

Primjena cijevnih mezo- i mikroreaktora u organskoj sintezi i fotokemiji – *Go With the Flow!*

K. Pavlović, A. Ratković, M. Gojun, A. Šalić, B. Zelić i I. Škorić*

Ovo djelo je dano na korištenje pod
Creative Commons Attribution 4.0
International License



Sveučilište u Zagrebu Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije
Marulićev trg 19, 10 000 Zagreb

Sažetak

U organskoj kemiji sve se više pažnje posvećuje sintezi u mikro- i mezo- protočnim sustavima (engl. *flow chemistry*), koja ima brojne prednosti nad *šaržnom* sintezom. Glavne prednosti provedbe organske sinteze u takvim protočnim reaktorima su veća učinkovitost, ekološka prihvatljivost i sigurnost. Unatoč tome sinteza u protočnim sustavima ne može se primjenjivati kao univerzalni pristup za sve probleme koji mogu zateći organske sintetske kemičare te prije provedbe odabranih reakcija treba razmotriti isplativost s obzirom na *šaržnu* sintezu. Sigurnosti i ekološkoj prihvatljivosti sinteza u protočnim reaktorima značajno doprinosi upotreba malog volumena kemikalija i otapala budući da se reakcije provode u mikro- ili mezo- reaktorima napravljenima u pravilu od inertnih materijala. Zbog brojnih prednosti, organske reakcije u protočnim sustavima predmet su kontinuiranog istraživanja, pri čemu se uvjeti provedbe reakcija optimiraju u svrhu povećanja učinkovitosti i sigurnosti procesa te njegova uvećanja.

Ključne riječi

Fotokemija, mikroreaktori, organska sinteza, primjena protočnih reaktora, protočni sustavi

1. Uvod

Organski kemičari značajno doprinose održivom razvoju, no često se susreću s raznim izazovima, pa je napredak organske sinteze ometan komplikacijama sintetskog puta i nedostatnom laboratorijskom opremom. Posljednjih desetljeća integriraju se nove tehnologije u laboratorijima organske kemije s ciljem ubrzanja reakcija, poboljšanja selektivnosti i čistoće, iskorištavanja alternativnih izvora energije, povećanja sigurnosti i istraživanja novih procesnih mogućnosti.¹ Procesi koji su se do sada provodili u klasičnim *šaržnim* (engl. *batch*) reaktorima nanovo se testiraju u različitim laboratorijskim cijevnim reaktorima čiji su promjeri u rasponu od 10^2 do 10^3 μm . Takvi reaktori nazivaju se mezo- ili mikroreaktorima, ovisno o ukupnom volumenu i promjeru. Provedba kemijskih reakcija u tim sustavima (engl. *flow chemistry*) donosi brojna poboljšanja, kao što su učinkovito i brzo miješanje čak i nemješljivih faza, učinkovit prijenos topline, precizna kontrola vremena zadržavanja, sigurnost u provedbi procesa te potencijalno jednostavno uvećanje procesa koje se temelji na uvećanju broja jedinica, a ne dimenzija samog reaktora.^{2–4} Osim toga, pravilnom kombinacijom reakcijskih uvjeta moguće je smanjiti vrijeme potrebno za provedbu reakcije te utjecaj kemijskih procesa koji se odvijaju u tim sustavima na okoliš.⁵



Slika 1 – Glavne prednosti provedbe organske sinteze u protočnim mezo- i mikrosustavima. Preuzeto iz ref.,¹ autorsko pravo (2018.), uz dopuštenje izdavača Wiley.

Fig. 1 – Main assets of continuous flow organic synthesis in meso- and micro-systems for preparative applications. Reproduced from ref.,¹ Copyright (2018), with permission from Wiley.

2. Protočni sustav je rješenje za sve?

Provođenjem reakcija organske fotokemijske sinteze u cijevnim mezo- i milireaktorima povećava se učinkovitost procesa i selektivnost kao posljedica smanjenja reakcijskog

vremena. Smanjenjem reakcijskog vremena minimizira se nastanak sporednih produkata te se povećava produktivnost procesa. Osim toga, optimiranje uvjeta provedbe procesa, koji se u pravilu teško kontroliraju pri njihovoj provedbi u *šaržnim* sustavima, olakšano je u cijevnim mezo- i milireaktorima. S obzirom na to da se reakcije provode u cijevnim mezo- i milireaktorima malog volumena, znatno se povećava sigurnost u radu te se jednostavnije mogu provoditi reakcije koje su inače opasne ili štetne za okoliš.³ Je-

* Autor za dopisivanje: prof. dr. sc. Irena Škorić,
e-pošta: iskoric@fkit.hr

dan od glavnih problema konvencionalnih šaržnih procesa je i njihovo uvećanje (engl. *scale-up*), osobito onih reakcija koje su izrazito egzotermne. U procesima koji se provode u protočnim reaktorima veličina i volumen mogu se jednostavnije prilagoditi relevantnoj skali. Povećanje kapaciteta i uvećanje mjerila u cijevnim mezo- i mikroreaktorima riješeno je usporednim spajanjem pojedinih reaktora u jednu cjelinu (engl. *numbering-up* ili *scaling-out*), čime se mogu dobiti veliki radni volumeni. Dodatna prednost takvog načina uvećanja procesa je i neometano odvijanje kontinuiranog procesa u slučaju prestanka rada jedne reaktorske jedinice. U tom slučaju, nefunkcionalna reaktorska jedinica se jednostavno ukloni, čime se ne prekida rad ostalih usporedno spojenih reaktora.

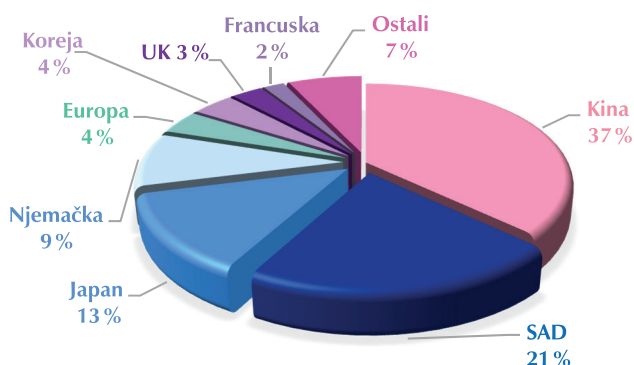
Treba napomenuti da, iako je uvećanje procesa jednostavnije, ono ipak zahtjeva provedbu niza eksperimenata koji podrazumijevaju optimiranje reaktorskih jedinica i reakcijskih uvjeta, što zahtijeva razumijevanje i kemijskih i inženjerskih aspekata proučavane reakcije/procesa. Dodatna prednost takvog načina uvećanja procesa je da nakon optimiranja uvjeta provedbe procesa na jednom reaktoru nema potrebe za dodatnim optimiranjem ostalih usporedno spojenih reaktora. Na taj način izbjegnuto je optimiranje procesnih uvjeta u svakoj fazi uvećanja procesa koje je prisutno u klasičnom pristupu uvećanju procesa gdje optimalni uvjeti definirani za laboratorijski šaržni reaktor često ne vrijede u pilot-postrojenju, a osobito pri uvećanju šaržnih procesa u industrijsko mjerilo.

