

# یک تراشه میکروسیالی برای انجام پیوسته واکنش تبادل برم - لیتیم و جداسازی فازهای واکنش

علی پوراصغر محمدی، علی اصغر محمدی<sup>+</sup>، داریوش باستانی

دانشکده مهندسی شیمی و نفت، دانشگاه صنعتی شریف، تهران، ایران

**چکیده:** امروزه با توسعه فناوری میکرو در انجام واکنش‌های شیمیایی استفاده از سامانه‌های مناسب برای جداسازی و خلص سازی مواد شیمیایی سنتز شده، امری ضروری به نظر می‌رسد. در این پژوهش انجام پیوسته واکنش تبادل برم - لیتیم و جداسازی پیوسته فازهای آلی و آبی فراورده واکنش در یک تراشه میکروسیالی، ساخته شده به روش حکاکی لیزر و اتصال گرمایی، مورد بررسی قرار گرفت. سامانه میکرو شامل یک میکروراکتور و یک میکروجداساز موئین می‌باشد که پس از انجام واکنش بین پارا - برموانیزول و بوتیل لیتیم، ماده واسط پارا - متوکسی فنیل لیتیم تولید شده و پس از تزریق آب در کانال اصلی میکروجداساز، پارا - متوکسی فنیل لیتیم با آب واکنش داده و ماده دلخواه متوکسی بنزن تولید می‌شود که در ادامه دو فاز آلی و آبی فراورده واکنش، به وسیله میکروجداساز از یکدیگر جدا شدند. انجام آزمایش در سامانه میکرو منجر به تبدیل بیش از ۹۰٪ و بازده ۷۳٪ شد ولی در یک سامانه ناپیوسته آزمایشگاهی تبدیل بیش از ۹۰٪ و بازده ۵۸٪ به دست آمد. نتیجه‌ها نشان می‌دهد که استفاده از سامانه میکرو موجب افزایش گزینش پذیری واکنش نسبت به سامانه ناپیوسته آزمایشگاهی شده است.

**واژه‌های کلیدی:** میکروراکتور؛ میکروجداساز موئین؛ سامانه پیوسته میکرو؛ واکنش تبادل برم - لیتیم؛ تراشه شیشه‌ای.

**KEYWORDS:** Microreactor; Microscale capillary separator; Continuous microsystem; Bromine - lithium exchange reaction; Glass microfluidic device.

## مقدمه

ماده مورد نظر با بازده مناسب در سامانه‌های ناپیوسته اشاره کرد [۱]. برخلاف سامانه‌های ناپیوسته، استفاده از ابزار میکروسیالی منجر به ایجاد فرآیندهای پیوسته‌ای می‌شود که می‌توان در مقیاس صنعتی نیز از آن‌ها استفاده نمود [۲].

یکی از ابزارهای میکروسیالی مورد استفاده برای انجام واکنش‌های شیمیایی میکروراکتور<sup>۲</sup> می‌باشد. از برتری‌های میکروراکتورها، با ساختاری

در گذشته برای انجام واکنش‌های شیمیایی از دستگاه‌های ناپیوسته استفاده می‌شد. دلیل استفاده از دستگاه‌های ناپیوسته، سادگی استفاده و قابل دسترس بودن آن‌ها بوده است. ولی تولید مواد شیمیایی در مقیاس گسترده در سامانه‌های ناپیوسته با مشکل‌های بسیاری همراه است. از جمله این مشکل‌ها می‌توان به هزینه بالای تولید فراورده در سامانه‌های ناپیوسته، پیچیدگی افزایش مقیاس<sup>۱</sup> سامانه‌های ناپیوسته و عدم تولید

+ E-mail: amohammadi@sharif.ed

\* عهده‌دار مکاتبات

(۱) Scale up

(۲) Microreactor

فلزی انجام دادند [۹]. آن‌ها دو الکترون دوست بر روی ماده اولیه پارا، متا و ارتو - دی بروموبنزن<sup>۷</sup> نشاندهند. به دلیل این که ماده اولیه دی بروموبنزن دارای دو برم است واکنش در دو مرحله و با استفاده از دو الکترون دوست متفاوت، انجام شد. نتیجه‌های به دست آمده از انجام واکنش نشان داد که با افزایش دما و زمان واکنش میزان بازدهی واکنش افزایش می‌یابد. در پژوهشی دیگر، ناگاکاکی و همکاران<sup>۸</sup> از میکروراکتور فلزی به منظور انجام واکنش تبادل برم - لیتیم پارا - بروموانیزول و بوتیل لیتیم استفاده کردند. نتیجه‌های به دست آمده از واکنش پارا - بروموانیزول و بوتیل لیتیم نشان داد که بازده واکنش به دلیل میزان اختلاط و نسبت بالای سطح به حجم میکروراکتور، نسبت به سامانه ناپیوسته خیلی بالاست. یوشیدا و همکاران<sup>۸</sup> از میکروراکتور برای واکنش بوتیل لیتیم و برموفنیل لیتیم بدون تولید بنزن<sup>۹</sup> استفاده کردند [۱۰]. نتیجه‌های بررسی تأثیر دما بر روی بازده واکنش بوتیل لیتیم و برموفنیل لیتیم نشان داد که بازده در دماهای بالای ۶۰ - درجه سلسیوس به دلیل تجزیه برموفنیل لیتیم در دماهای پایین تر از ۶۰ - درجه سلسیوس نیز به دلیل کامل نشدن واکنش تبادل برم - لیتیم، کاهش می‌یابد.

