

Jasbir Singh  
HEL Ltd  
Borehamwood, Hertfordshire (UK)  
Jasbir.Singh@helgroup.com  
helitalia@helgroup.com



Fig. 1 - Apparecchiatura standard FlowCAT (a sinistra particolare del reattore)

## FLOWCAT: UN REATTORE VERSATILE A FLUSSO CONTINUO

*Si sta diffondendo la necessità di disporre di reattori controllati su piccola scala, versatili, affidabili e semplici da usare per l'ottimizzazione e lo scale-up di processi a flusso continuo in ambito farmaceutico e della chimica fine. Il sistema FlowCAT è stato progettato per rispondere a queste esigenze.*

**N**ell'industria chimica e farmaceutica è ben nota la crescente diffusione dei processi di tipo catalitico, specialmente di quelli legati a reazioni di idrogenazione. Negli ultimi anni, si è osservato anche un sempre maggiore interesse verso i processi a flusso continuo, che rappresentano un approccio relativamente nuovo per la farmaceutica e la chimica fine, sebbene siano già

ben affermati e consolidati in altri settori, come quello petrolchimico e della raffinazione. L'uso di processi in continuo può, in molti casi, permettere un approccio sintetico più sostenibile e garantire maggiore efficienza. Questa situazione ha evidenziato la necessità di disporre di un'apparecchiatura che consenta di condurre in sicurezza processi continui e ad alta pressione in scala laboratorio, senza richiedere l'in-

tervento di specialisti di reattori in pressione o di questo particolare tipo di processi.

Il sistema FlowCAT viene proposto appunto per rispondere a questa esigenza: un reattore a flusso continuo su piccola scala, a funzionamento controllato e semplice da usare, concepito soprattutto per processi a catalisi eterogenea in pressione ma in grado di gestire una gamma di reazioni molto ampia, anche a pressione atmosferica. In un contesto farmaceutico, FlowCAT è destinato ad operare nella fase successiva a quella di *medicinal chemistry/discovery*, grazie alla capacità di produrre quantità ragionevolmente elevate di prodotto. In un contesto chimico, rappresenta una tipica apparecchiatura destinata ai gruppi di ricerca e sviluppo per consentire l'ottimizzazione e lo scale-up dei processi.

## Il sistema di reazione FlowCAT

### Chimica a flusso continuo - Aspetti generali e benefici

Rispetto ai tradizionali reattori *batch* muniti di agitatore, quelli a flusso continuo hanno il vantaggio di essere "attraversati" da reagenti fluidi e quindi, anche per quantitativi di produzione relativamente elevati, questi reattori si presentano semplicemente come un "tubo" di modeste dimensioni piuttosto che come un grande contenitore cilindrico alimentato da notevoli quantità di prodotti. Ciò è particolarmente vero nel caso di reazioni veloci, in cui i reagenti possono essere fatti fluire attraverso il "tubo" con portate elevate, consentendo configurazioni ancora più compatte.

Dalla riduzione del quantitativo di carico di reagenti e dall'*hardware* molto più semplice discendono evidenti vantaggi dei reattori a flusso in termini energetici e di sicurezza. Esistono però vantaggi anche dal punto di vista delle condizioni di processo raggiungibili. Ad esempio, un reattore tubolare è geometricamente molto semplice e può essere facilmente progettato per operare a pressioni e temperature più elevate, permettendo di raggiungere condizioni più estreme senza incrementare eccessivamente i costi.

Ciò premesso, i reattori a flusso continuo possono essere realizzati in moltissime configurazioni, ma una delle più comuni prevede il reattore sistemato in verticale con il flusso che procede dall'alto verso il basso, cioè i reagenti sono introdotti nella parte superiore e il prodotto recuperato nella parte inferiore. Quando il catalizzatore è in forma di polvere o granulato, esso viene normalmente trattenuto all'interno del tubo mediante appositi filtri così da formare un impaccamento solido (*packed bed*), attraverso il quale vengono fatti fluire i reagenti.

### Aspetti progettuali del FlowCAT

La versione più comune del sistema FlowCAT (su scala laboratorio) è un'unità da banco con dimensioni paragonabili a quelle di un analizzatore HPLC ed è mostrata in Fig. 1.