Prije provedbe reakcija u protočnim sustavima mora se predvidjeti njihova isplativost s obzirom na uloženo vrijeme i opremu a cjelokupnu investiciju treba vrednovati s obzirom na postignut stupanj intenzifikacije procesa.⁶

Bez obzira na sve prethodno navedeno, treba voditi računa o tome da protočni sustavi nisu univerzalno rješenje za sve nedostatke šaržnih procesa.

Prednosti cijevnih mezo- i milireaktora s obzirom na dimenzije njihovih kanala prije svega se odnose na preciznu kontrolu reakcijskih parametara koja je omogućena učinkovitim prijenosom tvari i topline. U reakcijama fotokemijske sinteze upotrebom protočnih reaktora omogućena je znatno bolja distribucija svjetlosti po cijeloj reakcijskoj smjesi, što je jedan od glavnih nedostataka provedbe istih reakcija u šaržnim reaktorima. U organskoj sintezi regulacija kon-

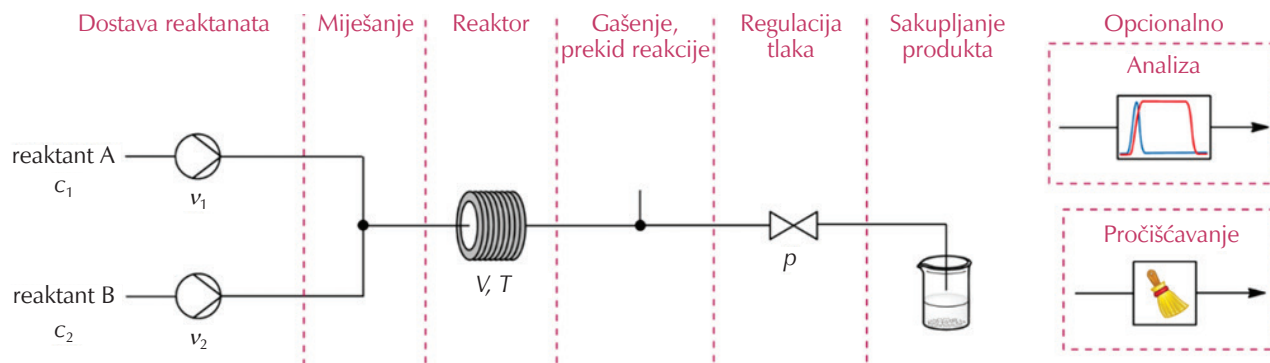
centracije komponenata reakcijske smjese i temperature je nužna s ciljem nastajanja određenog produkta, ali i radi sigurnosti rada, što je opet olakšano u cijevnim mezo- i milireaktorima. Naime, u šaržnoj sintezi koncentracija produkta s vremenom raste, a u slučaju nezadovoljavajućeg miješanja može biti različita u različitim točkama reaktora, što se intenzivira s uvećanjem volumena reaktora. Smanjenjem promjera kanala cijevnih reaktora postiže se velik omjer površina/volumen, što omogućuje brz prijenos topline koja nastaje tijekom reakcije.³ U razdoblju od 2004. do 2015. broj patenata za organske reakcije provedene u protočnim sustavima porastao je za 71 % na svjetskoj razini.¹ Pri tome je vodeća zemlja Kina nakon koje slijede SAD, Japan i Njemačka. Kinesko tržište protočnih reaktora u stalnom je razvoju, što će posljedično utjecati na njihovu sve veću primjenu u kemijskoj industriji.¹



Slika 2 – Udio država u zahtjevima za patentima za organske reakcije provedene u protočnim sustavima u razdoblju 2004. – 2015. Preuzeto iz ref.,¹ autorsko pravo (2018.), uz dopuštenje izdavača Wiley.

Fig. 2 – Overview of the distribution of countries for priority patent filings within 2004–2015. Reproduced from ref.,¹ Copyright (2018), with permission from Wiley.

Sigurnosni zahtjevi povezani s radom s opasnim kemikalijama, koji uključuju i brzu izmjenu topline i rad pri visokim tlakovima, daju prednost protočnim sustavima, pogotovo cijevnim mikrosustavima u kojima se radi s malim količinama kemikalija te je učinkovita kontrola reakcijskih uvjeta (slika 3).² Kada se govori o iskorištenjima reakcija, potrebno je uzeti u obzir i produktivnost (količina nastalog pro-



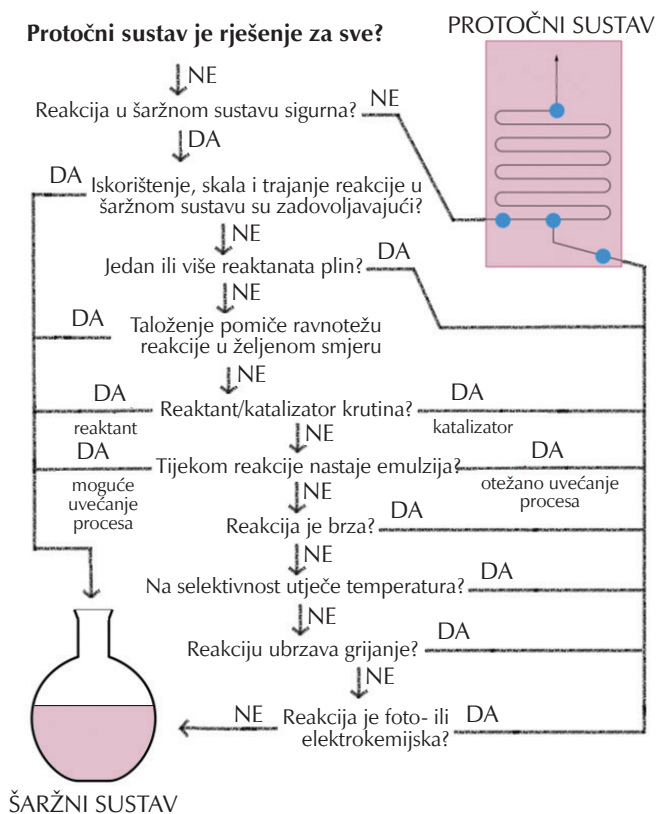
Slika 3 – Zone i parametri koji se mogu mijenjati pri provedbi organske sinteze u protočnom sustavu s dvije ulazne struje⁴

Fig. 3 – Adjustable conditions and zones of a standard two-feed continuous flow setup for organic synthesis⁴

dukta po volumenu i u vremenu) kako bi se mogli usporediti različiti pristupi, primjerice šaržni i protočni cijevni, koji se upotrebljavaju u provedbi reakcija.⁴

