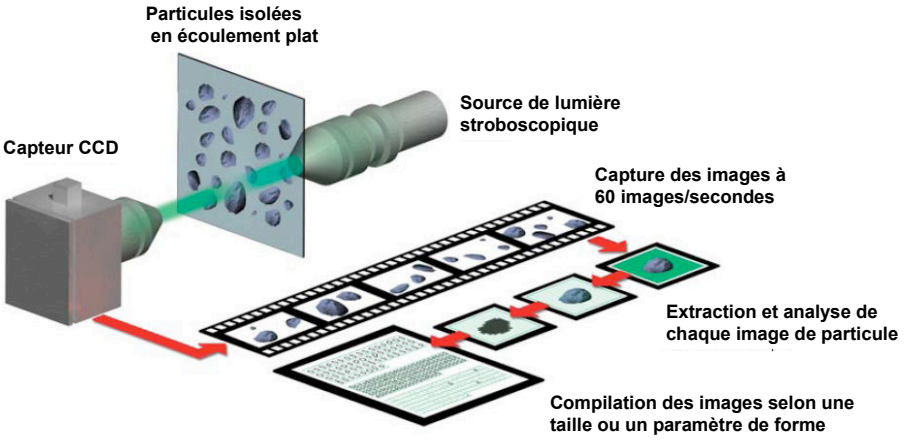


Figure 5 : principe de la mesure par analyse d'images en voie liquide

Le capteur CCD a une résolution de 640x640 pixels. Selon le grossissement choisi et la configuration de l'ensemble optique complémentaire sélectionnée, le domaine de taille accessible et la résolution des images varient (tableau 1).

Grossissement	Configuration HPF		Configuration LPF	
	domaine (microns)	résolution (microns/pixel)	domaine (microns)	résolution (microns/pixel)
5x	3-80	0,12	12-300	0,45
10x	1,5-40	0,06	6-160	0,24
20x	0,8-20	0,03	3-80	0,12

Tableau 1 : Domaines de taille accessible et résolution

Les images acquises sont ensuite traitées en niveaux de gris pour identifier les particules. Cette identification est d'autant plus efficace que les particules ne sont pas transparentes : afin d'être isolées du bruit de fond, leur opacité doit être suffisamment élevée. Chaque analyse peut comporter jusqu'à 300 000 particules isolées identifiées. Les caractéristiques de ces particules sont ensuite déterminées.

1.3. Données granulométriques obtenues

Pour chacune des particules identifiée, un ensemble de caractéristiques granulométriques est accessible : la longueur et la largeur peuvent notamment être déterminées (figure 3). D'autres grandeurs caractéristiques peuvent être calculées (aire, périmètre, diamètre de Feret,…), desquelles les valeurs de nombreux paramètres granulométriques peuvent être déduits (circularité, convexité,…). Il est possible d'accéder directement aux distributions de ces données normalisées selon le nombre, la surface ou le volume. Les grandeurs moyennes en sont alors déduites.

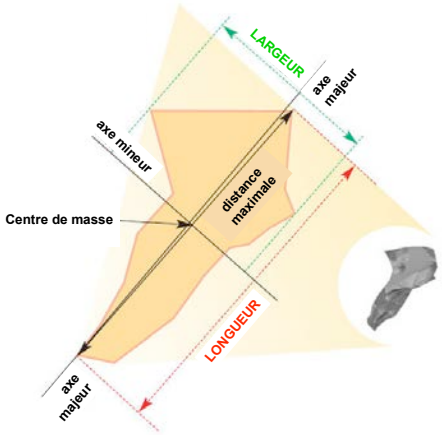


Figure 6 : détermination de la longueur et de la largeur d'une particule anisotrope

2. PROTOCOLES OPERATOIRES

2.1. Prélèvement et conservation

Un échantillon de cristaux est prélevé de la façon suivante :

- 5 mL de la suspension de cristaux sont prélevés dans le réacteur à l'aide d'une seringue
- Ce volume de suspension est filtré sur un filtre d'un seuil de coupure de 0,7 µm installé sur une fiole sous vide (0,2 bar), jusqu'à obtention d'un gâteau de solide humide.
- Le gâteau humide est lavé avec 20 mL d'une solution d'éthanol saturée en sel(+), par percolation au travers du gâteau en place sur le filtre.
- Le vide est brisé dès que la surface du gâteau de filtration n'est plus immergée (afin d'empêcher tout assèchement)

Le gâteau humide lavé ainsi obtenu est dispersé dans 10 mL de solution d'éthanol saturé en sel(+) placés dans un flacon hermétiquement refermable. Cette suspension de cristaux est conservée à température ambiante jusqu'à analyse.

