

Mikrovalni reaktori

Diplomski studij
Primijenjena kemija

Prof. dr. sc. M. Hranjec
Zagreb, listopad 2024.

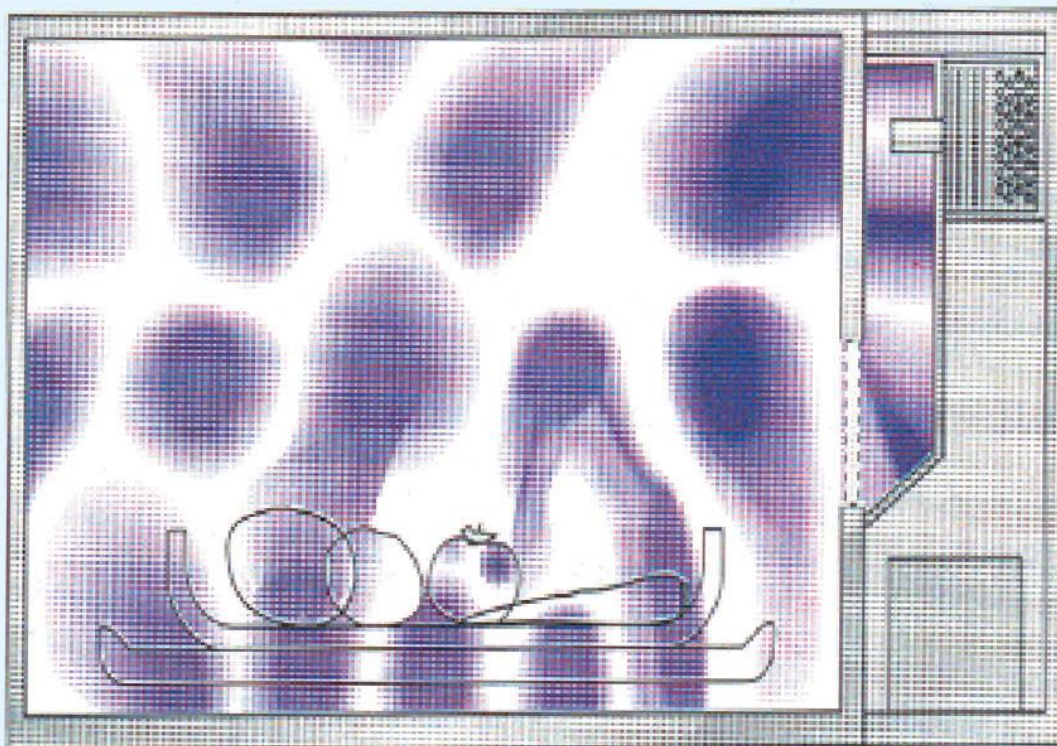
UVOD

- prvi eksperimenti provedeni su u kućnim mikrovalnim pećnicama ali je **reproducibilnost takvih rezultata bila jako niska**
- glavni nedostaci su bili promjenjiva snaga zračenja, nemogućnost mjerenja tlaka i temperature i miješanja reakcijske smjese, nehomogenost elektromagnetskog polja, velike temperaturne razlike unutar kućišta, nemogućnost kontrole sigurnosti rada te mogućnost eksplozije
- neravnomjerno zagrijavanje reakcijske smjese posljedica je povremenog isključivanja izvora zračenja (magnetrona)

Podjela mikrovalnih reaktora:

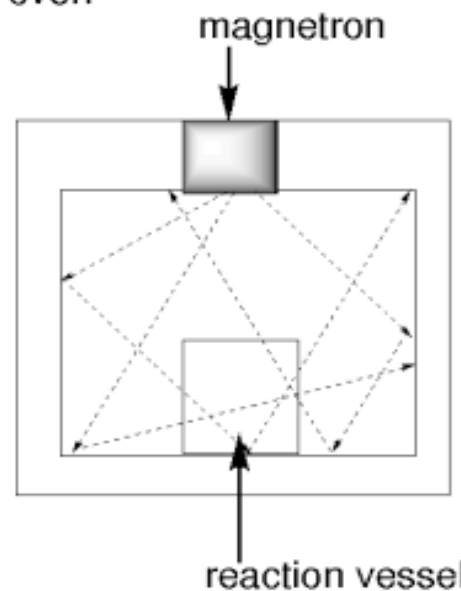
1. **kućne mikrovalne pećnice**
2. **jednofunkcijski reaktori**
3. **višefunkcijski reaktori**

UVOD



**nejednako polje mikrovalnog zračenja
u kućnoj MW pećnici**

domestic multimode microwave oven

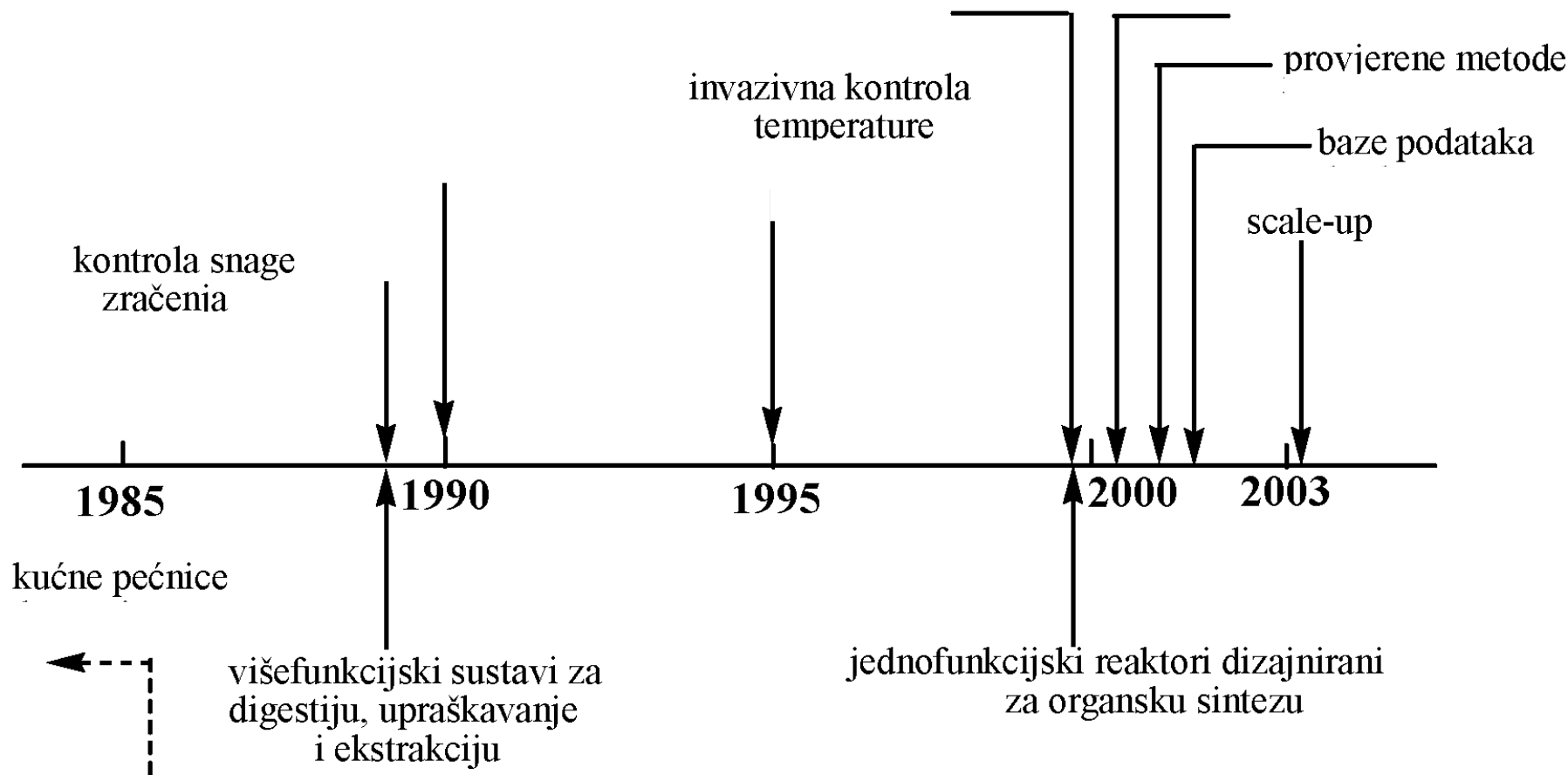


UVOD

Kronološki razvoj mikrovalne tehnologije:

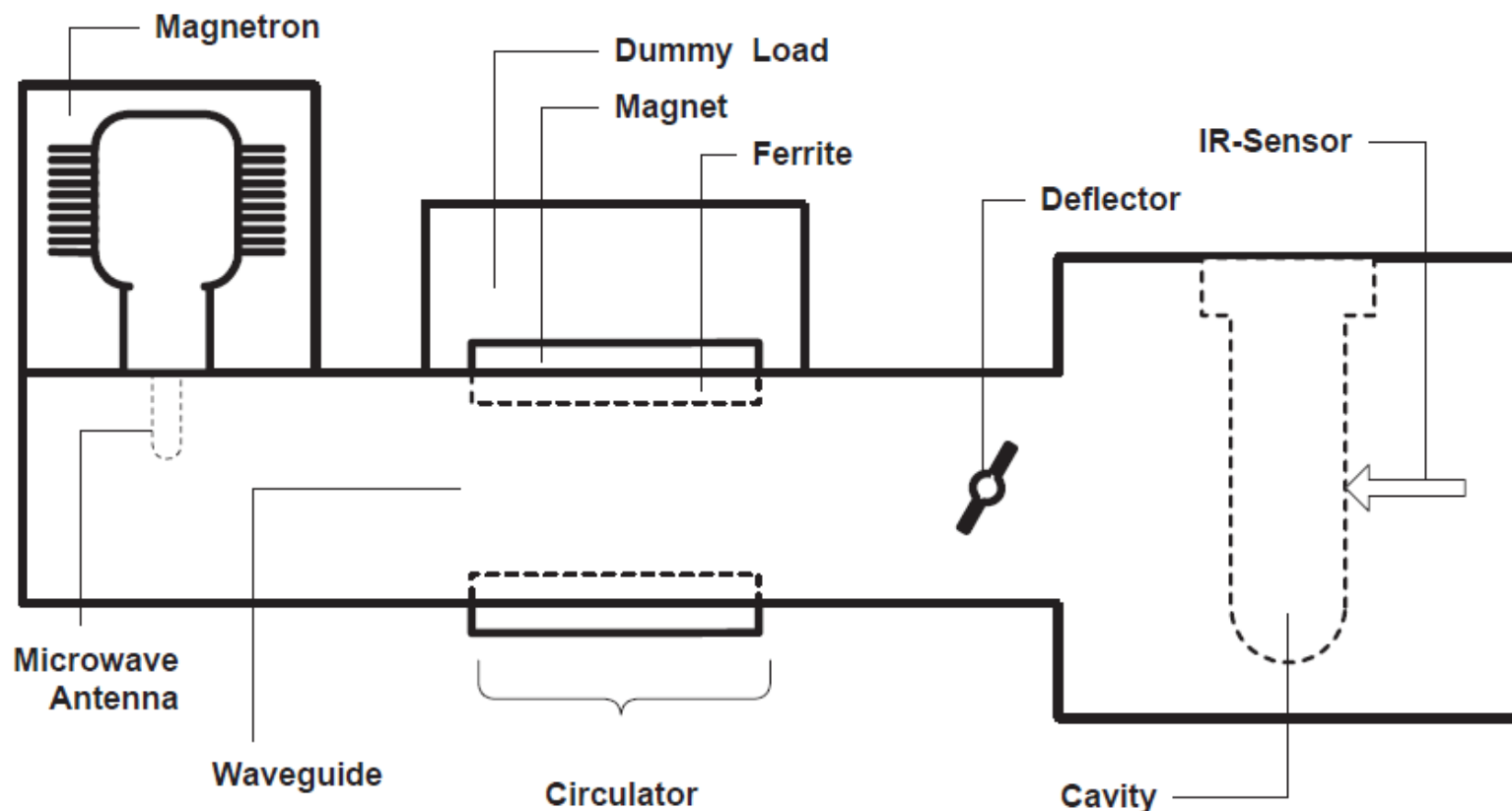
neinvazivna kontrola tlaka i temperature, rad na laboratorijskoj skali

automatizacija



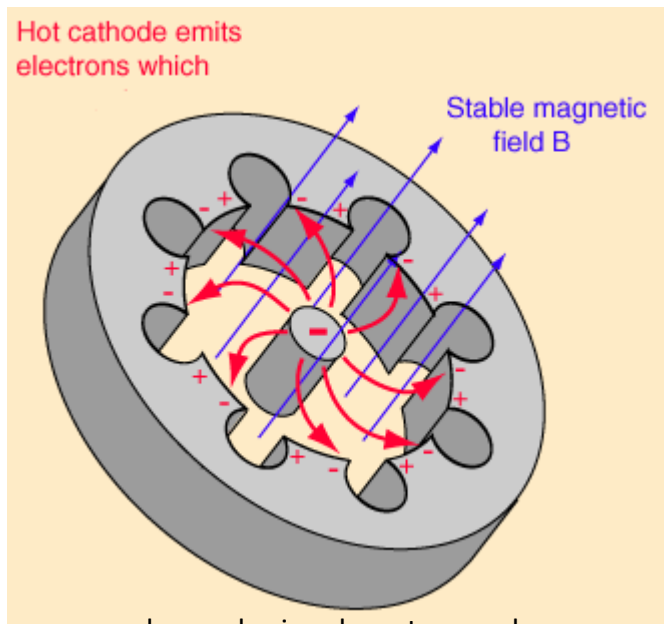
MIKROVALNI SISTEM

- mikrovalni sistem sastoji se od **magnetrona, valovoda, kućišta s uzorkom, cirkulatora, IR senzora, deflektora...**

