

Chimica Organica Industriale

Docente

Luca Bernardi

Appunti di lezione

Redattore

Alessandro Suprani

alessandro.suprani@studio.unibo.it

*Laurea Magistrale in Chimica Industriale
Anno Accademico 2024/2025*

Indice

1 Introduzione	2
1.1 SELECT	2
1.2 Panoramica sull'industria farmaceutica	3
2 La selezione della via sintetica e le sintesi multi-step	4
2.1 Selezione della via sintetica	4
2.2 Sintesi organica multi-step	7
2.2.1 RoS Convergente o Lineare	7
2.2.2 La posizione degli step a bassa resa	9
2.2.3 La posizione degli step più costosi	10
2.3 L'economia degli step sintetici	10
2.4 Telescoping	12
2.5 Le reazioni redox	12
3 Considerazioni pratiche per lo scale-up e l'equipaggiamento	13
3.1 Il problema del tempo e il reattore batch standard	13
3.1.1 Il problema del tempo	13
3.1.2 Il reattore batch	13
3.2 Le operazioni in scala: evaporazione, esiccazione, filtrazione, aggiunta dei reagenti	15
3.2.1 Esiccazione	15
3.2.2 Triturazione e Decantazione	15
3.2.3 Cromatografia	16
3.2.4 Aggiunta dei reagenti	16
3.2.5 La sequenza di addizione	18
3.2.6 Mescolamento	18
3.2.7 Distillazione e sostituzione del solvente	19
3.2.8 Trattamento alla carbone attivo	19
3.3 Efficiente utilizzo dell'impianto	21
3.4 Operazioni in continuo	22
4 La sicurezza nello scale-up	25
5 Impatto ambientale	25
6 Selezione dei reagenti	25
7 Selezione del solvente	25
7.1 Solventi	25
7.1.1 Reazioni senza solvente	26
7.1.2 Recupero del solvente	26
8 Workup, purificazione e impurità	28
8.1 Work up	28
8.2 Quenching	28
8.3 Control	30
8.4 Stabilità degli intermedi e dei prodotti in fase finale	30
8.4.1 Impurezze	30
8.4.2 Control	30
8.4.3 design of experiment	30

1 Introduzione

Il corso di Chimica Organica Industriale tratta il come ottenere materiali organici in maniera sostenibile, sicura ed economicamente efficiente. E' un intricato mix di sintesi organica, chimica industriale e green chemistry in quanto devono essere prese in considerazione variabili che vanno dalle dimensioni dell'impianto all'utilizzo e natura dei solventi. Si parla principalmente di industria farmaceutica e in particolare quella parte che produce gli **API** (Active Pharmaceutical Ingredients) ovvero l'ingrediente biologicamente attivo all'interno del farmaco. Gli API devono essere preparati con delle **GMP** (Good Manufacturing Practices) per poter essere vendute e non bloccate dagli enti vigenti. Gli API sono quindi inseriti poi nel farmaco classificato come specialty chemical. Per specialty chemical si intende una mistura di sostanze che vengono vendute sulla base di ciò che possono fare, in genere con specifiche applicazioni e prodotte in relativi bassi volumi e si differenzia dai fine chemicals in quanto essi sono singole sostanze chimiche prodotte in impianti multiuso a basso volume alto prezzo basato su quello che sono. In genere un fine chemical viene trattato per produrre una speciality (una molecola bioattiva unita ad altre cose può dare un farmaco).

1.1 SELECT

Quando si seleziona una via sintetica per produzione industriale si può fare riferimento all'acronimo SELECT per comprendere la migliore via:

- ★ **SAFETY:** la sicurezza prima di tutto
- ★ **ENVIRONMENTAL:** seguendo i principi della green chemistry
- ★ **LEGAL:** evitare di pagare eccessivi costi per i brevetti
- ★ **ECONOMICS:** economicamente vantaggioso
- ★ **CONTROL:** controllo sulla qualità e sui problemi che possono sorgere
- ★ **THROUGHPUT:** produttività

Safety

La sicurezza è il parametro più importante, in quanto gli incidenti in impianto possono avere drammatiche conseguenze. Quando si studia lo scale up di un sistema bisogna tenere in considerazione più dettagli di quelli laboratoriali (quantità di vapori di solvente, sottoprodoti pericolosi, reazioni esotermiche possono portare ad esplosioni etc)

Environment

Bisogna tenere in considerazione due importanti fattori: l'impatto ambientale e la sostenibilità I parametri considerati per l'impatto ambientale sono tossicità globale, consumo di ozono e effetti sul cambiamento climatico. I parametri considerati per la sostenibilità sono il consumo delle risorse naturali, materiali utilizzati e scarti generati, processi energeticamente inefficienti. La metrica più utile è la **Life Cycle Assessment (LCA)** ma è anche complicata da utilizzare.

Legal

I brevetti chimici sono concessi per la "composizione della materia" o per i "processi", e i brevetti per la composizione della materia vengono depositati all'inizio dello sviluppo di un composto. Se il metodo per preparare grandi quantità di una sostanza farmacologica differisce significativamente da quello descritto nel brevetto di composizione, può essere considerato il deposito di un brevetto di processo. Chi desidera utilizzare il materiale o il processo descritto in un brevetto altrui deve richiedere il permesso, solitamente pagando i costi di licenza. Sviluppare processi ottimali richiede molti anni e ingenti somme di denaro, quindi per evitare di avvantaggiare i concorrenti, alcune aziende non divulgano mai i loro processi ottimali. Tuttavia, i dettagli forniti nei brevetti possono essere molto utili per sviluppare processi per composti simili, e il rischio di non richiedere un brevetto per nuovi composti o processi è che i concorrenti possano brevettare il lavoro svolto dalla tua azienda. In alcuni casi, le aziende decidono di pubblicare il loro lavoro su riviste per impedire ad altri di brevettarlo, e quando intermedi brevettati fanno parte del percorso pianificato, le aziende possono creare percorsi alternativi non violanti per evitare la necessità di licenze.

Un aspetto legale riguarda l'uso, il trasporto e lo smaltimento delle sostanze chimiche, poiché i prodotti chimici esplosivi possono avere restrizioni nel trasporto e l'uso di sostanze chimiche precursori di droghe

illecite può richiedere un notevole carico burocratico, come nel caso dell'acido fenilacetico (precursore della metanfetamina), per il cui acquisto è necessario dimostrare il lecito impiego. La legislazione, come il REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals), cerca di ridurre l'uso di sostanze chimiche pericolose in Europa, e sempre più sostanze vengono sottoposte ad autorizzazione, il che significa che possono essere utilizzate solo in condizioni strettamente controllate. REACH identifica le sostanze pericolose la cui produzione e uso su larga scala necessitano di autorizzazione, esercitando una forte pressione per trovare sostituti.

Economics

Il costo dei beni (CoG) è influenzato dal costo delle materie prime, della manodopera, del controllo qualità e dello smaltimento dei rifiuti. Un obiettivo primario è ridurre il costo dell'API a €1000–€3000/Kg. Questi costi sono una parte del costo complessivo del farmaco, che include la produzione dell'API, la formulazione e il confezionamento. Per minimizzare i CoG, la chimica deve essere efficiente e robusta, e rigorosi controlli in-process (IPC) sono cruciali per garantire operazioni di routine che producano prodotti di alta qualità. I materiali di partenza e i reagenti devono essere studiati attentamente.

Per ridurre l'investimento di capitale, si utilizza attrezzatura polivalente durante lo sviluppo in modo tale da poter fare retrofitting dell'impianto; quando le vendite di un composto diventano più certe, può essere giustificato l'acquisto di attrezzature dedicate e specializzate.

Control

Il processo per produrre un API deve essere robusto e garantire un materiale di qualità costante. Gli In-Process-Control (IPC) sono implementati per assicurare la qualità costante del prodotto e controllare la quantità di impurità. La Quality by Design (QbD) prevede l'identificazione delle impurità e delle loro cause, per controllarne la quantità piuttosto che concentrarsi sulla loro rimozione, che non è sempre possibile.

Productivity

La produttività si riflette non solo nei rendimenti isolati, ma anche nella quantità di prodotto ottenuta per unità di volume o tempo (resa spazio-tempo). Nelle operazioni di scale-up, la produttività è legata alla quantità di prodotto ottenuta per volume di reattore al giorno.

$$\frac{\text{Quantità di prodotto (Kg)}}{\text{Volume di reattore(L)} \times \text{tempo(h)}} = \text{Produttività} \frac{\text{Kg}}{\text{L h}}$$

Per aumentare la produttività, si sviluppano condizioni che minimizzano i tempi di reazione, semplificano le operazioni e rendono il processo più efficiente.

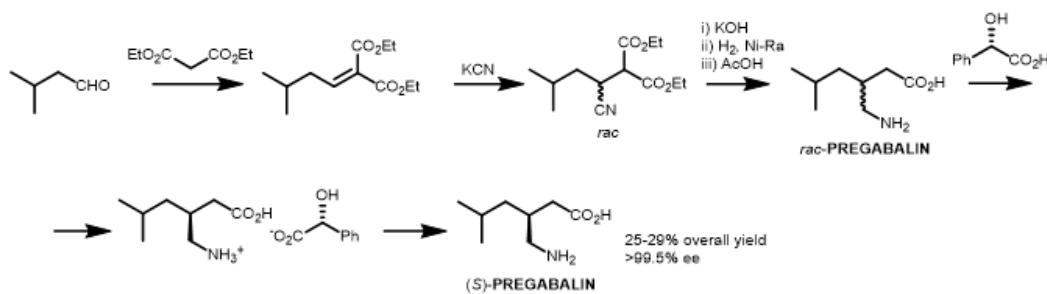
1.2 Panoramica sull'industria farmaceutica

Le forze trainanti dell'industria farmaceutica sono lo sviluppo di farmaci per migliorare la salute e la qualità della vita, oltre a garantire un ritorno agli investitori. Tuttavia, l'ambiente ad alto rischio è caratterizzato da incertezze, specialmente nella comprensione della biologia. Nonostante ciò, i premi possono essere significativi. Le sfide includono lo sviluppo di nuovi farmaci, con una complessità strutturale crescente e una maggiore attenzione da parte delle autorità regolatorie.

Lo sviluppo di un farmaco richiede 5-13 anni e comprende diverse fasi. In fase preclinica, si identifica la nuova entità chimica (NCE) con le proprietà fisico-chimiche adatte e si valuta la tossicità, la sicurezza, la farmacocinetica e il metabolismo tramite esperimenti in vitro e in vivo su animali. Nei trial clinici su esseri umani, la Fase I valuta la tossicità su volontari sani, la Fase II esplora l'efficacia e la sicurezza in piccoli gruppi di pazienti affetti dalla malattia target, mentre la Fase III comprende studi su un vasto numero di pazienti per determinare sicurezza ed efficacia. La Fase IV include studi di sorveglianza post-approvazione.

La chimica dei processi ottimizza la preparazione del principio attivo (API), riducendo le impurità, semplificando le procedure e isolando la forma finale desiderata. Gli sviluppi farmaceutici sono influenzati da fattori finanziari, politici e governativi (come ha dimostrato l'epidemia COVID-19, in cui il vaccino è stato prodotto industrialmente in tempi record).

-Pregabalin launch process:



-Second generation process (from 3Q 2006):

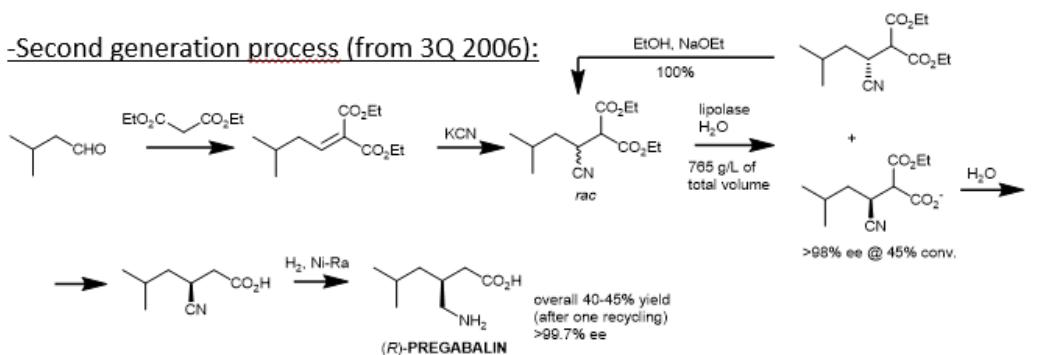


Figura 1: In alto, la sintesi impiegata come primo percorso al lancio, sotto la sintesi ottimizzata

Nonostante l'emergere di batteri resistenti agli antibiotici, lo sviluppo di nuovi farmaci antibiotici è rallentato a causa dei costi di sviluppo e della bassa redditività. Le industrie farmaceutiche possono richiedere supporto governativo per lo sviluppo di farmaci per il terzo mondo. Gli "orphan drugs" sono farmaci sviluppati per trattare condizioni mediche rare che non sarebbero redditizie senza assistenza governativa. La FDA ha 4 programmi per accelerare l'approvazione dei farmaci. È importante investire saggiamente nelle fasi di sviluppo dei processi, poiché la maggior parte dei composti non supera le fasi di Ricerca e Sviluppo e molti farmaci non recuperano i costi di investimento. La sintesi deve essere ottimizzata durante le fasi cliniche. Negli anni passati, molte di queste fasi venivano eseguite internamente. Tuttavia, negli ultimi 15 anni, le aziende farmaceutiche hanno ridotto la propria capacità interna. Molti componenti sono gestiti da una vasta rete di partner di produzione esterna in tutto il mondo, e se uno di questi componenti fallisce, si crea un bottleneck che si ripercuote su tutta la catena di produzione. Per quanto riguarda i fitofarmaci, l'attuale ricerca e sviluppo nel settore della protezione delle colture non può più essere distinta dalla ricerca e sviluppo farmaceutica in quanto entrambe richiedono rigorosità scientifica e risultati di alta qualità. I tempi di sviluppo del prodotto variano da 8 a 12 anni. Le strutture delle molecole sono simili a quelle dei farmaci, sebbene leggermente più semplici. E' sempre bene tenere a mente che anche se i requisiti in termini di qualità del prodotto possono variare tra i settori industriali, la maggior parte delle considerazioni relative allo scale up di una sintesi di un fine chemical sono valide per tutti i settori (specialmente la sicurezza e l'ambiente).

