

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2014145482/05, 19.04.2013

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
19.04.2013

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
20.04.2012 ЕР 12165047.7

(43) Дата публикации заявки: 10.06.2016 Бюл. № 16

(45) Опубликовано: 10.07.2016 Бюл. № 19

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: US 20040220416 A1, 04.11.2004. ЕР 0160140, 19.04.1984. US 20110008866 A1, 13.01.2011. RU 2432368 С1, 27.10.2011.

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 20.11.2014

(86) Заявка РСТ:  
ЕР 2013/058176 (19.04.2013)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2013/156600 (24.10.2013)

Адрес для переписки:

197101, Санкт-Петербург, а/я 128, "АРС-ПАТЕНТ", К.В. Осипову

(72) Автор(ы):

БЮКЕНХОУДТ Анита (ВЕ),  
ВАНДЕЗАНДЕ Питер (ВЕ),  
ОРМЕРОД Доминик (ВЕ)

(73) Патентообладатель(и):

ВЛААМСЕ ИНСТЕЛЛИНГ ВООР  
ТЕКНОЛОГИШОНДЕРЗЁК (ВИТО) (ВЕ)R U  
2 5 9 1 1 6 1  
C 2  
C 1  
1 1 6 1  
2 5 9 1 1  
U  
R

## (54) УЛУЧШЕННЫЙ СПОСОБ В РАЗБАВЛЕННОЙ ХИМИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ СО СТАДИЕЙ МЕМБРАННОГО ОТДЕЛЕНИЯ

(57) Реферат:

Изобретение относится к усовершенствованному способу проведения химической реакции. Способ проведения химической реакции субстрата в разбавленной реакционной смеси, содержащей растворитель, где реакция выбрана из реакции замыкания цикла, реакции полимеризации, ферментативной реакции, проявляющей ингибицию субстратом, ферментативной реакции, проявляющей ингибицию продуктом, реакции, проявляющей осаждение субстрата или реагента, и их комбинаций, где данный способ включает следующие стадии:

а) подачу разбавленной смеси субстрата и

растворителя во впускное отверстие реактора,  
б) вызывание взаимодействия реакционной среды в реакторе,  
с) выгрузку из выпускного отверстия реактора реакционной смеси, содержащей продукт реакции, растворитель и непрореагировавший субстрат,  
д) проведение реакционной смеси на первую фильтрационную мембрану, имеющую сторону ретентата и сторону пермеата, где первая фильтрационная мембрана проницаема для растворителя, обеспечивает непроницаемость для субстрата и имеет отсечение субстрата 80-100%,  
е) возврат ретентата, содержащего непрореагировавший субстрат, со стороны

R U 2 5 9 1 1 6 1 C 2

R U 2 5 9 1 1 6 1 C 2

ретентата первой фильтрационной мембранны в реактор, при этом на стадии (а) данную разбавленную смесь субстрата и растворителя подают в указанное впускное отверстие указанного реактора из системы подачи с разбавлением субстрата, разбавляя субстрат из питающего резервуара субстрата; способ

дополнительно включает стадию возврата растворителя, прошедшего через первую фильтрационную мембрану, со стороны permeата первой мембранны в систему подачи с разбавлением субстрата для разбавления субстрата. 21 з.п. ф-лы, 2 ил.

RUSSIAN FEDERATION



(19) RU (11) 2 591 161 (13) C2

(51) Int. Cl.  
B01D 61/02 (2006.01)  
B01D 61/12 (2006.01)

FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: 2014145482/05, 19.04.2013

(24) Effective date for property rights:  
19.04.2013

Priority:

(30) Convention priority:  
20.04.2012 EP 12165047.7

(43) Application published: 10.06.2016 Bull. № 16

(45) Date of publication: 10.07.2016 Bull. № 19

(85) Commencement of national phase: 20.11.2014

(86) PCT application:  
EP 2013/058176 (19.04.2013)

(87) PCT publication:  
WO 2013/156600 (24.10.2013)

Mail address:  
197101, Sankt-Peterburg, a/ja 128, "ARS-PATENT",  
K.V. Osipovu

(72) Inventor(s):

BYUKENKHOUDT Anita (BE),  
VANDEZANDE Piter (BE),  
ORMEROD Dominik (BE)

(73) Proprietor(s):

VLAAMSE INSTELLING VOOR  
TEKNOLOGISH ONDERZEK (VITO) (BE)

R U  
2 5 9 1 1 6 1  
C 2

(54) IMPROVED METHOD OF CHEMICAL REACTION IN DILUTED WITH STEP OF MEMBRANE SEPARATION

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: method of chemical reaction of the substrate in the diluted reaction mixture containing solvent, where the reaction is selected from a reaction circuit cycle, a polymerisation reaction, enzymatic reaction, which exhibits inhibition of enzymatic reaction substrate, exhibiting inhibiting product of reaction, which exhibits deposition the substrate or reagent, and their combinations, where the method involves the following steps: a) feeding the dissolved mixture of substrate and a solvent in the reactor inlet, b) inducing interaction reaction medium in the reactor, c) discharge from the outlet hole of the reactor reaction mixture containing reaction product, solvent and unreacted substrate, d) conducting a reaction mixture at first

filtration membrane with side retentate and permeate side, where the first filtration membrane is permeable for solvent, provides impermeability for substrate and has clipping substrate 80-100 %, e) returning retentate containing unreacted substrate, on the side of the first membrane filtration retentate in reactor, at the stage (a) said substrate and solvent mixture is fed into said inlet opening of said reactor of feed system with dilution of the substrate, dilution of substrate supply tank substrate; the method further includes a step of return solvent, passed through the first filtration membrane permeate side of the first membrane system to feed with dilution of the substrate for dilution of the substrate.

EFFECT: improved method of chemical reaction.  
22 cl, 2 dwg

## Область изобретения

Настоящее изобретение относится к усовершенствованному способу проведения химической реакции, при которой по меньшей мере по одной причине необходимо взаимодействие субстрата в разбавленной форме, где данная реакция представляет собой реакцию замыкания цикла, реакцию полимеризации, ферментативную реакцию, проявляющую ингибирование субстратом, или реакцию, проявляющую осаждение субстрата или реагента.

Способ согласно настоящему изобретению также относится к применению системы подачи с разбавлением субстрата и к способу подачи субстрата в реакционную среду.

## Предшествующий уровень техники

Реакционные системы, а также система разбавления субстрата описанного выше типа, в частности, предназначены для применения при химических реакциях, которые необходимо проводить при высокой степени разбавления субстрата, при этом одновременно избегая низкого выхода продукта и использования больших количеств растворителя.

При промышленном производстве часто сталкиваются с проблемой, состоящей в том, что определенные реакции должны быть проведены при низкой концентрации и/или высокой степени разбавления одного или более субстратов. В одном примере категории реакций высокая степень разбавления субстрата должна сводить к минимуму риск образования нежелательных примесей. Это происходит, например, в случае реакций замыкания цикла, в частности, реакций внутримолекулярной макроциклизации, применяемых при получении активных фармацевтических ингредиентов. Действительно, слишком высокие концентрации субстрата при данном типе реакций способствуют межмолекулярным взаимодействиям и приводят к полимеризации субстрата в реакционной среде или к появлению других нежелательных побочных реакций, что, таким образом, серьезно снижает выход желаемого продукта и чистоту продукта. Чтобы поддерживать селективность в направлении желаемого конечного продукта, а также чистоту конечного продукта на высоком уровне, реакцию обычно проводят при высокой степени разбавления субстрата. Тем не менее, высокая степень разбавления субстрата включает использование больших количеств растворителя. При применении периодических реакций часто используемые степени разбавления растворителем для данного типа реакций, чтобы обеспечить возможность поддержания достаточно низкой концентрации субстрата, возрастают до 100-1000 л/моль субстрата. Иными словами, для получения малых количеств конечного продукта часто требуется использование больших объемов растворителя и применение реакторов большого объема. Это налагает серьезные ограничения на промышленное производство. Подобные нежелательные межмолекулярные побочные взаимодействия наблюдали при некоторых типах реакций полимеризации, например, при синтезе циклических полимеров. Эти реакции также получают очевидную пользу при высокой степени разбавления. Примером другого типа реакций являются ферментативные реакции с ингибированием субстратом, которые предпочтительно проводят при высокой степени разбавления субстрата, поскольку слишком высокая концентрация субстрата часто приводит к ухудшению каталитической активности фермента. При других типах реакций низкая концентрация субстрата или других реагентов необходима, чтобы избежать нежелательного осаждения, в характерном случае происходящего при высоких концентрациях.

Ясно, что способы проведения таких реакций, как известно в данной области техники, требуют высокой степени разбавления субстрата и/или одного или более реагентов в реакционной среде, и, следовательно, неизбежно приходится использовать большие

объемы растворителя, вследствие чего применять реакторы большого объема для получения лишь небольших количеств конечного продукта при малых выходах продукта реакции на единицу объема реактора.

В документе US 2004/0220416 A1 раскрыт так называемый способ "периодического действия с подпиткой" для окисления синглетным кислородом органических субстратов, в ходе которого воду селективно удаляют из реакционной смеси посредством мембраны. Органический субстрат, который должен быть растворимым либо в воде, либо в органическом растворителе, смешиваемом с водой, первоначально вводят в реактор вместе с растворителем и катализатором. Затем в реактор медленно или порциями 10 вводят  $H_2O_2$  концентрации 2-90%. Вода вводится вместе с  $H_2O_2$ , а также образуется в процессе катализируемого перераспределения  $H_2O_2$ . С помощью насоса реакционную смесь пропускают в мембранный установку, где катализатор, непрореагировавший субстрат и уже образовавшийся продукт задерживаются в ретентате и сразу повторно 15 вводятся в реактор. Вода отделяется в виде пермеата через мембрану. Необязательно присутствующий органический растворитель, смешиваемый с водой, может одновременно также отделяться от реакционной смеси, и, таким образом, происходит дистиллятивное отделение воды от органического растворителя, воду отбрасывают, а органический растворитель снова вводят в реактор. Способ по US 2004/0220416 A1 20 представляет собой так называемый способ "периодического действия с подпиткой", при котором необходимо удалять воду, образовавшуюся в реакции, а также приходящую вместе с реагентом  $H_2O_2$ , во избежание все большего разбавления реакционной смеси водой. В результате предотвращают потери в выходе и в эффективности синглетного кислорода  $^1O_2$ , а также отрицательные влияния на растворимость, такие как расслоение. 25 Цель способа по US 2004/0220416 A1 состоит в том, чтобы избежать разбавления субстрата, что составляет противоположность задаче, на которую направлено настоящее изобретение.

В качестве решения обозначенной выше задачи, связанной с повышением эффективности при проведении химических реакций при высоком разбавлении, 30 предложено применение условий реакции с псевдо-высокой степенью разбавления (K. Ziegler in "Methoden der Organischen Chemie" (Houben-Weil) vol 4/2, E. Müller, Ed. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1955). "Условия имитации высокой степени разбавления" включают следующие условия: высоко разбавленный раствор вовлеченного субстрата добавляют при медленной скорости подачи в реактор, содержащий относительно 35 высокую концентрацию других реагентов. В некоторых случаях этот способ позволяет снизить степень разбавления растворителя, в характерном случае используемого в количестве 10-100 л/моль субстрата. Тем не менее, по сравнению с разбавлениями, используемыми в традиционных реакциях, которые в характерном случае варируют от 0,5 до 5 л/моль, в данный способ все же вовлечено использование относительно 40 больших объемов растворителя, и связанная с этим ограниченная емкость реактора все же обуславливает необходимость применения реакторов большого объема при низкой производительности и малых выходах продукта. Кроме того, существует тенденция, что способ имитации высокой степени разбавления эффективен только для тех реакций, при которых образуется кинетический продукт, и не работает для реакций, 45 являющихся в какой-либо значительной степени обратимыми.