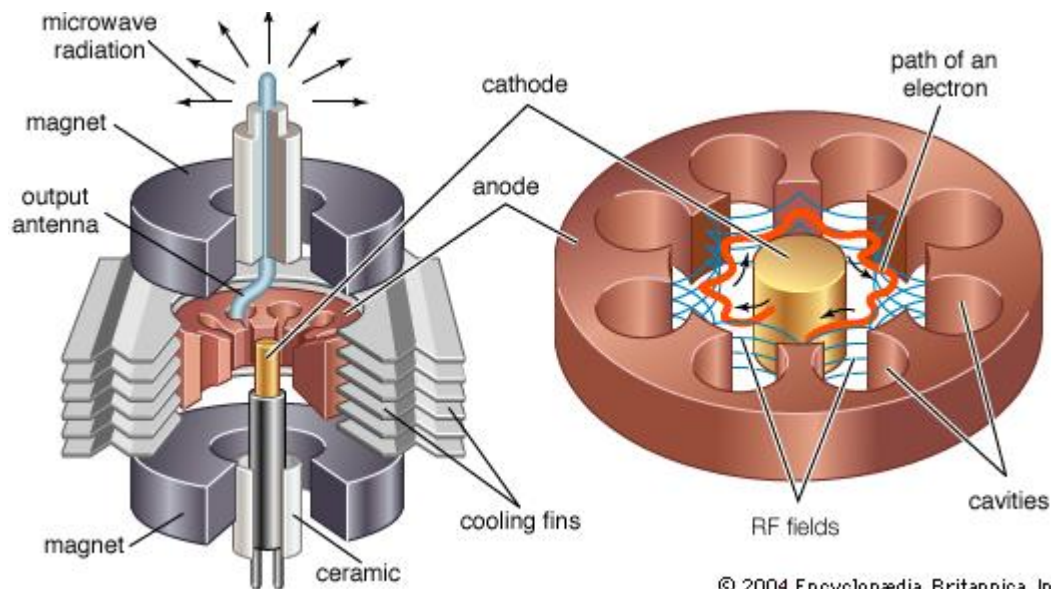


MIKROVALNI SISTEM

- ✓ **magnetron** – izvor konstantnog mikrovalnog zračenja



www.hyperphysics.phy-astr.gsu.edu

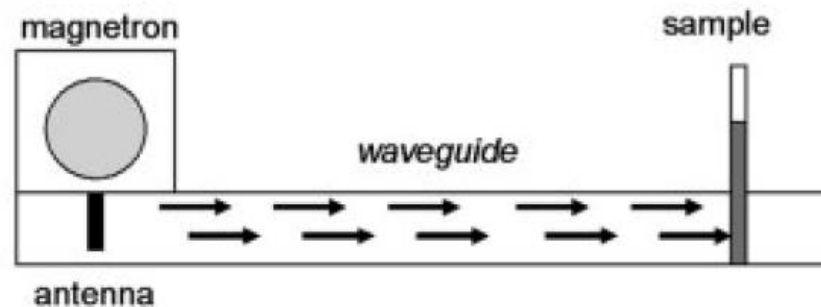
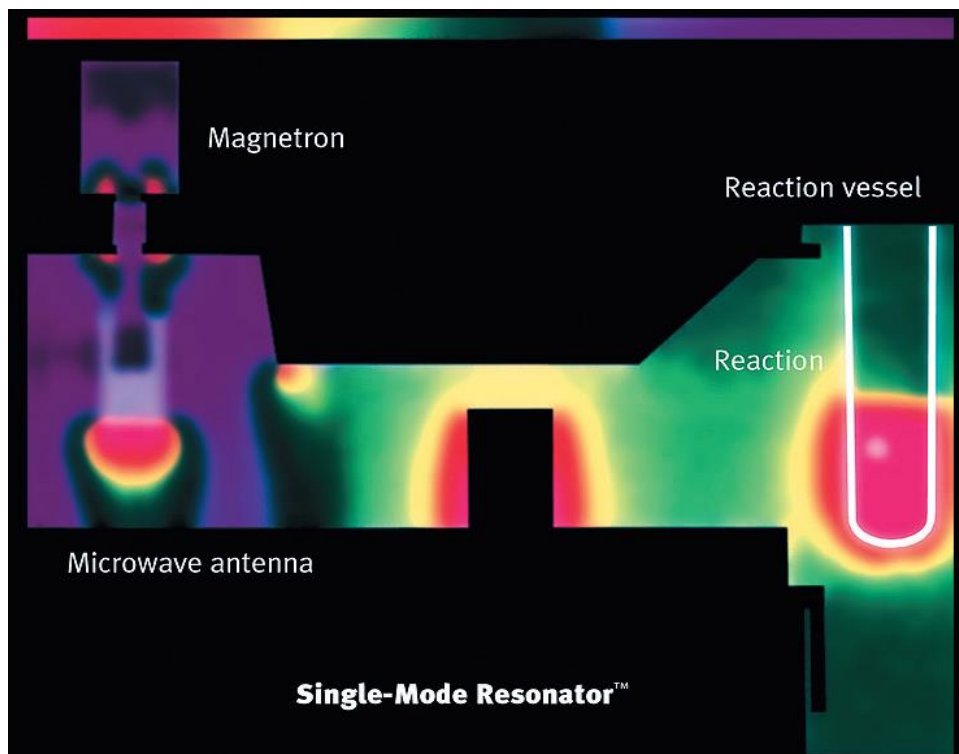


© 2004 Encyclopædia Britannica, Inc.

- ✓ **valovod** – vodi mikrovalove do antene ili mikrovalnog aplikatora (kućišta)
- ✓ **cirkulator** – štiti magnetron ili cijeli instrument od reflektirajućeg mikrovalnog zračenja
- ✓ **deflektor** – osigurava konstantno MW zračenje – maksimalna snaga MW zračenja pretvara se u toplinu

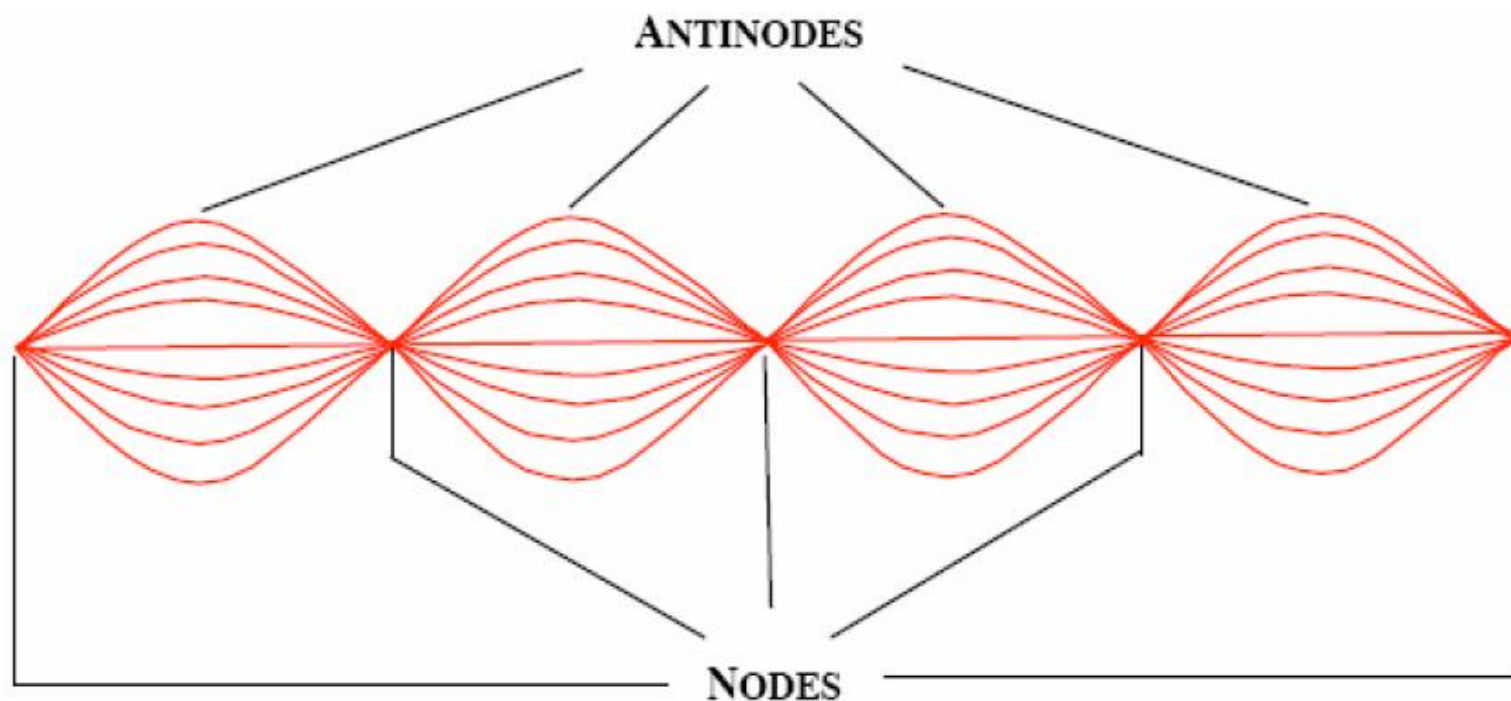
JEDNOFUNKCIJSKI REAKTORI

- ima **malo kućište**, radi se s **malim količinama** (0,2 - 50 mL) i **jednom reakcijskom posudicom**
- zračenje prolazi kroz dobro definiran valovod i usmjereno pada na reakcijsku posudu koja je smještena na točno određenoj udaljenosti od izvora MW zračenja



