La micro-échelle en synthèse organique : un outil commun chimie/génie chimique

Laurent E. Prat, Karine Loubiere, Odile Dechy-Cabaret

▶ **To cite this version:**

Laurent E. Prat, Karine Loubiere, Odile Dechy-Cabaret. La micro-échelle en synthèse organique : un outil commun chimie/génie chimique. L'Actualité Chimique, 2014, pp. 25-27. hal-01026272

HAL Id: hal-01026272
https://hal.science/hal-01026272

Submitted on 21 Jul 2014

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.

Open Archive TOULOUSE Archive Ouverte (OATAO)
OATAO is an open access repository that collects the work of Toulouse researchers and makes it freely available over the web where possible.

This is an author-deposited version published in : http://oatao.univ-toulouse.fr/
Eprints ID : 11826

URL: http://www.lactualitechimique.org/spip.php?numero_article2886

To cite this version :
Prat, Laurent E. and Loubiere, Karine and Dechy-Cabaret, Odile *La micro-échelle en synthèse organique : un outil commun chimie/génie chimique.* (2014) Actualité Chimique (L') (n° 385). pp. 25-27. ISSN 0151-9093

Any correspondance concerning this service should be sent to the repository administrator: staff-oatao@listes-diff.inp-toulouse.fr

La micro-échelle en synthèse organique

Un outil commun chimie/génie chimique

Laurent Prat, Karine Loubière et Odile Dechy-Cabaret

Résumé Cet article est une restitution courte de la présentation réalisée au cours des JIREC 2013 sur l'enseignement de la notion de changement d'échelle et de passage d'un mode batch à un mode continu en synthèse organique. L'enjeu est de faire travailler des étudiants issus des départements chimie et génie chimique autour d'un même outil, le microréacteur. Au cours d'une séance de travaux pratiques, les étudiants mettent en œuvre une synthèse organique en continu à micro-échelle et comparent les résultats obtenus à ceux du procédé batch. Ils appréhendent ainsi la notion de synthèse en continu et de suivi cinétique le long du microréacteur et comprennent l'intérêt et les difficultés liés à la petite échelle. L'outil microréacteur mis en place à l'INP-ENSIACET peut être transféré vers d'autres formations de type ingénieurs, mais aussi CPGE, BTS ou IUT, pour accompagner le lien entre les domaines « génie de la réaction » et « synthèse organique ».

Mots-clés **Enseignement, interdisciplinarité chimie/génie chimique, synthèse en continu, microréacteur, JIREC 2013.**

Abstract **Microreactors in organic synthesis: a tool for transdiciplinary courses in chemistry and chemical engineering**

This article presents how the microreactor technology in organic synthesis can be introduced in transdisciplinary courses for students from both chemistry and chemical engineering curriculum. Through an experimental approach following a theoretical one, students carry out an organic synthesis in a microreactor in flow conditions and make a comparison with the results obtained in batch conditions. In that way, they can learn how to work in flow conditions and get kinetics information, and they understand the potential and limits of microreactors. This experiment aims at linking competences from chemical engineering or organic chemistry expertise fields and can be easily adapted for various students at each level.

Keywords **Teaching, interdisciplinarity chemistry/chemical engineering, flow chemistry, microreactor, JIREC 2013.**

Dans les industries de la chimie, la collaboration et le transfert de connaissances entre les domaines de la chimie et du génie chimique sont un des fondements du développement des projets industriels. Toutefois, les acteurs de ces deux spécialités ont souvent des objectifs métiers, des outils – voire même un vocabulaire – différents. L'une des clés du modèle de l'INP-ENSIACET [1] est justement de les faire se rencontrer et échanger au cours de la scolarité. Des modules d'enseignement communs aux départements chimie et génie chimique ont ainsi été introduits ; ces enseignements s'appuient notamment sur les fondamentaux du génie de la réaction et de la synthèse organique et les étendent pour proposer des méthodologies théoriques et technologiques innovantes.

