



Alessandra Sivo, Nicolò Manfredini, João Medeiros Garcia Alcântara,
Juri Ilare, Matteo Maraldi, Davide Moscatelli, Gianvito Vilé
Dipartimento di Chimica, Materiali e Ingegneria Chimica "Giulio Natta"
Politecnico di Milano
gianvito.vile@polimi.it

FLOW CHEMISTRY E CATALISI “A SINGOLO SITO ATTIVO”: RISORSE PER LA SINTESI FARMACEUTICA

Le sintesi chimiche sono influenzate dall'uso di adeguate tecnologie reattoristiche. In questo contesto si inserisce la flow chemistry, un approccio sintetico nel quale le reazioni vengono condotte usando microreattori anziché sistemi batch. In questo articolo sono trattati alcuni esempi dei miglioramenti apportati dall'uso di tecniche flow per preparare composti per l'industria farmaceutica, con un'attenzione alla sintesi di molecole utili nell'epidemia da SARS-CoV-2. Viene anche riportata in dettaglio l'importanza di guardare alle diverse scale di una reazione chimica, in modo da integrare sviluppi in catalisi con l'uso di tecniche microreattoristiche.

Introduzione

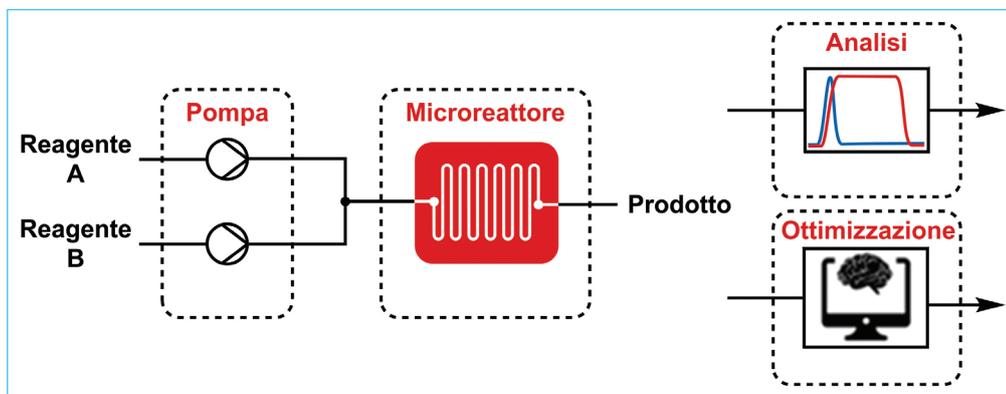
Da sempre i processi chimici mediano trasformazioni fondamentali e contribuiscono alla produzione di sostanze chimiche e farmaceutiche, allo stoccaggio di energia e al risanamento ambientale. Ad esempio, il processo cloro-soda per ottenere il cloro attraverso metodi elettrochimici è stato introdotto per l'elevata domanda di sapone. La possibilità di produrre fertilizzanti artificiali è stata realizzabile grazie al processo Haber-Bosch che ha permesso la conversione dell'azoto in ammoniaca. Sviluppi nei metodi di fermentazione e liofilizzazione hanno contribuito alla produzione di insulina pura per il trattamento

del diabete di tipo I. Questi nuovi processi produttivi sono stati facilitati dallo sviluppo, dall'ottimizzazione e dall'uso di tecniche di base dell'ingegneria chimica (i.e., materiali, operazioni unitarie, approcci chimico-fisici). Oggi siamo di fronte a grandi sfide tecnologiche: per ridurre l'impatto ambientale e rispettare pressanti normative comunitarie, è sempre più necessario riconvertire vecchi processi produttivi con produzioni efficienti e sostenibili. La *flow chemistry* e l'ingegneria su nanoscala dei microreattori si adattano meglio alle richieste della società e possono contribuire a rendere alcuni settori dell'industria chimica (come, ad esempio, quello farmaceu-

Gianvito Vilé è risultato vincitore del Premio Felder 2020.

Il Premio Felder è stato istituito da Fondazione Bracco per celebrare il grande scienziato, a capo della ricerca del Gruppo, che ha scoperto lo Iopamidolo, mezzo di contrasto non ionico che ha rivoluzionato la diagnostica per immagini a livello mondiale. Grazie allo stanziamento di un milione di euro da parte di Fondazione Bracco e alla collaborazione del Politecnico di Milano e della Fondazione Politecnico di Milano, obiettivo del premio è permettere a un ricercatore di talento di rientrare in Italia per realizzare un progetto nel settore della microfluidica in campo farmaceutico e, allo stesso tempo, favorire la nascita nel nostro Paese di un centro di eccellenza che diventi un polo di attrazione per giovani esperti di queste tematiche.





Schema 1 - Immagine schematica di un processo *flow chemistry*

tico o della chimica fine e di specialità) puliti, sicuri, sostenibili e meno costosi.