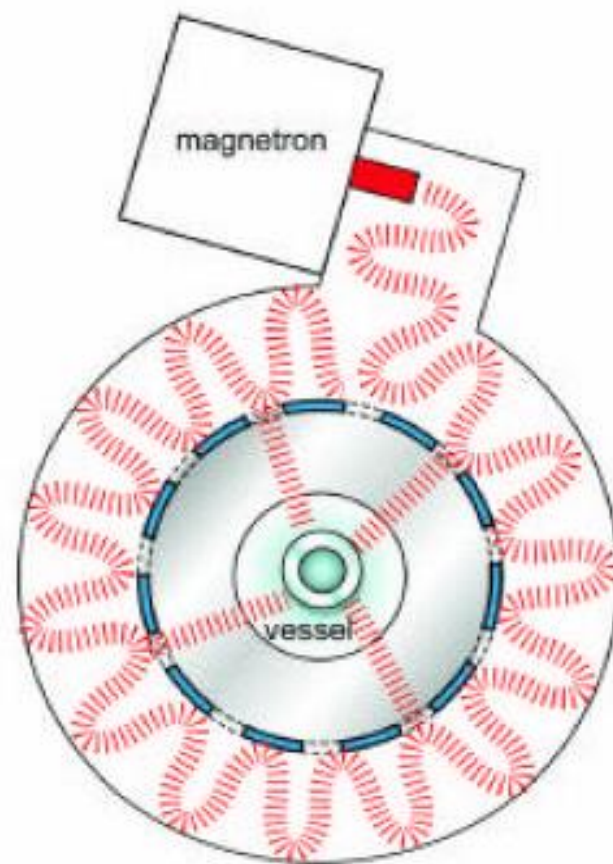
JEDNOFUNKCIJSKI REAKTORI

- glavna značajka jednofunkcijskih reaktora je **moгуćnost stvaranja stalnog valnog profila MW zračenja**
- nastaje skup čvorova na kojima je intenzitet MW energije nula i skup čvorova gdje je magnituda MW zračenja najviša i intenzitet MW energije je maksimalan



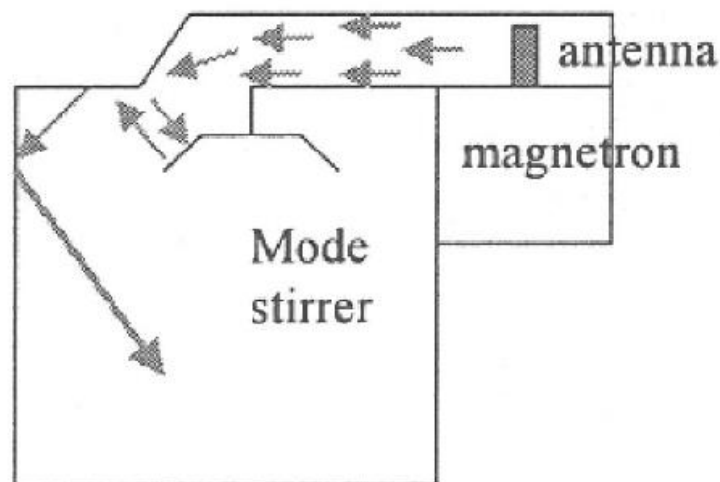
JEDNOFUNKCIJSKI REAKTORI

- reakcijska posuda mora biti smještena na odgovarajućoj udaljenosti od magnetrona kako bi uzorak bio smješten na čvorovima s maksimalnom energijom MW zračenja
- **glavni nedostatak** jednofunkcijskih reaktora je **jedna reakcijska posuda** koja se istovremeno može ozračavati



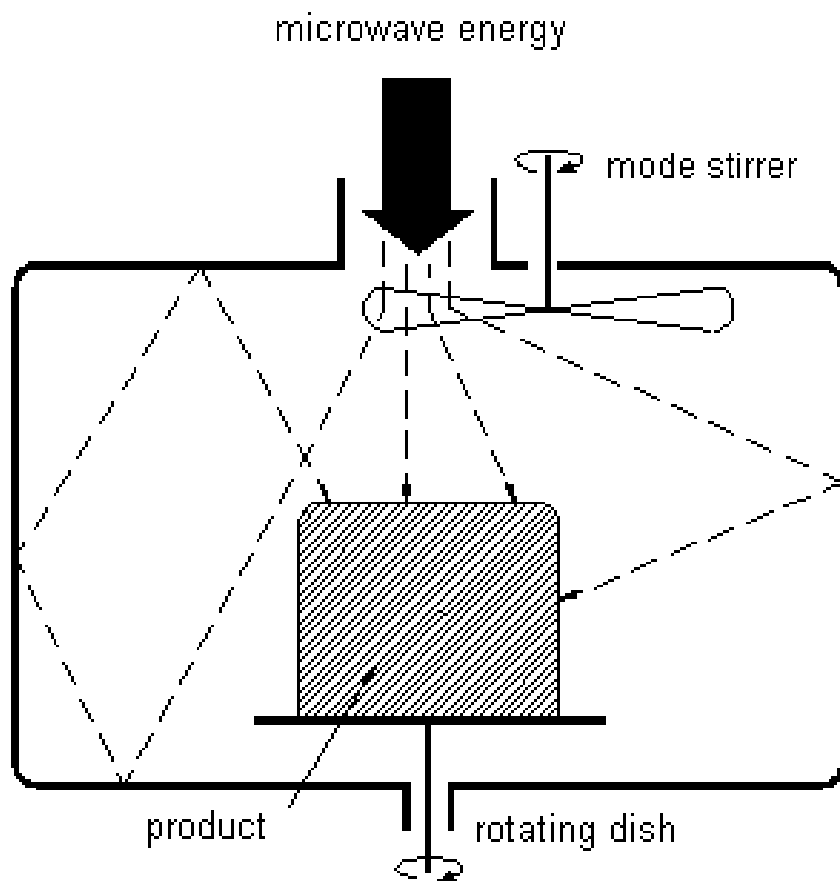
VIŠEFUNKCIJSKI REAKTORI

- imaju **veliko kućište** unutar kojeg se MW zračenje raspodjeljuje u svim smjerovima reflektiranjem na stjenkama kućišta
- **reakcijske posudice rotiraju** te se na taj način postiže **homogena raspodjela elektromagnetskog polja**



VIŠEFUNKCIJSKI REAKTORI

- **ne stvara se stalni valni profil** MW zračenja
- cilj je dobiti **maksimalnu disperziju MW zračenja** i na taj način povećati područje koje može prouzročiti efektivno zagrijavanje unutar reakcijskog prostora



- na taj način se simultano i podjednako može **ozračivati više reakcijskih posuda**
- radi se s **većim količinama** (nekoliko litara)
- nedostatak je **nemogućnost potpune kontrole zagrijavanja uzoraka**

USPOREDBA MIKROVALNIH SISTEMA

Višefunkcijski reaktor Multimode reactor

Jednofunkcijski reaktor Monomode reactor

veliko kućište

malo kućište

rad s velikim količinama (5 – 1000 ml)

rad s malim količinama (0,2 – 50 ml)

pogodan za "scale up"^a

mogućnost "scale-up"^a reakcije jedino primjenom tehnike kontinuiranog (continuous flow) ili zaustavljenog (stop flow) protoka

rad s više posudica (paralelna sinteza)

rad s jednom reakcijskom posudicom, sinteza automatskim postavljanjem uzoraka

elektromagnetsko polje može biti nehomogeno

homogenije elektromagnetsko polje

niža gustoća elektromagnetskog polja

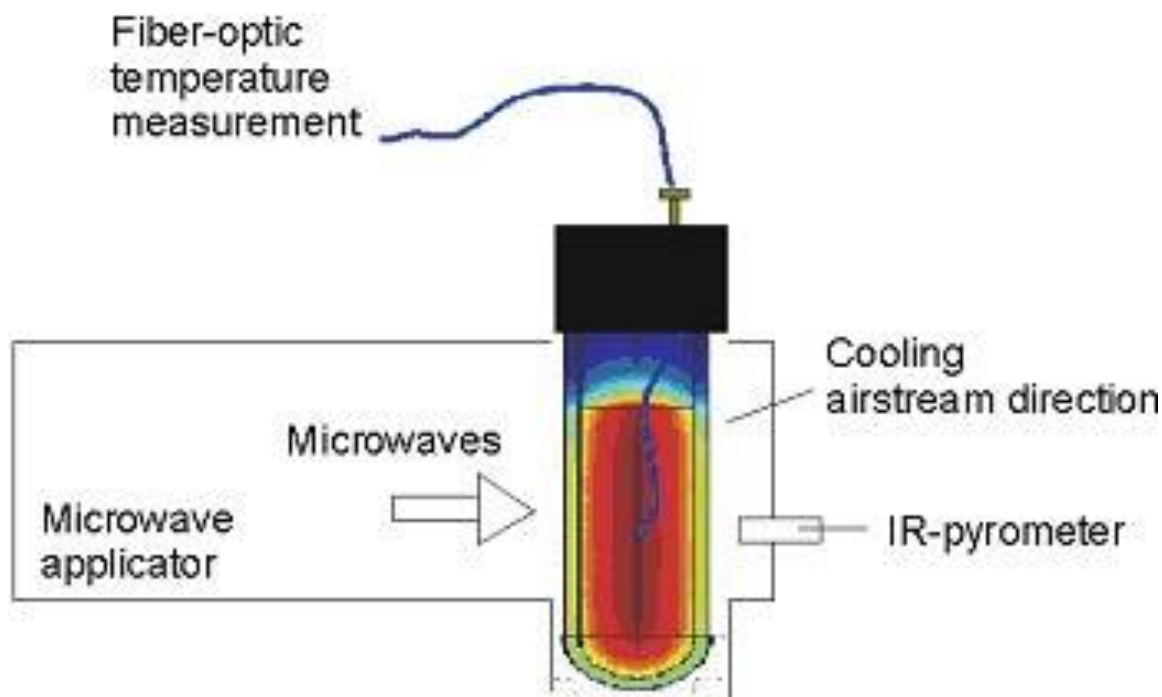
viša gustoća elektromagnetskog polja

mogući problemi pri radu s malim količinama

pogodan za rad s malim količinama

Mikrovalni reaktor s hlađenjem

- **hlađenje reakcijske smjese** koja je simultano zagrijavana
- povećani udio snage MW zračenja
- temperatura se može mjeriti simultano i nezavisno korištenjem **dva temperaturna senzora**



JEDNOFUNKCIJSKI REAKTORI

- 1990. **prvi jednofunkcijski reaktor** – francuska tvrtka Prolabo
- jednostavnog izgleda s pravokutnim valovodom i magnetronom maksimalne izlazne snage 300 W
- kućište dizajnirano za korištenje cilindričnih staklenih ili kvarcnih posuda različitih promjera



JEDNOFUNKCIJSKI REAKTORI

Biotage

- jednofunkcijski inicijatorski reaktor za reakcije
- različite reakcijske posude (od 0,2-0,5 mL do 20 mL)



JEDNOFUNKCIJSKI REAKTORI

Biotage

- 2004. “Emrys Liberator”
- reakcije od 0,5 – 5 mL



- do **120 reakcija paralelno**
- u potpunosti automatizirani uređaj
- od 60 – 250 °C
- max. tlak 20 bara
- kontrola temperature IR senzorom

JEDNOFUNKCIJSKI REAKTORI

Biotage

- “Chemspeed SWAVE”, maksimalno 240 uzoraka
- u potpunosti automatiziran rad – od pripreme uzoraka, reakcija, dodavanja reagensa do čišćenja produkata ekstrakcijom, filtriranjem, kromatografskom analizom



JEDNOFUNKCIJSKI REAKTORI

CEM

- od 2001. godine, “Discover system” jednofunkcijski reaktori
- okruglo kućište koje omogućava ravnomjernu energiju
- otvoreni (do 125 mL) i zatvoreni sistemi (do 50 mL)
- maksimalna snaga do 300 W



JEDNOFUNKCIJSKI REAKTORI

CEM

- “Discover CoolMate” – za reakcije na niskim temperaturama
- od -80 do 65 °C
- integrirana kamera za praćenje *in situ* reakcija