Tijekom sinteze uzorci reakcijske smjese mogu se ručno skupljati i analizirati nekom metodom (npr. GC, HPLC, NMR itd.), no ako se radi o optimizaciji reakcijskih parametara i kontroli kvalitete vrlo reaktivnih i toksičnih međuprodukata, pristupa se *on-line* ili *in-line* analizi.² *On-line* analizom reakcijska smjesa se periodički analizira automatskim uzorkovanjem i provedbom do analitičkog instrumenta. *In-line* analiza omogućuje analizu u realnom vremenu i moguća je samo ako je nedestruktivna (npr. FTIR, Raman, UV/Vis, NMR). U ovom slučaju analitička jedinica može se inkorporirati u protočni proces (slika 3).⁷⁻¹⁰

Iako provedba velikog broja reakcija u cijevnim mezo- i mikroreaktorima rezultira većom učinkovitošću i produktivnošću u odnosu na šaržne uvjete, provedba organske sinteze u protočnim sustavima nije rješenje za sve probleme. Osim toga, u nekim slučajevima financijski troškovi i vrijeme potrebno za razvoj procesa nadmašuju koristi koje ima provedba kemijskih reakcija u protočnim sustavima.² Na slici 4 prikazan je dijagram koji može poslužiti za procjenu opravdanosti provedbe organske sinteze u šaržnom ili protočnom sustavu u ovisnosti o svojstvima reakcije.

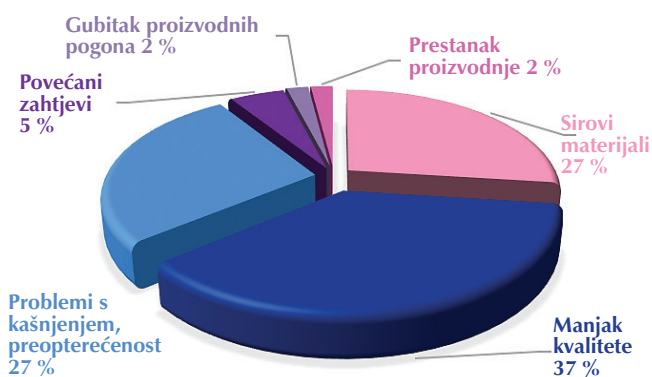


Slika 4 – Dijagram odluke za način provedbe organske reakcije⁴
Fig. 4 – Decision diagram for flow organic reactions⁴

Primjena reakcija u protočnim sustavima omogućila je značajan napredak u raznim poljima kemije i tako poboljšala kvalitetu života, no osim pozitivnih učinaka moguća je i

zlouporaba u proizvodnji raznih ilegalnih supstancija, droga ili terorističkih sredstava.

Organske fotokemijske reakcije imaju više prednosti kada se provode u cijevnim mezo- i mikroreaktorima, jer je reakcijska smjesa zbog malih dimenzija reaktora jednoličnije ozračena. Kontinuirano izlaženje produkta i poboljšani prijenos tvari doprinose kvaliteti reakcije. Posljednjih godina poseban napredak je ostvaren u sintezi aktivnih farmaceutika u protočnim sustavima gdje su se u kratkom razdoblju, od sinteze u jednom koraku, razvili i integrirani procesi koji osim sinteze uključuju i pročišćavanje produkta.¹¹⁻¹³ Velik napredak procesa koji se provode u protočnim sustavima za proizvodnju aktivnih farmaceutika postignut je 2015. godine pri kombinaciji lijekova za cističnu fibrozu (lumacaftor/ivacaftor, Orkambi, Vertex) a 2016. godine za anti-retrovirusni lijek (darunavir, Prezista, Johnson & Johnson). Usprkos konzervativnoj prirodi farmaceutske industrije, utjecaj organskih reakcija koje se provode u protočnim sustavima u različitim stadijima razvoja procesa sve je veći – od istraživanja i razvoja lijeka pa do proizvodnje.¹⁴ Takav pristup ima obećavajuće prognoze za rješavanje aktualnih i vrlo osjetljivih društvenih problema: nedostatak lijekova (slika 5), dostupnost u udaljenim područjima, spori razvoj novih i slaba ulaganja u lijekove za rijetke bolesti te previsoki troškovi proizvodnje za zemlje u razvoju.¹⁵⁻²⁰



Slika 5 – Problemi u proizvodnji koji vode do nedostatka lijekova. Preuzeto iz ref.,¹ autorsko pravo (2018.), uz dopuštenje izdavača Wiley.

Fig. 5 – Manufacturing issues leading to drug shortage. Reproduced from ref.,¹ Copyright (2018), with permission from Wiley.

Mogućnost kontinuirane proizvodnje lančanim procesima od sinteze aktivnog sastojka do konačnog lijeka omogućuje pouzdaniji i učinkovitiji proizvodni proces s boljom ponovljivosti. Fleksibilnost procesa koji se provode u protočnim sustavima omogućava proizvodnju lijekova s obzirom na potražnju.⁴ Za zemlje u razvoju nedostatak nekih osnovnih lijekova može biti poguban a lokalno stanovništvo ozbiljno je ugroženo. Od lijekova koji se konzumiraju u Africi samo se 2 % proizvodi na tom kontinentu.²¹ Peptidi su moćne mete za razvoj novih terapeutika a već razvijeni lijekovi na bazi peptida pokazali su sigurnu i učinkovitu primjenu i predviđa im se rast u budućnosti. Na svjetskom tržištu je trenutačno odobreno oko 70 lijekova,²² a od prihvaćenih lijekova 2016. u SAD 10 % je na bazi peptida.²³ Više od

lijekova 2016. u SAD 10 % je na bazi peptida.²³ Više od 500 raznih lijekova je na predkliničkim ispitivanjima, a više od 140 na kliničkim.²⁴ Uzevši u obzir navedeno, upotreba mikrostrukturiranih sustava s integriranim procesima sinteze i pročišćavanja aktivnih farmaceutskih komponenata, svojim malim dimenzijama, fleksibilnošću i robusnošću, uz istodobno visoku učinkovitost i proizvodnost, zasigurno može biti jedan od smjerova kojima bi se lakše prevladali postojeći problemi u osiguravanju široke dostupnosti lijekova (slika 5).