زبیبی و محمدی با انجام واکنش تبادل برم - لیتیم در میکروراکتور شیشه‌ای به بررسی پارامترهای تأثیرگذار از جمله حلال واکنش، نسبت مولی دو ماده واکنشگر، و غلظت و شدت جریان واکنشگرها پرداختند [۱۱]. در پژوهش انجام شده توسط زبیبی و محمدی جداسازی فازهای آلی و آبی به صورت ناپیوسته انجام می‌شد بدین صورت که پس از انجام واکنش تبادل برم - لیتیم و تزریق آب برای متوقف کردن واکنش، فراورده‌های خروجی از میکروراکتور به همراه آب در درون یک ظرف آزمایشگاهی جمع آوری شده و سپس دو فاز آلی و آبی با استفاده از قیف جداکننده جدا می‌شدند. در این پژوهش در نظر است با اتصال میکروراکتور به یک میکروجداساز، واکنش و جداسازی فراورده‌های آن به صورت پیوسته در سامانه میکروانجام شود.

میکروجداسازهای گوناگونی می‌تواند برای این منظور مورد استفاده قرار گیرد. پوراصغر محمدی و همکاران [۱۲]، با بررسی تعدادی از پارامترهای هندسی تأثیرگذار، یک میکروجداساز سه بعدی برای جداسازی فازی هگزان و آب بر اساس نیروهای موئینگی توسعه دادند. در پژوهش حاضر، میکروجداساز موئین توسعه داده شده توسط پوراصغر محمدی و همکاران [۱۲] مورد استفاده قرار می‌گیرد.

در اندازه چند تا چندصد میکرومتر، می‌توان به کوچک بودن اندازه، کاهش فاصله نفوذ مولکول‌ها، افزایش نرخ انتقال جرم و انرژی و در نتیجه افزایش بازده [۳، ۴]، افزایش ایمنی، کاهش حجم مورد نیاز برای انجام واکنش و استفاده از واکنشگرها به میزان اندک، کنترل ایزوله بودن دستگاه به منظور جلوگیری از ورود آلودگی به این سامانه‌ها، کاهش اتلاف مواد شیمیایی و همین‌گونه استفاده از میکروراکتور در سامانه‌های پیوسته و تولید در مقیاس صنعتی [۵] نام برد. از دیگر کارایی‌های بسیار مهم سامانه‌های میکرو، استفاده از این دستگاه‌ها در تولید دارو است [۶] به طوری که امروزه تولید دارو در مقیاس گسترده در میکروراکتور انجام می‌پذیرد. همچنین از میکرومخلوط کننده به همراه میکروراکتور، در واکنش‌هایی که مواد فعال میانی با طول عمر بسیار کوتاه تشکیل می‌شوند و کنترل دقیق زمان واکنش از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است، استفاده می‌شود. زیرا این مواد تنها در دماهای بسیار پایین پایدار هستند و در شرایط محیطی تجزیه شده و از بین می‌روند.

واکنش تبادل هالوژن - لیتیم از جمله واکنش‌هایی است که با تولید ماده میانی ناپایدار همراه است و می‌بایست زمان واکنش به دقت کنترل شود. این واکنش به طور گسترده در سنتز مواد آلی استفاده می‌شود. در ادامه برخی از پژوهش‌های مهم انجام شده در زمینه واکنش تبادل هالوژن - لیتیم در سامانه‌های ناپیوسته و میکرو آریه می‌شود.

واکنش تبادل برم - لیتیم نخستین بار توسط ویتینگ و همکاران<sup>۱</sup> برای تولید ۴ - برم - ۱ و ۳ - دی متوکسی بنزن<sup>۲</sup> از واکنش ۴ و ۶ - دی برم - ۱ و ۳ - دی متوکسی بنزن<sup>۳</sup> با فنیل لیتیم در حلال دی اتیل اتر مورد بررسی قرار گرفت [۷]. در مرحله اول واکنش، تبادل برم - لیتیم صورت گرفته و در مرحله بعد، واکنش در حضور آب پایان می‌یابد. نتیجه‌های به دست آمده نشان‌دهنده بازده ۹۵٪ واکنش بود و تنها یکی از دو برم موجود در ماده اولیه، در واکنش تبادل برم - لیتیم شرکت کرده و برم دیگر بدون تغییر باقی می‌ماند. در مطالعه ای دیگر، گیلمن و بی<sup>۴</sup> با واکنش تبادل برم - لیتیم، گروه کربوکسیل را بر روی حلقه فنیل نشاندهند [۸]. در پژوهش انجام شده توسط گیلمن و بی<sup>۴</sup>، محلول بوتیل لیتیم به صورت قطره قطره بر روی محلول ارتو - بروموانیزول<sup>۵</sup> در حلال دی اتیل اتر افزوده شد و در مرحله بعد، از گروه کربوکسیل به عنوان خاتمه دهنده، استفاده شد. ناگاکاکی و همکاران<sup>۸</sup> واکنش تبادل برم - لیتیم را در میکروراکتور

(۱) Wittig et al.

(۳) 4,6-dibromo-1,3-dimethoxybenzene

(۵) o-bromoanisole

(۷) p-, m-, and o-Dibromobenzenes

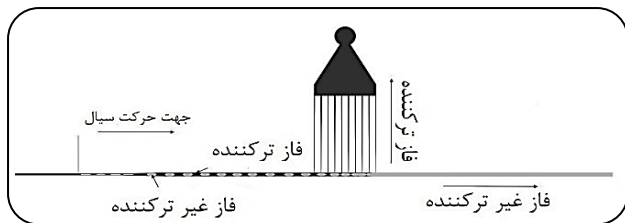
(۹) Benzene

(۲) 4-bromo-1,3-dimethoxybenzene

(۴) Gilman and bebb

(۶) Nagaki et al.