JEDNOFUNKCIJSKI REAKTORI

CEM

- “Voyager Systems”
- automatizirani sustav – dizajniran za “scale-up” do 1 kg



JEDNOFUNKCIJSKI REAKTORI

CEM

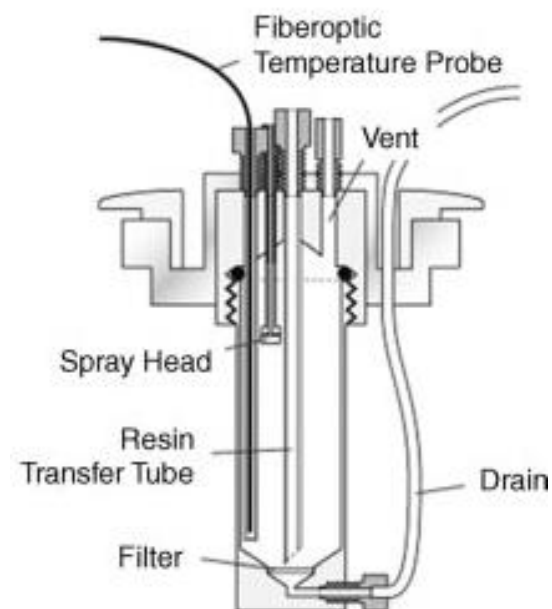
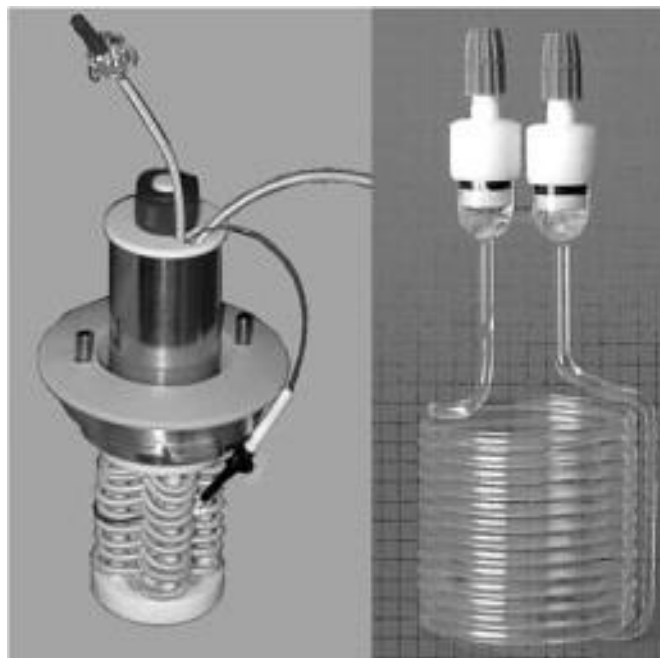
- “Voyager_{SF} System”
- reakcijska posuda od 80 mL, do 250 °C i 18 bara
- reaktor za heterogene reakcijske smjese, emulzije i reakcije u krutoj fazi



JEDNOFUNKCIJSKI REAKTORI

CEM

- “Peptide Synthesizer” – sinteza peptida na krutoj fazi
- u potpunosti automatizirani MW reaktor
- sintetizira do 12 peptida, prikladan za 25 amino-kiselina



USPOREDBA JEDNOFUNKCIJSKIH REAKTORA

Features	Biotage Initiator 2.0	CEM Discover
Waveguide	rectangular	circular
Max. output power	400 W	300 W
Operation temperature	40–250 °C	rt–300 °C
Max. pressure	20 bar	20 bar 15 bar (80 mL vessel)
Vessel sizes	0.2–20 mL	4–80 mL max. 125 mL round-bottom flask
Sealing mechanism	permanent with crimped caps	“Snap-on” IntelliVent caps
IR sensor	from the side at a defined height	from the bottom
Fiber optic	×	✓
Simultaneous cooling	✓	✓
Closed vessel	✓	✓
Open vessel	×	✓
Magnetic stirring	300–900 rpm	3 different speeds
Method programming	touch screen	touch pad or PC

VIŠEFUNKCIJSKI REAKTORI

Anton Paar

- “Synthos 3000” – jedan od najčešće korištenih reaktora
- za volumen do 1L i kemiju pod visokim tlakom i temperaturom
- dva magnetrona i kontinuirana snaga od 1400 W omogućavaju niz reakcija koje konačno daju veliku količinu produkata



**dio za uvođenje
plinova**



dio za filtriranje

VIŠEFUNKCIJSKI REAKTORI

Anton Paar

- reaktori za 8, 16 i 48 reakcijskih posuda
- ovisno o materijalu mogu se postići različite temperature i tlakovi



4 × 24MG5/
64MG5

64MG5

48MF50

16MF100

16HF100

8SXF100

8SXQ80

	4 × 24MG5/ 64MG5	48MF50	16MF100	16HF100	8SXF100	8SXQ80
No. of vessels	96/64	48	16	16	8	8
Volume (mL)	5	50	100	100	100	80
Operating volume (mL)	0.3–3	6–25	6–60	6–60	6–60	6–60
Max. temperature (°C)	200	200	200	240	260	300
Max. pressure (bar)	20	20	20	40	60	80
Liner material	glass	PFA	PTFE-TFM	PTFE-TFM	PTFE-TFM	quartz
Pressure jacket	×	PEEK	PEEK	ceramics	ceramics	×
Pre-pressurizing	×	×	×	10 bar	20 bar	20 bar

VIŠEFUNKCIJSKI REAKTORI

Biotage AB

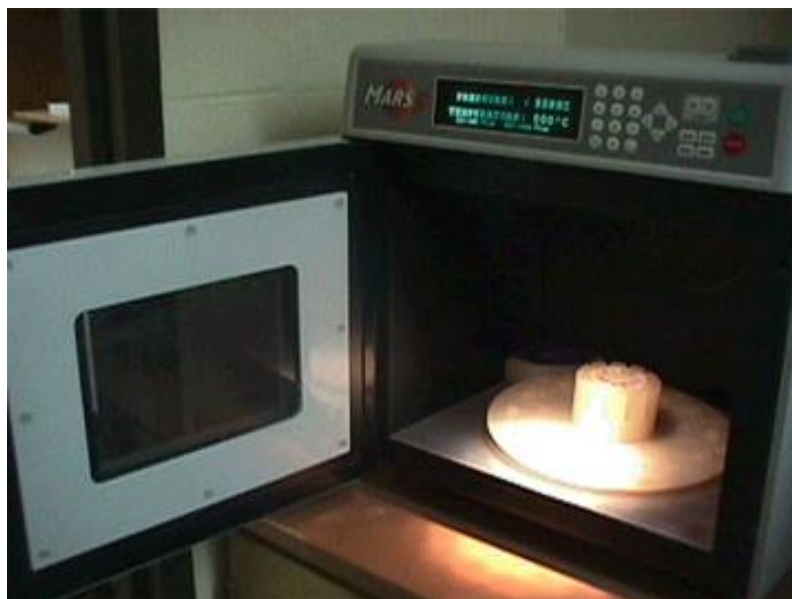
- reakcije do 350 mL – od 10 do 100 g produkta
- 1200 W, do 250°C



VIŠEFUNKCIJSKI REAKTORI

CEM

- “MARS S” sistem
- temperatura do 300 °C i tlak od 100 bara
- volumen do 48 L, max. snaga do 1400 W ali se obično eksperimenti provode korištenjem snage od 400 do 800 W (niskoenergetski nivo rada)



VIŠEFUNKCIJSKI REAKTORI

CEM

- “MARS scale-up” sistem
- reakcijske posude od 2 do 4 L

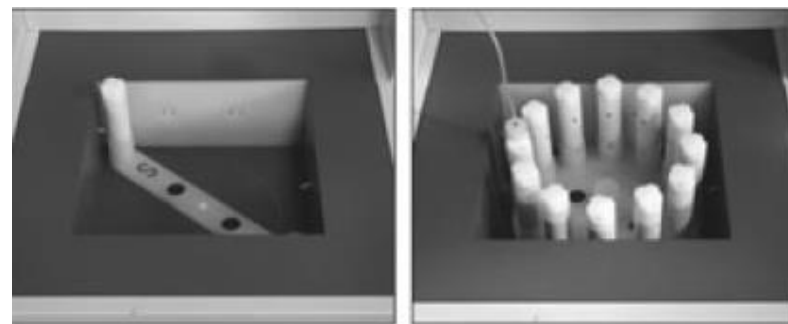
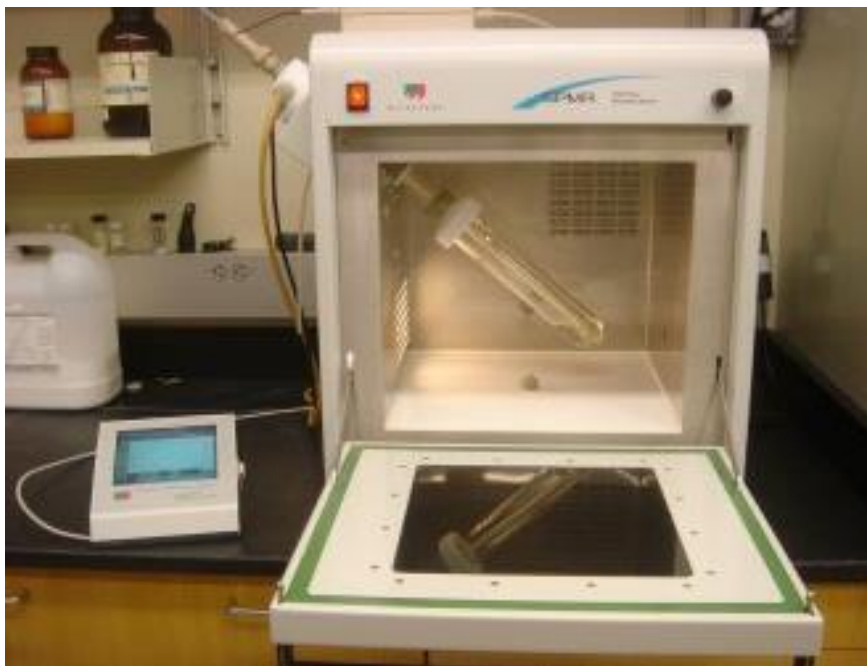


	GlassChem	MARSXpress	XP-1500+	HP-500+	
No. of vessels	24	40	40	12	14
Vessel volume (mL)	20	55	10–75	100	100
Operating volume (mL)	3–14	6–35	1–50	10–70	10–70
Max. temperature (°C)	200	300	260	300	260
Max. pressure (bar)	14	35	35	100	34
Vessel material	glass	TFM	PFA	Teflon, Pyrex, quartz	
Temp. control	fiber-optic	IR	IR	fiber-optic + optional IR DuoTemp	

VIŠEFUNKCIJSKI REAKTORI

MILESTONE

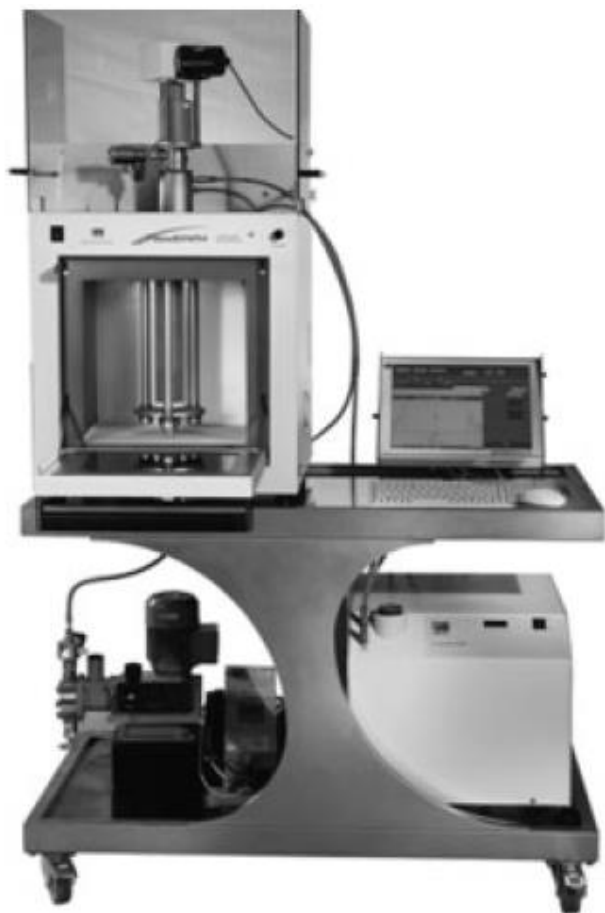
- veliki broj raznih višefunkcijskih MW reaktora za provođenje reakcija volumena do 3,5 L u zatvorenom sistemu
- postoji mogućnost jednofunkcijskog i višefunkcijskog sistema u istom MR reaktoru



