

## Микроволновой органический синтез в микроструктурированных реакторах

Е. В. Ребров

*ЕВГЕНИЙ ВИКТОРОВИЧ РЕБРОВ — профессор, кандидат химических наук, заведующий кафедрой процессов и аппаратов химической технологии Королевского университета Белфаста. Область научных интересов: гетерогенный катализ, тонкий органический синтез, применение нетрадиционных источников энергии в химическом синтезе, химическая кинетика.*

*Королевский университет Белфаста, Факультет химии и химической технологии, Белфаст, Великобритания, тел. +44 (28) 9097 4627, E-mail e.rebrov@qub.ac.uk*

Для создания ресурсо- и энергосберегающих, экологически безопасных технологий применение микроволнового излучения представляется одним из перспективных технологических направлений. Нагрев микроволновым излучением отличается высокой скоростью и большой эффективностью. Применение энергии микроволн вместо используемых в настоящее время в большинстве промышленных установок теплоносителей позволяет значительно упростить технологическую схему, исключив все процессы и аппараты, связанные с подготовкой теплоносителя, а также значительно сократить количество вредных выбросов в атмосферу [1, 2]. Микроволновое излучение как источник энергии позволяет значительно ускорить протекание большинства процессов, повысить производительность, селективность процессов, сократить затраты энергии на производство продукции. До недавнего времени широкое использование микроволн в промышленном производстве сдерживалось высокой стоимостью генераторов микроволнового поля. Значительные успехи в технике и технологии последних лет позволили преодолеть это препятствие.

Первые работы по использованию микроволнового излучения в органическом синтезе появились в 1986 г. [3, 4]. Авторы этих работ показали возможность эффективного применения энергии микроволн в процессах синтеза органических соединений, осуществляемых в запаянных реакционных сосудах. Показано, что время протекания реакций при микроволновом нагреве уменьшается до 200 раз при сравнимых выходах целевых продуктов. Вместе с тем с небольшой глубиной проникновения микроволнового излучения, всего несколько сантиметров (в зависимости от диэлектрических свойств растворителя) связан основной недостаток используемых в этих работах реакторов периодического действия. Поэтому микроволновое излучение не применяется для нагрева реакторов емкостью более 1 л [5]. Как возможное решение проблемы предложено размещать несколько реакторов меньшего размера в микроволновой камере. В 1994 г. Каблевски с сотр. [6] ис-

пользовал проточный реактор, нагреваемый микроволновым излучением. За последние 15 лет аппаратное оформление микроволнового синтеза в проточном режиме получило существенное развитие [7—10].

Отметим, что аппаратное оформление эксперимента определяется применяемой микроволновой системой (мультимодовая или мономодовая), а также режимом проведения процесса (реактор периодического действия или проточный реактор). Первые микроволновые установки для химического синтеза были созданы в 1988 г. фирмой «СЕМ Corp.» (США). Это CMR (continuous microwave reactor) — микроволновый реактор непрерывного действия и MBR (microwave batch reactor) — микроволновый реактор периодического действия.

Большинство установок, используемых в лабораторных условиях, мультимодовые [7] (рис. 1). К достоинствам микроволновой мультимодовой системы можно отнести сравнительно большую емкость камеры (до 10 л). При поступлении микроволн в камеру мультимодовой печи они отражаются от ее стенок, при этом от стенок камеры в трех направлениях генерируются стоячие стационарные волны (моды). Поэтому в мультимодовой камере интенсивность поля неодинакова, существуют «горячие» и «холодные» зоны. Степень нагрева образца в разных точках камеры может существенно различаться, особенно если образец имеет небольшие размеры. В камере создается обычно до 6—8 мод, что приводит к неэффективному использованию энергии, генерируемой магнетроном, так как только энергия нескольких мод эффективно поглощается образцом, а другая часть энергии рассеивается в виде тепла в окружающую среду. Для выравнивания плотности энергии по всему объему, камера оборудуется диссекторами\* и вращающимися элементами.

\* Диссекторы — элементы конструкции микроволновой камеры, равномерно распределяющие электромагнитное поле по всему объему без накопления заряда.