Cet article décrit un module de cours et TP permettant l'acquisition de connaissances et de compétences sur les notions de **changement d'échelle** et de **passage d'un mode batch à un mode continu** en synthèse organique. Il s'agit d'une part de comprendre l'influence de l'échelle (plus spécifiquement du rapport surface/volume du réacteur) sur tous les phénomènes mis en jeu lors de la synthèse organique : la réaction chimique dépend du volume mis en jeu, alors que les transferts thermiques et les transferts de matière dépendent de la surface mise en jeu, et que le temps de mélange dépend directement de l'échelle. Et d'autre part, il s'agit de savoir réaliser une synthèse organique en continu : les notions de temps de séjour, de débit total dans le réacteur et de mise en régime permanent sont présentées théoriquement et expérimentalement pour pouvoir comparer une même synthèse en batch et en continu.

Cours « miniaturisation »

Le cours **(2 fois 1 h 30)**, réalisé devant les élèves des départements chimie et génie chimique de l'INP-ENSIACET (M1, 125 étudiants), a pour objectif de leur donner des outils afin de :

- comprendre les enjeux liés au passage d'un mode batch à un mode continu ;
- appréhender l'intérêt et les difficultés liés à la micro-échelle pour la synthèse organique ;
- identifier l'intérêt pour le passage de l'échelle du laboratoire à celle de la production.

La compétence clé est donc d'être capable de choisir l'équipement le mieux adapté à la chimie à mettre en œuvre.

Après un bref rappel des caractéristiques des réacteurs batch classiques et de leurs limitations, le réacteur continu à micro-échelle est présenté au travers de quatre notions majeures [2] :

- la réduction de la taille et les ratios surface/volume élevés réduisent les limitations de mise en œuvre et augmentent la maîtrise des conditions opératoires ;

- l'utilisation de ces systèmes permet de réaliser sur de très petites quantités de produits de nombreuses expériences et de faire ainsi du criblage de conditions opératoires ;
- le passage au continu permet d'accéder aisément aux informations cinétiques (notamment en cinétique initiale) ;
- l'augmentation de la production peut se faire par « numbering-up » (mise en parallèle d'unités identiques) au lieu de « scale-up » (augmentation de la taille des unités).

Sur chacune de ces notions, des exemples tirés de la littérature scientifique [3-8] ou de nos travaux de recherche [9-10] sont présentés et analysés.

Les limitations de la synthèse en continu à micro-échelle sont également identifiées et discutées : quels sont les débits et matériaux compatibles ? Quelles sont les températures accessibles ? Le mélange est-il suffisant dans le microréacteur ? Comment gérer l'introduction ou l'apparition de solides et/ou de gaz dans le microréacteur ? Comment augmenter la productivité ?

Apprentissage par problèmes

Dans un deuxième temps, un échange se met en place autour d'exemples proposés par les étudiants à partir de leur expérience en synthèse (TP, stages…) **(2 fois 1 h 30)**. L'objectif est d'amener les étudiants à répondre à la question « Quel réacteur pour quelle étape de synthèse ? » Chaque exemple est analysé au travers de trois questions : i) Où sont les limitations à la mise en œuvre (mélange, transfert de chaleur, de matière) ? ; ii) Pourquoi passer en continu et/ou à micro-échelle ? ; et iii) Quelles sont les difficultés à prévoir ?

Travaux pratiques

Lors de cette séance courte **(3 h)**, les étudiants sont mis dans la situation suivante : « *Vous avez 3 heures pour analyser une synthèse organique et obtenir les éléments clés pour proposer une mise en œuvre de production avec la meilleure productivité et la meilleure sélectivité possibles*. »

Étape 1 : description du système mis en jeu

La réaction choisie est la synthèse du 4-diméthylaminoazobenzène (colorant diazoïque) [11], à partir de la N,N-diméthylaniline et du sel de diazonium de l'aniline (*figure 1*). La réaction se fait en milieu homogène dans un mélange acétone/eau 3:1 (*V/V*) et l'avancée de la conversion est suivie de manière visuelle en milieu acide (passage du jaune au rouge). La maîtrise de la température est importante dans cette réaction puisqu'à haute température, le diazonium subit une réaction secondaire de dégradation [12], aisément repérable par la libération de N_2 ; en conditions batch, on préconise ainsi une température inférieure à 5 °C pour réaliser cette expérience [13].