2 La selezione della via sintetica e le sintesi multi-step

2.1 Selezione della via sintetica

Selezionare una via sintetica è generalmente il primo passo per lo sviluppo di un processo chimico, e cambiarla può influenzare la selezione di reagenti, solventi, condizioni di reazione, lavorazioni, cristallizzazioni e altro ancora.

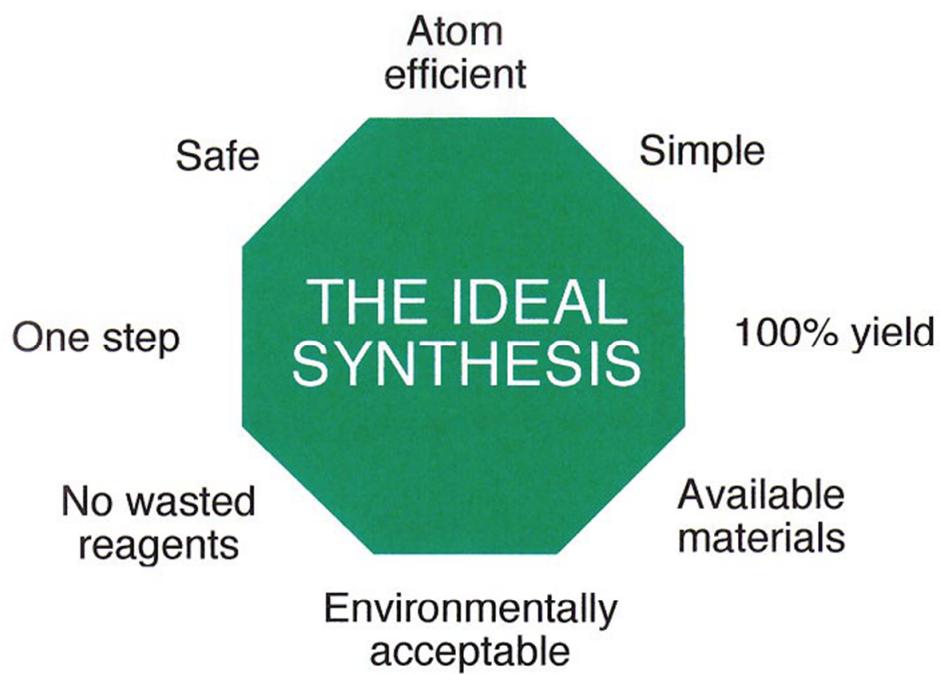
Le linee guida possono essere suddivise in due categorie principali: i) realizzare una sintesi efficiente e ii) rendere questa sequenza sicura e scalabile.

★ **Sintesi organica multi-step efficiente:**

- * Utilizzare reazioni ad alto rendimento
- * Reazioni atomicamente economiche
- * Sequenze sintetiche convergenti
- * Reazioni catalitiche
- * Limitare l'uso di gruppi protettori
- * Economia redox
- * Posizionare i passaggi a basso rendimento all'inizio della sintesi

★ **Chimica di processo efficiente e sicura:**

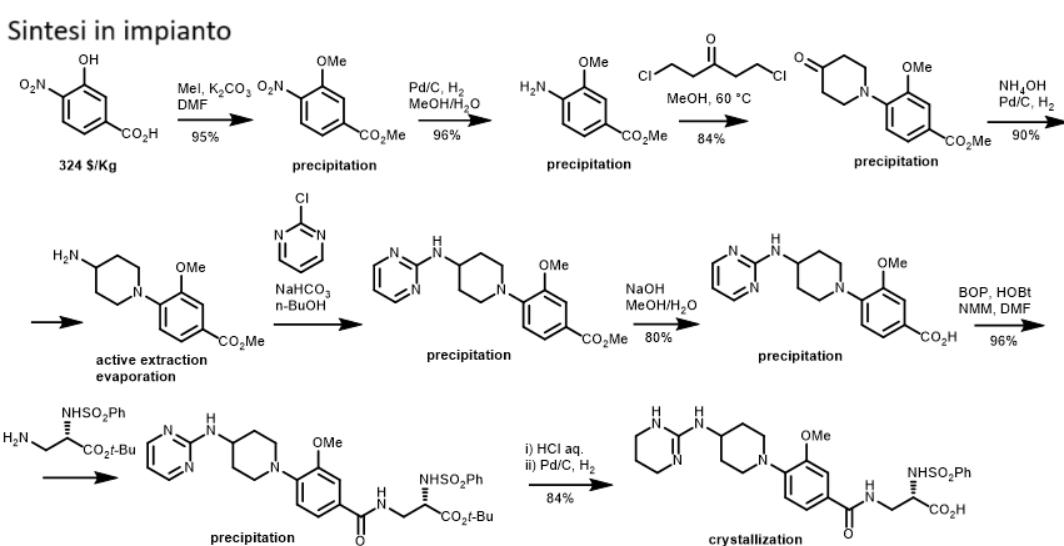
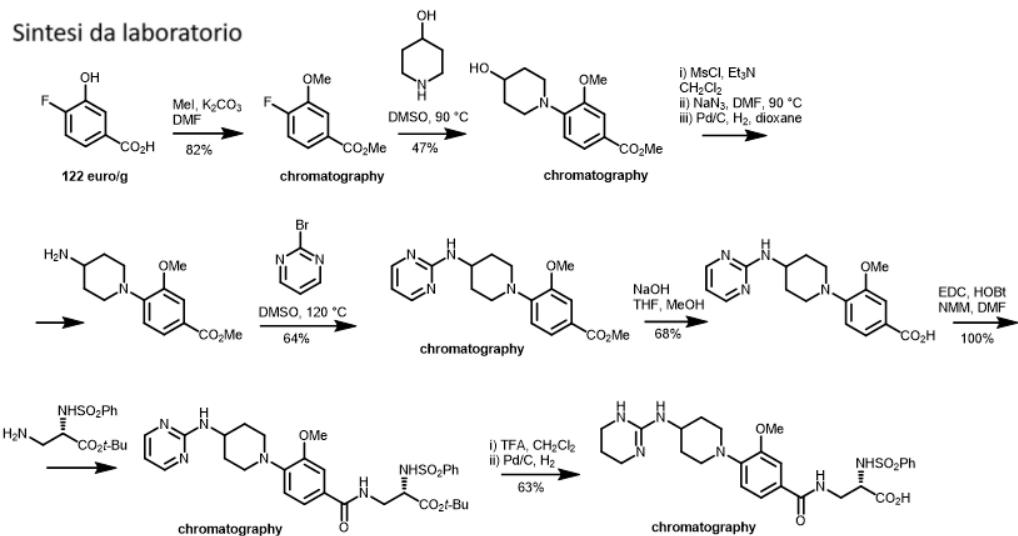
- * Controllare le reazioni esotermiche e gli eventi esplosivi
- * Evitare reagenti tossici, se non possibile usarli all'inizio della sintesi
- * Limitare le lavorazioni e persino le isolazioni
- * Evitare l'isolamento di intermedi genotossici tramite telescoping (esposizione dei lavoratori)
- * Utilizzare intermedi cristallini per facilitare la purificazione (specialmente il penultimo)
- * Definire punti di purificazione nella sintesi per il controllo
- * Utilizzare il minor numero di solventi
- * Utilizzare solventi e reagenti che non causano problemi di scale up



La scelta della via di sintesi (RoS) è spesso un compromesso che risulta dalla valutazione dei pro e contro delle diverse possibili vie di sintesi.

Fattori "soft" come la robustezza del processo e la disponibilità delle materie prime sono almeno altrettanto importanti per giudicare la qualità di un processo chimico. Ad esempio, non sarebbe ideale avere un solo fornitore di una materia prima, per considerazioni di prezzo e disponibilità, o utilizzare una via di sintesi che impiega una reazione notoriamente poco maneggiabile (ad esempio, una reazione altamente sensibile alla temperatura, alla purezza del solvente, ecc.).

Una via sintetica eccellente per la scoperta di farmaci potrebbe essere scarsa per la produzione e viceversa. La sintesi in chimica medicinale consente la preparazione rapida di una serie di analoghi, adatti a rapidi screening di attività (ad esempio partendo da composti fluorurati che possono essere facilmente sostituiti ma molto costosi). La sintesi orientata al target (produzione) ha come obiettivo un singolo target, da produrre nel modo più diretto ed efficiente possibile (partendo quindi da molecole poco costose, con intermedi non pericolosi).



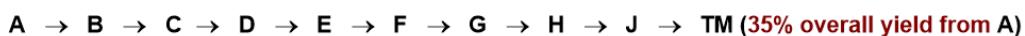
2.2 Sintesi organica multi-step

Nel processo di sviluppo di un percorso per produrre un composto desiderato attraverso diverse trasformazioni, la priorità principale è garantire l'efficienza dello schema e della strategia sintetica. Alcuni suggerimenti per ottenere una sintesi organica multi-step efficiente includono l'uso di reazioni ad alto rendimento, sequenze sintetiche convergenti e limitare l'uso di gruppi protettivi. Tuttavia, è fondamentale che la sequenza soddisfi tutti gli altri requisiti per diventare un processo scalabile, indipendentemente dalla sua efficienza. Questo approccio mira a ottimizzare la produzione di un composto desiderato nel modo più efficiente e sicuro possibile.

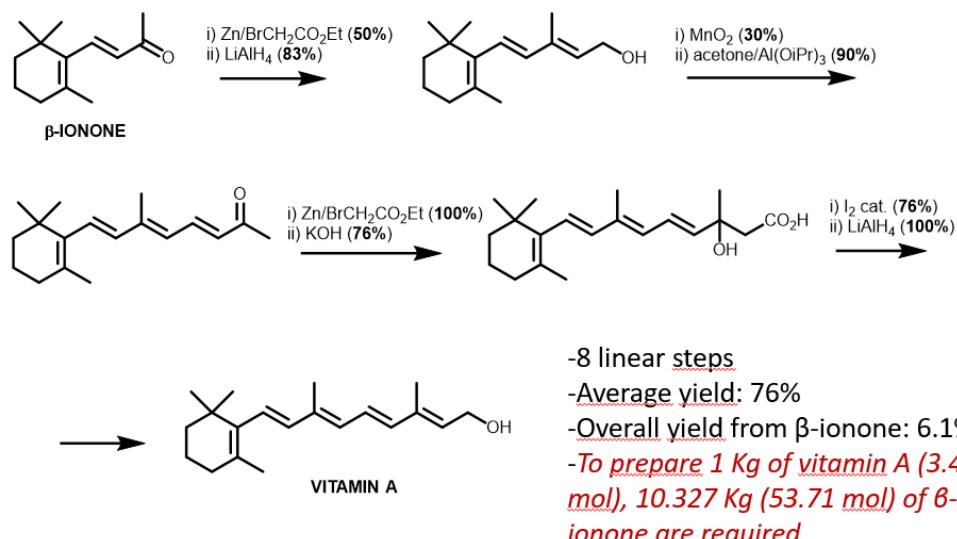
2.2.1 RoS Convergente o Lineare

Al fine di ottenere la migliore ottimizzazione è bene tenere a mente due tipi di sintesi impiegabili, la sintesi lineare e quella convergente: Per sintesi lineare si intende una sintesi che parte dal materiale grezzo (A) al materiale target (TM) con una sequenza lineare di trasformazioni.

Linear 10 step synthesis with 90% Y each step:



-A linear synthesis of Vitamin A from β-ionone:



Mentre quando si parla di sintesi convergente si sta configurando un percorso sintetico che incorpora sottopercorsi convergenti portando le quantità totali di intermedi necessari per preparare un prodotto a potenzialmente diminuire drasticamente. Gli schemi convergenti hanno un rendimento maggiore rispetto a quelli lineari.

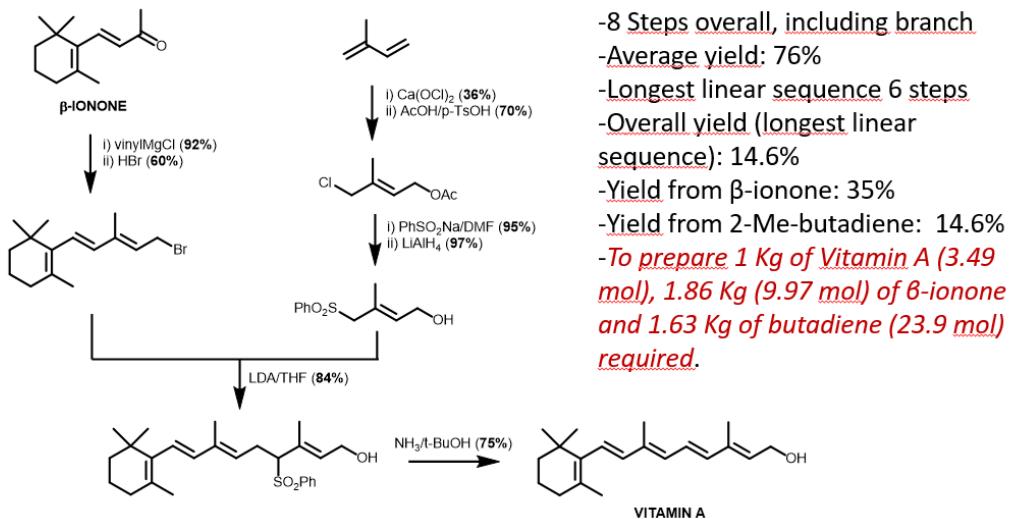
Convergent synthesis with early branching, 6 steps longest linear sequence, 90% Y each step:



Convergent synthesis with late branching, 5 steps longest linear sequence, 90% Y each step:



-A convergent synthesis of Vitamin A from β -ionone:



To prepare 1 Kg of Vitamin A:

Linear synthesis (average Yield 76%) \rightarrow >10 Kg of β -ionone

Convergent synthesis (average Yield 76%) \rightarrow 1.86 Kg of β -ionone

In retrosintesi è meglio disconnettere una molecola in modo tale da avere due frammenti di dimensioni comparabili, portando alla maggiore semplificazione. Incorporare la convergenza in una via sintetica offre diversi vantaggi. Innanzitutto, poiché la quantità totale di intermedi diminuisce, sono necessarie quantità minori di reagenti e materiali di partenza, il che riduce i costi. In secondo luogo, batch più piccoli aumentano la flessibilità, consentendo l'uso di recipienti più piccoli. Questo aspetto è particolarmente vantaggioso nei processi di produzione, dove la flessibilità può tradursi in una maggiore efficienza operativa. Infine, nelle sintesi lineari estese, gli intermedi intermedi e finali diventano "sempre più preziosi". L'introduzione della convergenza riduce il valore degli intermedi e la responsabilità derivante da errori di scala, migliorando così l'affidabilità e la sicurezza del processo produttivo.