Таким образом, существует потребность в устройстве и в способе, которые особенно подходят для применения при реакциях, которые необходимо проводить при низкой концентрации одного или более субстратов. В частности, существует потребность в

устройстве и в способе, которые позволяют проводить реакции, которые нужно проводить при высокой степени разбавления, в реакторах сокращенного объема, используя сниженные количества растворителя, при этом получая достаточно высокий выход реакции и высокую селективность в отношении желаемого продукта реакции. В 5 настоящем изобретении предложено решение, отвечающее эти потребностям.

#### Сущность изобретения

Данная задача решена согласно настоящему изобретению способом, как определено в первом пункте формулы изобретения.

В воплощении изобретения предложен способ проведения химической реакции

10 субстрата (X) в разбавленной реакционной смеси, содержащей растворитель (S), где реакция выбрана из реакции замыкания цикла, реакции полимеризации, ферментативной реакции, проявляющей ингибиование субстратом, ферментативной реакции, проявляющей ингибиование продуктом, реакции, проявляющей осаждение субстрата или реагента, и их комбинаций, где способ включает следующие стадии:

15 а) разбавление субстрата растворителем в системе подачи с разбавлением субстрата с образованием разбавленной смеси субстрата и растворителя, и подача разбавленной смеси субстрата и растворителя во впускное отверстие реактора,

б) вызывание взаимодействия реакционной среды в реакторе,

с) выгрузка из выпускного отверстия реактора реакционной смеси, содержащей

20 продукт реакции, растворитель и субстрат, который не прореагировал,

д) проведение реакционной смеси на первую мембрану, имеющую сторону ретентата и сторону пермеата, где первая мембрана проницаема для растворителя (S) и обеспечивает непроницаемость для субстрата (X) и по меньшей мере для одного из группы, состоящей из катализатора, реагентов, вызывающих взаимодействие субстрата,

25 и их комбинаций,

е) возврат растворителя (S), прошедшего через первую мембрану, со стороны пермеата первой мембранны, в систему подачи с разбавлением субстрата для разбавления субстрата в системе подачи с разбавлением субстрата, и

30 ф) возврат ретентата (R), содержащего субстрат (X), который не прореагировал, со стороны ретентата первой мембранны в реактор.

С этой целью устройство, применяемое в способе по данному изобретению, отличается тем, что выпускное отверстие реактора соединено с первой мембраной или фильтрационной мембраной, имеющей сторону ретентата и сторону пермеата; тем, что данная первая мембрана проницаема для растворителя и обеспечивает непроницаемость

35 для субстрата; тем, что сторона пермеата данной первой мембранны соединена с системой подачи с разбавлением субстрата для возврата растворителя, прошедшего через данную первую мембрану в систему подачи с разбавлением субстрата с получением разбавления субстрата в системе подачи с разбавлением субстрата; и тем, что сторона ретентата данной первой мембранны соединена с реактором для возврата в реактор ретентата, 40 содержащего непрореагировавший субстрат.

В настоящем изобретении, таким образом, предложено применение устройства, содержащего следующие компоненты:

- систему подачи с разбавлением субстрата, с помощью которой смесь субстрата и растворителя, имеющую низкую концентрацию субстрата, можно подавать в реактор, 45 начиная с исходного раствора, имеющего высокую концентрацию субстрата в растворителе, и

- мембрану или фильтрационную мембрану, соединенную с выпускным отверстием реактора, для обеспечения непрерывной рекуперации растворителя *in-situ* и рециркуляции

растворителя внутри устройства.

Система подачи с разбавлением субстрата обеспечивает контролируемую подачу смеси субстрата и растворителя, имеющей низкую концентрацию субстрата, почти независимо от концентрации субстрата в исходном растворе, которая может быть 5 значительно выше. Поскольку высокую степень разбавления субстрата применяют только к объему субстрата, который действительно подается в реактор, реакции, требующие высокой степени разбавления одного или более субстратов или реагентов, можно проводить, используя существенно уменьшенные количества растворителя, причем относительно высокие выходы реакций могут быть достигнуты даже в реакторах, 10 имеющих относительно небольшой объем. Таким образом, настоящее изобретение позволяет уменьшить объем растворителя, используемого в данном способе, до 0,5-25 л/моль субстрата, причем, достигаемые выходы продукта в характерном случае столь же высоки, как достигаемые при реакциях, проводимых при высокой степени разбавления в больших объемах реакции, составляющих 100-1000 л/моль субстрата. В 15 характерном случае выход продукта определяется концентрацией субстрата на входе реактора, и он по меньшей мере равен выходу, полученному в стандартной периодической реакции, проводимой при такой же низкой концентрации.

Краткое описание графических материалов

На фиг. 1 показано схематическое изображение первого предпочтительного

20 воплощения изобретения, где устройство включает систему подачи с разбавлением субстрата на основе смесителя, имеющего высокое отношение растворителя к субстрату.

На фиг. 2 показано схематическое изображение второго предпочтительного воплощения изобретения, где устройство включает систему подачи с разбавлением субстрата, включающую вторую мембрану с высоким отсечением субстрата.

25 Сведения, подтверждающие возможность осуществления изобретения

Далее настоящее изобретение описано в отношении конкретных воплощений изобретения и со ссылкой на определенные графические материалы, но изобретение не ограничено ими, а ограничено только формулой изобретения. Любые раскрытие 30 графических материалов являются только схематическими и неограничивающими. В графических материалах размер некоторых из элементов может быть завышен и не изображен на шкале в иллюстративных целях. Размеры и относительные размеры необязательно соответствуют действительным сокращениям для практики изобретения.

Кроме того, термины первый, второй, третий и тому подобное в описании и в формуле изобретения используют для различия между сходными элементами, и необязательно 35 для описания последовательного или хронологического порядка. Эти термины в соответствующих обстоятельствах взаимозаменяемы, и воплощения изобретения могут работать в последовательностях, отличающихся от последовательностей, раскрытых или проиллюстрированных в данном описании.

Кроме того, термины верх, низ, над, под и тому подобное в описании и в формуле 40 изобретения используют в описательных целях, и необязательно для описания относительных положений. Термины, используемые таким образом, в соответствующих обстоятельствах взаимозаменяемы, и воплощения изобретения могут работать в ориентациях, отличающихся от ориентаций, раскрытых или проиллюстрированных в данном описании.

45 Термин "содержащий", используемый в формуле изобретения, не следует интерпретировать как ограниченный средствами, перечисленными после него; этот термин не исключает другие элементы или стадии. Его необходимо интерпретировать как обозначающий присутствие указанных признаков, целых чисел, стадий или

компонентов, относящихся к нему, но не исключает присутствие или добавление одного или более из других признаков, целых чисел, стадий или компонентов, либо их групп. Таким образом, объем выражения "устройство, включающее средства А и В", не должен быть ограничен устройствами, состоящими только из компонентов А и В. Это означает,

5 что по отношению к настоящему изобретению релевантными компонентами этого устройства являются только А и В. Соответственно, термины "содержащий" и "включающий" охватывают более ограничивающие термины "состоящий по существу из" и "состоящий из".

В контексте настоящего изобретения термины "мембрана" и "фильтрационная мембрана" используют взаимозаменяю.

В контексте настоящего изобретения субстрат предпочтительно представляет собой соединение, способное взаимодействовать внутри- и/или межмолекулярным путем.

Внутримолекулярная химическая реакция представляет собой взаимодействие конкретной молекулы с самой собой, как, например, при реакции замыкания цикла.

15 Межмолекулярная реакция представляет собой взаимодействие молекулы с другой молекулой. Межмолекулярная реакция может представлять собой гомомежмолекулярную реакцию, где две молекулы представляют собой молекулы одного и того же химического соединения. Межмолекулярная реакция может также представлять собой гетеромежмолекулярную реакцию, где две молекулы представляют собой молекулы различных видов химических соединений. Настоящее изобретение, прежде всего, относится к таким реакциям, и его цель может состоять в снижении встречаемости или даже в избегании одной из этих реакций в пользу конкурирующей и желаемой реакции, которой может способствовать проведение реакции в условиях высокой степени разбавления субстрата.

25 В воплощении изобретения субстрат представляет собой органическое соединение, что означает, что молекула содержит ряд атомов, ковалентно связанных друг с другом. В воплощении изобретения молекула органического субстрата содержит ряд атомов углерода и водорода, кроме того, могут также присутствовать другие атомы, традиционно называемые "гетероатомами", такие как атомы кислорода, азота, серы.

30 Органическое соединение может также иметь ионную часть, и может быть представлено, например, в виде соли.

Способ согласно настоящему изобретению предпочтительно выполняют с непрерывной подачей свежего субстрата в реактор, предпочтительно таким образом, что количество субстрата, находящегося в реакторе, восполняется по мере его

35 расходования. Этот способ может, таким образом, включать "периодическую работу с подпиткой", при которой субстрат подают медленно или через интервалы времени в одной или более порций в реактор, содержащий другие ингредиенты, необходимые для проведения реакции. Свежий субстрат можно также подавать в реактор непрерывно. Настоящее изобретение также относится к разбавлению субстрата растворителем перед 40 тем, как субстрат можно подвергать воздействию условий, при которых он может взаимодействовать.

При способе согласно настоящему изобретению продукт реакции можно необязательно извлекать из реактора, предпочтительно селективно. Извлечение продукта реакции можно осуществлять непрерывно, либо через интервалы или 45 порциями.

В контексте настоящего изобретения реакции замыкания цикла представляют собой химические реакции, в результате которых образуется по меньшей мере одно кольцо. Кольцо может быть образовано за счет одной части молекулы, химически

конденсируемой с другой частью той же молекулы, и в этом случае реакция представляет собой внутримолекулярную реакцию замыкания цикла. Кольцо может быть также образовано первой частью первой молекулы, химически соединенной или конденсированной с первой частью второй молекулы, а затем второй частью второй молекулы, соединенной или конденсированной со второй частью первой молекулы, и в этом случае реакция представляет собой межмолекулярную реакцию замыкания цикла. При такой межмолекулярной реакции замыкания цикла одно кольцо может быть также образовано тремя или более молекул.

Первую фильтрационную мембрану, находящуюся в устройстве способа по

- 10 настоящему изобретению, используют для отделения или изоляции растворителя от продукта реакции, и при желании от других компонентов, содержащихся в реакционной смеси. Растворитель, изолированный таким образом, можно непрерывно подвергать рециркуляции внутри системы между системой подачи с разбавлением субстрата и реактором, в результате чего сводят к минимуму расход растворителя и отходы.
- 15 Растворитель, содержащийся в пермеате и возвращаемый из реактора в систему подачи с разбавлением субстрата, пополняет растворитель, подаваемый из системы подачи с разбавлением субстрата в реактор, и способствует достижению предусмотренного разбавления субстрата при подаче субстрата в реактор. После завершения реакции раствор, содержащий продукты, можно извлекать и подвергать классическим методам
- 20 выделения, либо, в зависимости от ограничений последующих стадий синтеза, использовать непосредственно в следующей реакции. Применение регенерации растворителя с помощью мембранны, таким образом, дает возможность рециркуляции растворителя внутри устройства и способа, и сводить к минимуму количество используемого растворителя, при этом давая возможность подачи субстрата при
- 25 желаемой концентрации субстрата. Кроме того, это обеспечивает возможность проведения химических реакций в условиях жидкостно-жидкостной обработки, что, в свою очередь, подразумевает ограниченную производительность, приводя в результате к более низкому воздействию на оператора химических веществ и соединений, которые могут быть биологически активными, и к уменьшению числа операций способа. За счет
- 30 рециркуляции растворителя с мембранны в пределах способа настоящее изобретение дает возможность преодолеть проблемы, связанные с традиционными методами регенерации растворителя, и осуществить значительную экономию способа, как объяснено ниже.

