



Lucia Tamborini
Dipartimento di Scienze Farmaceutiche
(DISFARM)
Università di Milano
lucia.tamborini@unimi.it

LA SINTESI A FLUSSO CONTINUO

La sintesi a flusso continuo si propone come una tecnologia innovativa per effettuare reazioni chimiche e risponde alle richieste di flessibilità, scalabilità, riproducibilità e automazione di un processo chimico, offrendo al tempo stesso un notevole aumento della sicurezza.

Nel 1828 Friedrich Wöhler sintetizzava per la prima volta l'urea a partire da sostanze inorganiche, segnando così ufficialmente la nascita della Chimica Organica. Dai suoi albori ad oggi l'arte della sintesi chimica ha fatto incredibili progressi per quanto concerne la capacità di costruire molecole sempre più complesse e di determinarne con certezza la struttura tridimensionale. Questi straordinari sviluppi sono stati resi possibili dalle sempre più approfondite conoscenze in ambito teorico che hanno permesso di comprendere a un livello sempre più complesso i meccanismi alla base delle interazioni chimiche. Inoltre, non va dimenticato l'apporto essenziale dato dalla disponibilità di tecniche analitiche sempre più sofisticate (NMR ad alta risoluzione, cristallografia a raggi X) e di sistemi di analisi ad elevata automazione (GC-MS, LC-MS).

In questo quadro, che mette in luce una disciplina in costante crescita e innovazione, sorprende osservare come in un laboratorio di sintesi chimica dei giorni nostri troviamo attrezzature del tutto simili a quelle raffigurate nei manuali dei primi del Novecento. La vetreria in pyrex, introdotta come eccezionale innovazione nel 1915, rappresenta a tut-

t'oggi l'irrinunciabile dotazione di qualunque laboratorio di sintesi e un chimico del secolo scorso, entrando oggi in uno dei nostri laboratori, si troverebbe perfettamente a suo agio tra palloni, beute, imbuti separatori e distillatori.

Se dunque la chimica organica ha fatto progressi straordinari, le metodiche di laboratorio sono rimaste pressoché invariate per lungo tempo. L'importanza di questo aspetto non va sottovalutata, in quanto se da un lato siamo in grado di condurre reazioni sempre più complesse, dall'altro l'efficienza dei processi è spesso altamente insoddisfacente. I principali colli di bottiglia di un processo di sintesi chimica sono la lavorazione e la purificazione della miscela di reazione, passaggi costosi sia in termini di tempo che di risorse. A questo limite si è fino ad oggi cercato di ovviare investendo in tecnologie di purificazione ad alta efficienza, ma i costi, le problematiche nello *scale-up* e la necessità di incrementare la produttività dei processi a livello industriale rendono necessario un cambiamento radicale.

In risposta a queste esigenze l'interesse della comunità chimica si è rivolto verso la tecnologia della sintesi a flusso continuo (*flow-che-*

mistry). Al contrario dell'industria petrolchimica, in cui i processi in continuo sono utilizzati proficuamente da anni, consentendo il mantenimento di un'elevata produttività e di bassi costi, l'industria farmaceutica è rimasta legata ai processi in *batch*. La natura olistica della chimica a flusso continuo richiede una buona conoscenza e comprensione della sintesi ma anche di principi di ingegneria. Passare alla sintesi a flusso continuo richiede cambiamenti significativi sia nella fase di progettazione dell'esperimento che nell'esecuzione pratica e bisognerebbe pertanto essere davvero convinti che i benefici che ne derivano compensino gli sforzi necessari per cambiare il proprio modo di lavorare. Quali sono quindi i reali vantaggi che si possono conseguire con l'introduzione della sintesi a flusso continuo nei laboratori di ricerca e nell'industria farmaceutica? Questo articolo si propone di descriverli mediante una breve raccolta degli esempi a mio parere maggiormente esplicativi.

Configurazione dei reattori per sintesi a flusso continuo

Negli ultimi 10-12 anni, grazie alla disponibilità commerciale di diversi reattori per sintesi a flusso continuo, la popolarità di questa tecnologia è cresciuta notevolmente, ma non ha ancora raggiunto il livello di un impiego sistematico né nei laboratori di ricerca accademici né in quelli industriali, anche se sono ben riconosciuti i vantaggi legati a un'elevata efficienza di miscelazione, a un aumento della sicurezza nel condurre reazioni potenzialmente pericolose e a una facile procedura di *scale-up*. Nella sintesi in continuo, le reazioni avvengono all'interno di capillari di vetro (*chips*) o in tubicini di materiale polimerico (*coils*) dove i flussi dei reagenti disciolti nel solvente di reazione si incontrano e si miscelano efficacemente, spinti da pompe. Il termine microreattore è stato spesso usato in maniera inadeguata, includendo qualunque tipo di sistema, partendo da reattori a colonna, miscelatori a T o semplici dispositivi con funzione di pompa collegati a siringhe, fino ad arrivare a sistemi elaborati con pompe HPLC, *coils* e *chips*.

