

SCUOLA DI SCIENZE

Dipartimento di Chimica Industriale "Toso Montanari"

Corso di Laurea Magistrale in

Chimica Industriale

Classe LM-71 - Scienze e Tecnologie della Chimica Industriale

**Studio del trasferimento di un processo di sintesi
da batch a reattore continuo mesostrutturato**

Tesi di laurea sperimentale

CANDIDATO

Giuseppe Renna

RELATORE

Prof. Luca Bernardi

CORRELATORE

Dott. Emiliano Rossi

ABSTRACT

In questo elaborato sarà presentato il trasferimento della sintesi di un intermedio chiave nella sintesi di un API, da un sistema batch ad uno in flusso. La prima parte del lavoro consisterà nello studio della sintesi in batch per determinare le principali problematiche legate al processo. La seconda parte del lavoro sarà invece dedicata alla costruzione di un sistema in flusso per effettuare la sintesi e all'ottimizzazione delle condizioni di reazione

Indice

1	Introduzione.....	1
1.1	Chimica in flusso.....	1
1.2	Apparecchiature	3
1.3	Modalità di conduzione del processo	3
1.4	Vantaggi principali.....	4
2	Obiettivi della ricerca	8
3	Discussione dei risultati.....	9
3.1	Studio preliminare della reazione condotta in batch	9
3.2	Trasferimento della sintesi in un sistema in flusso.....	11
3.2.1	Determinazione del tempo di contatto ideale per la reazione.....	12
3.2.2	Effetto del rapporto stechiometrico sul profilo di impurezze.....	14
3.2.3	Aggiunte multiple.....	17
3.2.4	Effetto del mixing sul profilo di impurezze	18
3.2.5	Aggiunte simultanee	20
3.2.6	Microreattore.....	23
4	Conclusioni.....	26
5	Sezione sperimentale.....	27
5.1	Procedura generale per la sintesi in batch dell'intermedio 2	27
5.2	Procedura generale per la sintesi in batch dell'intermedio 3	27
5.3	Procedura generale per la sintesi in batch dell'intermedio 5	27
5.4	Procedura generale per la sintesi in flusso dell'intermedio 5	28
6	Bibliografia.....	29

1 Introduzione

1.1 Chimica in flusso

I processi chimici possono essere suddivisi essenzialmente in due grandi categorie: processi di tipo batch (o discontinui) e processi in flusso (o continui). Un processo batch prevede fasi distinte per il trasferimento dei reagenti all'interno del reattore, il completamento della reazione e infine lo scarico per il recupero dei prodotti (Figura 1). Un processo in flusso prevede invece l'alimentazione in continuo dei reagenti all'interno del reattore e la successiva raccolta, sempre in continuo dei prodotti (Figura 2).

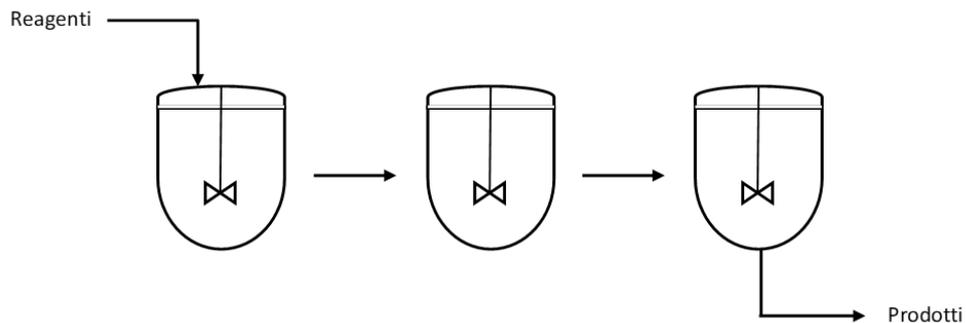


Figura 1: processo batch



Figura 2: processo in flusso

Per un processo batch il profilo tipico di reazione prevede la variazione delle concentrazioni delle specie presenti nel corso nel tempo (regime variabile), che però istante per istante è uguale in ogni punto del reattore^a (Figura 3).

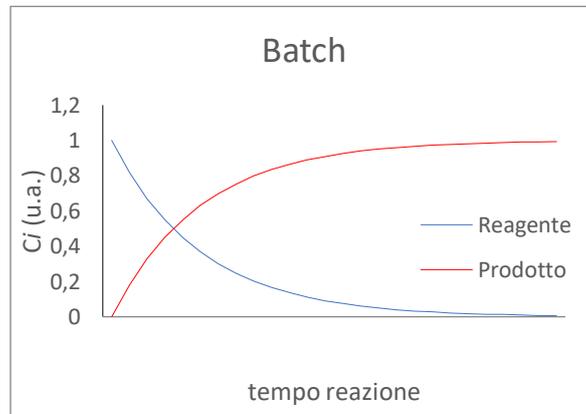


Figura 3: andamento di reazione per una cinetica del primo ordine

Per un processo in flusso il profilo di reazione tipico prevede una variazione della concentrazione delle specie presenti lungo il letto del reattore, ma non si hanno variazioni di concentrazione nel tempo (regime stazionario)^{1, b} (Figura 4).

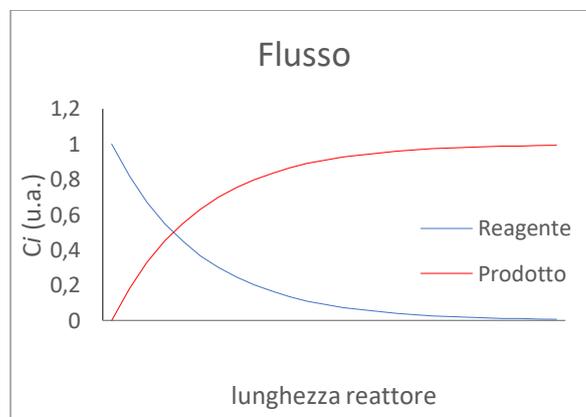


Figura 4: andamento di reazione per una cinetica del primo ordine

^a Condizione valida in cui il comportamento fluidodinamico del reattore può essere associato ad un mescolatore perfetto

^b Condizione valida in cui il comportamento fluidodinamico del reattore può essere associato ad un modello Plug Flow Reactor - PFR.

1.2 Apparecchiature

Un sistema in flusso solitamente è costituito da 8 unità fondamentali: sistema di dosaggio dei reagenti, unità di miscelamento, reattore, unità di quench, regolatore di pressione, sistema di purificazione, sistema di analisi e unità di raccolta (Figura 5). Avere a disposizione singole unità con una funzione specifica offre il vantaggio di poter creare strutture modulari facilmente adattabili alle differenti esigenze sintetiche².

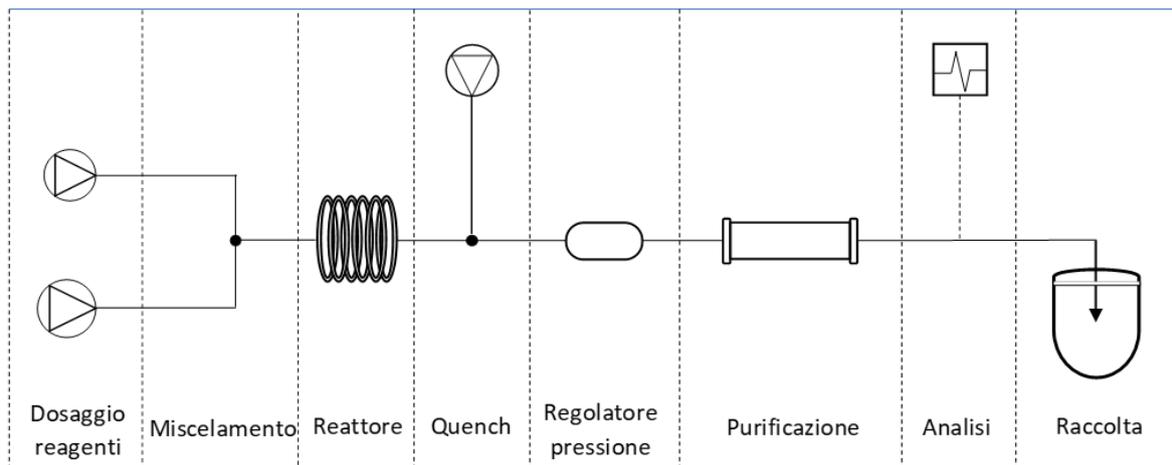


Figura 5

1.3 Modalità di conduzione del processo

La conduzione di una reazione in flusso richiede la conoscenza di alcuni parametri fondamentali. Per una reazione effettuata in continuo, il tempo di reazione è definito dal tempo di residenza τ , che nel caso di un reattore tubolare, rappresenta il tempo che un elemento infinitesimo di fluido trascorre all'interno del reattore. Matematicamente il tempo di residenza è definito come il rapporto tra il volume del reattore V e la portata volumetrica del flusso all'interno del reattore \dot{V} .

$$\tau = \frac{V}{\dot{V}}$$

Solitamente la variazione del tempo di residenza avviene tramite regolazione della portata volumetrica \dot{V} definita come il rapporto tra il volume che attraversa una sezione di area A nell'unità di tempo t .

In un reattore batch la stechiometria della reazione dipende dalle quantità relative tra i reagenti. In un sistema in flusso la stechiometria della reazione è determinata dal rapporto tra le portate molari \dot{n} dei reagenti alimentate al reattore. Analogamente alla portata volumetrica, la portata

molare \dot{n} è definita come il rapporto tra le moli n che attraversano una sezione di area A nell'unità di tempo t .

1.4 Vantaggi principali

Fino a qualche anno fa i processi in flusso erano prerogativa di impianti dedicati alla produzione di sostanze chimiche in grande scala poiché forniva numerosi vantaggi in termini di automazione, riproducibilità della sintesi e sicurezza. Recentemente, anche l'industria farmaceutica, fino ad ora basata quasi esclusivamente su produzioni in batch o semi-batch, ha iniziato ad adottare questa tecnologia. Inoltre la possibilità di avere accesso a dispositivi miniaturizzati, ha permesso l'utilizzo di sistemi in flusso anche per produzioni su scala di laboratorio fornendo innumerevoli vantaggi³.