За счет использования фильтрационной мембранны для регенерации растворителя

- 35 внутри системы потребление энергии, в противном случае необходимое для регенерации растворителя, можно поддерживать на низком уровне. Действительно, известные и традиционные методы, используемые для регенерации растворителей и/или для отделения растворителя от продуктов реакции, либо от субстрата или реагентов, часто являются энергоемкими, как в случае, например, перегонки, выпаривания и кристаллизации.
- 40 Кроме того, при традиционных методах эффективность регенерации растворителя в характерном случае достаточно низка (только 50-80%), иногда требуется добавление дополнительных химических веществ в качестве азеотропообразователей, и во многих случаях эти операции не подходят для применения при вовлеченней реакции или используемых условиях реакции. Как следствие, эти традиционные операции по
- 45 регенерации растворителя не подходят для прямого сопряжения с реактором, и могут не обеспечивать непрерывную регенерацию растворителя в ходе процесса, как в случае настоящего изобретения. Кроме того, за счет использования мембранны регенерацию растворителя из реакционной смеси можно выполнять при мягких температурах. Это

может представлять особую важность в случае термочувствительных соединений, например, фармацевтически активных ингредиентов и функциональных пищевых ингредиентов, в целях сведения к минимуму риска утраты этими соединениями своей активности, текстуры и/или цвета или того, что они будут претерпевать термическое разложение.

Настоящее изобретение в целом помогает усилиям химической промышленности в направлении большей экологической рациональности. В качестве примера вышеуказанного сделана ссылка на фармацевтическую промышленность, которая заинтересована в обеспечении пациентов ключевыми лекарственными средствами при

минимальном воздействии на окружающую среду. В последние годы приложены значительные усилия в усовершенствование эффективности, в уменьшение количества отходов и в повышение качества и контроля в фармацевтических исследованиях и разработках, а также производстве. Эти усилия направлены желанием не только снизить затраты, но также повысить экологическую рациональность процесса производства.

Оптимизация использования ресурсов является одной из целей экологической рациональности и экологически безопасной химии. Данная основная задача привела в результате к внедрению массовой интенсивности процесса (PMI; от англ. "Process Mass Intensity") в качестве предпочтительного измерения, нацеленного на управление более высокими эффективностями при фармацевтических синтезах. Объяснение того, как

было выбрано данное измерение, приведено авторами Jimenez-Gonzalez et. al в статье Org. Process Res. Dev., 15 (2011) 912-917. PMI определяют как общую массу материалов, используемую для получения указанной массы продукта. Материалы включают реактивы, реагенты, растворители, используемые для реакции и очистки, и катализаторы. В идеале эта сумма равна единице, когда отходы не производятся, и все материалы

включаются в продукт. В действительности значения PMI в фармацевтической промышленности в характерном случае составляют от 25 до 100. Настоящее изобретение, при разработке решения для реакций высокой степени разбавления, дающее возможность использования значительно более низких количеств растворителя в сочетании с приемлемым выходом продукта, позволяет снизить значения PMI данного типа реакций до значений, предусмотренных в характерном случае.

В недавней статье, опубликованной Sereewatthanawut et. al. в Org. Process Res. Dev 14 (2010) 600-611, раскрыто применение мембранный технологии для очистки растворителя, при которой органический растворитель очищали и подвергали рециркуляции, используя мембрану для нанофильтрации, устойчивую к растворителю. Очистка растворителя предусмотрена в качестве стадии после процесса реакции, которую проводят полностью независимо от реакции. В статье не раскрыто ни применение мембранны для рекуперации растворителя *in-situ*, ни применение данного признака для достижения контролируемой подачи субстрата в реактор.

На уровне техники фильтрационные мембранны преимущественно применяли в процессах очистки после реакции. Хорошо известными примерами являются мембранные биореакторы (МБР), где ультрафильтрационные мембранны соединены с биореактором для сточной жидкости с целью ее фильтрования и получения очищенной воды. Другие примеры использования устойчивых к растворителю нанофильтрационных мембранны можно найти в литературе, исчерпывающий обзор которой приведен в обзорной статье Vankelecom et. al. в Chem. Soc. Rev., 37 (2008) 365-405.

Примеров, где устойчивые к растворителям мембранны соединены с системой реакторов и играют роль в ней, значительно меньше, и среди них преобладают мембранны, используемые при биотрансформациях с использованием биокатализаторов

в так называемых "мембранных биореакторах" или МБР, характерные примеры которых приведены в статье Valadez-Blanco et. al. в J. Membr. Sci. 317 (2008) 50-64. Мембранные биореакторы или МБР для биотрансформаций используют в качестве альтернативы двухфазным реакторам прямого контакта. В этих мембранных биореакторах устойчивая к растворителю мембрана разделяет водную (биокатализатор) и органическую (субстрат и продукт) фазы в реакторе. Тем не менее, если такие мембранные биореакторы обладают преимуществом по сравнению с биореакторами прямого контакта по ряду причин, они страдают в результате того факта, что обладают в 2-3 раза более низкой волюметрической производительностью по сравнению с биореактором прямого контакта. Другие примеры, где мембрану используют в качестве барьера между двумя растворителями, включают мембранные кристаллизацию из антирастворителя, пример которой приведен в статье Di Profio et. al., опубликованной в J. Pharma Sci., 98 (2009) 4902-4913. Опять же, кристаллизация происходит отдельно от реакции, и ее используют для контроля кристаллической формы выделяемого продукта.

В Biochem. Eng. J. 12 (2002) 223-229 автором Gan раскрыт способ ферментативного гидролиза кристаллической и полукристаллической целлюлозы грибной целлюлазой в реакторе, объединяющем зону реакции и зону разделения внутри одного устройства, где эти зоны разделены ультрафильтрационной мембраной. Ультрафильтрационная мембрана дает возможность отделения *in-situ* продукта от реакционной смеси. Реактор дополнен непрерывной подачей в реальном времени и электрокинетической мембранный очисткой *in-situ* для поддержания разделения и эффективности реактора. Рекуперация растворителя, используемая для подачи в реальном времени, не раскрыта.

Более недавно опубликовано несколько примеров, в которых нанофильтрационные мембранны играют роль в реакторной установке, не представляющей собой биотрансформацию. Эти примеры включают статью Janssen et al., опубликованные в Angew. Chem. Int. Ed. 49 (2010) 7738-7741, и So et al. в Org. Process Res. Dev. 14 (2010) 1313-1325, хотя необходимо отметить, что в последней статье эти мембранны используют для удаления избытка реагентов и проведения обмена растворителей после завершения реакции и, следовательно, в действительности они не объединены с реактором или с процессом реакции. В первой статье вовлечено отделение *in-situ* катализатора от продуктов реакции с целью увеличения числа оборотов катализатора.

Другие авторы также использовали мембранны для отделения катализаторов от реакционных смесей с целью рециркуляции катализаторов и, следовательно, эффективного увеличения числа их оборотов, хотя необязательно *in-situ*. Примеры включают статьи авторов Laue et al. в Adv. Synth. Catal. 343 (2001) 711-720 и Nair et al. в Org. Process Res. Dev. 13 (2009) 863-869, обе из которых сосредоточены на катализаторах гидрогенизации. Авторами Plenio et al. продемонстрирована рециркуляция палладиевых катализаторов посредством мембран в Adv. Synth. Catal. 345 (2003) 333-336 и Organometallics 28 (2009) 3922-3927. Авторами Ronde et al. в ChemSusChem 2 (2009) 558-574 и Tsoukala et al. в ChemSusChem 5 (2012) 188-193 также опубликовано разделение на основе мембранны палладиевых катализаторов и продуктов. Рециркуляция катализаторов метатезиса олефинов, в частности, производных катализаторов Граббса и Ховейда - Граббса, продемонстрирована в ряде статей, включающих статьи, опубликованные Keraani et al. в ChemSusChem 1 (2008) 927-933 и Catal. Today 156 (2010) 268-275, Schoeps et al. в Chem. Eur. J. 15 (2009) 2960-2965 и van der Gryp et al. в J. Membr. Sci. 353 (2010) 70-77. Другие металлические катализаторы, которые подвергали рециркуляции, включают осмиеевый катализатор дегидроксилирования, опубликованный Branco et. al. в Adv. Synth. Catal. 350 (2008) 2086-2098, и медный катализатор, опубликованный Cano-Odena et. al.

в Chem. Eur. J. 16 (2010) 1061-1067.

Во всех обсуждаемых выше литературных примерах роль мембраны ограничена ее применением исключительно в качестве разделительного элемента, то есть для ее разделительной функции. Ни в одном из цитируемых литературных примеров не раскрыто, что мембрана подходила бы для применения при контроле реакции, в частности, подачи в нее субстрата, и результата реакции, в частности, выхода и селективности.

В рамках настоящего изобретения первая фильтрационная мембрана выбрана таким образом, что является непроницаемой для субстрата. Под "непроницаемым"

подразумеваются, что первая мембрана предпочтительно имеет характерное отсечение от 80 до 100%, предпочтительно более 95% для субстрата. Первая фильтрационная мембрана, кроме того, выбрана таким образом, что является высокопроницаемой для растворителя в целях гарантии адекватного разбавления субстрата растворителем в системе подачи с разбавлением субстрата.

Предпочтительно первая фильтрационная мембрана также непроницаема для одного или более из продукта реакции, катализатора и одного или более реагентов, вызывающих взаимодействие субстрата. Предпочтительно сторона ретентата первой фильтрационной мембраны соединена с реагентом для возврата одного или более из этих соединений реакции в реактор. Чтобы дать возможность оптимального использования всех

компонентов, содержащихся в реакционной смеси, и свести к минимуму потери, первая мембрана предпочтительно имеет характерное отсечение от 80 до 100%, предпочтительно по меньшей мере при 95% для компонентов реакционной смеси, в частности, для любых реагентов, предоставленных для взаимодействия субстрата, продукта или продуктов реакции и катализаторы, содержащиеся в реакционной смеси.

Отсечение первой мембраны для всех этих компонентов может быть одинаковым или разным. Тем не менее, при желании проницаемость для одного или более этих компонентов может быть допущена, и в этом случае может быть допущено более низкое отсечение вовлеченного компонента.

В пределах объема данного изобретения первая фильтрационная мембрана может быть изготовлена из широкого ряда материалов, и можно применять фильтрационные мембранны с варьирующими значениями порога отсечения. Под порогом отсечения или значением порога отсечения, таким образом, подразумевают молекулярную массу молекулы, 90% которой отсекается мембраной. Первая мембрана будет выбрана специалистом в данной области техники с учетом природы растворителя, субстрата

или других компонентов реакционной смеси, которые должна отсекать мембрана. В зависимости от природы следующих вовлеченных факторов: реакции, субстрата, реагентов и растворителя, первая мембрана может представлять собой ультрафильтрационную мембрану, имеющую характерный порог отсечения в диапазоне от 2 до 500 кДа, или микрофильтрационную мембрану, имеющую характерный порог

отсечения для молекулярных масс выше 500 кДа, что, вероятно, больше подходит в случае ферментативных реакций или реакций полимеризации. Для реакций, в которые вовлечены молекулы меньшего размера, например, реакций макроциклизации, мембрана, вероятнее, представляет собой нанофильтрационную мембрану, имеющую характерные значения порога отсечения в диапазоне от 200 Да до 2 кДа, или даже мембрану обратного осмоса, имеющую характерный порог отсечения 200 Да.

В одном воплощении изобретения система подачи с разбавлением субстрата может включать традиционную смесительную систему для смешивания субстрата и растворителя. Согласно этому воплощению система подачи с разбавлением субстрата

включает питающий резервуар субстрата, содержащий концентрированный раствор субстрата, соединенный со смесителем для подачи субстрата в смеситель с целью смешивания субстрата в смесителе с подходящим количеством растворителя с получением подходящего разбавления субстрата, подаваемого в реактор для проведения

реакции.

Согласно другому воплощению изобретения система подачи с разбавлением субстрата для подачи субстрата в реактор может включать вторую фильтрационную мембрану, проницаемую для растворителя, где отсечение субстрата второй фильтрационной мембраной должно быть таким, чтобы пермеат второй мембранны имел желаемую

концентрацию субстрата, где сторона пермеата второй фильтрационной мембранны соединена с реактором для подачи пермеата желаемой концентрации в реактор. Таким образом, функция вторых фильтрационных мембран состоит в контроле прохождения субстрата, подаваемого в реактор. Путем регулирования отсечения субстрата второй мембраной можно контролировать концентрацию субстрата, подаваемого в реактор.