Étape 2 : analyse du système et choix des paramètres du réacteur

Le passage en continu à micro-échelle doit permettre de mieux maîtriser la température. Le montage utilisé (schématisé sur la *figure 2*) est constitué d'un microréacteur R de diamètre interne 500 µm [14a] alimenté par deux seringues *via* un té mélangeur noté M [14b]. Les débits alimentant le

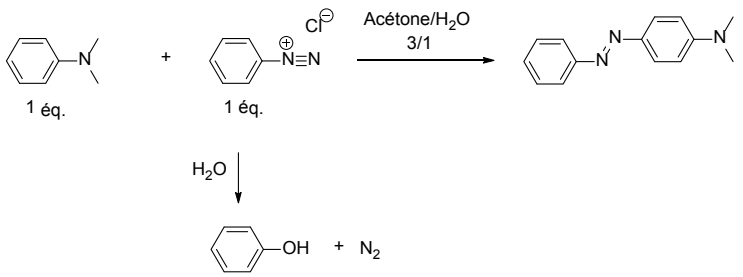

Figure 1 - Synthèse du 4-diméthylaminoazobenzène.

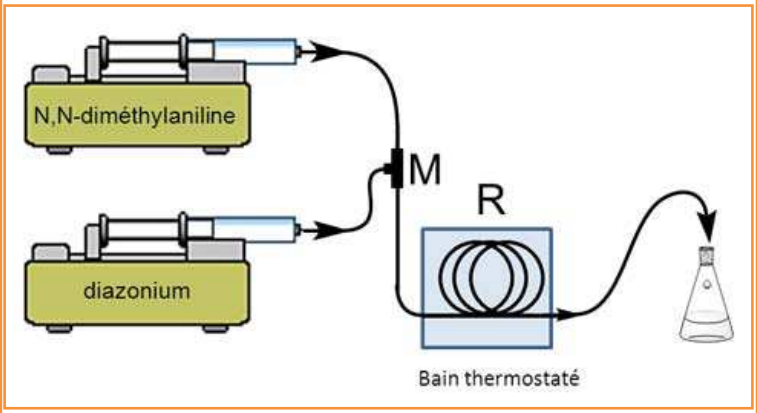

Figure 2 - Schéma du montage utilisé pour la séance de TP.

microréacteur sont contrôlés par un pousse-seringue [14c]. Le microréacteur est enroulé en une passe autour d'un objet cylindrique, immergé dans un bain d'eau maintenue à la température souhaitée. Ce dispositif permet d'assurer un bon échange thermique et doit être positionné de manière à affleurer le liquide du bain pour permettre la visualisation du changement de couleur le long du réacteur. À ce stade, les étudiants doivent avoir choisi des expériences à réaliser (temps de séjour, température, concentrations) et avoir transposé ces conditions en paramètres opératoires (débits, longueur des tubes, solutions initiales).

Étape 3 : mise en œuvre

À l'aide des solutions préparées en amont (voir *encadré*), les étudiants effectuent la réaction de synthèse du colorant pour différents débits, températures et longueurs de tubes, et en déduisent des informations qualitatives (grâce au capteur « œil ») sur l'avancement de la réaction et l'apparition de la réaction secondaire. Toutes les manipulations sont réalisées sous hotte, les élèves portent des vêtements de protection appropriés et des gants. Les consignes de sécurité et les fiches de toxicité des réactifs et produits sont présentés au début du TP. En dehors des étapes de remplissage et de

Mise en œuvre du TP

Les solutions de réactifs sont préparées juste avant la séance et conservées à 0 °C jusqu'à leur utilisation :
- solution de N,N-diméthylaniline : 1,30 g, soit 0,01 mol dans 80 mL d'acétone ;
- solution de diazonium : 1,0 g, soit 0,01 mol d'aniline et 3,0 mL d'HCl concentré dans 20 mL d'eau distillée + 0,75 g, soit 0,01 mol de nitrite de sodium $NaNO_2$ dans 20 mL d'eau distillée + 40 mL d'acétone.