La possibilità di utilizzare reattori con canali interni delle dimensioni ridotte (da 10 μm ad 1 mm si parla di reattori microstrutturati, oltre 1 mm si parla di reattori mesostrutturati) e quindi con un elevato rapporto tra area superficiale e volume permette di aumentare notevolmente la capacità di scambio termico. Questo rende i sistemi in flusso adatti per reazioni fortemente esotermiche che richiedono uno smaltimento efficace del calore di reazione per evitare problemi di runaway o di degradazione dei prodotti. La facilità di scambio termico offerta da questi sistemi insieme alla possibilità di lavorare ad alta pressione rende possibile effettuare in maniera relativamente semplice sintesi ad alta temperatura con conseguente diminuzione del tempo di reazione. Kappe et al.⁴ riportano l'esempio di un processo in flusso di esterificazione dell'acido benzoico che avviene esclusivamente in condizioni che prevedono l'utilizzo di etanolo supercritico a 300 °C (Figura 6).

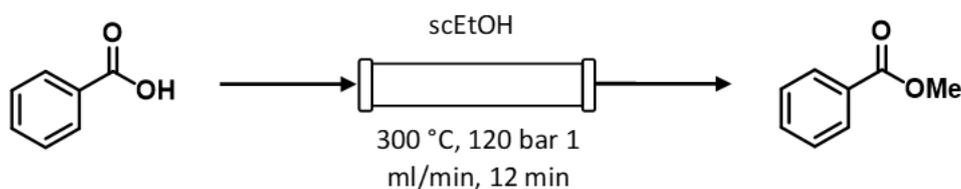


Figura 6

Infine la possibilità di ottenere una distribuzione ottimale della temperatura all'interno del reattore permette di migliorare la resa e le selettività del processo.

Un sistema in flusso bene si presta ad essere facilmente accoppiato ad un sistema di analisi in-line che permette di monitorare in tempo reale l'andamento della reazione (Figura 7). In questo

modo è anche possibile costruire dei sistemi automatici di gestione che permettono di variare in maniera continua i parametri operativi del processo sulla base dei dati forniti dal sistema di analisi (sistema a feedback)⁵.

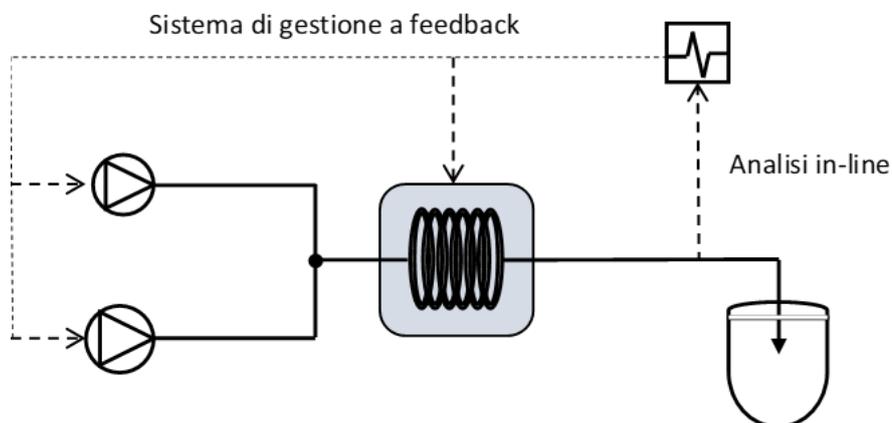


Figura 7

In ultimo i processi sviluppati in flusso semplificano e velocizzano la procedura di scale-up poiché è possibile aumentare il volume di produzione semplicemente aumentando il tempo di funzionamento del reattore (“scale out”) o utilizzando più reattori delle stesse dimensioni (“numbering up”)⁶.

Le caratteristiche peculiari dei sistemi in flusso permettono di aumentare notevolmente l'efficienza di sintesi organiche multistep per l'ottenimento di molecole complesse. Il modo di operare tradizionale in batch prevede un processo iterativo di singoli step per trasformare i reagenti nel prodotto desiderato. Molto spesso alla fine di ogni step è necessario uno stadio di purificazione per ottenere l'intermedio chiave per lo step successivo, rendendo il processo inefficiente. L'approccio adottato in flusso, risulta essere più efficiente perchè prevede di combinare singoli step sintetici in un'unica rete di reattori che lavorano in continuo⁷.

Nel 2013, Ley et al.⁸ hanno pubblicato uno studio in cui è stato effettuato il confronto tra la sintesi in batch e in flusso per la produzione del farmaco Meclinetant SR-48692 (Figura 8).

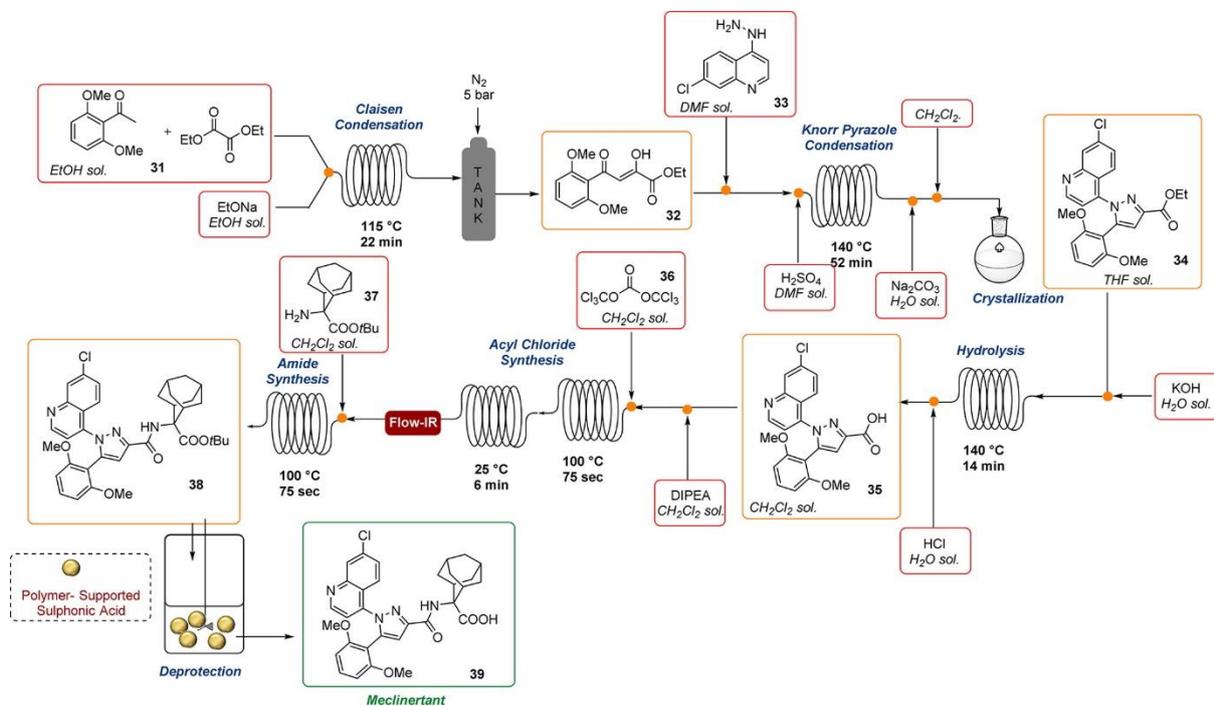


Figura 8

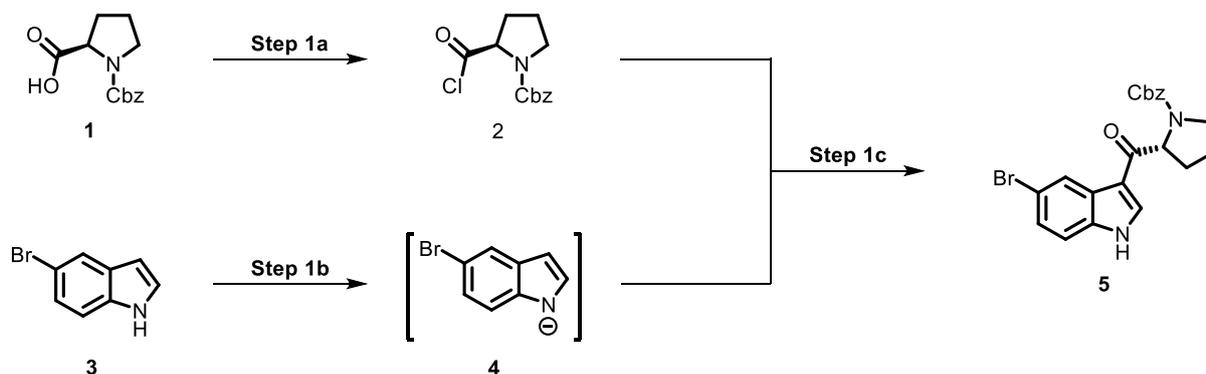
Il primo step della reazione prevede una condensazione di Claisen tra l'intermedio **31** e il dietil ossalato e fornisce l'intermedio **32** con una resa del 74 % con un tempo di residenza di 22 min. Lo stesso processo condotto in batch richiedeva 3h fornendo una resa nell'intermedio **32** del 60 %. Il minor tempo di reazione e la migliore resa sono dovute principalmente alla possibilità di condurre in maniera vantaggiosa il processo in flusso a temperature prossime a quelle di ebollizione del solvente. La successiva reazione tra l'intermedio **32** e l'intermedio idrazinico **33** in presenza di acido solforico, permette di ottenere il pirazolo **34** con un tempo di contatto di 52 min. La resa del processo in flusso in seguito a cristallizzazione è del 89 % contro una resa del processo in batch del 70%. L'idrolisi in flusso dell'intermedio **34** fornisce il corrispondente acido **35** con un tempo di residenza di 14 min e una resa del 90%. La trasformazione effettuata in batch fornisce gli stessi valori di resa ma richiede un tempo di reazione di 2h. Lo step finale prevede in sequenza l'attivazione dell'acido **35** con trifosgene **36** e la successiva reazione dell'acilcloruro formatosi con l'ammino alcol protetto **37** per dare l'intermedio **38**. Evitare di dover manipolare direttamente reattivi pericolosi come il

trifosgene e l'acilcloruro ha permesso di migliorare notevolmente la sicurezza del processo rispetto alla produzione in batch.

2 Obiettivi della ricerca

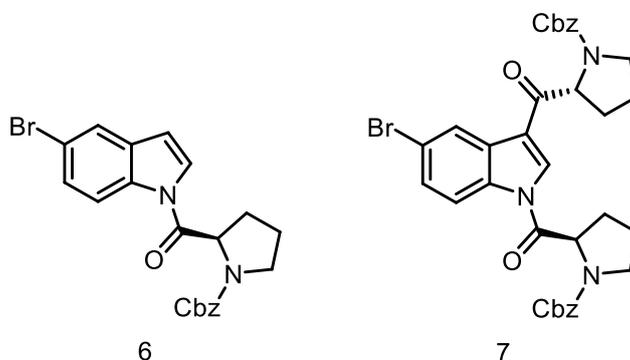
Partendo da una sintesi di un intermedio chiave nella produzione di un API, già ottimizzata per un sistema batch, il mio obiettivo è stato quello di valutare la possibilità di effettuare tale sintesi in un sistema in flusso.

