

Durante gli anni accademici, nei laboratori di Chimica Organica, si matura manualità con il classico reattore/pallone: reazioni, distillazioni, cromatografia preparativa, essiccamenti sono le attività che accompagnano le giornate "sotto cappa". Negli ultimi esami sostenuti ho studiato processi in continuo e pensavo che fossero circoscritti a grosse realtà industriali con alti volumi in gioco come ad esempio il settore petrolchimico. Lavorando nei reparti sviluppo processo-produzione di Aziende di fine chemicals mi sono subito ricreduto: sintesi, distillazioni, estrazioni liquido-liquido, idrogenazioni, essiccamenti erano comunemente studiati e realizzati in continuo. A parte l'adeguarsi ad una diversa nomenclatura (flussi, portate, conversioni per passaggio) ho fatto una piacevole scoperta: non è così difficile come appare durante i famigerati esami di impianti chimici.

Dario Brancaleoni Stepbio.

Reazioni a Flusso continuo.

Lo sviluppo dei microreattori a flusso continuo laminare rappresenta una valida alternativa rispetto i processi a batch: la tecnologia offre vantaggi nella miscelazione e nel trasferimento del calore con evidenti impatti nella riproducibilità.

I reagenti sono introdotti, tramite due pompe da HPLC, in una camera di miscelazione e successivamente riscaldati o raffreddati in canale dove ha sede la reazione.

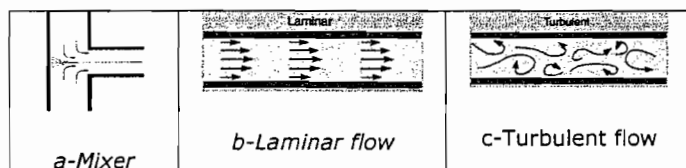


Figure. Mixing of reagents A and B in a T-shaped mixer (a) via laminar flow

Utilizzando un reattore con diametro interno inferiore a 1 mm si ha un ottimo controllo dello scambio termico ed una miscelazione superiore rispetto all'approccio a batch.

Uno dei maggiori vantaggi della chimica a flusso continuo risiede nell'abilità di condurre facilmente lo scale-up delle reazioni da mg a grammi. Questo risultato può essere raggiunto raddoppiando il volume del reattore a flusso o tramite lo scale-up diretto, secondo il quale lo stesso reattore a flusso viene utilizzato per un periodo di tempo prolungato.

In entrambi i casi, esiste la necessità di effettuare l'ottimizzazione della reazione prima di passare allo scale-up: per facilitare questo passaggio, alcune tecnologie a flusso continuo possono essere attrezzate con una vasta gamma di reattori, aventi volumi da 2,5 ml fino a 20 ml. E' possibile condurre quindi una serie di reazioni per tracciare il profilo della sintesi usando i reattori a volumi inferiori, prima di sostituirli con reattori fino a 20 ml per lo studio di scale-up.

Aumentando la velocità di flusso, al fine di mantenere lo stesso tempo di residenza nel reattore (Rt) e quindi le condizioni di reazione, si ottiene un corrispondente incremento della produttività.

La possibilità di ottenere riproducibilità, conversioni identiche sotto le stesse condizioni di reazione in reattori aventi volumi diversi è un punto critico della chimica a flusso.

I reattori a serpentina sono facilmente interscambiabili e disponibili in diversi volumi (2.5, 5, 10, 20 ml): possono raggiungere i 200°C.

I reattori a colonna con diametro di 1-1.5 cm in vetro o acciaio vengono alloggiati in un apposito supporto e possono raggiungere 150°C: all'interno è possibile inserire catalizzatori o scavengers per effettuare reazioni o inserire step di purificazione.

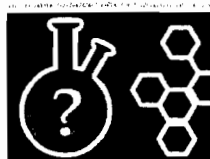
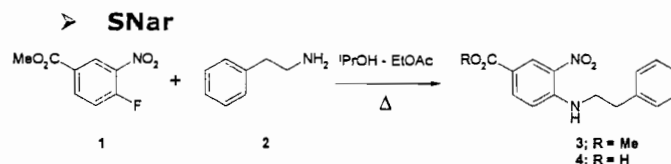
La pressione di questi sistemi è regolabile fino a 20 bar e permette di condurre prove sempre in fase liquida.

