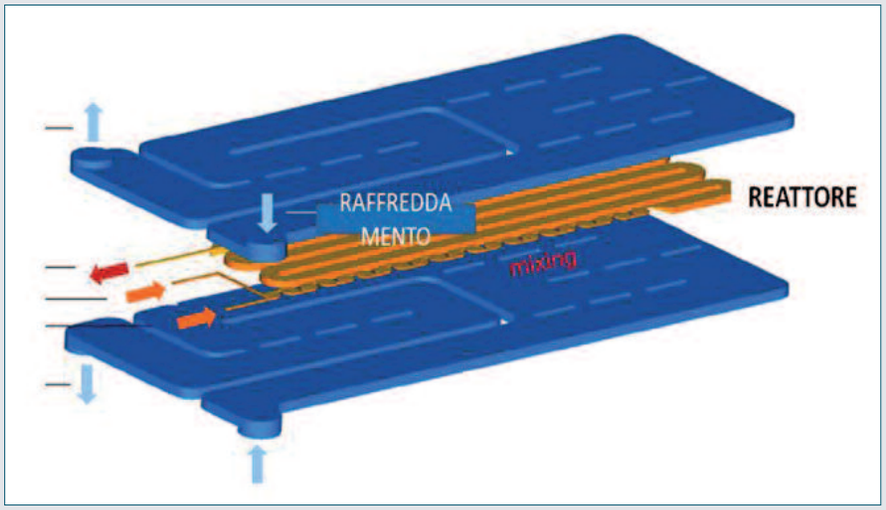

Ferruccio Trifirò

IL RUOLO DEI MICROREATTORI A FLUSSO NEL FUTURO DELLE SINTESI ORGANICHE

I microreattori a flusso sono stati proposti per sintesi di chimica fine e farmaceutica nel caso di reazioni fortemente esotermiche con pericoli di run-away, di reazioni con intermedi instabili, per una rapida ottimizzazione e scale-up di reazione organiche e per realizzare contemporaneamente sintesi chimiche con stadi elettrochimici, con microonde e fotochimici.

Nella chimica fine e nella farmaceutica la gran parte della produzione viene realizzata per campagne di quattro-sei settimane che vanno da qualche tonnellata a un centinaio di tonnellate di prodotto. Le reazioni vengono condotte essenzialmente in reattori a tino agitato discontinui o semi discontinui (stirred tank batch o semibatch) e in minor misura con reattori a tino agitato continui.

In questi ultimi anni sono stati proposti come alternativa i microreattori continui a flusso. Questi microreattori a flusso, di cui già da alcun anni si parla indicandoli come i reattori dell'industria chimica di sintesi del futuro, sono reattori tubulari di dimensioni molto piccole (possono avere diametri <1 mm), a forma di spirale o colonne o chip, attraverso i quali passa un flusso laminare continuo dei reagenti e sono immersi in un fluido refrigerante o riscaldante [1-5]. Nei reattori batch la conversione è determinata dal tempo in cui i reagenti rimangono nel reattore, in quelli a flusso dal volume del reattore e dalla velocità di flusso. I reattori batch hanno il vantaggio di essere flessibili (possono accomodare diverse cinetiche) e versatili (possono accomodare diverse reazioni, gas-solido, gas-liquido, liquido-liquido) sono facili da operare, possono integrarsi facilmente con diverse operazioni a valle (distillazione, estrazione con solventi etc.), ma hanno lo svantaggio che il più delle volte devono operare a forte diluizione, a bassa conversione, a bassa temperatura, anche in condizioni criogeniche, per evitare problemi di run-away, a causa della forte esotermicità della maggior parte delle reazioni coinvolte ed anche per ottenere maggiori selettività: tutto ciò porta a basse rese ed alti costi energetici.

I microreattori a flusso sono stati proposti per la loro maggiore sicurezza, perché permettono un risparmio energetico, una diminuzione di produzione di rifiuti, un minore utilizzo di manodopera, la possibilità di ottenere in molti casi una più elevata resa e selettività ed anche perché consentono un più veloce ottenimento di dati cinetici e quindi facilitano l'ottimizzazione dei parametri operativi per un veloce scale-up.