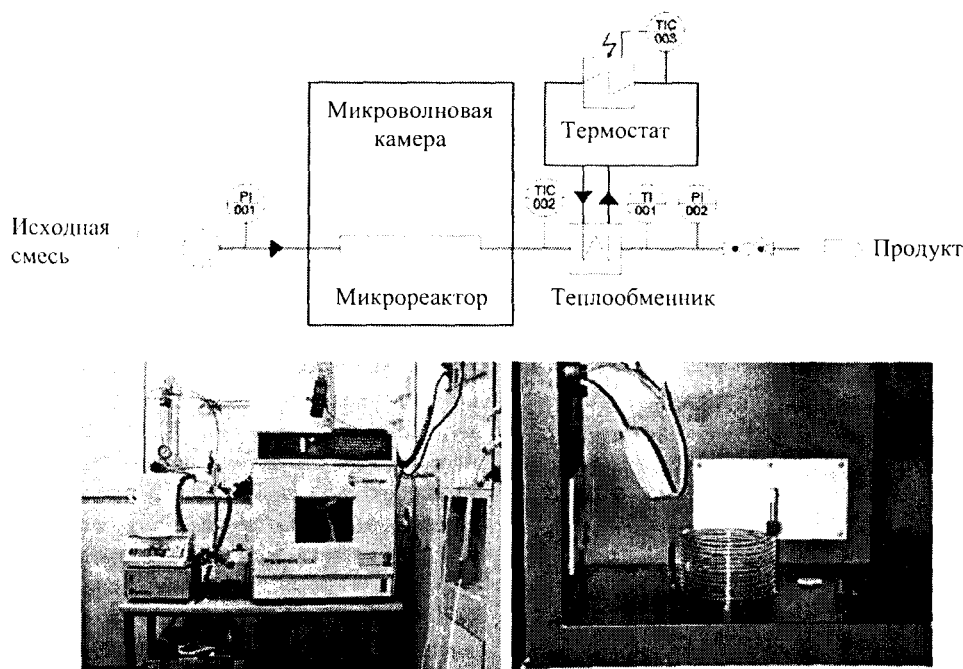


Рис. 1. Схема проточного микрореактора для органического синтеза в мультимодовой камере.

Изображение адаптировано из работы [25] с разрешения American Chemical Society

В мономодовых реакторах энергия через волновод подводится непосредственно к обрабатываемому объекту. Микроволновые системы, функционирующие на основном типе волны, имеют повышенный КПД. При меньшей мощности излучения в мономодовой системе выход продукта выше, чем в мультимодовой системе. В мономодовых системах излучение подводится к химическому реактору в виде сфокусированного луча. Потери энергии в такой системе минимальны, поэтому она потребляет меньше энергии по сравнению с мультимодовой системой.

Следует отметить, что любой предмет, помещенный в моно- и мультимодовую микроволновую камеру может существенно изменять геометрию электромагнитного поля, что приводит к различным скоростям микроволнового нагрева в разных частях камеры [11–13]. Экспериментальные данные по нагреву в микроволновом поле [11] подтверждают теоретические расчеты. В мультимодовой системе плотность энергии поля может быть также перераспределена посредством отражающих устройств. Для правильного расположения отражателей используют результаты численного моделирования. При помещении диссекторов в мультимодовую камеру под углом  $28,5^\circ$  по отношению к горизонтальной плоскости камеры параметр однородности электромагнитного поля  $S$  может быть существенно увеличен от 0,33 до 0,63 [14]:

$$S = \frac{1}{n^2 \bar{P}} \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n |p_{ij} - \bar{P}| \quad (1)$$

где  $p_{ij}$  и  $\bar{P}$  — локальное и среднее значение интенсивности электромагнитного поля, соответственно.