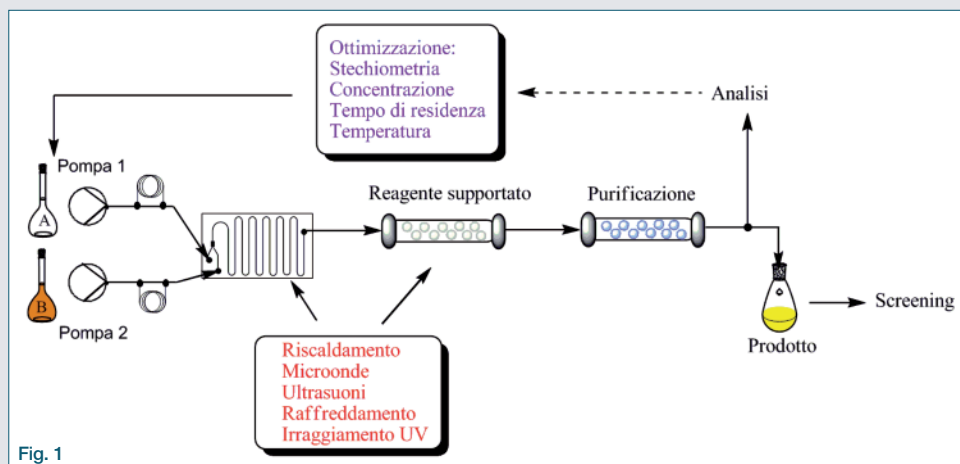
D'altra parte, vista l'enorme varietà di volumi e quantità dei prodotti ottenuti con tali allestimenti per chimica a flusso continuo, questi non possono rientrare in un'unica definizione. Dal mio punto di vista, un microreattore opera su quantità che variano dal milligrammo ad alcuni grammi senza alterazioni significative nell'ingegneria del reattore. Un ulteriore aumento delle quantità richiede pompe, colonne e tubi più grandi. In questo caso, lo strumento è meglio definito come mesoreattore, con il quale si possono ottenere prodotti in quantità dell'ordine di centinaia di grammi. In un reattore per sintesi a flusso continuo, le condizioni di reazione (flusso, pressione, temperatura) possono essere variate indipendentemente l'una dall'altra e controllate in modo preciso. Questo porta a un'elevata riproducibilità e facilita enormemente il processo di ottimizzazione.

L'incorporazione di un sistema di rivelazione nella configurazione del reattore rappresenta un'opportunità per effettuare l'ottimizzazione dei parametri di reazione in modo rapido e automatizzato. Spettri qualitativi possono essere registrati facilmente usando fotodiodi a lunghezza d'onda variabile. Altri sistemi di rivelazione, tra cui fluorimetri o spettrometri IR, possono essere integrati ai sistemi in continuo. In alternativa o in aggiunta possono essere utilizzate tecniche di campionamento per dirottare aliquote del flusso di reazione in strumenti analitici come LC-MS o GC-MS. Inoltre, l'aggiunta di ulteriori moduli consente di eliminare sottoprodotti o isolare specifici prodotti attraverso strategie di *catch and release*, diminuendo così i costi legati a inevitabili passaggi di purificazione (Fig. 1).

L'utilizzo di piattaforme per sintesi in continuo fornisce ai chimici un'ampia gamma di opportunità: i *chips*, le cartucce impaccate o i *coils* di reazione sono compatibili con diverse modalità di attivazione chimica come riscaldamento/raffreddamento, ultrasuoni, oscillazioni, microonde o irraggiamento. Il riscaldamento a microonde di reazioni in continuo si è dimostrato efficace per parecchie trasformazioni chimiche (es. reazioni di Suzuki).

Lo sviluppo di micro- e meso-reattori è anche strettamente collegato alla loro sicurezza: specie chimiche che sono pericolose da preparare, maneggiare o conservare possono essere prodotte in piccola quantità e utilizzate *in situ* senza necessità di isolamento. La rapida dissipazione di calore dovuta all'elevato rapporto superficie/volume consente di controllare facilmente reazioni esotermiche, mantenendo rese e purezze elevate. Un ulteriore vantaggio riguarda lo *scale-up* che può essere effettuato semplicemente lasciando lavorare il reattore per più tempo o utilizzando in parallelo più unità dello stesso reattore. Questa peculiarità può eliminare costose riprogettazioni ed esperimenti su larga scala, diminuendo quindi i tempi di trasferimento dalla scala di laboratorio ai livelli finali di produzione.

