

Fig. 1 - Schema di reattore a flusso

Anna Rencurosi
NiKem Research
Baranzate (MI)
anna.rencurosi@nikemresearch.com

SINTESI ORGANICA: MEGLIO A FLUSSO

L'avvento dei micro e meso-reattori sta rivoluzionando il tradizionale modo di fare sintesi sia in ambito accademico che industriale, grazie ai molteplici benefici associati al loro utilizzo. Rese elevate, facilità di scale-up e riduzione dei rischi, rendono la chimica a flusso una valida alternativa alla chimica in batch.

L'impiego di microreattori a flusso nella sintesi organica costituisce una delle più recenti innovazioni sia a livello accademico che industriale. Nel 1986 viene pubblicato il primo brevetto [1] che descrive come un microreattore debba essere costruito e, dopo un periodo di incubazione in cui resta appannaggio dei pochi gruppi in grado di costruirsi dei microreattori in casa, la chimica a flusso inizia a diffondersi nei primi anni Duemila, quando vengono immessi sul mercato i primi reattori commerciali. Il numero e la varietà delle reazioni effettuabili a flusso, sia monofasiche che multifasiche, è impressionante e le *performance* dei nuovi reattori immessi sul mercato contribuiscono ad accrescere ulteriormente le potenzialità di questa tecnica. Negli ultimi anni, alcune importanti aziende farmaceutiche hanno investito molto in questo settore, basti pensare che, alla fine del 2007, Novartis e MIT (Massachusetts Institute of Technology) hanno annunciato un investimento di 50 milioni di euro in dieci anni per la creazione del "Centre for Continuous Manufacturing", destinato a convertire i processi produttivi di principi attivi da *batch* a flusso. Nel 2008 in Gran Bretagna, l'Engineering & Physical Sciences Research Council insieme a Pfizer e GSK hanno finanziato progetti di collaborazione tra accademia e industria per 6 milioni di euro destinati alla ricerca e alla formazione sulla chimica a flusso.

Ma in cosa consiste esattamente un reattore a flusso? E quali sono i vantaggi associati al suo impiego? Un reattore a flusso è tipicamente

costituito da un insieme di piccoli canali, di diametro pari a 10-1.000 μm per un microreattore ed a 1-10 mm per un meso-reattore, attraverso cui vengono fatte fluire le soluzioni contenenti i reattivi (Fig. 1). La reazione ha inizio nel punto di giunzione dei canali quando le soluzioni di reattivi entrano in contatto. La miscela di reazione può essere sottoposta a diverse condizioni, quali il riscaldamento termico, l'irraggiamento con microonde o con raggi UV, la sonicazione ecc. All'interno del reattore è garantito un accurato controllo dei parametri di reazione, come per esempio la velocità di flusso, la temperatura, la pressione e la stechiometria di reazione. Il flusso in uscita viene quindi indirizzato, da una specifica valvola di raccolta, o allo scarico o in un apposito raccogliatore. Diversi materiali sono utilizzabili per la costruzione dei reattori a seconda del tipo di reazione che deve essere eseguita: acciaio inossidabile, PDMS (polidimetilsilossano), vetro, quarzo, PTFE (teflon) sono solo alcuni esempi di materiali comunemente impiegati. I reattori a flusso possono anche essere abbinati a tecniche di monitoraggio *in-line*, quali spettroscopia UV/Vis o IR, NMR, spettrometria MS o LC/MS.

I benefici associati a questa tecnica sono molteplici e possono essere divisi in due principali categorie come esposto in Tab. 1, ovvero vantaggi che dipendono dalle dimensioni ridotte dei canali in cui avviene la reazione e quelli legati alla natura del processo in continuo.