2.2.2 La posizione degli step a bassa resa

I passaggi a basso rendimento sono indesiderati ma talvolta inevitabili, spesso legati alla risoluzione degli enantiomeri, che ha un rendimento massimo del 50%. Un suggerimento efficace è posizionare questi passaggi a basso rendimento nelle prime fasi della sequenza di sintesi. Questo approccio riduce la quantità di materiale da trasportare nei passaggi successivi, ottimizzando così l'uso delle risorse. Se la risoluzione degli enantiomeri viene effettuata alla fine della sequenza, si rischia di utilizzare (e sprecare) reagenti e risorse per preparare anche l'enantiomero indesiderato. Questo non solo aumenta i costi, ma rende anche il processo meno efficiente. Pertanto, è strategicamente vantaggioso affrontare i passaggi a basso rendimento il prima possibile nella sintesi.

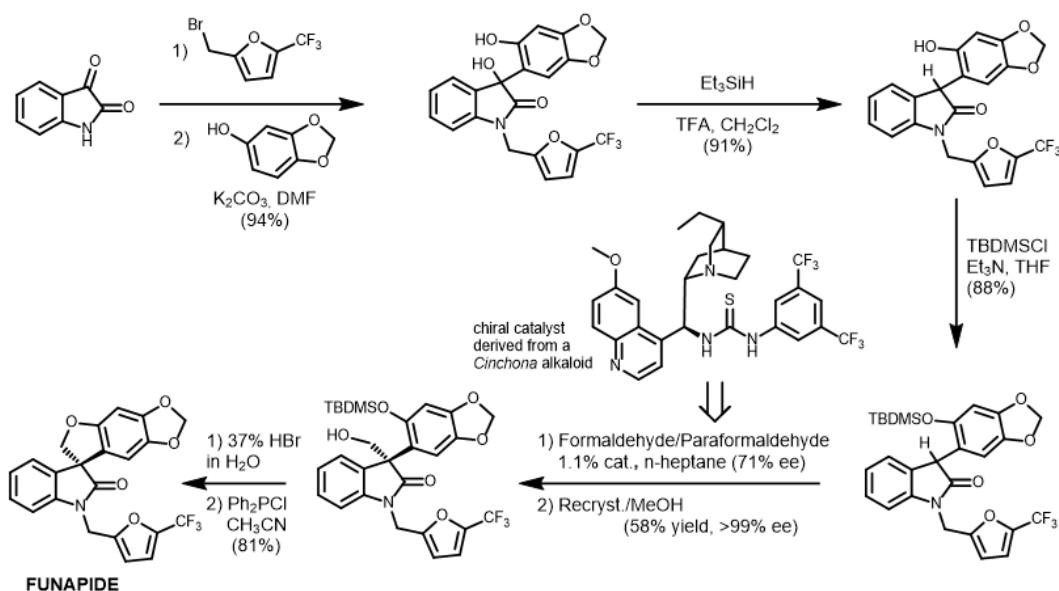


Figura 2: Si usa un agente alchilante nel primo step così da assicurarsi di rimuoverlo completamente, si usa un catalizzatore asimmetrico per poter ottenere uno stereocentro adeguato alla reazione di ciclizzazione che non fornisce l'enantiomero

2.2.3 La posizione degli step più costosi

Gli step con reagenti costosi devono essere utilizzati il più tardi possibile.

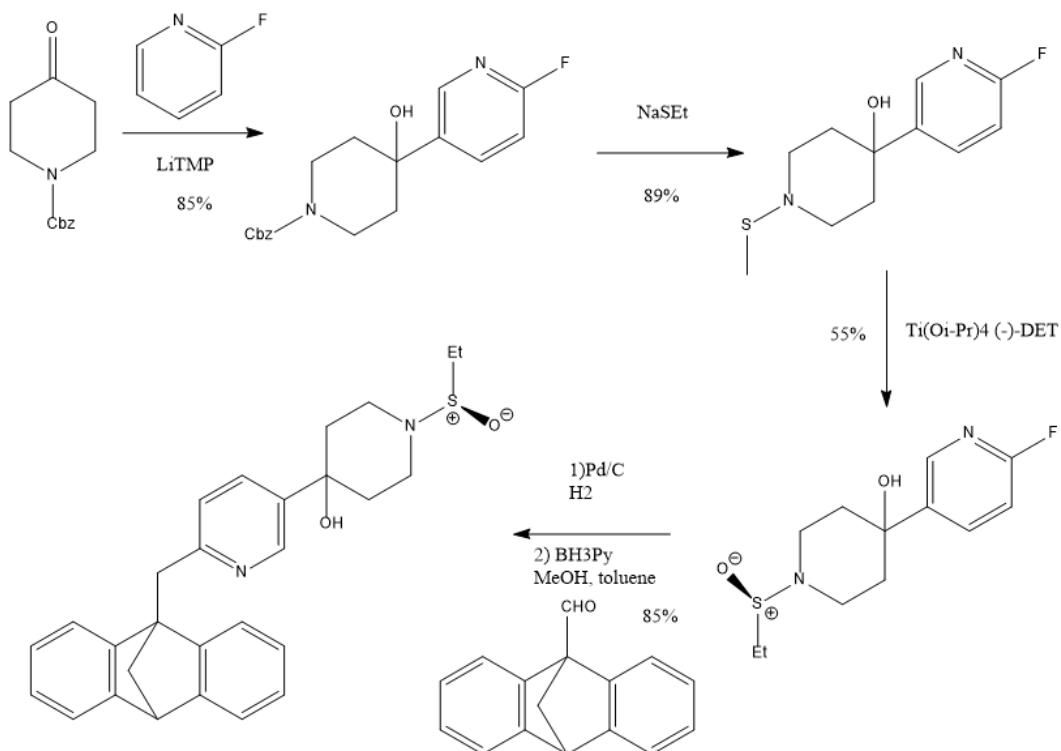


Figura 3: l'aldeide, il reagente più costoso, è posizionato nell'ultimo passaggio, abbassandone i costi ad un quarto

2.3 L'economia degli step sintetici

Il percorso sintetico con il minor numero di passaggi è spesso il più ecologico ed economico, e meno sono i passaggi, minori sono le opportunità di errori. I "passaggi di concessione" sono quelle trasformazioni in una sequenza sintetica che non contribuiscono direttamente alla costruzione della struttura o all'installazione delle funzionalità del composto bersaglio. Esempi tipici di questi passaggi sono alcune operazioni redox e l'uso di gruppi protettivi o ausiliari, che dovrebbero essere evitati quando possibile per rendere la sintesi più diretta. Ad esempio, l'utilizzo di un ausiliario chirale richiede due passaggi aggiuntivi: uno per la sua

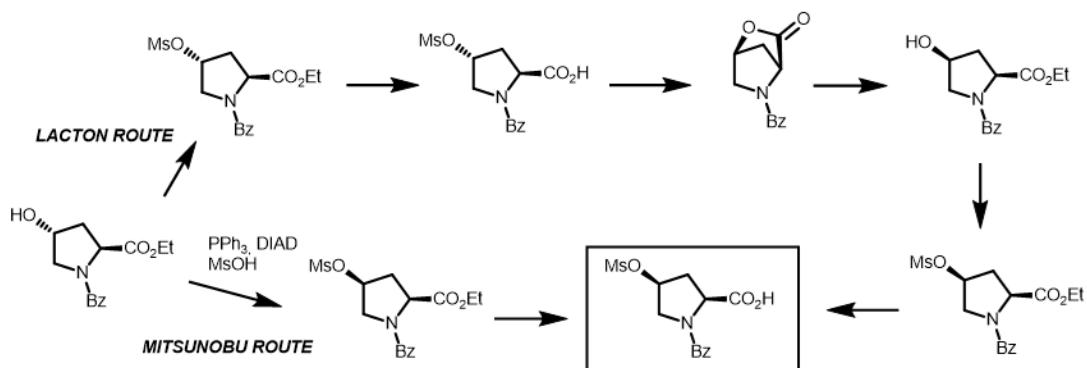


Figura 4: La mitsunobu (reazione non particolarmente eco friendly) in questo caso rappresenta la via più green in quanto permette la sintesi in 2 passaggi rispetto ai 6 della sintesi che impiega il lattone

installazione e uno per la sua rimozione. Sarebbe molto più efficiente eseguire una sintesi asimmetrica.

Ogni gruppo protettivo aggiunge passaggi per la protezione e la deprotezione, che possono occupare spazio nel reattore e ridurre la produttività, aumentando i costi del prodotto a causa dei reagenti e dei passaggi extra necessari. Inoltre, i gruppi più grandi consumano più volume nei reattori, riducendo la quantità di prodotto che può essere processata. Ad esempio, è preferibile utilizzare un gruppo protettivo

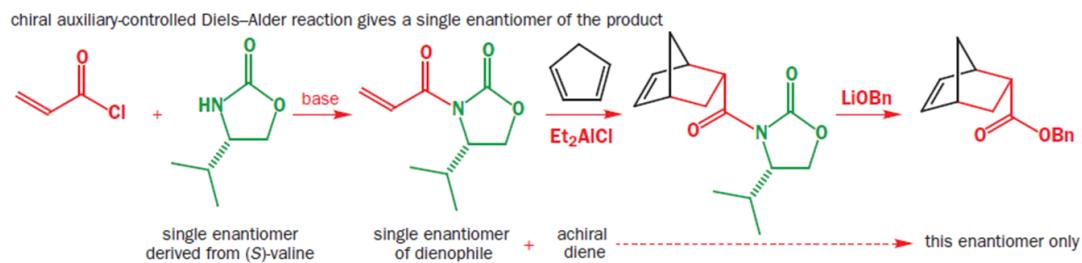


Figura 5: L'utilizzo di un diene achirale con uno specifico enantiomero fornisce l'enantiomero target, evitando la formazione della controparte e rimuovendo quindi aggiuntivi costi legati alla mistura racemica

acetilico anziché un gruppo 9-fluorenilmethoxycarbonile (Fmoc), a patto che altre considerazioni (come la cristallinità degli intermedi, la facilità di deprotezione e l'eliminazione di reazioni collaterali successive) siano favorevoli. Per lo sviluppo rapido di un nuovo farmaco, il miglior percorso potrebbe essere quello con il minor numero di gruppi protettivi. Ovviamente, il miglior gruppo protettivo è non averne affatto, ma raggiungere questo obiettivo può essere difficile.

In alcuni casi, la protonazione delle ammine o l'ionizzazione degli acidi carbossilici possono essere efficaci in sostituzione dei gruppi protettivi. Con la chimica organica tradizionale, di solito non è stato possibile evitare del tutto i gruppi protettivi. Tuttavia, le trasformazioni enzimatiche spesso forniscono la selettività necessaria senza bisogno di gruppi protettivi, riducendo così la lunghezza della sintesi. Altri trucchi per ridurre l'impatto (economico e ambientale) dei gruppi protettivi:

- ★ Usare gruppi protettivi temporanei
- ★ Usare condizioni che permettano deprotezioni simultanee

Un buona approccio per risparmiare tempo è quello di eseguire più di una trasformazione sintetica in un solo passaggio utilizzando un reagente che possa fare più di una reazione (deprotezione e riduzione ad esempio).

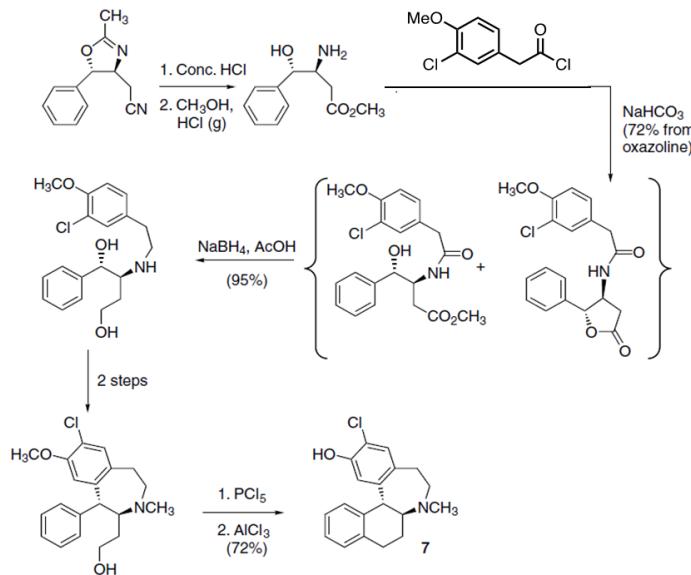


Figura 6: Esempio di una sintesi che impiega lo stesso reagente per più reazioni (Passaggio 1: doppia idrolisi dall'HCl concentrato; Passaggio 4: Riduzione di un'ammide e dell'estere; Passaggio 8: AlCl₃ che ciclizza e demetila l'etere)

2.4 Telescoping

Il processo di "telescoping", noto anche come concatenazione o processo in continuo, è il metodo in cui gli intermedi non vengono isolati ma piuttosto portati avanti nei passaggi successivi. Questo approccio coinvolge l'esecuzione di multiple trasformazioni senza isolare direttamente gli intermedi. Le soluzioni che subiscono telescoping degli intermedi possono subire estrazione, filtrazione (purché il prodotto rimanga nel filtrato) e scambio di solvente, ma gli intermedi vengono mantenuti in soluzione e mandati alla trasformazione successiva. Questa tecnica, quando utilizzata correttamente, può aumentare significativamente i rendimenti complessivi.

Ma perché fare telescoping? L'isolamento degli intermedi presenta diversi svantaggi. Spesso è costoso e comporta inevitabilmente una certa perdita di materiali preziosi. Su scala industriale, il processo di isolamento degli intermedi e degli ingredienti farmaceutici attivi (API) richiede risorse significative, rappresentando circa il 50% del tempo del personale e il 75% delle spese finanziarie per l'attrezzatura. Inoltre, la manipolazione aggiuntiva richiesta aumenta sia l'esposizione degli operatori a materiali farmacologicamente potenti che il rischio di contaminazione dei batch e perdita di prodotto.

A meno che non si realizzi una significativa purificazione o altri benefici mediante l'isolamento degli intermedi, il processo di telescoping viene incorporato come parte di percorsi economicamente vantaggiosi. Oltre alla convenienza economica e di processo, il telescoping garantisce una minore esposizione degli operatori a sostanze potenzialmente dannose, alzando quindi la sicurezza dell'impianto.