Sfruttando questa tecnologia a flusso continuo sono state condotti protocolli sintetici di reazioni normalmente condotte in laboratorio in impianti a batch.

APPLICAZIONI:

Le prove descritte di seguito sono state realizzate dalla ditta Uniqsis utilizzando lo strumento Flowsyn.

Parte sperimentale e caratterizzazione del prodotto sono a disposizione presso Stepbio Srl.



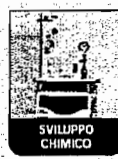
DISCOVERY
 DIVISION



CHIMICA
 COMBINATORIA



CHIMICA
 MEDICINALE



SVILUPPO
 CHIMICO



SVILUPPO
 PROCESSO PILOTA

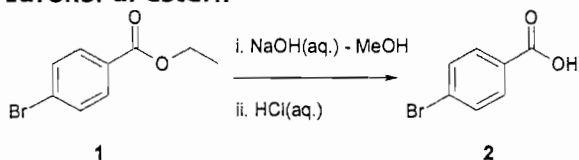


SINTESI
 DI PEPTIDI



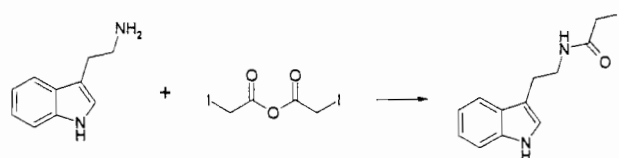
SCREENING
 METABOLICI

Idrolisi di esteri.



Le prove descritte di seguito sono state realizzate nei laboratori Thales Nano con lo strumento X-Cube. Vengono riportate condizioni e risultati ottenuti in continuo ed in alcuni casi confrontati con i dati ottenuti a batch.

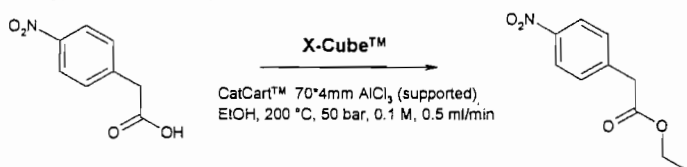
Acilazioni con anidride iodoacetica.



Conversione: 70%
Selettività: 100%

AcCatCart: Inert quartz powder, 5 eqv DIPEA, Solvente: DMF:DCM 1:5, Conc.: 0.006 M, Flusso: 0,8 ml/min, Eluente: DCM anidro, RT, 1 bar
Conversione: 70% Selettività: 100% (Analisi LC-MS)

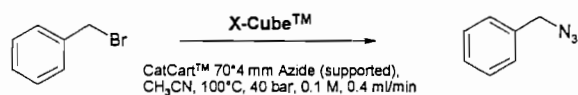
Esterificazioni.



Conversione: 100%. Purezza: 98% senza work-up

Parametri a batch: 1-cyclohexyl-3-(2-morpholinoethyl)carbodiimide, DMAP, DCM, 4 ore, RT. (Li, Tingyu; Hilton, Susan; Janda, Kim D.; J. Am. Chem. Soc.; EN; 117; 8; 1995; 2123-2127).

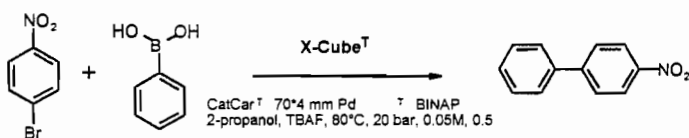
Sintesi di Azidi.



Conversione: completa

Purezza (prodotto grezzo): 95-100% (TLC)
Referenze a batch: NaN₃, DMF, **12 ore**, 20 °C; resa: 91%; (Saxon, Ellana; Luckansky, Sarah J.; Hang, Howard C.; Yu, Chong; Lee, Sandy C.; Bertoyyl, Carolyn R.; J. Am. Chem. Soc. EN; 124; 5; **2002**; 14893-14902)

Couplings.