Il processo effettuato in batch prevede una reazione di coupling tra l'intermedio **2** e l'intermedio **4** per dare il prodotto desiderato **5** (Schema 1).



Schema 1

Dai dati raccolti sull'ottimizzazione del processo in batch sono emersi problemi di selettività, dovuti alla presenza di reazioni parassite che portano alla formazione delle impurezze **6** e **7** (Schema 2).



Schema 2

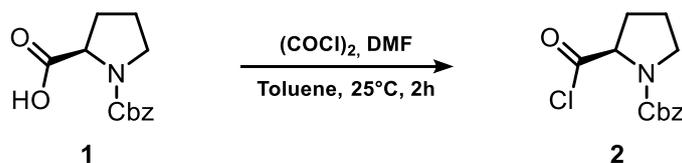
Il mio lavoro sarà quindi focalizzato su:

- Studio preliminare della reazione condotta in batch e determinazione dei fattori che ne influenzano la selettività
- Realizzazione di un sistema in flusso per effettuare la sintesi
- Ottimizzazione delle condizioni di reazione in flusso

3 Discussione dei risultati

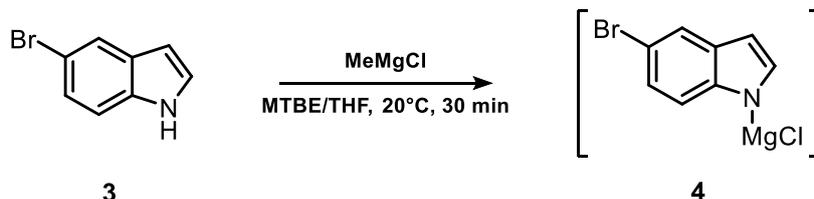
3.1 Studio preliminare della reazione condotta in batch

La prima parte del mio lavoro di ricerca ha avuto come obiettivo lo studio preliminare della reazione per la sintesi dell'intermedio chiave **5** condotta in un sistema batch. La via sintetica scelta si compone di tre step. Lo step 1a prevede la sintesi dell'intermedio **2** mediante attivazione del gruppo carbossilico della Z-D-Prolina **1** con un meccanismo analogo al primo stadio della reazione Vilsmeier-Haack. La trasformazione è effettuata impiegando cloruro di ossalile $(\text{COCl})_2$ come agente clorurante e dimetilformammide (DMF) come catalizzatore (Schema 3).



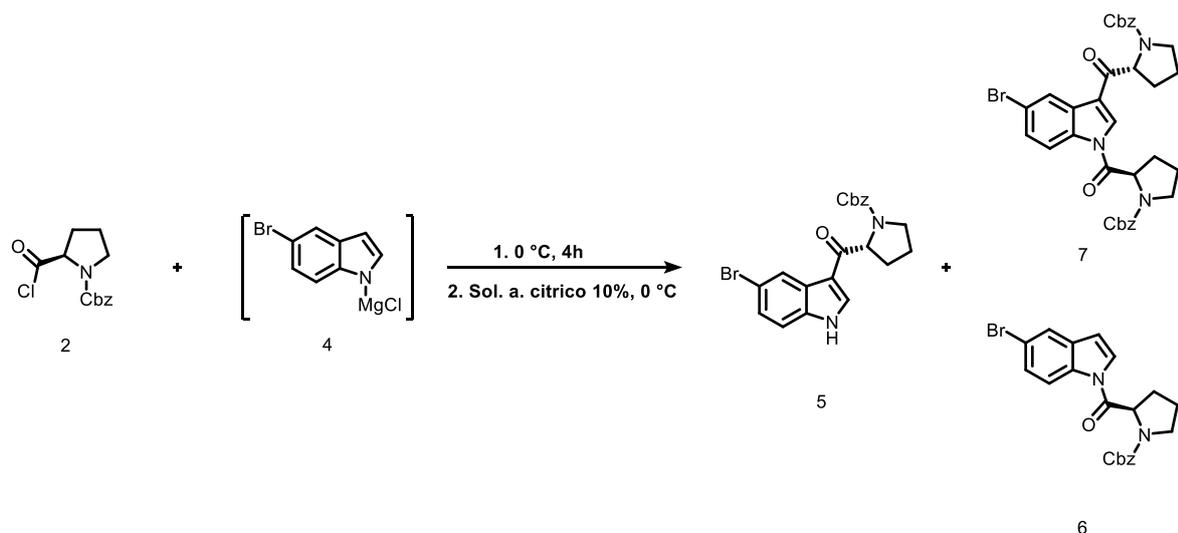
Schema 3

Lo step 1b prevede invece la formazione dell'intermedio anionico **4**, trattando il 5-bromoindolo **3** con metilmagnesio cloruro (MeMgCl) (Schema 4).



Schema 4

A causa dell'elevata instabilità, le soluzioni contenenti gli intermedi **2** e **3** devono essere preparate di fresco. Lo step 1c è stato effettuato aggiungendo direttamente l'intermedio **2** alla miscela di reazione contenente l'intermedio **4** per dare il prodotto desiderato **5**. Poiché la reazione è fortemente esotermica, l'aggiunta dell'intermedio **2** avviene in 4 h in modo tale da avere una temperatura controllata di 0°C (Schema 5).



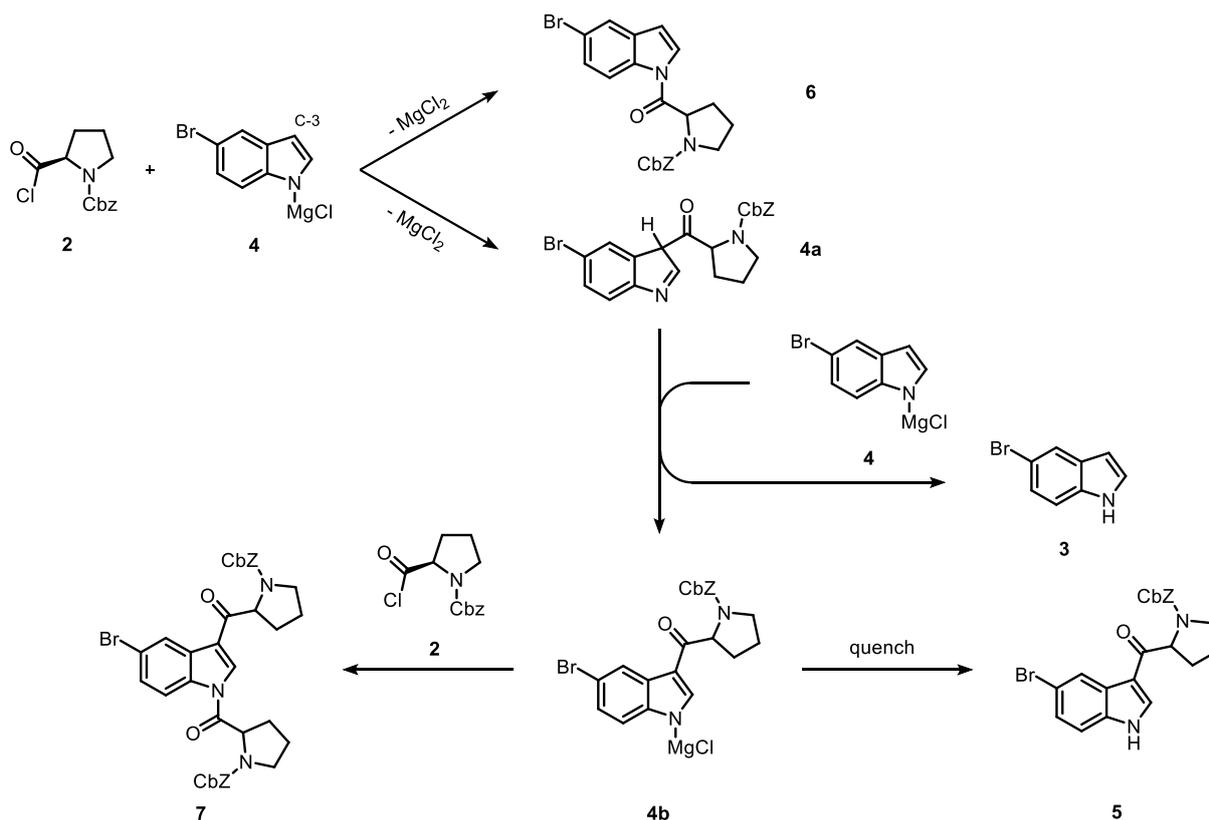
Schema 5

La prima prova in batch ha fornito i seguenti risultati (Tabella 1). Essendo uno studio qualitativo si sono considerate le aree percentuali come valutazione sufficiente della quantità dei prodotti presenti nella miscela di reazione

Prova	2 [eq]	4 [eq]	t [h]	5 ^a [% A/A]	6 ^a [% A/A]	7 ^a [% A/A]	R ^b [%]
1	1	2	4	41,62	7,49	0,13	65
^a Determinato tramite analisi HPLC effettuata sulla fase organica del grezzo di reazione ^a Resa molare calcolata sul prodotto cristallino secco, ottenuto in seguito a purificazione del grezzo di reazione							

Tabella 1

Per spiegare i problemi legati alla selettività, è stato necessario ipotizzare un meccanismo di reazione per lo step 1c (Schema 6). L'acilazione dell'intermedio **4** in posizione C-3 da parte di **2** genera la specie **4a**, che per reazione con **4** si trasforma l'intermedio **4b**. Il work-up acido di **4b** fornisce il prodotto desiderato **5**. L'N-acilazione dell'intermedio **4** da parte di due **2** genera l'impurezza N-acilata **6**. La N-acilazione di **4b** da parte di **2** genera l'impurezza di-acilata **7**. Lo schema di reazione ipotizzato permette anche di giustificare le condizioni di reazione scelte per effettuare lo step 1c. Per la formazione dell'intermedio chiave **5** è necessario utilizzare 2 equivalenti di intermedio **4**, poiché il primo equivalente è necessario per la formazione dell'intermedio **4a**, mentre il secondo equivalente permette di ottenere l'intermedio **4b** che fornisce il prodotto in seguito a work-up acido. L'aggiunta in 4h rende sfavorevole la reazione che trasforma l'intermedio **4b** nell'impurezza **7**, perché permette di lavorare in forte difetto di **2**.