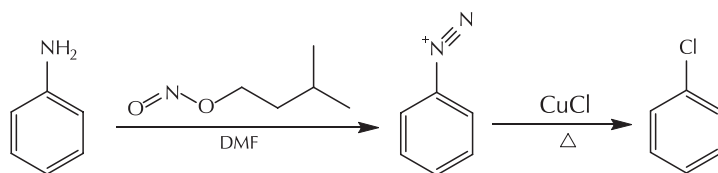
3. Primjena mikroreaktora u organskoj sintezi i fotokemiji

Mikroreaktori spadaju u grupu cijevnih, protočnih reaktora, a karakteriziraju ih mikro-dimenzije, pri čemu u tu grupu reaktora spadaju oni čiji je promjer poprečnog presjeka kanala do 500 µm. Zbog toga se, a u odnosu na druge, mezo- i makro cijevne, protočne reaktore, njihovom primjenom još značajnije ističu pozitivni učinci upotrebe protočnih sustava u organskoj sintezi. Naime, velik omjer površine i volumena, kratak difuzijski put, brz i učinkovit prijenos tvari i topline samo su neke od najvažnijih prednosti mikroreaktorskih sustava koje se uspješno primjenjuju u području organskih sinteza u svrhu povećanja konverzije i produktivnosti u odnosu na iste reakcije koje se provode u konvencionalnim mezo- i makroreaktorskim sustavima. U pravilu sinteza kompleksnih organskih molekula često zahtijeva nekoliko sintetskih koraka koje slijedi pročišćavanje komponenata reakcijske smjese, te je stoga sam proces dugotrajan i karakteriziraju ga veliki troškovi. Zbog svoje modularnosti mikroreaktorski sustavi omogućuju integraciju nekoliko različitih procesnih stupnjeva na vrlo malom prostoru, pa je moguće povezati sintezu i pročišćavanje čak i na jednom mikroreaktorskom čipu (engl. *lab-on-a-chip*). Takvim pristupom moguće je kombinirati nekoliko reakcijskih koraka sa serijski povezanim pročišćavanjem u jedan kontinuirani procesni tok.^{25,26} Primjena mikroreaktora u fotokemijskim sintezama osobito je interesantna. Naime, zbog male dimenzije mikrokanala učinkovitije je i homogenije iskorištenje svjetlosnog zračenja u cijeloj reakcijskoj smjesi, što je rezultiralo brojnim primjenama mikrostrukturiranih uređaja u tom području.²⁷⁻²⁹ To pak rezultira većom brzinom provedbe fotokemijskih sinteza u mikroreaktorima, pa se reakcije koje se u šaržnom reaktoru provode satima/danima u mikroreaktorima mogu provesti u nekoliko sekundi/minuta. Smanjenje reakcijskog vremena smanjuje količinu nastalih sporednih produkata i otpadnih procesnih struja te povećava ukupnu produktivnost procesa. Kao što je već spomenuto, uvećanje mjerila jednostavnije je u mikroreaktorima u odnosu na šaržne reaktore. Naime, u mikroreaktorima je uvećanje procesa (engl. *scale-up*) dodatno pojednostavljeno jer se temelji samo na povećanju broja reaktora (engl. *numbering-up*), a ne na povećanju mjerila. U takvom pristupu uvećanju procesa pojedinačni mikroreaktori zadržavaju sve svoje karakteristike a jednom kada je proces optimiran na jednom mikroreaktoru, optimalni uvjeti se samo preslikavaju na svaki sljedeći, bilo usporedno ili serijski, dodani mikroreaktor.³⁰ Mikroreaktori se u organskoj fotokemiji upotreblja-

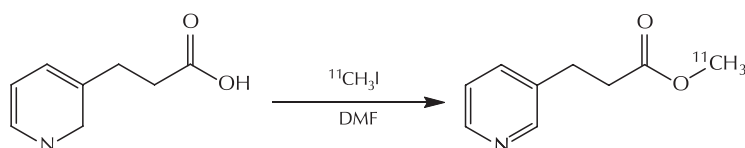
vaju već neko vrijeme u reakcijama fotocikloadicije, fotoizomerizacije, ciklizacije, dekarboksilacije²⁷ već uspješno provedene u mikrosustavima. Tako su, primjerice, *Loubière i sur.* prikazali jednostavan model usporedbe fotomikroreaktora i konvencionalnog šaržnog fotoreaktora. Model je uključivao reakcijsku kinetiku, prijenos tvari te utjecaj zračenja na reakcije fotocikloadicije. Rezultati su pokazali veće konverzije i veću energetske učinkovitost za reakciju provedenu u fotomikroreaktoru.^{31,32} Nadalje, u reakciji cikloadicije cikloheksanona s vinil-acetatima provedenoj u mikroreaktoru postignuto je znatno skraćivanje vremena provedbe reakcije uz veću konverziju. Za reakciju provedenu u mikroreaktoru postignuto je iskorištenje od 71 % za vrijeme zadržavanja od 2 h, dok je u šaržnom reaktoru iskorištenje od 22 % postignuto tek nakon 4 h.³³ Upotreba mikroreaktora uz promjenu reakcijske brzine pokazala je i njihovu moguću primjenu pri kontroli prosječne molekulske mase polimera (Poly(Lis), 160). Naime, prosječna molekulska masa polimera sintetiziranih u mikroreaktoru imala je užu raspodjelu u odnosu na polimere koji su sintetizirani šaržno. *Haswell i sur.*³⁴ su 2011. po prvi put sintetizirali homogeni peptid u kapljevitom fazi reakcijom provedenom u staklenom mikroreaktoru. Unatoč tome što su na taj način sintetizirani samo dipeptidi, to je bio velik napredak i temelj za daljnji razvoj područja. Naime, šaržna sinteza peptida u krutoj fazi dugotrajna je i zahtijeva veliku količinu reagensa. Upotreba radijalnih mikrofluidnih sustava s više kanala omogućila je automatiziranu i istovremenu sintezu šest različitih peptida. Tako su *Fülöp i sur.*³⁵ proveli u protočnom sustavu iznimno učinkovitu i ekonomičnu sintezu peptida u krutoj fazi s reduciranom količinom početnih aminokiselina i visokom konverzijom. Velik broj radova ističe provedbu kemijskih reakcija u protočnim sustavima kao najbolje rješenja za održivi razvoj i zelenu kemiju.³⁶⁻⁴² Karakteristike protočnih sustava omogućuju organskim i procesnim kemičarima razvoj novih strategija za kemiju baziranu na prirodnim izvorima.⁴³ To je posebno bitno u istraživanju bioizvora za proizvodnju kemikalija koje se inače dobivaju iz sirove nafte i konvencionalnih petrokemijskih izvora.⁴⁴

4. Primjeri organskih sinteza i fotokemijskih reakcija u protočnim reaktorima

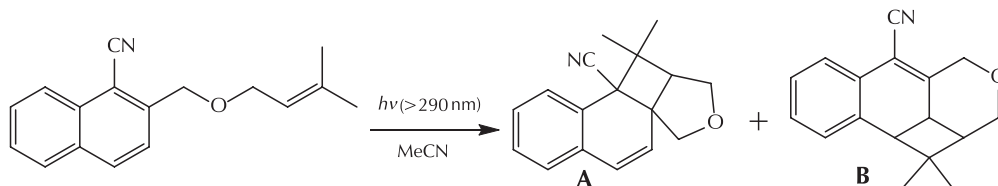
Kemija diazonijevih soli jedno je od područja sintetske organske kemije gdje se upotrebljavaju opasne kemikalije budući da su te soli osjetljive na svjetlo i toplinu, što može dovesti do nekontrolirane dekompozicije uz eksploziju. S obzirom na to da je sinteza korisna i primjenjuje se u proizvodnji azo-boja, hidroksiarena i klorarena, nužna je rigorozna kontrola reakcijskih uvjeta prilikom sinteze na većoj skali. *Fortt i sur.*⁴⁵ su istraživali sintezu klorarena u staklenom cijevnom mikroreaktoru (dimenzije kanala: 150 µm × 50 µm × 3,6 cm) koja je prikazana na shemi 1. U pripravi diazonijeve soli vrlo opasan je izopentilni nitrit, koji se razgrađuje i u hladnjaku, tako da je njegova upotreba na industrijskoj skali limitirana. Istraživanje je pokazalo da je konverzija porasla na 71 % u odnosu na 40 % pri sintezi u tikvici.