Un esempio che ben evidenzia questi aspetti è la reazione di nitratura riportata recentemente da Brocklehurst *et al.* [1]. Un reattore per sintesi in continuo disponibile in commercio è stato utilizzato per condurre in totale sicurezza una reazione di nitratura su larga scala (fino a 200 g di prodotto ottenuto in due ore). È da sottolineare che *in batch* non



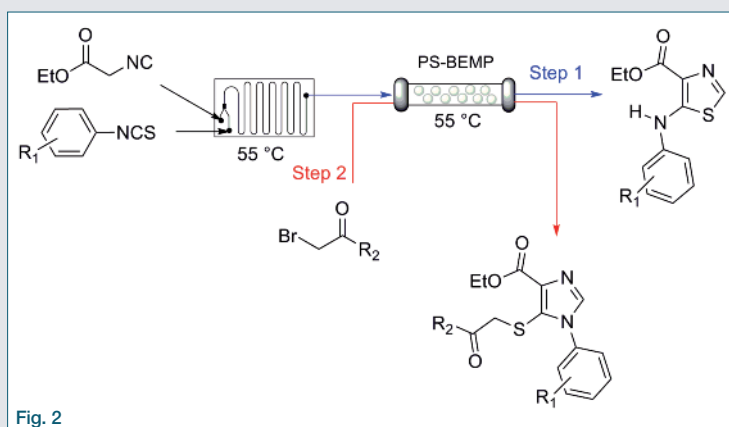


Fig. 2

sarebbe stata possibile una così elevata produttività, data la pericolosità della reazione condotta su larga scala.

Un ulteriore vantaggio nell'utilizzo di reattori per sintesi in continuo deriva dalla possibilità di pressurizzare il sistema e, di conseguenza, poter scaldare il solvente al di sopra del suo punto di ebollizione. Ne conseguono una diminuzione dei tempi di reazione e, generalmente, una maggiore purezza dei composti ottenuti, che deriva da una minore formazione di sottoprodotti o prodotti di degradazione [2].

Un'evoluzione importante nella sintesi a flusso continuo è stata studiata e utilizzata con successo dal gruppo di ricerca di Steven Ley e consiste nell'utilizzo di reagenti supportati su polimero e *scavengers* impaccati in colonne di vetro. Un esempio è la sintesi di una piccola collezione di tiazoli e imidazoli ottenuti partendo da un isotiocianato e da un isonitrile attraverso una condensazione promossa da una base supportata (BEMP supportato su polimero) impaccata in una colonna opportunamente riscaldata (Fig. 2). La peculiarità di questo approccio consiste nell'ottenimento di entrambi gli eterocicli eliminando la lunga e costosa separazione cromatografica [3].

Sintesi *multi-step* di molecole complesse

Poiché l'immensa potenzialità della sintesi organica è quella di poter costruire molecole strutturalmente complesse attraverso reazioni multicomponente e sintesi *multi-step*, la sintesi a flusso continuo sarà veramente accettata solamente quando sarà dimostrato che può sostituire i processi chimici tradizionali. Se si prendono in considerazione le sintesi *multi-step* in continuo esistono delle difficoltà intrinseche che devono essere valutate nella fase di progettazione e stesura del protocollo:

- nessità di compensare le cinetiche dei diversi passaggi di reazione;
- valutazione della compatibilità del solvente con tutti i passaggi, considerando la potenziale necessità di inserire nel protocollo un cambio di solvente;
- eventuale necessità di purificare i singoli intermedi attraverso l'inserimento di *scavengers* o di moduli per la purificazione *in-line*;

iv) effetti di diluizione del flusso di reazione;

v) monitoraggio e controllo di ogni operazione.

Pertanto, per cogliere i benefici reali di un approccio sintetico in continuo sono essenziali una solida esperienza in sintesi e una buona comprensione dell'ingegneria del sistema.