Schema 6

3.2 Trasferimento della sintesi in un sistema in flusso

In seguito ad un primo studio preliminare sulla reazione condotta in batch, che ha permesso di evidenziare le problematiche principali legate alla sintesi dell'intermedio chiave **5**, è stato deciso di trasferire la sintesi in un sistema in flusso per valutarne la fattibilità. Lo studio in flusso della reazione si è focalizzato esclusivamente allo **Step 1c**, poiché è in questa fase della sintesi che si originano i problemi di selettività già discussi precedentemente. La preparazione degli intermedi **2** (**Step 1a**) e **4** (**Step 1b**) è stata invece effettuata in batch seguendo la procedura standard. Si è passati quindi alla costruzione di un apparato adatto per la conduzione della reazione in flusso. La configurazione scelta (Figura 9) prevede di utilizzare un reattore tubolare costituito da un tubo in teflon **C** (lunghezza = 3200 mm; diametro interno = 1 mm; volume interno = 2,51 mL) immerso in un bagno refrigerante **D** a 0 °C. Le linee di dosaggio di alimentazione dei reagenti sono equipaggiate con due pompe a siringa **A** e collegate al reattore tramite un raccordo a 'T' (diametro interno = 1,27 mm) **B** che garantisce anche il miscelamento delle due soluzioni alimentate. La raccolta della miscela di reazione avviene in un reattore batch termostato **E**, precaricato con la soluzione di spegnimento.

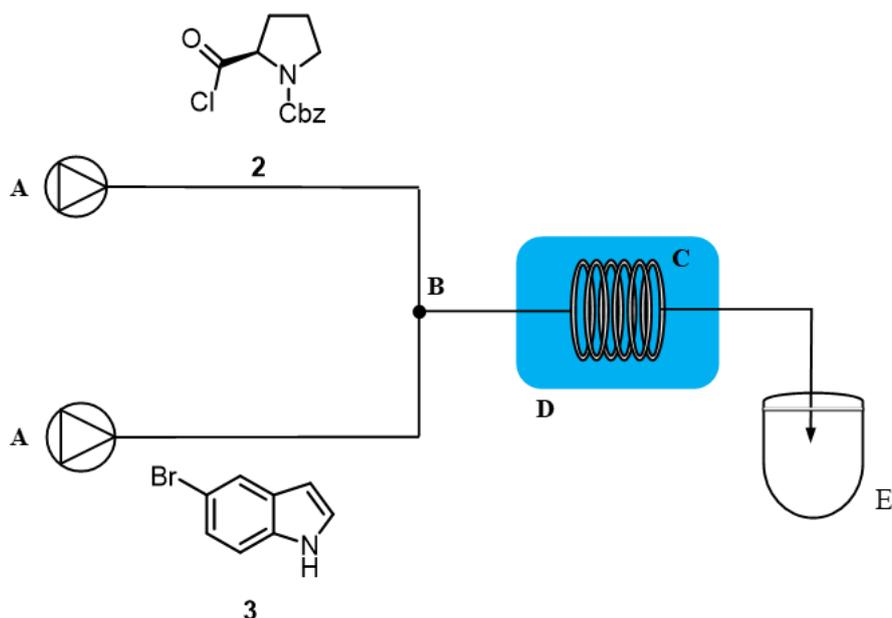


Figura 9 - A: pompa a siringa; B: raccordo a 't'; C: reattore tubolare; D: bagno refrigerante; E: reattore batch per lo spegnimento

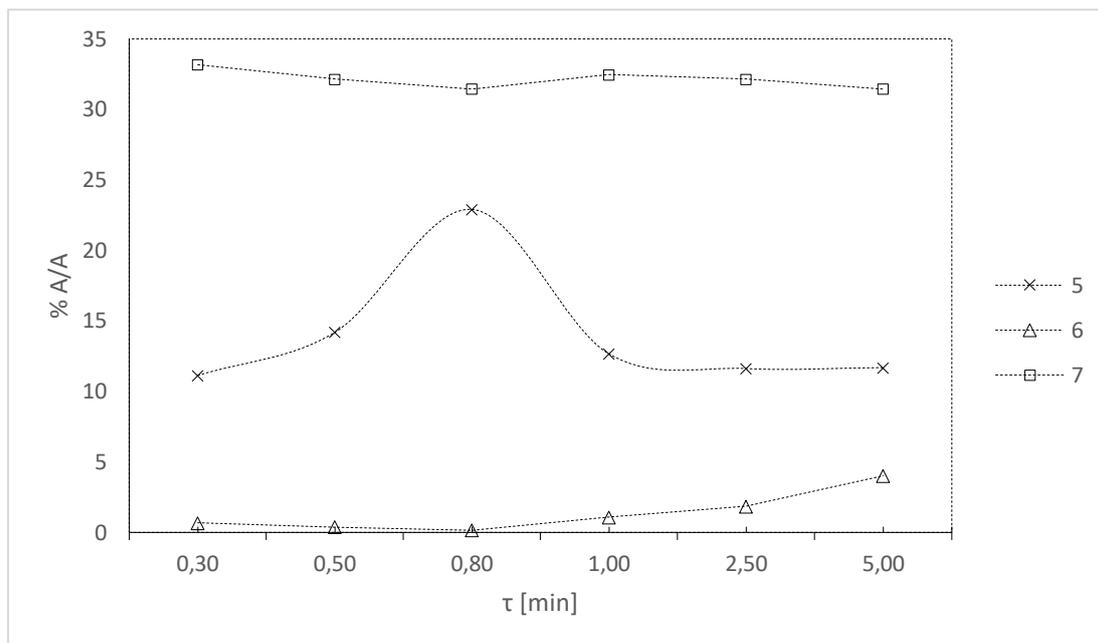
3.2.1 Determinazione del tempo di contatto ideale per la reazione

Non avendo dati su prove precedenti effettuate in flusso, inizialmente si è deciso di valutare l'andamento generale della reazione, e di determinare in prima approssimazione il tempo di residenza ideale della miscela di reazione all'interno del reattore. La variazione dei tempi di residenza è avvenuta variando i flussi di alimentazione dei reagenti. Poiché in questa fase della ricerca l'obiettivo primario era valutare la selettività della reazione condotta in flusso, sono state effettuate analisi solo sul grezzo di reazione ottenuto in seguito a work up. Per il campionamento, si è deciso quindi di procedere raccogliendo un volume noto di miscela di reazione direttamente in provette contenenti la soluzione di spegnimento. Le condizioni della prova e i risultati ottenuti sono raccolti in tabella (Tabella 2).

Prova	2 [eq]	4 [eq]	τ [min]	5 ^a [% A/A]	6 ^a [% A/A]	7 ^a [% A/A]
1	1	2	0.3	11.13	0.67	33.17
2	1	2	0.5	14.19	0.37	32.14
3	1	2	0.8	22.91	0.15	31.44
4	1	2	1	12.66	1.08	32.47
5	1	2	2.5	11,62	1.86	32.14
5	1	2	5	11,69	4.02	31.44

^a Determinato tramite analisi HPLC effettuata sulla fase organica del grezzo di reazione

Tabella 2



Dai risultati riportati in tabella si evidenziano le seguenti problematiche:

- La selettività della reazione, se confrontata con la prova effettuata in batch, è peggiorata notevolmente, in particolare si nota che nel sistema in flusso l'impurezza principale è rappresentata dal prodotto diacilato **7**.
- Per tempi di residenza superiori al minuto non si osservano variazioni significative nel profilo di impurezze, probabilmente la reazione è molto veloce poiché giunge a completezza per tempi di residenza inferiori al minuto.

Il peggioramento della selettività della reazione che si è avuto nel passaggio dal batch al flusso è da imputarsi probabilmente alle diverse condizioni presenti nei due sistemi. Nella prova in batch, l'aggiunta in 4h dell'intermedio **2**, permette di avere istante per istante un rapporto R tra l'intermedio **2** e **3** molto basso e inferiore a quello stechiometrico, condizione che sfavorisce la reazione di formazione dell'impurezza diacilata **7**. Nel sistema in flusso R è regolato dal rapporto di alimentazione dei reagenti ed è uguale al rapporto stechiometrico, quindi una maggiore quantità di intermedio **2** favorisce la formazione del prodotto diacilato **7**. È stato inoltre notato che le concentrazioni delle soluzioni contenenti gli intermedi **2** e **4** non permettono di alimentare i due reagenti con velocità di flusso comparabili e questo può provocare problemi di miscelamento delle due soluzioni. Nelle prove successive è stato quindi deciso di diluire la soluzione contenente l'intermedio **2** in modo da poter avere flussi di alimentazione comparabili.