2.2. Analyse

La cellule de dispersion du FPIA3000 est remplie avec 5 mL de solution d'éthanol saturée en sel(+). Environ 0,25 mL de la suspension d'échantillon à analyser y est ajouté. L'analyse est ensuite effectuée avec un grossissement de 10x en configuration LPF : les cristaux de taille comprise entre 6 µm et 160 µm sont identifiés et analysés avec une résolution de 0,24 µm. La distribution en nombre de la longueur et la distribution en nombre de la largeur sont obtenues. Les tracés de ces distributions selon un mode de représentation en fréquence fournissent des distributions très accidentées (figure 4) difficiles à interpréter et comparer visuellement. La représentation des distributions en nombre cumulatives donne une vision plus facile à appréhender (figure 5). Ce mode de représentation est adopté pour l'étude.

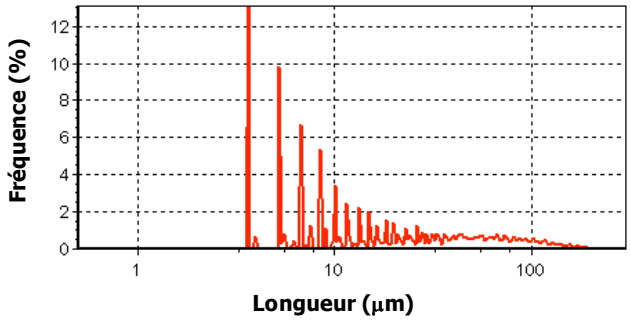


Figure 7 : tracés d'une distribution en nombre selon un mode de représentation en fréquence

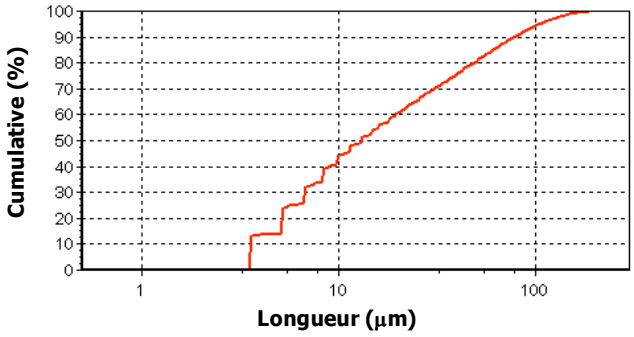


Figure 8 : tracés d'une distribution en nombre selon un mode de représentation cumulatif

3. VALIDATION DE LA METHODE DE MESURE

3.1. Echantillonnage

Quatre échantillons d'une même suspension de cristaux préalablement homogénéisée sont analysés afin d'évaluer la représentativité des analyses effectuées sur un seul échantillon. Les distributions de taille en nombre cumulatives sont quasiment superposables les unes aux autres (figure 6). L'écart type de la mesure de la longueur moyenne en nombre ($longueur_{1,0}$) est de 1,8. Cet écart type diminue à 1 si la mesure tracée en rouge n'est pas prise en compte. Pour la largeur moyenne en nombre ($largeur_{1,0}$), l'écart type vaut 0,1. La mesure des tailles moyennes en nombre selon le protocole décrit précédemment est considérée comme représentative.