L'aspetto più peculiare di questa tecnica è probabilmente quello

Tab. 1

Vantaggi legati alle ridotte dimensioni dei canali	Vantaggi legati alla natura del processo in continuo
Preciso controllo delle condizioni di reazione	Possibilità di utilizzare reattivi supportati e di purificare i prodotti "in line" utilizzando scavengers
Efficiente trasferimento di massa e calore	Possibilità di variare le condizioni di reazione indipendentemente durante l'esperimento facilitando i processi di ottimizzazione
Possibilità di lavorare in condizioni di "super-heating"	Possibilità di effettuare step sequenziali in continuo
Intermedi tossici e/o esplosivi possono essere generati <i>in situ</i> ed utilizzati direttamente	Facile scale-up delle reazioni mediante un utilizzo prolungato del reattore o mediante "numbering-up" [2]
Intermedi instabili possono essere maneggiati con maggiore facilità	Possibilità di monitorare le reazioni "in line"

legato al preciso controllo delle condizioni di reazione e all'efficienza nella dispersione dell'esotermia di reazione. In Fig. 2a, infatti, è possibile confrontare la distribuzione delle temperature presenti in un reattore a flusso con quelle in *batch* (o in un semplice pallone di reazione) per una reazione ipotetica. Nel microreattore, la distribuzione delle temperature più stretta e vicina al profilo ideale, consente di mantenere un accurato controllo delle condizioni di reazione e permette la formazione pressoché esclusiva del prodotto desiderato. Nel *batch* la distribuzione di temperatura più ampia consente il raggiungimento di energie elevate con la conseguente formazione di sottoprodotti (Fig. 2b) [3].

Ecco quindi che, anche grazie alla rapidità di mescolamento e di trasferimento di calore, le reazioni effettuate in flusso mostrano un miglioramento di selettività e di resa rispetto a quelle effettuate in *batch*.

Un altro vantaggio molto importante, soprattutto per l'industria farmaceutica, è sicuramente la possibilità di evitare gli onerosi processi di *scale-up* necessari per passare dalla fase di *discovery* a quella produttiva. È infatti possibile trasferire direttamente la procedura utilizzata per la sintesi di pochi milligrammi di prodotto alle quantità del processo produttivo utilizzando l'approccio del "numbering up" [2]. Esistono infatti impianti pilota in cui decine di microreattori operano contemporaneamente in parallelo, garantendo produzioni dell'ordine dei kg/h, con uno sforzo economico e di tempo limitato, riducendo inoltre i rischi correlati alle produzioni su larga scala.

Ovviamente esistono anche dei limiti associati a questa tecnica che dipendono dalle caratteristiche intrinseche dei reattori a flusso: per esempio non è possibile

l'utilizzo di reattivi solidi e le reazioni che prevedono la precipitazione del prodotto sono condotte con difficoltà. In genere questa tecnica si adatta meglio a reazioni che avvengono in tempi relativamente brevi, dato che il tempo di reazione è limitato dalla lunghezza del reattore e dalla velocità di flusso. È però vero che molte reazioni possono essere accelerate operando in condizioni di *superheating* e che in alcuni casi, specialmente quando si utilizzano reattivi supportati, è possibile creare un *loop* che intercetta il flusso in uscita e lo fa circolare in continuo fino al completamento della reazione stessa.

Alcuni esempi da Nikem Research

In questi ultimi anni Nikem Research ha cercato di valutare le potenzialità della chimica a flusso nell'ambito della *drug discovery* conducendo alcune classiche reazioni di chimica organica in un meso-reattore da laboratorio [4].

Un progetto interessante dal punto di vista farmaceutico, ha riguardato il *set-up* di un protocollo per la sintesi di acidi idrossammici a partire dagli esteri corrispondenti [5]. Gli acidi idrossammici sono noti in ambito farmaceutico perché presenti in un'ampia serie di molecole con molteplici attività biologiche quali, per esempio, gli inibitori di metallo proteinasi e della classe di enzimi istone deacetilasi.

Esteri di diversa tipologia sono convertiti nei loro corrispondenti acidi idrossammici combinando una loro soluzione metanolica e di idrossilamina acquosa con una soluzione di metossido di sodio in metanolo (Schema 1a). La reazione procede ad una temperatura di 70 °C con rese elevate (81-100%, *out-put* 2,9 g/h). Non si osserva l'usuale formazione dell'acido carbossilico corrispondente come sottoprodotto e, se condotta su aminoacidi enantiomericamente puri, non porta ad alcuna racemizzazione. Questa metodologia è stata applicata con successo alla sintesi del SAHA, il più noto HDAC inibitore, approvato nel 2006 dalla FDA per la cura del linfoma cutaneo [6].