(۸) Yoshida et al.



شکل ۱. نمایی از چگونگی عملکرد یک جداساز موئین

اگر کانال‌های موئین با فاز ترکنده پر شوند، فاز غیر ترکنده باید علیه نیروی موئینگی عمل کند تا مانع جریان یافتن فاز غیر ترکنده به درون کانال موئین شود. اگر تفاوت بین افت فشار در هر دو خروجی کوچک‌تر از نیروی موئینگی باشد، فاز غیر ترکنده در درون کانال اصلی باقی خواهد ماند. هنگامی که هر دو معادله (۱) و (۲) تأمین شوند، جداسازی کامل فازی یک جریان پیوسته در میکروجداساز می‌تواند به دست آمده شود. چون فشار موئینگی به طول کانال موئین بستگی ندارد، افت فشار با افزایش طول کانال موئین در قسمت جداساز افزایش می‌یابد. برای پایین نگه‌داشتن افت فشار و در نتیجه تأمین معادله (۲) کانال‌های موئین را می‌توان بسیار کوتاه و یا با عرض افزایش یافته طراحی کرد. هنگامی که کانال موئین به‌طور کامل با فاز غیر ترکنده پر شود، اسلاگ‌ها به راحتی می‌توانند بدون نیاز به غلبه بر فشار موئینگی وارد جداساز شوند. به همین دلیل، طول کانال‌های موئین باید در مرتبه میلی‌متر باشد. روش دیگر برای جبران انحراف از شرایط عملیاتی ایده آل، نصب شیرهای کنترل کننده در خروجی میکروکانال برای تنظیم فشارهای  $\Delta p_{sep}$  و  $\Delta p_{mc}$  می‌باشد.

### بخش تجربی روش ساخت

برای انجام واکنش و جداسازی از یک تراشه شیشه ای شامل یک میکروراکتور و یک میکروجداساز موئین موازی استفاده شد. به‌طور کلی ساخت تراشه شیشه‌ای شامل دو مرحله است. مرحله اول، ایجاد طرح موردنظر بر روی شیشه و مرحله دوم مربوط به اتصال دو قطعه شیشه‌ای است. برای ساخت میکروراکتور مورد استفاده در این پژوهش از شیشه سودا - لایم به ضخامت ۴ میلی‌متر استفاده شد. میکروراکتور مورد نظر (شکل ۲) با استفاده از نرم‌افزار اتوکد طراحی شد. میکروراکتور طراحی شده با استفاده از روش حکاکی با لیزر کربن دی اکسید بر روی شیشه حک شد. پس از پس از پایان حکاکی به‌منظور از بین بردن آلاینده‌های باقی‌مانده بر روی شیشه، قطعه‌های شیشه به مدت ۲ ساعت

نخست توضیحاتی در مورد میکروجداساز موئین می‌شود. سپس مواد و تجهیزات مورد استفاده، روش ساخت تراشه‌های میکروسیالی، و چگونگی انجام آزمایش توضیح داده خواهند شد.

### جداسازی فازها به روش موئینگی در سامانه‌های میکرو

در سامانه‌هایی با اندازه‌های ماکرو، جداسازی فازها به‌طور معمول بر اساس نیروی گرانش است. کاهش اندازه کانال به بازه میکرومتری بر نیروهای حاکم تأثیر می‌گذارد و نیروهای حجمی مانند گرانش در سامانه‌های میکرو نسبت به نیروهای سطحی قابل چشم‌پوشی می‌باشد. بنابراین برای جداسازی در سامانه‌های میکرو می‌بایست از نیروهای دیگری همچون نیروی سطحی استفاده نمود. چنین جداسازهایی به دو دسته تقسیم بندی می‌شوند: جداسازهای غشائی و موئین. در جداسازهای غشائی، که یک غشا بین میکروکانال‌ها قرار می‌گیرد، فشار عملیاتی زیادی مورد نیاز است. در جداسازهای موئین، برای استفاده از نیروهای سطحی برای جداسازی، دو فاز جداشونده باید دارای ویژگی‌های سطحی متفاوتی نسبت به جنس دیواره‌های کانال باشند. در حالت ایده آل یک‌فاز سطح کانال را تر و دیگری تر نمی‌کند. اگر میکروکانال ویژگی موردنظر را نداشته باشد، با استفاده از پوشش دهی می‌توان به زاویه تماس مناسب رسید. ولی فرایند پوشش دهی پیچیده بوده و پوشش‌ها پایداری طولانی مدتی ندارند.

در جداسازهای موئین (شکل ۱)، سیال دوفازی از یک کانال اصلی وارد می‌شود و ترجیح بر این می‌باشد که سیال ترکنده از کانال‌های موئین جانبی خارج شود و سیال غیر ترکنده از کانال دیگری، که در ادامه کانال اصلی می‌باشد، خارج شود. برای جداسازی مؤثر، افت فشار در هر دو خروجی باید دو شرط را تأمین نماید. شرط اول، افت فشار در قسمت جداساز موئین باید  $\Delta p_{sep}$  باشد کوچک‌تر از افت فشار در کانال اصلی  $\Delta p_{mc}$  باشد، به این معنی که مقاومت هیدرودینامیکی<sup>۱</sup> در کانال اصلی باید بیشتر باشد، به‌طوری که هر دو سیال تمایل داشته باشند به سمت کانال‌های موئین جاری شوند:

