
Metodologie sintetiche ed analitiche
in chimica farmaceutica

Tecniche di sintesi
in laboratorio chimico

FLOW CHEMISTRY

Anno accademico 2025/2026

Continuous Flow Chemistry

Comprende una serie di metodiche per effettuare una sintesi chimica in un flusso continuo

Reazioni in flow chemistry vengono generalmente condotte in fase liquida all'interno di un sistema di tubi con un diametro molto piccolo

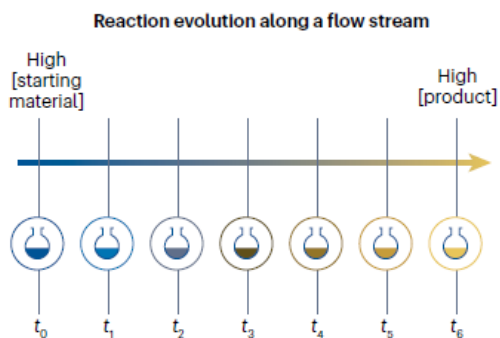
In alcuni casi da accesso a condizioni di reazione o a prodotti non ottenibili con standard batch chemistry

Flow chemistry permette di controllare e ottimizzare parametri quali il tempo di reazione, temperatura e scala di reazione

Una reazione in flusso è soggetta ad una evoluzione di tipo spazio-temporale

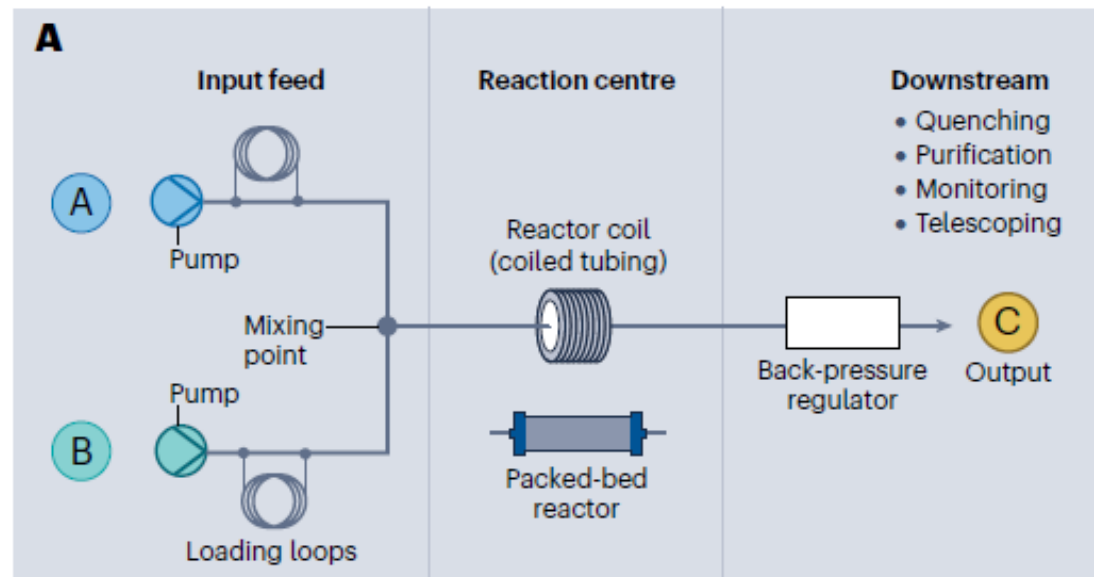
La scala di reazione è proporzionale al tempo dell'intero processo vs capacità del reattore (batch chemistry)