La chimica a flusso, consentendo di gestire con efficienza e facilità intermedi instabili o altamente reattivi, è stata da noi applicata con successo nella reazione di addizione di Grignard a composti carbonilici (Schema 1b) [7].

È noto che i Grignard sono composti altamente reattivi e infatti sovente la loro reattività deve essere controllata operando a bassa tem-

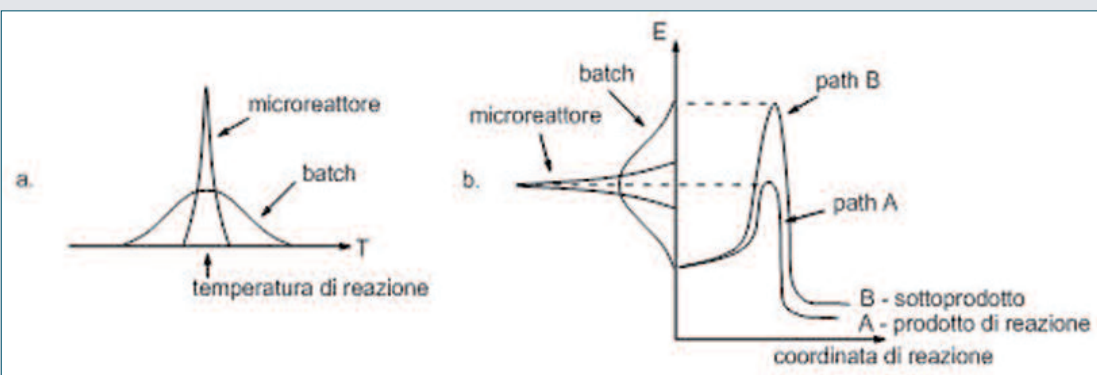
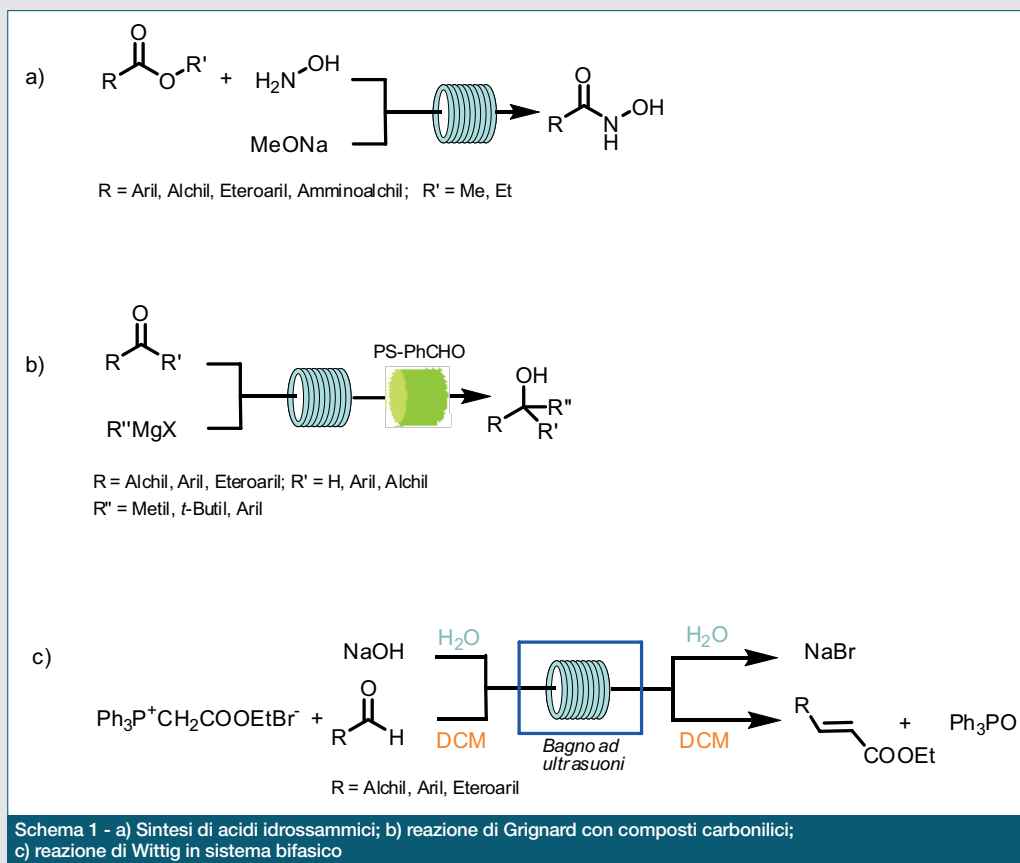