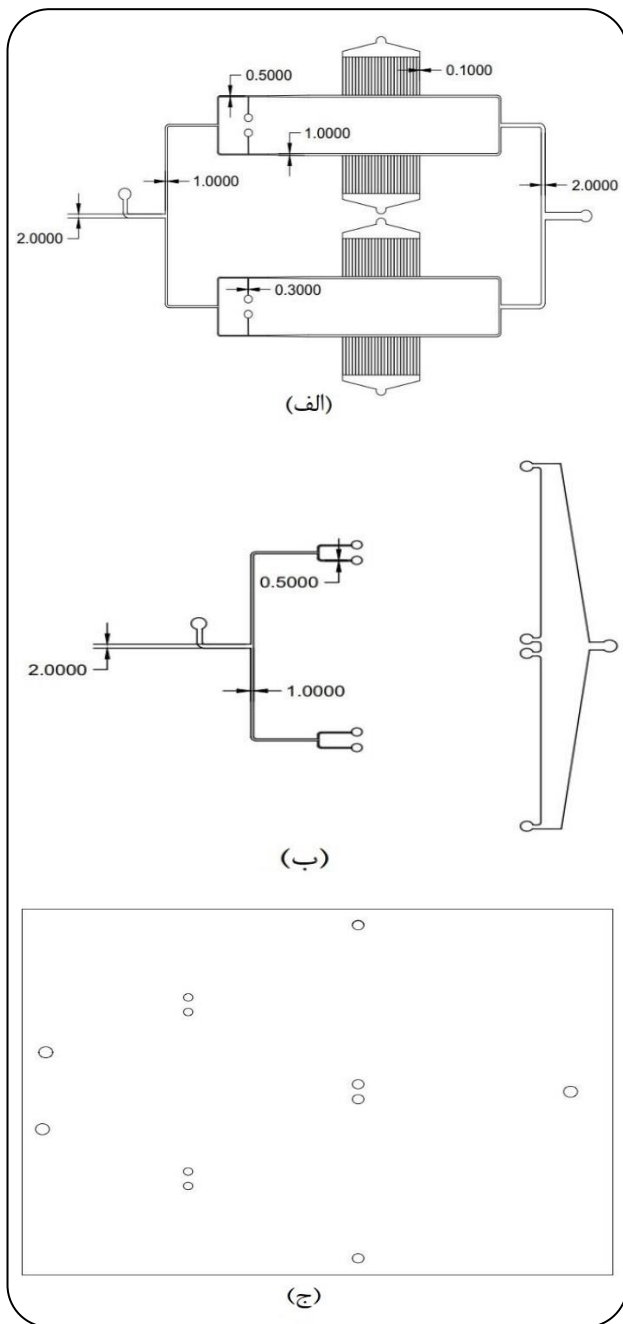
$$\Delta p_{sep} < \Delta p_{mc} \quad (1)$$

شرط دوم جلوگیری از وارد شدن فاز غیر ترکنده به کانال‌های موئین می‌باشد:

$$\Delta p_{mc} - \Delta p_{sep} < p_c \quad (2)$$

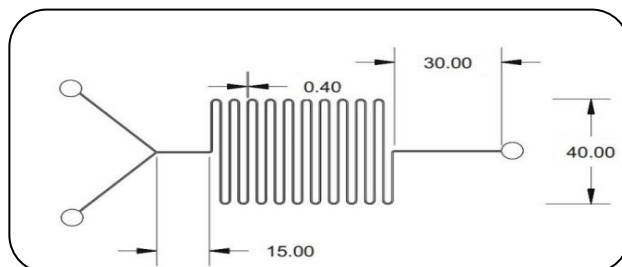
که در این رابطه  $p_c$  فشار موئینگی است.

(۱) fluidic resistance

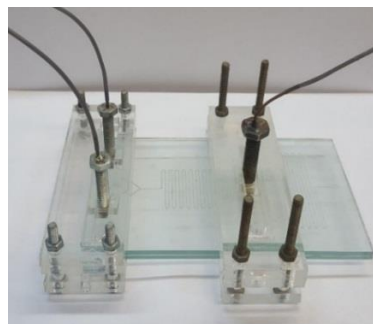


شکل ۴. طرح لایه های زیرین (الف)، بالایی (ب)، و میانی (ج) میکروجداساز موئین موازی؛ اندازه‌ها به میلی‌متر می‌باشد.

میکروجداساز موئین موازی ساخته شده در شکل ۵ نشان داده شده است. برای ورود سیالات به میکروجداساز موئین، از قاب‌های پلکسی و پیچ‌های دارای لوله‌های مسی و برای خروج سیالات، اتصالات برنجی به تراشه میکروسیالی با چسب اپوکسی متصل شدند. در میکروجداساز موئین موازی ساخته شده فازهای آلی و آبی پس از تماس با یکدیگر در درون کانال اصلی به وسیله کانال‌های موئین

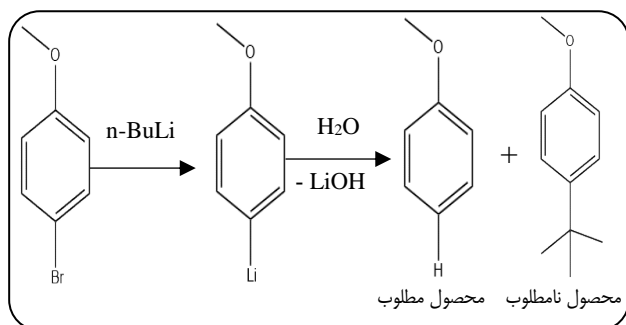


شکل ۱. طرح میکروراکتور برای انجام واکنش تبادل برم - لیتیم. اندازه‌ها به میلی‌متر می‌باشد.