Электрическая составляющая электромагнитного поля может быть ответственна за нагрев жидкостей по двум механизмам: путем поляризации и/или ионной проводимости [15]. Взаимодействие между полем и веществом определяется комплексной диэлектрической проницаемостью  $\epsilon = \epsilon' - j\epsilon''$ , где  $\epsilon'$  и  $\epsilon''$  — действительная и мнимая части комплексной диэлектрической проницаемости. Действительная часть связана с величиной поляризации диэлектриков под действием электрического поля. Мнимая часть комплексной диэлектрической проницаемости характеризует диэлектрические потери, которые количественно выражаются через тангенс угла диэлектрических потерь:

$$\operatorname{tg} \delta = \epsilon''/\epsilon' \quad (2)$$

Обе составляющие зависят от частоты электромагнитного поля и температуры. В соответствии с международным соглашением о разделении частот для СВЧ установок используются две частоты: 915 и 2450 МГц.

Скорость микроволнового нагрева пропорциональна мнимой части диэлектрической проницаемости и квадрату интенсивности электрического поля  $E$ :

$$Q = 2\pi f_0 \epsilon_0 \epsilon'' |E|^2 \quad (3)$$

где  $f_0$  — частота электромагнитного поля;  $\epsilon_0 = 8,85 \cdot 10^{-12}$  Ф/м.

В нашей лаборатории изучали влияние внутреннего диаметра проточного реактора на эффективность микроволнового нагрева в мономодовой камере [16]. Эффективность нагрева определяли по отношению энергии, поглощенной жидкостью (с учетом теплопотерь в

окружающую среду), к энергии электромагнитного поля. В экспериментах использовали несколько жидкостей, в частности, ацетон, воду, этанол, этиленгликоль с различными значениями тангенса угла диэлектрических потерь и с известными температурными зависимостями  $\epsilon'(T)$  и  $\epsilon''(T)$ . Отметим, что для большинства растворителей  $\epsilon''$  уменьшается с повышением температуры, при этом увеличиваются потери энергии в окружающую среду. Это приводит к тому, что скорость микроволнового нагрева уменьшается по мере повышения температуры, так как относительное изменение  $\epsilon'$  с температурой обычно не столь существенно. При размещении реактора в моноодовой камере изменяется локальная геометрия электромагнитного поля, что при значениях  $\text{tg}\delta < 0,1$  приводит к эффективному взаимодействию электромагнитного поля с веществом только при определенных значениях диаметра, соответствующих максимуму интенсивности поля внутри реактора. В этом случае высокая эффективность микроволнового нагрева (> 95%) достигается при условии, когда диаметр реактора равен длине волны электромагнитного поля в соответствующей среде:

$$\lambda = \lambda_0 / \sqrt{\epsilon'} \quad (4)$$

где  $\lambda_0 = 1,224 \cdot 10^{-1}$  м — длина волны в вакууме.

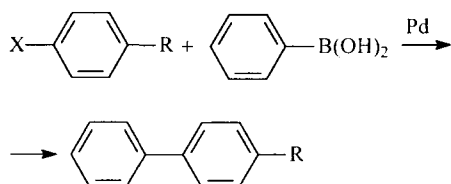
При отклонении диаметра реактора в большую или меньшую сторону эффективность нагрева уменьшается в несколько раз [16]. Для сильно поглощающих жидкостей ( $\text{tg}\delta > 0,1$ ) эффективность нагрева не зависит от диаметра реактора и полностью определяется характером зависимости  $\text{tg}\delta(T)$ .

### Применение проточных реакторов для микроволнового органического синтеза

#### Метод остановленного потока

Изучение аспектов воздействия микроволнового излучения на протекание химических процессов в микрореакторах — важное актуальное направление интенсификации этих процессов на лабораторном уровне и в промышленном масштабе [17, 18]. На этапе перехода от реактора периодического действия к проточному микрореактору промежуточным звеном часто является проведение реакции методом остановленного потока [19].

В работе [19] этим методом проводили реакцию присоединения Судзуки в моноодовом аппарате Voyager фирмы «СЕМ». Реакция протекает на гомогенном палладийсодержащем катализаторе в водных растворах:



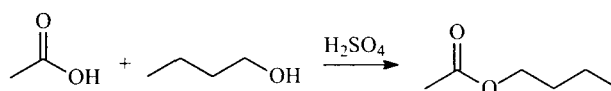
Реакция Судзуки широко применяется в препаративной органической химии для получения полиолефинов,

замещенных стирола, а также замещенных дифенилов и обычно катализируется комплексами палладия.