A giugno [6] sarà inaugurata a Visp (Svizzera) dalla Lonza "The Factory of Tomorrow", frutto degli ingenti investimenti dell'azienda che hanno portato ad un ampio utilizzo di microreattori a flusso per aumentare l'efficienza della produzione e diminuire la produzione di rifiuti.

Nel campo della chimica verde e sostenibile [1, 7] l'utilizzo di microreattori a flusso continui è considerato uno degli strumenti più efficaci per raggiungere facilmente gli ambiziosi obiettivi di una chimica con meno sprechi e più sicura.

L'OPCW, l'organizzazione mondiale per il controllo della distruzione delle armi chimiche e del controllo della produzione chimica per verificarne il suo uso pacifico, si è interessata recentemente a questi reattori perché potrebbero essere usati da terroristi per produrre sostanze tossiche *in situ* e perché, se usati, potrebbe diventare più difficile il controllo della produzione chimica e della sua localizzazione, controllo che è una delle funzioni della OPCW. In un seminario svoltosi lo scorso febbraio a Spietz (Svizzera), organizzato dall'OPCW, dalla IUPAC e dall'Accademia delle Scienze Americana sulle problematiche delle armi chimiche [8], fra gli argomenti approfonditi c'era proprio l'utilizzo dei microreattori a flusso nelle sintesi chimiche.

Inoltre sono diverse le pubblicazioni scientifiche apparse in questi ultimi due anni che hanno trattato i vantaggi dell'utilizzo di questi microreattori nelle sintesi organiche di chimica fine e farmaceutiche ed infine più di un centinaio sono le diverse applicazioni industriali che sono state finora realizzate in tutto il mondo con questa tecnologia.

In questa nota saranno riportati in dettaglio i vantaggi dell'utilizzo di microreattori a flusso e saranno esaminati come esempi i risultati di alcune recenti pubblicazioni.

I microreattori a flusso

Ci sono diverse aziende che offrono microreattori a flusso a forma di piastrine, colonne o spirali, a base di acciai speciali, acciaio inossidabile perfluoropolimeri o vetro, qui di seguito riporteremo alcuni esempi.

I microreattori della Ehrfeld [9] hanno una portata anno da 0,1 a 10 L/h, da 10 a 100 L/h, se sono presenti soluzioni acquose da 100 a 1.200 l/h e possono operare da -100 a 250 °C e da 0-100 bar.

I microreattori della Coflore (CFC) [10] da laboratorio hanno volumi da 10-100 ml con diametri di 0,5 ml, mentre quelli industriali hanno volumi da 1 a 10 litri con diametri fino a 42 mm.

I microreattori dell'UNiqsis [11] operano fra 20-260 °C fra 1-100 bar con velocità di flusso fino a 100 ml/min.

I microreattori della Syrris [12] tipo ASIA operano fra 15-250 °C e fra 0-20 bar, con volumi del reattore di 62,5 μl, 250 μl, 1 ml, 4 ml e 16 ml velocità di flusso da 1-10 ml/min. e tempi di residenza da 1 secondo a diverse ore con produzioni da microgrammi a chilogrammi.

I microreattori utilizzati dalla Lonza sono a piatti ed hanno una portata da 1 a 600 ml/min., possono operare fino a 100 bar e da -80 a 180 °C; i reattori da laboratorio hanno una portata di 1-50 g/min. quelli pilota da 30-600 g/min. e quelli industriali da 0,6-5 kg/min.