B



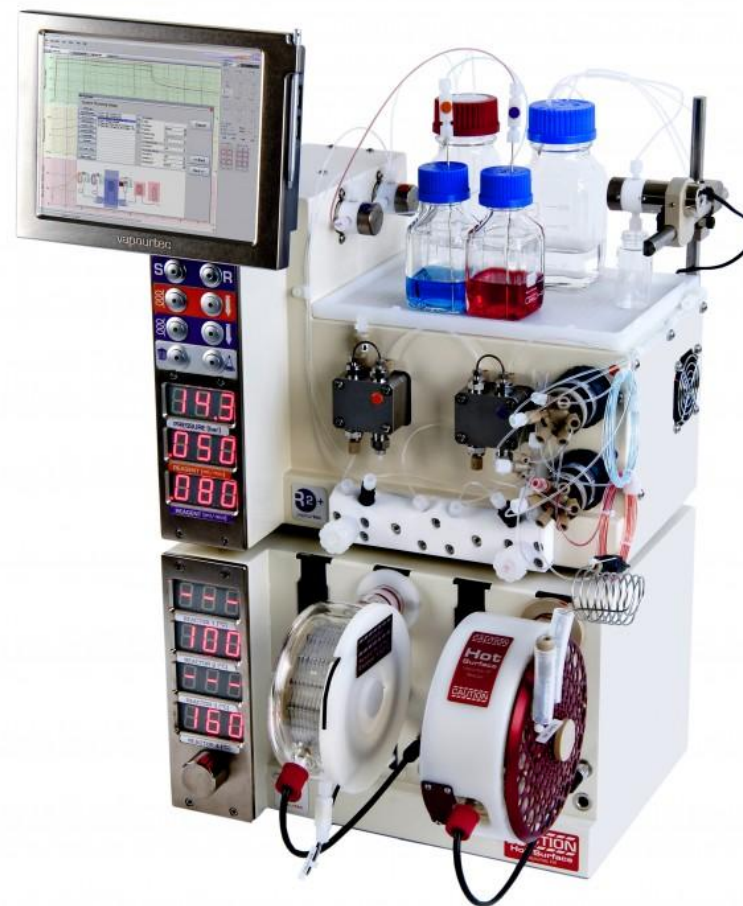
Set up tipico di un processo in flusso

Pompe, miscelatori, tubi (reattori), sensori di temperatura, valvole di controllo, regolatori di pressione, celle per analisi in flusso, sistemi di analisi in- o at-line



[1] Raby-Buck, S.E. et al. *Nat Rev Methods Primers*, **2025**, 5, 44

Continuous Flow Chemistry



Continuous Flow Chemistry

Vantaggi

Migliore rapporto area superficiale – volume vs batch chemistry

Maggiore controllo della temperatura di reazione dovuto a più efficiente trasferimento di calore

Ridotto utilizzo di energia e produzione di rifiuti

Svantaggi

Occlusione dei tubi di reazione (precipitazione dei reagenti/prodotti all'interno dei tubi, deposizione e accumulo di solidi sulle pareti dei capillari, corrosione delle pareti interne dei capillari)

Il costo delle apparecchiature è alto (specialmente le pompe di iniezione)

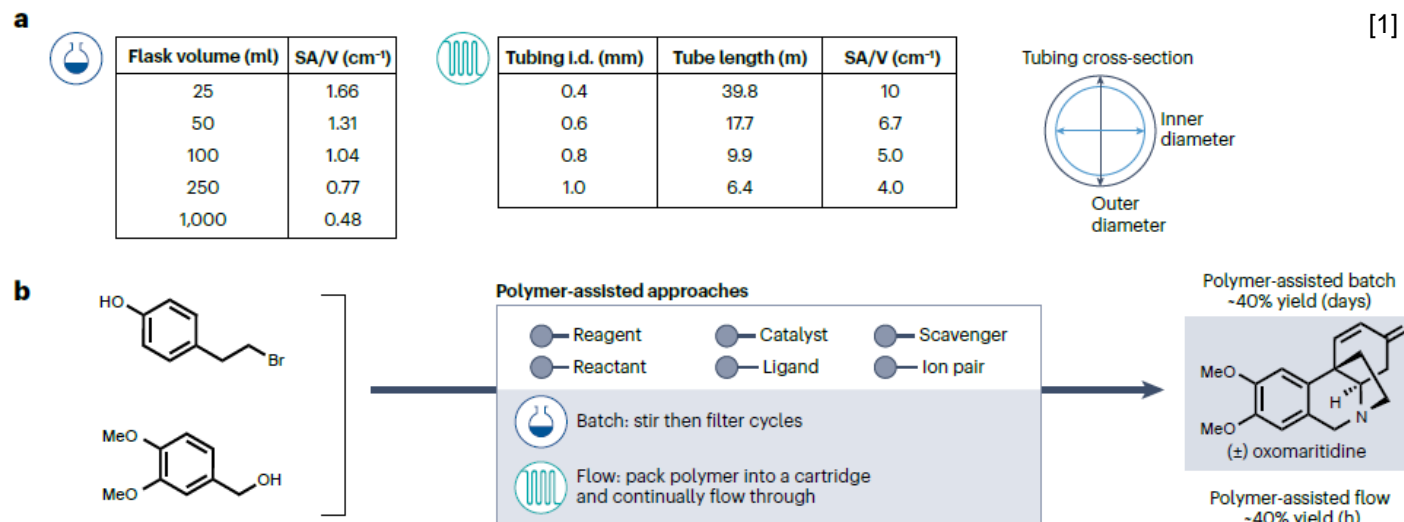


Fig. 1 | Comparisons between batch and flow chemistry. a, The surface-area-to-volume ratio (SA/V) of tubular reactors are an order of magnitude greater than for a batch reaction vessel. b, An early demonstration of the potential of

flow chemistry for molecular synthesis applied a series of polymer-supported reagents, hosted in cartridges, to the synthesis of (±) oxomaritidine⁸. I.d., inner diameter.