Одна из основных проблем при проведении реакции в водном растворе связана с процессом разложения катализатора (ацетата палладия) под действием микроволнового излучения, что приводит к осаждению металлического Pd на стенках реактора. Для стабилизации гомогенного катализатора в качестве растворителя использовали 20%-ный водный раствор HCl. Реакционная смесь подавалась насосом в трубчатый реактор (80 мл), расположенный в микроволновой камере, после чего поток останавливали и повышали температуру до 150 °С. Через 5 мин температуру понижали путем принудительной циркуляции воздуха, продукты реакции вымывались потоком этилацетата из реактора в приемный сосуд. Данный цикл операций повторяли до получения необходимого количества продукта.

Аналогичную методику с использованием моноодового аппарата Voyager применяли для изучения реакций C—N-присоединения в присутствии ацетата палладия в качестве катализатора [20]. Выход целевых продуктов реакции в методе остановленного потока сопоставим с полученными в реакторе периодического действия.

Для мониторинга конверсии, достигаемой в реакции, проводимой по методу остановленного потока, применяли рамановскую спектроскопию [21]. Концепцию метода разрабатывали на примере сравнительно простой реакции этерификации уксусной кислоты и бутилового спирта:



Конверсию измеряли по характеристической полосе уксусной кислоты 800 см<sup>-1</sup>. Спектры записывались с интервалом 6 с.

С целью оптимизации условий проведения реакции были выполнены эксперименты с использованием стеклянных реакторов емкостью 10 и 80 мл, помещаемых в моноодовую микроволновую камеру. В случае реактора емкостью 10 мл количественный выход продукта (0,013 моль) был достигнут за 18 с при 130 °С с использованием 2,5-кратного избытка уксусной кислоты. При увеличении концентрации исходных веществ в стехиометрическом соотношении (1:1) выход продукта уменьшался до 71%, а время реакции возрастало до 42 с. В реакторе емкостью до 80 мл реакция завершалась за 74 с с выходом продукта 72%. Оптимизировав условия эксперимента, реакцию проводили методом остановленного потока. Выход продукта в количестве 5,7 моль достигался за 22 цикла продолжительностью 6 мин. Постоянный выход продукта во всех циклах свидетельствует о высокой воспроизводимости метода. Данный метод может применяться для контроля за протеканием реакции Судзуки в водно-спиртовых растворах.

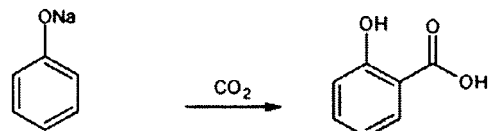
#### Метод непрерывного потока

Одним из первых примеров применения проточных реакторов для проведения органического синтеза слу-

жит реакция этерификации бензойной кислоты этанолом [22]. В качестве реактора использовали стеклянную трубку (диаметр 10,7 мм, длина 42 см), заполненную ионообменным носителем Amberlyst-15. По результатам экспериментов были рассчитаны кинетические параметры реакции, на основании которых исследователи пришли к выводу, что кинетика реакции на гетерогенном катализаторе аналогична в случае использования в качестве катализатора серной кислоты.

В работе [23] была проведена реакция Судзуки в проточном микрореакторе (капилляре, диаметр 800 мкм, длина 138 мм) при микроволновом нагревании. В микрореактор помещали слой нанесенных катализаторов (Pd/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, Pd/SiO<sub>2</sub>, размер частиц 355—420 мкм). На внешнюю поверхность капилляра наносили пленку золота, которая эффективно поглощает энергию микроволн. Время контакта исходных веществ в реакторе не превышало 60 с. Конверсия составила в пределах 58—91% в зависимости от заместителя в бензольном кольце. Каталитическая активность сохранялась в течение длительного времени (35 ч). Авторы предположили, что более высокая активность катализатора Pd/SiO<sub>2</sub> связана с более интенсивным микроволновым излучением оксида кремния, что создает на его поверхности более высокую температуру. В работе [24] реакция Судзуки на гетерогенном палладиевом катализаторе (Pd EnCat<sup>TM</sup>) была рассмотрена как модельная для синтеза различных соединений в объеме нескольких миллилитров.