Conversione: 90-95% (TLC) Purezza: 70% (LC-MS) senza work-up
Parametri batch: K₃PO₄, TBA-Br, Pd(OAc)₂, DMF, 2 ore, 130 °C. (Zim, Danilo; Monteiro, Adriano L.; Dupont, Jairton; Tetrahedron Lett.; EN; 41; 43; 2000; 8199-8202)

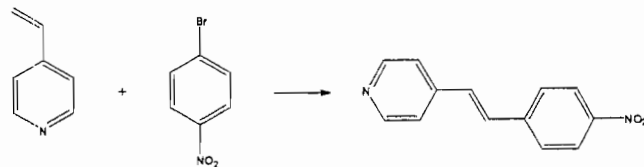
Aminazioni.



200°C, 70 bar, 0.2 mL/min NH₃ in MeOH
Titanium CatCart

Risultato: 56% prodotto via LCMS

Heck C-C cross coupling.



Purezze (LCMS): 63%

Parametri batch: Pd(OAc)₂, PPh₃, TEA, DMF, 3 giorni, 110°C, resa: 70% (J. Chem. Soc. Dalton Trans., 1998, 1461-1468 J. Chem. Soc. Dalton Trans., 1998, 1461-1468)

Idrogenazioni a flusso continuo:

Stepbio Srl è attiva nella promozione della tecnologia a flusso continuo in microreattori: proseguono le attività condotte sull'H-Cube, lo strumento realizzato dalla Thales Nano specifico per le ottimizzazioni in continuo delle idrogenazioni. Le applicazioni condotte sullo strumento si sono ampliate notevolmente e comprendono ora:

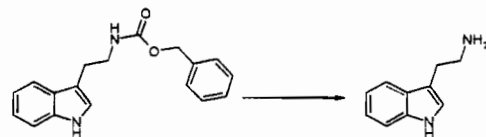
Riduzioni di alchini a composti saturi. Idrogenazioni di aldeidi ad alcoli.



10% Pt/C, RT, 70 bar, 0,05M, ethanol, LC-MS

Risultato: 95% senza purificazione, conversione totale
Batch reference: Reagente: NaBH₄, Solvent: MeOH, reaction time: 10 min, 0° C; Resa: 83 %
(Pitts, Michael R.; Harrison, Justin R.; Moody, Christopher J.; JCSPCE; J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1; EN; 9; 2001; 955-977)

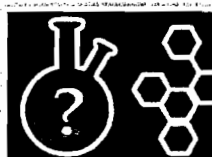
Benzil-deprotezioni.



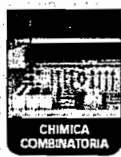
10% Pd/C, 60°C, 1 bar **Resa: >90%**

Reazione a Batch: {3-[(2-carbazol-9-yl-acetyl-amino)-methyl]-benzyl}-carbamate benzyl ester. Reagente: H₂, cat.: 10% Pd/C, EtOH, 1 atm, Resa: 76%.

Conn, M. Morgan; Deslongchamps, Ghislain; Mendoza, Javier de; Rebek, Julius; JACSAT; J. Am. Chem. Soc.; EN; 115; 9; 1993; 3548-3557.



DISCOVERY
DIVISION



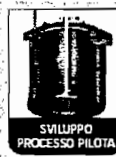
CHIMICA
COMBINATORIA



CHIMICA
MEDICINALE



SVILUPPO
CHIMICO



SVILUPPO
PROCESSO PILOTA



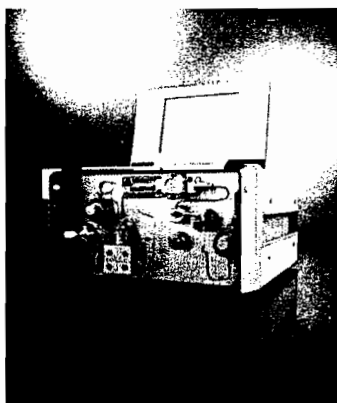
SINTESI
DI PEPTIDI



SCREENING
METABOLICI

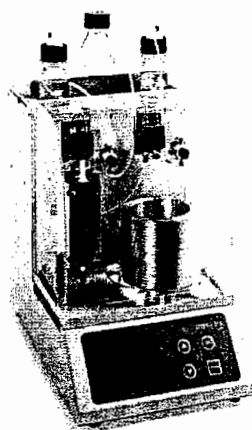
Le soluzioni tecniche di sistemi a flusso continuo

