



arianeGROUP

***Intérêt de l'analyse en ligne pour
l'optimisation de réactions conduites en flux
continu***

Angeline AUMELAS

*Journée technique du GTPS
« Usinage et Procédés Innovants en Pyrotechnie »*

Joué-Les-Tours, 23 Novembre 2021

01 CONTEXTE

Pourquoi la chimie en flux en microréacteurs ?

02 POSITION DU PROBLEME

La chimie en flux appliquée à la synthèse de dérivés du pyrazole

03 INTERET DE L'ANALYSE EN LIGNE POUR OPTIMISER DES CONDITIONS OPERATOIRES DE REACTION

04 CONCLUSION ET PERSPECTIVES

CONTEXTE : POURQUOI LA CHIMIE EN FLUX EN MICRORÉACTEURS ?

- Technologie microréacteur (intensification des procédés) : une réelle rupture technologique applicable dans tous les domaines (matériaux énergétiques, pharmaceutiques, polymères...)
- Permet un contrôle des conditions opératoires de manière à avoir des gains en sécurité, qualité, coût et productivité
 - Sécurité → particulièrement intéressant pour la synthèse de molécules énergétiques
 - Procédé continu avec faible volume réactionnel
 - Accès à de nouvelles réactions chimiques
 - Qualité
 - Sélectivité de la réaction
 - Coûts
 - Moins de solvant, matières premières
 - Moins d'énergie
 - Moins de temps
 - Meilleur rendement
 - Productivité
 - Adapter la production aux besoins

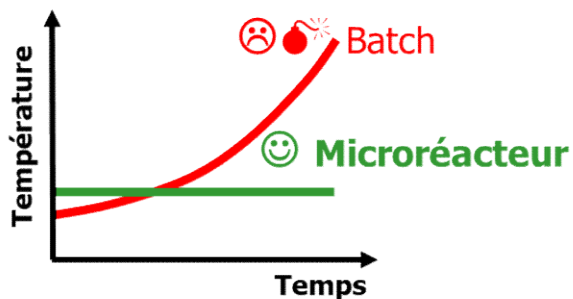
CONTEXTE : POURQUOI LA CHIMIE EN FLUX EN MICRORÉACTEURS ?

Haut ratio S/V

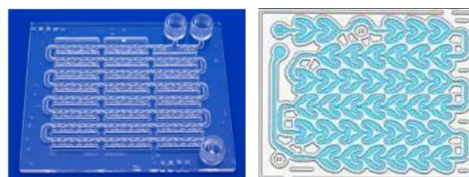
- Transfert de masse ↗
- Transfert de chaleur ↗

Accès à de nouvelles réactions / de nouvelles conditions opératoires

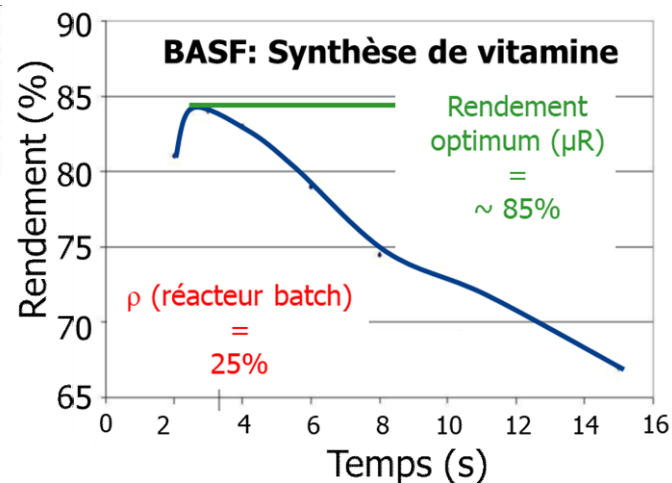
Ex: réactions fortement exothermiques



Meilleur contrôle des conditions opératoires



- Taux de conversion ↗
- Sélectivité des réactions chimiques ↗
⇒ Rendement des réactions ↗