Fig. 2 - a) Distribuzione di temperatura in un reattore a batch ed in un microreattore a flusso; b) influenza della distribuzione di temperatura sul decorso di un'ipotetica reazione



peratura. La chimica a flusso ha rappresentato per noi un modo innovativo di controllare questa reattività tanto che nel protocollo messo a punto, l'impiego di Grignard avviene a temperatura ambiente ed utilizzando una quantità quasi stechiometrica di reattivo. Il lieve eccesso utilizzato viene rimosso interponendo una cartuccia di benzaldeide supportata all'uscita dal reattore. Anche in questo caso, operando su aldeidi e chetoni di diversa tipologia, si ottengono alcoli con rese elevate (87-98%, *out-put* 0,9 g/h) e, su composti bifunzionali recanti una funzione nitrilica, si osserva completa selettività per il carbonile. Questo protocollo è stato applicato con successo alla sintesi del Tramadol™, un noto analgesico attivo nel sistema nervoso centrale [8].

La chimica a flusso può risolvere molti problemi legati a reazioni che avvengono in sistemi bifasici e mediate da catalizzatori di trasferimento di fase (PTC) come, per esempio, la dipendenza tra resa ed efficienza del miscelamento o i lunghi tempi di reazione. Questi problemi tipici di reazioni effettuate in *batch*, vengono superati generando un "flusso segmentato" attraverso l'immissione di due liquidi immiscibili nel microreattore mediante una giunzione a T (Fig. 3) [9]. All'interno di ciascun segmento, a causa dell'interazione del liquido con le pareti del reattore, si generano dei micro-vortici che rinnovano costantemente la superficie di contatto tra i due liquidi, facilitando l'interazione tra le soluzioni e promuovendo così le reazioni che avvengono all'interfaccia. Questa peculiarità è stata da noi utilizzata per la messa a punto di un protocollo per effettuare reazioni di Wittig in sistemi bifasici [10].

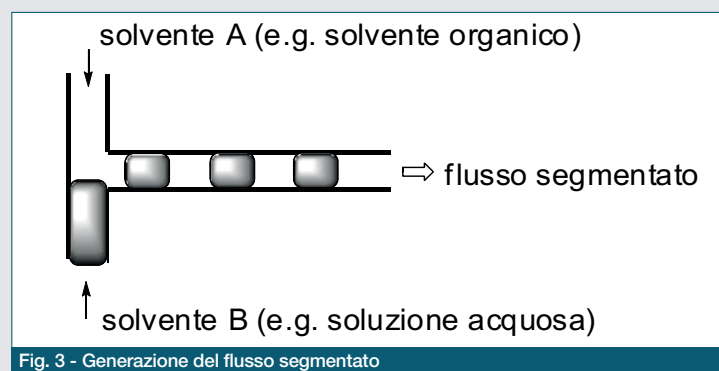
Nel protocollo messo a punto, aldeidi aromatiche ed eteroaromatiche vengono fatte reagire con l'etosso-carbonimetil-trifenil fosfonio bromuro in presenza di soda in una miscela diclorometano/acqua, producendo gli esteri cinnammici desiderati (Schema 1c). Rispetto alle classiche condizioni dei sistemi a *batch* che utilizzano la catalisi di trasferimento di fase, le reazioni condotte nel reattore a flusso avvengono anche in assenza di catalizzatore e richiedono tempi di reazione più brevi (alcuni minuti rispetto a diverse ore) con rese paragonabili o superiori. Inoltre, immergendo il reattore in un bagno ad ultrasuoni siamo in grado di ampliare notevolmente la superficie di contatto tra i due liquidi, migliorando ulteriormente le rese (per esempio da 85% a 96% per la *p*-metossi-benzaldeide).