Le proprietà dei microreattori a flusso

La proprietà che caratterizzano i microreattori a flusso sono le seguenti: utilizzano bassi tempi di residenza (ottenuti utilizzando bassi volumi di catalizzatore ed alte velocità di flusso dei reagenti), il flusso dei reagenti è laminare, c'è un ottima miscelazione dei reagenti, utilizzano una bassa quantità di reagenti con un volume del reattore molto piccolo ed hanno un elevato rapporto superficie/volume del reattore. Queste proprietà portano ai seguenti numerosi vantaggi:

1) facile controllo e veloce ottimizzazione dei parametri operativi, con la possibilità di utilizzo di sistemi di analisi in continuo, in quanto il flusso laminare rende il flusso più ordinato e riproducibile;
2) sono i reattori ideali per reazioni molto veloci, in quanto consente un'immediata omogeneizzazione delle concentrazioni per l'elevata velocità di miscelazione, che avviene essenzialmente per diffusione senza parti mobili;
3) garantiscono un maggiore controllo della temperatura e gestione della sicurezza in reazioni molto esotermiche, grazie all'elevato rapporto superficie/volume che facilita un'elevata velocità di scambio di calore;
4) permette di lavorare con intermedi instabili tossici o nocivi anche a temperature superiori ai reattori tradizionali a tino agitato, consentendo a questi intermedi la loro immediata trasformazione in reattori successivi, evitando il loro accumulo, a seguito anche di un basso tempo di contatto;
5) è possibile utilizzarli insieme a sistemi elettrochimici, fotochimici e a microonde e con gas tossici come O_3, CO e NO per l'alto rapporto superficie/volume;
6) danno la possibilità di sintetizzare *in situ*, dietro richiesta, sostanze chimiche anche complesse e di poter così effettuare più facilmente ricicli, diminuire i costi di trasporto e di stoccaggio e i rischi in caso di eventuali incidenti, essendo sintetizzate e trasformate nello stesso sito;
7) l'utilizzo di basse quantità di reagenti abbassa il rischio in casi di incidenti nella produzione di sostanze esplosive o tossiche;
8) le condizioni ottimali ottenute in laboratorio e nel pilota possono essere facilmente scalate in reattori industriali, sia utilizzando più microreattori in parallelo e/o reattori di dimensione maggiore, passando da scala di microlitri a millilitri, soprattutto variando la lunghezza e la velocità di flusso;
9) facile realizzazione di reazioni in più stadi successivi in continuo, con introduzione intermedia di reagenti;
10) possibilità di operare senza solvente o con piccole quantità;
11) possibilità di ottenere maggiori selettività per il migliore controllo della temperatura, dei tempi di residenza e delle concentrazioni;
12) possibilità di risparmi energetici perché non è necessario operare a temperature criogeniche, utilizzate per problemi di selettività e/o di sicurezza, ma a temperatura ambiente o superiore a seguito dei bassi tempi di contatto;
13) l'elevato rapporto superficie/volume rende più efficiente il trasferimento di massa liquido-liquido e liquido-gas e quindi favorisce reazioni a più fasi;
14) poco o non uso di sostanze ausiliari che funzionano da gruppi protettivi per intermedi instabili a seguito dei bassi tempi di residenza utilizzati e per la loro immediata trasformazione in reattori successivi;
15) possibilità di realizzare in maniera economica reazioni che non possono essere condotte in reattori batch per le condizioni troppo severe e non convenienti;
16) possibilità di operare a temperature più elevate ed a maggiore pressione dei reattori batch aumentando la resa ed anche rendendo possibili reazioni che con questi reattori sono poco convenienti da effettuare.