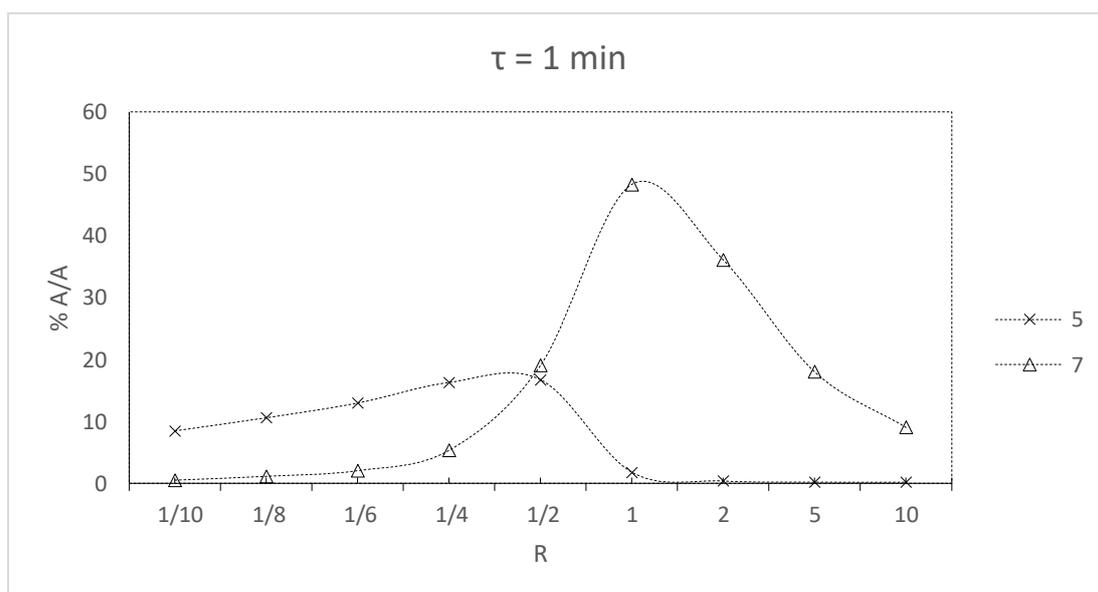
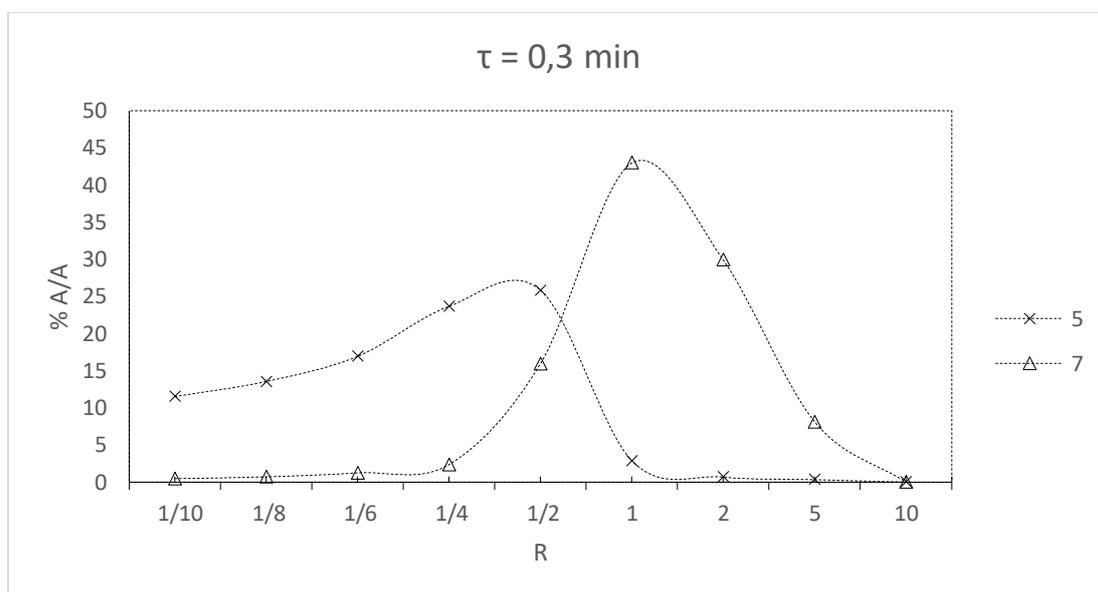
3.2.2 Effetto del rapporto stechiometrico sul profilo di impurezze

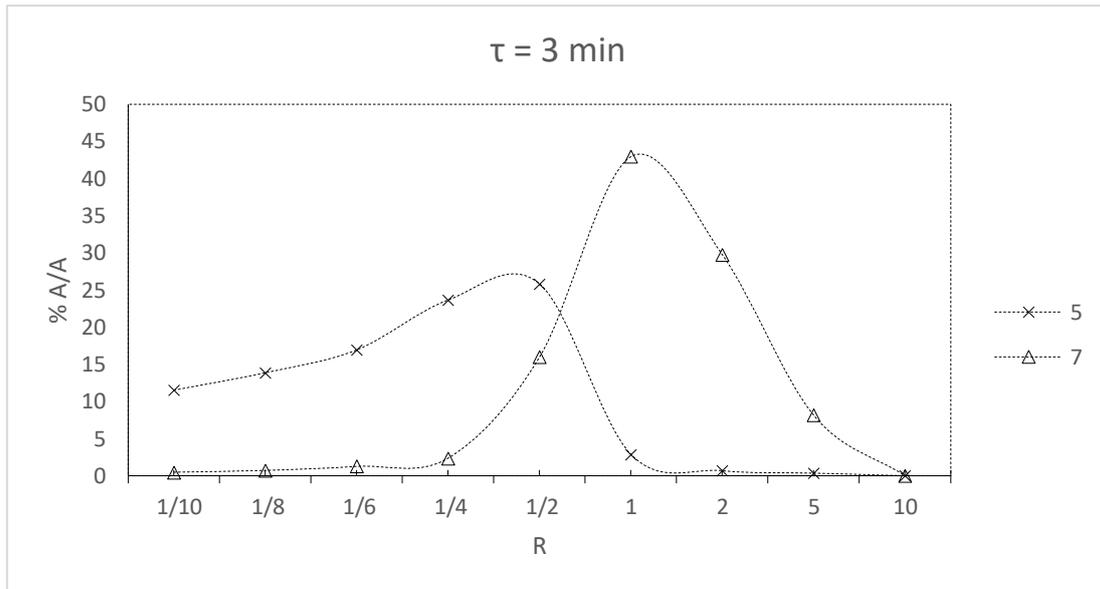
Avendo precedentemente formulato un'ipotesi circa i fattori che regolano la selettività della reazione, è stato deciso di investigare l'effetto del rapporto stechiometrico di alimentazione dei reagenti. Per avere un quadro più completo della reazione è stato inoltre deciso di valutare contemporaneamente l'effetto del tempo di residenza. I dati ottenuti sono mostrati in tabella (Tabella 3).

Prova	R	τ [min]	5 ^a [% A/A]	6 ^a [% A/A]	7 ^a [% A/A]
5	1/10	0.3	11,53	0,34	0,48
6	1/8	0.3	13,56	0,44	0,72
7	1/6	0.3	16,94	0,53	1,26
8	1/4	0.3	23,68	1,1	2,38
9	1/2	0.3	25,83	0,23	15,96
10	1	0.3	2,88	0,15	42,96
11	2	0.3	0,69	0,33	29,9
12	5	0.3	0,34	0,6	8,13
13	10	0.3	nd	nd	nd
14	1/10	1	8.48	1,57	0,51
15	1/8	1	10,59	1,89	1,13
16	1/6	1	12,97	2,27	2,04
17	1/4	1	16,29	2,42	5,33
18	1/2	1	16,74	1,17	19,04
19	1	1	1,79	0,39	48,3
20	2	1	0,37	0,43	36,09
21	5	1	0,18	0,31	17,99
22	10	1	0,17	0,08	9,02
23	1/10	3	11,52	0,34	0,48
24	1/8	3	13,87	0,44	0,72
25	1/6	3	16,94	0,53	1,26
26	1/4	3	23,66	1,10	2,37
27	1/2	3	25,84	0,23	15,97
28	1	3	2,88	0,15	42,95
29	2	3	0,68	0,33	29,76
30	5	3	0,35	0,60	8,15

31	10	3	nd	nd	nd
^a Determinato tramite analisi HPLC effettuata sulla fase organica del grezzo di reazione					

Tabella 3





I dati ottenuti confermano l'ipotesi formulata precedentemente circa la selettività della reazione in un sistema in flusso. Indipendentemente dal tempo di contatto impiegato si osserva che al diminuire di R la quantità di impurezza diacilata **7** diminuisce, ma la necessità di utilizzare un largo eccesso di intermedio **4** rende l'intero processo inefficiente.

3.2.3 Aggiunte multiple

Da queste prove è emerso chiaramente che se si vuole in qualche modo migliorare la selettività della reazione è necessario riprodurre in un sistema in flusso le condizioni presenti nel sistema batch, dove l'aggiunta in 4h dell'intermedio **2** permette di avere un rapporto R molto basso. Per raggiungere questo obiettivo l'apparato utilizzato per le prove precedenti, è stato modificato in modo da permettere l'alimentazione dell'intermedio **2** in tre punti differenti lungo il reattore (Figura 10).

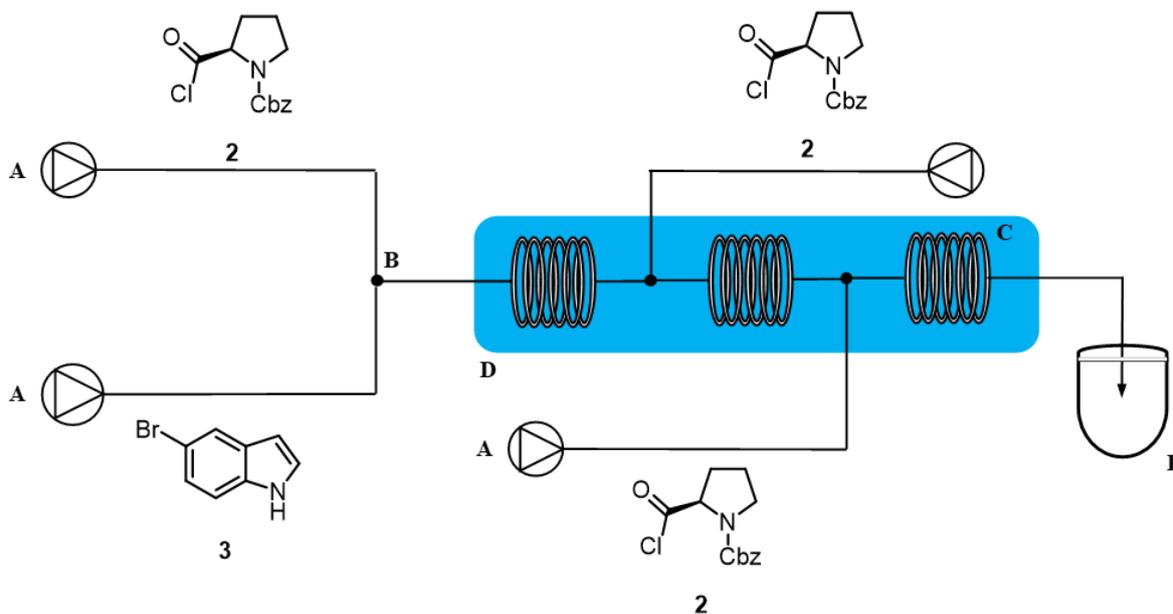


Figura 10 - A: pompa a siringa; B: raccordo a 't'; C: reattore tubolare; D: bagno refrigerante; E: reattore batch per lo spegnimento

Per la prova inoltre è stato deciso di utilizzare un rapporto stechiometrico globale tra **2** e **3** pari a 1/2 e di esplorare l'andamento della reazione a differenti tempi di riempimento. I risultati ottenuti sono mostrati in tabella.

Prova	R	τ [min]	5 ^a [% A/A]	6 ^a [% A/A]	7 ^a [% A/A]
32	1/2	0.3	22,17	0,20	13,34
9	1/2	0.3	25,83	0,23	15,96
33	1/2	1	23,53	1,00	16,92
18	1/2	1	16,74	1,17	19,04
34	1/2	3	26,76	3,00	19,18
27	1/2	3	25,84	0,23	15,97

^a Determinato tramite analisi HPLC effettuata sulla fase organica del grezzo di reazione

Tabella 4

Come si osserva dai dati ottenuti, la strategia adottata non ha permesso di ottenere miglioramenti apprezzabili per quanto riguarda il profilo di impurezze della reazione. Probabilmente l'aggiunta in tre punti lungo il reattore dell'intermedio **2** non è sufficiente a garantire un rapporto R sufficientemente basso.