La *flow chemistry* è una tecnologia che permette di produrre sostanze chimiche usando reattori in continuo. A differenza di produzioni tradizionali, in cui vengono usati reattori *batch*, nelle tecniche *flow* i reagenti vengono pompati all'interno di tubi dal diametro di pochi millimetri, dove fluiscono e reagiscono tra loro in condizioni controllate di temperatura, pressione, miscelazione e tempo di residenza (Schema 1): le caratteristiche strutturali dei microreattori, ingegnerizzati per ottimizzare le cinetiche e i fenomeni di scambio, sono alla base della maggior velocità e selettività delle reazioni, che garantiscono una notevole efficienza di produzione.

Sebbene l'uso di reattori di questo tipo sia ormai consolidato nell'industria petrolchimica, è solo da pochi anni che tecniche "in continuo" iniziano ad essere adottate nell'industria farmaceutica. Un grande incoraggiamento è arrivato dalla *Food and Drug Administration (FDA)*, l'ente americano che si occupa della regolamentazione e dell'approvazione di prodotti alimentari e farmaceutici, la quale ha rilasciato nel 2019 nuove linee guida sulle Norme di Buona Fabbricazione (GMP), raccomandando l'uso della *flow chemistry* per la sintesi di composti farmaceutici:

questo per accelerare la produzione, ottimizzare il controllo dei processi, migliorare la qualità dei prodotti, ridurre l'impatto ambientale e contribuire al raggiungimento dell'obiettivo "zero rifiuti" previsto dalle Nazioni Unite. Il grande impatto che questa tecnologia sta avendo su tutto il mondo della chimica è dovuto all'importanza che assume la stessa ingegneria delle reazioni. Le tradizionali sintesi in *batch* sono spesso limitate dalle dimensioni dei reattori, che rendono difficoltosi i processi di *scale up* a causa di disomogeneità di temperatura, meccanismi di miscelazione non noti o poco efficienti, formazione di hot-spot potenzialmente pericolosi (soprattutto nel caso di reazioni fortemente esotermiche). Riducendo le dimensioni del reattore si aumenta da un lato il rapporto superficie-volume, ottenendo condizioni di trasporto più efficienti, e dall'altro si ha un contenimento più controllato in caso di reazioni pericolose. Un esempio sono le reazioni ad alta temperatura (come la sintesi di azidi al di sopra delle condizioni di runaway), dove il rischio di esplosione si riduce drasticamente poiché solo una piccola quantità di materiale reagisce in ogni istante, pur permettendo la produzione di grandi quantità di prodotto grazie alle condizioni di flusso continuo.

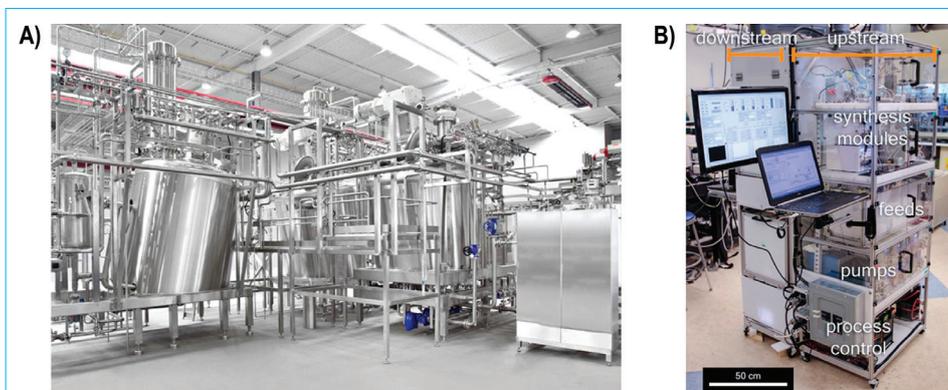


Fig. 1 - Confronto dello spazio impiegato per un impianto batch (A) e un impianto di chimica in flusso (B)

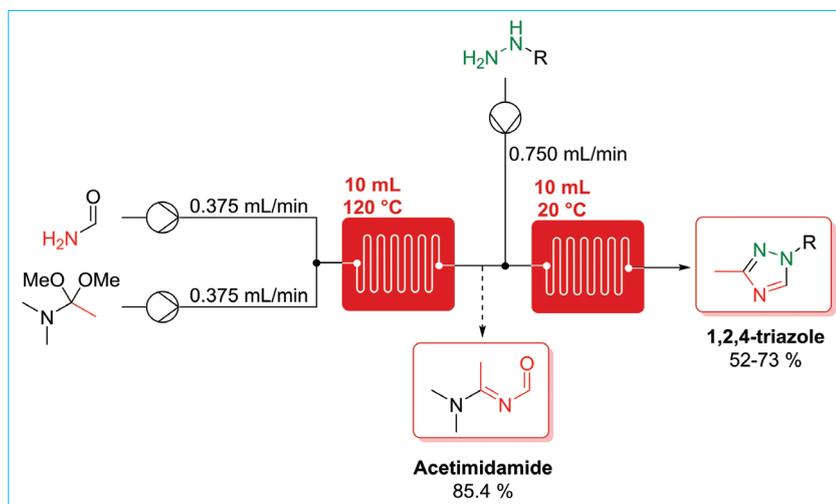
Su scala industriale, se per le sintesi tradizionali con reattori *batch* lo scale-up può richiedere un lungo lavoro di ottimizzazione, nel caso della chimica in flusso, lo scale-up è immediato e consiste in un semplice prolungamento del tempo di pompaggio dei reagenti. Poiché è spesso lo stesso sistema usato sia in fase di sviluppo che in quella di scale-up, questo porta anche ad un drastico ridimensionamento degli impianti produttivi (Fig. 1).