VIŠEFUNKCIJSKI REAKTORI

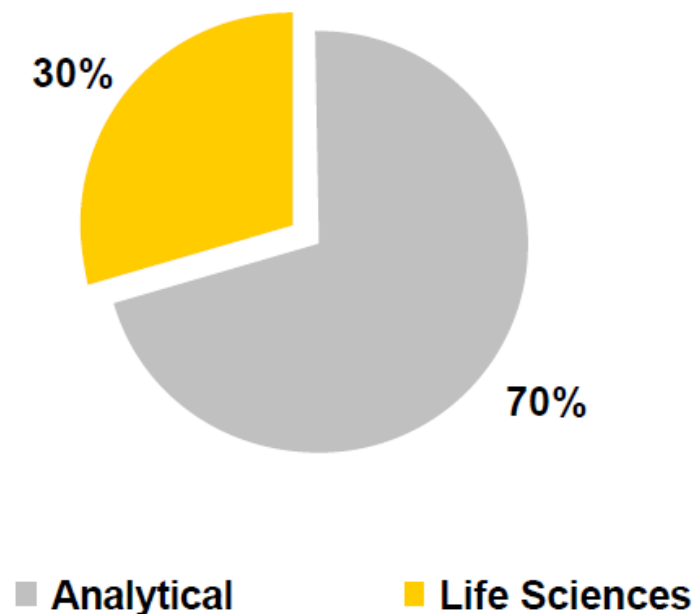
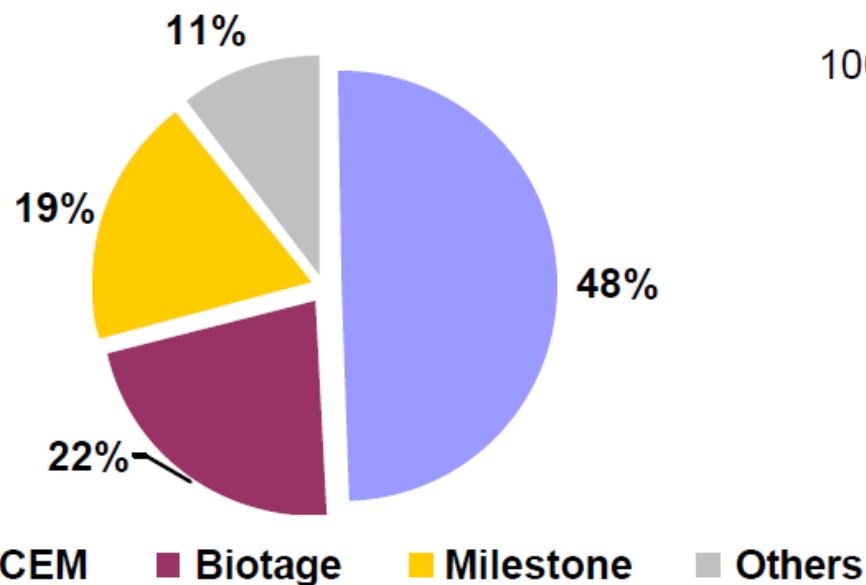
MILESTONE

- “Pilot 4000 labstation” i “ETHOSpilot 4000” u industriji
- za dobivanje velikih količina produkata – do 1 kg



STANJE NA TRŽIŠTU

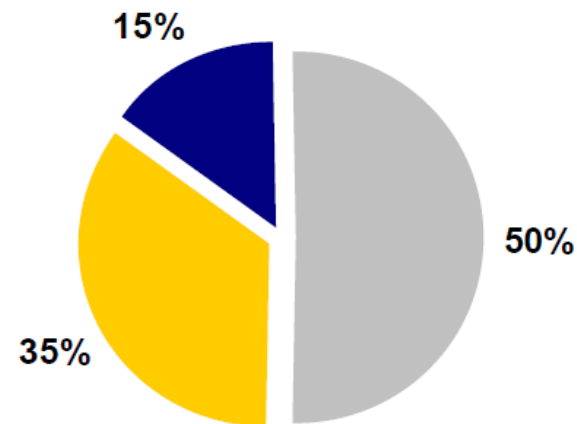
- najznačajniji proizvođači su **CEM, Biotage i Mileston** koji proizvode mikrovalne reaktore za laboratorije i kemijsku, farmaceutsku i biokemijsku industriju
- prema području primjene, primjena MW reaktora dijeli se na analitičko i sintetsko područje
- primjena MW reaktora u kemijskoj sintezi se još razvija



Source: *Evalueserve Analysis*

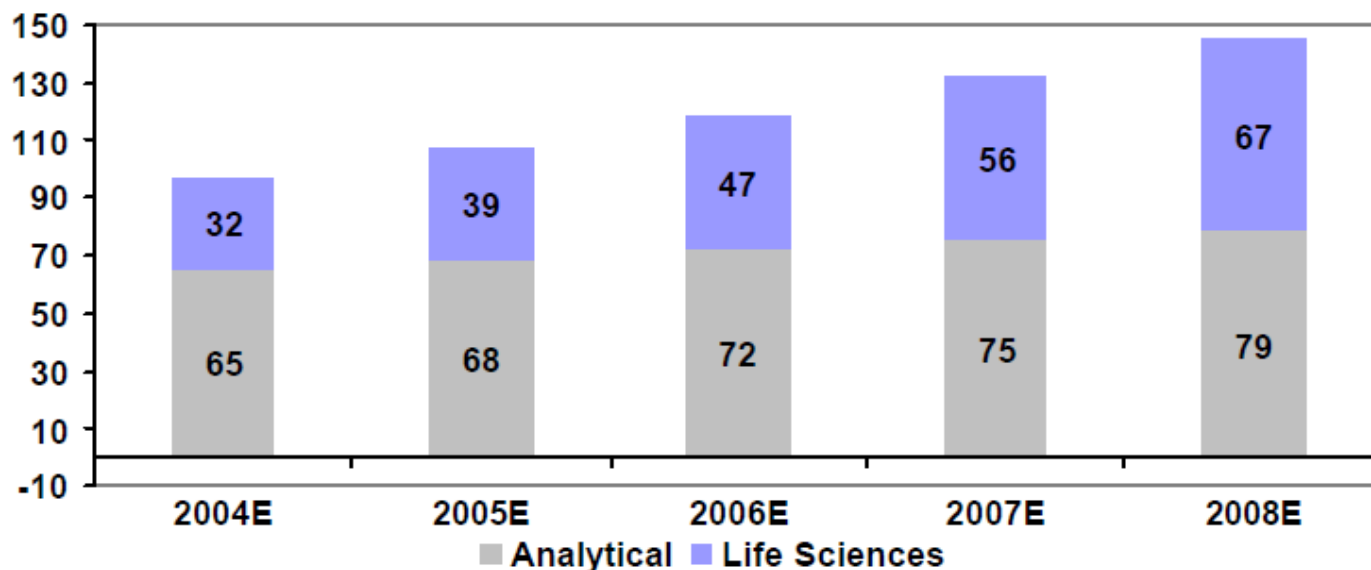
STANJE NA TRŽIŠTU

- u SAD-u najveći udio primjene mikrovalne kemije
- Azija - Japan najzastupljeniji
- za nekoliko godina očekuje se da će područje kemijske sinteze biti zastupljenije od analitičkog područja primjene MW kemije



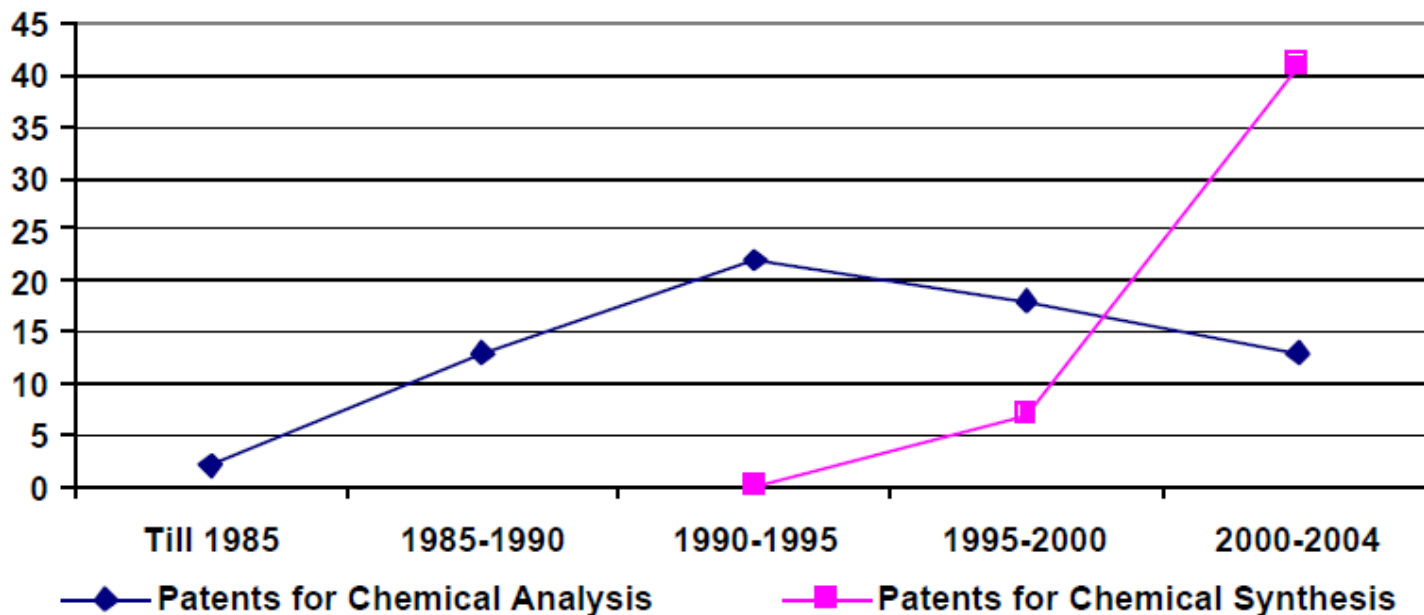
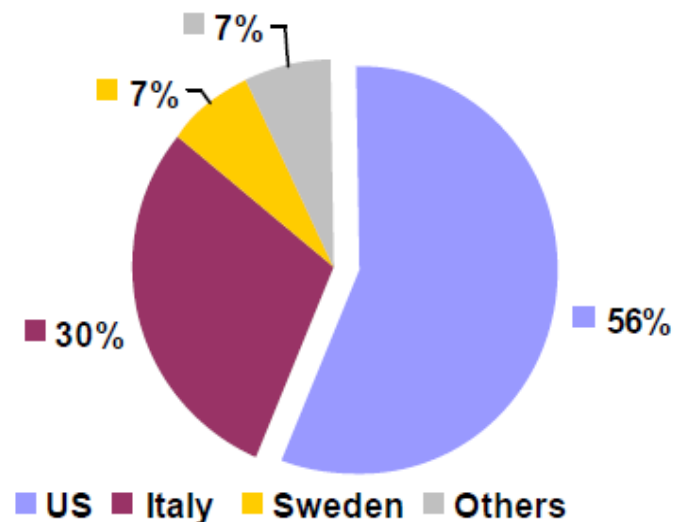
■ USA ■ Europe ■ Asia Pacific

Source: Robert England, Director, Personal Chemistry



STANJE NA TRŽIŠTU

- mikrovalna kemijska sinteza počela se intenzivno razvijati 90.-tih godina 20. stoljeća
- veliki broj патената baziranih na primjeni MW zračenja u sintezi



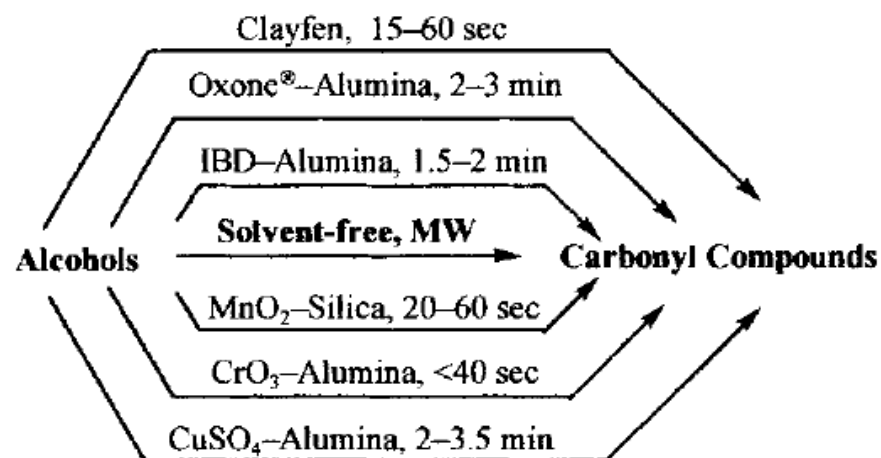
Osnovne tehnike mikrovalne sinteze

Diplomski studij
Primijenjena kemija

Prof. dr. sc. M. Hranjec
Zagreb, listopad 2024.