Wörz O., Jäckel K.P., Richter Th., Wolf A.,
Microreactor, a new efficient tool for optimum reactor design, Chem. Eng. Sc., 56,
1029-1033, 2001

→ Intérêt démontré de la technologie microréacteur pour synthétiser des molécules organiques et des polymères

→ Une technologie facilement transférable

- Mise en parallèle de plusieurs lignes microréacteurs
- Gain de temps pour le passage de l'échelle laboratoire à l'échelle industrielle
- Quelques exemples dans différents domaines
 - Industrie des polymères (SIEMENS) :
28 microréacteurs en parallèle pour une production de 200 t/an
 - Industrie pharmaceutique (Xi'an Huian Industrial Group) :
production de 120 t/an de nitroglycérine avec amélioration de la qualité du produit



« La pharmacie réinvente ses procédés chimiques »

L'Usine Nouvelle N° 3114 du 10/09/2008

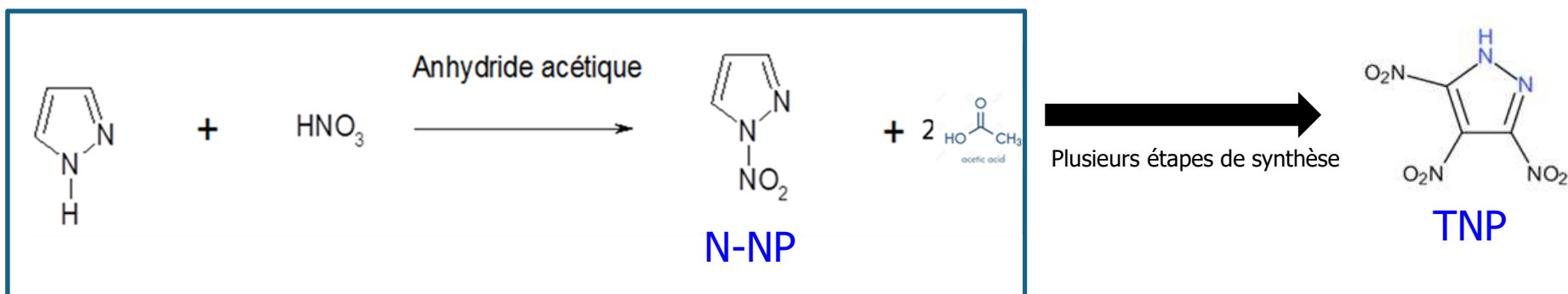
« Microréacteurs pour l'industrie »

Techniques de l'ingénieur, ref IN94, septembre 2008

POSITION DU PROBLEME : LA CHIMIE EN FLUX APPLIQUEE A LA SYNTHESE DE DERIVES DU PYRAZOLE

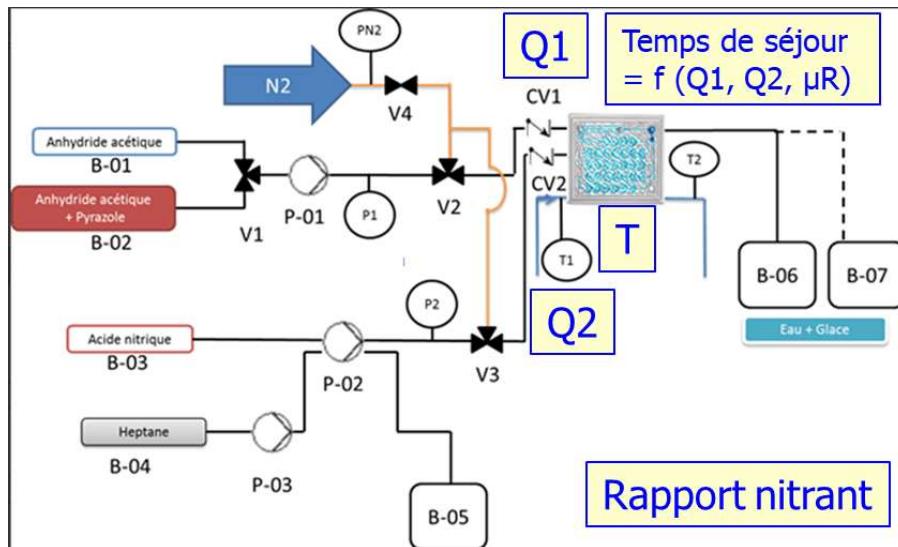
→ Réaction étudiée : Synthèse du N-Nitropyrazole (N-NP)