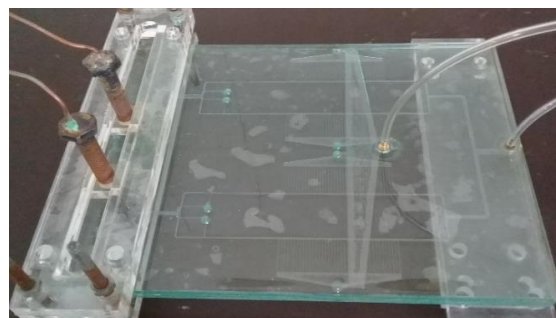
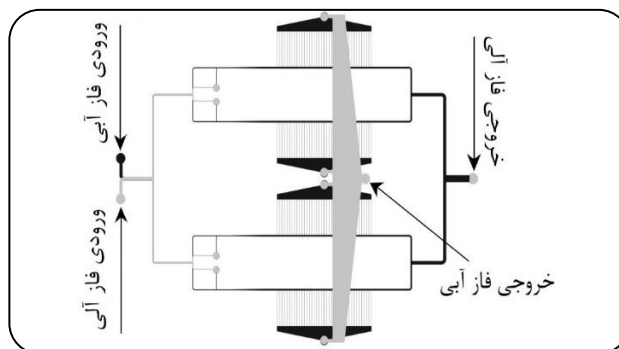


شکل ۲. نمایی از میکروراکتور ساخته شده در قاب پلکسی گلس

در محلول پیران‌ها متشکل از سولفوریک اسید و هیدروژن پراکسید با نسبت حجمی ۱ به ۳ قرار گرفتند. به منظور ایجاد محفظه برای ورود و خروج واکنشگرها و فراورده‌های سوراخ‌هایی با استفاده از دریل بر روی شیشه‌ای دیگر ایجاد می‌شود. در ادامه، دو قطعه شیشه‌ای بر روی یکدیگر قرار می‌گیرد. سرانجام برای اتصال دو قطعه شیشه‌ای از روش اتصال گرمایی استفاده شده است. برای ورود و خروج سیالات از میکروراکتور، از قاب‌های پلکسی و پیچ‌های دارای لوله‌های مسی استفاده شد. میکروراکتور ساخته شده در شکل نشان داده شده است. برای ساخت میکروجداساز موئین موازی، که یک تراشه سه بعدی متشکل از سه لایه می‌باشد، نخست دو طرح نشان داده شده در شکل‌های ۴(الف) و ۴(ج)، بر روی دو شیشه سودا - لایم مجزا، به ضخامت ۴ میلی‌متر، توسط لیزر کربن دی‌اکسید حکاکی شد. یکی از دو شیشه حکاکی شده به عنوان لایه بالایی و شیشه دیگر لایه زیرین می‌باشد. لایه زیرین متشکل از چهار جداساز موئین بوده که توسط کانال‌هایی با عرض ۱ میلی‌متر به هم‌دیگر متصل می‌باشند. پس از پایان فرایند حکاکی به منظور از بین بردن آلاینده‌های باقی‌مانده، قطعه‌های شیشه به مدت ۲ ساعت در محلول پیران‌ها قرار گرفتند. در ادامه یک لایه میانی، شکل ۴(ب)، به عنوان ارتباط دهنده لایه های زیرین و بالایی با دریل ۱۲ سوراخ بر روی یک قطعه شیشه‌ای ایجاد شد. سرانجام، سه قطعه شیشه‌ای بر روی یکدیگر قرار گرفتند و با روش گرمایی به یکدیگر متصل شدند.



شکل ۶. شمای کلی واکنش تبادل برم - لیتیم



شکل ۵. نمایی از میکروجداساز موئین موازی (بالا) و میکروجداساز ساخته شده (پائین)؛ میکروجداساز موئین موازی مورد استفاده شامل سه لایه بالایی، میانی، و زیرین می‌باشد. از لایه‌های بالایی و زیرین، به ترتیب، فازهای آلی و آبی وارد می‌شوند. فاز آلی از طریق سوراخ‌هایی، تعبیه شده در لایه میانی، به لایه زیرین هدایت می‌شود. در لایه زیرین، فازهای آلی و آبی تشکیل یک سیال دوفازی داده که توسط جداسازهای موئین از یکدیگر جدا می‌شوند. فازهای جدا شده از سوراخ‌هایی که در لایه میانی تعبیه شده‌اند، به لایه بالایی منتقل و از میکروجداساز موئین خارج می‌شوند. توجه شود که در شکل بالا رنگ‌های طوسی و سیاه، به ترتیب، لایه‌های بالایی و زیرین را نشان می‌دهند.

از هم جدا می‌شوند. مطابق با آزمایش‌های انجام شده، بازده جداسازی در تراشه یاد شده برای فازهای هگزان و آب دو بار تقطیر در شدت جریان‌های ۱ میلی لیتر بر دقیقه بیش از ۶۰ درصد می‌باشد.

#### مواد و چگونگی انجام آزمایش

شکل ۶ واکنش تبادل برم - لیتیم انجام شده در این پژوهش را نشان می‌دهد. در مرحله اول واکنش بین پارا - برموانیزول و بوتیل لیتیم، منجر به تولید ماده واسط پارا - متوکسی فنیل لیتیم می‌شود. در ادامه پارا - متوکسی فنیل لیتیم با آب واکنش داده و ماده دلخواه متوکسی بنزن تولید می‌شود. به منظور انجام واکنش تبادل برم - لیتیم و جداسازی در میکروجداساز موئین، از مواد ارائه شده در جدول ۱، استفاده شد.