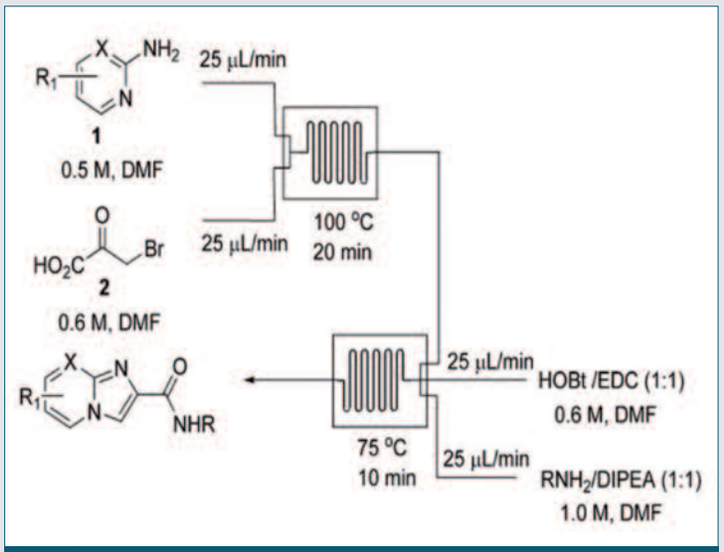

Fig. 1 - Sintesi ammidi in microreattori

È possibile individuare tre tipi di reazioni dal punto di vista cinetico per le quali è vantaggioso utilizzare microreattori a flusso: reazioni di tipo A, reazioni esotermiche molte veloci (tempo <1 s) che sono controllate dalla velocità di miscelazione e che in reattori a tino agitato in genere sono condotte a 0 °C, come reazioni con Cl_2, Br_2, ammine, cloruri acidi, organometallici o come quelle con organolitio o reattivi di Grignard (queste ultime richiedono temperature criogeniche); reazioni di tipo B, che avvengono fra 1 s e 10 min., reazioni controllate cineticamente per le quali il microreattore controlla meglio la temperatura, evitando surriscaldamenti e consentendo migliori rese e selettività; reazioni di tipo C che avvengono per tempi >10 min. e fortemente esotermiche per le quali il microreattore è utilizzato per motivi di sicurezza per evitare reazioni autocatalitiche e per operare a più alta temperatura e/o pressione.

In conclusione i vantaggi di utilizzare microreattori a flusso sono:

- realizzare con assoluta sicurezza reazioni fortemente esotermiche, autocatalitiche, esplosive e con reagenti pericolosi;
- rendere veloce e affidabile lo scale-up;
- realizzare reazioni con più alta resa, selettività, minore consumo di energia e diminuzione della produzione di rifiuti;
- realizzare facilmente reazioni in continuo, utilizzando contemporaneamente stadi chimici, elettrochimici, fotochimici e con microonde.

In particolare il vantaggio dell'utilizzo di microreattori a flusso, per obiettivi di ricerca e di sviluppo fino a impianto pilota, quindi per piccole produzioni, è quello di rendere facile e veloce lo scale-up, per grandi produzioni invece i vantaggi sono la maggiore sicurezza, il miglioramento delle rese e della selettività, che possono compensare i maggiori costi di impianto. I microreattori, a flusso, comunque, non possono essere utilizzati per reazioni molto lente o dove si producono solidi o per liquidi molto viscosi. È stato calcolato nella chimica fine e specialistica il 50% dei processi potrebbe trarre vantaggio dall'utilizzo di i a flusso e di questi solo il 30% potrebbe realisticamente utilizzarli, non producendo solidi, che per adesso è ancora uno dei grossi limiti.

Reazione difficile da realizzare in reattori batch

È stata realizzata la trasformazione di ammine in ammidi [14] in due microreattori a flusso in serie, utilizzando acido bromopiruvico come reagente. È stata prima realizzata la sintesi di acido imidazo[1,2-a]piridina-2-carbossilico per reazione fra 2-amminopiridina ed acido bromopiruvico e successivamente la sua trasformazione nel secondo reattore dopo introduzione dell'ammina a imidazo[1,2-a]piridina-2-carbossammide senza isolamento dell'intermedio. Il gruppo imidazo[1,2-a] è utilizzato in farmaci anticancro, antivirali e con attività antimicrobica. Questa sintesi in reattori batch è difficile da realizzare in quanto è fortemente esotermica, quindi problematica da controllare, richiede più stadi con purificazione degli intermedi, elevati tempi di reazione e, infine, ad alta temperatura, avviene la decarbossilazione dell'acido intermedio. La sintesi condotta nei microreattori a flusso avviene velocemente in due stadi successivi, utilizzando come solventi dimetilformammide (DMF) e diisopropiletilammina (DIPEA), senza isolamento degli intermedi ed è facilmente scalabile (Fig. 1).

Reazioni con intermedi instabili

È stata realizzata la formilazione di aromatici utilizzando la reazione di Vilsmeier-Haack [15], mediante la sintesi prima dell'agente formilante lo ione cloroimminio, seguita dalla sua addizione all'aromatico e infine dalla successiva idrolisi ad aldeide in presenza di NaOH (Fig. 2 e Fig. 3).