Anche l'integrazione dei microreattori con sistemi di analisi in linea può rendere più efficienti i cicli di progettazione molecolare e semplificare il monitoraggio della qualità dei prodotti, in linea con moderne tecniche di *quality by design* e *quality assurance* [1]. Pertanto, in un periodo storico in cui l'esigenza di rispondere prontamente alle epidemie globali è fondamentale per l'industria, la flessibilità di produzione garantita dalla tecnologia microfluidica, unita all'aumento di produttività e alla maggior sicurezza dei processi, sembra essere la risposta più adeguata a fronteggiare le richieste del mercato, andando anche verso un tipo di chimica più verde e circolare [2]. Il nostro laboratorio è attivo da diversi anni nell'uso di tecniche *flow chemistry* per la sintesi di intermedi di grande interesse industriale. Un esempio è la sintesi di triazoli in condizioni continue (Schema 2) [3]. In questo processo one-pot, il passaggio critico è rappresentato dalla formazione dell'anello triazolico che, in flusso, avviene con alte rese e buona selettività, evitando costose purificazioni cromatografiche.

Applicazione della *flow chemistry* nella sintesi di farmaci anti-coronavirus

Tra le diverse applicazioni della *flow chemistry*, importanti sono state quelle recenti per la produzione di farmaci anti-pandemici. Il 2020 è stato un anno fondamentale per l'industria chimica: era il 31 dicembre 2019 quando le autorità sanitarie cinesi parlarono di un focolaio di una misteriosa polmonite a Wuhan, che poi si sarebbe scoperto essere causata dal virus SARS-CoV-2. Da allora il virus ha infettato in tutto il mondo (nel momento in cui gli autori scrivono) 82 milioni di persone, provocando 2 milioni di morti.

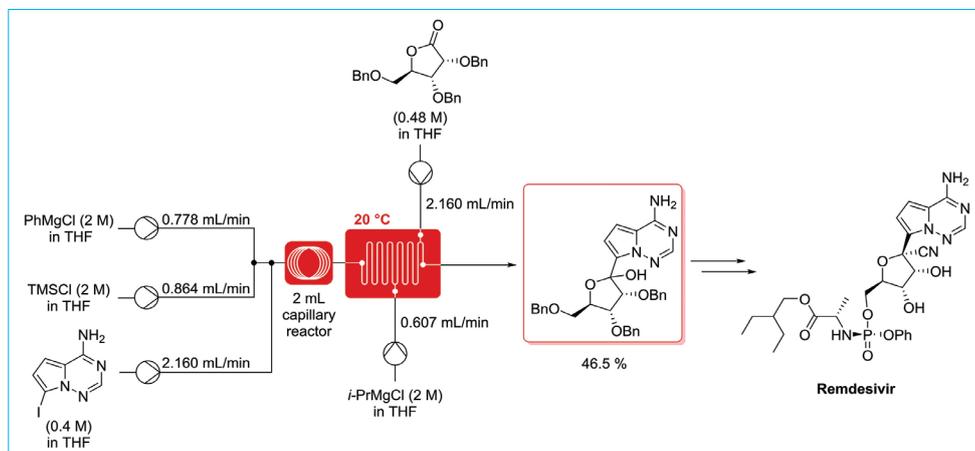
Il primo farmaco per il trattamento del SARS-CoV-2 è stato il Remdesivir, una *small molecule* antivirale appartenente alla classe degli analoghi nucleotidici ed efficace per alleviare malattie causate da virus Ebola e virus Marburg. Anche in questo caso, la *flow chemistry* si è dimostrata di vitale importanza nella produzione su larga scala di questo composto. Nella sintesi del Remdesivir, uno dei problemi principali viene riscontrato durante la reazione di C-glicosilazione di una pirrolotriazinammina *via* scambio metallo-alogeno, step che necessita di condizioni ottimali di trasferimento di materia. Nel passaggio dalla sintesi da *batch* a *flow*, si sono riscontrati diversi vantaggi pratici [4]. Si è visto che la formazione del precipitato solido di sali di HCl durante la miscelazione dei reagenti può essere evitata attraverso una premiscelazione del trimetilsililcloruro (TMSCl) con fenilmagnesiocloruro (PhMgCl) prima di aggiungere la pirrolotriazinammina. Questo istantaneamente blocca la formazione di HCl e, in tal modo, l'azoto basico della pirrolotriazinammina rimane libero (Schema 3). Dopo la premiscelazione, segue l'aggiunta dell'eterociclo iodurato, quindi del *iPrMgCl* e del 2,3,5-tri-O-benzil-D-ribonolattone elettrofilo. Lo scambio Mg-I è eccezionalmente veloce e permette di operare con un tempo di permanenza di soli 2,6 s e con un tempo di residenza totale di soli 56 s per la sequenza totale dei 3 passaggi di reazione. Avere tempi