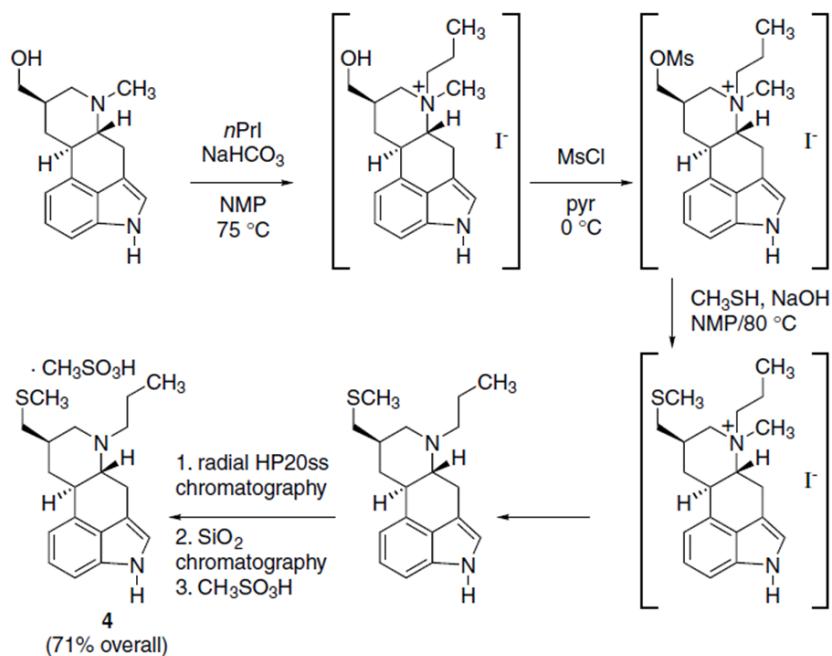


Figura 7: I solidi vengono maneggiati solamente due volte, evitando l'esposizione degli operatori

2.5 Le reazioni redox

L'economia redox rappresenta un concetto fondamentale nella sintesi chimica, mirato a ottimizzare l'efficienza e la sostenibilità dei processi. In sostanza, si tratta di ridurre al minimo le ossidazioni e le riduzioni non necessarie durante una reazione. Questo approccio suggerisce l'utilizzo di materie prime che già possiedono lo stato di ossidazione desiderato per i prodotti finali, evitando così passaggi superflui e dispendiosi. Inoltre, nell'ambito di sintesi più lunghe, si cerca di evitare operazioni redox non strategiche o ridondanti, come ad esempio la riduzione di un chetone seguita da un'ossidazione in un passaggio successivo.

In pratica, l'implementazione di un'economia redox efficace può portare a una significativa riduzione dei costi, dei rifiuti e dell'impatto ambientale associati alla produzione chimica. Questo approccio si basa sull'ottimizzazione dei processi, utilizzando in modo efficiente le risorse disponibili e minimizzando gli sprechi. Inoltre, favorisce lo sviluppo di metodologie sintetiche più pulite e sostenibili, allineate con i principi della chimica verde.

3 Considerazioni pratiche per lo scale-up e l'equipaggiamento

3.1 Il problema del tempo e il reattore batch standard

3.1.1 Il problema del tempo

L'uso dei DPI (Dispositivi di Protezione Individuale) necessari spesso è ingombrante, limitando il campo visivo e rallentando o limitando le operazioni di routine come i trasferimenti fisici. Tutte queste limitazioni rallentano il processo rispetto a ciò che può essere realizzato in piccola scala sotto una cappa da laboratorio. Alcune operazioni non possono essere accelerate facilmente, ad esempio il tempo necessario per separare le fasi immiscibili durante il work-up, le filtrazioni, ecc.

Il trasferimento di massa e il trasferimento di calore sono fattori cruciali nelle operazioni semi-batch. La velocità di trasferimento del calore può determinare il tempo richiesto per le operazioni, così come il trasferimento di massa; ad esempio, ci vuole tempo per trasferire grandi quantità di liquidi attraverso un tubo stretto. In un pallone, i reagenti/agenti di quenching vengono aggiunti tutti in una volta, trascurando il calore generato dall'aggiunta. Questo non è fattibile in un grande reattore batch. Grandi volumi generano grandi quantità di calore che sono più difficili da dissipare a causa della minore superficie esterna. Quando il volume aumenta di 10 volte, il tempo necessario per rimuovere la stessa quantità di calore attraverso la camicia esterna raddoppia approssimativamente.

La scala dei processi batch richiede più tempo del previsto inizialmente, a causa della lenta rimozione del calore dalla massa di reazione. Il calore viene rimosso dai fluidi di trasferimento del calore che circolano attraverso la camicia esterna. Quando il raggio del serbatoio aumenta, il volume aumenta più velocemente della superficie. Operazioni prolungate (per il trasferimento di calore o per altri motivi) forniscono tempo per la formazione di sottoprodotto.

3.1.2 Il reattore batch

Nello sviluppo dei processi, si utilizza attrezzatura multiuso per ridurre l'investimento iniziale. Quando le vendite di un composto diventano più certe, può avere senso acquistare attrezzature dedicate e specializzate. I reattori sono chiusi e con accesso limitato al contenuto per garantire operazioni sicure e prevenire contaminazioni.

Le pareti rivestite in vetro possono rompersi a causa di shock termici. Di solito, i reattori sono realizzati in acciaio rivestito di vetro. I reattori Hastelloy o altre leghe sono utilizzati per condizioni criogeniche o operazioni speciali (corrosive, ecc.). Il contenuto deve essere agitabile per essere trasferito attraverso una valvola di fondo. Il trasferimento di calore è più lento a causa dell'alto volume e della superficie relativamente ridotta. Il contenuto del recipiente è visibile attraverso il vetro del boccaporto.

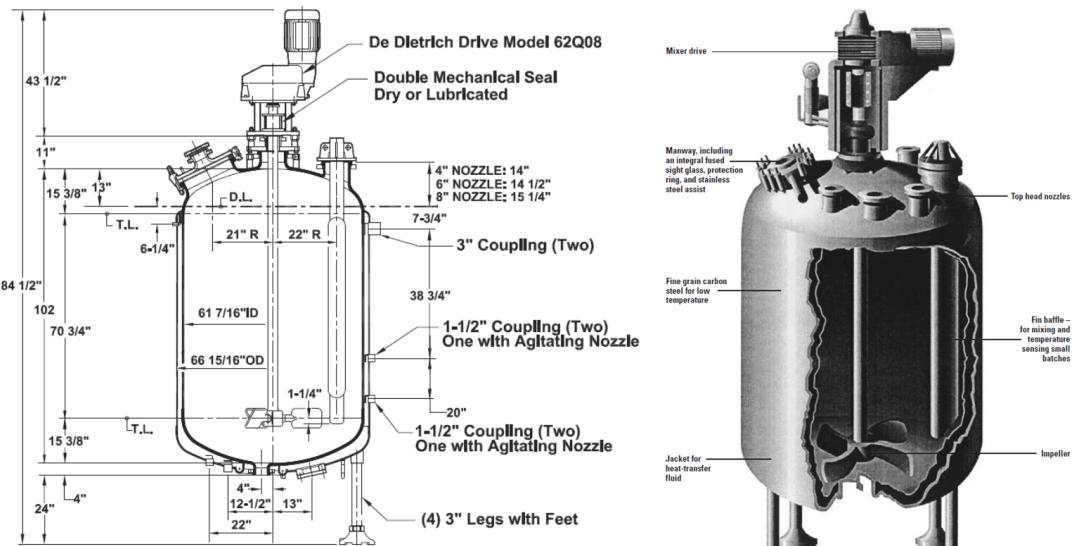


Figura 8: Reattori batch

L'accesso manuale al recipiente durante le operazioni è limitato attraverso il boccaporto, rendendo la manipolazione fisica di un batch difficile, specialmente sul fondo del recipiente. Il rapporto tra il raggio

dell'agitatore e il raggio interno del serbatoio è 0.4–0.5:1.0. Il volume minimo di agitazione (V_{min}) è circa il 10% del volume nominale del recipiente. V_{max} può essere del 100-110% del volume nominale.

I liquidi possono essere aggiunti al reattore attraverso gli ugelli e le aperture nella parte superiore del reattore. Elementi verticali chiamati deflettori riducono la formazione di vortici e permettono una distribuzione più uniforme del contenuto.

Condizioni inerti

Per le reazioni che la necessitano, si applica un'atmosfera inerte per rimuovere l'ossigeno e impedire l'ingresso di O_2 e H_2O . Si può applicare una leggera pressione positiva di N_2 (un cuscinetto di azoto, visto ai laboratori) al reattore.

Per rimuovere l'ossigeno dalle reazioni, i reattori possono essere svuotati a vuoto e poi riempiti con N_2 . I solventi nel reattore possono essere spargiti con azoto purificato per eliminare l' O_2 disciolto. L'ossigeno può essere eliminato anche riscaldando un solvente o una reazione fino al punto di ebollizione sotto N_2 e raffreddandolo sotto N_2 . Rilevatori di ossigeno possono essere installati negli spazi di testa del reattore o immersi in soluzioni acquose se l'assenza di O_2 è critica.

Rimuovere l' O_2 è necessario per la sicurezza di molte reazioni, specialmente nelle idrogenazioni. Anche nelle ossidazioni con O_2 , la quantità di O_2 è controllata per rimanere in una zona sicura (sia fisicamente che all'interno del triangolo di infiammabilità). Alcuni gruppi funzionali sono facilmente ossidabili con O_2 , come ad esempio mercaptani, composti del fosforo trivalente e alcune ammine, rendendo questi composti ottimali per una reazione di ossidazione industriale. Gli anioni possono reagire con l' O_2 disciolto, generando impurità durante l'alchilazione di questi anioni.

Pressione di reazione

La maggior parte delle reazioni nei laboratori di scala industriale avviene a pressione atmosferica o poco più alta. I reattori hanno dischi di sicurezza che si attivano a circa 25 psi (1,7 atm). Questo permette di sigillare il reattore per contenere componenti tossici o irritanti, proteggendo gli operatori e mantenendo i reagenti volatili a livelli adeguati per le reazioni.

I composti che possono essere contenuti in reattori sigillati includono H_2 , NH_3 , HCl , ammine a basso peso molecolare e mercaptani. Per ridurre le emissioni, i gas di scarico delle reazioni con questi reagenti volatili vengono trattati con un sistema di scrubbing che li assorbe o neutralizza.

Mantenere il reattore a una leggera pressione positiva può essere importante per accelerare le reazioni con componenti volatili. Ad esempio, l'ammoniaca aquosa è un reagente utile per le ammonolisi degli epossidi. Riscaldare un epossido a 60-65°C in metanolo con ammoniaca aquosa produce una pressione di 10-15 psi, al di sotto della soglia di sicurezza del disco di rottura nel reattore.

Le idrogenazioni sono solitamente eseguite in apparecchiature speciali che possono essere pressurizzate. Spesso queste apparecchiature sono dedicate esclusivamente alle idrogenazioni per evitare che composti indesiderati contaminino e avvelenino il catalizzatore per future idrogenazioni.

Temperatura di reazione

In generale, la temperatura ideale per le reazioni su larga scala in reattori multiuso va da -40 a +120°C. Per temperature più basse si evitano i reattori rivestiti in vetro, perché il rivestimento potrebbe incrinarsi a temperature criogeniche.

Le temperature criogeniche sono quelle intorno a -40°C e inferiori. Se il refrigerante disponibile non riesce a raffreddare il reattore alla temperatura desiderata, si può raffreddare un solvente con ghiaccio secco e pomparlo attraverso la camicia del reattore o aggiungere azoto liquido direttamente nel reattore.

Per operazioni efficienti a temperature intorno a -70°C, sono preferiti i reattori in Hastelloy, perché i reattori in acciaio rivestiti in vetro non conducono bene il calore e il vetro può incrinarsi a basse temperature a causa della diversa contrazione termica di vetro e metallo. È importante assicurarsi che i costosi reattori in metallo non vengano corrosi dalle miscele di reazione.

3.2 Le operazioni in scala: evaporazione, esiccazione, filtrazione, aggiunta dei reagenti

Alcune operazioni comunemente eseguite in un laboratorio accademico vengono evitate su scala industriale a causa della loro natura dispendiosa in termini di tempo e spesso ridondante. È sempre importante eliminare i passaggi operativi non necessari per minimizzare i costi di manodopera e ottimizzare la produttività.

Ad esempio, rimuovere l'acqua da un solvente organico con Na_2SO_4 può essere inutile se il solvente utilizzato ha capacità azeotropiche adeguate per eliminare l'acqua e se il successivo processo richiede la concentrazione della soluzione.

L'esiccazione azeotropica potrebbe non essere sempre appropriata, soprattutto se il prodotto della reazione è sensibile al calore o i solventi hanno una scarsa capacità di rimuovere l'acqua, richiedendo l'uso o il riciclo di grandi quantità di solvente.

In questi casi, può essere opportuno asciugare le soluzioni usando disidratanti solidi o setacci molecolari. Bisogna sempre chiedersi se ogni passaggio operativo sia davvero necessario.

3.2.1 Esiccazione

Su larga scala (>10 Kg), non esiste un'analogia immediata con un evaporatore rotante. La maggior parte delle concentrazioni viene effettuata in recipienti agitati (reattori batch). Quando un solido residuo o un liquido viscoso viene concentrato fino a secchezza, l'agitazione e la manipolazione diventano difficili, soprattutto in un recipiente immobile.

A causa del rapporto superficie-volume ridotto delle apparecchiature di grandi dimensioni, il trasferimento di calore e la distillazione richiedono più tempo rispetto a operazioni simili in laboratorio. Il riscaldamento prolungato può causare decomposizione, specialmente se la distribuzione del calore è irregolare.

I solventi residui possono essere rimossi (strippati) dai liquidi utilizzando distillatori specializzati, come gli evaporatori a film spalmato, in cui il liquido mobile scorre su una zona riscaldata. Raramente gli estratti vengono concentrati fino a secchezza.