Il sistema è stato progettato per essere il più possibile compatto e semplice da usare, quindi può essere alloggiato in una normale cappa da laboratorio e utilizzato con pochi attrezzi; il suo utilizzo richiede addestramento limitato. Ad esempio, la camicia di riscaldamento può essere aperta senza utensili per accedere direttamente al reattore. Il connettore di uscita del reattore è del tipo a sganciamento rapido e lo stesso reattore può essere svitato e sostituito o pulito senza interrompere connessioni a pressione, che sono mantenute in posizione su una testa fissa. FlowCAT è proposto con reattori standard con diametro di 6 mm (1/4") o 12 mm (1/2") ma possono essere realizzati anche reattori con diametro maggiore. La lunghezza dei reattori è normalmente di 15 cm, di cui 10 cm rappresentano la regione calda a temperatura controllata. Con i reattori standard, ciò permette un volume massimo della zona calda di reazione di circa 3 ml e 12 ml rispettivamente. Il sistema include un innovativo regolatore di contro-pressione, decisamente compatto, che permette il controllo di pressione nel reattore indipendentemente dal fatto che i prodotti di reazione siano liqui-

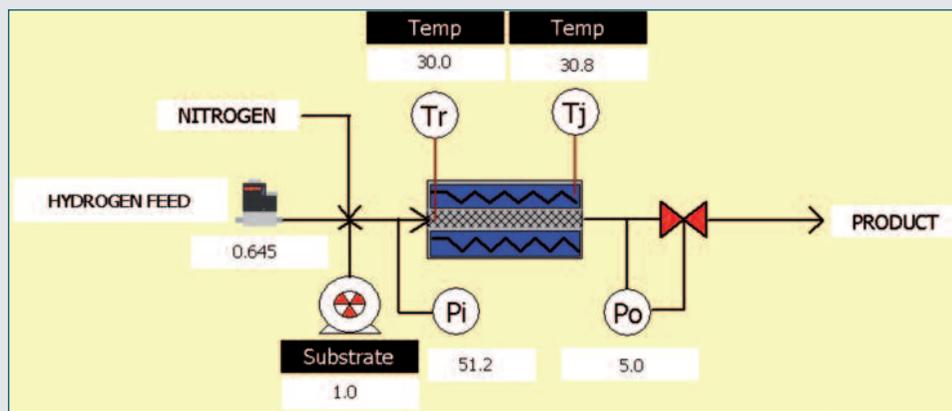


Fig. 2 - Schermata per una configurazione standard FlowCAT per idrogenazioni

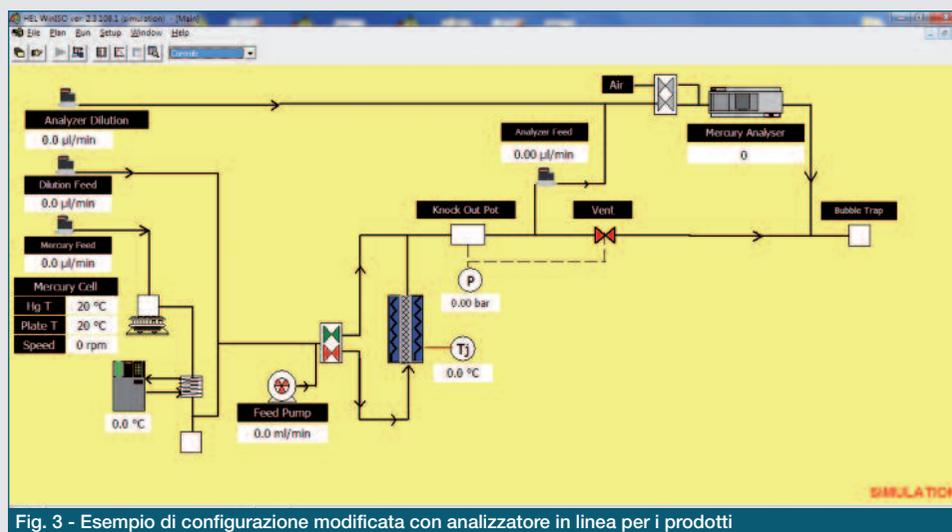


Fig. 3 - Esempio di configurazione modificata con analizzatore in linea per i prodotti