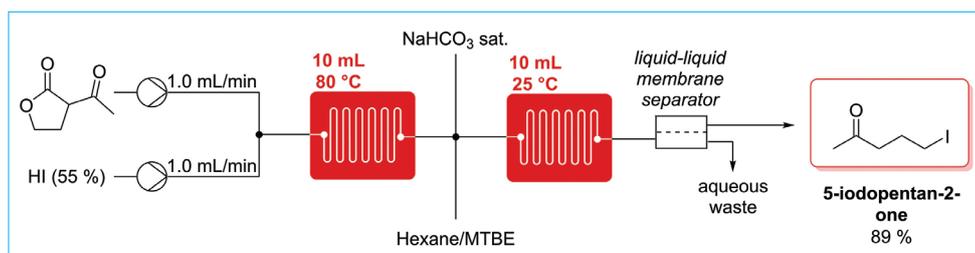
Schema 2 - Schema di sintesi di triazoli variamente sostituiti in condizioni di flusso continuo

1,2,4-triazolo
52-73 %

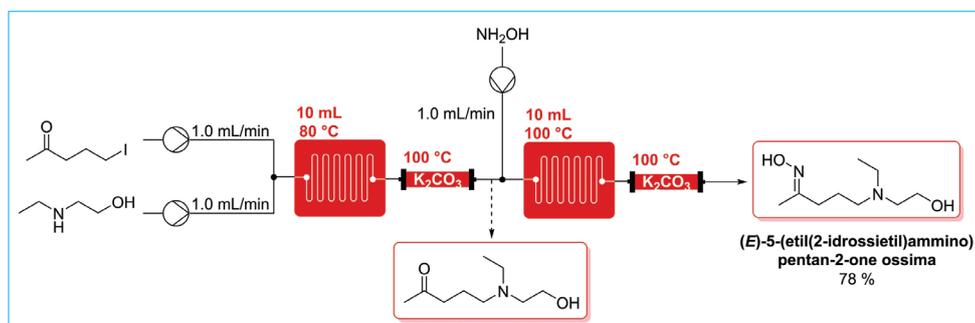
Acetimidamide
85.4 %



Schema 3 - Rappresentazione del processo sintetico in flusso del Remdesivir



Schema 4 - Sintesi in flusso del primo intermedio nella sintesi dell'idrossiclorochina



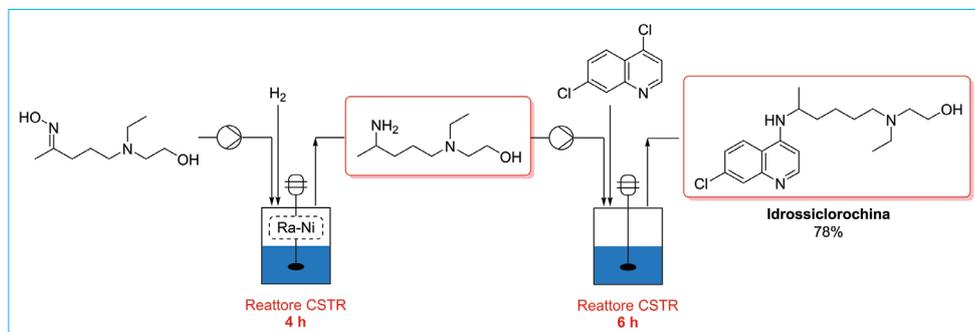
Schema 5 - Sintesi in flusso del secondo e del terzo intermedio nella sintesi dell'idrossiclorochina

di reazione di pochi secondi è possibile soltanto lavorando su dei microreattori. Infatti, reazioni caratterizzate da cinetiche veloci, come le reazioni organometalliche, se condotte in batch, richiedono tempi maggiori a causa dell'aggiunta "goccia a goccia" del reagente organometallico, a causa del carattere fortemente esotermico della reazione. La maggior efficienza nel trasferimento di calore permessa nei reattori in flusso aumenta la velocità necessaria per realizzare il processo, oltre a consentire di operare a temperature più alte (se com-

parate a quelle richieste in batch).