3.2.4 Effetto del mixing sul profilo di impurezze

Molto spesso il mixing può avere una notevole influenza sulla conversione e sulla selettività di una reazione. Consideriamo due reazioni consecutive in cui **P1** rappresenta il prodotto principale e **P2** il sottoprodotto derivante da una reazione parassita consecutiva (Figura 11).

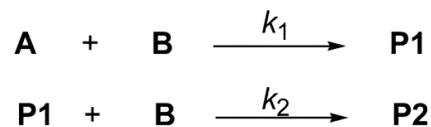


Figura 11

Per questo schema di reazione la selettività globale del processo è determinata intrinsecamente dalla cinetica di ogni singola reazione. Se però la velocità della reazione è maggiore del tempo di diffusione dei reagenti, la reazione avviene prima che il sistema possa raggiungere l'omogeneità. Se ipotizziamo di condurre la reazione aggiungendo la soluzione contenete **A** alla soluzione contenete **B** si otterrà un sistema bifasico costituito da zone ad elevata concentrazione **B** circondate da zone ad elevata concentrazione di **A**. Se la velocità di reazione è maggiore della velocità della diffusione la reazione avverrà all'interfaccia tra le due fasi producendo una zona ricca nel prodotto **P1** che reagisce immediatamente con **B** per dare il sottoprodotto **P2** (la diffusione nella fase ricca in **A** non dà nessuna reazione) prima che **A** possa diffondere in **B** (Figura 12). Un aumento dell'omogeneità del sistema ottenuta tramite un miglior miscelamento delle fasi, permette di inibire la reazione parassita e quindi di migliorare la selettività della reazione⁹.

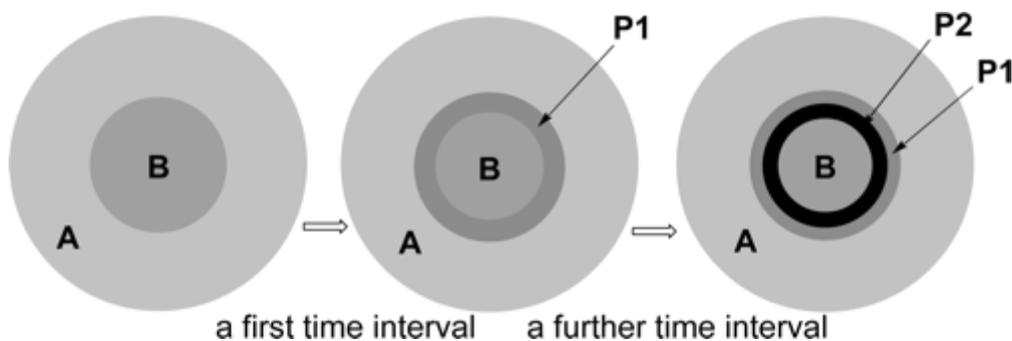


Figura 12

Ad esempio A.Nagaki et al.¹⁰ riportano il caso di una reazione di Friedel-Crafts tra l'1,3,5-trimetossibenzene e lo ione N-aciliminio **2** effettuata in flusso (Figura 13).

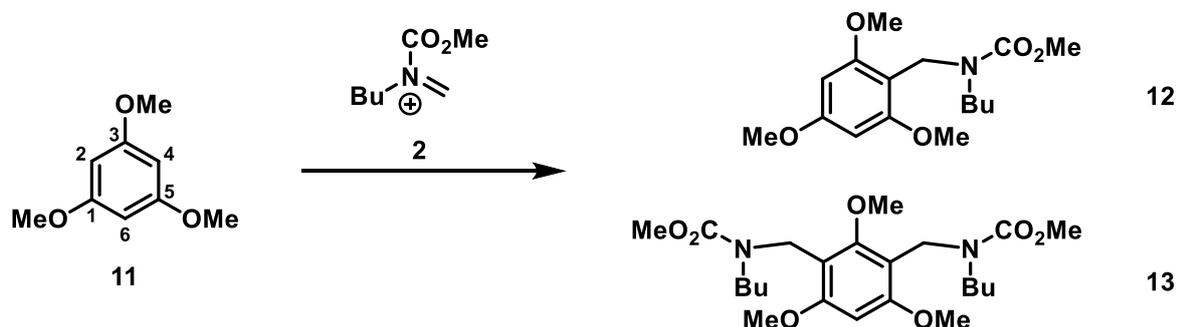


Figura 13

I risultati mostrano chiaramente come la selettività nel prodotto mono alchilato **12** migliora all'aumentare dell'efficacia del miscelamento (Tabella 5).

Dispositivo di mixing	12 [%]	13 [%]
Mixer a T ($\phi = 500 \mu\text{m}$)	36	31
YM-1 micromixer	50	14
IMM micromixer	92	4

Tabella 5

Per continuare lo studio della reazione condotta in un sistema in flusso, è stato deciso di considerare anche l'effetto del mixing dei reagenti. Per valutare questo parametro è stato deciso di mantenere la stessa configurazione reattoristica utilizzata nella prima prova in flusso (Figura 1) sostituendo il raccordo a 'T' presente all'ingresso del reattore con un micromixer, (Mod. IMM SIMHEX) un dispositivo che permette di avere un miscelamento più efficace delle due soluzioni alimentate al reattore. Poiché questo dispositivo genera una elevata contropressione, si è reso anche necessario alimentare le due soluzioni servendosi di pompe da HPLC. I risultati ottenuti sono mostrati in tabella (Tabella 6).

Prova	R	τ [min]	5 ^a [% A/A]	6 ^a [% A/A]	7 ^a [% A/A]
35	1/2	0.3	0,94	0,21	39,48
36	1/2	1	0,87	0,37	45,51
37	1/2	3	0,23	0,85	34,60

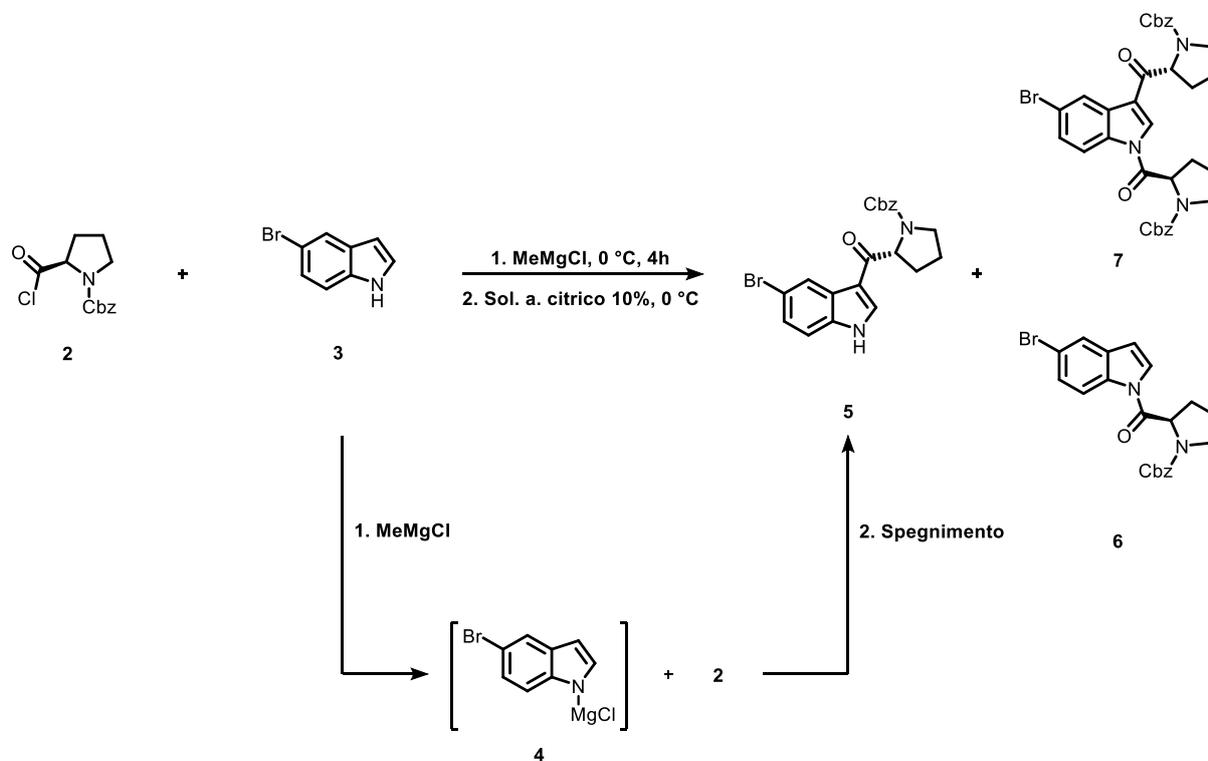
^a Determinato tramite analisi HPLC effettuata sulla fase organica del grezzo di reazione

Tabella 6

I dati ottenuti forniscono dei risultati del tutto inaspettati rispetto a quanto previsto. Un aumento del grado di mixing delle soluzioni dei reagenti ha peggiorato la selettività della reazione, portando ad ottenere quasi esclusivamente l'impurezza diacilata **7**. Probabilmente lo schema di reazione proposto (Schema 6) non è perfettamente confrontabile a quello mostrato in Figura 13, ed esistono ulteriori reazioni che contribuiscono alla formazione dell'impurezza diacilata **7**.

3.2.5 Aggiunte simultanee

Per cercare di aggirare il problema di selettività dovuto al meccanismo di reazione, è stato deciso di intervenire variando la modalità di aggiunta dei reagenti in modo tale da non avere una concentrazione locale elevata di intermedio **4**. La via sintetica scelta prevede la generazione in situ dell'intermedio **4** direttamente nello step 1c (Schema 7).



Schema 7

Per poter valutare la fattibilità del processo e contemporaneamente determinare le condizioni ottimali, è stato deciso di effettuare delle prove esplorative in batch.

Prova	R	t [h]	T [°C]	5 ^a [% A/A]	6 ^a [% A/A]	7 ^a [% A/A]
38	1/2	1,5	0	42,8	6,85	0,07
39	1/2	2	0	44,23	6,65	1,19
40	1/2	2	25	40,01	11,78	2,03
41	1	2	0	39,74	6,30	0,64

^a Determinato tramite analisi HPLC effettuata sulla fase organica del grezzo di reazione

Tabella 7

Questa nuova procedura ha mostrato essere valida in quanto ha permesso di ottenere risultati simili per quanto riguarda il profilo di impurezze alla prova effettuata in batch standard (Prova 1), anche utilizzando un solo equivalente di 5-bromoindolo **3** (Prova 41).