Esempio sintesi (±) oxomaritidine [2]

Batch: uno dei due reagenti immobilizzato su resina polimerica l'altro in soluzione, il prodotto viene isolato per filtrazione
Più step di reazione, tempo richiesto giorni

vs

Flow: le sfere di materiale polimerico vengono caricate in una cartuccia attraverso la quale viene fatta fluire la soluzione contenente uno dei reagenti
Le sfere si comportano come un filtro permettendo di ottenere il prodotto di reazione in un unico processo in flusso e nel giro di ore (vs giorni batch)

Continuous Flow Chemistry

Tubi

La natura del materiale dipende dalla pressione richiesta dal sistema

Per sintesi (ricerca) si usano tubi in politetrafluoroetilene (PTFE) o perfluoroalcooli alcano (\varnothing 0.8 mm)

PTFE permette il monitoraggio del contenuto del circuito (trasparenti, importante in caso di blocco)

Per alte pressioni di utilizzo, es reazioni di idrogenazione a alte pressioni, si usano tubi in acciaio inossidabile



Pompe

Per applicazioni di ricerca si usano pompe per HPLC, siringhe o pompe peristaltiche

La scelta dipende da: pressioni di utilizzo, tipi di soluzioni da iniettare, compatibilità di solventi e reagenti con la pompa

L'andamento di una reazione può essere monitorato in real time incorporando nel sistema delle celle per analisi IR, Raman, UV-vis o NMR (in-line analysis)

Cartucce pre-impaccate

Colonna riempita con materiale solido (catalizzatore, reagente, scavenger per purificazione)

Si opera a pressioni > 1 atm (si forza una soluzione a passare attraverso un solido compattato) maggiore è il grado di impaccamento maggiore sarà P



Telescoping e processi downstream

Si possono combinare più reazioni chimiche in sequenza nel corso di un processo in flusso

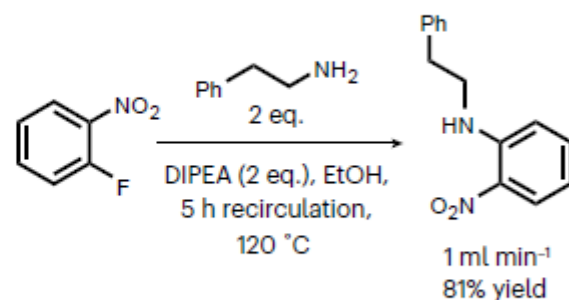
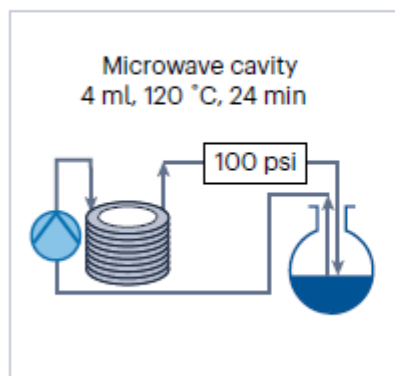
I processi downstream integrano le operazioni di workup e purificazione nel sistema in flusso