Shema 1 – Sinteza i reakcija diazonijevih soli
Scheme 1 – Synthesis and reaction of diazonium salts



Shema 2 – Metiliranje 3-piridin-3-ilpropane kiseline
Scheme 2 – Methylation of 3-pyridin-3-ylpropanoic acid

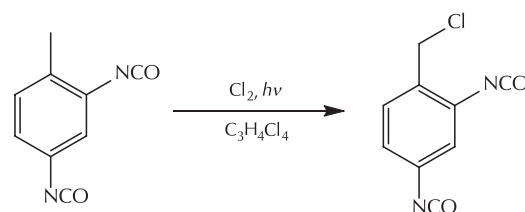


Shema 3 – Fotocikloadicija 1-cijanonaftalenskog derivata
Scheme 3 – Photocycloaddition of 1-cyanonaphthalene derivative

Lu i sur.⁴⁶ proveli su brzu radiokemijsku reakciju (shema 2) pri kojoj je općenito kratko vrijeme poluraspada nekih izotopa ograničavajući faktor. Reakcija je provedena u staklenom cijevnom mikroreaktoru (dimenzije kanala: 220 μm \times 60 μm \times 1,4 cm).

Fotokemijske reakcije predstavljaju zeleni pristup sintezi kompleksnih molekula, no njihovo uvećanje je ograničeno jačinom izvora zračenja. Budući da su stakleni mikroreaktori prozirni, idealni su za istraživanje fotokemijskih procesa. Mizuno i sur.⁴⁷ prikazali su povećanje učinkovitosti i regioselektivnosti provođenjem intramolekulske fotocikloadicije 1-cijanonaftalenskog derivata u staklenom cijevnom mikroreaktoru (shema 3). Šaržnom sintezom osvjetljavanjem ksenonskom lampom ($\lambda > 290 \text{ nm}$) dobiveni su fotocikloadukti **A** (56 %) i **B** (17 %). Provedbom reakcije u cijevnom mikroreaktoru tijekom samo 3 – 4 min željeni spoj **A** dobiven je u iskorištenju od 59 %, dok je iskorištenje spoja **B** bilo 9 %.

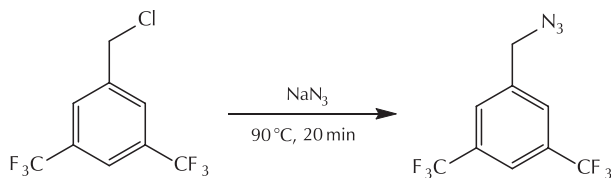
Fotokemijska reakcija u cijevnom mikroreaktoru može se provesti i s plinovima, na primjer s molekulom klora, kao što je prikazano na shemi 4 u reakciji kloriranja toluen-2,4-diizocijanata.⁴⁸



Shema 4 – Fotokemijsko kloriranje toluen-2,4-diizocijanata
Scheme 4 – Photochemical chlorination of toluene-2,4-diisocyanates

Azidi su skupina spojeva korisna u sintetičkim procesima, no zbog opasne pripreme upotreba im je ograničena. Kopach i sur.⁴⁹ razvili su protočni reaktor primjeren za sintezu azida iz klorida (shema 5). Upotrebom mezoreaktora s kanalima od nehrđajućeg čelika (dimenzije kanala: 1,59 mm (vanjski promjer) \times 0,64 mm (unutarnji promjer) \times 63,1 m (dužina)) volumena 20 ml istraživali su reakciju pri različitim temperaturama. Zaključili su da su optimalni uvjeti od 90 °C s vremenom zadržavanja od 20 min, čime je dobiven azid s konverzijom od 97 %. Kontinuiranom

sintezom tijekom 2,8 h dobiveno je 25 g azida u iskorištenju od 94 % nakon ekstrakcije.

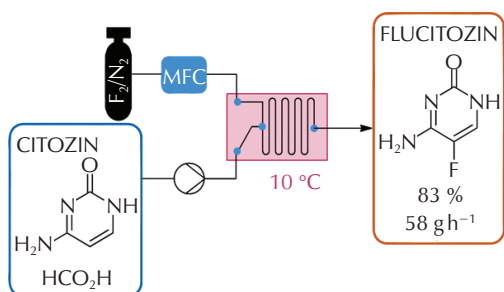


Shema 5 – Sinteza azida
Scheme 5 – Azide synthesis

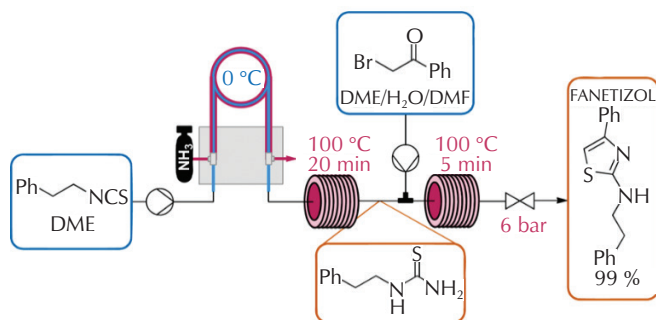
Nakon optimiranja uvjeta za sintezu flucitozina u cijevnom reaktoru oblika zavojnice, Harsanyi i sur.⁵⁰ proveli su uvećanje procesa u mikroreaktoru i sintetizirali flucitozin iz otopine citozina u mravljivoj kiselini i smjese fluora s 10 % dušika (shema 6). Reakcija je provedena pri 10 °C i atmosferskom tlaku s iskorištenjem od 83 %.

Kirschning i sur.⁵¹ proveli su Huisgenovu cikloadiciju vinilnog azida i alkina u reaktoru sa slojem strugotina bakra kao katalizatorom (shema 7). Sintetizirano je 12 različitih 1,4-disupstituiranih-1,2,3-triazola u iskorištenjima od 39 do 78 %.