Sistema H-Cube:



Sistema per l'ottimizzazione delle reazioni in continuo.
 Capacità: mg-g/giorno
 Temperatura: RT-100°C
 Pressione: fino a 100 bar
 Produzione di idrogeno: per via elettrolitica.
 Il sistema può alloggiare catalizzatori impaccati in cartucce da 30, 55, 70 mm.
 Touchscreen integrato

Sistema FlowSyn:



Sistema per ottimizzazione di sintesi in continuo: presenza di due pompe di alimentazione dei reagenti con portate fino a 20ml/min.
 Reattori a serpentina disponibili in volumi da 2,5, 5, 10, 20 ml.
 Reattore a colonna per sintesi in catalisi eterogenea o per purificazioni con scavengers
 Temperature fino a 200°C
 Pressione: fino a 20 bar
 Touchscreen integrato

Sistema H-Cube Midi:



Sistema per lo studio di scale-up in continuo di idrogenazioni.
 Capacità: fino a 500g/giorno
 Temperatura: RT-150°C
 Pressione: fino a 100 bar
 Produzione di H₂: per via elettrolitica
 Disponibilità di un ampio range di catalizzatori inseriti in cartucce da 90 mm.
 Touchscreen integrato

Sistema X-Cube:



Sistema per ottimizzazione di sintesi in continuo: presenza di due pompe di alimentazione dei reagenti.
 Temperatura: fino a 200°C
 Pressione: fino a 150 bar
 Reattori a colonna contenenti catalizzatori impaccati in cartucce per sintesi in catalisi eterogenea o per purificazioni tramite scavengers
 Touchscreen integrato

Stepbio è il distributore italiano di produttori di strumenti per la sintesi a flusso continuo. Abbiamo predisposto un servizio di assistenza tecnico-commerciale per la proposta e per le dimostrazioni di queste tecnologie innovative.

Per informazioni:

Dr. Dario Brancaleoni

Specialista Sviluppo Chimico

Stepbio Srl

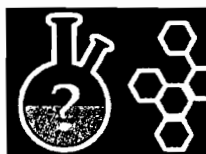
via Paolo Nanni Costa 12/3/e-f, Bologna

tel: 051-6343340, fax: 051-6343332

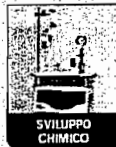
e-mail: dario.brancaleoni@stepbio.it

Fiere ed Eventi:

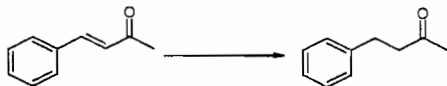
- **Simposio "Click e Flow Chemistry, Microonde e dintorni", 16 Maggio, Dipartimento di chimica farmaceutica, Pavia, Italia (I)**
www.labmedchem.pv.it/labmedchem/drug_disccovery.html
- **XXXII Convegno Nazionale della Divisione di Chimica Organica**
 26-30 Luglio 2008, Taormina, Messina
www.co2008.farmacia.unime.it



DISCOVERY DIVISION



Idrogenazioni di chetoni α - β insaturi.



10% Pd/C, RT, 1 bar

Resa: 86 - 89%

Referenza a batch: Reagente: acqua, cat.: Pd on active carbon, 250 °C, 40-50 bar, Resa: 64% (Matsubara, Seijiro; Yokota, Yotaka; Oshima, Koichi; *Org. Lett.*; EN; 6; 12; 2004; 2071-2074)

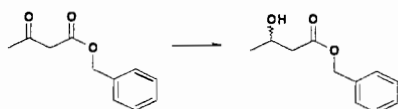
Riduzioni di nitrili.