Lo ione cloroimminio (il reagente di Vilsmeier-Haack) viene formato per

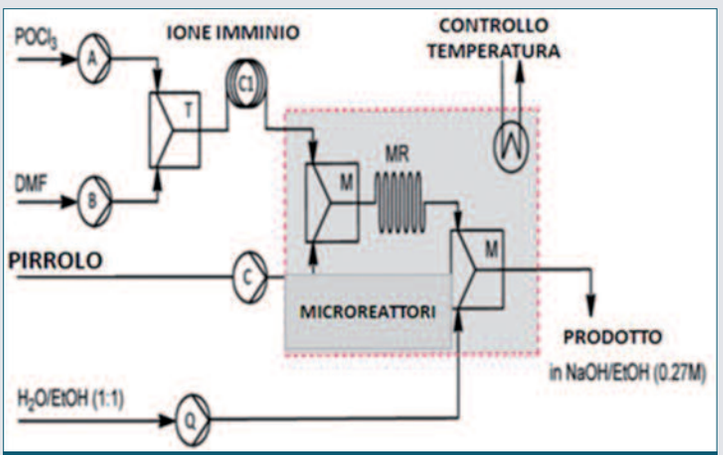

Fig. 2 - Reazione di Vilsmeier-Haack per la formulazione di aromatici

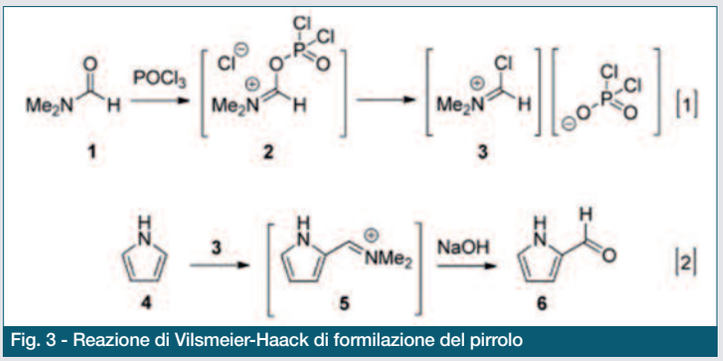

Fig. 3 - Reazione di Vilsmeier-Haack di formilazione del pirrolo

reazione fra fosforo ossocloruro con un'ammide sostituita (dimetilformammide) aggiunta in eccesso per poterlo trasformare completamente. In un reattore batch il primo stadio viene condotto a 0 °C mentre il secondo e terzo stadio sono usualmente condotti a 60 °C.

Lo scale-up della sintesi in questi reattori è difficile a causa della forte esotermicità della prima reazione, che produce un intermedio instabile e che può decomporsi con forte di sviluppo di calore (run-away). La reazione è condotta in tre microreattori a flusso in serie da 92 microlitri, con diametro di 600 micron e lunghezza 300 mm, a 60 °C con 180 s di tempo di contatto e DMF come solvente. Lo scale-up è stato successivamente realizzato con una produzione di 2-formilpirrolo di 5,98 g/h con un reattore di 2,4 ml di 1 mm di diametro e sono state ottenute rese del 98%.