- N-NP : 1^{ère} étape de synthèse du 3,4,5-Trinitropyrazole (TNP), charge énergétique d'intérêt (explosifs, propergols)



POSITION DU PROBLEME : LA CHIMIE EN FLUX APPLIQUEE A LA SYNTHESE DE DERIVES DU PYRAZOLE

→ Montage expérimental et paramètres opératoires



→ Résultats

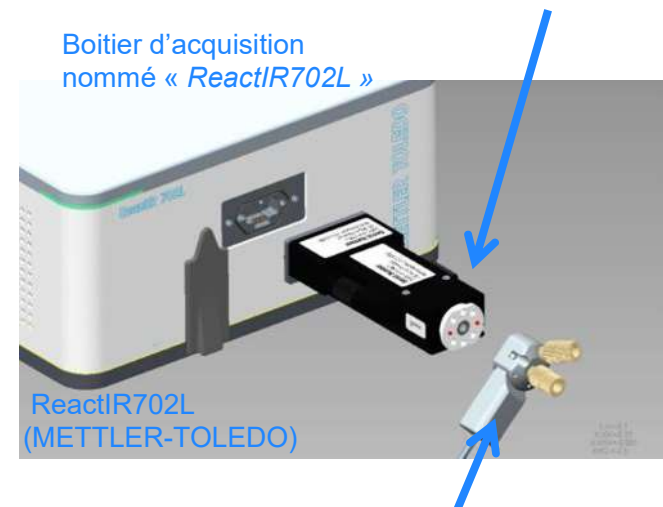
- Faisabilité de la réaction démontrée qualitativement (déroulement de l'opération / analyse RMN du produit cristallisé)
 - Des difficultés d'interprétation des rendements de réaction en relation avec les variations des paramètres opératoires (rendements déterminés sur le produit cristallisé après hydrolyse)
- ⇒ Pour tenter de mieux comprendre, réalisation d'essais avec suivi analytique en ligne de la réaction

INTERET DE L'ANALYSE EN LIGNE POUR OPTIMISER DES CONDITIONS OPERATOIRES DE REACTION

→ Méthode de suivi analytique en ligne sélectionnée

- Infrarouge (IR)
 - RETEX : l'IR est une méthode d'analyse adaptée à la plupart de nos molécules synthétisées (polymères, molécules nitrées, produits non nitrés, etc...)
 - Rapidité de l'analyse (ordre de grandeur : quelques secondes)
 - L'IR est une solution mature et a été adaptée à de la chimie en continu → Pas de prélèvements d'échantillons (analyse en ligne du milieu réactionnel)
 - Simplicité de mise en œuvre et d'exploitation des résultats

Détecteur en ligne IR directement connectable au boîtier et comprenant la cellule d'analyse.



Dispositif permettant de faire circuler le milieu réactionnel devant la cellule via une connectique d'entrée et une connectique de sortie (Flowcell).