Un esempio molto interessante è la sintesi completamente in continuo dell'antiinfiammatorio non steroideo Ibuprofene (Fig. 3) [4]. Dopo un'iniziale ottimizzazione dei singoli passaggi sintetici, l'Ibuprofene è stato ottenuto in tre passaggi in continuo (resa complessiva: 51% dopo cristallizzazione), senza necessità di isolare e purificare alcun intermedio. Non sempre però questo approccio risulta praticabile per la necessità di eliminare reattivi incompatibili con i passaggi successivi, spegnere una reazione, purificare gli intermedi tra le trasformazioni. Anche in questo caso, l'utilizzo di reattivi supportati e di *scavengers* rappresenta una strategia estremamente efficace. La sintesi dell'imatinib (Gleevec), un farmaco utilizzato nel trattamento della leucemia mieloide cronica e dei tumori del tratto gastrointestinale [5], e la sintesi di un potente antagonista 5HT_{1B}, composto con attività antidepressiva e ansiolitica, rappresentano prove consistenti della validità di tale strategia (Fig. 3) [6].

La sintesi multi-step in un sistema a flusso continuo di prodotti naturali rappresenta un'ulteriore sfida. In questo ambito, alcuni esempi sono la sintesi della grossamide [7] e dell'oxomaritidina (Fig. 3) [8].

Nella sintesi della grossamide un passaggio chiave è la reazione di dimerizzazione ossidativa effettuata in modo efficiente per via enzimatica, utilizzando la perossidasi Horseradish (tipo II) supportata su silice. Particolarmente interessante è la sintesi in continuo in 7 passaggi dell'alcaloide oxomaritidina. Il risparmio di tempo che deriva dall'applicazione di metodi in continuo, in confronto con le procedure tradizionali, è enorme: il tempo necessario per la sintesi del suddetto alcaloide con una sequenza in continuo è di sole sei ore, mentre utilizzando la via sintetica tradizionale sono richiesti 4 giorni.

Va sottolineato che, sebbene all'inizio sia necessario un certo tempo per il *set-up* del processo in continuo, quando il sistema è stato configurato esso può lavorare indipendentemente.

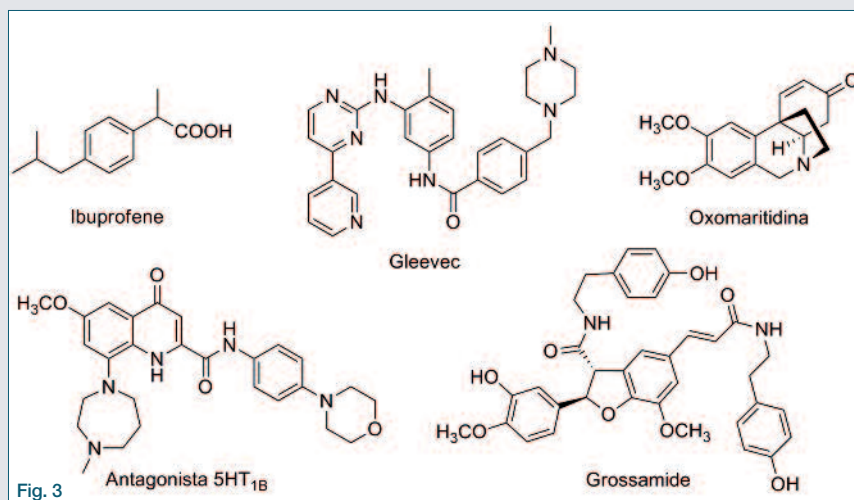


Fig. 3

Un'evoluzione nell'utilizzo di enzimi supportati in reattori per sintesi in continuo è la risoluzione cinetica di miscele racemiche, ad esempio la risoluzione cinetica del flurbiprofene catalizzata da una lipasi immobilizzata (Novozym 435) [9]. L'utilizzo di un reattore per sintesi in continuo consente di ridurre notevolmente i tempi di reazione rispetto alla risoluzione in *batch* (15 minuti vs 6 ore) a

parità di conversione. Il processo è stato ulteriormente implementato aggiungendo *in-line* un passaggio di purificazione che, grazie a una strategia di *catch and release*, ha consentito di ottenere separatamente (S)-flurbiprofene e (R)-flurbiprofene butil estere con un eccesso enantiomerico $\geq 90\%$ e con una purezza chimica $>98\%$ (Fig. 4).

Bisogna tuttavia riconoscere che ci sono ancora molti limiti che devono essere superati affinché questa tecnologia possa essere veramente accettata e comunemente utilizzata. Per esempio, un prerequisito importante è la scelta ottimale del solvente, al fine di evitare precipitazioni che provocherebbero un blocco del flusso. Inoltre, in molte sequenze sintetiche è essenziale essere in grado di modificare le concentrazioni o cambiare il solvente di reazione tra i diversi passaggi e queste procedure, per poter sfruttare appieno i vantaggi dei sistemi a flusso continuo, devono diventare una parte della sequenza telescopica. Sono quindi necessarie procedure e strumentazioni che consentano di evaporare il solvente *in-line* in modo automatizzato. Un altro aspetto che, a mio parere, necessita di ulteriore evoluzione è collegato alla fase di spegnimento delle reazioni e di *work-up*. Infatti, sono disponibili solo poche soluzioni tecnologiche per effettuare, ad esempio, estrazioni liquido-liquido come parte integrante del processo in continuo.