Anche la sintesi dell'idrossiclorochina, un antimalarico utile per il trattamento del virus SARS-CoV-2, è stata realizzata tramite l'approccio in continuo [5]. Partendo dalla sintesi del 5-iodopentan-2-one in cui, una soluzione al 55% di acido iodidrico reagisce con il 3-acetilidrofuran-2(3H)-one, ottenendo il prodotto con una resa isolata del 89% (Schema 4). L'eccesso di HI viene rimosso prima dello step successivo tramite un'estrazione in linea con metil *ter*-butil-etero (MTBE), per ottenere il prodotto purificato nella fase organica, il quale reagisce rapidamente e senza reazioni collaterali a dare il 5-(etil(2-idrossietil)ammino)pentan-2-one. Questo intermedio viene fatto passare all'interno di un reattore a letto impaccato di K_2CO_3 , dove incontra un flusso di idrossilammina. Tale reazione fornisce l'ossima corrispondente (Schema 5). Segue quindi l'amminazione riduttiva dell'ossima, condotta in un reattore di tipo CSTR, usando come catalizzatore Nichel-Raney a 80 °C. Il 2-((4-amminopentil)etil)ammino)etan-1-olo, prodotto con una resa isolata finale del 68%, per reazione con la 4,7-diclorochinolina in un reattore a flusso continuo di tipo CSTR, viene convertito nell'idrossiclorochina desiderata (Schema 6).

Nei processi in flusso, fondamentale è la scelta del giusto tipo di reattore [6]. Al giorno d'oggi è possibile trovare, o costruire tramite stampanti 3D,



Schema 6 - Step finali della sintesi dell'idrossiclorochina in flusso

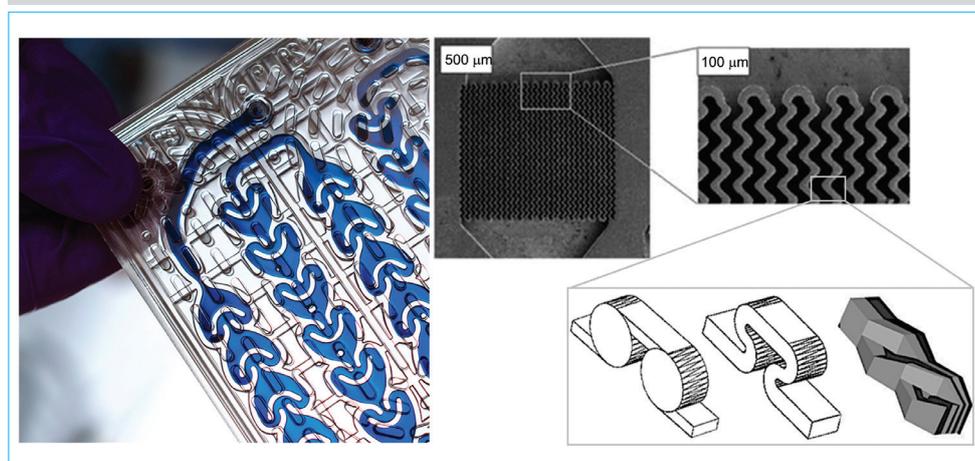


Fig. 2 - Esempi di geometrie adatte a microreattori in flusso

reattori con caratteristiche specifiche per qualsiasi necessità: il volume del reattore è modulabile variando la lunghezza o il diametro interno. Questo controlla il “tempo di residenza”, parametro chiave di reazione attraverso il quale è possibile massimizzare la resa di un processo. Una geometria molto interessante è quella che prevede l’inserimento di micromixer all’interno del reattore stesso

no lottando per far fronte all’aumento esponenziale della domanda da parte di ospedali, case di cura, aziende e settore pubblico in generale. Al Politecnico è nato quindi il progetto “Polichina” con l’obiettivo di ovviare a questa mancanza di soluzione igienizzante con una sua sintesi in continuo. Questo è stato il primo processo in continuo di grandi volumi per la produzione di una soluzione igienizzante realizzata in un

campus universitario italiano.

Nello specifico, è stato possibile in pochi giorni realizzare nei laboratori didattici del Politecnico di Milano un impianto in continuo per la produzione di oltre 100 mila litri di soluzione disinfettante. Tale prodotto è stato quindi distribuito in modo gratuito a centinaia di istituzioni del nord Italia. In primo luogo, sono state riprodotte sperimentalmente le due ricette in lotti (Tab. 1) suggerite dall’Or-

Formulazione 1		Formulazione 2	
Prodotto chimico	Contenuto [% v/v]	Prodotto chimico	Contenuto [% v/v]
Etanolo 96%	83,33	Alcool isopropilico 99,8%	75,15
Perossido di idrogeno 3%	4,17	Perossido di idrogeno 3%	4,17
Glicerolo 98%	1,45	Glicerolo 98%	1,45
Acqua distillata sterile	11,05	Acqua distillata sterile	19,23

Tab. 1 - Percentuali volumetriche per ogni reagente, come suggerito dall’OMS per la produzione della “Polichina”. Due formulazioni diverse, ma con simili proprietà disinfettanti, sono possibili