Вторая мембрана, предназначенная для добавления в реактор субстрата низкой концентрации, обычно выбрана таким образом, что она практически непроницаема для субстрата, или, иными словами, проявляет высокие или очень высокие значения отсечения субстрата. Характерное отсечение субстрата второй мембранны обычно варьирует от 50 до 99,5%, предпочтительно от 60 до 95%. Вторая мембрана обычно также имеет высокое значение отсечения для любых других компонентов, содержащихся в смеси для подачи в реактор, таких как любые другие реагенты или катализатор и т.д., но это не является обязательным. В зависимости от реакции и от вовлеченного субстрата или реагентов подходящая вторая мембрана может представлять собой мембрану для микрофильтрации, ультрафильтрации, нанофильтрации или обратного осмоса.

Во многих случаях, особенно связанных с фармацевтическим производством, первая и вторая фильтрационные мембранны предпочтительно представляют собой нанофильтрационные мембранны, более предпочтительно нанофильтрационные мембранны, устойчивые к растворителю. Нанофильтрация обеспечивает возможность изоляции и/или отделения молекул, обладающих сходными физическими свойствами в молекулярном масштабе, путем простого приложения градиента давления к селективной мемbrane. Разделение основано на различных молекулярных размерах разделяемых молекул и/или на различном сродстве к мембране. Нанофильтрацию часто можно проводить непосредственно на реакционной среде, при любой температуре, без добавления реагентов, за счет этого сводя к минимуму риск разложения или автореакции молекулы, а также риск изменений активности, цвета или текстуры.

В рамках данного изобретения первая и вторая мембранны могут быть одинаковыми или разными. Тем не менее, обычно они будут разными, поскольку функция первой мембранны состоит в отсечении одного или более из субстрата, реагента, продукта реакции, катализатора и любых других соединений, содержащихся в реакционной смеси, за исключением растворителя, тогда как функция второй мембранны состоит в допущении проникновения небольшого, контролируемого количества субстрата, хотя функция второй мембранны может также состоять в отсечении одного или более реагентов до желаемой степени.

Мембранны для микрофильтрации, ультрафильтрации, нанофильтрации и обратного осмоса и их применение для технологии фильтрования в водной среде хорошо известно в данной области техники. В продаже имеется широкое разнообразие мембран, подходящих для фильтрования в водной среде. Когда фильтрационная среда содержит органический растворитель, как часто бывает в случае многих реакций, где можно

применять настоящее изобретение, советуют выбирать мембрану таким образом, чтобы она была химически и химически совместимой с реакционной средой. С конца 90-х годов в продаже появились специальные мембранные, устойчивые к растворителю, подходящих для фильтрований в средах, содержащих различные органические

<sup>5</sup> растворители, в частности, в диапазоне нанофильтрации.

Первая и вторая фильтрационные мембранные предпочтительно выбраны таким образом, что отсечение, порог отсечения и ток пермеата мембранные соответствуют требованиям, налагаемым способом и субстратом, растворителем и продуктом реакции, которые вовлечены в способ. Первая и вторая фильтрационные мембранные

<sup>10</sup> предпочтительно выбраны таким образом, что они проявляют минимальный риск взаимодействия с компонентами, содержащимися в смесях, воздействию которых они подвергаются, и разложения компонентов в смесях, воздействию которых они подвергаются, а также минимальный риск набухания, поскольку оно может изменять ток через мембранные и их свойства отсечения. Таким образом, мембранные

<sup>15</sup> предпочтительно выбраны таким образом, что они проявляют стабильность от нескольких месяцев до нескольких лет при контакте с выбранным растворителем реакции.

Подходящие материалы, применяемые в качестве первой и второй фильтрационных мембранных в устройстве по данному изобретению, включают полимерные или

<sup>20</sup> керамические материалы. Предпочтительные материалы включают полимерные материалы, подходящие для изготовления мембранных для микрофильтрации, ультрафильтрации, нанофильтрации или обратного осмоса, включающие, но не ограниченные ими, полиэтилен (ПЭ), полипропилен (ПП), политетрафторэтилен (ПТФЭ), поливинилиденфторид (ПВДФ), полисульфон (ПСФ), полиэфирсульфон (ПЭС), поликарбонитрил (ПАН), полиамид (ПА), полииimid (ПИ), полиэфиримид (ПЭИ), полиамидимид (ПАИ), ацетат целлюлозы (АЦ), полианилин (ПАН), полибензимидацол (ПБИ), полиэфирэфиркетон (ПЭЭК) и их комбинации и смеси.

Конкретные примеры материалов мембранных, подходящих для применения в настоящем изобретении, включают композитный материал, содержащий подложку и верхний, <sup>30</sup> селективно проницаемый верхний слой, где этот верхний слой может быть образован или состоит из одного или более полимеров, выбранных, но не ограниченных ими, из следующих полимеров: эластомеров на основе (модифицированного) полисилоксана, включающих эластомеры на основе полидиметилсилоксана (ПДМС), эластомеры на основе этилен-пропилен-диенов (ЭПДМ), эластомеры на основе полинорборнена, <sup>35</sup> эластомеры на основе полиоктенамира, эластомеры на основе полиуретана (ПУ), эластомеры на основе бутадиенового и бутадиен-нитрильного каучука, эластомеры на основе натурального каучука и бутилкаучука, эластомеры на основе полихлоропрена (неопрена), эпихлоргидриновые эластомеры, поликарблатные эластомеры, эластомеры на основе поливинилиденфторида (ПВДФ), полиэтилен, полипропилен, <sup>40</sup> политетрафторэтилен (ПТФЭ), полиамид, блок-полиэфиримиды (РЕВАХ; от англ. "polyetherblock amides"), поли(1-триметилсилил-1-пропин) (ПТМСП) и других поликацетиленов, полиамида, полианилина, полипиррола и их комбинаций и смесей.

Полимерные мембранные могут быть получены любым методом, известным из уровня техники, включая обращение фаз, спекание, вытягивание, направленное травление, <sup>45</sup> матричное выщелачивание, полимеризацию на границе раздела фаз, формование окупанием в раствор, грунтование погружением, нанесение покрытия методом центрифугирования и нанесение покрытия распылением. Мембранные можно сшивать или обрабатывать иным путем в целях повышения их стабильности в реакционных

растворителях.

Другие конкретные примеры подходящих мембранных материалов включают материалы, полученные из неорганических веществ, например, карбида кремния, оксида кремния, оксида циркония, оксида титана, цеолитов и их комбинаций или смесей,

5 полученных, используя любой метод, известный специалистам в данной области техники, такой как, например, спекание, выщелачивание, гидротермическую обработку или обработку с использованием золь-гель технологии. Примером являются неорганические мембранны, предлагаемые фирмой Inopor GmbH (Германия), охватывающие весь спектр от микрофильтрации до нанофильтрации.

10 Мембранны, применяемые в настоящем изобретении, могут также включать мембрану с диспергированными органическими или неорганическими частицами в форме порошкообразных твердых веществ (смешанные матриксные мембранны). Эти порошкообразные твердые вещества обычно присутствуют в количествах, составляющих вплоть до 20 масс. % полимерной мембранны, и включают частицы углеродных

15 молекулярных сит, цеолитов, оксидов металлов, таких как диоксид титана, диоксид циркония, оксид цинка и диоксид кремния. Примерами являются материалы, имеющиеся в продаже от фирмы Evonik Degussa AG (Германия) под ее торговыми марками Aerosol и AdNano. Можно также применять смешанные оксиды металлов, такие как смеси оксидов церия, циркония и магния. Предпочтительно матриксные частицы имеют

20 среднечисленный диаметр менее 1,0 микрон, более предпочтительно менее 0,1 микрон и наиболее предпочтительно менее 0,01 микрон.

Эти смешанно-матриксные мембранны могут быть получены любым методом, известным из уровня техники, включающим спекание, вытягивание, направленное травление, матричное выщелачивание, полимеризацию на границе раздела фаз или 25 обращение фаз. Полимеры в мембранных могут быть сшитыми, либо мембранны можно обрабатывать иначе, чтобы повысить их стабильность в реакционных растворителях.

Примеры растворителей, подходящих для применения с настоящим изобретением, включают воду, ароматические растворители, алканы, кетоны, гликоли, хлорированные растворители, сложные эфиры, простые эфиры, амины, нитрилы, альдегиды, фенолы, 30 амиды, карбоновые кислоты, спирты, фураны и биполярные ароматические растворители, а также смеси двух или более упомянутых выше растворителей и смеси одного или более упомянутых выше растворителей с водой. Конкретные примеры подходящих растворителей включают толуол, ксилол, бензол, стирол, анизол, хлорбензол, дихлорбензол, хлороформ, дихлорметан, дихлорэтан, метилацетат,

35 этилацетат, бутилацетат, метилэтилкетон (МЭК), метилизобутилкетон (МБК), ацетон, этиленгликоли, этанол, метанол, пропанол, бутанол, гексан, циклогексан, диметоксистан, метил-трет-бутиловый эфир (МТБЭ), диэтиловый эфир, адипонитрил, N,N-

диметилформамид, диметилсульфоксид, N,N-диметилацетамид, диоксан, нитрометан, нитробензол, пиридин, дисульфид углерода, тетрагидрофуран (ТГФ), метил-40 тетрагидрофуран, N-метилпирролидинон (NMP), N-этилпирролидон (NEP), ацетонитрил, а также смеси двух или более упомянутых выше растворителей и смеси одного или более упомянутых выше растворителей с водой.

Примеры реакций, которые можно предпочтительно проводить, применяя способ по данному изобретению, включают реакции, где требуется высокая степень разбавления 45 одного или более субстратов в реакционной среде. Примеры таких процессов включают реакции макроциклизации, где с возрастанием длины цепи вероятность того, что концы цепи достигнут друг друга, чтобы вызвать циклизацию, снижается в связи с изменением отрицательной энтропии, когда неупорядоченная молекула с открытой цепью

преобразуется в переходное состояние кольцевой формы. При таких реакциях замыкание цикла предпочтительно только при низкой концентрации субстрата, тогда как полимеризация становится более предпочтительной при более высокой концентрации субстрата. Примеры реакций макроциклизации включают реакцию макролактамизации, 5 реакцию макролактонизации, макроциклизации, катализируемые металлами, обратимые макроциклизации, макроциклизацию посредством гетеромолекулярного замещения с последующей циклизацией и т.д. Активные фармацевтические ингредиенты (АФИ) часто представляют собой макроциклические продукты. Характерные разбавления субстрата при этих реакциях варьируют от 100 до 1000 л растворителя на моль субстрата.

10 Нежелательные межмолекулярные побочные реакции также могут происходить при некоторых реакциях полимеризации, например, при синтезе циклических полимеров. Эти реакции могут также явно получить пользу от настоящего изобретения. Другими реакциями, при которых требуется высокая степень разбавления субстрата, являются 15 ферментативные реакции, проявляющие ингибирование субстратом. В данном случае слишком высокая концентрация субстрата может привести к ухудшению каталитической активности фермента. При других реакциях низкая концентрация субстрата или реагентов необходима во избежание осаждения при высоких концентрациях. Во всех 20 этих и подобных случаях благоприятно проведение реакции при высокой степени разбавления, и применение настоящего изобретения может привести к высоким выходам в сочетании с низким расходом растворителя.

Примеры реакторов, которые можно использовать в настоящем изобретении, могут широко варьировать по природе и включают как традиционные периодические 25 реакторы, так и реакторы с непрерывным перемешиванием, проточные реакторы или микрореакторы. Подходящие реакторы также включают питающий резервуар мембранных устройств для фильтрования в тангенциальном потоке или питающий 30 резервуар устройства для тупикового фильтрования.