Na shemi 8 prikazana je višestupnjevita sinteza fanetizola u cijevnim reaktorima oblika zavojnice. Otopljeni 2feniltilizotiocijanat uvodi se u ohlađenu cijev, u koju se uvodi



Shema 6 – Sinteza flucitozina iz citozina⁴
Scheme 6 – Flucytosine synthesis from cytosine⁴



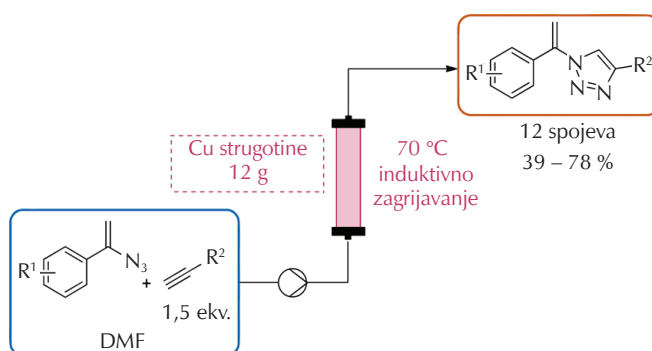
Shema 8 – Višestupnjevita sinteza fanetizola⁴
Scheme 8 – Multistep synthesis of fanetizole⁴

i amonijak. Amonijak se otapa i reakcijska smjesa se uvodi u reaktor te zagrijava 20 min na 100 °C. Nastaje derivat tioureee kao međuprodukt i u sustav se uvodi otopina 2-bromacetofenona. Nova reakcijska smjesa ulazi u drugi reaktor i zagrijava se 5 min na 100 °C te nastaje produkt fanetizol u iskorištenju od 99 %.⁵²

Fotokemija u protočnim sustavima⁴ u protekle je dvije godine primijenjena prvi put i za sintezu benzobicyklo[3.2.1]oktadiena (shema 9). U usporedbi sa šaržnim reaktorom, reakcija provedena u protočnom fotoreaktoru pokazala je bolje rezultate, kako u povećanju iskorištenja i produktivnosti tako i u smanjenju vremena provedbe reakcije.⁵³ Ta metoda je zbog navedenih prednosti prepoznata za daljnja istraživanja kao ključni alat u višestupnjevitoj sintezi bicyklo[3.2.1]-skeleta kao i njegovoj daljnjoj funkcionalizaciji.

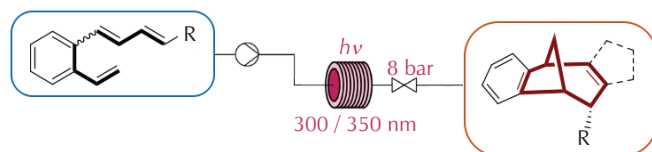
5. Zaključak

Posljednjih desetljeća integriraju se nove tehnologije u laboratorijima organske kemije s ciljem ubrzanja reakcija, poboljšanja selektivnosti i čistoće, iskorištavanja alternativnih izvora energije, povećanja sigurnosti i istraživanja novih procesnih mogućnosti. Primjena cijevnih mezo- i mikroreaktora u organskoj sintezi i fotokemiji donosi poboljšanja u mnogim aspektima provedbe kemijskih reakcija, kao što su učinkovito i brzo miješanje čak i nemješljivih faza, učinkovit prijenos topline, precizna kontrola vremena zadržavanja, sigurnost u provedbi procesa i potencijalno jednostavno uvećanje procesa.



Shema 7 – Huisgenova cikloadicija vinilnog azida i alkina s Cu-katalizatorom⁴

Scheme 7 – Huisgen cycloaddition of vinyl azide and alkyne using Cu-catalyst⁴



Shema 9 – Sinteza benzobicyklo[3.2.1]oktadienskog skeleta [2+2]-fotocikloadicijom

Scheme 9 – Benzobicyclo[3.2.1]octadiene skeleton synthesis by [2+2]-photocycloaddition