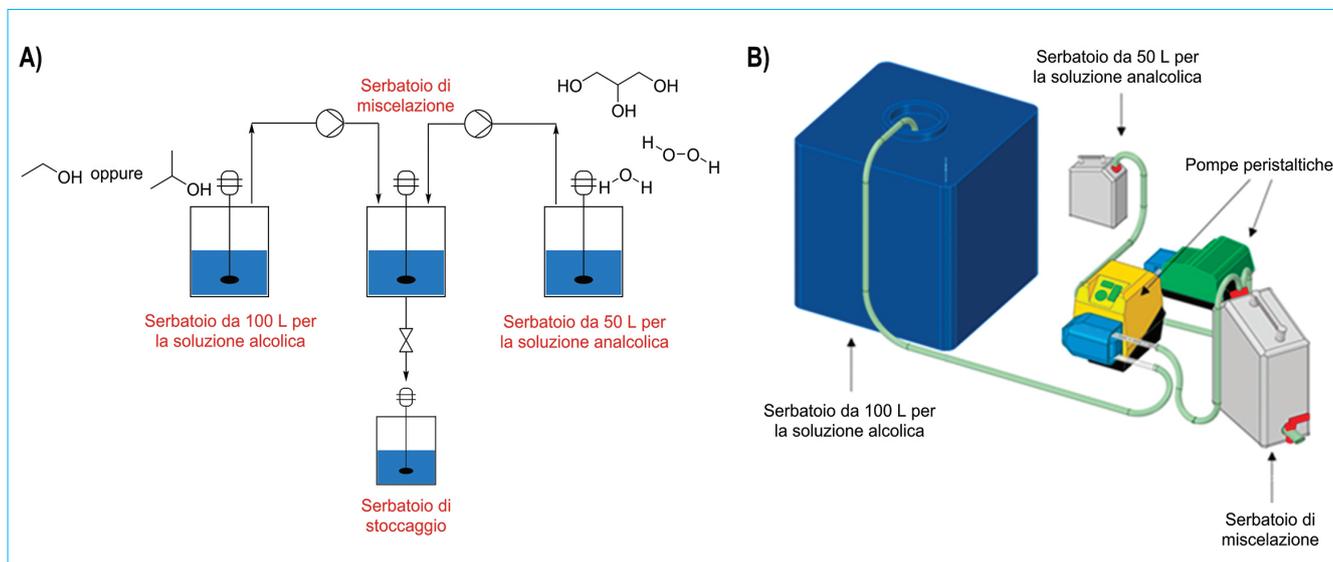
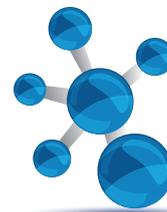


Fig. 3 - Schema di reazione (A) e vista schematica 3D dell'impianto (B) per la produzione della Polichina

ganizzazione Mondiale della Sanità (OMS) [7]. Tutte le soluzioni prodotte sono state attentamente controllate mediante un alcolometro al fine di valutare la qualità della soluzione disinfettante prima della loro distribuzione. In particolare, l'OMS riporta una variazione massima tollerabile pari a $\pm 5\%$ rispetto alla percentuale di alcool puro suggerito dalle ricette riportate in Tab. 1 (i.e., 80 vol.% e 75 vol.% per etanolo e alcool isopropilico, rispettivamente). Il glicerolo e il perossido di idrogeno vengono quindi introdotti come umettanti e per inattivare le spore batteriche contaminanti la soluzione. Anche in questo caso, la sintesi batch soffre di molte limitazioni in termini di produttività e sicurezza. Infatti, a fronte di una richiesta crescente di disinfettante, è stato necessario lavorare su grandi volumi. Condurre la sintesi in batch porta, tuttavia, a possibili rischi di sicurezza. Infatti, va tenuto presente che i vapori degli alcoli sono infiammabili se entrano in contatto con sorgenti elettriche o parti meccaniche. In più, la sintesi prevede l'uso di H_2O_2 , un ossidante altamente pericoloso e potenzialmente esplosivo se entra in contatto con materiali organici, catalizzatori o impurità di vario tipo, decomponendosi e liberando violentemente acqua e ossigeno ($2H_2O_2 \rightarrow 2H_2O + O_2$). Questa sostanza, inoltre, è corrosiva per la pelle, gli occhi e le mucose ad alte concentrazioni (>10 vol.%). Per questi motivi si è deciso di trasferire la produzione di Polichina in modalità

continua. Ciò ha permesso di aumentare la produttività, facendo quindi fronte in modo eccellente alla crescente domanda di igienizzante e allo stesso tempo riducendo i rischi relativi alla produzione. La Fig. 3 mostra una rappresentazione schematica dell'impianto di produzione continua su piccola scala. L'intera struttura si basa su un reattore principale a serbatoio continuo (CSTR) da 30 L alimentato in continuo da due pompe peristaltiche. La prima pompa serve per movimentare la soluzione alcolica (contenuta in un serbatoio da 100 L), mentre la seconda è adatta alla soluzione acquosa di perossido di idrogeno-glicerolo (contenuta in un serbatoio da 50 L). Il serbatoio di miscelazione viene scaricato in continuo tramite una valvola e il prodotto finale viene confezionato in modo automatico e integrato in serbatoi di stoccaggio da 5 o 25 L. Per evitare qualsiasi deposito solido all'interno del serbatoio principale, è stato montato un filtro da 100 μm all'uscita dei tubi. Il serbatoio per la soluzione alcolica è stato riempito utilizzando etanolo o alcool isopropilico, e la soluzione non alcolica è stata preparata secondo le concentrazioni riportate in Tab. 2, a seconda della formulazione desiderata. L'alimentazione della soluzione acquosa di perossido di idrogeno-glicerolo è particolarmente conveniente poiché il glicerolo concentrato è un liquido ad alta viscosità che richiederebbe costose pompe peristaltiche *ad hoc* per essere alimentato.