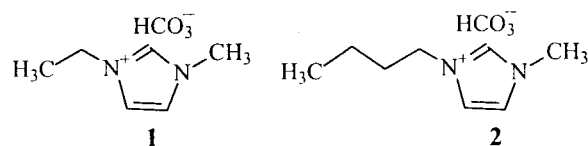
В производстве карбоксилированных фенолов обычно используется реакция Кольбе—Шмитта, заключающаяся в карбоксилировании фенолята натрия диоксидом углерода:



Реакция протекает при температуре 140—160 °С и давлении 10—50 атм в сильнощелочном растворе. При проведении реакции в проточном микрореакторе с каналами шириной 700 мкм, глубиной 200 мкм, длиной 12 мм при микроволновом нагреве удается существенно снизить рабочее давление при сохранении высокой степени превращения исходных веществ [25]. Продолжительность контакта в микрореакторе достаточно точно регулируется за счет быстрого охлаждения реакционной смеси на выходе из микроволновой камеры до комнатной температуры. Благодаря большой поверхности микрореактора охлаждение происходит в течение нескольких секунд. Если в проточном микрореакторе при термическом нагреве выход продукта составлял 47%, то при микроволновом нагреве выход повышается до 52% при температуре реакции 160 °С, давлении 8 бар и скорости потока 1 л/ч.

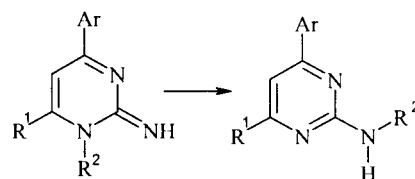
Авторы [25] изучали реакцию Кольбе—Шмитта при микроволновом нагреве в среде двух ионных жидко-

стей, являющихся донорами CO<sub>2</sub>: в гидрокарбонате 1-этил-3-метилимидазола (**1**) и гидрокарбонате 1-бутил-3-метилимидазола (**2**)



При проведении реакции с имидазолом **1** выход продукта снижался до 44%, а при использовании имидазола **2** возрастал до 59%. В экспериментах с ионными жидкостями достигалась более высокая температура реакции (180 °С) за счет более высокого давления в микрореакторе (35 бар).

В работе [26] изучали перегруппировку Димрота (изомеризацию 1-замещенных 1,2-дигидро-2-иминопиримидинов в 2-замещенные аминопиримидины):

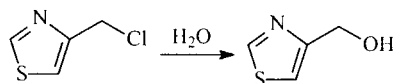


Реакцию проводили при воздействии микроволнового излучения в реакторе периодического действия и в проточном микрореакторе. Поскольку реакция сопровождается выделением значительного количества тепла, максимальная скорость реакции в реакторах периодического действия определяется не скоростью реакции, а скоростью теплоотвода.

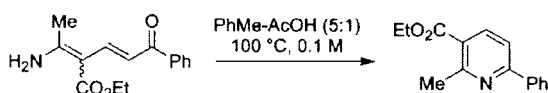
Использовали стеклянный микрореактор емкостью 10 мл, помещаемый в мономодовую микроволновую камеру. Для улучшения перемешивания исходных веществ реактор заполняли стеклянными микрогранулами. Экспериментальные результаты, полученные с использованием метода дифференциальной сканирующей калориметрии, находятся в хорошем соответствии с данными теории функционала плотности, согласно которым замещенные иминопиримидины с эфирной группой в положении 5 вступают в реакцию при более высоких температурах. Таким образом, была продемонстрирована возможность использования комбинации микроволновой нагрев—микрореактор для изучения кинетики быстрых реакций.