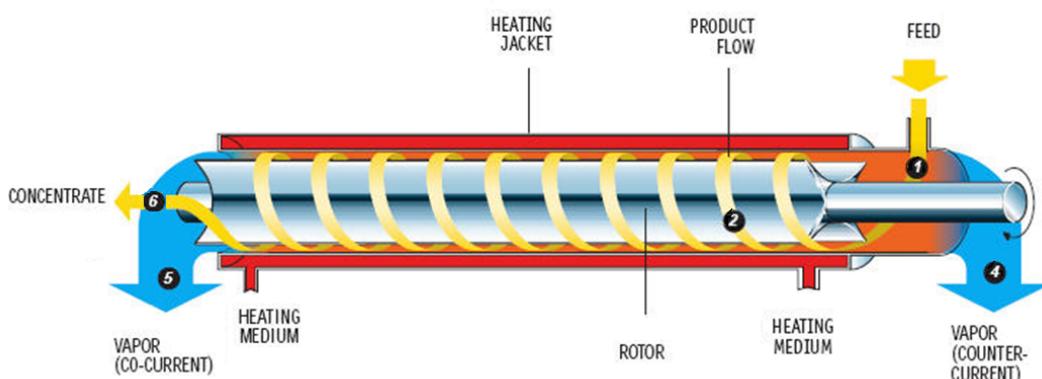


Figura 9: Rappresentazione concettuale di un processore a pellicola sottile agitato (NOTA: il funzionamento è verticale, viene qui posta in orizzontale per questioni di spazio)

3.2.2 Triturazione e Decantazione

La tritazione, ovvero mescolare fisicamente un residuo con un solvente, è un vecchio metodo per ottenere una certa purificazione. Solitamente, il residuo è un olio viscoso o un solido, e il mescolamento viene eseguito a mano con una spatola in vetreria da laboratorio. Se il residuo non può essere facilmente disperso nel solvente, tentare di tritarlo su larga scala sarà difficile da realizzare. Alternative efficaci sono la ricristallizzazione e la risospensione dei solidi.

L'attrezzatura pesante, ingombrante o fissa non può essere manipolata per versare i sovrantananti (decantazione). Una soluzione migliore, sebbene non facilmente applicabile, è il sifonamento. Tuttavia, il

sifonamento diventa molto difficile quando il livello del liquido si avvicina alla sommità del solido ed è meglio eseguirlo con contenitori conici, che però non vengono utilizzati nelle operazioni su larga scala.

3.2.3 Cromatografia

La cromatografia è un processo molto laborioso, richiedendo tempo per preparare la colonna, applicare la miscela grezza all'assorbente, eluire con grandi volumi di solventi e concentrare le frazioni ricche per ulteriori lavorazioni. A causa delle difficoltà di purificazione su larga scala tramite cromatografia, i chimici di processo preferiscono sviluppare percorsi con intermedi cristallini che possono essere migliorati tramite ricristallizzazione. Tuttavia, **la cromatografia viene utilizzata su larga scala quando altri metodi di purificazione sono inefficaci**. I prodotti purificati tramite cromatografia tendono ad avere un basso volume di produzione e un alto valore, mostrando spesso attività biologica a dosaggi molto bassi.

3.2.4 Aggiunta dei reagenti

Aggiungere un reagente al reattore contenente il materiale di partenza spesso provoca una reazione esotermica, che deve essere mantenuta entro un intervallo di temperatura desiderato. Per ridurre la velocità di generazione del calore, si può aggiungere il reagente in porzioni o a un tasso costante per un periodo prolungato, bilanciando il calore generato con il raffreddamento fornito dalle utility del reattore. A volte, l'aggiunta viene prolungata per evitare l'accumulo del reagente e la formazione di sottoprodoti. Idealmente, l'ultimo reagente aggiunto è un liquido o viene aggiunto come soluzione. Su larga scala, i tempi di aggiunta possono variare da 0,5 a 4 ore o più.

Per descrivere il meccanismo di miscelazione, si considerano tre fasi parallele di diversa scala: macromiscelazione, mesomiscelazione e micromiscelazione. Comprendere e quantificare il meccanismo di miscelazione è essenziale per progettare processi industriali che coinvolgono reazioni rapide, dove i tempi di reazione possono essere inferiori ai tempi di miscelazione. Se i tempi di miscelazione e di reazione sono comparabili, il risultato del processo può essere influenzato dalla miscelazione, oltre che dalla reattività delle specie.

TABLE 8.4 Characteristics of Micromixing, Mesomixing, and Macromixing

Mixing Type	Time Span	Comments
Micromixing	milliseconds	Independent of equipment size Depends on size of smallest eddies, mm Impurities may form due to transient localized high concentrations
Mesomixing	seconds	Depends on addition speed and pipe diameter May produce impurities during rapid pH adjustment
Macromixing	minutes	Depends on equipment size Similar to the calculated concentration overall

Figura 10: Caratteristiche della micromiscelazione, mesomiscelazione, macromiscelazione

L'aggiunta goccia a goccia di un reagente sulla superficie di una massa di reazione produce una concentrazione locale elevata, e tale micromiscelazione può portare alla formazione di impurità se si verificano reazioni rapide. La mesomiscelazione dei reagenti è spesso una preoccupazione durante la regolazione del pH di una miscela su larga scala. La posizione ottimale per ottenere turbolenza e distribuzione del flusso di aggiunta in un reattore è generalmente sotto la superficie e tra la punta dell'agitatore e la parete del recipiente, non nel vortice di una miscela agitata.

Un esempio di miglioramento del rendimento grazie alla migliore dispersione e miscelazione è illustrato nella **Figura 11**. Nel lotto iniziale del pilota, la soluzione di n-BuLi è stata aggiunta sopra la miscela di reazione, ottenendo un rendimento del 38%. Introducendo la soluzione di n-BuLi sotto la superficie, si è ottenuto un rendimento del 70%. Il miglioramento è probabilmente dovuto a una migliore dispersione e miscelazione, evitando la generazione di "punti caldi" localizzati che portano a reazioni secondarie.

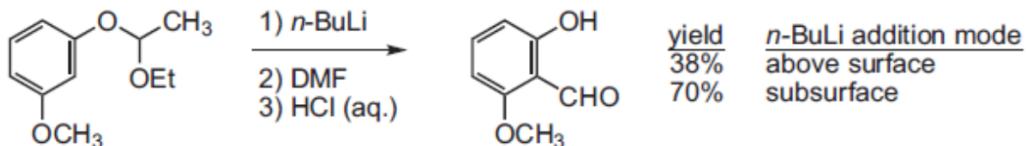


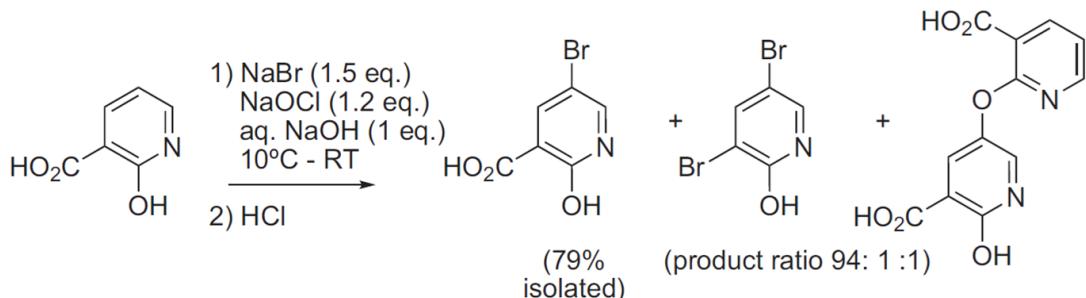
FIGURE 8.7 Improved yield due to subsurface addition of *n*-BuLi.

Figura 11: La posizione di rilascio del *n*-BuLi cambia la resa

Una lenta distribuzione dei componenti può produrre grandi quantità di impurità problematiche su larga scala. I problemi di miscelazione possono essere previsti e gestiti tramite aggiunte rapide o inverse. Ad esempio, quando un acido carbossilico è stato aggiunto rapidamente a Br₂ in NaOH acquoso, si è formata una percentuale del 22% di un'impurità bis-bromo, e il rendimento isolato dell'acido monobromurato desiderato è stato solo del 45%.

Per evitare di maneggiare Br₂, è stata utilizzata una miscela di NaBr e NaOCl. Questi reagenti bromuranti sono stati aggiunti al materiale di partenza per ridurre il livello dell'impurità dibromurata, ma quando la miscela di ossidanti è stata aggiunta in meno di un minuto, il livello dell'impurità dibromurata è aumentato.

In condizioni ottimizzate su scala di 22 litri, NaBr e NaOCl sono stati aggiunti in 14 minuti a una soluzione del carbossilato. L'aggiunta prolungata ha evitato che il prodotto appena formato entrasse in contatto con alte concentrazioni di bromo, migliorando così la qualità del prodotto finale.



E' possibile anticipare i problemi di miscelazione durante lo sviluppo in laboratorio testando le reazioni aggiungendo un reagente lentamente, rapidamente, in porzioni, con alta agitazione o con agitazione molto debole. Se in laboratorio i rendimenti o i livelli di impurità sono drasticamente diversi con alta o bassa agitazione, o con aggiunte brevi rispetto alle aggiunte "normali", potrebbe esserci un problema di micromiscelazione. In questo caso, può essere utile considerare un'aggiunta inversa o l'uso di reagenti meno reattivi.

Se si notano reazioni secondarie dovute alla micromiscelazione, ci sono molte soluzioni possibili:

- ★ Aumentare l'agitazione.
- ★ Prolungare il tempo di aggiunta del reagente.
- ★ Diluire le soluzioni dei reagenti.
- ★ Moderare la reattività raffreddando.
- ★ Utilizzare un'aggiunta inversa.
- ★ Ricorrere a un reagente meno reattivo, ad esempio Ac₂O invece di AcCl.
- ★ Utilizzare operazioni continue.

E' bene ricordare che le olefine terminali sono soggette a polimerizzazione.

3.2.5 La sequenza di aggiunte

La sequenza di aggiunte può essere determinata da considerazioni di sicurezza e dalla reattività dei componenti, oppure semplicemente dalla comodità di aggiungere un liquido o una soluzione. I solidi non vengono aggiunti ai solventi caldi. L'ultima aggiunta è un liquido o una soluzione. Se un reagente chiave è particolarmente tossico e richiede una cura speciale per il suo trasferimento, tale reagente può essere aggiunto presto nella sequenza di caricamento. La sequenza di aggiunte può determinare il corso principale della reazione o influenzare la formazione di impurità come riportato nell'esempio di Figura 12

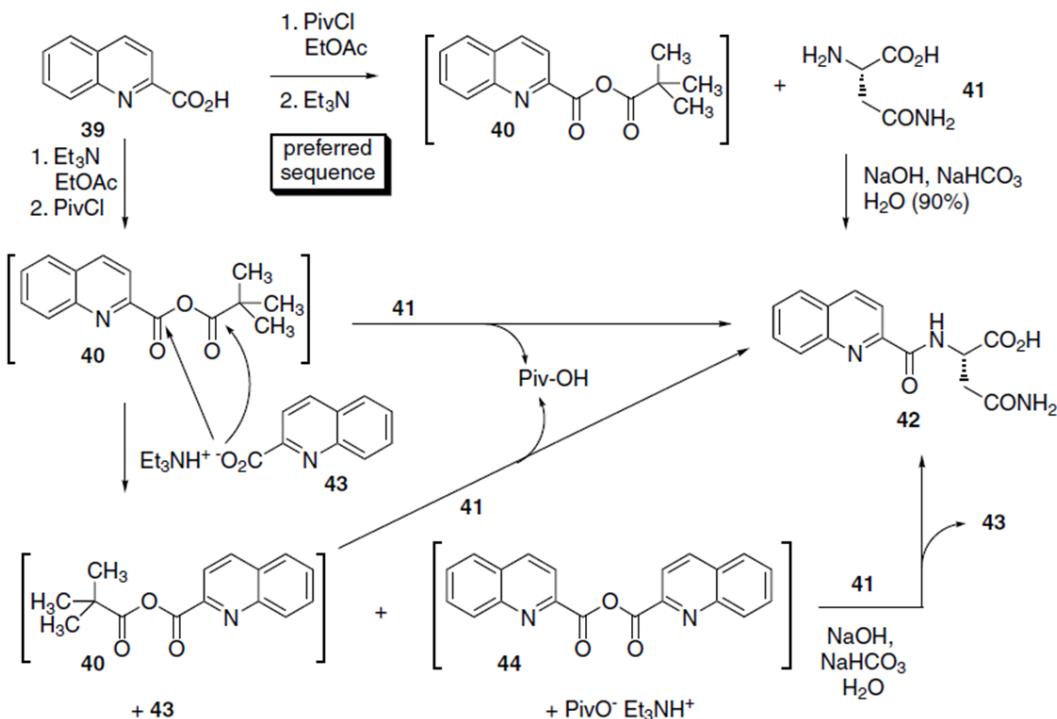


Figura 12: Due sequenze di aggiunte per la preparazione del composto 42, precursore del saquinavir (farmaco per HIV). La procedura migliore: aggiungere cloruro di pivaloile (PivCl) a una soluzione di acido carbossilico 39 in EtOAc, seguita dall'aggiunta di Et₃N. Ciò ha generato pulitamente l'anidride mista 40, che ha reagito con L-asparagina (41) per fornire il 42 con un rendimento del 90%. Quando il cloruro di pivaloile è stato aggiunto a una soluzione di 39 ed Et₃N, è stata generata parte dell'anidride simmetrica 44, e l'accoppiamento con 41 ha portato a rese più basse del 42 poiché solo la metà di 44 può formare l'ammina desiderata.

3.2.6 Mescolamento

Per le reazioni omogenee, la velocità e il tipo di agitazione sono generalmente considerazioni importanti solo durante l'aggiunta dei reagenti chiave. Man mano che la reazione progredisce, una leggera agitazione può essere sufficiente per consentire un buon mescolamento e contatto dei componenti reattivi. L'agitazione può essere molto importante per le reazioni eterogenee influenzate dal trasferimento di massa (inclusi gas come durante le idrogenazioni). Fluidi viscosi o sospensioni possono intrappolare i materiali di partenza e causare inevitabilmente difficoltà nella scalabilità. Nei dispositivi stazionari è importante sviluppare condizioni di processo in cui tutti i flussi siano mobili. Il mescolamento è principalmente studiato dagli ingegneri chimici. A grossi volumi, baffi e agitatori influenzano il mescolamento sia nei piani orizzontali che verticali mediante un'azione di pompaggio. Un buon mescolamento è intuitivamente necessario per un'elaborazione riproducibile ed efficace, e maggiore attenzione è data all'agitazione di miscele eterogenee rispetto alle soluzioni. I solidi con densità volumetrica molto maggiore rispetto a quella del solvente possono essere difficili da sospendere sopra l'elica, e la sostituzione di reagenti meno densi può essere utile.

3.2.7 Distillazione e sostituzione del solvente

La maggior parte dei solventi può essere rimossa facilmente dai flussi di processo mediante distillazione. La distillazione di un prodotto può essere laboriosa e potrebbe richiedere attrezzature specializzate. Una volta installate e messe in funzione le attrezzature appropriate, il processo può essere relativamente privo di problemi, specialmente se viene utilizzata la strumentazione di controllo adeguata.