Continuous Flow Chemistry

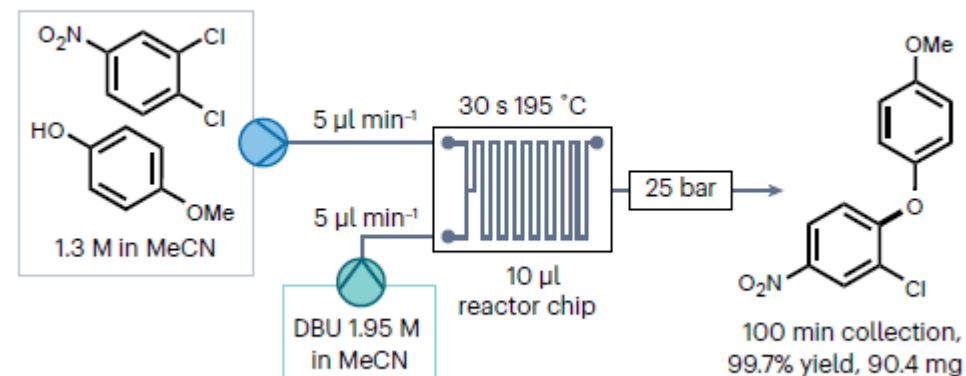
Sostituzioni nucleofile aromatiche

Le sostituzioni nucleofile aromatiche in flusso presentano diversi vantaggi rispetto al tradizionale processo batch: migliori velocità di reazione, controllo preciso delle condizioni di reazione, scalabilità, maggiore sicurezza e migliori rese

a Microwave S_NAr in flow



b S_NAr in flow using a microfluidic chip

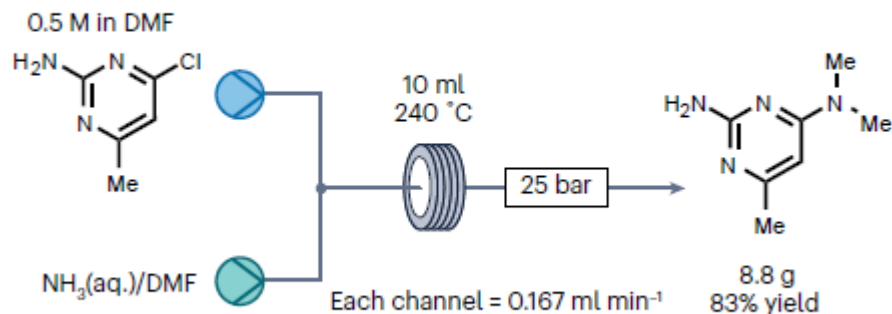


Wilson and co-workers at Boehringer Ingelheim vs batch approach (100°C per 18 h, resa 20%)

Wiles and Watts, sintesi di diarileteri via S_NAr in flusso
Reagenti iniettati con siringa (195°C, 100 min, resa 99.7%)

Continuous Flow Chemistry

c Flow generation of HNMe_2 and use as nucleophile in $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$

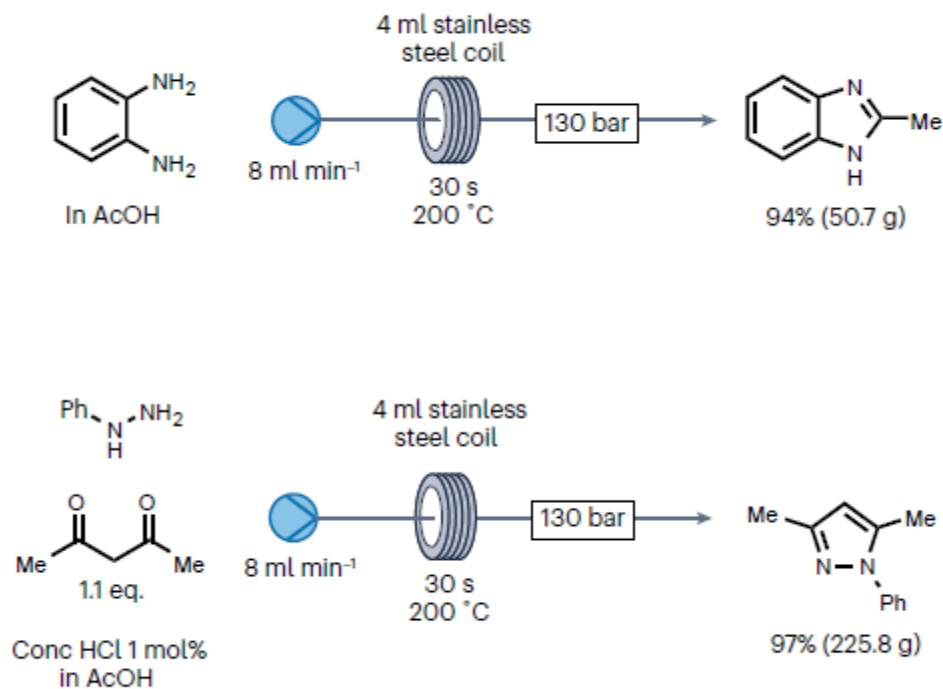


Procedura a due step: la formazione della dimetilammina e la successiva sostituzione nucleofila avvengono in due reattori diversi