При значительном изменении температуры в процессе нагрева реакционной смеси происходит смещение максимума интенсивности поля вследствие изменения диэлектрической проницаемости растворителя. Поэтому для передачи энергии от магнетрона к нагрузке без потерь необходима коррекция поля, которая может достигаться путем механического передвижения одной из стенок мономодовой камеры. Тщательное согласование всех элементов СВЧ системы включает несколько этапов: теоретический расчет системы, компьютерное моделирование, изготовление системы, индивидуальная настройка. Как правило, современные экспериментальные микроволновые установки оборудуются устройст-

вом для определения поглощенной и отраженной энергии, нагрузкой для максимального поглощения вводимой энергии и системой измерения температуры и давления. В работе [27] использовали мономодовую камеру с автоподстройкой электромагнитного поля, в которую помещали проточный стеклянный микрореактор емкостью 10 мл, частично заполненный микрогранулами кварца. При гидролизе хлорметилтиазола при 150 °С выход соответствующего спирта составил 85%:

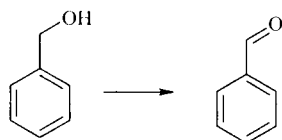


Данный прототип микроволновой установки был также успешно опробован при проведении реакции Большана—Ратца:



Для проведения реакций ароматического нуклеофильного замещения в работе [28] использовали стеклянный спиралевидный проточный микрореактор диаметром 3 мм с регулятором обратного давления на выходе. Реактор помещали в мономодовую камеру. Эффективность использования этой микроволновой установки: продолжительность реакции 4-фтор-3-нитроанилина с фенилэтиламином сокращалась с 18 до 5 ч при переходе от обычного нагрева к микроволновому. В реакции Судзуки 85%-ный выход продукта достигался за 6 мин в реакторе периодического действия и за 8 мин в проточном реакторе при температуре 140 °С.

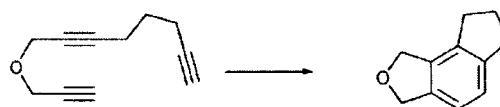
Каталитическое окисление бензилового спирта



— один из промышленных способов получения бензальдегида, служащего исходным сырьем для синтеза фармацевтических препаратов, красителей и душистых веществ [29]. Для достижения высокой селективности по бензальдегиду необходимо проводить реакцию в изотермическом режиме. В работе [30] был разработан проточный изотермический микроволновый микрореактор, совмещенный с теплообменником. Аппарат состоит из двух частей: реакционного канала, расположенного внутри полимерного держателя, и охлаждающего микроканала, по которому подается вода (рис. 2). Охлаждающий канал экранирован-

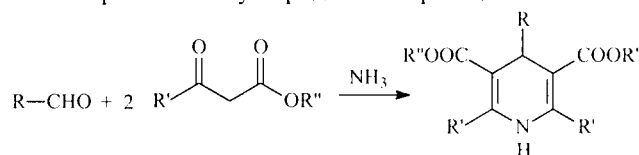
ся алюминиевым корпусом для защиты от микроволнового излучения. В качестве катализатора использовали нитрат железа(III). Ввиду небольшого расстояния между микроканалами в аппарате достигался достаточно высокий коэффициент теплопередачи (2,5 кВт/м<sup>2</sup>·К). При этом максимальный разогрев реакционной смеси не превышал 3 К. При работе реактора в адиабатическом режиме конверсия бензилового спирта возрастала, однако данные по селективности авторами не приводятся.

Изомеризация алкинов с образованием ароматических циклов



обычно протекает при достаточно высоких температурах, как правило, выше 150 °С. Реакция обычно проводится при повышенном давлении. Использование металлов в качестве катализаторов позволяет существенно снизить температуру проведения реакции, при этом выход продукта зависит от типа катализатора [31]. Исследование процесса циклоизомеризации различных алкинов привело к выводу [31], что при микроволновом нагреве для полного завершения реакции с выходом продуктов более 80% достаточно температуры 200 °С без использования катализатора. В то же время при обычном нагреве конверсия не превышает 60%.

Интерес к синтезу пиридинов по реакции Ганча



обусловлен широким спектром их биологической активности. Замещенные 3(5)-нитро-1,4-дигидропиридины применяются в лечении заболеваний системы кровообращения, гипертонии, атеросклероза, стенокардии, диа-