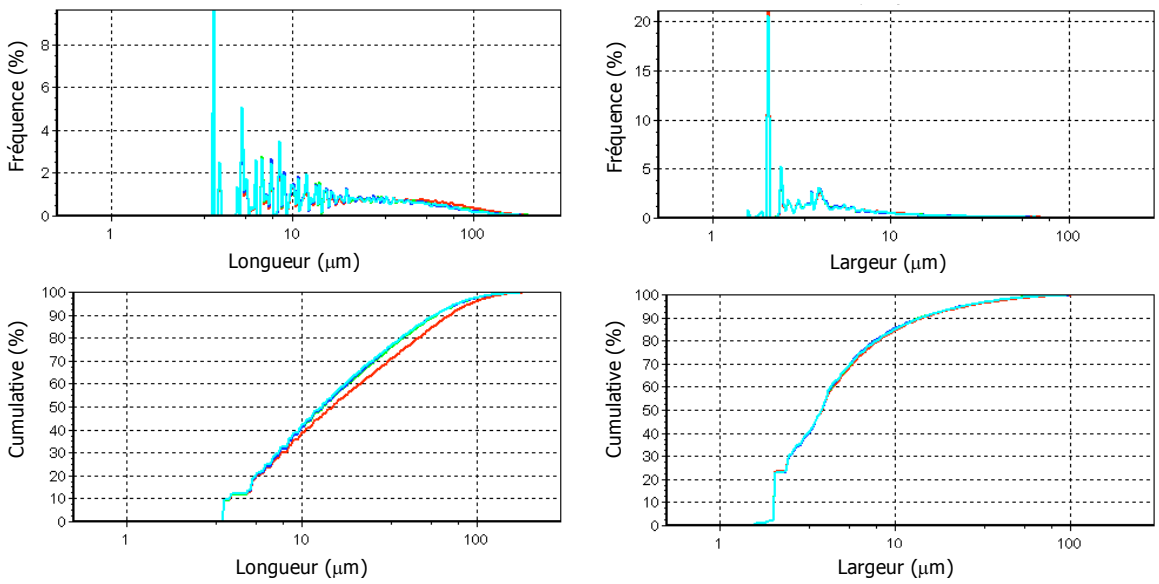


Figure 9 : vérification de l'influence de l'échantillonnage

3.2. Reproductibilité de la mesure

Pour un échantillon dispersé dans la cellule de dispersion du FPIA3000, 4 mesures consécutives sont effectuées (figure 7).

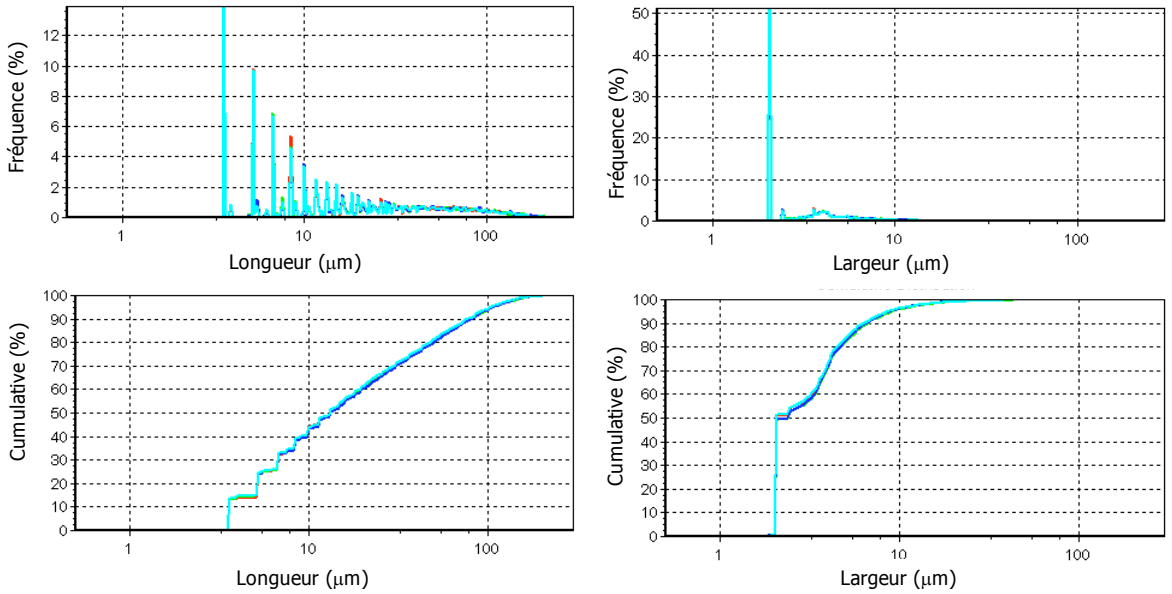


Figure 10 : vérification de la reproductibilité d'une mesure

L'écart type entre les mesures de la longueur moyenne en nombre vaut 0,4. Pour la largeur, cet écart type vaut 0,05. Ces valeurs d'écart type sont très faibles. Elles permettent de considérer les mesures comme étant bien reproductibles.

4. CONCLUSIONS

Le granulomètre par analyse d'images FPIA3000 de la société Malvern Instruments™ permet l'acquisition et le traitement de photographies de cristaux idéalement séparés. Les distributions des tailles caractéristiques des cristaux sont déterminées de manière reproductible. La comparaison des mesures faites sur des échantillons obtenus dans différentes configurations opératoires confirme la possibilité d'utiliser cet appareil de mesure pour évaluer l'impact du procédé de cristallisation sur les caractéristiques de taille des cristaux.