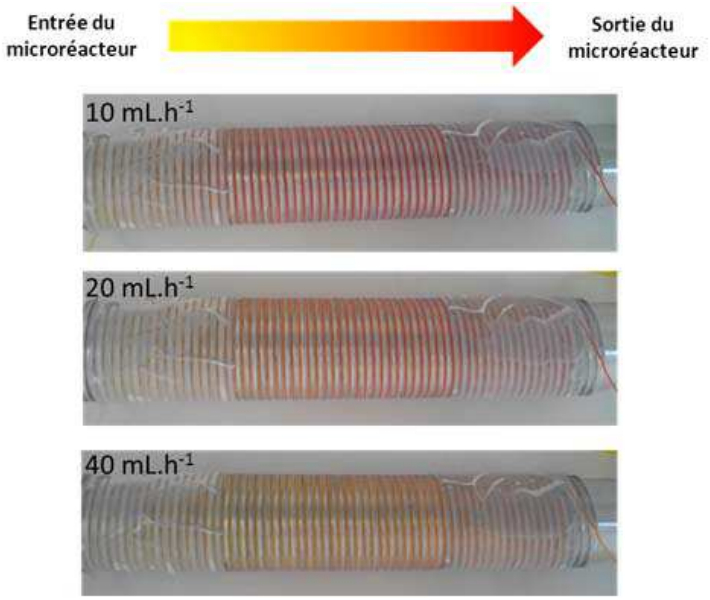

Figure 3 - Variations de débits (de 10 à 40 mL·h^{-1} à 20 °C).

connexion des seringues aux tubes, les fluides réactionnels ne sont pas en contact avec l'atmosphère de la hotte. Ils restent confinés dans les différents éléments du montage.

Dans les conditions décrites ci-dessus, les étudiants observent que :

- à 0 °C, un temps de séjour de 15 minutes est nécessaire pour observer la couleur rouge intense en fin de réacteur ;
- à 40 °C, les premières bulles de diazote apparaissent dans le microréacteur ;
- l'absence de diazote à des températures allant au-delà de 25 °C témoigne d'une meilleure efficacité du transfert thermique dans ce microréacteur que dans un réacteur batch conventionnel.

Les étudiants sont volontairement peu guidés pour favoriser la prise d'initiative, le questionnement et le travail en groupe [15]. La *figure 3* montre les images obtenues pour des débits croissants à 20 °C dans un réacteur de longueur 8 m : plus le débit est faible, plus la coloration rouge apparaît vers l'entrée du microréacteur. Dans la pratique, à l'aide d'un nuancier de couleurs, les étudiants peuvent repérer la position à laquelle un changement de couleur a lieu et obtenir une information sur la cinétique de la réaction en traduisant l'information de l'échelle de longueur L en échelle de temps ($t = \frac{L}{\frac{Q_{tot}}{\pi \cdot d^2/4}}$).

Conclusion

Les premiers retours des étudiants ont mis en avant un vif intérêt pour une séance de TP non guidée et pour une résolution en groupe de la question posée. L'apprentissage des notions de changement d'échelle et de synthèse en continu semble, à la vue des résultats de l'évaluation écrite, beaucoup plus efficace chez les étudiants qui ont pu mettre en œuvre le microréacteur par eux-mêmes. L'enjeu de ces enseignements est d'habituer les étudiants au décloisonnement de nos disciplines et à l'interdisciplinarité, propice à plus de créativité et reflet de la réalité dans la gestion de projets industriels complexes.

Les auteurs remercient les étudiants de 2ACH et 2AGC de l'ENSIACET qui ont participé à cet enseignement avec enthousiasme, Gabriel Frontigny et Thomas Lebleu qui ont mis au point la manipulation de TP au cours d'un projet de 3^{e} année, et Laetitia Noger et Alain Pontier pour leur aide dans la réalisation de ce TP.