INTERET DE L'ANALYSE EN LIGNE POUR OPTIMISER DES CONDITIONS OPERATOIRES DE REACTION

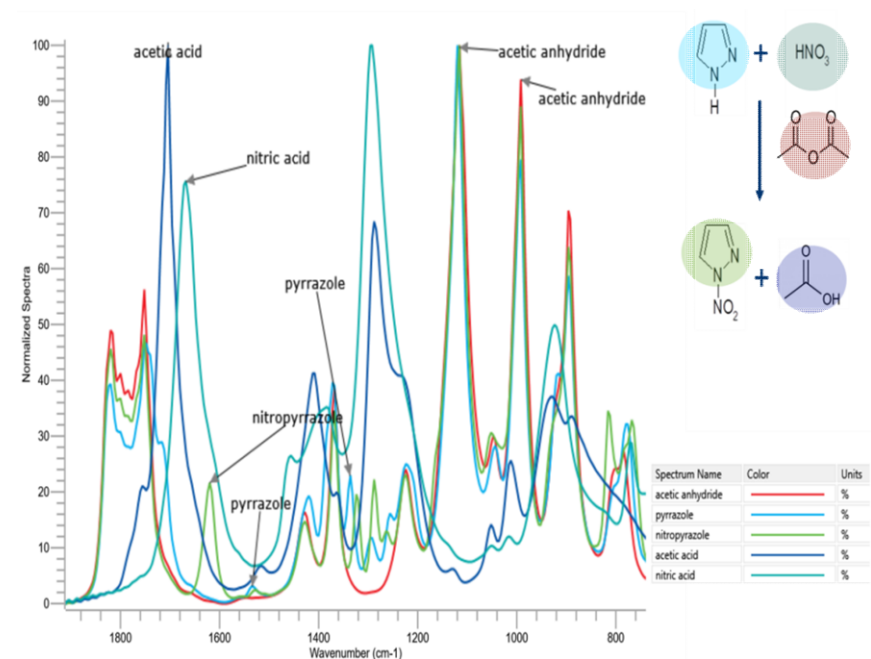


JOURNÉE TECHNIQUE DU GTPS
USINAGE ET PROCÉDES
INNOVANTS EN PYROTECHNIE



→ Suivi analytique en ligne de la réaction de synthèse du N-NP et screening de paramètres opératoires

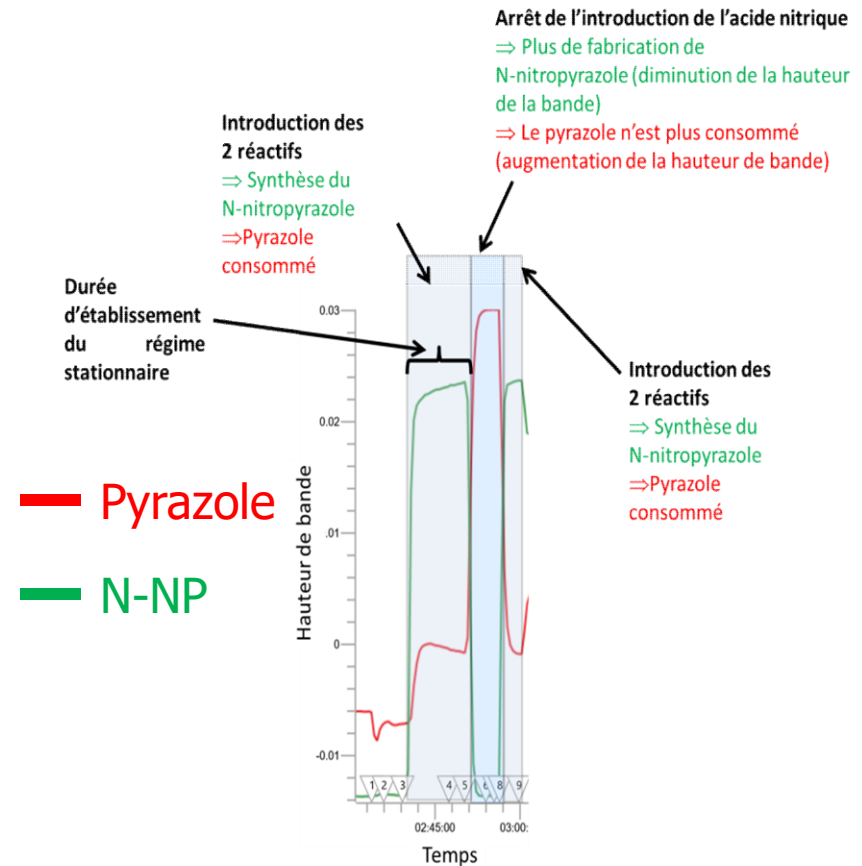
- Une 1^{ère} étape consiste à enregistrer des spectres de référence
 - Disposer de l'empreinte spectrale des différents réactifs et éventuellement produits
 - Isoler la(es) bande(s) caractéristique(s) de chacune des espèces réactives ou produits de façon à pouvoir les suivre durant la réaction chimique étudiée, et pouvoir interpréter les évolutions observées
 - Pouvoir faire du suivi quantitatif dans le cas où l'on connaît la concentration d'une espèce dissoute dans un solvant ou un milieu réactionnel