Di solito, le molecole ad alto peso molecolare sono troppo instabili per essere distillate, rendendo necessari intermedi e prodotti cristallini per rendere le operazioni convenienti. Una tecnica comune è la sostituzione del solvente tramite distillazione (Solvent Chasing), che consiste nel sostituire un solvente a basso punto di ebollizione con uno a punto di ebollizione più alto. In generale, il flusso di processo viene concentrato e il solvente ad alto punto di ebollizione viene aggiunto al concentrato. Poi, la distillazione continua, con il secondo solvente che inseguo(Chase) il primo.

Ad esempio, nel solvent chasing presentato in **Figura 13**, l'estratto organico ricco di chetone conteneva CH₃CN (p.e. 81 °C) e MTBE (p.e. 55 °C). L'estratto ricco è stato concentrato a 50 °C da circa 200 L a circa 25 L, e sono stati aggiunti 50 L di eptano (p.e. 98 °C). La concentrazione successiva ha probabilmente rimosso prima MTBE e poi CH₃CN. Dopo aver concentrato a un volume minimo mescolabile, è stato aggiunto dell'eptano, e gli ultimi due passaggi sono stati ripetuti due volte.

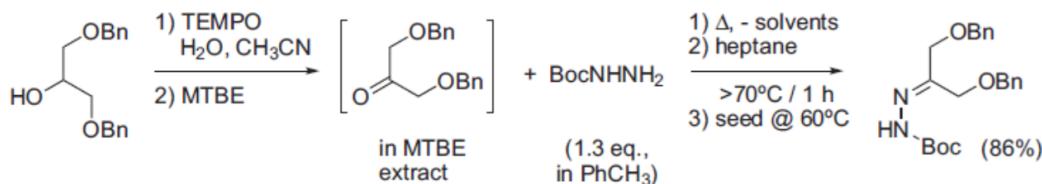


Figura 13: Sostituzione di MTBE con eptano

In alternativa, l'inseguimento dei solventi mediante distillazione a volume costante ha dimostrato di richiedere meno solvente. Dopo la concentrazione iniziale per rimuovere il solvente, il solvente di inseguimento viene aggiunto simultaneamente mentre i solventi vengono rimossi per distillazione.

3.2.8 Trattamento al carbone attivo

Il trattamento con carbone attivo rimuove le impurità colorate tramite adsorbimento. Pulire il carbone dalla vetreria di laboratorio è un'operazione semplice, ma può richiedere giorni per rimuovere tutto il carbone da un contenitore immobile con accesso limitato attraverso una piccola apertura. Su scala industriale, i trattamenti con carbone vengono eseguiti solo dopo aver ottenuto una giustificazione adeguata e l'accordo di tutte le parti coinvolte. Spesso si utilizzano attrezzature dedicate per questi trattamenti, oppure la soluzione può essere passata attraverso un filtro o un filtro in linea contenente carbone. Nei pilot plants si utilizzano spesso filtri a suzione simili ai Buchner.

Questi filtri possono essere usati in molte operazioni su piccola scala. Con torte filtranti relativamente spesse, i tempi di filtrazione si allungano. Per accelerare la rimozione dei liquidi (deliquoring) dalle torte filtranti, si possono usare altri tipi di filtri, come **filtri Nutsche**, presse filtranti e centrifughe. Le centrifughe sono spesso utilizzate nelle operazioni di produzione per l'isolamento efficiente dei solidi. Sono disponibili centrifughe da laboratorio per studi prima di impegnare un processo su scala maggiore.

Il filtro Nutsche è la versione industriale dell'imbuto Buchner da laboratorio, ma è progettato per operare sia sotto vuoto che sotto pressione. Sviluppati all'inizio degli anni '80, la maggior parte di questi filtri opera, solitamente sotto pressione, in industrie orientate alla produzione a lotti come prodotti chimici fini, coloranti, farmaceutici e pesticidi.

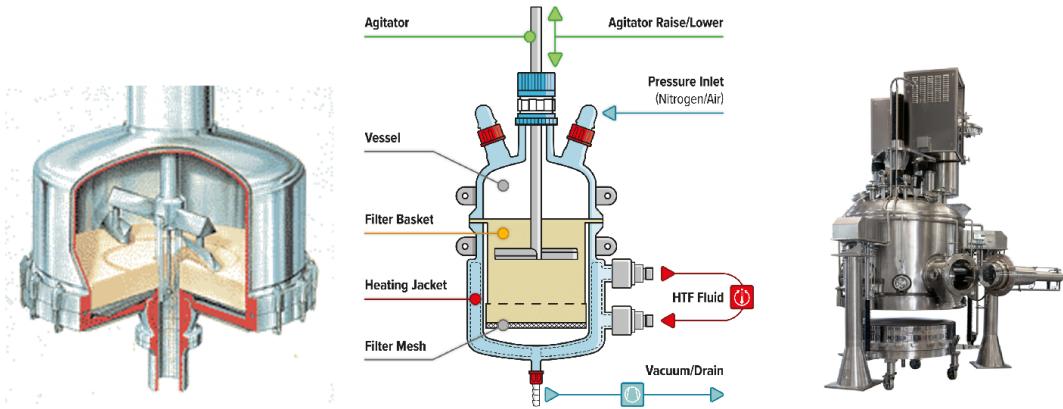


Figura 14: *Filtri Nutsche*

I filtri Nutsche sono disponibili in quasi tutte le dimensioni, con le macchine più grandi che possono arrivare anche a batch di slurry di 25 m³ e un volume di cake di 10 m³. Questi filtri hanno una superficie di filtrazione di 15 m² e sono adatti per sospensioni a filtrazione rapida che producono torte spesse fino a 0,5 m. Il filtro Nutsche nella sua configurazione completa consiste in quattro componenti principali: il recipiente, il piano del filtro, le braccia di risospensione per il lavaggio e la levigatura della cake, il meccanismo di scarico della cake

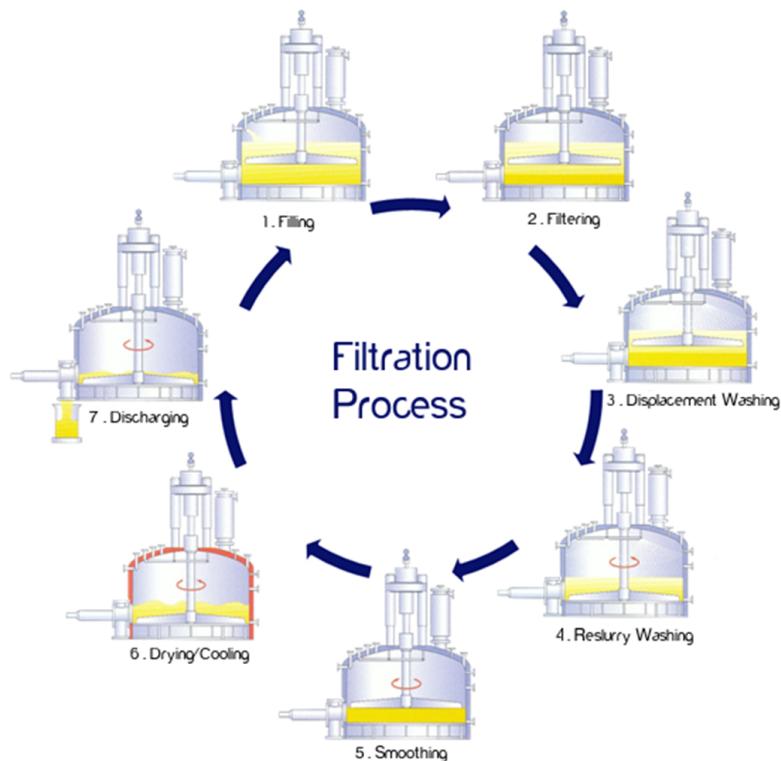


Figura 15: *Processo di filtrazione in un filtro Nutsche*

I filtri Nutsche odierni sono costruiti per svolgere una moltitudine di compiti, tra cui reazione, filtrazione, lavaggio della cake e essiccazione termica in un'unica unità. Offrono un controllo preciso dei parametri di processo, come pressione, temperatura e pH. I filtri Nutsche sono particolarmente adatti per la gestione di materiali infiammabili, tossici, corrosivi e maleodoranti, poiché sono autoclavati e progettati per l'uso in ambienti pericolosi e antideflagranti, dove è richiesta un'operazione estremamente sicura.

3.3 Efficiente utilizzo dell'impianto

La scala di una reazione è determinata dalla quantità di sostanze chimiche disponibili, dal costo dei componenti e dalla facilità con cui è possibile ottenere ulteriore materiale. Anche il tempo disponibile è un fattore: **le reazioni su scala più grande richiedono più tempo.** Ad esempio, le esecuzioni più grandi richiedono più tempo per la lavorazione, soprattutto se una parte significativa dei solventi deve essere rimossa mediante concentrazione. In generale, è appropriato iniziare con una scala ridotta quando si sviluppa un processo: le reazioni iniziali potrebbero non produrre un prodotto abbastanza puro per ulteriori studi senza dover ricorrere alla purificazione.

Molti esperimenti di test su piccola scala possono essere condotti per determinare le condizioni ottimali. Man mano che si acquisisce maggiore fiducia nel processo, è possibile avviare reazioni su scala più ampia per preparare quantità adeguate di materiale, esaminare i parametri fisici, sviluppare una cristallizzazione efficiente di una sospensione concentrata o esaminare la distillazione durante la lavorazione. Una scalabilità prematura spreca tempo, materiali e denaro preziosi.

Le quantità di reagenti, materiali di partenza e solventi nelle reazioni sono ridotte al minimo per:

- ★ Ridurre i costi degli input
- ★ Ottimizzare la capacità del reattore
- ★ Ridurre i tempi operativi diminuendo il tempo necessario per: aggiungere questi componenti, rimuovere i solventi mediante distillazione e neutralizzare i componenti reattivi
- ★ Ridurre i costi di smaltimento dei rifiuti

Pertanto, questo punto può avere un impatto considerevole sul costo complessivo del prodotto e sulla produttività.

La quantità di solvente

Le reazioni più concentrate spesso comportano tempi di reazione più brevi. Tuttavia, reazioni eccessivamente concentrate possono rendere difficile l'agitazione, portare a reazioni collaterali a causa di un mescolamento insufficiente e un trasferimento di calore inefficiente. Con reazioni più concentrate, c'è meno solvente disponibile per dissipare le reazioni esotermiche, rendendo il controllo della temperatura più difficile e allungando i tempi di aggiunta. Per le indagini iniziali in laboratorio, una concentrazione di reazione di 0.3–0.4 M può essere un buon punto di partenza. Nelle reazioni intermolecolari, il fattore entropico aumenta rapidamente con la diluizione, mentre nelle reazioni intramolecolari rimane invariato.

In sintesi, scegliere la concentrazione giusta per una reazione è cruciale: concentrazioni troppo elevate possono portare a problemi di mescolamento e controllo della temperatura, mentre concentrazioni troppo basse possono prolungare i tempi di reazione e ridurre l'efficienza. Una concentrazione iniziale di 0.3–0.4 M è spesso un buon compromesso per le prime fasi di sviluppo del processo. Nelle reazioni intermolecolari il fattore entropico aumenta rapidamente all'aumentare della diluizione (questo non vale per le reazioni intramolecolari, dove il fattore entropico non viene modificato).

L'influenza sulla produttività della diluizione

Il successo ottimale sarebbe quello di ottenere 1 Kg di prodotto finale da una soluzione di reazione di non più di 5L, ma ciò non è sempre possibile e si considera accettabile anche 1Kg di prodotto da circa 10L di soluzione. Sopra a questa soglia la produttività è ampiamente intaccata ed è necessario cercare alternative. Questa scelta nasce dal fatto che i costi di conversione sono uguali alla somma dei costi variabili(energia, scarti,packaging) e fissi(stipendi etc). In impianti di uguali dimensioni è meglio utilizzare batch più grandi in quanto quelli più piccoli rendono meno prodotto = minore produttività = minore guadagno)

Le dimensioni dell'apparato

I concetti di Vmin e Vmax possono essere utilizzati in vari modi: possono riferirsi sia al volume minimo di agitazione di un recipiente e al volume massimo che un recipiente può contenere, sia alle cariche minime e massime di solvente:substrato (L/kg) all'interno di un processo o di un reattore. Nel contesto dell'ottimizzazione dell'uso del solvente, Vmax di solito si verifica dopo la quenching o durante le estrazioni (e Vmin durante la preparazione della reazione).

Se il Vmax del processo è molto maggiore di Vmin, dimensionare i reattori può risultare difficile. Per consentire la scalabilità all'interno di una serie di attrezzature, un rapporto di Vmax:Vmin di 5:1 all'interno di un dato recipiente può essere utile.

Ad esempio, supponiamo di voler implementare su scala un processo con un rapporto Vmax:Vmin di 5:1. In un reattore, il processo potrebbe essere condotto a Vmin del 10% del volume, il volume minimo di agitazione del recipiente, e le operazioni successive aumenterebbero il volume al 50% della capacità del recipiente. In teoria, la reazione potrebbe essere eseguita su una scala doppia rispetto all'iniziale e il reattore potrebbe ospitare sia Vmax che Vmin.