В настоящем изобретении также применяют систему подачи с разбавлением субстрата для получения разбавленной смеси субстрата и растворителя, имеющей желаемую концентрацию субстрата, из концентрированной смеси субстрата и растворителя, 35 отличающуюся тем, что система подачи с разбавлением субстрата включает следующие компоненты:

- исходную загрузку субстрата, содержащую субстрат и растворитель в первом отношении концентраций;
- средства подачи концентрированной смеси субстрата и растворителя на фильтрационную мембрану, проницаемую для субстрата и растворителя, где 40 проницаемость мембраны для растворителя выше, чем проницаемость мембраны для субстрата (X), и выбранную таким образом, что пермеат мембраны содержит субстрат, имеющий желаемую концентрацию в растворителе.

Как обсуждалось выше, мембрана предпочтительно имеет отсечение субстрата 45 50%-99,5%, предпочтительно 60%-95%.

Настоящее изобретение также относится к способу проведения химической реакции путем вызывания взаимодействия субстрата в разбавленной реакционной смеси, содержащей растворитель.

Теперь изобретение подробно проиллюстрировано в графических материалах, 45 представленных в сопроводительных рисунках, описание которых приведено ниже.

На фиг. 1 показано схематическое изображение первого предпочтительного воплощения изобретения, где устройство включает систему подачи с разбавлением субстрата на основе смесителя, имеющего высокое отношение растворителя к субстрату.

На фиг. 2 показано схематическое изображение второго предпочтительного воплощения изобретения, где устройство включает систему подачи с разбавлением субстрата, содержащее вторую мембрану, имеющую высокое отсечение субстрата.

В предпочтительных воплощениях изобретения, представленных на фиг. 1 и 2,

- 5 устройство (1), применяемое в способе по настоящему изобретению, включает реактор (2), предназначенный для содержания жидкой реакционной смеси, в которой вызывают взаимодействие субстрата (X), содержащегося в растворителе (S). Реактор (2) включает впускное отверстие (3) для подачи раствора субстрата (X) и растворителя (S) в реактор. Этот раствор предпочтительно представляет собой гомогенный раствор. Впускное
- 10 отверстие (3) может также служить для подачи реагентов, катализатора и других соединений, участвующих в реакции, в реактор (2). Реактор (2) включает выпускное отверстие (4) для выгрузки жидкого потока, содержащего какой-либо непрореагировавший субстрат (X), из реактора (2). Выпускное отверстие (4) реактора может также служить для выгрузки продукта (P) реакции, растворителя (S) и любых
- 15 других продуктов, содержащихся в реакционной смеси. Выпускное отверстие (4) реактора соединено с первой мембранный (6) с целью проведения из реактора (2) раствора, содержащего растворитель (S), продукт (P), непрореагировавший субстрат (X), и, возможно, другие соединения, вовлеченные в реакцию, на первую мембрану (6). Первая мембрана (6) предпочтительно выбрана таким образом, что является высоко
- 20 проницаемой для растворителя (S) и обладает высоким коэффициентом отсечения для субстрата (X). Данная мембрана в характерном случае имеет отсечение субстрата (X) 80-100%, предпочтительно по меньшей мере 95%.

Первая мембрана (6) имеет сторону (10) ретентата и сторону (11) пермеата. Сторона (11) пермеата первой мембранны (6) соединена с системой (5, 15) подачи с разбавлением субстрата для проведения пермеата первой мембранны (6) в систему (5) подачи с разбавлением субстрата (5). Система подачи (5, 15) с разбавлением субстрата соединена с реактором (2) через впускное отверстие (3) реактора. Таким образом, допускается рециркуляция пермеата внутри системы, и растворитель (S), подаваемый из реактора (2) на первую мембрану (6) и прошедший через первую мембрану (6), возвращается со стороны (11) пермеата первой мембранны (6) в реактор (2) через систему (5, 15) подачи с разбавлением субстрата. Таким образом, может быть получена смесь субстрата и растворителя, имеющая желаемую степень разбавления, и подана в реактор (2). Система (5, 15) подачи с разбавлением субстрата (5, 15) предназначена для допуска подачи в реактор (2) смеси субстрата и растворителя, имеющей высокую степень разбавления субстрата (S) по сравнению с исходной загрузкой субстрата (8, 18) в целях сведения к минимуму риска образования нежелательных примесей. Иными словами, система (5, 15) подачи с разбавлением субстрата функционирует таким образом, чтобы разбавлять субстрат (X) до любой желаемой степени перед подачей его в реактор (2). Отношение субстрата к растворителю или степень разбавления может варьировать в широких

40 пределах, но предпочтительно варьирует от 50 до 1000 л/моль на входе (3) реактора.

Чтобы приводить в движение потоки жидкости, в качестве направляющей силы можно применять давление, которое традиционно применяют при микрофильтрации, ультрафильтрации, нанофильтрации и обратном осмосе.

Сторона (10) ретентата первой мембранны (6) соединена с реактором (2) для рециркуляции или возврата в реактор (2) компонентов, отсеченных первой мембранный (6), в частности, субстрата (X). Таким образом, какой-либо непрореагировавший субстрат (X) может циркулировать и рециркулировать внутри системы, а прореагировавший субстрат (X) может пополняться через систему (5, 15) подачи с

разбавлением субстрата. При желании первая мембрана (6) может быть выбрана таким образом, чтобы она отсекала продукт (P) реакции и какой-либо катализатор и/или другие реагенты, содержащиеся в реакционной смеси. Эти отсеченные компоненты реакционной смеси предпочтительно также возвращаются в реактор (2). Тем не менее,

- 5 при желании ретентат можно подвергать дополнительной обработке, чтобы дать возможность выделить одно или более соединений, содержащихся в ретентате, например, чтобы выделить продукт (P) реакции из оставшейся части отсеченного потока. Первая мембрана (6) может быть также выбрана таким образом, чтобы она обладала проницаемостью для одного или более продуктов (P) реакции, катализатора и/или
- 10 других реагентов, содержащихся в реакционной смеси, например, чтобы дать возможность выделить продукт (P) реакции. Таким образом, следует заботиться о том, чтобы избегать взаимодействия компонентов, содержащихся в пермеате, друг с другом.

Как можно понять из приведенного выше описания, мембранные в устройстве по настоящему изобретению могут также работать в режиме диафильтрации.

- 15 Диафильтрация включает метод жидкостного фильтрования, при котором подаваемую жидкость, содержащую по меньшей мере два компонента, то есть растворитель и субстрат, приводят в контакт с мембраной и прилагают давление, чтобы форсировать прохождение части жидкости через мембрану. Мембрана обладает более высоким отсечением субстрата и более низким отсечением для растворителя. В процессе
- 20 фильтрования свежий растворитель подают на сторону подачи на мембрану, чтобы пополнить жидкость, проходящую через мембрану, таким образом, чтобы она была способна работать при постоянном объеме подачи. Первая мембрана 6 может работать в режиме тупикового фильтрования, где жидкость, проходящую через мембрану, подают в направлении, перпендикулярном мембране. Первая мембрана 6, тем не менее,
- 25 предпочтительно работает в режиме фильтрования в тангенциальном потоке, где жидкость, проходящую через мембрану, подают в направлении, параллельном мембране, поскольку это гарантирует достаточную степень турбулентности на поверхности мембранны.

- 30 Как понятно из описания, приведенного выше и ниже, присутствие первой мембраны (6), соединенной с реактором (2), дает возможность непрерывной рекуперации растворителя *in-situ* и рециркуляции растворителя (S) внутри устройства, сводя, таким образом, к минимуму потери растворителя. Отделение растворителя (S) от реакционной смеси дает возможность рециркуляции растворителя (S) внутри системы и смешивания рециркулированного растворителя (S) с исходной загрузкой субстрата (X) до достижения
- 35 предусмотренного разведения субстрата (X), при этом сводя к минимуму расход растворителя и отходы.

- Согласно предпочтительному воплощению системы (5) подачи с разбавлением субстрата, представленному на фиг.2, система подачи (5) с разбавлением субстрата включает питающий резервуар (8) субстрата, в котором субстрат (X) может храниться как таковой или в виде раствора в растворителе. Система (5) подачи с разбавлением субстрата также включает вторую фильтрационную мембрану (7). Эта вторая фильтрационная мембрана (7) выбрана таким образом, что ее проницаемость для растворителя (S) выше, чем ее проницаемость для субстрата (X). Проницаемость второй фильтрационной мембраны (7) для субстрата (X) выбрана таким образом, что пермеат P2 второй мембранны (7) содержит субстрат (X), имеющий желаемую концентрацию в растворителе (S), чтобы он был пригоден для подачи в реактор (2). Сторона (21) пермеата второй мембранны (7) соединена с реактором (2) для подачи пермеата (P2), имеющего желаемую концентрацию субстрата (X) в растворителе (S), в реактор (2).

Вторая мембрана (7) может работать в режиме тупикового фильтрования, где жидкость, проникающую через мембрану, подают в направлении, перпендикулярном мемbrane. Тем не менее, вторая мембрана (7) предпочтительно работает в режиме тангенциального фильтрования, где жидкость, проникающую через мембрану, подают в направлении, параллельном мемbrane, поскольку это обеспечивает достаточную степень турбулентности на поверхности мембраны.

Концентрация субстрата (X) в питающем резервуаре (8) субстрата не является принципиально важной для изобретения и может быть ниже или выше, поскольку действительная концентрация субстрата, подаваемого в реактор (2), определяется

- 10 второй мембраной (7). Часто разбавление субстрата в питающем резервуаре может варьировать от 0,1-100 литров растворителя на моль субстрата, предпочтительно 0,1-50 литров растворителя на моль субстрата, более предпочтительно от 0,5 до 25 литров растворителя на моль субстрата. Вследствие относительно высокого, хотя и неполного, отсечения субстрата X второй мембраной (7), добавление субстрата в реактор (2) может
- 15 происходить при низкой концентрации субстрата даже в том случае, когда концентрация реактора в питающем резервуаре (8) может быть сравнительно намного более высокой. Вторая мембрана (7) предпочтительно имеет отсечение субстрата 50-99,5%, более предпочтительно 60-95%. Добавление субстрата в реактор можно дополнитель но контролировать путем адаптации скорости дозирования, то есть скорости тока
- 20 разбавленной смеси субстрата и растворителя в реактор. Эту скорость можно регулировать и контролировать посредством легко доступных рабочих параметров, таких как трансмембранные давление и температура.

Ретентат (20) второй мембранны (7) можно возвращать в питающий резервуар (8) субстрата, и можно снова подавать на вторую мембрану (7) для подачи в реактор (2).

- 25 Согласно альтернативному воплощению изобретения ретентат (20) можно при необходимости пополнять субстратом или растворителем.

Первая (6) и вторая мембранны (7) могут иметь одинаковые или разные характеристики фильтрования. Тем не менее, обычно они имеют разные свойства фильтрования, поскольку функция первой мембранны (6) состоит в отсечении одного или более из

- 30 субстрата (X), реагента, продукта (P) реакции, катализатора и любых других соединений, содержащихся в реакционной смеси, за исключением растворителя (S), тогда как функция второй мембранны (7) состоит в допущении проникновения малого, контролируемого количества субстрата (X).

Тем не менее, вторая мембрана (7) может также функционировать таким образом, чтобы отсекать один или более реагентов до желаемой степени, в частности, в случае, когда питающий резервуар (8) субстрата также содержит один или более реагентов помимо субстрата.

Первая (6) и вторая мембранны (7) могут быть изготовлены из одного и того же материала, но обычно они изготовлены из различных материалов.

- 40 В продаже имеется широкое разнообразие материалов, которые могут быть выбраны специалистом в данной области техники с учетом природы растворителя, субстрата, реагентов и других компонентов, содержащихся в реакционной смеси, как описано выше.

Объем питающего резервуара (8) субстрата может варьировать в широких

- 45 диапазонах, но обычно его размеры поддерживают насколько возможно малыми с учетом объема реактора, чтобы свести к минимуму объем используемого растворителя. Данное воплощение системы (5) подачи с разбавлением субстрата дает возможность достичь подачи субстрата при низкой концентрации, то есть при высокой степени

разбавления в растворителе, в реакционную смесь из исходного раствора субстрата более высокой концентрации, одновременно избегая проблем, связанных с подачей капель высококонцентрированного субстрата. Добавление субстрата в реактор при низкой концентрации особенно важно для тех реакций, которые вследствие свойственных

им характеристик необходимо проводить при низкой концентрации, чтобы свести к минимуму риск нежелательных примесей, таких как, например, реакции циклизации, используемые при получении активных фармацевтических ингредиентов, в частности, реакции внутримолекулярной макроциклизации, при которых относительно малые количества продукта реакции получают в относительно больших реакционных сосудах.