شکل ۷ شمای کلی انجام آزمایش با میکروراکتور و میکروجداساز را نشان می‌دهد. نخست پارا - برموانیزول و بوتیل لیتیم در میکروراکتور واکنش داده و سپس وارد میکروجداساز شد و با تزریق آب دوبار تقطیر و پایان واکنش توسط آب، فازهای آلی و آبی توسط میکروجداساز جدا شدند. به دلیل حساسیت بوتیل لیتیم به آب و اکسیژن، پیش از هر بار آزمایش عملیات خشک کردن حلال بر روی حلال‌های هگزان و تتراهیدروفوران، انجام شد. همچنین محلول‌های دارای بوتیل لیتیم مورد استفاده در آزمایش‌ها در جعبه خشک<sup>۱</sup> در جو آرگون تهیه شد. برای اطمینان از خشک بودن میکروراکتور، هوای درون میکروراکتور پیش از انجام آزمایش‌ها با استفاده از پمپ خلأ تخلیه شد، سپس میکروراکتور به مدت ۳۰ دقیقه در درون آن در دمای ۹۰ درجه سلسیوس قرار داده شد. در این پژوهش، به منظور درک بهتر از روند انجام واکنش و یافتن مقدارهای بازده، گزینش‌پذیری، و درصد تبدیل واکنش، از دستگاه کروماتوگرافی گازی (Agilent 7890A) متصل به طیف سنج جرمی (Agilent 5975C) استفاده شد. جداسازی دستگاه کروماتوگرافی گازی توسط ستون موئین IMS - DB از جنس سیلیکا با طول ۱۵ متر، قطر درونی ۰٫۲۵ میلی متر و ضخامت ۰٫۱ میکرومتر انجام شد. دمای آن دستگاه کروماتوگرافی گازی نخست ۴۰ °C تنظیم شد و سپس با سرعت ۱۵ °C/min به دمای ۲۵۰ °C درجه افزایش یافت. فراوردهای با تطبیق طیف‌های تولید شده با کتابخانه طیفی وایلی<sup>۲</sup> ارائه شده توسط نرم افزار شناسایی شدند.

با توجه به بررسی پارامترهای عملیاتی در واکنش تبادل برم - لیتیم در بخش میکروراکتور توسط زیری و محمدی، در ادامه سعی بر این است که واکنش تبادل برم - لیتیم در شرایط بهینه، در سامانه یکپارچه میکروراکتور و میکروجداساز انجام شود. جدول ۲ شرایط بهینه انجام آزمایش تبادل برم - لیتیم را نشان می‌دهد.

(۱) glove box

(۲) Wiley spectral libraries

جدول ۱. مشخصه‌های مواد استفاده شده در آزمایش‌ها

نام ماده	فرمول شیمیایی	شرکت سازنده	درصد خلوص
بوتیل لیتیم	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> Li	کیمیا گستر	محلول ۲/۵ مولار در هگزان
پارا - برموانیزول	C <sub>7</sub> H <sub>7</sub> BrO	مرک	> ۹۹
هگزان	C <sub>6</sub> H <sub>14</sub>	آمرتات	> ۹۹
تتراهیدروفوران	C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O	آمرتات	> ۹۹
اتیل استات	C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O <sub>2</sub>	آمرتات	> ۹۹/۸
هیدروکلریک اسید ۳۳ درصد	HCl	آمرتات	
آب دوبار تقطیر	H <sub>2</sub> O		

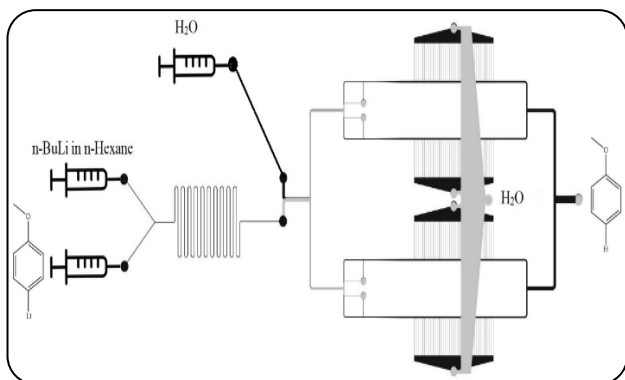
جدول ۲. شرایط بهینه انجام آزمایش تبادل برم - لیتیم

واکنشگرها	حلال	غلظت (مولار)	شدت جریان (میکرولیتر بر دقیقه)
بوتیل لیتیم	هگزان	۰/۴۸	۱۱۲/۵
پارا - برموانیزول	هگزان - تتراهیدروفوران* (۱ به ۱۵)	۰/۱	۴۵۰

\* پار - برموانیزول در حلال هگزان - تتراهیدروفوران با نسبت ۱۵ به ۱ تهیه شده است.

جدول ۳. زمان های ماند بررسی شده در انجام آزمایش در سامانه ناپیوسته

شماره آزمایش	زمان ماند (دقیقه)
۱	۱
۲	۵
۳	۱۵



شکل ۷. شمای کلی میکروراکتور و میکروجدا ساز پیوسته

به منظور مقایسه نتیجه‌های به دست آمده از انجام واکنش تبادل برم - لیتیم در سامانه میکرو و ناپیوسته، این واکنش در سامانه ناپیوسته در درون جعبه خشک نیز انجام شد. برای انجام واکنش ۰/۵ میلی لیتر محلول ۰/۴۸ مول بر لیتر بوتیل لیتیم در هگزان در مدت زمان‌های مشخص شده در جدول ۳ و به صورت قطره قطره به ۲ میلی لیتر محلول ۰/۱ مول بر لیتر پارا - برموانیزول در حلال هگزان - تتراهیدروفوران درون یک ظرف ۱۶ میلی لیتری که شامل آهن ربا است، افزوده شده و هم زده می شود. سپس بی درنگ ۲ میلی لیتر آب دوبار تقطیر به ظرف افزوده شده و محلول به مدت ۲ دقیقه هم زده می شود. محلول دوفازی به دست آمده برای آنالیز استخراج شده و فاز آلی آن جدا می شود.