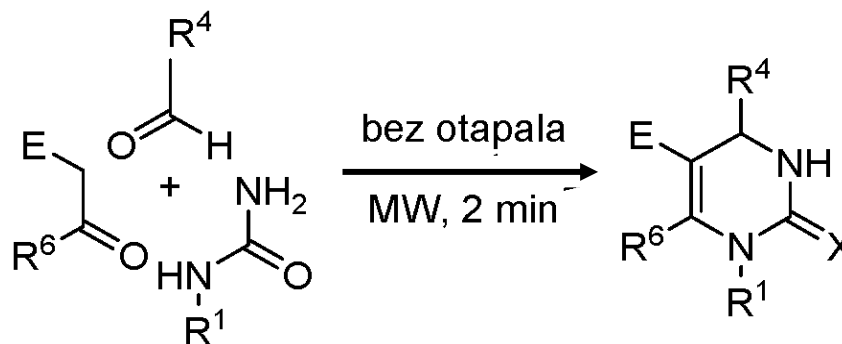
UVOD

- danas je organska sintetska kemija usmjerena prema novim ekološki prihvatljivim metodama – **temelji zelene kemije**
- vrlo važne su **reakcije** koje se provode **bez otapala** – “**solvent-free reactions**”
- vrlo često se provode i u mikrovalnoj sintezi – sigurnost njihovog provođenja u MW reaktorima je vrlo visoka
- ostale sintetske metode koje se često koriste u MW sintezi uključuju i reakcije na anorganskim nosačima te reakcije s nerazrijeđenim reagensima i reaktantima



Reakcije bez otapala (“Solvent-free”)

- nazivaju se još i “**dry media reactions**”
- razvijaju se od 90.-tih godina prošlog stoljeća – reaktanti su se miješali izravno i bez otapala
- u pravilu čisti i suhi organski reaktanti ne apsorbiraju energiju MW zračenja – gotovo da zagrijavanje ne postoji – u reakcijsku se smjesu dodaje mala količina polarnog otapala kako bi došlo do dielektričnog zagrijavanja MW zračenjem
- primjer takve reakcije je sinteza pirimidonskih derivata iz β -ketoestera, aldehida i uree djelovanjem MW zračenja

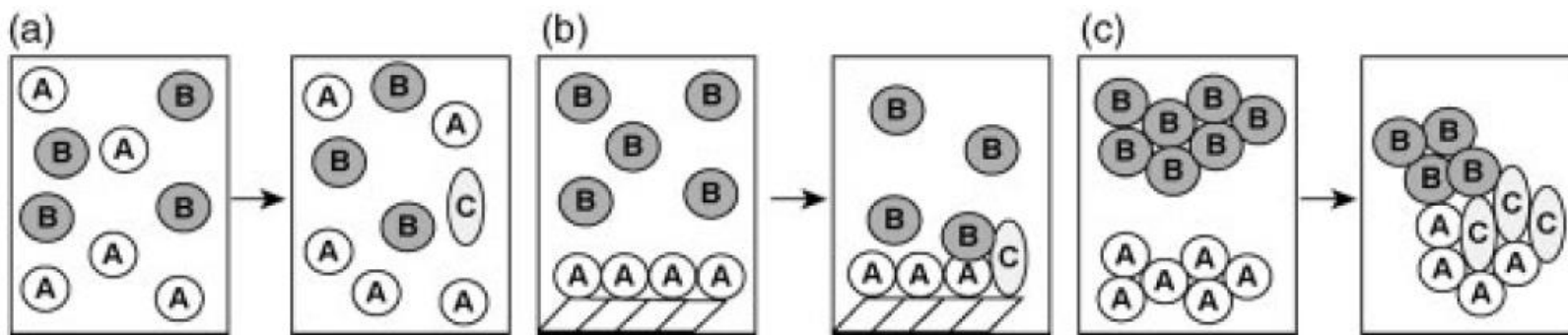


65 - 95 %

C. O. Kappe, D. Kumar, R. S. Varma, *Synthesis* (1999) 1799.

Reakcije bez otapala (“Solvent-free”)

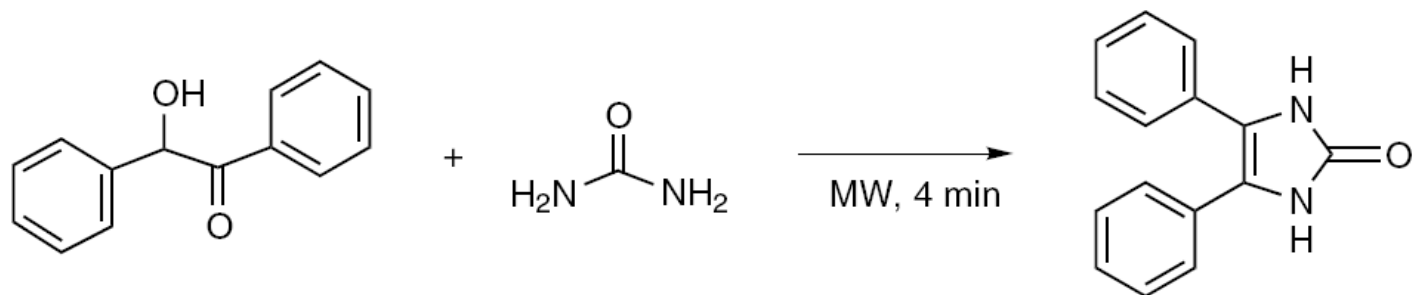
- kada se govori o reakcijama između krutina, potrebno je razlikovati “**solvent-free**” (reakcije bez otapala), “**solid-phase**” (reakcije na krutom nosaču) i “**solid-state**” reakcije (reakcije u krutom stanju)
- kruti nosači mogu biti polimerni materijali, zeoliti, grafit, mineralni oksidi (silikagel, aluminijev oksid)
- za reakcije koje zahtijevaju visoku temperaturu koristi se grafit – snažna interakcija s MW zračenjem ($T > 1300\text{ K}$)
- kod reakcija u krutom stanju reagiraju dvije krutine dajući produkt koji je također u krutom stanju



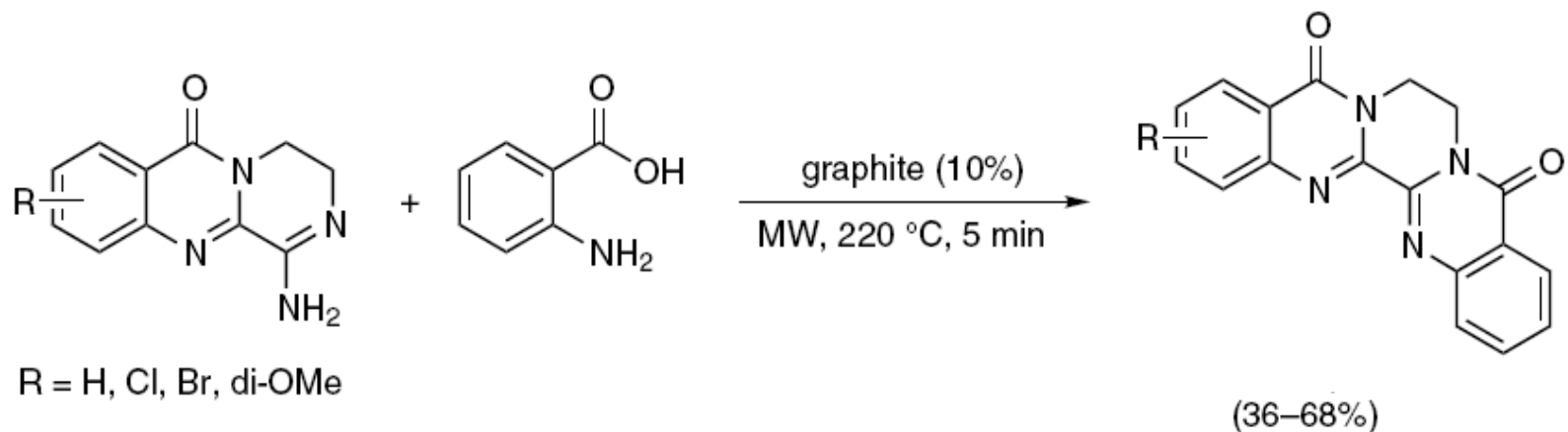
Solvent-free (a), solid-phase (b) and solid-state (c) reactions.

Reakcije bez otapala (“Solvent-free”)

- reakcija benzoina i uree provedena je u kućnoj MW pećnici u staklenoj posudi koja je omogućila zagrijavanje reakcijske smjese do 120-140 °C i taljenje benzoina



- anorganski nosači poput silikagela, aluminijske okside ili zeolita su slabo apsorbirajući materijali ali imaju veliku aktivnu površinu
- eko-prihvatljiva metoda jer se nosači mogu regenerirati



Reakcije bez otapala (“Solvent-free”)

Characteristics of dry media reactions.

Advantages

- Easy to handle
- No specialized equipment
- High reactivity due to catalysts/reagents on porous supports
- Safe, since no flammable solvent is involved
- Environmentally benign, “Green Chemistry” (no organic solvent?).

Disadvantages

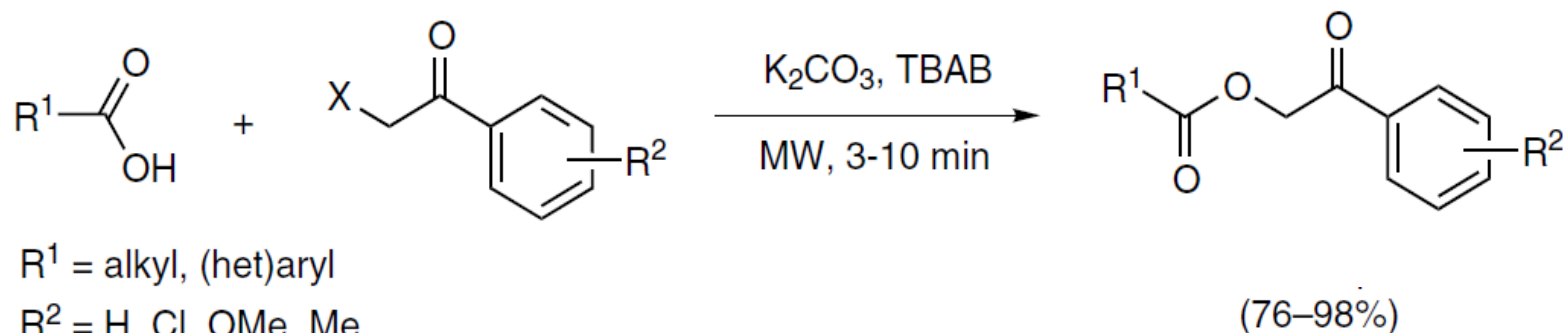
- Temperature measurement difficult
- Localized superheating possible
- Macroscopic hotspots
- Stirring troublesome
- Limited possibilities for scale-up (penetration depth)
- Reproducibility controversial.