Notes et références

[1] Institut National Polytechnique (INP) de Toulouse, École Nationale Supérieure des Ingénieurs en Arts Chimiques et Technologiques (ENSIACET) : www.ensiacet.fr.
[2] Poux M., Cognet P., Gourdon C., *Génie des procédés durables - Du concept à la concrétisation industrielle*, Dunod/L'Usine Nouvelle, Collection Technique et Ingénierie, **2010** (lauréat du prix Roberval 2011 dans la catégorie Enseignement supérieur).
[3] Geyer K., Codee J.D.C., Seeberger P.H., Microreactors as tools for synthetic chemists: The chemists' round-bottomed flask of the 21st century?, *Chem. Eur. J.*, **2006**, *12*, p. 8434.
[4] Mason B.P., Price K.E., Steinbacher J.L., Bogdan A.R., McQuade D.T., Greener approaches to organic synthesis using microreactor technology, *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, p. 2300.
[5] Watts P., Wiles C., Micro reactors: a new tool for the synthetic chemist, *Org. Biomol. Chem.*, **2007**, *5*, p. 727.
[6] Usutani H., Tomida Y., Nagaki A., Okamoto H., Nokami T., Yoshida J.-I., Generation and reactions of o-bromophenyllithium without benzyne formation using a microreactor, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, p. 3046.
[7] Ueno M., Hisamoto H., Kitamori T., Kobayashi S., Phase-transfer alkylation reactions using microreactors, *Chem. Commun.*, **2003**, p. 936.
[8] Bogdan A.R., James K., Efficient access to new chemical space through flow: Construction of druglike macrocycles through copper-surface-catalyzed azide-alkyne cycloaddition reactions, *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, p. 14506.
[9] Aillet T., Loubiere K., Dechy-Cabaret O., Prat L., Photochemical synthesis of a "cage" compound in a microreactor: Rigorous comparison with a batch photoreactor, *Chem. Eng. Process.*, **2013**, *64*, p. 38.
[10] Leroyer L., Prat L., Cabassud M., Gourdon C., Dechy-Cabaret O., Barthes M., Camus P., Hattou S., Transposition of a triphosgene-based process for pharmaceutical development: from mg·h^{-1} to kg·h^{-1} of an unsymmetrical urea, *Green Process. Synth.*, **2013**, *2*, p. 239.
[11] Fortt R., Wootton R.C.R., de Mello A.J., Continuous-flow generation of anhydrous diazonium species: Monolithic microfluidic reactors of the chemistry of unstable intermediates, *Org. Process. Res. Dev.*, **2003**, *2*, p. 5.
[12] Costas-Costas U., Pazo-Llorente R., González-Romero E., Bravo-Díaz C., Dediazoniations in water: An integrated physical organic chemistry experiment, *J. Chem. Educ.*, **2000**, *77*, p. 374.
[13] Gung B.W., Taylor R., Parallel combinatorial synthesis of azo dyes, *J. Chem. Educ.*, **2004**, *81*, p. 1630.
[14] a) Tube PFA 1/16''*0,50 mm, Cluzeau Info Labo ; b) Té haute pression conique 10-32 PEEK pour tube 1/16'', P-728, Cluzeau Info Labo ; c) PHD 2000, Harvard Apparatus.
[15] Bataille X., Beauvineau E., Cheymol N., Mas V., Vigneron M., Investigation et analyse chimique : un TP-défi d'analyse qualitative et quantitative... sans aucune solution préparée !, *L'Act. Chim.*, **2010**, *337*, p. 45.

L. Prat **K. Loubière** **O. Dechy-Cabaret**

Laurent Prat
est professeur des universités à l'INP-ENSIACET (Université de Toulouse) ; il effectue sa recherche au Laboratoire de Génie Chimique (LGC, UMR 5503 CNRS Toulouse)*.
Karine Loubière
est chargée de recherche CNRS au Laboratoire de Génie Chimique*.
Odile Dechy-Cabaret (*auteur correspondant*)
est maître de conférences à l'INP-ENSIACET ; elle effectue sa recherche au Laboratoire de Chimie de Coordination (LCC, UPR 8241 CNRS/Univ. Toulouse) dans l'équipe « Catalyse et chimie fine »**.

* Université de Toulouse, INP-ENSIACET, LGC, 4 allée Émile Monso, BP 44362, F-31030 Toulouse Cedex 4.
Courriels : laurent.prat@ensiacet.fr ; karine.loubiere@ensiacet.fr
** Université de Toulouse, INP-ENSIACET, LCC, 4 allée Émile Monso, BP 44362, F-31030 Toulouse Cedex 4.
Courriel : odile.dechycabaret@ensiacet.fr