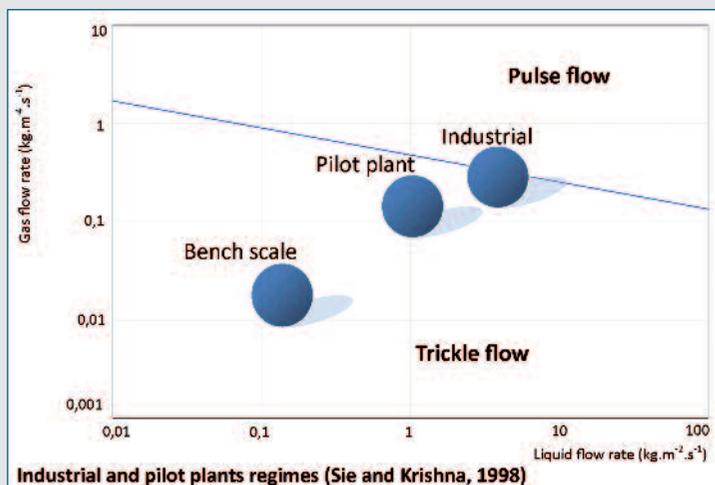


Fig. 4 - Regimi di flusso per reattori tubolari a letto impaccato sottoposti a diverse portate

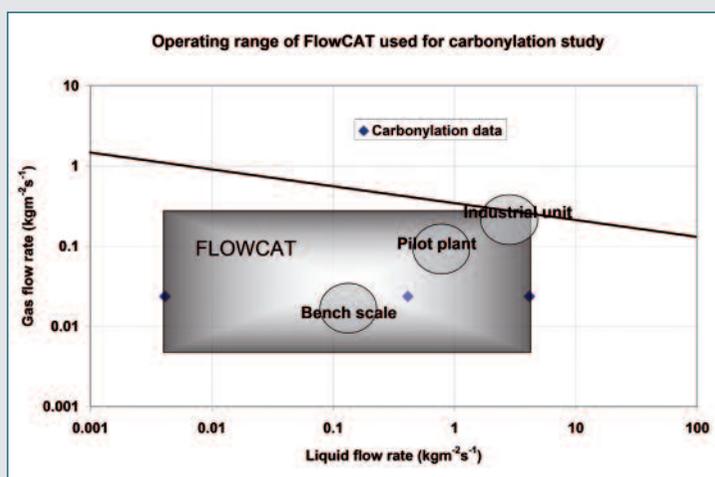


Fig. 5 - Finestra operativa di un FlowCAT standard per ottenere un regime di *trickle-flow*

di, gassosi o costituiscano una miscela bifasica. Anche il sistema di dosaggio è progettato in modo versatile e può essere adattato ad applicazioni che richiedano diverse combinazioni di dosaggi di gas e/o liquidi.

## Il sistema di controllo

Il sistema FlowCAT è gestito completamente via *software*, con controlli indipendenti per ogni dosaggio dei reattivi e per la pressione e la temperatura di processo. In Fig. 2 è mostrato un esempio della schermata principale del *software* nel caso di un apparecchio standard, usato ad esempio per idrogenazioni. In questo caso, sono mostrati un dosaggio controllato del gas reattivo, idrogeno, un dosaggio controllato di liquido e una linea manuale per il gas inerte, azoto. I reagenti sono preriscaldati e quindi fatti fluire attraverso il corpo principale del reattore mentre i prodotti lasciano la sezione ad alta pressione del reattore passando attraverso la valvola di controllo della contro-pressione. A dimostrazione della versatilità dell'architettura, una configurazione completamente differente è mostrata in Fig. 3. Qui compaiono

tre dosaggi per gas controllati indipendentemente e un dosaggio controllato di liquidi con pre-trattamenti specifici prima dell'ingresso nel reattore. In questo caso il reattore non utilizza un catalizzatore impaccato e i prodotti sono analizzati in tempo reale per mezzo di strumentazione connessa a monte della valvola di controllo della pressione. I risultati della strumentazione analitica sono acquisiti e mostrati in tempo reale insieme agli altri dati di processo.