L'ossidazione di Moffatt-Swern [16] è una sintesi interessante perché non usa metalli per ossidare alcooli ad aldeidi o chetoni ed avviene nei seguenti tre stadi: la preparazione del sale di trifluoroacetossidimetilsulfonio a partire da dimetilsulfossido (DMSO) ed acido trifluoroacetico (TFAA), sua reazione successiva con alcool benzilico per formare il sale alcossidimetilsulfonio, che successivamente viene fatto reagire con una base, diisopropiletilammina (DIPEA) o trietanolammina, per liberare la benzaldeide (Fig. 4). Questo processo di ossidazione, che avviene in più stadi in un reattore batch, è reso difficile dalle basse temperature utilizzate (-70 °C), dalla esotermicità della prima reazione, che rende difficile il controllo della temperatura, dal fatto che i due intermedi sono instabili e possono portare a diversi sottoprodotti con reazioni fortemente esotermiche di run-away. Inoltre nel terzo stadio è presente una reazione parassita di solvolisi con acido trifluoracetico in competizione con l'ammina. Il vantaggio dell'utilizzo di microreattori a flusso è che, a seguito del basso volume del reattore, si evita l'accumulo degli intermedi e per i bassi tempi di contatto si permette la loro veloce trasformazione, operando a temperature più elevate che nel batch, fra 0-20 °C invece che a -70 °C. I reattori utilizzati sono di 50 micron di diametro e 2 mm di lunghezza e sono stati uno strumento ideale per la rapida ottimizzazione dei parametri operativi. La reazione è stata poi scalata per la sintesi del testosterone, con una produzione di 64 g/h. In conclusione con il microreattore a flusso si ottengono più elevate selettività, si realizza un più veloce screening delle condizioni ottimali di reazione e quindi si facilita lo scale-up, si realizza la reazione in condizioni di maggiore sicurezza e si risparmia in energia perché si evitano condizioni criogeniche.

Reazioni che coinvolgono intermedi a base di carbocationi organici [17] possono essere facilmente condotte con sistemi a flusso, aggiungendo i reagenti in posizioni diverse per stabilizzare gli intermedi instabili. Nel microreattore a flusso (Fig. 5), si formano prima i carbocationi che poi reagiscono con sostanze nucleofile per creare legami carbonio-carbonio. Il carbocatione è sintetizzato per via elettrochimica e successivamente viene fatto reagire con un carbonio nucleofilo. Il vantaggio della tecnica con reattore a flusso rispetto ai reattori batch risiede nel fatto che in un reattore batch occorrerebbe operare a temperatura molto bassa (-70 °C), mentre con i reattori a flusso si può operare a 0 °C, con tempo da 0,04 a 0,48 s e con rese dell'82% rispetto al 54% ottenuto nei batch.

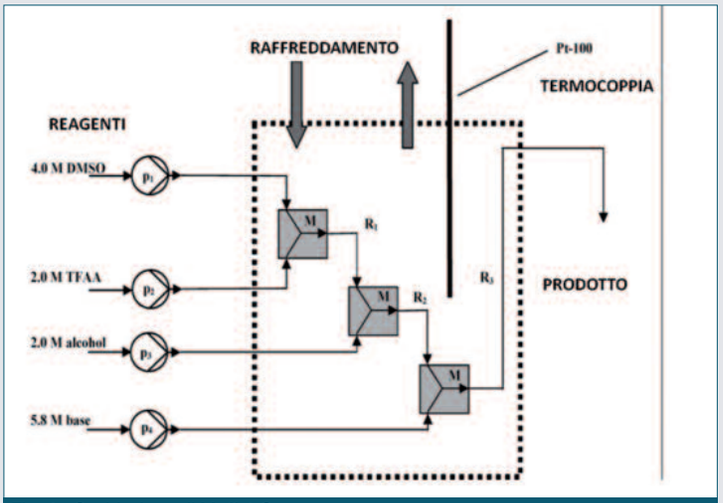

Fig. 4 - Ossidazione di Moffat-Swern

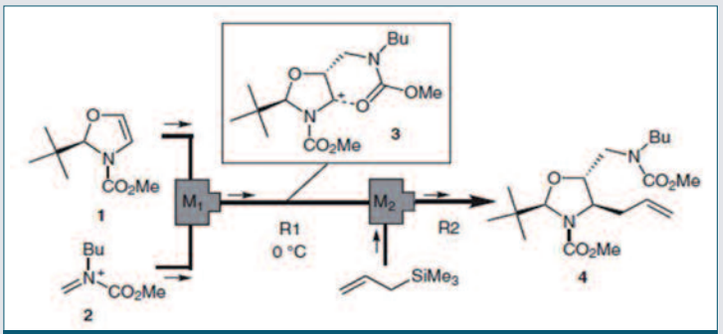

Fig. 5 - Sintesi via carbocationi (R1 e R2 reattori, M1 e M2 miscelatori)

Utilizzo di reagenti pericolosi

Il riarrangiamento di Hofmann per trasformare ammidi in carbammati utilizza reagenti tossici a base di composti di bromo ed anche alte temperature: per questo le sintesi in grandi quantità sono molto problematiche [18].