Međufazna kataliza (Phase-transfer catalysis)

- široko se primjenjuje u organskoj sintezi, biotehnologiji i kemiji materijala, industrijskoj kemiji i mikrovalnoj kemiji
- **reaktanti se nalaze u dvije odvojene faze** (npr. tekućina-tekućina ili krutina-tekućina)
- **u tekućina-tekućina katalizi faze se ne miješaju**; ionski reagensi su obično otopljeni u vodi, a supstrati u organskim otapalima
- **u krutina-tekućina katalizi** ionski se reagensi koriste u krutom stanju kao suspenzija u organskom otapalu
- transport aniona iz vodene ili krute faze do organske faze gdje se reakcija odvija omogućen je **međufaznim katalizatorima**
- međufazni katalizatori su tipične kvaterne soli (npr. **tetrabutilamonijev bromid**) ili kationski kompleksirajući agensi
- kombinacija međufazne katalize i korištenja MW zračenja daje najbolje rezultate

Međufazna kataliza (Phase-transfer catalysis)

- ***o*-alkiliranje karboksilnih kiselina krutina-tekućina međufaznom katalizom – TBAB međufazni katalizator (tetrabutilamonijev bromid)**



R¹ = alkyl, (het)aryl

R² = H, Cl, OMe, Me

X = Cl, Br

- **tekućina-tekućina međufazna kataliza ima široku primjenu u **paladijem kataliziranim reakcijama** (Heckova reakcija, Suzukijeva i Sonogashirina reakcija)**
- **i u tim reakcijama je preferirani međufazni katalizator tetrabutilamonijev bromid, a kao otapalo se koristi voda**

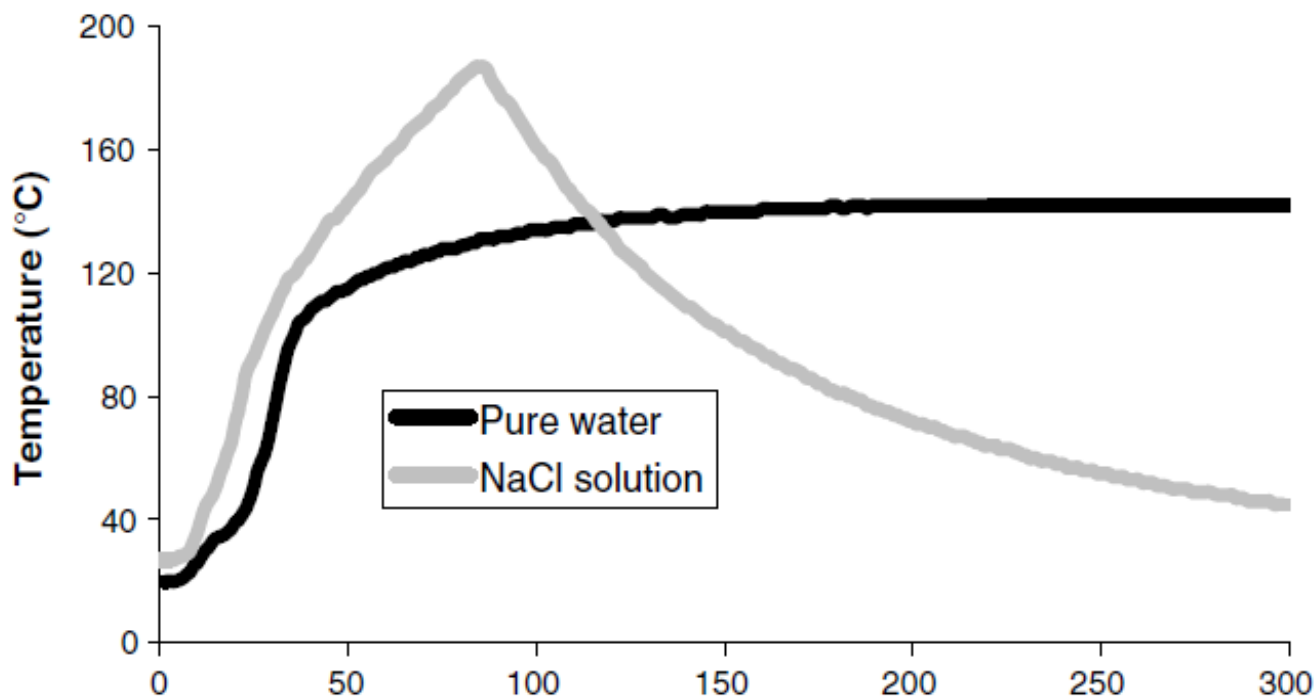
VODA KAO OTAPALO U MW SINTEZI

- **voda kao otapalo u organskoj sintezi često ima jedinstvenu reaktivnost i selektivnost – hidrofobni efekti**
- **osim uobičajenih reakcija u vodenom mediju u temperaturnom području od 0 – 100 °C, moguće su i reakcije kod temperatura iznad 100 °C (“**superheated conditions**”) u zatvorenim reakcijskim posudama – povoljne promjene u fizikalnim i kemijskim karakteristikama vode kod visokih temp. i tlakova**

Fluid	Ordinary water ($T < 150\text{ °C}$) ($p < 0.4\text{ MPa}$)	Near-critical water ($T = 150\text{--}350\text{ °C}$) ($p = 0.4\text{--}20\text{ MPa}$)	Supercritical water ($T > 374\text{ °C}$) ($p > 22.1\text{ MPa}$)
Temperature (°C)	25	250	400
Pressure (bar)	1	50	250
Density (g cm ⁻³)	1	0.8	0.17
Dielectric constant ϵ'	78.5	27.1	5.9
pK _w	14	11.2	19.4

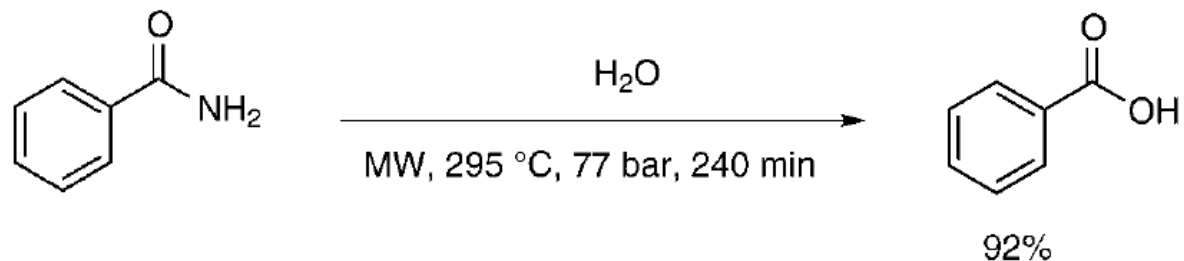
VODA KAO OTAPALO U MW SINTEZI

- tangens gubitka vode može se znatno povećati dodatkom male količine anorganske soli koja će povećati apsorpciju MW zračenja konduktivnim mehanizmom
- čista voda može se zagrijati do 130°C a otopina NaCl do 190°C

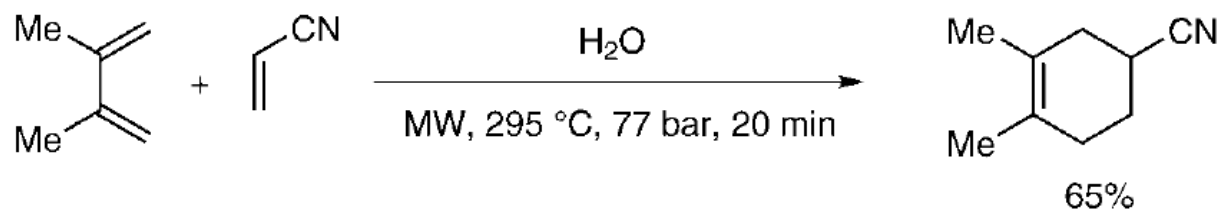


VODA KAO OTAPALO U MW SINTEZI

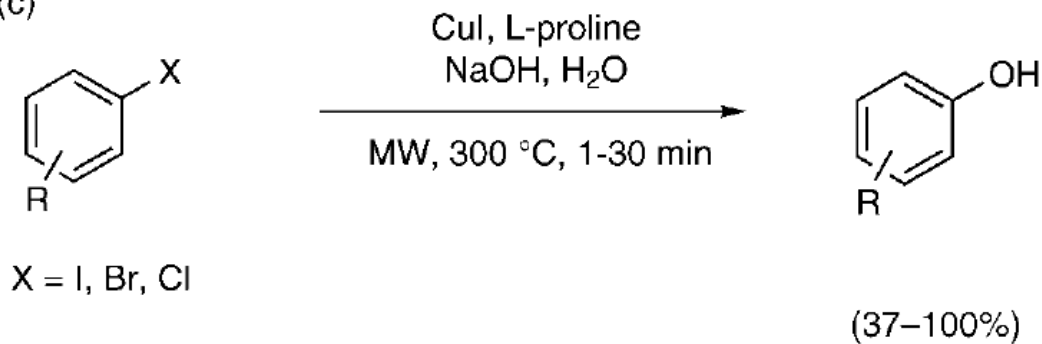
(a)



(b)



(c)



IONSKE KAPLJEVINE

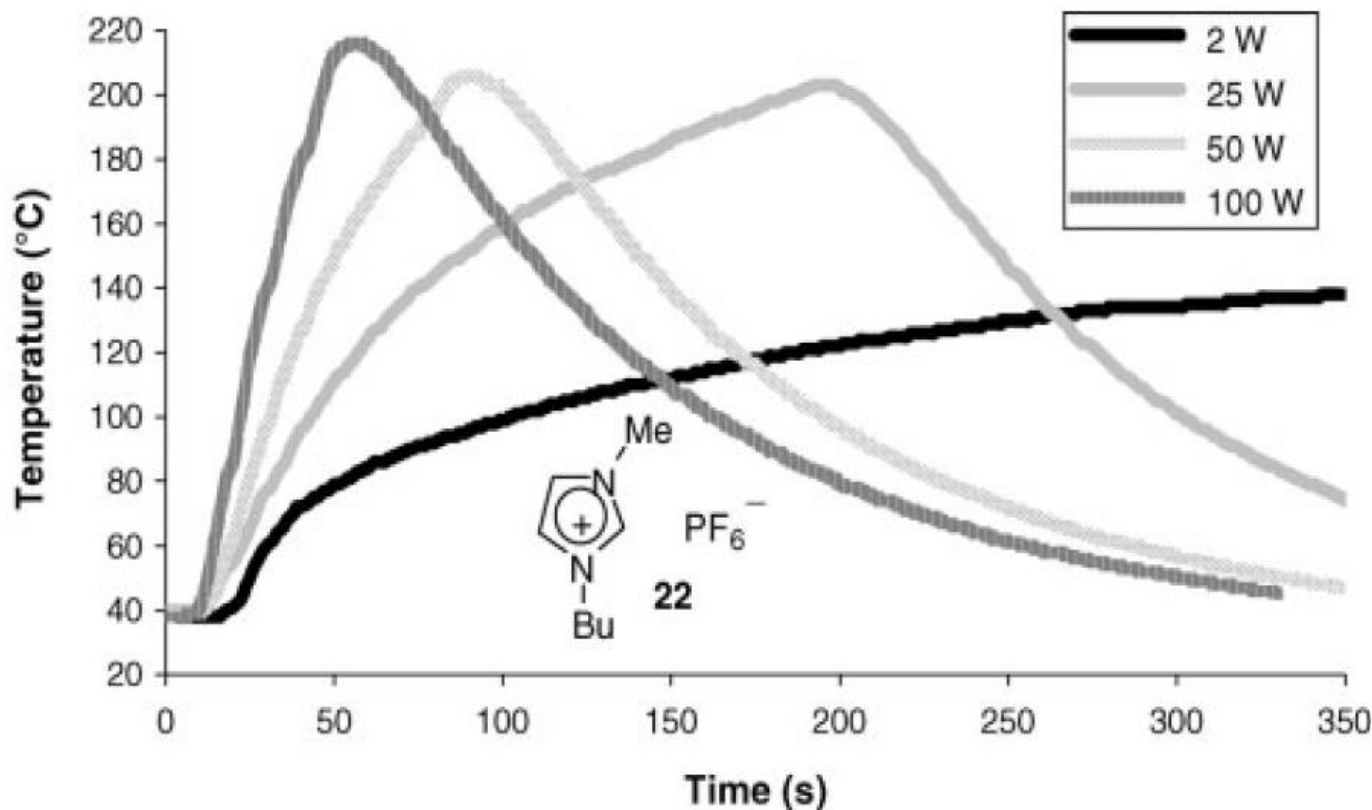
- **nova vrsta otapala koja se u potpunosti sastoji od iona**
- **u strukturi najčešće imaju organski kation (većinom kvaterni N atom) i anorganski ili organski anion**
- **na sobnoj temperaturi su otopine ili imaju temperaturu taljenja na temperaturi nižoj od 100°C, nisu zapaljive**
- **ne miješaju se s nepolarnim otapalima pa se organski produkti lako uklone ekstrakcijom dok se ionske otopine regeneriraju**
- **široko temperaturno područje > 300°C, vrlo niska toksičnost**

Characteristics of ionic liquids.