INTERET DE L'ANALYSE EN LIGNE POUR OPTIMISER DES CONDITIONS OPERATOIRES DE REACTION

→ Suivi analytique en ligne de la réaction de synthèse du N-NP et screening de paramètres opératoires

- Intérêt N° 1 : détermination en temps réel de la durée pour atteindre le régime stationnaire

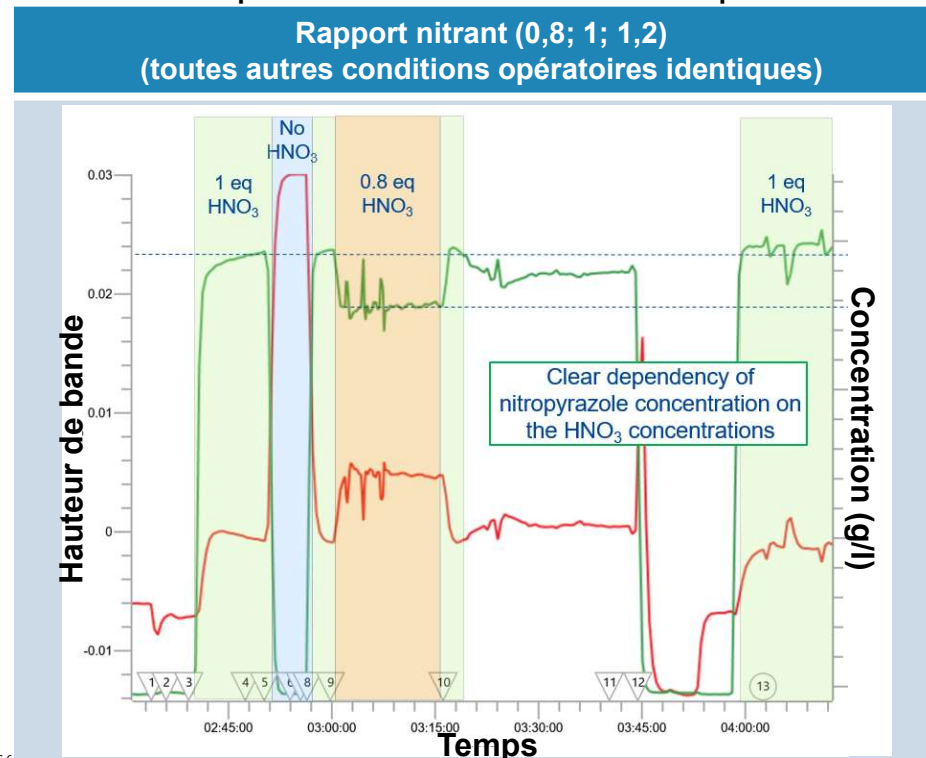


INTERET DE L'ANALYSE EN LIGNE POUR OPTIMISER DES CONDITIONS OPERATOIRES DE REACTION

→ Suivi analytique en ligne de la réaction de synthèse du N-NP et screening de paramètres opératoires

- Intérêt N° 2 : Evaluation en temps réel de l'influence des paramètres opératoires