È interessante la possibilità di effettuare una purificazione del prodotto in continuo per iniezione su HPLC e con estrazione con solidi (Fig. 6 e 7). Inoltre i sostituenti nell'aromatico, elettrodonatori o accettori, possono essere tollerati soprattutto perché nel reattore a flusso non avviene la bromurazione dell'anello aromatico. Nel microreattore a flusso entrano due correnti, la prima contiene l'ammide, l'appropriato alcool (etanolo o metanolo) e il DBU (1,8-diazaobiciclo[5.4.0]undec-7-ene), la base che serve per bloccare l'intermedio isocianato, e la seconda corrente contiene *N*-bromosuccinimmide (NBS) in alcool. La reazione viene condotta a 120 °C in un minuto di tempo di residenza, molto meno che nel batch in scala da 50-100 microgrammi, con resa del 70-80% e purezza finale del 97%. La reazione successivamente è stata scalata a livello di grammi in un reattore di 20 ml in volume flusso di 2,4 ml/min. sempre a 120 °C, ottenendo una conversione totale dell'ammide con purificazione in continuo per passaggio su silice.

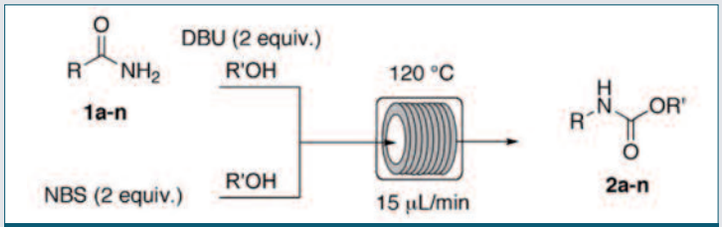

Fig. 6 - Riarrangiamento di Hofmann in microreattori

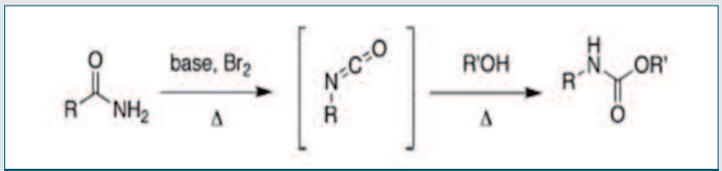

Fig. 7 - Riarrangiamento di Hofmann

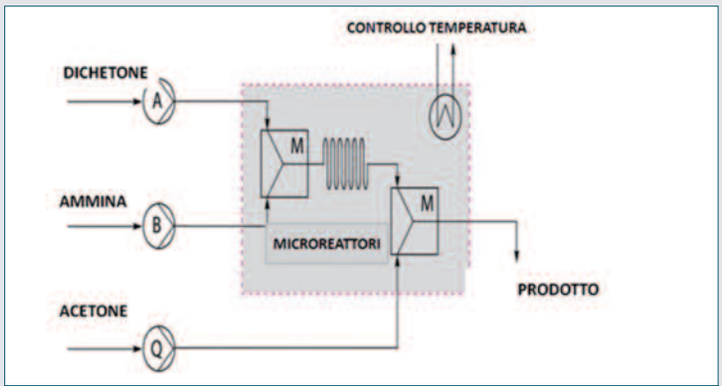

Fig. 8 - La ciclocondensazione di Paal-Knorr (M miscelatori)