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 :
Madame Fabienne ESPITALIER, Maître Assistant, RAPSODEE, EMAC, Albi

Monsieur Jean-Paul KLEIN, Professeur, Université Claude Bernard Lyon1, Villeurbanne

Le Président de l'Institut National Polytechnique de Lorraine, autorise :

Monsieur LEROND Lionel

à soutenir devant un jury de l'INSTITUT NATIONAL POLYTECHNIQUE DE LORRAINE, une thèse intitulée :

"Optimisation de la cristallisation d'un sel diastéréoisomère lors d'une résolution optique en réacteur fermé, et développement d'un mode de cristallisation continu"

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 13 novembre 2008
Le Président de l'I.N.P.L.,
F. LAURENT

NANCY BRABOIS
2, AVENUE DE LA
FORET-DE-HAYE
BOITE POSTALE 3
F - 54501
VANDŒUVRE CEDEX

TEL. 33/03.83.59.59.59
FAX. 33/03.83.59.59.55

Résumé. L'énantiomère R (énantiomère cible) d'un mélange racémique d'une molécule organique est isolé par cristallisation du sel diastéréoisomère qu'il forme préférentiellement en s'associant à l'acide énantiomériquement pur R-acétyl(L)valine. Cependant l'énantiomère S (contre-énantiomère) peut aussi cristalliser sous forme d'un sel de R-acétyl(L)valine. Les solubilités des deux sels sont déterminées par des cristallisations par refroidissement en réacteur fermé dans diverses conditions stoechiométriques. L'exploitation et la modélisation de ces données expérimentales permettent alors de maximiser la quantité d'énantiomère R cristallisé en sel pur (contenant moins de 1 % du sel du contre-énantiomère) en réacteur fermé par refroidissement jusqu'à une température choisie. Cette température est ensuite augmentée : la durée de filtration des cristaux, systématiquement obtenus sous forme d'aiguilles, est avantageusement réduite. Une amélioration est encore obtenue en appliquant un profil de refroidissement favorisant la croissance des cristaux : au final, l'amélioration de la filtrabilité des cristaux est corrélée à une augmentation du facteur d'élongation. La cristallisation est ensuite transposée à un mode de fonctionnement continu en injectant les réactifs séparément dans un réacteur ouvert. Afin d'atteindre des performances égales à celles du réacteur fermé, le temps de passage et la concentration de la solution de R-acétyl(L)valine sont ajustés : il en résulte une productivité accrue de la cristallisation. La filtrabilité des cristaux obtenus en réacteur continu reste cependant médiocre. Bien que toujours inférieur à celui atteint en réacteur fermé optimal, le facteur d'élongation des cristaux est tout de même augmenté en optant pour une configuration de cascade de deux réacteurs continus.

Mots clés : cristallisation, résolution optique, sel, diastéréoisomère, diastéréoisomérique, refroidissement, réacteur continu, isotherme

Abstract. The R enantiomer (target enantiomer) of a racemic mixture of an organic molecule is isolated by a preferential crystallization of the salt it forms by association with the enantiomerically pur acid R-acetyl(L)valine. The S enantiomer (counter enantiomer) may somehow also crystallize under the form a R-acetyl(L)valinate salt. Solubilities of the two salts are measured by cooling crystallizations in a batch reactor, carried out for various stoechiometric conditions. The interpretation and the modelisation of the experimental data gathered lead to the maximisation of the quantity of R enantiomer crystallized as a pur salt (containing less than 1 % of counter enantiomer) in a batch reactor by cooling crystallization to a given temperature. This temperature is then increased : the filtration duration of the crystals, always exhibiting the shape of needles, is therefore advantageously decreased. A further decrease is made possible by applying a temperature cooling profile that promotes the growth of crystals. Finally, the enhancement of the filterability of crystals is correlated to an increase of the elongation factor of crystals. The crystallization is then transposed to a continuous operating mode : reactants are injected separately in a continuous stirred tank reactor. With a view to match the results of the optimized batch reactor, the residence time and the R-acetyl(L)valine concentration are adjusted : a better productivity is then obtained, though filterability remains lower. The elongation factor is slightly increased by implementing two continous stirred tank in serie. The complete range of possible enhancements of crystals morphology by such cascades could be further studied for such needle-like crystals.

Key words : crystallization, optical resolution, salt, diastereomeric, diastereoisomeric, cooling, continuous stirred tank, isothermal