— Pyrazole
— N-NP



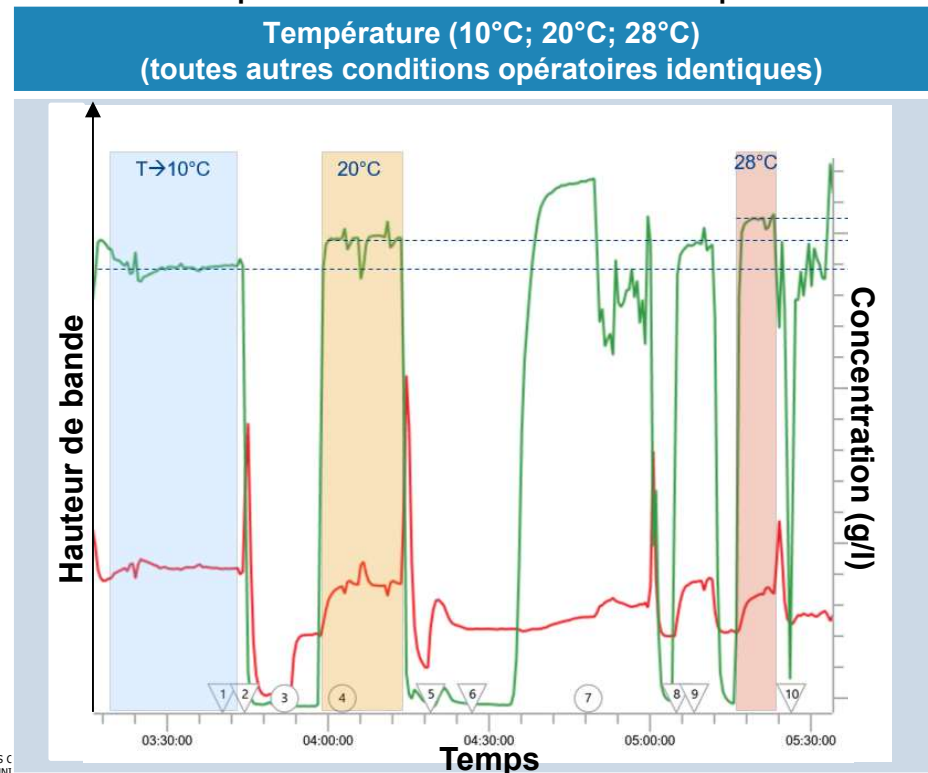
⇒ Un étalonnage préliminaire permet d'évaluer la concentration de N-NP dans le milieu réactionnel

INTERET DE L'ANALYSE EN LIGNE POUR OPTIMISER DES CONDITIONS OPERATOIRES DE REACTION

→ Suivi analytique en ligne de la réaction de synthèse du N-NP et screening de paramètres opératoires

- Intérêt N° 2 : Evaluation en temps réel de l'influence des paramètres opératoires