Veloce screening di nuove reazioni

La Paal-Knorr, ciclocondensazione di 1,4-dichetoni con ammine e altri derivati dell'azoto, è una procedura ben convalidata per la preparazione di pirroli e di altri eterociclici correlati [19]. Questa sintesi è una reazione molto esotermica soprattutto se condotta ad elevate concentrazioni e questo rende difficile lo scale-up e quindi la realizzazione industriale. Nel microreattore a flusso (Fig. 8) lo scale-up è stato realizzato aumentando successivamente la sezione del microreattore ed il numero di microreattori utilizzati in parallelo, in particolare si è passati da volumi di 0,40 a 1,25 mm^2 e dall'utilizzo di uno a quattro reattori in parallelo. I reagenti di partenza nella sintesi sono stati 2,5-esandione ed etanolammina o metilammina in metanolo, introdotti nel primo reattore, ed acetone, addizionato successivamente sul secondo reattore per evitare che le ammine primarie si trasformino in immine. I microreattori utilizzati nelle prime fasi avevano un volume interno di 0,13 microlitri e tempi di residenza <1 s; poi si è passati a 7,02 microlitri con tempi >1 s. Successivamente la reazione è stata scalata prima in un reattore da 2,4 ml e dopo in quattro reattori in parallelo, raggiungendo 9,6 ml, con una portata finale di 5,4 ml/min., resa in pirrolo in 60 minuti a 20 °C di 55,8 g, conversioni con etanolammina del 100% ed etilammina del 93%.

Prodotti instabili

La riduzione di esteri ad aldeidi con idruro di litio alluminio diisobutil-*tert*-butossi (LDBBA) [20] presenta dei problemi se realizzata nei reattori a batch a causa della reattività dei prodotti, infatti l'aldeide si può ulteriormente ridurre ad alcool e nella molecola potrebbero esserci altri gruppi funzionali che potrebbero a loro volta ridursi. L'intermedio di riduzione è instabile per questo occorre operare a bassa temperatura nei reattori batch. La riduzione nel batch viene condotta in due stadi: riduzione ad alcool e poi riossidazione ad aldeide. La riduzione in un microreattore a flusso avviene in un solo stadio in 10 minuti con 50 micron di diametro e lunghezza 2 mm, mentre nel batch avviene in tre ore e viene inoltre garantita una resa elevata in aldeide e la non riducibilità di altri gruppi funzionali eventualmente presenti.

Reazioni fortemente esotermiche

La nitrazione di fenoli in un microreattore a flusso viene condotta a 45 °C con più alte rese e selettività che nel batch [21]. Nel microreattore a flusso si opera a più alta temperatura, nel batch a 25 °C e diminuisce fortemente la resa in polimeri rispetto al batch.

Bibliografia

[1] L. Vaccaro, *Chimica e Industria*, 2012, **94**(4), 64.
[2] B. Ahmed-Omer *et al., Org. Biomol. Chem.,* 2011, 3854.
[3] R. Becker *et al., Chimica oggi/Chemistry Today,* May/June 2011, **29**(3).
[4] J. Wegner *et al., Adv. Synth. Catal.,* 2012, **354**, 17.
[5] K. Geyer *et al., Chem. Eur. J.,* 2006, **12**, 8434.
[6] www.lonzacom/about-lonza/media-center/news/factory-of-tomorrow-e.aspx
[7] J. Yoshida, *ChemSusChem,* 2011, **4**, 331.
[8[www.opcw.org/index.php?eID=dam_frontend_push&docID=15412
[9] www.ehrfeld-shop.biz
[10] www.cpc-net.com
[11] www.uniqsis.com/fcReferences.aspx
[12] www.syrris,com
[13] www.lonza.com/uploads/tx_mwaxmarketingmaterial/Lonza_Brochures_MicroReactor_Concepts.pdf
[14] A. Herath *et al., Organic Letters,* 2010, **12**(3), 412.
[15] A.M.W. van den Broek *et al., Organic Process Research & Development,* 2012, **16**, 934.
[16] J.M. van der Linden, *Organic Process Research & Development,* 2008, **12**, 911.
[17] J. Yoshida *et al., Synlett,* 2011, **9**, 1189.
[18] A. Palmieri *et al., Tetrahedron Letters*, 2009, **50**, 3287.
[19] P.-J. Nieuwland *et al., Org. Process Res. Dev.,* 2011, **15**, 783.
[20] J. de M. Muñoz *et al., Eur. J. Org. Chem.,* 2012, 260.
[21] L. Ducry *et al., Angew. Chem. Int. Ed.,* 2005, **44**, 7972.