برای بررسی میزان پیشرفت واکنش تولید فرآورده دلخواه، گزینش پذیری، درصد تبدیل، و بازده درصدی با توجه به مقدار ماده ورودی به میکروراکتور و نتیجه‌های آنالیز با دستگاه کروماتوگرافی گازی - طیف سنج جرمی محاسبه شدند. توجه شود که منظور از گزینش پذیری، که توسط معادله (۳) محاسبه می شود، میزان تولید فرآورده دلخواه به واکنشگر محدود کننده تبدیل شده می باشد.

$$\text{گزینش پذیری} = \frac{\text{مقدار فرآورده مطلوب تولید شده}}{\text{مقدار واکنشگر محدود کننده ی تبدیل شده}} \quad (3)$$

همچنین درصد تبدیل، که با معادله (۴) محاسبه می شود، میزان تبدیل واکنشگر محدود کننده به فرآورده‌های را نشان می دهد.

$$\text{درصد تبدیل} = \frac{\text{مقدار واکنشگر محدود کننده ی تبدیل شده}}{\text{کل واکنشگر محدود کننده ی ورودی}} \quad (4)$$

بازده درصدی نیز، که با معادله (۵) محاسبه می شود، برای بررسی میزان راندمان واکنش می باشد. همان گونه که از معادله (۵) مشخص است، بازدهی واکنش مستقل از تعداد مول های تبدیل شده بوده و به تعداد کل مول های ورودی وابسته است.

$$\text{بازده درصدی} = \frac{\text{میزان فرآورده مطلوب تولید شده}}{\text{کل واکنشگر محدود کننده ی ورودی}} \times 100 \quad (5)$$

## نتیجه‌ها و بحث

در این بخش نتیجه‌های به دست آمده از انجام واکنش تبادل برم - لیتیم و جداسازی فازهای آلی و آبی فراورده واکنش در سامانه‌های ناپیوسته و پیوسته ارائه می‌شود. در پژوهش انجام شده توسط زبیبی و محمدی، پس از انجام واکنش در میکروراکتور و تزریق آب، جداسازی فازهای آلی و آبی فراورده واکنش به وسیله قیف جداکننده صورت می‌گرفت و این امر موجب ناپیوسته شدن فرایند در مرحله‌های بعد از انجام واکنش می‌شد. با توجه به این که واکنش‌های تبادل برم - لیتیم در تولید فراورده‌های دارویی کاربرد گسترده‌ای دارند، پیوسته بودن همه مرحله‌های فرایند، از جمله جداسازی فازی، اهمیت به سزایی داشته و برای حل این مشکل از میکروجداساز موئین استفاده شد که فازهای آلی و آبی در درون میکروکانال‌ها بر اساس تفاوت در ویژگی ترشوندگی و نیروهای سطحی از یکدیگر جدا شدند.

با توجه به نتیجه‌های به دست آمده از پژوهش‌های پیشین انجام شده [۱۲]، برای جداسازی مناسب با میکروجداساز موئین ساخته شده، شدت جریان فاز آلی می‌بایست برابر  $600 \mu\text{L}/\text{min}$  باشد. استفاده از شدت جریان‌های بالاتر از  $600 \mu\text{L}/\text{min}$  باعث افزایش بازده و گزینش پذیری فراورده می‌شود ولی از سوی دیگر جداسازی فازهای آلی و آبی در میکروجداساز کاهش پیدا می‌کند و در نتیجه راندمان کلی سامانه کاهش می‌یابد. بنابراین برای بهبود راندمان شدت جریان خروجی میکروراکتور که برابر با مجموع شدت جریان ورودی پارا - برموانیزول و بوتیل لیتیم می‌باشد برابر با  $600 \mu\text{L}/\text{min}$  قرار داده شد. همچنین با توجه به نسبت مولی بهینه  $1/2$  تعیین شده توسط زبیبی و محمدی، شدت جریان پارا - برموانیزول و بوتیل لیتیم، به ترتیب، برابر با  $450 \mu\text{L}/\text{min}$  و  $112/5 \mu\text{L}/\text{min}$  قرار داده شد. البته توجه شود که با شدت جریان‌های مورد استفاده زمان ماند در میکروراکتور ۱ ثانیه می‌باشد. نتیجه‌های به دست آمده از آزمایش در سامانه‌های ناپیوسته و پیوسته در جدول‌های ۴ و ۵ ارائه شده است. با توجه به جدول ۴ می‌توان بیان کرد که در سامانه ناپیوسته بیش‌ترین بازده در زمان ۱ دقیقه به دست می‌آید. در زمان‌های بیش از ۱ دقیقه ماده میانی تجزیه شده و بازده واکنش کاهش می‌یابد. در هر حال، نتیجه‌های آزمایش‌ها در سامانه‌های ناپیوسته و پیوسته نشان می‌دهد که در سامانه پیوسته، افزون بر کاهش زمان و سادگی انجام واکنش، میزان بازده و تولید فراورده دلخواه نیز افزایش می‌یابد. انجام آزمایش در سامانه میکرو منجر به تبدیل بیش از  $90\%$  و بازده  $73\%$  شد ولی در یک سامانه ناپیوسته آزمایشگاهی تبدیل بیش از  $90\%$  و بازده  $58\%$  به دست آمد.