## La finestra operativa: trickle flow region

In linea di principio, qualsiasi portata di gas e liquido può essere fatta fluire attraverso un reattore a flusso purché le pompe o i sistemi di dosaggio siano in grado di superare la barriera di pressione. In realtà è noto che le prestazioni migliori si ottengono quando il regime di flusso rientra nella cosiddetta *trickle-flow region* (letteralmente "regione di flusso di gocciolamento") e questo criterio può essere utilizzato anche come base per considerazioni di scale-up. I regimi di portata di gas e liquido che determinano una condizione di *trickle-flow* sono mostrati in Fig. 4 [che include anche portate superiori che determinano un regime di impulsi di flusso (*pulse-flow*)].

La Fig. 5 mostra la regione di *trickle-flow* con maggiore dettaglio e ad essa è sovrapposta la finestra operativa del sistema FlowCAT (la figura si riferisce specificatamente ad una reazione di carbonilazione descritta successivamente e sono anche indicati con il simbolo  $\diamond$  dati riferiti alla reazione).

Anche il caricamento del catalizzatore solido nel reattore gioca un ruolo importante per l'operatività e la riproducibilità dei risultati. Una pratica comune consiste nell'aver la sezione superiore del reattore riempita con particelle inerti (come ad esempio sferette di vetro) che facilitano il preriscaldamento e il miscelamento dei reagenti. Anche la stessa regione di reazione può contenere particelle inerti mescolate con il catalizzatore, favorendo l'effetto di avere una data quantità di catalizzatore in un volume maggiore, cosa che agevola il controllo di temperatura e migliora la riproducibilità dei risultati.

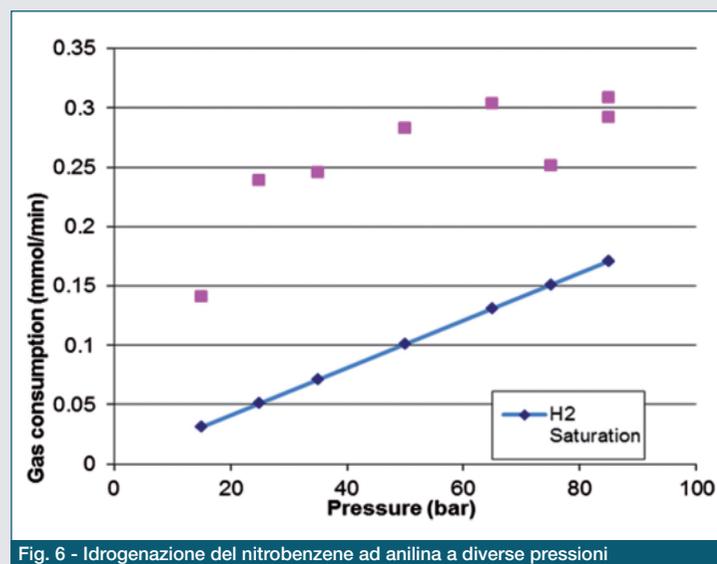
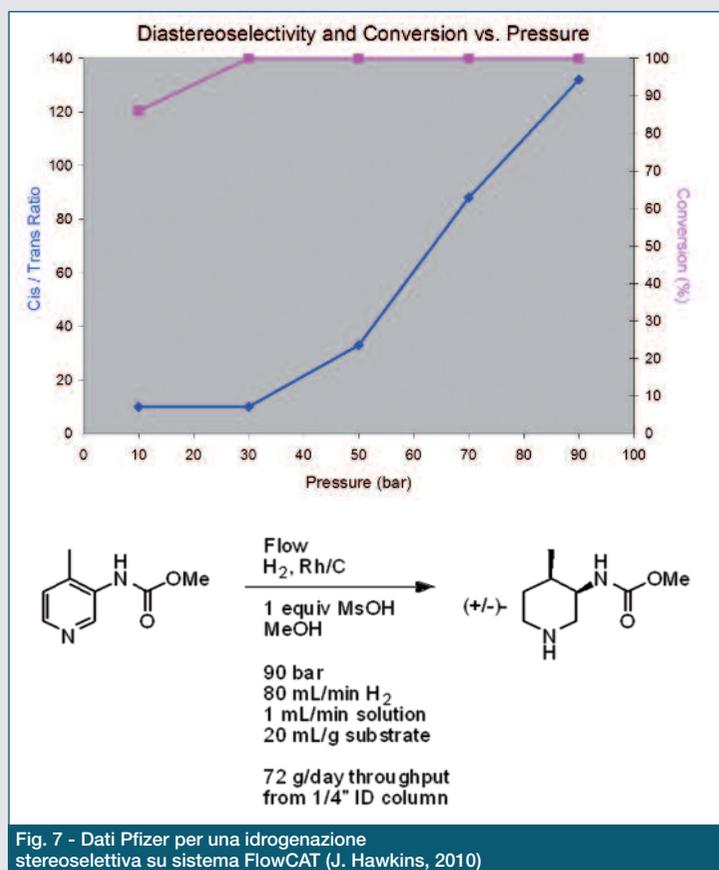