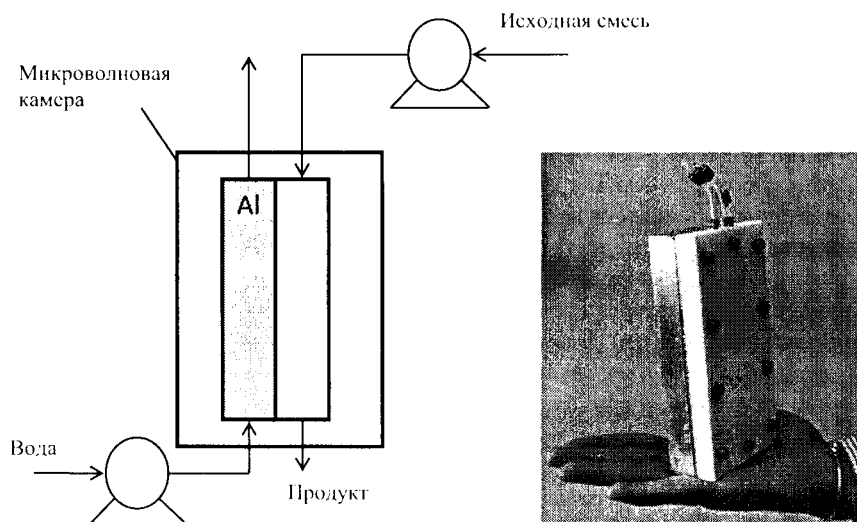
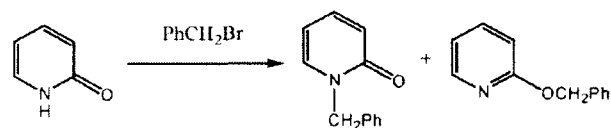


Рис. 2. Схема проточного микрореактора, совмещенного с теплообменником. Изображение адаптировано из работы [30] с разрешения Royal Society of Chemistry

бета. Именно это обстоятельство является стимулом к синтезу новых представителей 1,4-дигидропиридинов. В работе [32] осуществили синтез замещенных 2,6-диметил-4-фенил-1,4-дигидропиридинов по реакции Ганча в проточном реакторе емкостью 65 мл в мультимодовой камере. На выходе из реактора смесь охлаждали. При микроволновом нагреве замещенные пиридины образуются с количественными выходами.

За счет быстрого перемешивания в проточных микрореакторах возможна одновременная подача трех исходных веществ [33]. При условии интенсивного перемешивания в микроканале перед подачей исходных веществ в микроволновую камеру достигаются количественные выходы продуктов.

Эффективность поглощения энергии микроволн изучали на примере прототипа микрореактора со встроенными электродами на входе и выходе в микроканал, которые позволяют осуществлять точный контроль температуры по теплопроводности [34]. В качестве модельной реакции было выбрано алкилирование пиридин-2-она бензилбромидом:



Проведя анализ температурного поля в микрореакторе, авторы заключили, что эффективность поглощения микроволновой энергии не превышает 1% в канале диаметром 800 мкм даже при использовании сильно поглощающих растворителей. Поэтому в микроканалах необходимо дополнительно использовать пленки поглощающих материалов. Например, пленка золота толщиной 10—15 нм, нанесенная на внешнюю поверхность стеклянного капилляра, существенно повышает эффективность процесса [35].

### Нанесение тонких пленок металлов на внутреннюю поверхность микроканалов

#### Пленки Pd

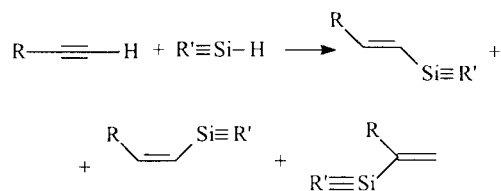
Для повышения результативности реакций предложено наносить тонкие пленки металлов на внутреннюю поверхность капилляров микрореакторов диаметром 1—2 мм [36]. Авторы [36] исследовали реакцию присоединения Судзуки, проводимую в проточном микрореакторе диаметром 1,18 мм, на внутреннюю стенку которого наносили пленку палладия толщиной около 10 мкм. Метод нанесения тонкой пленки был адаптирован из работы Стадлера и Каппе [37], в которой создавали пленки палладия на поверхности стеклянных капилляров при проведении реакций присоединения по связи C—P. Пленка Pd одновременно выполняет роль присадки микроволнового излучения и катализатора. В проточном режиме (10 мкл/мин) выходы целевых продуктов под воздействием микроволнового излучения возрастают в среднем в два раза по сравнению с реакцией при обычном нагреве.