В следующем воплощении системы (15) подачи с разбавлением субстрата, показанном на фиг. 1, устройство, применяемое в способе по настоящему изобретению, содержит единственную мембрану, а система (15) подачи с разбавлением субстрата содержит смеситель (19) для получения смеси субстрата и растворителя, имеющей желаемую концентрацию субстрата. Данное воплощение также дает возможность достижения многочисленных целей: подачи субстрата в реакционный сосуд при низкой концентрации из исходного раствора высокой концентрации и избегания проблем, связанных с добавлением по каплям раствора высокой концентрации.

Согласно данному воплощению система (15) подачи с разбавлением субстрата включает питающий резервуар (18) субстрата для получения желаемого разбавления субстрата (X) в растворителе (S). Питающий резервуар (18) субстрата может содержать субстрат (X) как таковой, либо он может содержать смесь субстрата (X) и растворителя (S). Питающий резервуар (18) субстрата может дополнительно содержать любое другое соединение, релевантное для реакции, например, один или более реагентов, катализатор, инициатор и т.д. Тем не менее. Подача этих других активных соединений может также происходить отдельно от субстрата. Резервуар (18) обычно содержит субстрат (X), имеющий относительно высокую концентрацию.

Система подачи с разбавлением субстрата дополнительно включает смеситель (19). Данный смеситель (19) соединен с питающим резервуаром (18) субстрата, что дает возможность направлять концентрированный раствор субстрата из питающего резервуара (18) субстрата в смеситель (19). Смеситель (19) также соединен со стороной (11) пермеата первой мембранны (6), чтобы дать возможность повторного использования растворителя из реактора (2). Смешивание соответствующих количеств субстрата (X) и растворителя (S) дает возможность получения смеси субстрата и растворителя, имеющей целевое отношение концентраций. Разбавление субстрата в смесителе (19) субстрата и растворителя может варьироваться в широких пределах, и обычно варьирует от 25 до 2500 литров растворителя на моль субстрата, предпочтительно от 50 до 1000 литров растворителя на моль субстрата. Объем смесителя (19) может варьироваться в широких пределах, но обычно его размеры поддерживают насколько возможно малыми с учетом объема реактора, чтобы избежать использования слишком больших объемов растворителя.

Смеситель (19) соединен с реактором (2) через впускное отверстие (3) реактора. Таким образом, смесь субстрата и растворителя, имеющую желаемую концентрацию субстрата, содержащуюся в смесителе (19), можно подавать в реактор (2). Могут быть предложены средства для контроля скорости подачи разбавленной смеси растворителя и субстрата в реактор, например, скорость тока жидкости можно контролировать с помощью рабочих параметров фильтрования мембранны, таких как трансмембранное давление и температура. Отношение растворителя к субстрату внутри смесителя (19) может варьироваться в широких пределах, и будет выбрано специалистом в данной

области техники с учетом природы вовлеченного способа, риска встречаемости нежелательных побочных реакций в реакционном сосуде и т.д.

Устройство по настоящему изобретению может быть сконструировано таким образом, чтобы дать возможность контролируемого добавления в смеситель (19) других компонентов, кроме одного только субстрата.

Устройство, применяемое в способе по настоящему изобретению, может быть также сконструировано таким образом, что содержит систему (5) подачи с разбавлением субстрата, как показано на фиг. 2, в комбинации с системой (15) подачи с разбавлением субстрата, показанной на фиг. 1. Согласно другому воплощению изобретения устройство

по настоящему изобретению может включать систему (5) подачи с разбавлением субстрата, как показано на фиг. 2, для подачи первого субстрата в реактор, и систему (15) подачи с разбавлением субстрата, как показано на фиг. 1, для подачи второго субстрата в реактор. Согласно другому воплощению изобретения устройство по настоящему изобретению может включать множество и/или комбинацию систем подачи с разбавлением субстрата, как показано на фиг. 1 или 2, для подачи первого субстрата в реактор.

С применением устройства по настоящему изобретению химическую реакцию можно проводить, как описано ниже.

В воплощении изобретения, показанном на фиг. 1, разбавление субстрата (X) в растворителе (S) до желаемой степени получают путем подачи концентрированного раствора субстрата из питающего резервуара (18) субстрата в смеситель (19) и смешивания субстрата (X) с соответствующим количеством растворителя (S). Субстрат (X), разведенный, таким образом, в растворителе (S) подают в реактор (2) при соответствующей скорости тока через впускное отверстие (3) реактора и оставляют для взаимодействия с любыми другими реагентами и/или катализатором, содержащимися в реакторе (2). Одновременно через выпускное отверстие (4) реактора (2) реакционную среду извлекают при соответствующей скорости тока и проводят через первую фильтрационную мембрانу (6) и подвергают фильтрованию через мембрану. Эта первая мембрана проницаема для растворителя (S) и непроницаема для субстрата (X).

Растворитель (S), проходящий через первую мембрану (6), возвращается в систему (15) подачи с разбавлением субстрата, чтобы обеспечить разбавление субстрата (X) в системе (15) подачи с разбавлением субстрата. Ретентат (10) первой фильтрационной мембранны (6), содержащий непрореагировавший субстрат (X), продукт (P) реакции, катализатор и другие реагенты, возвращается в реактор (2). Описанный выше метод можно повторять до тех пор, пока весь субстрат (X) не прореагирует. Согласно другому воплощению изобретения могут быть предложены средства для пополнения субстрата (X), и продукт (P) реакции может быть изолирован от реакционной смеси, как только он получен.

Согласно воплощению изобретения фиг. 2 соответствующее разбавление субстрата (X) в растворителе (S) получают путем подачи концентрированной смеси субстрата и растворителя, содержащейся в питающем резервуаре (8) субстрата, на вторую фильтрационную мембрану (7), обладающую более высокой проницаемостью для растворителя (S), чем проницаемость для субстрата (X). Таким образом, вторая мембрана (7) предпочтительно выбрана таким образом, что пермеат P2 второй мембранны (7) имеет желаемую концентрацию субстрата (X). Полученный таким образом пермеат P2 второй фильтрационной мембранны (7) подают в реактор (2) при соответствующей скорости тока через впускное отверстие (3) реактора и оставляют для взаимодействия с другими реагентами и/или катализатором, содержащимися в реакторе (2). Одновременно через выпускное отверстие (4) реактора (2) реакционную

среду извлекают при соответствующей скорости тока и проводят в направлении первой фильтрационной мембранны (6) и подвергают фильтрованию на мемbrane. Растворитель, проходящий через первую мембрану (6), может возвращаться в систему (5) подачи с разбавлением субстрата, более конкретно в питающий резервуар (8) субстрата, с

- 5 получением разбавления субстрата (X) в системе (5) подачи с разбавлением субстрата. Ретентат (10) первой фильтрационной мембранны (6), содержащий непрореагировавший субстрат (X), продукт реакции, катализатор и другие реагенты, возвращается в реактор (2) с получением остаточного субстрата, доступного для взаимодействия. В начале процесса реактор (2) обычно содержит высокую концентрацию реагентов,
- 10 взаимодействие которых с субстратом (X) вызывают, где субстрат подают в реактор (2) при контролируемой концентрации через мембрану (7) или смеситель (19).

Устройство, применяемое способом по настоящему изобретению, проявляет несколько преимуществ. Модульная конструкция облегчает масштабирование. Может быть гарантирован улучшенный перенос массы по сравнению с устройствами

- 15 предшествующего уровня техники, и, следовательно, это устройство может представлять особый интерес для применения при способах, где следует избегать нежелательных побочных реакций, происходящих при высоких концентрациях субстрата, где существует риск осаждения или отравления субстрата, чтобы гарантировать, что субстрат взаимодействует полностью, насколько это возможно, при реакциях, где молекулярную
- 20 массу полимера можно контролировать путем контроля отношения мономера к инициатору, и следует избегать межмолекулярных взаимодействий мономера.

Как следствие контролируемой мембранный подачи субстрата в реактор и отделения и рециркуляции растворителя из смеси внутри реакционного сосуда, выход продукта может быть существенно повышен по сравнению со стандартными условиями реакции

25 высокой степени разбавления, используемыми в настоящее время в промышленности.

Настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано приведенными ниже примерами.

Примеры осуществления изобретения

#### Пример 1

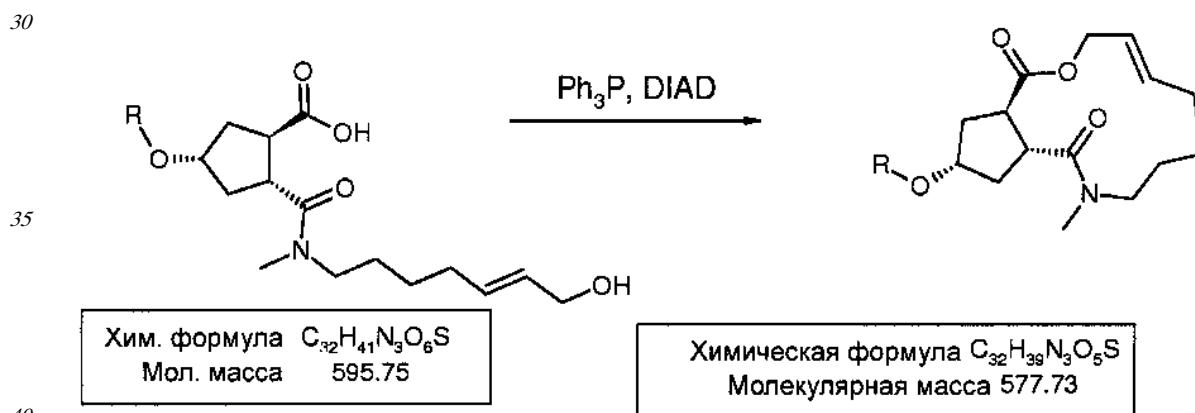


Схема 1

Реакция, приведенная на Схеме 1, представляет собой модель лактонизации Мицунобу с образованием 13-членного кольца.

Предшественник замыкания цикла с открытым циклом имеет молекулярную массу 45 595,75 г/моль, а продукт, представляющий собой лактон, имеет молекулярную массу 577,73 г/моль. Для проведения регенерации растворителя *in-situ* использовали химически спитую полиимидную мембрану (DuraMem<sup>TM</sup>-200, Evonik-MET UK) (первую мембрану 6). Отсечение как субстрата, так и продукта составляло не менее 99%, и реагенты,

используемые для проведения лактонизации Мицунобу, имели отсечение не менее 99%.

Реакцию проводили, как описано ниже, используя оборудование, показанное на фиг.

1. К раствору трифенилfosфина (10,7 г) в дихлорметане (272 мл) в атмосфере азота, охлажденному до 0°C, добавляли по каплям дизопропилазодикарбоксилат (DIAD, от 5 англ. "diisopropylazodicarboxylate", 8,25 г), и полученную в результате смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Затем этот раствор добавляли в питающий резервуар фильтрационного контура, участвующего в данном эксперименте в качестве реактора (2). Этот контур был оборудован фильтрационной ячейкой, содержащей предварительно кондиционированную мембрану.

10 Раствор в фильтрационном контуре подвергали диафильтрации постоянного объема, используя раствор исходного вещества лактонизации (595 мг), растворенного в дихлорметане (500 мл) в смесителе (19). Концентрация исходного вещества в смесителе (19), таким образом, составляла 2 ммоль (500 л/моль). Пермеат подвергали рециркуляции в смеситель (19), и с целью сохранения концентрации диафильтрационного раствора к 15 нему добавляли концентрированное исходное вещество лактонизации из питающего резервуара (18) с такой скоростью, чтобы концентрация раствора в смесителе (19) оставалась постоянной. В данном примере питающий резервуар (18) был заполнен исходным веществом лактонизации (2,7 г), растворенного в дихлорметане (112 мл), то есть 40,5-миллимолярной концентрации (25 л/моль). После завершения добавления 20 концентрированного исходного вещества в питающем резервуаре (18) в раствор в смесителе (19) диафильтрацию продолжали до тех пор, пока не было добавлено 3 объема диафильтрации (исходный объем в фильтрационном контуре).