Passaggio chiave: formazione in situ di dimetilammina attraverso la decomposizione termica di DMF (240°C 40 min) Tubi in acciaio inossidabile

Miscelazione con soluzione dell'elettrofilo e passaggio nel tubo di reazione (perfluoroalkoxy alkane) 30°C 20 min

d Heterocycle synthesis



Connessione reattore flow con MW (possibilità di scaldare oltre il b.p. del solvente e sotto pressione, riduzione tempi di reazione)

Set up: pompa a singolo pistone, serpentina in acciaio inossidabile, sensore per regolazione pressione

Continuous Flow Chemistry

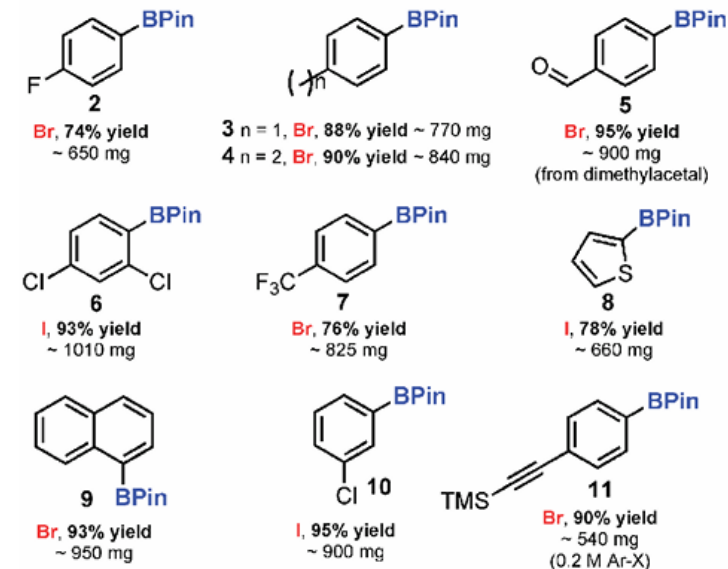
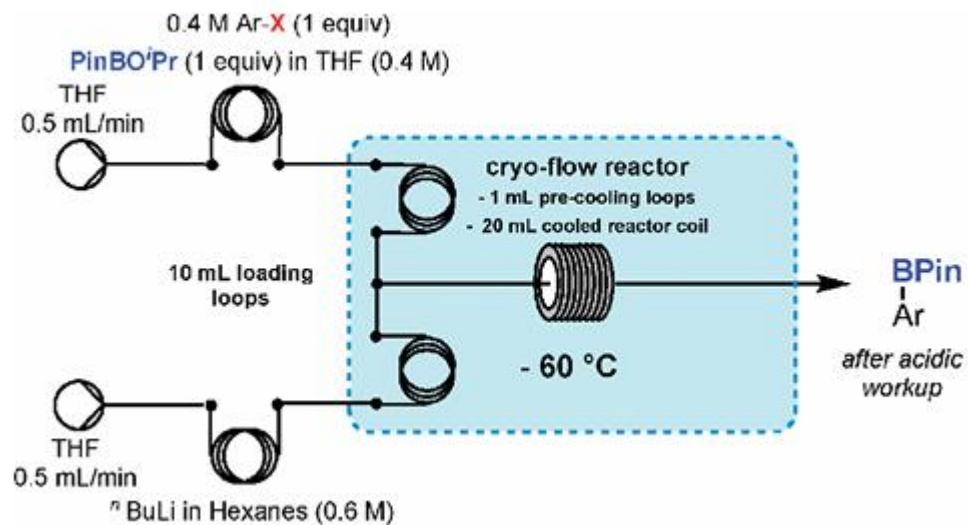
Utilizzo di reagenti organometallici

Set up

Cryogenic cooling system
con precooling loops e
cooled-coil reactor

2 pompe a pistone

2 loop di caricamento



Tecnica molto utile per manipolare, sintetizzare e utilizzare reagenti organometallici (controllo temperatura e scambio di calore)

Scambio litio-alogeno usando n-butililitio e un boro derivato (E^+) per ottenere esteri boronici