— Pyrazole
— N-NP

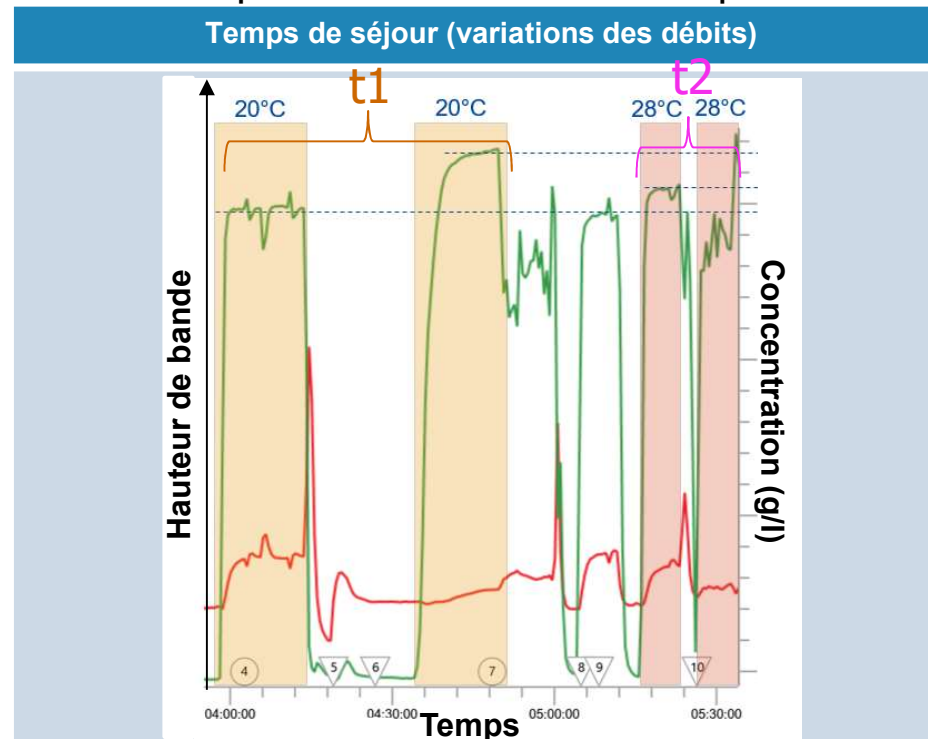


INTERET DE L'ANALYSE EN LIGNE POUR OPTIMISER DES CONDITIONS OPERATOIRES DE REACTION

→ Suivi analytique en ligne de la réaction de synthèse du N-NP et screening de paramètres opératoires

- Intérêt N° 2 : Evaluation en temps réel de l'influence des paramètres opératoires

— Pyrazole
— N-NP



INTERET DE L'ANALYSE EN LIGNE POUR OPTIMISER DES CONDITIONS OPERATOIRES DE REACTION

→ Suivi analytique en ligne de la réaction de synthèse du N-NP et screening de paramètres opératoires

- Le suivi analytique en ligne a permis de dégager l'influence des paramètres opératoires sur l'avancement de la réaction en sortie de microréacteur
 - 3 paramètres opératoires * 3 valeurs évalués en 1 journée (soit 9 conditions opératoires différentes)
- Les conditions opératoires mises au point ont permis d'atteindre un avancement de réaction de 95% (vérifié par méthode RMN¹H)
- Ce suivi en ligne a permis d'identifier que les difficultés d'interprétation des rendements de réaction (obtenus en isolant le produit) étaient liées à un problème de solubilité du N-NP en phase aqueuse → intérêt d'analyser le milieu réactionnel de synthèse

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

- Intérêt de la technologie microréacteur pour contrôler les conditions opératoires de manière à avoir des gains en sécurité, qualité, coût et productivité
- Ce type de technologie a été appliquée à la synthèse de N-Nitropyrazole
 - Essais de faisabilité validés
 - L'intérêt de l'analyse en ligne par IR a été démontré sur cette synthèse
 - **Bonne réactivité et réponse du système analytique**
 - **Détermination en temps réel de la durée pour atteindre le régime stationnaire**
 - **Tendances dégagées quant à l'influence des paramètres opératoires** mis en œuvre, avec possibilité de suivi quantitatif → multiples conditions opératoires testées en 1 journée d'essais
 - **Gain de temps et réduction des cycles** : optimisation en direct des paramètres opératoires sans avoir à isoler le produit + exploration plus large de gammes opératoires
 - **Gain qualité** : avec l'analyse en ligne, la question de la représentativité de l'échantillon ne se pose plus
 - **Gain sécurité** : plus besoin d'isoler le produit à chaque modification de conditions opératoires (limitation du nombre de manipulations des produits par les opérateurs)

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

- Ces essais préliminaires de démonstration d'analyse IR en ligne nous ont convaincu quant au potentiel de ce type de technologie pour réduire les cycles de développement de molécules
- Ce moyen analytique a été acquis par le CRB et est en cours d'installation sur nos moyens de synthèse en microréacteur
 - Les résultats présentés ont été acquis lors d'essais de démonstration. Ils restent à reproduire afin de les consolider et de pouvoir conclure sur le sujet
 - L'objectif est, à terme, de déployer l'analyse IR en ligne comme moyen d'optimisation des conditions opératoires de synthèse



MERCI POUR VOTRE ATTENTION