جدول ۴. نتیجه‌های به دست آمده از انجام آزمایش واکنش تبادل برم - لیتیم در سامانه ناپیوسته

شماره آزمایش	بازده	گزینش پذیری	درصد تبدیل
۱	۵۷/۶۷	۵۹/۵۸	۹۶/۷۹
۲	۳۹/۷۱	۳۹/۷۱	۱۰۰
۳	۸/۴۹	۸/۴۹	۱۰۰

جدول ۵. نتیجه‌های به دست آمده از انجام آزمایش واکنش تبادل برم - لیتیم در سامانه پیوسته میکرو

بازده	گزینش پذیری	درصد تبدیل
۷۲/۵۲	۷۹/۰۱	۹۱/۷۸

## نتیجه‌گیری

امروزه با توسعه فناوری میکرو در انجام واکنش‌های شیمیایی استفاده از سامانه‌های مناسب برای جداسازی و خالص‌سازی مواد شیمیایی سنتز شده، امری ضروری به نظر می‌رسد. در این پژوهش یک سامانه پیوسته برای انجام واکنش تبادل برم - لیتیم و جداسازی فازهای آلی و آبی فراورده واکنش ساخته و استفاده شد. سامانه پیوسته موردنظر شامل دو میکروراکتور و یک میکروجداساز سری شده بود. میکروجداساز، براساس نیروهای موئینگی طراحی شده بود و از ویژگی‌های این جداساز می‌توان به استفاده از نیروهای فشاری و خواص ذاتی جداساز اشاره نمود که می‌تواند به مدت طولانی به صورت پیوسته مورد استفاده قرار گیرد. نتیجه‌های انجام آزمایش با سامانه پیوسته ساخته شده و یک سامانه ناپیوسته، نشان دهنده بهبود میزان بازده واکنش و افزایش میزان تولید ماده دلخواه در سامانه پیوسته و کاهش زمان واکنش نسبت به سامانه ناپیوسته بود. انجام آزمایش در سامانه میکرو منجر به تبدیل بیش از  $90\%$  و بازده  $73\%$  شد ولی در یک سامانه ناپیوسته آزمایشگاهی تبدیل بیش از  $90\%$  و بازده  $58\%$  به دست آمد.

در پایان، توجه شود که تراشه میکروسیالی ساخته شده در این پژوهش، می‌تواند برای واکنش‌های مطرح دیگر در سنتز مواد آلی مانند ایوپوروفن مورد استفاده قرار گیرد که کار حاضر نمونه‌ای از انجام پیوسته یک واکنش نوعی مطرح در شیمی ترکیب‌های آلی - فلزی را مورد بررسی قرار داد.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸، ۰۳، ۱۶؛ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸، ۰۶، ۲۵

## مراجع

- [1] Geyer, K., Codee, J.D., Seeberger, P.H., [Microreactors as Tools for Synthetic Chemists—The Chemists' Round-Bottomed Flask of the 21st Century?](#), *Chemistry - A European Journal*, **12**: 8434-8442, (2006).
- [2] Hartman R.L., Jensen, K.F., [Microchemical Systems for Continuous - Flow Synthesis](#), *Lab. on a Chip*, **9**: 2495-2507, (2009).
- [3] Mitchell, M. C., Spikmans, V., de Mello, A. J., [Microchip - Based Synthesis and Analysis: Control of Multicomponent Reaction Products and Intermediates](#), *Analyst*, **126**: 24-27, (2001).
- [4] Chambers R., Spink, R. H., [Microreactors for Elemental Fluorine](#), *Chemical Communications*, 883-884, (1999).
- [5] Watts P., Haswell, S. J., [The Application of Micro Reactors for Organic Synthesis](#), *Chemical Society Reviews*, **34**: 235-246, (2005).
- [6] Watts, P., [Microreactors for Drug Discovery: The Importance of Integrating Chemical Synthesis with Real - Time Analytical Detection](#), *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, **382**: 865-867, (2005).
- [7] Wittig, G., Pockels, U., Dröge, H., [Über Die Austauschbarkeit Von Aromatisch Gebundenem Wasserstoff Gegen Lithium Mittels Phenyl-Lithiums](#), *European Journal of Inorganic Chemistry*, **71**: 1903-1912, (1938).
- [8] Gilman H., Bebb, R. L., [Relative Reactivities of Organometallic Compounds. XX.\\* Metalation](#), *Journal of the American Chemical Society*, **61**: 109-112, (1939).
- [9] Nagaki, A., Tomida, Y., Usutani, H., Kim, H., Takabayashi, N., Nokami, T., Okamoto H., Yoshida, J., [Integrated Micro Flow Synthesis Based on Sequential Br-Li Exchange Reactions of p-, m-, and o-Dibromobenzenes](#), *Chemistry—An Asian Journal*, **2**: 1513-1523, (2007).
- [10] Usutani, H., Tomida, Y., Nagaki, A., Okamoto, H., Nokami, T., Yoshida, J. - i., [Generation and Reactions of O - Bromophenyllithium Without Benzyne Formation Using a Microreactor](#), *Journal of the American Chemical Society*, **129**: 3046-3047, (2007).
- [11] Zeibi Shirejini S., Mohammadi, A., [Halogen-Lithium Exchange Reaction Using an Integrated Glass Microfluidic Device: An Optimized Synthetic Approach](#), *Organic Process Research & Development*, **21**: 292-303, (2017).

[۱۲] پوراصغر محمدی، علی، محمدی، علی اصغر، باستانی، داریوش. [جداسازی فاز های آبی و آلی به کمک فناوری میکروسیالی، نشریه علوم و مهندسی جداسازی، \(۲\) ۱: ۴۱ تا ۵۰ \(۱۳۹۲\)](#)