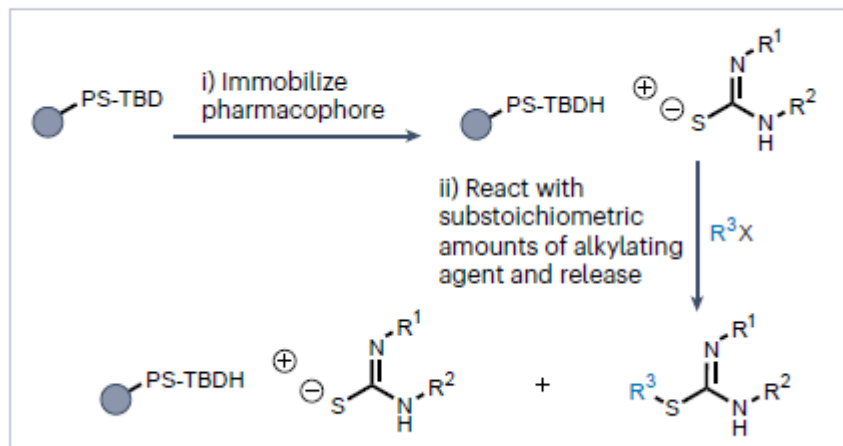
Tipiche condizioni di reazione: -78°C , in flusso -60°C

Alcuni esempi di reazioni condotte a 0°C o anche a r.T.: riduzione della carbon footprint evitando l'uso di consumabili criogenici

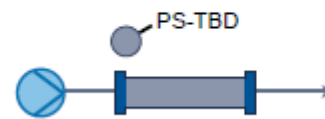
Continuous Flow Chemistry

Polymeric and solid-supported material

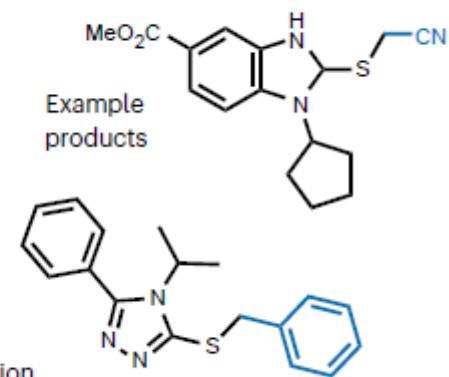
g Alkylation of thioureas and thiols using an automated catch, react, release protocol (GSK)



Input
i) Pharmacophore
ii) Alkylating agent



Capabilities extended by incorporating automation, computer control, auto-injection and fraction collection



Impiego di cartucce pre-impaccate con catalizzatore solido (le cartucce possono essere caricate con materiale in grado di ancorare un reagente, sequestrare sottoprodotti o impurezze, catalizzatori, ligandi coordinanti metalli, e resine di materiale polimerico) APPROCCIO CATCH-AND-RELEASE

Protocollo catch-and-release (GSK): alchilazione di tiouree o farmacofori a struttura tiolica

I) Immobilizzazione substrato su materiale polimerico (funzionalizzato con triazabicyclodecene) all'interno della colonna

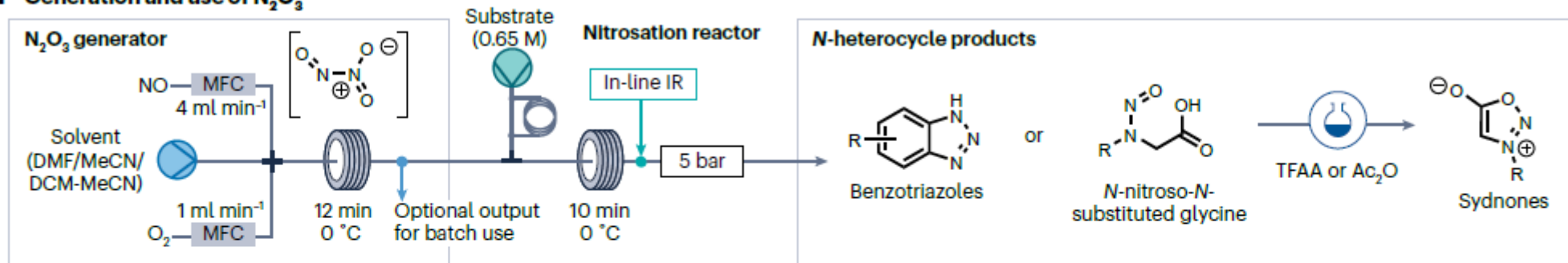
II) Iniezione quantità substechiometrica di agente alchilante: reazione e rilascio del prodotto

(11 diversi agenti alchilanti 11 prodotti di reazione in buone rese e grado di purezza)