Fig. 6 - Idrogenazione del nitrobenzene ad anilina a diverse pressioni



## Alcuni esempi pratici

### Idrogenazione del nitrobenzene mediante idrogeno gassoso

Una prima reazione presentata qui è l'idrogenazione del nitrobenzene, in solvente metanolo, ad anilina usando come catalizzatore 1% Pd/C (circa 0,1 g) miscelato con sfere di vetro (diametro circa 400 micron). La maggior parte degli esperimenti sono stati condotti a 30 °C, usando una portata di substrato/solvente di 0,5 ml/minuto e una portata di idrogeno di 20 litri/minuto, corrispondente circa a 1,83 volte il valore stechiometrico. Considerando il volume occupato dalle particelle inerti, lo spazio disponibile per il flusso del reagente nella regione controllata era di circa 1,2 ml e, di conseguenza, il tempo di residenza risultava di circa 2,4 minuti. Il quantitativo di idrogeno consumato nel tempo viene riportato a diverse pressioni operative in Fig. 6. È indicata anche la solubilità dell'idrogeno nel solvente a diverse pressioni e si evidenzia chiaramente che il consumo di idrogeno non è limitato dalla solubilità. I valori di consumo di gas corrispondono ad una conversione del substrato di circa il 20% alla pressione più bassa fino ad aumentare a circa il 60% a 90 bar. Per aumentare la conversione possono essere incrementate sia la temperatura che il tempo di residenza (ad esempio riducendo la portata del liquido). Questi cambiamenti possono essere applicati mentre il reattore è in funzione, senza necessità di fermare l'esperimento o di modificare l'apparecchiatura. Ciò rappresenta un vantaggio significativo rispetto ai reattori *batch*, dove il siste-

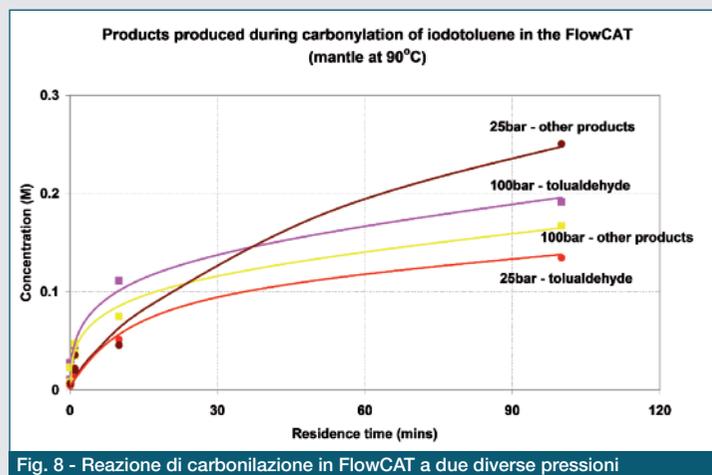
ma deve generalmente essere arrestato, il recipiente di reazione svuotato, pulito e ricaricato con catalizzatore fresco prima di poter sperimentare condizioni di reazione diverse. Tuttavia, se la portata viene ridotta per aumentare la conversione, risulta naturalmente compromessa la produttività (*throughput*) complessiva del sistema. Per minimizzare questo effetto è possibile ridurre la frazione di particelle inerti per liberare uno spazio maggiore oppure passare ad un reattore di maggiori dimensioni.