Raney Ni, 70°C, 50 bar 2M NH3 in MeOH **Resa: >85%**

Nessuna refenza a batch

Idrogenazioni chemioselettive di β -chetoesteri o di idrossichinoni.

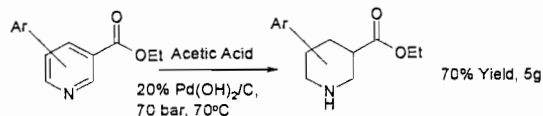


5% Pt/C, 75°C, 70 bar, 0.01M, ethanol, no byproduct

Resa: 75%

Reagenti: aq. NaBH4, Solvente: THF; 0°C, Resa: 76,1 % (Nelson, Michael E.; Priestley, Nigel D.; *JACSAT; J. Am. Chem. Soc.*; EN; 124; 12; 2002; 2894-2902)

Idrogenazioni di composti aromatici eterociclici.

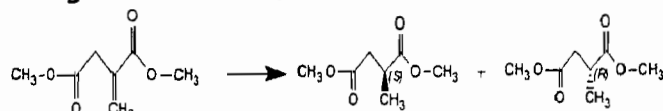


1-2 ore (scale 3-5 g).

Resa=60-70%, Purezza: 95% (NMR)

La reazione a batch richiede tre giorni

Idrogenazioni enantioselettive.



Rh-catalyst (under patent appl.), 10 bar; RT

t = 0 min

e. e. % = 75.41 % (R)

Idrogenazioni di basi di Schiff.

Entry	Imine	Yield (%)	Purity (%)	Entry	Imine	Yield (%)	Purity (%)
1		quant.	>95	5		96	85
2		93	>95	6		92	>95
3		quant.	96	7		quant.	90
4		quant.	84	8		quant.	90

(S. Saaby, K.R. Knudsen, M. Ladlow and S.V. Ley, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 2005, 2909.)

H-Cube è in grado di effettuare screening di catalizzatori con l'aggiunta del CatCart Changer, strumento che alloggia fino a 6 microreattori dove vengono inseriti sei catalizzatori diversi: è possibile una ottimizzazione rapida delle condizioni di reazione variando i parametri critici di ogni reattore.

Nei laboratori di Thales Nano (Budapest) sono stati condotti studi di screening di catalizzatori utilizzando come substrato il 4-bromo nitrobenzene ed il sistema automatico per prove di screening CatCart Changer. I

Riduzione del bromo-nitro benzene

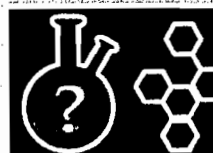


Condizioni: 70 bar, EtOH, 25°C. **Risultati in tabella 1**

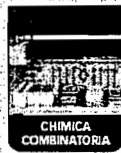
Cat.	Flusso mL/min	Tempo di residenza sec	Conc. mol/dm3	Conv. %	Sel. %
IrO2	2	9	0.2	52	69
Re2O7	2	9	0.2	53	73
(10%Rh 1% Pd)/C	2	9	0.2	79	60
RuO2 (attivato)	2	9	0.2	100	100
	1	18	0.2	100	99
	0,5	36	0.2	100	98
Ru black	2	9	0.2	100	83
1% Pt/C drogato con Vanadio	2	9	0.2	100	96
	1	18	0.2	100	93
	0.5	36	0.2	100	84

Tabella 1

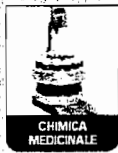
Le informazioni dettagliate su tutte le applicazioni condotte e sugli aggiornamenti dei sistemi sono disponibili presso Stepbio Srl.



DISCOVERY DIVISION



CHIMICA COMBINATORIA



CHIMICA MEDICINALE



SVILUPPO CHIMICO



SVILUPPO PROCESSO PILOTA



SINTESI DI PEPTIDI



SCREENING METABOLICI