3.4 Operazioni in continuo

Le operazioni continue a flusso consentono di produrre prodotti in piccoli reattori con un uso efficiente dell'energia e la generazione di meno rifiuti, un approccio noto come intensificazione del processo. Questa soluzione è particolarmente interessante per le reazioni rapide. I vantaggi della chimica continua (a flusso) includono:

- ★ **Sviluppo minimo del processo:** spostarsi dalla piccola alla grande scala richiede poco sviluppo, poiché è possibile utilizzare lo stesso apparato (o molto simile). La produzione di grandi quantità di materiali può essere ottenuta aumentando il tempo di operazione (scaling out) o utilizzando più apparecchi in parallelo (numbering up), anziché aumentare la scala del reattore (scaling up).
- ★ **Miscelazione efficiente e controllo della temperatura:** grazie a un alto rapporto superficie/volume del reattore, si minimizzano i prodotti collaterali. Migliore controllo della temperatura e maggiore sicurezza per le reazioni esotermiche.
- ★ **Efficienza della fotochimica:** l'alto rapporto superficie/volume migliora l'efficienza dell'irradiazione luminosa, che non può penetrare nel volume di un reattore batch standard.
- ★ **Minima decomposizione degli intermedi instabili:** grazie ai tempi di residenza brevi, i tempi di reazione sono pari ai tempi di residenza, ovvero il tempo medio necessario affinché una molecola passi attraverso un reattore dall'inizio alla fine.
- ★ **Benefici per reazioni criogeniche e ad alta temperatura:** non è necessario utilizzare reattori in Hastelloy per reazioni criogeniche. Le alte temperature sono limitate a una piccola area, con un migliore controllo che riduce il rischio di perdite di liquidi caldi. Risparmio energetico.
- ★ **Sicurezza:** composti e intermedi altamente reattivi e pericolosi, come il fosgene e il diazometano, possono essere generati e utilizzati immediatamente, evitando l'accumulo di grandi quantità.
- ★ **Riscaldamento limitato:** riscaldare solo una piccola quantità di miscela ad alte temperature riduce i danni potenziali in caso di perdita di controllo della temperatura del reattore per reazioni esotermiche che richiedono alte temperature. È possibile effettuare reazioni sicure a temperature e pressioni non raggiungibili con apparati batch standard.
- ★ **Controlli in-process più semplici** più facile implementare controlli durante il processo rispetto al prelievo di campioni o all'inserimento di una sonda in un reattore batch.
- ★ **Rimozione fisica del prodotto dal reagente:** evita reazioni consecutive indesiderate.

Tuttavia, la chimica continua (a flusso) presenta anche alcuni svantaggi:

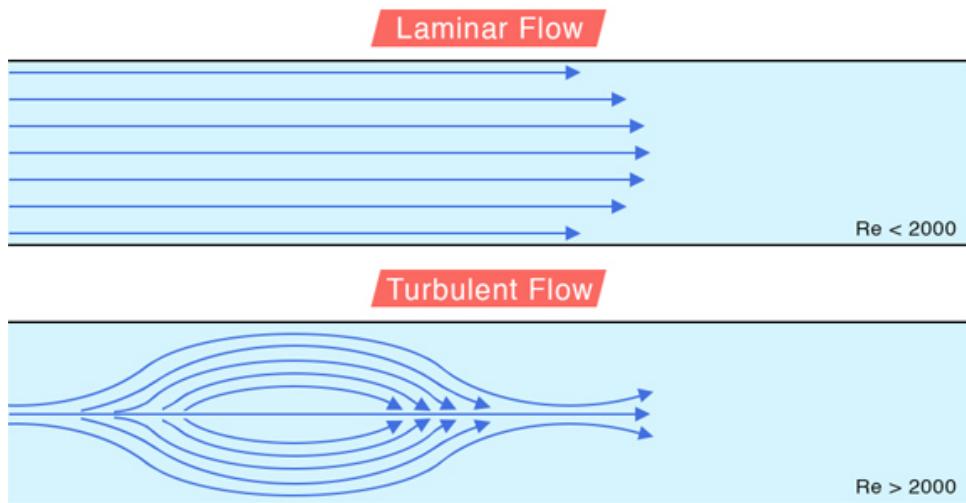
- ★ **Necessità di molte attrezzature aggiuntive:** oltre al reattore, sono necessari pompe, elementi di miscelazione, serbatoi di stoccaggio e raccolta, raccordi sicuri, manometri, valvole di sicurezza, dispositivi per prevenire il riflusso, ecc.
- ★ **Gestione di sospensioni e gas:** meno intuitiva rispetto al batch, con possibili problemi di intasamento dovuti alla formazione inattesa di solidi.
- ★ **Qualità del prodotto durante le operazioni non stazionarie:** all'inizio del processo la qualità del prodotto può variare.
- ★ **Lavorazione e purificazione:** spesso eseguite in modalità batch. Esistono moduli per la lavorazione e la purificazione, ma l'implementazione può essere complicata.

E' bene tenere in considerazione anche la possibilità di impiegare microreattori e tubi coibentati di piccolo diametro. Entrambi i metodi hanno una maggiore sicurezza generale rispetto al batch e permettono di condurre reazioni altrimenti impossibili o pericolose.

Scalabilità dei Processi a Flusso nei Reattori a Tubo Plug Flow (PFR) di Diametro Maggiore

Quando si scala un processo a flusso continuo utilizzando reattori a tubo plug flow (PFR) di diametro maggiore, è importante considerare due tipi di flusso:

- ★ **Laminare:** Non si verifica mescolamento perpendicolare all'asse del tubo o del recipiente, risultando relativamente inefficiente per il trasferimento di calore e di massa.
- ★ **Turbolento:** Comprende movimenti casuali che, con un mescolamento turbolento efficace, permettono un trasferimento di calore e di massa efficiente. Per ottenere un flusso turbolento in un tubo, il numero di Reynolds (Re) dovrebbe essere superiore a 3'500-4'000.



$$Re = du\rho/\mu$$

d = tube diameter (m)

u = mean velocity (m/s)

ρ = bulk density of fluid (kg/m^3)

μ = dynamic viscosity ($\text{N}\cdot\text{s}/\text{m}^2$)

L'equazione del numero di Reynolds può essere utilizzata per scalare un processo continuo nei PFR di diametro crescente. Ad esempio, per mantenere lo stesso Re con un diametro doppio, la velocità di flusso lineare (m/s) dovrebbe essere dimezzata. Tuttavia, il volume che passa attraverso il reattore per unità di tempo (m^3/s) raddoppierebbe grazie all'aumento del volume del reattore.

TABLE 8.1 Basic Considerations for Efficient Scale-Up

Consideration	Comments
SAFETY is mandatory	Failure modes and effects analysis (FMEA) will be conducted before a process is approved for pilot plant introduction. N ₂ atmosphere used to reduce risk of fires
Know how to control exothermic conditions	Dose-controlled additions are effective unless reaction is auto-catalytic Use exothermic additions to warm mixture to desired temperature
-40 to +120 °C generally preferred	Cryogenic temperatures can be achieved with Hastelloy reactors or continuous reactors; high-temperature processes can be conducted safely with continuous reactors
Develop processes with tolerances readily attainable on scale	Suggestions: ±5% for solvents, ±2% for starting materials and reagents, ±2 °C for temperature ranges, or specify as required
Develop process conditions where all streams are mobile (non-viscous)	Physical aids, e.g., a long spatula, cannot be used to mobilize viscous streams in a stationary reactor with the manway closed
Minimize solvent charges	Excessive solvent charges can extend processing, decrease productivity, and increase cost of materials and waste disposal
Add liquids when possible over slurries or solids	Slurries may be suspended by agitation to ensure more even delivery to the reactor. With slurries charging all solids can be difficult if the solids are not readily suspended in the liquid. Devices are available for charging solids without exposing reactor contents to ambient air
Know stability of process streams	Extended operations on scale may lead to thermal decomposition
Use addition times of at least 20 minutes	Simulate addition times in the laboratory for best scale-up
Optimize V_{\min} and V_{\max}	Optimize productivity
Know solubilities of compounds	A difference of 20 °C can change the solubility of solids and liquids, or create emulsions. Small changes in pH can affect the partitioning of compounds during workup
Develop simple procedures	Repetitive steps, e.g., multiple extractions or treatments to absorb impurities and frequent pH adjustments, can extend processing and promote errors
Minimize number of IPCs needed	Optimize productivity
Consider physiochemical properties of reaction components	Operate under pressure or under reduced pressure as necessary Anticipate fate of volatile reagents and byproducts
Develop efficient workups and direct isolation if possible	Transferring process streams risks physical losses and contamination

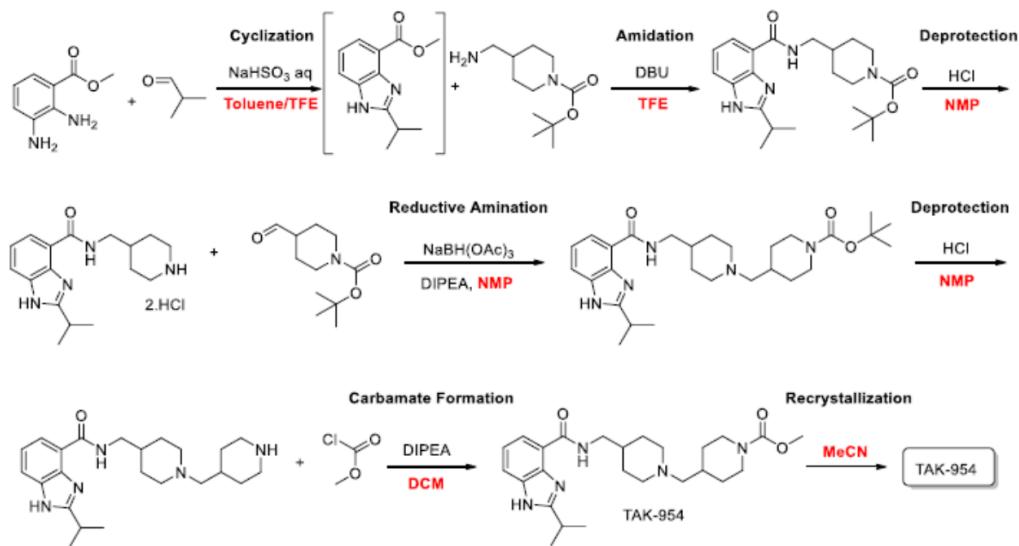
4 La sicurezza nello scale-up

5 Impatto ambientale

6 Selezione dei reagenti

7 Selezione del solvente

7.1 Solventi



5 Separate Organic Solvents Used

Figura 16: Sintesi utilizzando diversi solventi. **NOTA** ben 5 diversi tipi di solventi vengono impiegati

La reazione di ciclizzazione avviene grazie ad una soluzione acquosa di solfito. Il passaggio successivo è un'amidazione utilizzando DBU (diazabacicloundecene), una base forte (se protonata, forma due forme di risonanza stabili) Successivamente, avviene la rimozione del BOC con HCl in NMP (N-metilpirrolidinone), ottenendo così un'ammina che subisce una amminazione riduttiva con $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$. Dopodiché, deproteggiamo nuovamente per formare il carbamato e infine ricristallizziamo per ottenere il prodotto finito. Sono utilizzati vari solventi per questa sintesi, ma può essere condotta anche totalmente in acqua.

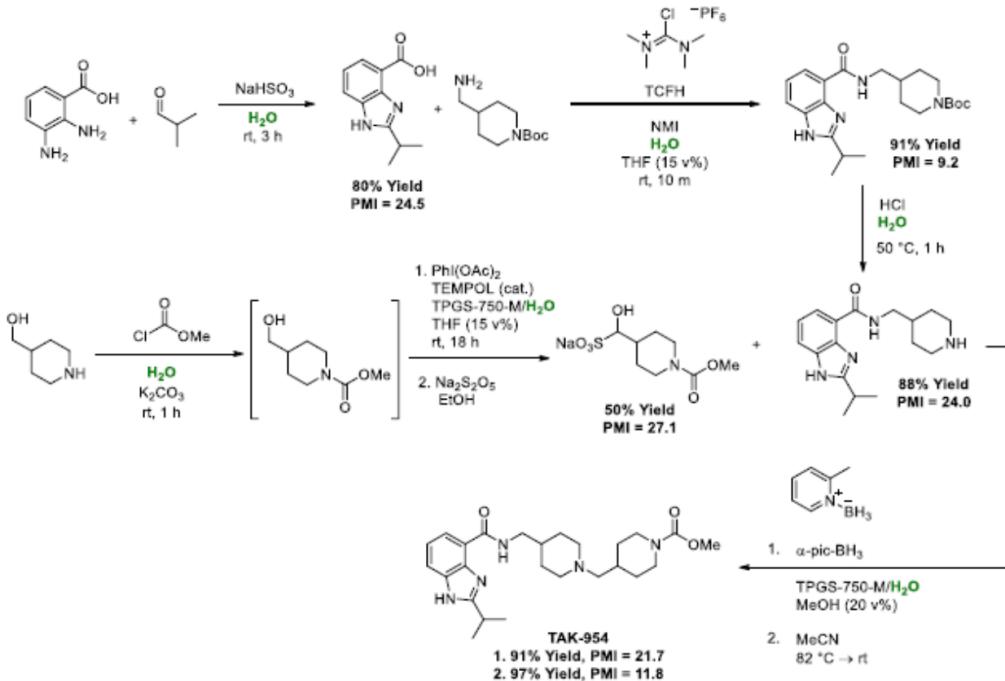


Figura 17: Nuova sintesi che impiega esclusivamente acqua come solvente

Per condurla in acqua, la sintesi subisce delle modifiche: il reagente iniziale reagisce con $NaHSO_3$ in condizioni acide per favorire il prodotto, e invece dell'estere come reagente viene utilizzato l'acido carbossilico, che migliora la miscelazione dei prodotti con l'acqua. Questo porta a una modifica nel secondo passaggio, poiché abbiamo bisogno di un reattivo di accoppiamento (NMI, N-metilimidazolo) che forma un carbonile attivato. L'NMI attacca prima l'ammina che l'acqua, quindi non si verifica l'idrolisi. Si rimuove la protezione del BOC con HCl e acqua, quindi si ossida l'alcol con TEMPOL e una piccola quantità di THF per permettere l'agitazione. Si ottiene così l'addotto di solfito. Procediamo con l'amminazione riduttiva tra il prodotto precedente e quello ottenuto all'inizio tramite borano, un agente riducente. La resa in acqua è migliore rispetto a quella ottenuta in solventi organici, con migliori PMI e utilizzando anche meno acqua, paradossalmente. Se si lavora con gruppi polari, è conveniente utilizzare l'acqua poiché questi gruppi sono facilmente miscibili in essa. Inoltre, è possibile sfruttare il pH dell'acqua per modificare la solubilità dei composti e far precipitare il prodotto desiderato.

7.1.1 Reazioni senza solvente

Le reazioni senza solventi sono una soluzione semplice ai problemi legati ai solventi. Sebbene alcune sostanze chimiche su larga scala possano essere prodotte senza l'uso di solventi, per reazioni più complesse diventa spesso necessario utilizzarli. I solventi sono cruciali nelle reazioni esotermiche, poiché agiscono da dissipatori di calore. Anche lo spegnimento dei reagenti in eccesso può essere difficile senza l'uso di un solvente adatto. Il miscelamento efficace senza l'ausilio di solventi può essere complicato, specialmente con l'uso di reagenti solidi. Nonostante ciò, spesso i solventi sono ancora necessari per l'estrazione, la separazione e la purificazione dei prodotti. I processi senza solventi possono essere altamente efficaci, specialmente nel velocizzare le reazioni altrimenti lente e sono quindi una valida alternativa da tenere in considerazione.