Poiché la nuova procedura ha dato risultati soddisfacenti in batch, è stato deciso di adattarla per un sistema in flusso. Per effettuare la prova si è utilizzato un reattore analogo a quello mostrato in Figura 1. Per permettere l'alimentazione contemporanea dei tre reagenti, il raccordo a 'T' è stato sostituito un raccordo a 'croce'.

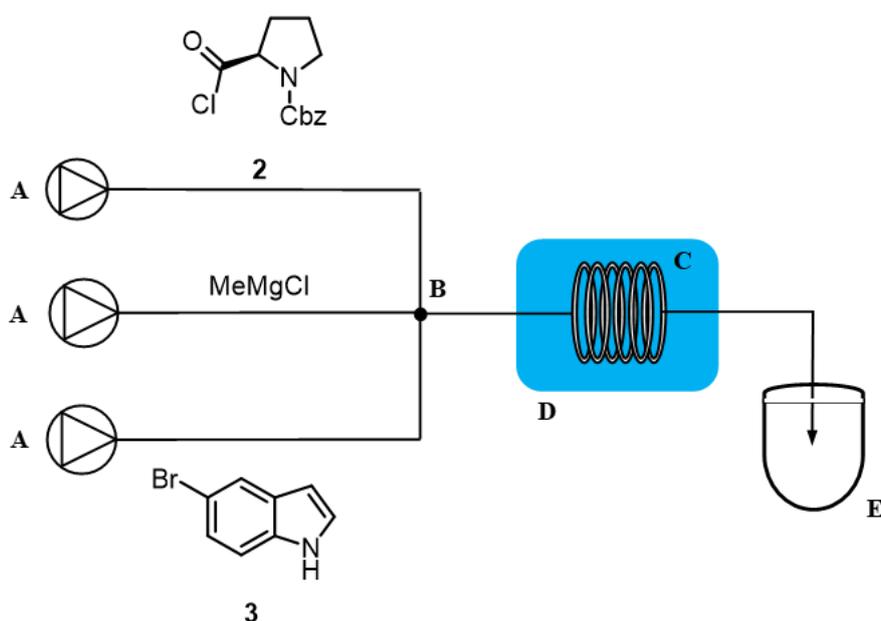


Figura 14 - A: pompa a siringa; B: raccordo a 'croce'; C: reattore tubolare; D: bagno refrigerante; E: reattore batch di raccolta

Prova	R	τ [min]	5 ^a [% A/A]	6 ^a [% A/A]	7 ^a [% A/A]
42	1/2	0.3	19,37	0,96	2,99
43	1/2	1	13,08	1,47	2,93
44	1/2	3	5,84	5,76	2,62

^a Determinato tramite analisi HPLC effettuata sulla fase organica del grezzo di reazione

Tabella 8

Le prove effettuate hanno mostrato una diminuzione della quantità di prodotto diacilato **7**. Durante le prove si è osservato un notevole sviluppo di gas (CH₄) dovuto alla reazione di generazione dell'intermedio **5** che non ha permesso di avere un controllo ottimale dei flussi alimentati al reattore e un corretto miscelamento dei reagenti all'interno del raccordo a croce. Per questo motivo nelle prove successive è stato deciso di modificare lo schema del reattore prevedendo un premiscelamento dell'intermedio **2** e **3**.

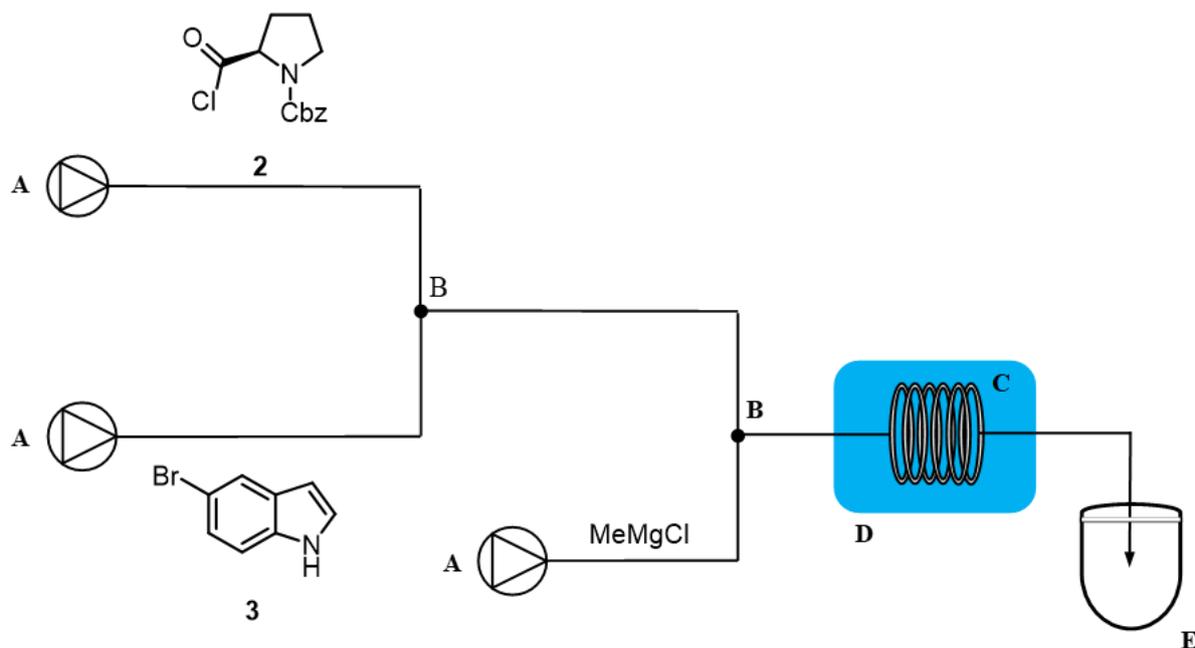


Figura 15 - A: pompa a siringa; B: raccordo a 't'; C: reattore tubolare; D: bagno refrigerante; E: reattore batch

Prova	R	τ [min]	5 ^a [% A/A]	6 ^a [% A/A]	7 ^a [% A/A]
45	1/2	1	30,05	4,31	6,32
46	1/2	5	23,80	5,02	5,20
47	1/2	1	36,02	6,38	0,88

^a Determinato tramite analisi HPLC effettuata sulla fase organica del grezzo di reazione

Tabella 9

La nuova procedura ha fornito ottimi risultati in quanto si è ottenuto un profilo di impurezze confrontabile con quello delle prove effettuate in batch e decisamente migliori delle prove in flusso precedenti (Prova 47).

3.2.6 Microreattore

L'ultimo sviluppo nell'ambito della chimica in flusso è rappresentato dall'utilizzo di microreattori, ovvero reattori dotati di microcanali di dimensioni dell'ordine dei micrometri. I vantaggi principali offerti da questi dispositivi sono innumerevoli. Un elevato rapporto superficie su volume contribuisce a migliorare l'efficienza dello scambio termico, permettendo di ottenere i vantaggi già discussi precedentemente. All'interno dei microcanali i tempi di diffusione sono considerevolmente minori che all'interno di un dispositivo tradizionale, quindi l'influenza del trasporto di massa sulla velocità di reazione e sulla selettività è ridotto. Inoltre la possibilità di lavorare con piccoli volumi, permette di avere un controllo accurato sui parametri di processo (temperatura, pressione, flusso, tempo di residenza...), di aumentare la sicurezza del processo e di ridurre l'utilizzo di materie prime¹¹.

Sulla base di queste considerazioni, e avendo già determinato una buona strategia per effettuare la sintesi in flusso, è stato deciso di esplorare un'ulteriore ottimizzazione del processo sostituendo il reattore tubolare in teflon con un sistema microstrutturato. Le prove sono state effettuate utilizzando due reattori con diversa struttura. Il primo microreattore (Ehrfeld FlowPlate Lab - FlowProcess plate TG; volume = 1,2 mL) presenta una struttura tale da garantire un continuo miscelamento della soluzione lungo tutto il letto del reattore (Figura 17), nel secondo (Ehrfeld FlowPlate Lab - Pocess plate Multiinjection SZ; volume = 0,4 mL, larghezza canali max = 2,5 mm) microreattore le zone di miscelamento sono presenti esclusivamente in prossimità dei punti di alimentazione dei reagenti (Figura 18).

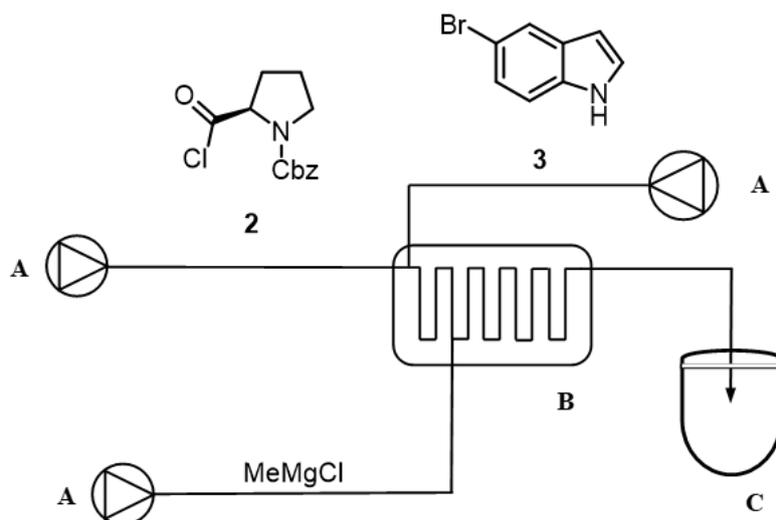


Figura 16 - A: pompa HPLC; B: microreattore; C: reattore batch per lo spegnimento