Formulazione 1				Formulazione 2			
Composto	Pompa	Contenuto [% v/v]	Velocità di flusso (L h ⁻¹)	Composto	Pompa	Contenuto [% v/v]	Velocità di flusso (L h ⁻¹)
Etanolo 96%	A	-	604,8	Alcool isopropilico 99,8%	A	-	545,4
Perossido di idrogeno 3%	B	25,01	121,8	Perossido di idrogeno 3%	B	16,77	180,0
Glicerolo 98%		8,70		Glicerolo 98%		5,82	
Acqua distillata sterile		66,29		Acqua distillata sterile		77,41	

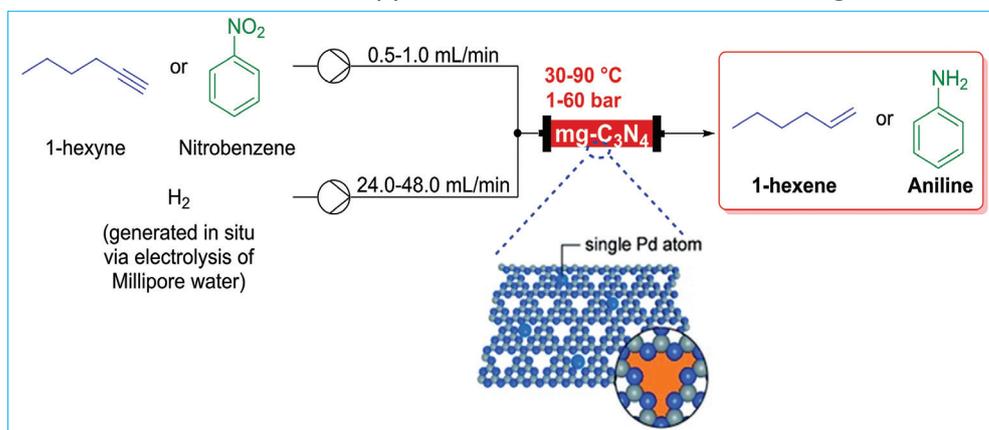
Tab. 2 - Condizioni sperimentali utilizzate per la sintesi della "Polichina"

Nuovi catalizzatori per la sintesi in continuo di intermedi farmaceutici

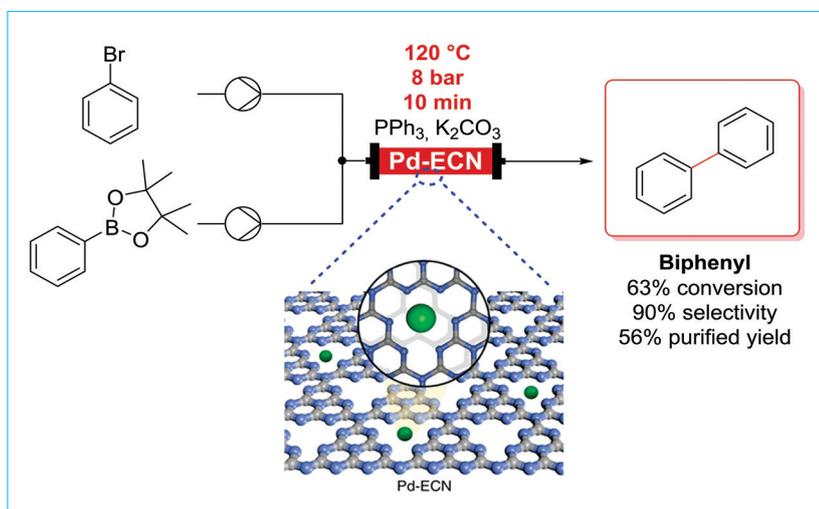
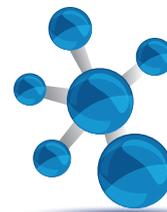
Come visto in alcuni esempi sopra, i microreattori offrono un'importante funzione nel fornire ambienti adatti per varie reazioni chimiche. A volte, però, sono anche i catalizzatori a modificare il percorso di reazione, migliorando ulteriormente l'efficienza del processo e offrendo sintesi selettive. Sebbene reattori e catalizzatori interagiscano l'uno con l'altro, spesso in ambito accademico sono sviluppati in modo distinto. Le ricerche sui catalizzatori si concentrano principalmente su metodi di preparazione, meccanismi di reazione e prestazioni strutturali. Le ricerche sui microreattori sono dedicate alle applicazioni in sintesi organica. Il nostro laboratorio di Intensificazione di Processo al Politecnico di Milano ha tra i suoi obiettivi quello di migliorare i processi di integrazione catalizzatore-reattore, in modo da controllare più efficacemente il decorso delle reazioni stesse. Pertanto, il laboratorio è attento allo sviluppo di materiali funzionali che possano essere integrati in modo sinergico in microreattori, per sintesi chimiche superiori di interesse farmaceutico. È il caso, questo, della scoperta e dello sviluppo dei primi catalizzatori "a singolo sito attivo", di cui il nostro laboratorio è tra i pionieri. Un esempio è quello del-