Literatura References

1. R. Gerardy, N. Emmanuel, T. Toupy, V-E. Kassin, N. Ntumba Tshibalanza, M. Schmitz, J.-C. M. Monbaliu, Continuous flow organic chemistry: successes and pitfalls at the interface with current societal challenges, *Eur. J. Org. Chem.* **2018** (2018) 2301–2351, doi: <https://doi.org/10.1002/ejoc.201800149>.
2. R. L. Hartman, J. P. McMullen, K. F. Jensen, Deciding whether to go with the flow: evaluating the merits of flow reactors for synthesis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **50** (2011) 7502–7519, doi: <https://doi.org/10.1002/anie.201004637>.
3. P. Watts, C. Wiles, Micro reactors, flow reactors and continuous flow synthesis, *J. Chem. Res.* (2012) 181–193, doi: <https://doi.org/10.3184%2F174751912X13311365798808>.
4. M. B. Plutschack, B. Pieber, K. Gilmore, P. H. Seeberger, The Hitchhiker's guide to flow chemistry, *Chem. Rev.* **117** (2017) 11796–11893, doi: <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00183>.
5. V. Hessel, D. Kralisch, N. Kockmann, T. Noël, Q. Wang, Novel process windows for enabling, accelerating, and uplifting flow chemistry, *ChemSusChem* **6** (2013) 746–789, doi: <https://doi.org/10.1002/cssc.201200766>.
6. M. W. Bedore, N. Zaborenko, K. F. Jensen, T. F. Jamison, Aminolysis of epoxides in a microreactor system: a continuous flow approach to β -amino alcohols, *Org. Process Res. Dev.* **14** (2010) 432–440, doi: <https://doi.org/10.1021/op9003136>.
7. B. J. Reizman, K. F. Jensen, Feedback in flow for accelerated reaction development, *Acc. Chem. Res.* **49** (2016) 1786–1796, doi: <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.6b00261>.
8. J. Yue, J. C. Schouten, T. A. Nijhuis, Integration of microreactors with spectroscopic detection for online reaction monitoring and catalyst characterization, *Ind. Eng. Chem. Res.* **51** (2012) 14583–14609, doi: <https://doi.org/10.1021/ie301258j>.
9. D. C. Fabry, E. Sugiono, M. Rueping, Online monitoring and analysis for autonomous continuous flow self-optimizing reactor systems, *React. Chem. Eng.* **1** (2016) 129–133, doi: <https://doi.org/10.1039/C5RE00038F>.
10. V. Sans, L. Cronin, Towards dial-a-molecule by integrating continuous flow, analytics and self-optimisation, *Chem. Soc. Rev.* **45** (2016) 2032–2043, doi: <https://doi.org/10.1039/C5CS00793C>.
11. A. Adamo, R. L. Beingessner, M. Behnam, J. Chen, T. F. Jamison, K. F. Jensen, J. C. M. Monbaliu, A. S. Myerson, E. M. Revalor, D. R. Snead, T. Stelzer, N. Weeranoppanant, S. Yee Wong, P. Zhang, On-demand continuous-flow production of pharmaceuticals in a compact, reconfigurable system, *Science* **352** (2016) 61–67, doi: <https://doi.org/10.1126/science.aaf1337>.
12. P. Zhang, N. Weeranoppanant, D. A. Thomas, K. Tahara, T. Stelzer, M. G. Russell, M. O'Mahony, A. S. Myerson, H. Lin, L. P. Kelly, K. F. Jensen, T. F. Jamison, C. Dai, Y. Cui, N. Briggs, R. L. Beingessner, A. Adamo, Advanced continuous flow platform for on-demand pharmaceutical manufacturing, *Chem. Eur. J.* **24** (2018) 2776–2784, doi: <https://doi.org/10.1002/chem.201706004>.
13. K. P. Cole, J. M. Groh, M. D. Johnson, C. L. Burcham, B. M. Campbell, W. D. Diseroad, M. R. Heller, J. R. Howell, N. J. Kallman, T. M. Koenig, S. A. May, R. D. Miller, D. Mitchell, D. P. Myers, S. S. Myers, J. L. Phillips, C. S. Polster, T. D. White, J. Cashman, D. Hurley, R. Moylan, P. Sheehan, R. D. Spencer, K. Desmond, P. Desmond, O. Gowran, Kilogram-scale prexasertib monolactate monohydrate synthesis under continuous-flow CGMP conditions, *Science* **356** (2017) 1144–1150, doi: <https://doi.org/10.1126/science.aan0745>.
14. S. A. May, Flow chemistry, continuous processing, and continuous manufacturing: a pharmaceutical perspective, *J. Flow. Chem.* **7** (2017) 137–145, doi: <https://doi.org/10.1556/1846.2017.00029>.
15. P. Bana, R. Örkényi, K. Lövei, Á. Lakó, G. I. Túrós, J. Éles, F. Faigl, I. Greiner, The route from problem to solution in multistep continuous flow synthesis of pharmaceutical compounds, *Bioorg. Med. Chem.* **25** (2017) 6180–6189, doi: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2016.12.046>.
16. R. Porta, M. Benaglia, A. Puglisi, Flow chemistry: recent developments in the synthesis of pharmaceutical products, *Org. Process Res. Dev.* **20** (2016) 2–25, doi: <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.5b00325>.
17. M. Baumann, I. R. Baxendale, The synthesis of active pharmaceutical ingredients (APIs) using continuous flow chemistry, *Beilstein J. Org. Chem.* **11** (2015) 1194–1219, doi: <https://doi.org/10.3762/bjoc.11.134>.
18. B. Gutmann, D. Cantillo, C. O. Kappe, Continuous-flow technology – a tool for the safe manufacturing of active pharmaceutical ingredients, *Angew. Chem. Int. Ed.* **54** (2015) 6688–6728, doi: <https://doi.org/10.1002/anie.201409318>.
19. B. Gutmann, D. Cantillo, C. O. Kappe, Kontinuierliche Durchflussverfahren: ein Werkzeug für die sichere Synthese von pharmazeutischen Wirkstoffen, *Angew. Chem.* **127** (2015) 6788–6832, doi: <https://doi.org/10.1002/ange.201409318>.
20. L. Malet-Sanz, F. Susanne, Continuous flow synthesis. A pharmaceutical perspective, *J. Med. Chem.* **55** (2012) 4062–4098, doi: <https://doi.org/10.1021/jm2006029>.
21. E. Check Hayden, How to beat HIV, *Nature* **523** (2015) 146–148, doi: <https://doi.org/10.1038/523146a>.
22. E. R. Lax, Redefining the peptide therapeutics manufacturing industry in the 21st century (Part 1) – Status and outlook in 2016, *Chem. Today* **34** (2016) 20–25.
23. L. M. Jarvis, The year in new drugs, *Chem. Eng. News* **94** (2016) 12–17, doi: <https://doi.org/10.1021/cen-09405-cover>.
24. K. Fosgerau, T. Hoffmann, Peptide therapeutics: current status and future directions, *Drug Discovery Today* **20** (2015) 122–128, doi: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2014.10.003>.
25. D. Webb, T. F. Jamison, Continuous flow multi-step organic synthesis, *Chem. Sci.* **1** (2010) 675–680, doi: <https://doi.org/10.1039/C0SC00381F>.
26. J. C. Pastre, D. L. Browne, S. V. Ley, Flow chemistry syntheses of natural products, *Chem. Soc. Rev.* **42** (2013) 8849–8869, doi: <https://doi.org/10.1039/c3cs60246j>.
27. S. Landgraf, Application of semiconductor light sources for investigations of photochemical reactions, *Spectrochim. Acta, Part A* **57** (2001) 2029–2048, doi: [https://doi.org/10.1016/S1386-1425\(01\)00502-9](https://doi.org/10.1016/S1386-1425(01)00502-9).
28. E. E. Coyle, M. Oelgemöller, Micro-photochemistry: photochemistry in microstructured reactors. The new photochemistry of the future?, *Photochem. Photobiol. Sci.* **7** (2008) 1313–1322, doi: <https://doi.org/10.1039/B808778D>.
29. K. Mizuno, Y. Nishiyama, T. Ogaki, K. Terao, H. Ikeda, K. Kakiuchi, Utilization of microflow reactors to carry out synthetically useful organic photochemical reactions, *J. Photochem. Photobiol., C* **29** (2016) 107–147, doi: <https://doi.org/10.1016/j.jphotochemrev.2016.10.002>.
30. D. Cambié, C. Bottecchia, N. J. W. Straathof, V. Hessel, T. Noël, Applications of continuous-flow photochemistry in organic synthesis, material science, and water treatment, *Chemical Reviews* **116** (2016) 10276–10341, doi: <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00707>.
31. T. Aillet, K. Loubiere, O. Dechy-Cabaret, L. Prat, Photochemical synthesis of a “cage” compound in a microreactor: Rig-