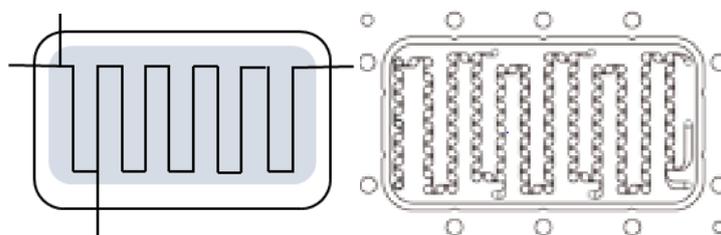


Figura 17

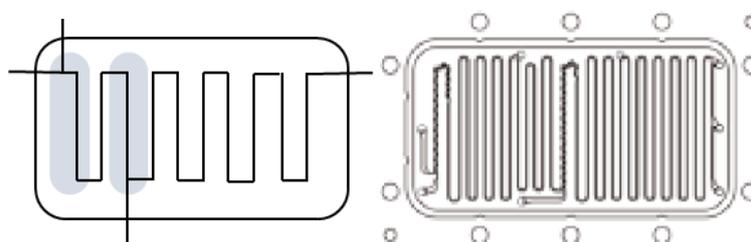


Figura 18

Prova	Reattore	R	τ [min]	5 ^a [% A/A]	6 ^a [% A/A]	7 ^a [% A/A]
48	Process plate TG	1/2	1	22,36	0,75	6,73
49	Process plate Multiinjection SZ	1/2	1	26,62	0,94	1,41

^a Determinato tramite analisi HPLC effettuata sulla fase organica del grezzo di reazione

Tabella 10

Dall'analisi dei risultati (Tabella 10) si osserva che il microreattore impiegato nella prova 49 fornisce risultati migliori in termini di selettività, probabilmente perché la sua struttura interna, che prevede solo due zone di mixing è quella che meglio rispecchia la configurazione reattoristica mostrata in Figura 15. Ulteriori studi riguardanti l'ottimizzazione del tempo di

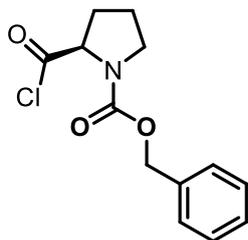
contatto, della velocità di flusso e del rapporto stechiometrico R non sono stati effettuati per problemi legati al tempo disponibile.

4 Conclusioni

Al termine di questo lavoro è stato possibile trasferire in maniera efficace la sintesi di un intermedio chiave nella produzione di un API da un processo batch ad un sistema in flusso. La prima parte della ricerca si è concentrata sullo studio della reazione effettuata in batch e ha permesso di individuare le cause alla base dei problemi di selettività tramite la proposta di un meccanismo di reazione. La seconda parte dello studio si è invece focalizzata sulla costruzione di un sistema in flusso semplice e a basso costo nel quale poter condurre in maniera efficiente la reazione. I problemi emersi in questa fase, riguardanti selettività e mixing hanno permesso da un lato di supportare il meccanismo di reazione proposto, dall'altro di determinare la migliore configurazione reattoristica per effettuare la sintesi. Per il futuro sarà necessaria un'ulteriore ottimizzazione delle condizioni adottate in flusso (Prova 47) tramite uno studio dettagliato della cinetica di reazione. Sarà inoltre necessario approfondire l'effetto del mixing sulla selettività del processo. Infine, sulla base dei risultati promettenti ottenuti nella Prova 49, occorrerà valutare se un'ulteriore ottimizzazione del processo potrà essere conseguita tramite l'utilizzo di microreattori.

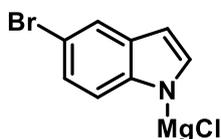
5 Sezione sperimentale

5.1 Procedura generale per la sintesi in batch dell'intermedio 2



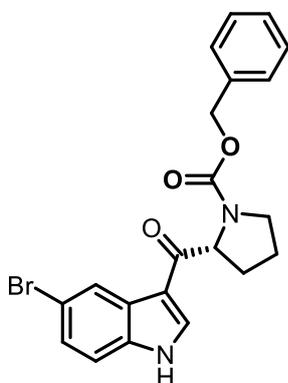
In un reattore da 100 mL, munito di refrigerante a bolle collegato ad un abbattitore basico, e sotto atmosfera di azoto si aggiungono nell'ordine 5,00 g (20 mmol) di Z-D -Prolina **2** e 20 mL di toluene. Si agita a 25 °C fino ad ottenere una soluzione limpida. Si aggiungono poi in 30 min, 25 µL (3 mmol) di dimetilformammide e una soluzione di 2 mL (23 mmol) di cloruro di ossalile in 1,5 mL di toluene. Si lascia in agitazione a 25 °C per 2 h. Si concentra a 40 °C sottovuoto la soluzione e si aggiungono 2 mL di toluene. Si concentra nuovamente a 40 °C sottovuoto e si aggiungono 20 mL di tetraidrofurano.

5.2 Procedura generale per la sintesi in batch dell'intermedio 3



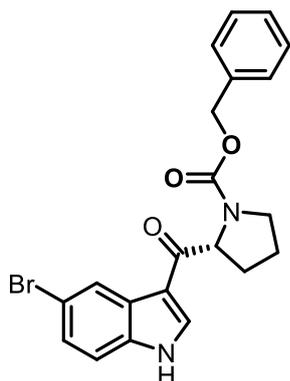
In un reattore da 400 mL, munito di refrigerante a bolle e sotto atmosfera di azoto si aggiungono nell'ordine 7,90 g (40 mmol) di 5-bromoindolo **3**, 5 mL di tetraidrofurano e 15 mL di metil terbutil etere. Si agita a 20 °C fino ad ottenere una soluzione limpida. Si aggiungono poi in 30 min 14,00 mL (42 mmol) di metilmagnesio cloruro 3M in tetraidrofurano.

5.3 Procedura generale per la sintesi in batch dell'intermedio 5



Al reattore contenete la soluzione dell'intermedio **3** a 0 °C e sotto agitazione, si aggiunge in 4 h la soluzione dell'intermedio **4**. Al termine dell'aggiunta si agita per 30 min. e si riscalda a 25 °C. Per lo spegnimento della reazione si aggiungono sotto agitazione in 30 min e a 25 °C, 40 g di soluzione acquosa di acido citrico monoidrato al 10% w/w. Si controlla il pH, e si continua l'aggiunta fino a pH 3. Si separa la fase organica e si effettua un lavaggio con 2,5g di soluzione acquosa di cloruro di sodio al 7,5 % w/w. Si separa la fase organica e si concentra sottovuoto. Si aggiungono 5 mL di terbutil metil etere e si distilla azeotropicamente. Si raffredda la sospensione e si filtra sotto vuoto su Buchner. Si lava il solido con tre aliquote 5 mL (x 3) di MTBE. Si lascia asciugare il solido in stufa a 80 °C per 8 h sottovuoto.

5.4 Procedura generale per la sintesi in flusso dell'intermedio 5



Si effettua un lavaggio del reattore e delle linee di dosaggio dei reagenti con THF. Con due siringhe in plastica si preleva la soluzione contenete l'intermedio 2 e la soluzione contenete l'intermedio 4. Si prelevano con una siringa precedentemente anidrificata 14,00 mL (42 mmol) di metilmagnesio cloruro 3M in THF e 28 mL di tetraidrofurano. Si posiziona il reattore all'interno di un bagno refrigerante a 0 °C, si collegano le siringhe alle rispettive linee e si avvia il dosaggio dei reagenti tramite syringe pump. Si attende un tempo pari a 3 volte il tempo di residenza per raggiungere lo stato stazionario, dopodiché si inizia la raccolta della miscela di reazione in un reattore da 100 mL sotto agitazione alla temperatura di 25 °C. Al termine della reazione si lavano le linee di dosaggio dei reagenti con 50 mL di tetraidrofurano. Per lo spegnimento della reazione si aggiungono sotto agitazione in 30 min e a 25 °C, 40 g di soluzione acquosa di acido citrico monoidrato al 10% w/w. Si controlla il pH, e si continua l'aggiunta fino a pH 3. Si separa la fase organica e si effettua un lavaggio con 2,5g di soluzione acquosa di cloruro di sodio al 7,5 % w/w. Si separa la fase organica e si concentra sottovuoto. Si aggiungono 5 mL di terbutil metil etere e si distilla azeotropicamente. Si raffredda la sospensione e si filtra sotto vuoto su Buchner. Si lava il solido con tre aliquote 5 mL (x 3) di MTBE. Si lascia asciugare il solido in stufa a 80 °C per 8 h sottovuoto.

6 Bibliografia

- ¹ Jun-ichi Yoshida; *Basic of Flow Microreactor*; Springer
- ² Matthew B. Plutschack, Bartholomäus Pieber, Kerry Gilmore, Peter H. Seeberger; *The Hitchhiker's Guide to Flow Chemistry*; *Chemical Reviews*, **2017**, 117, 1179-11893
- ³ Riccardo Porta, Maurizio Benaglia, Alessandra Puglisi; *Flow Chemistry: Recent Developments in the Synthesis of Pharmaceutical Products*; *Organic Process Research & Development*, **2016**, 20, 2-25
- ⁴ Tahseen Razzaq, Toma N. Glasnov C., Oliver Kappe; Continuous-Flow Microreactor Chemistry under High Temperature/Pressure Conditions; *European Journal of Organic Chemistry*, **2009**, 9, 1321-1325
- ⁵ Jonathan P. McMullen, Dr. Matthew T. Stone, Prof. Stephen L. Buchwald, Prof. Klavs F. Jensen; An Integrated Microreactor System for Self-Optimization of a Heck Reaction: From Micro- to Mesoscale Flow Systems; *Angewandte Chemie International Edition*, **2010**, 49, 7076-7080
- ⁶ Jens Wegner, Sascha Ceylan, Andreas Kirschning; *Ten key issues in modern flow chemistry*; *ChemComm*, **2011**, 47, 4583-4592
- ⁷ Damien Webb, Timothy F. Jamison; *Continuous flow multi-step organic synthesis*; *Chemical Science*, **2010**, 1, 675-680
- ⁸ Claudio Battilocchio, Benjamin J. Deadman, Nikzad Nikbin, Matthew O. Kitching, Ian R. Baxendale, Steven V. Ley; A Machine-Assisted Flow Synthesis of SR48692: A Probe for the Investigation of Neurotensin Receptor-1; *Chemistry – A European Journal*, **2013**, 19, 7917-7930
- ⁹ Paul Rys; Disguised Chemical Selectivities; *Accounts of Chemical Research*, **1976**, 10, 345-351
- ¹⁰ Aiichiro Nagaki, Manabu Togai, Seiji Suga, Nobuaki Aoki, Kazuhiro Mae, Jun-ichi Yoshida; *Control of Extremely Fast Competitive Consecutive Reactions using Micromixing. Selective Friedel-Crafts Aminoalkylation*; *JACS*, **2005**, 127, 11666-11675
- ¹¹ Monica Brivio, Willem Verboom, David N. Reinhoudt, Miniaturized continuous flow reaction vessels: influence on chemical reactions; *Lab On a Chip*, **2006**, 6, 329-344