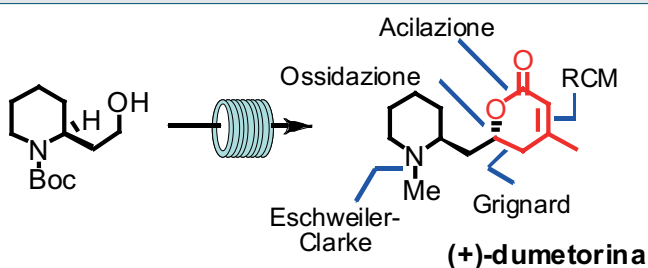
Recentemente è stato dimostrato come nella chimica a flusso sia possibile condurre *step* sequenziali per la sintesi di molecole complesse minimizzando le procedure di work-up e purificazione.

Grazie all'utilizzo di *scavenger*, catalizzatori e/o reattivi supportati il work-up è semplificato e spesso non necessario ed è possibile impiegare più reattivi supportati in sequenza quando una via di sintesi comprende più reazioni successive.

Abbiamo valutato come una sintesi *multistep* potesse essere migliorata attraverso la chimica a flusso applicando questa tecnica alla preparazione dell'alcaloide naturale (+)-dumetorina (Schema 2), ricalcando un approccio sintetico recentemente pubblicato [11].

La sintesi [12] è stata effettuata a partire dal (2S)-piperidinil-etanolo attraverso la combinazione di 5 step in un'unica sequenza evitando ogni work-up e purificazione se non un'unica colonna cromatografica necessaria per la separazione di due diastereoisomeri. L'impatto della chimica a flusso, rispetto alla procedura in *batch* [11] è stato notevole. La resa globale è passata dall'1% al 23% con una resa per singo-





Schema 2 - Sintesi a flusso della (+)-dumetorina

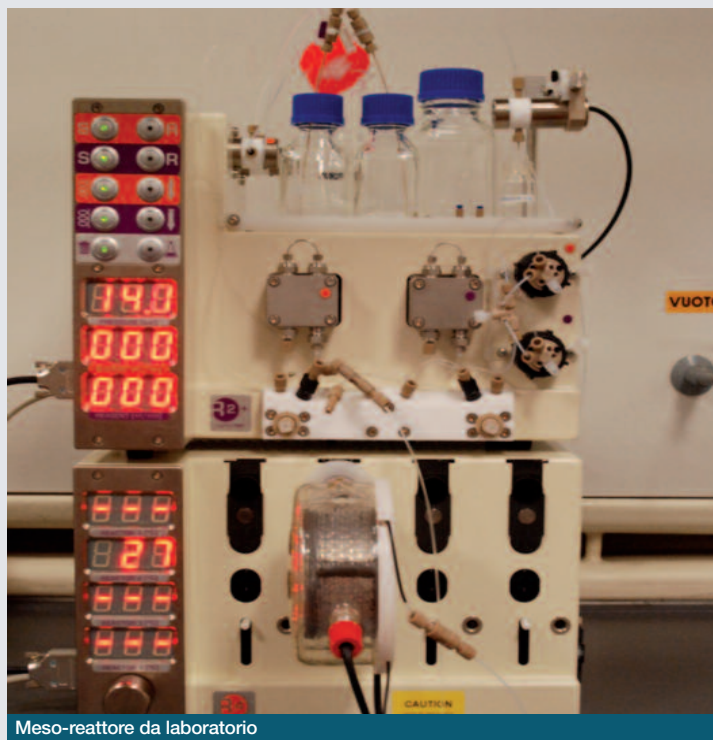
lo passaggio superiore al 90%. In meno di una settimana si sono prodotti 237 mg di (+)-dumetorina a partire da 800 mg di (2S)-piperidin-etanolo. Il lavoro ha permesso inoltre lo sviluppo di nuovi protocolli per la chimica flusso come una RCM (Ring Closing Metathesis) mediata da un catalizzatore di Hoveyda supportato su PEG o una metilazione in condizioni di Eschweiler-Clarke con concomitante rimozione del gruppo protettivo Boc, dimostrando chiaramente come la chimica a flusso possa essere applicata con successo alla sintesi di molecole complesse e aprendo nuove strade per la sintesi di prodotti naturali.