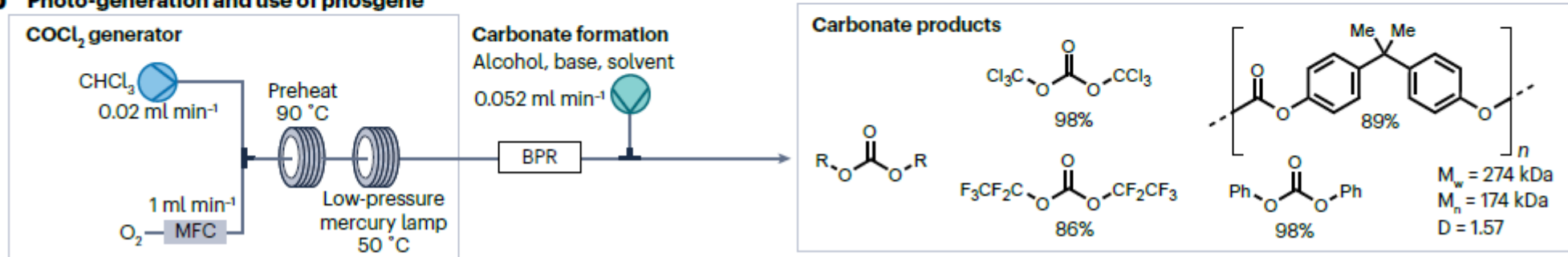
Continuous Flow Chemistry

Impiego della flow chemistry nell'utilizzo di reagenti pericolosi

a Generation and use of N_2O_3



b Photo-generation and use of phosgene



Diazoto triossido (N_2O_3) è un utilissimo agente nitrosante (eccellente atom economy, cons: protocolli produzione non riproducibili, instabile)

Produzione on-demand di soluzioni anidre di N_2O_3

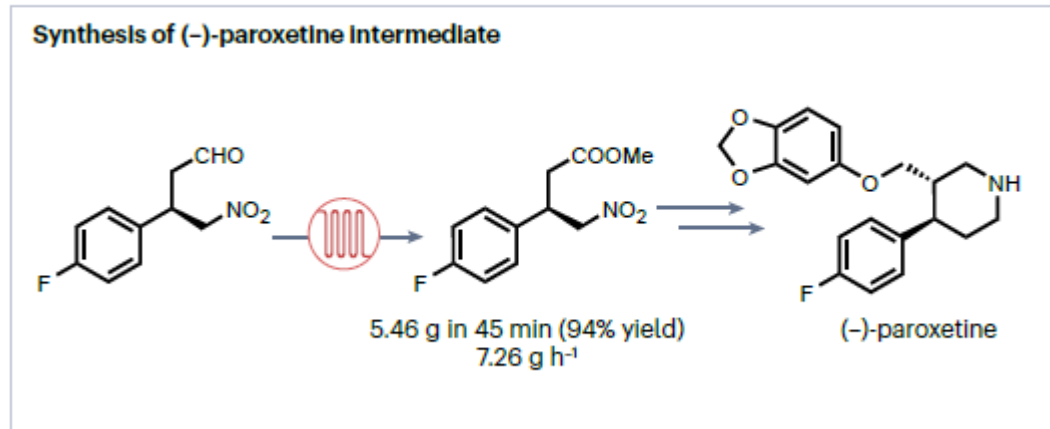
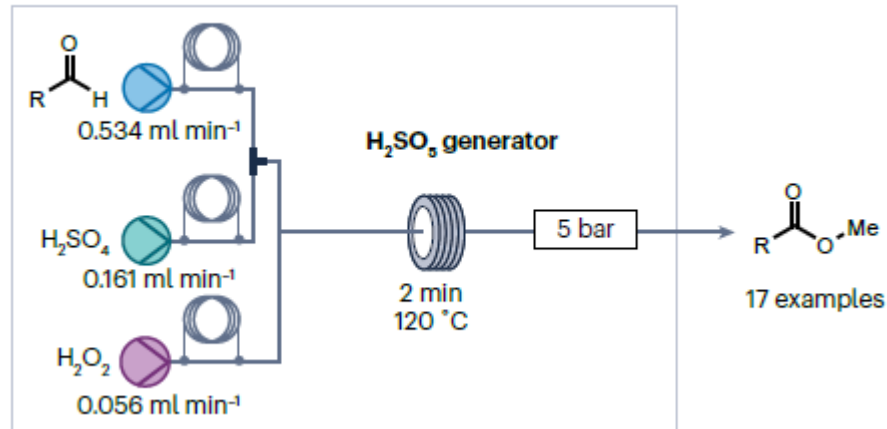
30 esempi di reazioni di nitrosazione per la sintesi di benzotriazoli e sidnioni in ottime rese