- Organic salts that are liquids at room temperature
- Large liquid temperature range (300 °C)
- Polar, non-volatile
- Dissolve organic and inorganic compounds
- Environmentally benign?
- Couple very effectively with microwaves (ionic conduction).

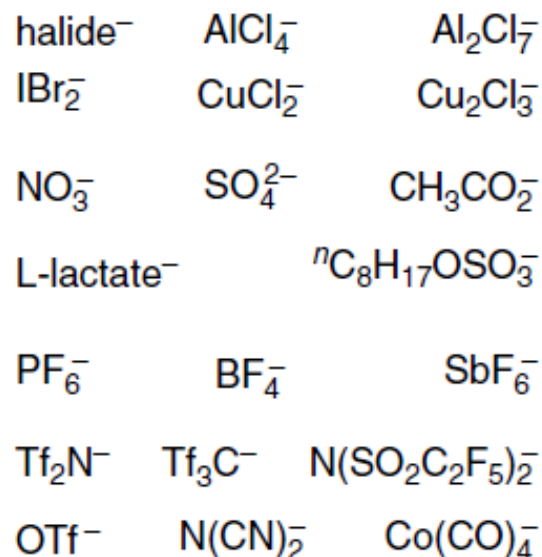
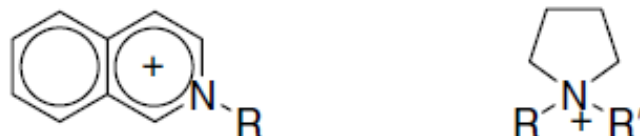
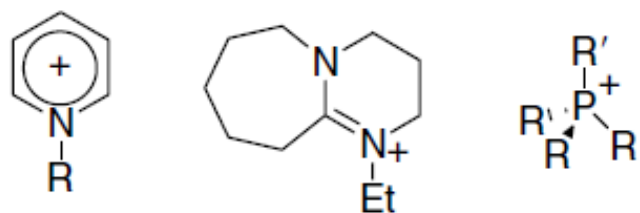
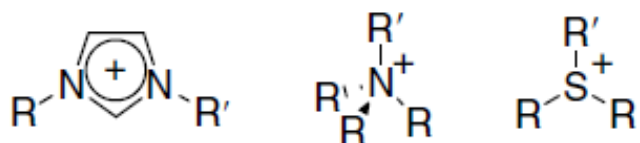
IONSKE KAPLJEVINE

- **vrlo se brzo zagrijevaju**, a snaga od 2W vrlo efikasno zagrije reakcijski medij do 140 °C u vremenu od 5 minuta



IONSKE KAPLJEVINE

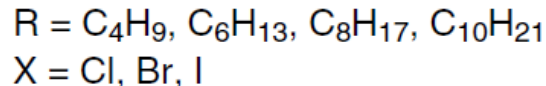
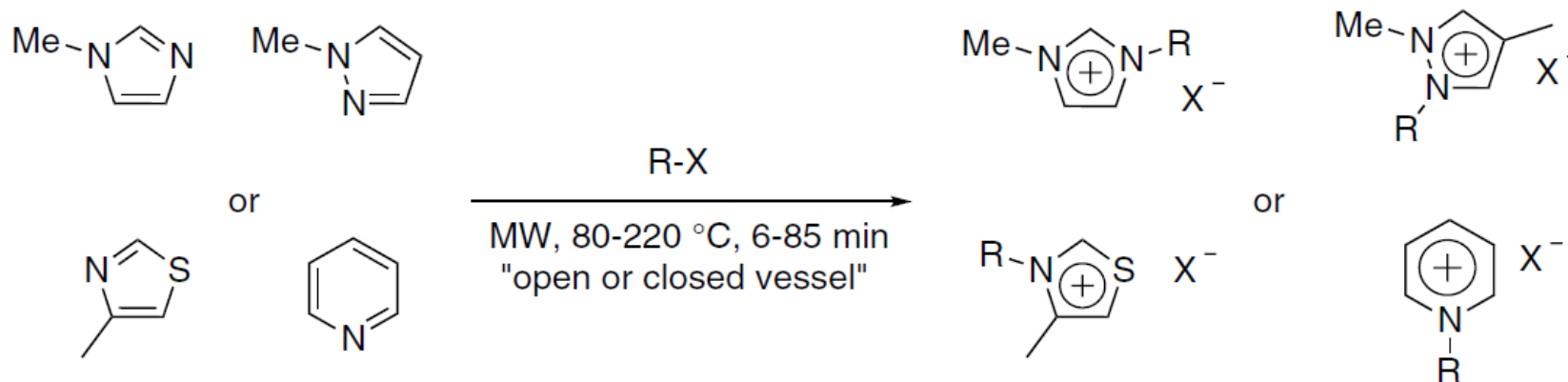
➤ najčešće primjenjivane ionske otopine



IONSKE KAPLJEVINE

Na tri glavna načina povezane s MW zračenjem:

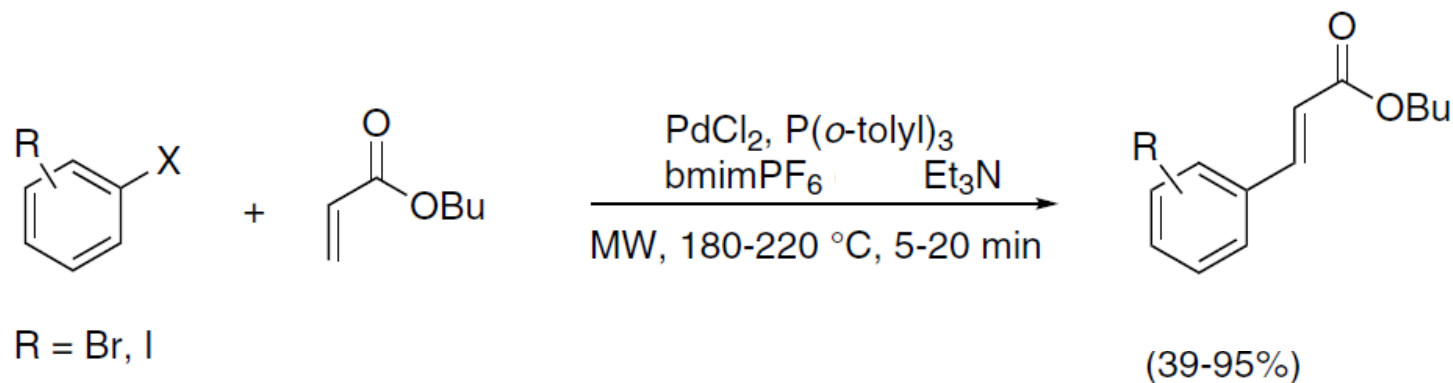
- upotreba MW zračenja **za sintezu ionskih otopina**
- koriste se **kao otapala, reagensi ili katalizatori u sintezi** potpomognutoj mikrovalovima
- kao **dodatak otapalima** koja slabo apsorbiraju MW zračenje
- smatraju se ekološki prihvatljivim reakcijskim medijem ali njihova sinteza to nije jer je za njihovo pročišćavanje potrebna velika količina organskih otapala



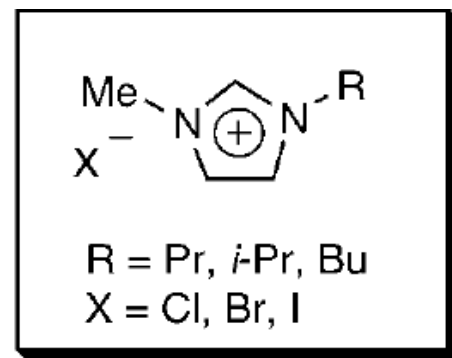
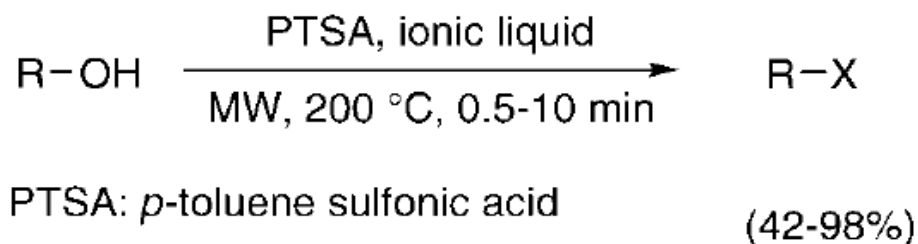
(90-99%)

IONSKE KAPLJEVINE

- **ionska kapljevina kao otapalo** – Heckova reakcija
- **specifičnost reakcije je regeneriranje ionske otopine i PdCl₂**

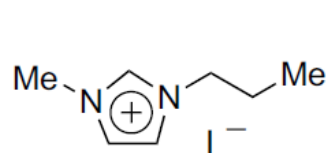
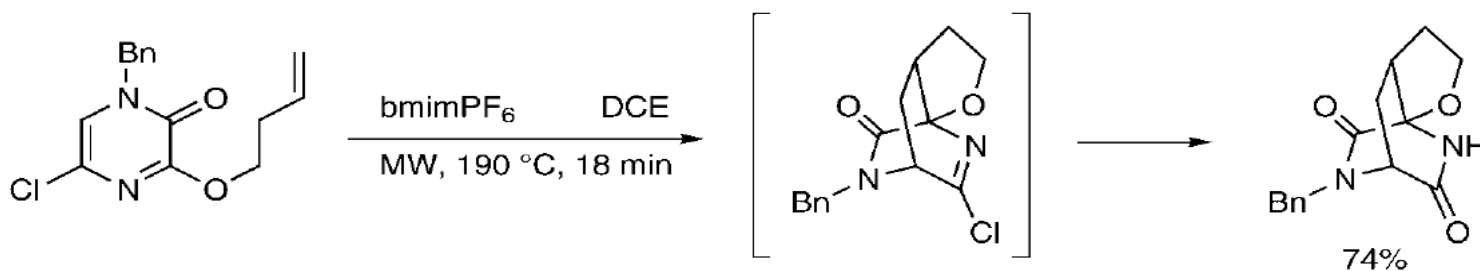


- **ionska kapljevina kao reagens i otapalo** – sinteza primarnih alkil-halida

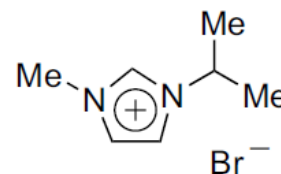


IONSKE KAPLJEVINE

- ionska otopina kao dodatak nepolarnim otapalima koja slabo apsorbiraju MW zračenje – toluen, heksan, THF, dioksan



30



31

Solvent	IL added	Temperature attained (°C)	Time taken (s)	Temperature attained without IL (°C) ^b
Hexane	30	217	10	46
	31	228	15	
Toluene	30	195	150	109
	31	234	130	
THF	30	268	70	112
	31	242	60	
Dioxane	30	264	90	76
	31	246	60	

IONSKE KAPLJEVINE

➤ fizikalno-kemijske karakteristike

Advantages	Disadvantages
No vapor pressure	Purification difficult, quality variable
Non-flammable	High viscosity
Highly tunable	Commercially expensive
Easy separation of products and recycling of catalysts	Toxicity not fully understood
Potential for high solubility of gases	Reacts with strong nucleophiles

Property	Applications
Saline structure	New reactions and selectivities possible
High solubility of organic reagents and catalysts	Reactions performed in concentrated conditions
High solubility of gases	Reactions involving gases can be accelerated
Immiscibility with several organic solvents	Catalysts can be recycled and reused; efficient biphasic reactions
High tunability	Solvents can be designed for specific applications