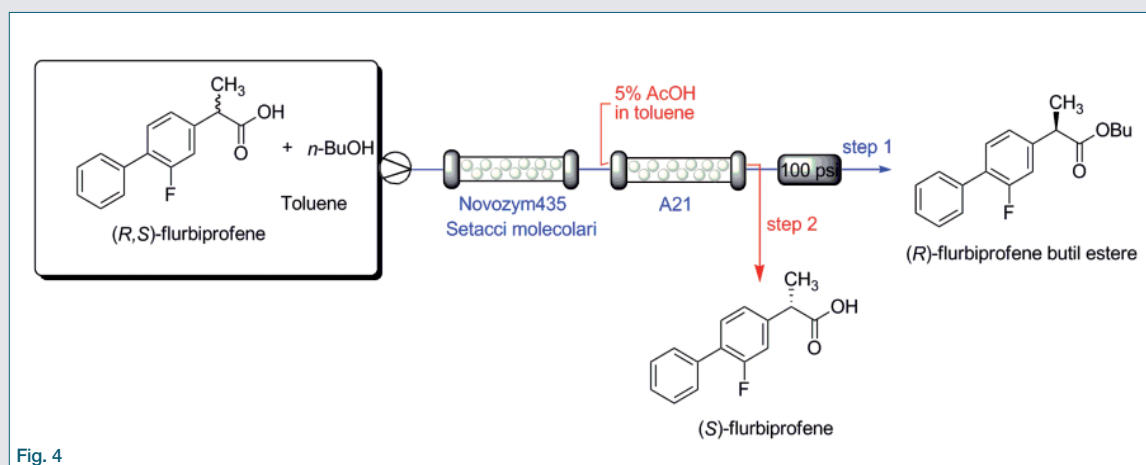


Fig. 4

Conclusioni

Questo è un periodo entusiasmante per la chimica, poiché stanno continuamente aumentando e migliorando i mezzi per creare nuove opportunità per l'assemblaggio di molecole.

Diverse tipologie di reattori per sintesi in continuo, nonché *chips* e cartucce, sono oggi disponibili in commercio.

L'utilizzo di reattori a flusso continuo, grazie anche all'integrazione di reagenti supportati, enzimi, *scavengers* e di sistemi di rivelazione, può certamente rivoluzionare la pratica lavorativa in gran parte dei laboratori sia accademici che industriali.

I risultati ottenuti fino ad oggi sono promettenti e gli effetti duraturi diventeranno sicuramente evidenti nei prossimi anni. A mio parere, il futuro della sintesi chimica a flusso continuo è legato soprattutto alla possibilità di adattarsi rapidamente alle richieste di scale-up, consentendo di produrre in maniera riproducibile grandi quantità di prodotto per molteplici applicazioni in un breve arco di tempo. Di grande interesse è anche l'esplorazione del concetto di *make and screen*, strategia che si propone di rimuovere uno dei colli di bottiglia nel processo di *drug discovery*, collegando la componente sintetica con la caratterizzazione e la valutazione dell'attività biologica *in-line*.

Bibliografia

- [1] C.E. Brocklehurst *et al.*, *Org. Proc. Res. Dev.*, 2011, **15**, 1447.
- [2] L. Tamborini *et al.*, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2010, **21**, 222.
- [3] I.R. Baxendale *et al.*, *J. Comb. Chem.*, 2008, **23**, 851.
- [4] A.R. Bogdanet *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2009, **48**, 8547.

- [5] M.D. Hopkin *et al.*, *Chem. Commun.*, 2010, **46**, 2450.
- [6] Z. Qian *et al.*, *Synlett*, 2010, 505.
- [7] I.R. Baxendale *et al.*, *Synlett*, 2006, **3**, 427.
- [8] I.R. Baxendale *et al.*, *Chem. Commun.*, 2006, 2566.
- [9] L. Tamborini *et al.*, *J. Mol. Catal. B-Enzym*, 2012, **84**, 78.

ABSTRACT

Flow chemistry

Nowadays, modern organic synthesis is undergoing a period of rapid change due to the many demands placed upon it. In this respect, flow chemistry is receiving increased attention and offers a number of potential advantages over existing batch processes, in terms of processing flexibility, easy scaling factors and safety. Moreover, the incorporation of solid-supported reagents and scavengers into flow processes allows chemists to efficiently and cleanly effect chemical transformations.