le reazioni di idrogenazione in continuo in cui, dopo la preparazione di un catalizzatore a "singolo atomo" a base di palladio, è stata valutata l'efficienza dello stesso in una serie di reazioni condotte in flusso (Schema 7). Il catalizzatore, ottenuto con un processo di ancoraggio dell'atomo di palladio nelle cavità di un polimero di C₃N₄, è stato caratterizzato approfonditamente. Le reazioni di idrogenazione condotte su alchini e nitroareni hanno dimostrato l'elevata efficienza catalitica e l'ottima selettività di questo tipo di materiale, che supera le performance dei catalizzatori classici (Pd/Al₂O₃, Pd-Lindlar, Pd/monoliti, etc.) [8].

Allo stesso modo, le reazioni di Suzuki sono comuni in ambito chimico. In queste reazioni, uno degli aspetti critici è la purificazione dei prodotti per rimuovere il catalizzatore omogeneo (*i.e.*, Pd-tetrakis). Molte strade sono state percorse al fine di cercare una soluzione e una valida alternativa è rappresentata dai catalizzatori a "singolo atomo".



Schema 7 - Reazione di idrogenazione con mg-C₃N₄ in condizioni di flusso continuo



Schema 8 - Reazioni di cross coupling con Pd-ECN in condizioni di flusso continuo

Anche in questo caso, specie isolate di Pd atomico sono ancorate a strutture di C₃N₄. Questi catalizzatori eterogenei risultano quindi altamente chemoselettivi, compatibili con molti gruppi funzionali (vantaggio finora attribuito esclusivamente ai catalizzatori omogenei) e stabili nel tempo, permettendo anche un riciclo del catalizzatore (Schema 8) [9].

Conclusioni

La *flow chemistry* sta rivoluzionando il mondo della chimica, soprattutto per le sue caratteristiche che consentono produzioni snelle e in continuo, una riduzione dei costi e dell'impatto ambientale e uno scale-up facilitato. La flessibilità di questi microreattori apre la strada a nuove possibilità, come quella di studiare meccanismi interconnessi tra catalisi e reattori chimici, per reazioni altamente rilevanti per l'industria farmaceutica. Infine, la flessibilità dei processi in flusso si è rivelata utile nell'attuale situazione di emergenza, per preparare farmaci per il SARS-CoV-2, quali il Redemesvir e l'idrossiclorochina, e disinfettanti per le mani, come il processo messo a punto dal Politecnico di Milano. La chimica in flusso gioca un ruolo fondamentale anche in un'ottica di sostenibilità, per la valorizzazione dei prodotti di scarto dell'industria chimica e farmaceutica. Questo settore, in grande espansione negli ultimi anni, è fortemente supportato dai progressi nel campo della chimica in flus-

so. I materiali di scarto dell'industria possono essere riutilizzati e diventare utili *building blocks* nella sintesi in *flow* di prodotti farmaceutici.

Bibliografia

- [1] D. Cambié, C. Bottecchia *et al.*, *Chem. Rev.*, 2016, **116**, 10276.
- [2] L. Malet-Sanz, F. Susanne, *J. Med. Chem.*, 2012, **55**, 4062.
- [3] S. Tortoioli, A. Friedli *et al.*, *Green Chem.*, 2020, **22**, 3748.
- [4] T. von Keutz, J.D. Williams, C.O. Kappe, *Org. Process Res. Dev.*, 2020, **24**, 2362.
- [5] E. Yu, H.P.R. Mangunuru, *Beilstein J. Org. Chem.*, 2018, **14**, 583.
- [6] M.C. Maier, R. Lebl *et al.*, *React. Chem. Eng.*, 2019, **4**, 393.
- [7] World Health Organization (WHO), "Guide to Local Production: WHO-recommended Handrub Formulations", 2010.
- [8] G. Vilé, D. Albani *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2015, **54**, 11265.
- [9] Z. Chen, E. Vorobyeva *et al.*, *Nat. Nanotechnol.*, 2018, **13**, 702.

Flow Chemistry and "Single-Atom" Catalysis: Resources for the Pharmaceutical Synthesis

Chemical syntheses are influenced by the use of appropriate reactors. Flow chemistry, a synthetic approach in which reactions are carried out in microreactors rather than batch systems, fits well to this context. This article discusses some examples of the improvements brought by the use of flow techniques, in order to prepare molecules for the pharmaceutical industry. A particular attention is paid to the synthesis of compounds useful for the SARS-CoV-2 pandemic. Finally, we also describe the importance of bridging the different scales of a chemical reaction, integrating developments in catalysis with the use of microreactors.