### Idrogenazione stereoselettiva

La multinazionale farmaceutica Pfizer ha riportato i benefici dell'utilizzo di una piattaforma FlowCAT per effettuare idrogenazioni in condizioni in cui il controllo della stereoselettività rivestiva grande importanza (J. Hawkins, Stereochemistry Gordon Conference, Newport, Rhode Island 2010). I risultati hanno mostrato che il valore del rapporto *cis/trans* nel prodotto può essere modulato variando e controllando la pressione. La reazione considerata e i risultati ottenuti, che mostrano la capacità di regolazione della stereoselettività con un reattore a flusso, sono indicati nella Fig. 7.

### Carbonilazione dello iodotoluene

Oltre alle idrogenazioni, altre reazioni che coinvolgono reagenti gassosi e catalizzatore solido, come ossidazioni, polimerizzazioni o reazioni di formazione di un legame carbonio-carbonio, possono essere realizzate con uguale efficacia. Un esempio è rappresentato dai processi di carbonilazione: un tipo di reazione commercialmente importante ma spesso difficile da condurre. Per dimostrare la possibilità di svolgere queste reazioni su un sistema FlowCAT, è stata sperimentata la carbonilazione dello iodotoluene a tolualdeide, usando una soluzione 0,72 M di substrato in trietilsilano, in presenza di trietilammina e di un catalizzatore di palladio supportato su polimero, fornito da Johnson Matthey. La reazione è risultata poco selettiva ed influenzata dai parametri operativi; i risultati di alcuni esperimenti su FlowCAT a 90 °C sono riassunti nella Fig. 8. La concentrazione molare del prodotto nel fluido è diagrammata a diversi tempi di residenza (cioè a diverse portate di liquido) con la portata di CO mantenuta costante. Si evidenzia che alla



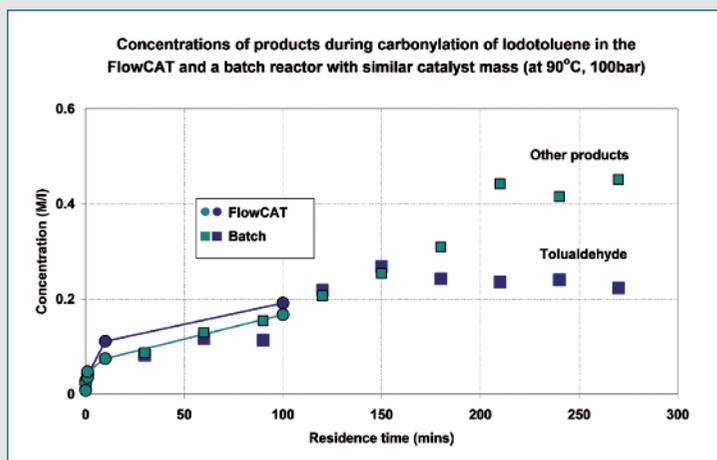


Fig. 9 - Confronto di carbonilazione *batch* e a flusso continuo

pressione di 25 bar la conversione è relativamente bassa e la quantità di prodotto desiderato (tolualdeide) è molto inferiore alla quantità di altri prodotti. Se la pressione è aumentata a 100 bar, la situazione migliora considerevolmente con il prodotto desiderato che aumenta mentre gli altri prodotti riducono la loro incidenza. La stessa reazione è stata anche effettuata in un piccolo reattore *batch* nelle medesime condizioni di processo e i risultati ottenuti con i due approcci sono confrontati in Fig. 9. Indipendentemente dal risultato ancora poco soddisfacente si dimostra tuttavia che operando in condizioni di flusso si ottengono risultati paragonabili e leggermente migliori rispetto a quelli ottenuti in condizioni *batch*. Ulteriori prove *batch* sono state effettuate con tempi di reazione maggiori ma questo non sembra aver portato vantaggi particolari, certamente non oltre i 150 minuti, dove la quantità di altri prodotti aumenta a spese del prodotto desiderato.