25 Преобразование (100%) определяли с помощью сверхэффективной жидкостной хроматографии (СВЭЖХ). Выход продукта, сравнимый с выходом периодической реакции, проводимой при 2-миллимолярной концентрации (500 л/моль), составлял 74%.

## Пример 2

Ту же реакцию проводили, как описано ниже, используя оборудование, представленное на фиг. 1. К раствору трифенилfosфина (10,7 г) в дихлорметане (272 мл) в атмосфере азота и охлаждали до 0°C добавляли по каплям

30 дизопропилазодикарбоксилат (DIAD, 8,25 г), и полученную в результате смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Затем этот раствор добавляли в питающий резервуар фильтрационного контура, участвующего в данном эксперименте в качестве реактора (2). Этот контур был оборудован фильтрационной ячейкой, содержащей предварительно кондиционированную мембрану DuraMem™ 200.

35 Раствор в фильтрационном контуре подвергали диафильтрации постоянного объема, используя раствор исходного вещества лактонизации (1,49 г), растворенного в дихлорметане (500 мл), в смесителе (19). Концентрация исходного вещества в смесителе (19), таким образом, составляла 5 ммоль (200 л/моль). Пермеат подвергали рециркуляции в смеситель (19), и с целью сохранения концентрации диафильтрационного раствора к 40 нему добавляли концентрированное исходное вещество лактонизации из питающего резервуара (18) с такой скоростью, чтобы концентрация раствора в смесителе (19) оставалась постоянной. В данном примере питающий резервуар (18) был заполнен исходным веществом лактонизации (2,7 г), растворенным в дихлорметане (112 мл), то есть 40,5-миллимолярной концентрации (25 л/моль). После завершения добавления 45 концентрированного исходного вещества в питающем резервуаре (18) в раствор в смесителе (19) диафильтрацию продолжали до тех пор, пока не было добавлено 3 объема диафильтрации (исходный объем в фильтрационном контуре). Преобразование (100%) определяли с помощью сверхэффективной жидкостной хроматографии (СВЭЖХ).

Выход продукта, сравнимый с выходом периодической реакции, проводимой при 5-миллимолярной концентрации (200 л/моль), составлял 66%.

### Пример 3

Такую же модельную реакцию использовали для демонстрации принципа данного изобретения с использованием керамической мембранны 0,9 нм TiO<sub>2</sub> (Inporo, Германия) в оборудовании, представленном на фиг. 1. Отсечение как субстрата, так и продукта составляло не менее 95%, и реагенты, используемые для проведения лактонизации Мицунобу, имели отсечение не менее 81%.

К раствору трифенилfosфина (10,7 г) в дихлорметане (272 мл) в атмосфере азота, охлажденному до 0°C, добавляли по каплям дизопропилазодикарбоксилат (DIAD, 8,25 г), и полученную в результате смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Затем этот раствор добавляли в питающий резервуар фильтрационного контура, снова участвующего в данном эксперименте в качестве реактора (2). Контур был оборудован сухой мембраной.

Раствор в фильтрационном контуре подвергали диафильтрации постоянного объема, используя раствор исходного вещества лактонизации (595 мг), растворенного в дихлорметане (500 мл) в смесителе (19). Концентрация исходного вещества в смесителе (19), таким образом, составляла 2 ммоль (500 л/моль). Пермеат подвергали рециркуляции в смеситель (19), и с целью сохранения концентрации диафильтрационного раствора к нему добавляли концентрированное исходное вещество лактонизации из питающего резервуара (18) с такой скоростью, чтобы концентрация раствора в смесителе (19) оставалась постоянной. В данном примере питающий резервуар (18) был заполнен исходным веществом лактонизации (2,7 г), растворенным в дихлорметане (112 мл), то есть 40,5-миллимолярной концентрации (25 л/моль). После завершения добавления концентрированного исходного вещества в питающем резервуаре (18) в раствор в смесителе (19) диафильтрацию продолжали до тех пор, пока не было добавлено 3 объема диафильтрации (исходный объем в фильтрационном контуре). Преобразование (100%) определяли с помощью сверхэффективной жидкостной хроматографии (СВЭЖХ). Выход продукта, сравнимый с выходом периодической реакции, проводимой при концентрации менее 2 ммоль (более 500 л/моль), составлял 84%.

### Пример 4

Такую же модельную реакцию использовали для демонстрации принципа данного изобретения с использованием полимерной мембранны, чтобы дать возможность контролируемого добавления субстрата в реакционный сосуд, согласно фиг. 2.

Химически сшитую полиимидную мембранию (DuraMem™ - 300, Evonik-MET UK) использовали в качестве второй мембранны (7) для подачи раствора исходного вещества реакции низкой концентрации в реакционный сосуд из раствора высокой концентрации в питающем резервуаре (8), как показано на фиг. 2. Удерживание исходного вещества лактонизации составляло не менее 79%. Для первой мембранны (6) использовали химически сшитую полиимидную мембранию (DuraMem™ - 200, Evonik-MET UK).

Раствор исходного вещества лактонизации (2,4 г) в тетра гидрофуране (TГФ) (170 мл), то есть при концентрации 23,7 ммоль (42 л/моль) добавляли в питающий резервуар (8) и подвергали диафильтрации постоянного объема с ТГФ в качестве растворителя диафильтрации через вторую мембранны (7), предварительно кондиционированную тетрагидрофураном (TГФ). Пермеат из этой диафильтрации добавляли непосредственно к суспензии реагента лактонизации Мицунобу, предварительно полученного путем добавления по каплям дизопропилазодикарбоксилата (DIAD, 2,2 г) к раствору (при 0°C в атмосфере азота) трифенилfosфина (2,9 г) в тетрагидрофуране (18,5 мл), которому

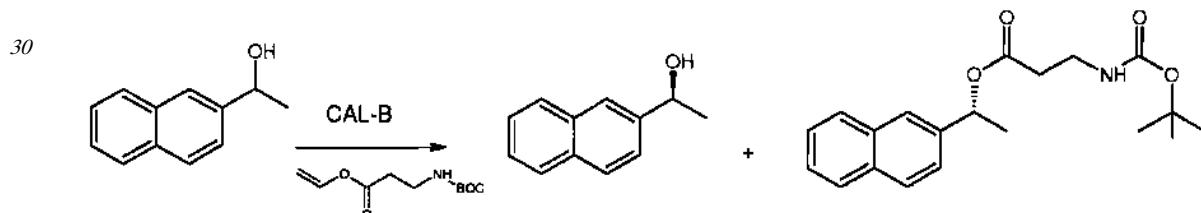
была дана возможность перемешиваться при 0°C в течение 30 минут, после чего его подогревали до 22°C. Как только достаточный объем растворителя прошел в реакционный сосуд (2), содержимое реакционного сосуда пропускали через первую мембрану (6), и пермеат из этого фильтрования добавляли в питающий резервуар (8).  
 5 Результаты показали преобразование 55% и выход продукта 68%, сравнимый с выходом периодической реакции при концентрации 5 ммоль (200 л/моль).

#### Пример 5

Модельную реакцию схемы 1 использовали для демонстрации принципа данного изобретения с использованием полимерной мембраны, чтобы дать возможность 10 контролируемого добавления субстрата в реакционный сосуд, согласно фиг.2. Химически сшитую полиимидную мембрану (DuraMem™ - 200, Evonik-MET UK) использовали в качестве второй мембраны (7) для подачи раствора исходного вещества реакции низкой концентрации в реакционный сосуд из раствора высокой концентрации в питающем 15 резервуаре (8). Удерживание исходного вещества лактонизации составляло не менее 98%. В данном примере рециркуляцию растворителя не проводили.

Раствор исходного вещества лактонизации (2,5 г) в тетрагидрофуране (ТГФ) (170 мл), то есть при концентрации 24,7 ммоль (40 л/моль), добавляли в питающий резервуар (8) и подвергали диафильтрации постоянного объема с ТГФ в качестве растворителя 20 диафильтрации через вторую мембрану (7), предварительно кондиционированную тетрагидрофураном (ТГФ). Пермеат из этой диафильтрации добавляли непосредственно к супензии реагента лактонизации Мицунобу, предварительно полученного путем добавления по каплям дизопропилазодикарбоксилата (DIAD, 22 г) к раствору (при 0°C в атмосфере азота) трифенилfosфина (29 г) в тетрагидрофуране (42 мл), которому 25 была дана возможность перемешиваться при 0°C в течение 30 минут, после чего его подогревали до 22°C. Результаты: преобразование 100% и выход 95%, сравнимый с выходом периодической реакции, которую проводили при бесконечно низкой концентрации.

#### Пример 6



**Схема 2**

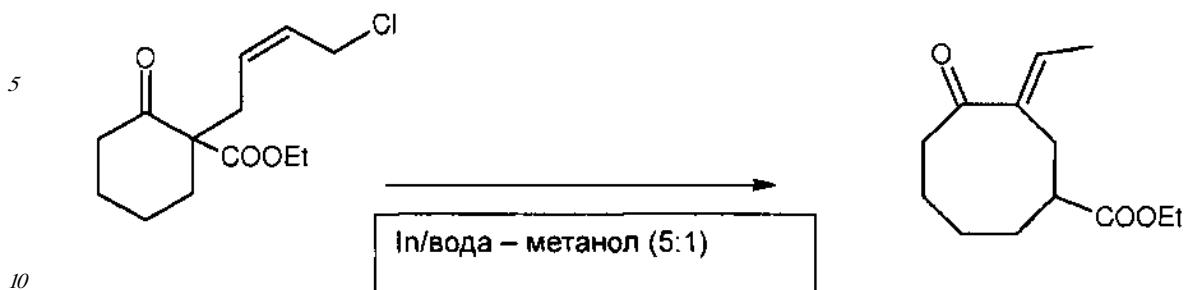
Реакция, представленная на схеме 2, представляет собой модель биокатализируемого кинетического разделения на основе метода, опубликованного M. Brossat et. al. в Org. Process Res. Dev. 13 (2009) 706-709, который был выбран для демонстрации принципа 40 данного изобретения с использованием конфигурации, как показано на фиг. 2, и в качестве первой мембраны (6) керамической мембранны 5 нм TiO<sub>2</sub> (Inopor, Германия).

Планируемое удерживание липазы *Candida antartica* липазы B (CAL-B) составляло не менее 99%, а удерживание реагентов, исходных веществ и продукта реакции составляло менее 20%. Вторая мембрана (7) состояла из керамической мембранны 0,9 нм TiO<sub>2</sub> (Inopor,

45 Германия). Планируемое удерживание исходного вещества реакции и донора ацила составляло менее 50%, а удерживание продукта составляло не менее 75%. Ингибиования фермента продуктом избегали, поскольку концентрацию продукта, представляющего собой ацилированный спирт, в растворе спиртового исходного вещества в реакторе

поддерживали при низкой концентрации.

Пример 7



**Схема 3**

Модель расширения карбоциклического цикла посредством реакции типа Барбье, подобной реакции, опубликованной Li et. al. Tetrahedron 54 (1998) 2347, выбрана для демонстрации принципа фиг. 1 с использованием в качестве первой мембранны (6) мембранны Dow Filmtech BW. Планируемое удерживание всех компонентов реакционной смеси, кроме водного растворителя, составляло не менее 99%.