Produzione on-demand di fosgene da cloroformio e acqua

Continuous Flow Chemistry

Impiego della flow chemistry nell'utilizzo di reagenti pericolosi

C Generation of persulfuric acid in flow and its application to paroxetine synthesis



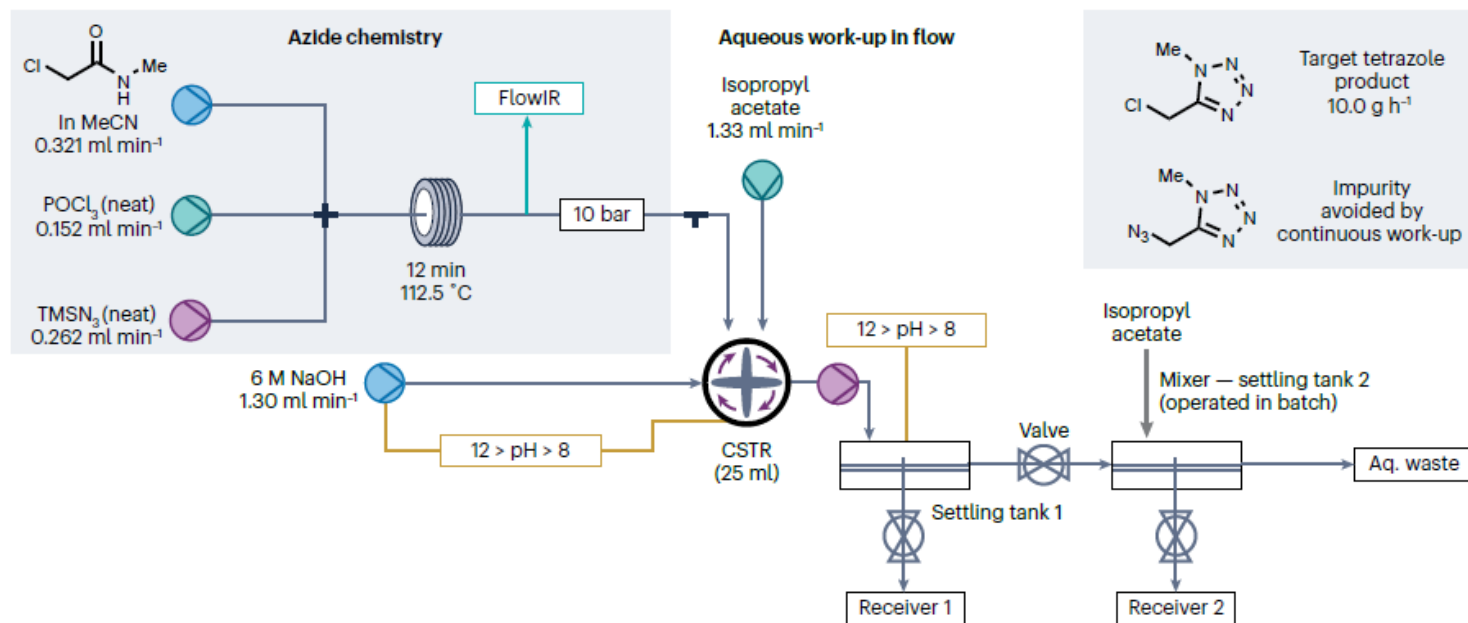
Acido Persolfurico H_2SO_5 ossidante molto usato a livello industriale ma è soggetto a decomposizione esplosiva

Flow chemistry è molto indicata nell'utilizzo di reagenti pericolosi: volumi di reazione piccoli = piccole quantità di reagenti pericolosi utilizzati

Continuous Flow Chemistry

Applicazioni industriali

a Tetrazole formation and work-up in flow to avoid azido tetrazole impurity



Protocollo sviluppato alla Roche

88% di resa, produttività: 10 g/h

Formazione di 1,5-tetrazoli via azide-cicloaddition

Importante evitare la formazione di HN₃ (acido idrazoico, altamente tossico ed esplosivo, volatile si accumula nello spazio di testa)

Approccio flow evita l'accumulo di HN₃ in quanto viene eliminato lo spazio di testa

Approccio flow più sicuro vs batch in quanto si lavora con volumi ridotti di reagente pericoloso

L'uso di metodi estrattivi e di quenching in flusso permette di separare immediatamente i prodotti di reazione dai reagenti pericolosi e di eliminare eventuali sottoprodotti

Controllo preciso della temperatura minimizza gli spike di temperatura che generano situazioni pericolose in reazioni condotte in batch