### Idrogenazione del nitrobenzene mediante trasferimento di idrogeno (condizioni liquido-liquido)

In un sistema FlowCAT è possibile effettuare anche reazioni che non coinvolgano reagenti gassosi. La situazione viene illustrata analizzando la riduzione del nitrobenzene ad anilina usando cicloesene come donatore di idrogeno, in presenza di 1% Pd/C. Questa reazione è molto più semplice della carbonilazione e la selettività è prossima al 100%. Con una pressione di 2 bar e temperature tra 80 e 110 °C sono stati sperimentati diversi tempi di residenza fino a 10 minuti. I risultati, mostrati in Fig. 10, indicano in effetti che può essere raggiunta una conversione del 100%.

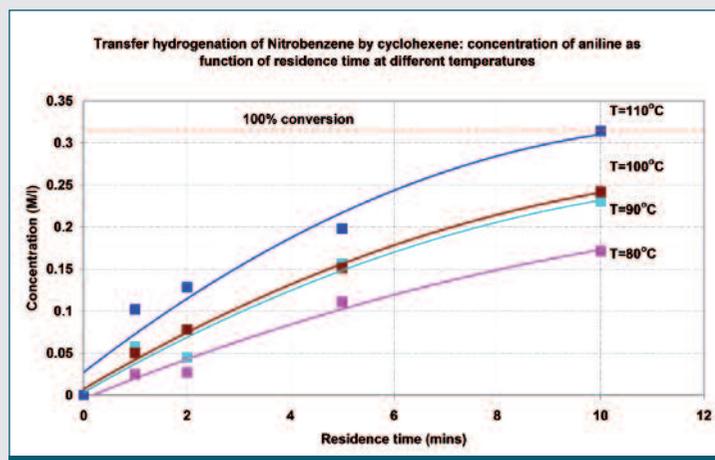


Fig. 10 - Reazione di riduzione del nitrobenzene mediante trasferimento di idrogeno (liquido-liquido)

### Chimica in presenza di fluidi in condizioni supercritiche

Uno dei vantaggi dei reattori a flusso consiste nel fatto che pressioni molto elevate possono essere ottenute a costo relativamente basso e in modo molto più sicuro che nei normali reattori *batch* con agitazione. Questa situazione apre la possibilità di usare solventi innovativi che manifestano proprietà peculiari quando si trovano in condizioni supercritiche. Un esempio importante è la CO<sub>2</sub>, che inizia a comportarsi in modo non usuale già a valori relativamente modesti di pressione e temperatura. In condizioni supercritiche la CO<sub>2</sub> diviene un solvente perfetto per l'idrogeno, che risulta infatti totalmente miscibile. In queste condizioni, le reazioni di idrogenazione divengono quindi molto più rapide, dato che la barriera di solubilità dell'idrogeno gassoso associata con i normali solventi liquidi scompare completamente. Il sistema FlowCAT, anche nella sua configurazione standard, può gestire questo tipo di processi dal momento che il solo *hardware* addizionale richiesto è un compressore supplementare per la CO<sub>2</sub>, poiché questo gas è normalmente disponibile a pressioni relativamente basse.

### Conclusioni

L'utilità di un reattore a flusso versatile su scala laboratorio è stata dimostrata con alcuni esempi di reazioni di interesse ed applicabilità generali. In modo specifico, il sistema FlowCAT risulta estremamente semplice da utilizzare e apre la possibilità di effettuare reazioni ad alta pressione, incluse idrogenazioni, anche in normali laboratori e senza particolari esperienze nell'uso di attrezzature operanti sotto pressione.

## ABSTRACT

### FlowCAT, Continuous-flow Reaction System

*In pharmaceutical and fine chemicals industry there is a growing need for a research scale apparatus which enables high pressure flow chemistry to be conducted safely by chemists who are neither specialists in pressure equipment nor flow processes. The FlowCAT is introduced as such a device: small-scale high pressure flow reactor unit, ideally suited to optimize and scale-up heterogeneous catalysis reactions under pressure but able to handle chemistries even down to atmospheric pressure.*