Реакцию проводили, как описано ниже, используя оборудование, представленное на фиг. 1. Исходное вещество, представляющее собой циклогексанон (3,10 г), растворяли в 300 мл смеси воды (225 мл) и метанола (75 мл), таким образом, концентрация этого раствора составляла 40 ммоль (25 л/моль). В данном эксперименте этот раствор подавали в питающий резервуар (18). 37,5 мл этого раствора подавали в смеситель (19) и разбавляли до объема 300 мл смесью воды и метанола, имеющей такое же соотношение компонентов, как смесь, используемая для получения предшествующего раствора. Концентрация в смесителе (19), таким образом, составляла 5 ммоль (200 л/моль). В фильтрационный контур, участвующий в данном эксперименте для циркуляции через реактор (2), добавляли 2,75 г порошка индия (In) в 120 мл смеси воды (90 мл) и метанола (30 мл).

Смесь в фильтрационном контуре подвергали диафильтрации постоянного объема, используя раствор в смесителе (19). Пермеат (11) подвергали рециркуляции в смеситель (19), и с целью поддержания концентрации диафильтрационного раствора к этому раствору добавляли концентрированный раствор циклогексанона из питающего резервуара (18) с такой скоростью, чтобы концентрация диафильтрационного раствора в смесителе (19) оставалась постоянной. После завершения добавления концентрированного раствора исходного вещества в питающем резервуаре (18) к раствору в смесителе (19) диафильтрацию продолжали до тех пор, пока не было добавлено 3 объема диафильтрации. Преобразование (100%) определяли с помощью газовой хроматографии (ГХ). Выход продукта составлял 70%.

**Формула изобретения**

1. Способ проведения химической реакции субстрата (X) в разбавленной реакционной смеси, содержащей растворитель (S), где реакция выбрана из реакции замыкания цикла, реакции полимеризации, ферментативной реакции, проявляющей ингибирование субстратом, ферментативной реакции, проявляющей ингибирование продуктом, реакции, проявляющей осаждение субстрата или реагента, и их комбинаций, где данный способ включает следующие стадии:

а) подачу разбавленной смеси субстрата и растворителя во впускное отверстие (3) реактора (2),

- b) вызывание взаимодействия реакционной среды в реакторе (2),
- c) выгрузку из выпускного отверстия (4) реактора (2) реакционной смеси, содержащей продукт реакции, растворитель, и не прореагировавший субстрат,
- d) проведение реакционной смеси на первую фильтрационную мембрану (6),
- 5 имеющую сторону (10) ретентата и сторону (11) пермеата, где первая фильтрационная мембрана (6) проницаема для растворителя (S), обеспечивает непроницаемость для субстрата (X) и имеет отсечение субстрата 80-100%,
- e) возврат ретентата (R), содержащего не прореагировавший субстрат (X), со стороны (10) ретентата первой фильтрационной мембранны (6) в реактор (2),
- 10 отличающийся тем, что на стадии (a) данную разбавленную смесь субстрата и растворителя подают в указанное впускное отверстие указанного реактора из системы подачи с разбавлением субстрата (5, 15), разбавляя субстрат из питающего резервуара (18) субстрата; отличающийся тем, что способ дополнительно включает стадию возврата растворителя (S), прошедшего через первую фильтрационную мембрану (6), со стороны (11) пермеата первой мембранны (6) в систему (5, 15) подачи с разбавлением субстрата для разбавления субстрата в системе (5, 15) подачи с разбавлением субстрата, в результате чего образуется разбавленная смесь субстрата и растворителя.
- 15

2. Способ по п. 1, где первая фильтрационная мембрана (6) непроницаема по меньшей мере для одного соединения, выбранного из продукта реакции, катализатора и одного или более из реагентов, взаимодействие которых с субстратом вызвано, и где по меньшей мере одно соединение возвращают со стороны (10) ретентата первой фильтрационной мембранны (6) в реактор (2).

20 3. Способ по п. 1 или 2, где первая мембрана (6) имеет отсечение субстрата по меньшей мере 95%.

25 4. Способ по п. 2, где первая мембрана (6) имеет отсечение одного или более из продукта реакции, катализатора и по меньшей мере одного из реагентов 60-95%.

5. Способ по п. 1, где система (5) подачи с разбавлением субстрата для подачи субстрата в реактор (2) включает вторую фильтрационную мембрану (7), проницаемую для растворителя (S), где проницаемость второй фильтрационной мембранны (7) для субстрата (X) выбрана таким образом, что пермеат (P2) второй мембранны имеет желаемую концентрацию субстрата (X) в растворителе (S), где пермеат (P2), имеющий желаемую концентрацию субстрата (X) в растворителе (S), подают со стороны (21) пермеата второй фильтрационной мембранны (7) в реактор (2).

30 6. Способ по п. 5, где вторая фильтрационная мембрана (7) включает сторону (20) ретентата, и субстрат (X), отсеченный второй фильтрационной мембранны (7), подают в питающий резервуар (8) субстрата и дополнительно смешивают с растворителем, и где смесь, содержащая растворитель и субстрат, подают из питающего резервуара (8) субстрата на вторую фильтрационную мембрану (7).

35 7. Способ по п. 5 или 6, включающий возврат растворителя (S) со стороны (11) пермеата первой фильтрационной мембранны (6) в питающий резервуар (8) субстрата с целью замены растворителя, поданного на вторую мембранию (7).

8. Способ по п. 5, где вторая фильтрационная мембрана (7) имеет отсечение субстрата 50-99,5%, предпочтительно 60-95%.

40 9. Способ по п. 5, где первая и вторая фильтрационные мембранны (6, 7) являются разными.

10. Способ по п. 5, где первая и вторая фильтрационные мембранны (6, 7) имеют одинаковые рабочие параметры, причем предпочтительно первая и вторая фильтрационные мембранны (6, 7) содержат одинаковый материал мембранны.

11. Способ по п. 5, где первая и вторая фильтрационные мембранны (6, 7) независимо выбраны из группы, состоящей из нанофильтрационной мембранны, микрофильтрационной мембранны, ультрафильтрационной мембранны, фильтрационной мембранны обратного осмоса и их комбинаций.

<sup>5</sup> 12. Способ по п. 11, где по меньшей мере одна из первой и второй фильтрационной мембранны (6, 7) представляет собой нанофильтрационную мембранны, предпочтительно нанофильтрационную мембранны, устойчивую к растворителю, где предпочтительно обе мембранны представляют собой нанофильтрационные мембранны.

<sup>10</sup> 13. Способ по п. 1, где концентрированный раствор субстрата подают из питающего резервуара (18) субстрата в смеситель (19) в системе (5) подачи с разбавлением субстрата и смешивают субстрат (X) в смесителе с соответствующим количеством растворителя (S) с получением предусмотренного разбавления субстрата (X) в растворителе (S).

14. Способ по п. 13, где смеситель (19) содержит смесь растворителя и субстрата, имеющую степень разбавления субстрата 50-1000 л растворителя на моль субстрата.

<sup>15</sup> 15. Способ по п. 13 или 14, дополнительно включающий проведение пермеата, содержащего растворитель (S), со стороны (11) пермеата первой фильтрационной мембранны (6) в смеситель и смешивание пермеата с субстратом, подаваемым из питающего резервуара (18) субстрата в смеситель (19), и подачу смеси субстрата и растворителя из смесителя (19) в реактор (2).

<sup>20</sup> 16. Способ по п. 5, где субстрат в питающем резервуаре (8, 18) субстрата системы (5) подачи с разбавлением субстрата имеет степень разбавления субстрата 0,5-25 л растворителя на моль субстрата.

17. Способ по п. 1, где степень разбавления субстрата во впускном отверстии (3) реактора составляет 50-1000 л/моль.

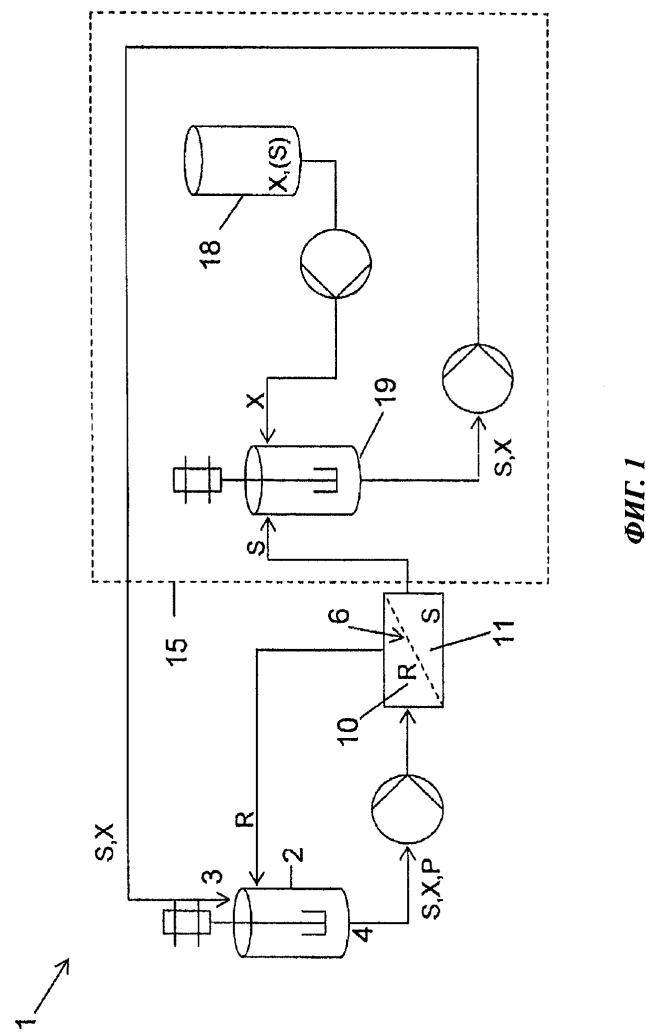
<sup>25</sup> 18. Способ по п. 5, где по меньшей мере одна мембрана из группы, состоящей из первой мембранны (6), второй мембранны (7) и обеих мембран, первой и второй мембранны (6, 7), работает в тангенциальном потоке.

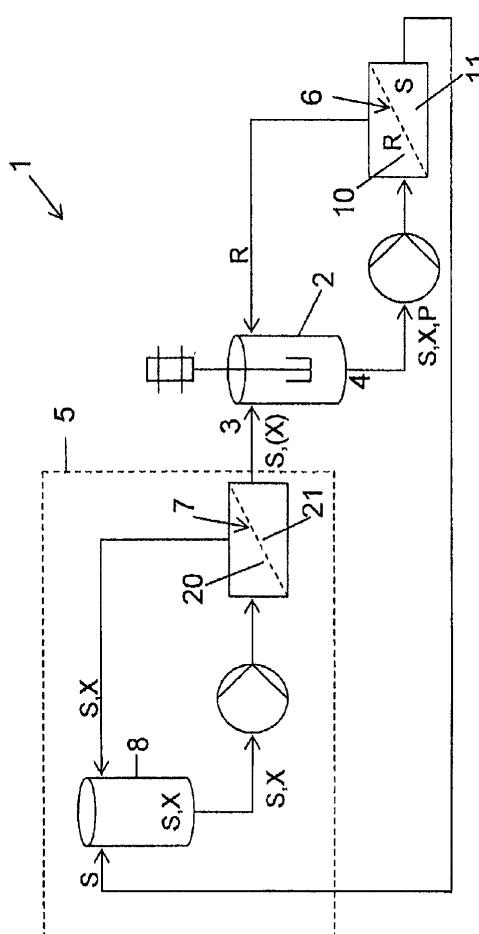
<sup>30</sup> 19. Способ по п. 1, где субстрат представляет собой соединение, способное претерпевать по меньшей мере одну химическую реакцию, выбранную из внутримолекулярной реакции и гомо- или гетеромежмолекулярной реакции, и предпочтительно обе реакции, внутримолекулярную реакцию и гомо- или гетеромежмолекулярную реакцию.

20. Способ по п. 1, где субстрат представляет собой органическое соединение.

<sup>35</sup> 21. Способ по п. 1, где исходную загрузку субстрата подают непрерывно или периодически порциями.

22. Способ по п. 1, где реактор (2) содержит по меньшей мере 100 л реакционной среды на моль субстрата.

*I**ФИГ. I*



ФИГ. 2