- orous comparison with a batch photoreactor, *Chem. Eng. Process.* **64** (2013) 38–47, doi: <https://doi.org/10.1016/j.cep.2012.10.017>.
32. T. Aillet, K. Loubiere, L. Prat, O. Dechy-Cabaret, Impact of the diffusion limitation in microphotoreactors, *AIChE J.* **61** (2015) 1284–1299, doi: <https://doi.org/10.1002/aic.14718>.
33. T. Fukuyama, Y. Hino, N. Kamata, I. Ryu, Quick execution of [2+2] type photochemical cycloaddition reaction by continuous flow system using a glass-made microreactor, *Chem. Lett.* **33** (2004) 1430–1431, doi: <https://doi.org/10.1246/cl.2004.1430>.
34. P. Watts, C. Wiles, S. J. Haswell, E. Pombo-Villar, P. Styring, The synthesis of peptides using micro reactors, *Chem. Commun.* (11) (2001) 990–991, doi: <https://doi.org/10.1039/B102125G>.
35. I. M. Mándity, B. Olasz, S. B. Ötvös, F. Fülöp, Continuous-flow solid-phase peptide synthesis: a revolutionary reduction of the amino acid excess, *ChemSusChem* **7** (2014) 3172–3176, doi: <https://doi.org/10.1002/cssc.201402436>.
36. B. Gutmann, C. O. Kappe, Forbidden chemistries – paths to a sustainable future engaging continuous processing, *J. Flow Chem.* **7** (2017) 65–71, doi: <https://doi.org/10.1556/1846.2017.00009>.
37. D. Dallinger, C. O. Kappe, Why flow means green – Evaluating the merits of continuous processing in the context of sustainability, *Curr. Opin. Green Sustain. Chem.* **7** (2017) 6–12, doi: <https://doi.org/10.1016/j.cogsc.2017.06.003>.
38. J. Yue, Multiphase flow processing in microreactors combined with heterogeneous catalysis for efficient and sustainable chemical synthesis, *Catal. Today* **308** (2018) 3–19, doi: <https://doi.org/10.1016/j.cattod.2017.09.041>.
39. C. A. Hone, D. M. Roberge, C. O. Kappe, The use of molecular oxygen in pharmaceutical manufacturing: is flow the way to go?, *ChemSusChem* **10** (2017) 32–41, doi: <https://doi.org/10.1002/cssc.201601321>.
40. M. Movsisyan, E. I. P. Delbeke, J. K. E. T. Berton, C. Battilocchio, S. V. Ley, C. V. Stevens, Taming hazardous chemistry by continuous flow technology, *Chem. Soc. Rev.* **45** (2016) 4892–4928, doi: <https://doi.org/10.1039/C5CS00902B>.
41. L. Vaccaro, D. Lanari, A. Marrocchi, G. Strappaveccia, Flow approaches towards sustainability, *Green Chem.* **16** (2014) 3680–3704, doi: <https://doi.org/10.1039/C4GC00410H>.
42. S. G. Newman, K. F. Jensen, The role of flow in green chemistry and engineering, *Green Chem.* **15** (2013) 1456–1472, doi: <https://doi.org/10.1039/C3GC40374B>.
43. J. C. Serrano-Ruiz, R. Luque, J. M. Campelo, A. A. Romero, Continuous-flow processes in heterogeneously catalyzed transformations of biomass derivatives into fuels and chemicals, *Challenges* **3** (2012) 114–132, doi: <https://doi.org/10.3390/challe3020114>.
44. S. Venkata Mohan, G. N. Nikhil, P. Chiranjeevi, C. Nagen-dranatha Reddy, M. V. Rohit, A. N. Kumar, O. Sarkar, Waste biorefinery models towards sustainable circular bioeconomy: Critical review and future perspectives, *Bioresour. Technol.* **215** (2016) 2–12, doi: <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2016.03.130>.
45. R. Fortt, R. C. R. Wootton, A. J. de Mello, Continuous-flow generation of anhydrous diazonium species: monolithic microfluidic reactors for the chemistry of unstable intermediates, *Org. Proc. Res. Dev.* **7** (2003) 762–768, doi: <https://doi.org/10.1021/op025586j>.
46. S. Lu, P. Watts, F. T. Chin, J. Hong, J. L. Musachio, E. Briard, V. W. Pike, Syntheses of ¹¹C- and ¹⁸F-labeled carboxylic esters within a hydrodynamically-driven micro-reactor, *Lab Chip* **4** (2004) 523–525, doi: <https://doi.org/10.1039/b407938h>.
47. H. Maeda, H. Mukae, K. Mizuno, Enhanced efficiency and regioselectivity of intramolecular [2π+2π] photocycloaddition of 1-cyanonaphthalene derivative using microreactors, *Chem. Lett.* **34** (2005) 66–67, doi: <https://doi.org/10.1246/cl.2005.66>.
48. H. Ehrlich, D. Linke, K. Morgenschweis, M. Baerns K. Jahnisch, Application of microstructured reactor technology for the photochemical chlorination of alkylaromatics, *Chimia* **56** (2002) 647–653, doi: <https://doi.org/10.2533/000942902777680063>.
49. M. E. Kopach, M. M. Murray, T. M. Braden, M. E. Kobierski, O. L. Williams, Improved synthesis of 1-(azidomethyl)-3,5-bis-(trifluoromethyl)benzene: development of batch and microflow azide processes, *Org. Proc. Res. Dev.* **13** (2009) 152–160, doi: <https://doi.org/10.1021/op800265e>.
50. A. Harsanyi, A. Conte, L. Pichon, A. Rabion, S. Grenier, G. Sandford, One-step continuous flow synthesis of antifungal WHO essential medicine flucytosine using fluorine, *Org. Process Res. Dev.* **21** (2017) 273–276, doi: <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.6b00420>.
51. L. Kupracz, J. Hartwig, J. Wegner, S. Ceylan, A. Kirschning, Multistep flow synthesis of vinyl azides and their use in the copper-catalyzed Huisgen-type cycloaddition under inductive-heating conditions, *Beilstein J. Org. Chem.* **7** (2011) 1441–1448, doi: <https://doi.org/10.3762/bjoc.7.168>.
52. J. C. Pastre, D. L. Browne, M. O'Brien, S. V. Ley, Scaling up of continuous flow processes with gases using a tube-in-tube reactor: Inline titrations and fanetizole synthesis with ammonia, *Org. Process Res. Dev.* **17** (2013) 1183–1191, doi: <https://doi.org/10.1021/op400152r>.
53. A. Ratković, Ž. Marinić, I. Škorić, Flow-photochemical synthesis of the functionalized benzobicyclo[3.2.1]octadiene skeleton, *J. Mol. Struct.* **1168** (2018) 165–174, doi: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2018.05.027>.

SUMMARY

Application of Tubular Meso- and Micro-reactors in Organic Synthesis and Photochemistry – *Go With the Flow!*

*Kristina Pavlović, Ana Ratković, Martin Gojun, Anita Šalić, Bruno Zelić, and Irena Škorić**

In organic chemistry, more attention is paid to syntheses in micro- and meso-flow systems, which has a number of advantages over batch synthesis. The main advantages of the implementation of organic synthesis in flow reactors are greater efficiency, ecological acceptability and safety. Despite this, the chemistry of flow systems cannot be used as a universal approach for all problems that can be considered by organic synthetic chemists, and prior to the implementation of selected reactions, it is worth considering the cost-effectiveness of batch synthesis. The safety and environmental eligibility of synthesis in flow reactors significantly contributes to the use of a small volume of chemicals and solvents, since the reactions are carried out in micro- or mezo-reactors made, usually, from inert materials. Due to the numerous advantages of organic reactions in flow systems, they are under continuous research. The reaction conditions are optimised in order to increase the efficiency and safety of processes and their magnification.

Keywords

Photochemistry, organic synthesis, micro-reactors, application of flow reactors, flow systems

*University of Zagreb
Faculty of Chemical Engineering and Technology
Marulićev trg 19
10 000 Zagreb, Croatia*

Review
Received August 29, 2019
Accepted September 24, 2019