7.1.2 Recupero del solvente

Il recupero dei solventi può influenzare positivamente l'impatto ambientale e, di conseguenza, le prestazioni complessive di un processo industriale. Tuttavia, quando il recupero dei solventi non è economicamente vantaggioso, esistono altre opzioni da considerare. Ad esempio, i solventi possono essere riutilizzati in altri processi industriali o possono essere inceneriti per il recupero di calore. Solitamente, i solventi volatili richiedono meno energia per essere recuperati, ma possono comportare perdite ambientali e vapori difficili da condensare. Per esempio, il dclorometano spesso non può essere recuperato oltre il 50-60% a causa

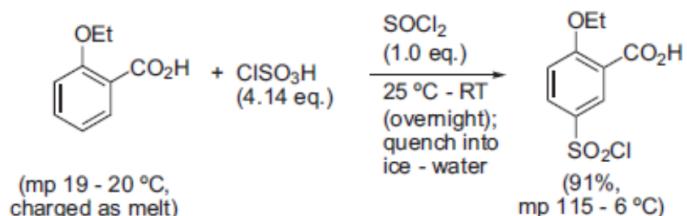


Figura 18: Clorosolfonazione senza solvente utilizzata in larga scala

delle perdite durante l'uso e il recupero. Il suo incenerimento richiede un inceneritore resistente agli acidi e un efficiente scrubber acido per trattenere l'HCl. Al contrario, i solventi non volatili, come quelli polari aprotici come DMF, DMSO e DMAc, sono difficili da recuperare a causa del loro elevato consumo energetico. Le miscele di solventi sono più complesse da trattare rispetto ai singoli solventi e richiedono attrezzature dedicate e un controllo più preciso. Le miscele azeotropiche possono rappresentare una soluzione conveniente per il riciclo dei solventi, poiché possono essere trattate come singoli componenti. Inoltre, i solventi che formano azeotropi con l'acqua sono preferiti in quanto possono essere essiccati più facilmente. In generale, si tiene conto l'ECO-I 99 di un solvente e di conseguenza se esso risulta basso è più conveniente bruciarlo, se questo parametro risulta invece alto è più conveniente riciclarlo.

8 Workup, purificazione e impurità

8.1 Work up

Il workup, essenziale nel processo di una reazione chimica, avviene dopo la sua conclusione. Comprende diversi passaggi: il primo è il quench, che spegne la reazione inibendo i reattivi. Segue la rimozione delle impurità e dei co-prodotti, culminando nell'ottenimento del prodotto finale in una forma adatta per la cristallizzazione dei cristalli puri. È cruciale studiare il workup in modo da ridurre al minimo gli step e l'uso di recipienti, ottimizzando le separazioni per ridurre i costi (che costituiscono la maggior parte dei costi di una reazione). La stabilità del prodotto è una considerazione primaria: in impianto, le operazioni richiedono tempi prolungati, esponendo il prodotto al workup per periodi più lunghi. Pertanto, è importante considerare la stabilità del prodotto al pH, alla temperatura e tenere a mente la solubilità dei reagenti, dei prodotti e dei sali. Sfruttare al massimo le separazioni di fase e rimuovere eventuali solidi che possono formarsi, poiché rappresentano una delle principali fonti di problemi. Quando il prodotto o il sottoprodotto vengono isolati tramite filtrazione come solidi, è importante sviluppare le condizioni per la cristallizzazione al fine di controllare le caratteristiche fisiche e chimiche dei solidi. Questo perché i precipitati possono filtrare lentamente, rallentando i tempi di permanenza in impianto del prodotto. In ambito industriale, si evitano le estrazioni liquido-liquido, preferendo la cristallizzazione o la precipitazione del prodotto dalla miscela di reazione per ragioni di produttività. La precipitazione è favorita dall'uso di non solventi, sebbene sia una pratica sconsigliata ma talvolta necessaria. Per l'anidrificazione del prodotto, si ricorre agli azeotropi solvente-acqua, mentre reagenti e co-prodotti volatili possono essere rimossi senza attuare un workup attivo.

8.2 Quenching

L'obiettivo del quenching è quello di neutralizzare i componenti reattivi della reazione, siano essi intermedi, reagenti non reagenti o coprodotti. È una operazione importante e può configurarsi come parte più pericolosa della reazione. Esistono due tipi di quenching: diretto o inverso. Questi due metodi sono entrambi validi e devono essere considerati entrambi, tenendo a mente che il direct richiede un solo contenitore mentre il reverse almeno due.

Direct Quench

Consiste nell'inserire all'interno del reattore la miscela di quench per disattivare i reagenti. Queste miscele vanno aggiunti in largo eccesso per assicurarsi che la reazione sia spenta completamente ed è importante sapere se il prodotto una volta spento produce un sottoprodotto pericoloso ed è sempre importante considerare ciò che si forma durante il workup. Il coprodotto più comune che si forma durante la fase di quenching è H_2 , che essendo esplosivo è un gas pericoloso e va quindi maneggiato con cautela. Ogni reazione ha la sua soluzione di quench preferita, ad esempio per le reazioni di riduzione si può usare acqua o metanolo (se ci troviamo a basse T dove l'acqua non può essere impiegata) oppure gli organolitii possono essere spenti con acetone, alcoli o acidi carbossilici. Se siamo invece in presenza di sali di alluminio è possibile usare i sali di rochelle per renderli solubili in acqua. In molti casi, il coprodotto della reazione si può rimuovere per filtrazione, rendendo più semplice il processo di quenching.

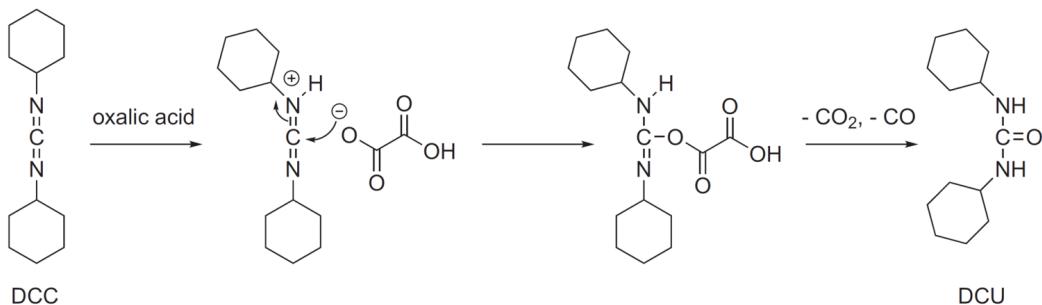


Figura 19: Utilizzo di acido ossalico solido per neutralizzare l'eccesso di dicicloesilcarbodiimmide (DCC). Dopo che i sottoprodoti come l'urea dicicloesilica (DCU) sono rimossi, il prodotto può essere cristallizzato e isolato

Per reagenti molto reattivi si deve procedere a step in modo tale da evitare reazioni eccessivamente violente, ad esempio LiAlH_4 va spento prima con acetone poi acqua (se si deve usare solo acqua, farlo molto lentamente e agitando in maniera vigorosa per disperdere la soluzione di quench. per reazioni molto pericolose (spegnimento borano) la si equipara ad una reazione e la si considera in toto, con i suoi sottoprodoti.

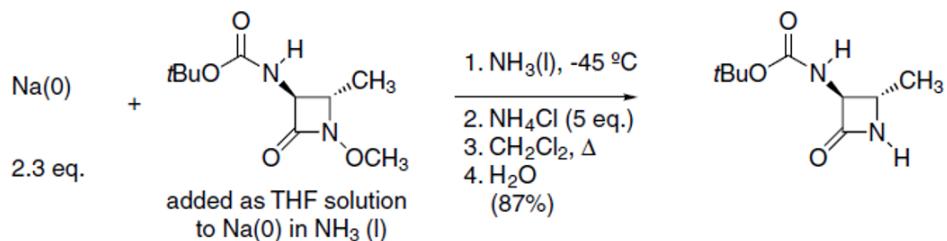


Figura 20: L'utilizzo diretto di acqua comporta una reazione altamente esotermica di conseguenza è meglio è meglio utilizzare ammoniaca ammonio cloruro e successivamente acqua per spegnere le riduzioni con metalli in ammoniaca

Reverse quench

aggiungere la reazione alla soluzione di quench. spesso questo tipo di quench permette di avere meno sottoprodoti (o nessun sottoprodotto) rispetto ai quench diretti. è bene notare che spesso il reverse quench non è sempre possibile. Consiste nell'inserire la soluzione prodotto ad un reattore contenente la soluzione quench. Spesso questo tipo di quench permette di avere meno coprodotti e sottoprodoti rispetto al direct quench ma non è una tecnica non sempre utilizzabile o conveniente, ad esempio se la miscela di quench è volatile bisogna avere un sistema per contenerne i fumi.

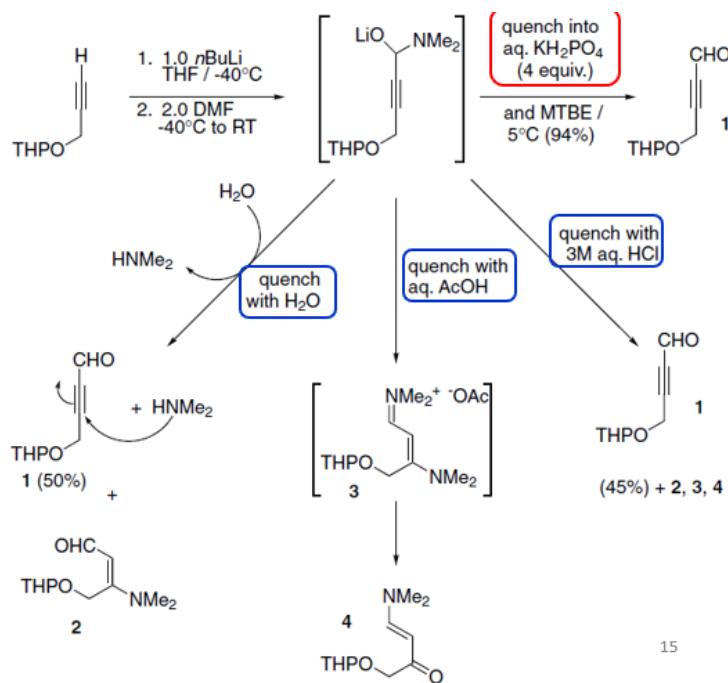


Figura 21: L'utilizzo di un tecnica reverse quench permette l'ottenimento di un prodotto puro senza coprodotti e sottoprodoti a differenza di quanto osservato con l'inserimento di soluzioni di quench di acqua, acido acetico e acido cloridrico

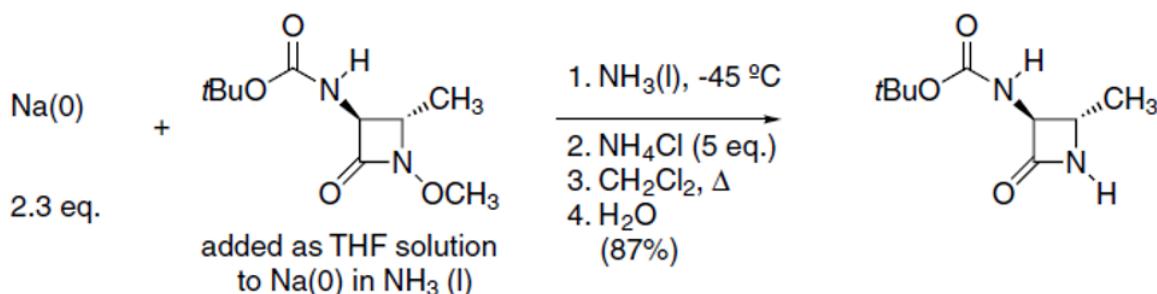


Figura 22: L'utilizzo di un reverse quench in questo caso risulta impratico in quanto richiede una dotazione in grado di contenere i fumi di ammoniaca durante il trasferimento da un contenitore all'altro

8.3 Control

le impurezze devono essere controllate soprattutto in ambito farmaceutico. si considerano le impurezze che si possono trovare. bisogna controllare le reazioni non selettive (chemo regio e stereo) e reazioni parassite la stabilità generale quindi al calore, umidità, all'ossigeno, viscosità, stabilità cristallina il numero ed efficienza dei punti di purificazione robustezza della sintesi (resistenza a cambiamenti di solventi)

8.4 Stabilità degli intermedi e dei prodotti in fase finale

tenere in considerazione la stabilità chimica e fisica degli intermedi. per la formulazione bisogna controllare le proprietà del cristallo (polimorfo, dimensioni,, igroscopia, forma) composti cristallini sono più stabili di composti più stabili dei composti amorfi. proprietà importanti per i solidi sono fotostabili, termostabili, poco igroscopiche, punto di fusione (se inferiore a 60°C è un problema perchè durante la compressione della pasticca (es) le temperature si alzano). le forme dei sali di molecole organiche sono considerate proprietà intellettuale e quindi sono brevettabili.

8.4.1 Impurezze

dal punto di vista della sintesi si fa una valutazione del rischio, gli esperti della sintesi analizzano tutti gli step di sintesi del principio attivo per capire se c'è una possibilità di presenza di agenti tossici di vario tipo che possono essere generati. good practices dice che dobbiamo evitare di usare agenti tossici durante la sintesi ma questo spesso non è fattibile quindi in genere si usano composti tossici all'inizio della sintesi così da cercare di eliminarli durante la purificazione e tutti i passaggi successivi. le impurezze devono essere analizzate come rischi. il problema dell'analisi su queste quantità è l'accuratezza dell'analisi dato che parliamo di ppm.

8.4.2 Control

purification point. se non esatto purificazioni nelle sintesi multistadio rischio di avere un sacco di impurezze. bisogna avere dei purification points ovvero punti in cui tolgo le impurezze. un'altra strategia che viene spesso usata è quella di bloccare l'ultimo stadio della sintesi ovvero controllare il penultimate ovvero l'immediato precursore del prodotto finale: si cerca di controllare al massimo la qualità del penultimate così da vere certezze sulla qualità del prodotto finale.

quality by design invece di fare quality by testing (fai il prodotto e controlli se ci sono le impurezze) si fa il quality by design cioè ragionare a monte qual è il punto in cui si formano le impurezze drug master file che si manda alle autorità dove c'è scritto parametri e risultati insieme ai registered starting materials ovvero i composti iniziali di sintesi. il processo deve poi essere validato

8.4.3 design of experiment

si usa per vedere la relazione tra cambiare le variabili e l'output ottenuto.