Conclusioni

La chimica a flusso è a tutt'oggi una tecnica in continua evoluzione. In particolare, lo sviluppo dei PASSflow reactors [13] che incorporano monoliti [14] sia di matrice polimerica che vetrosa in grado di supportare reattivi o catalizzatori, sta ampliando ulteriormente le potenzialità dei microreattori. In ambito farmaceutico la ricerca si proietta già verso la realizzazione di piattaforme integrate in grado non solo di gestire la sintesi di composti attraverso microreattori a flusso, ma anche di effettuarne l'analisi e lo screening biologico *in-line*.

Appare chiaro che per sfruttare appieno le potenzialità della chimica a flusso, soprattutto nei laboratori di sintesi, è necessario un cambio di

mentalità che porti il chimico a ragionare non in termini di reazione-work-up-purificazione ma a progettare *step* sequenziali che richiedano manipolazioni intermedie minime o nulle. Ciò richiede non solo una profonda conoscenza della chimica in sé ma anche delle potenzialità di scavengers, reattivi o catalizzatori supportati. La chimica a flusso, come tutte le cosiddette *enabling techniques* [13], è uno strumento prezioso, ma sta all'intelligenza del chimico capire come e quando utilizzarla in modo proficuo e vantaggioso.



Meso-reattore da laboratorio

References

- [1] W. Lohder, L. Bergann (Akademie der Wissenschaften der DDR) DD 246257.
- [2] R.C. Wheeler *et al.*, *Org. Proc. Res. Dev.*, 2007, **11**, 704.
- [3] T. Schwalbe *et al.*, *Org. Process Res. Dev.*, 2004, **8**, 440.
- [4] R-2 Pump Module e R-4 Reactor Module, Vapourtec Ltd. (www.vapourtec.com).
- [5] E. Riva *et al.*, *J. Org. Chem.*, 2009, **74**, 3540.
- [6] R. Breslow *et al.*, *PTC Int. Appl.* WO 93/07148, 1993.
- [7] E. Riva *et al.*, *Tetrahedron*, 2010, **66**, 3242.
- [8] K. Von Flick *et al.*, *Arzneim.-Forsch.*, 1978, **28**, 107.
- [9] B. Ahemed-Omer *et al.*, *Chem. Eng. J.*, 2008, **135**, 280.
- [10] M. Riccaboni *et al.*, *Tetrahedron*, 2010, **66**, 4032.
- [11] D. Passarella *et al.*, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2009, **20**, 192.
- [12] E. Riva, A. Rencurosi, S. Gagliardi, D. Passarella, M. Martinelli, The Synthesis of (+)-Dumetorine and Congeners Using Flow Chemistry Technologies, *Chem. Eur. J.*, 2011, in press.
- [13] A. Kirschning *et al.*, *Chem. Eur. J.*, 2006, **12**, 5972.
- [14] Con il termine "monolita" si definisce un bolcso di materiale microstrutturato le cui sottostrutture consistono in canali di forma regolare o irregolare.

RIASSUNTO

Organic Synthesis: "Under Flow" Is Better

Continuous flow synthesis is emerging as a useful tool in organic synthesis. The precise control of temperature, pressure and heat transfer, typical of this technique significantly affects the reaction outcome improving yield and selectivity. Through the discussion of few examples of organic reactions performed under continuous flow conditions the role of this technique in the assembly of simple and complex molecules is outlined.