Каталитический микрореактор с нанесенной пленкой Pd использовали также при изучении реакции Дильса—

Альдера (синхронное присоединение веществ, содержащих кратную связь) [38]. Микрореактор длиной 12 см нагревали под воздействием мономодового излучения до 205 °С при общем давлении 1 и 5 бар. Измеряли температуру на внешней стенке микрореактора инфракрасным термометром. При этом длина участка, подвергающегося микроволновому излучению, составляла 2,5 см. Расход реагентов, подаваемых в реактор, 10 мкл/мин. Скорость реакции возрастала по сравнению с реакцией при традиционном нагреве, что приводило к увеличению конверсии с 75 до 93% при атмосферном давлении. Увеличение давления позволяло снизить температуру, при которой достигается максимальный выход продукта, с 205 до 180 °С. Было сделано предположение, что скорость твердофазной реакции в условиях микроволнового нагрева может повышаться в результате локального перегрева твердого катализатора за счет неоднородностей на его поверхности [39].

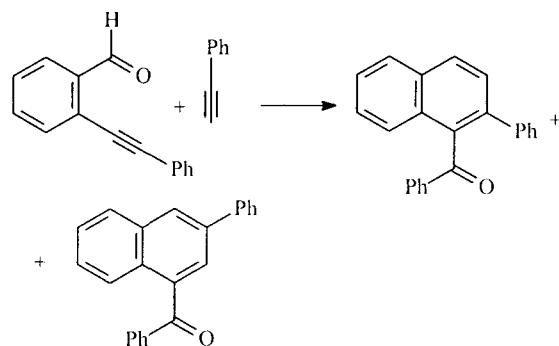
#### Пленки Au

Высокая каталитическая активность тонких пленок золота, нанесенных на внутреннюю поверхность стеклянных капилляров диаметром 1,18 мм, наблюдалась в проводимой при воздействии микроволнового излучения реакции гидросилилирования алкинов (присоединение Si-R группы) [39]:

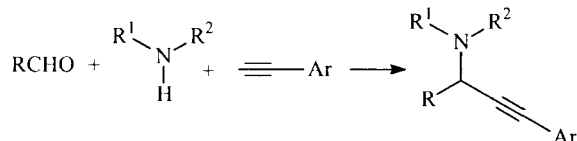


Пленку золота получали путем восстановления хлорида золота растворителями (например, диэтиленгликолем) при 180 °С. Через 30 мин температуру понижали, капилляр продували от остатков растворителя и прокаливали при 400 °С. В мономодовой системе при температуре 180 °С выходы целевых продуктов увеличиваются по сравнению с реакциями при обычном нагреве более чем на 25%. В ходе испытаний не наблюдалось дезактивации катализатора. Высокая стабильность тонких пленок золота была подтверждена элементным анализом проб растворов на выходе из реактора.

Начиная с 2002 г., постоянно возрастает интерес исследователей к реакции циклоприсоединения производных ацетилена [40]:



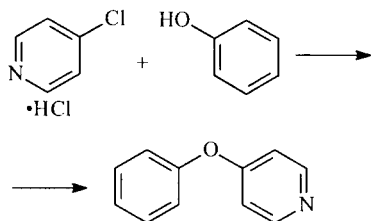
В работе [41] успешно применили метод нанесения тонких пленок для получения двухслойных пленок Au/Ag на внутренней поверхности капилляров диаметром 1,7 мм: сначала наносили внутренний слой серебра, на который после прокаливании при 500 °С осаждали пленку золота путем восстановления AuCl<sub>3</sub> в 2%-ном водном растворе цитрата натрия. Предложен эффективный метод синтеза пропаргиламинов из альдегидов, аминов и производных ацетилена, взятых в мольном соотношении 1,0 : 1,2 : 1,5, в проточном микрореакторе [42]:



В качестве катализаторов использовалась тонкая пленка Au (или Cu). Установлено, что под воздействием микроволнового излучения в мономодовой камере температура металлической пленки может превышать 900 °С. При этом в случае пленок Cu возможно образование оксидов, которые, по мнению исследователей, могут участвовать в каталитическом цикле. Выход пропаргиламинов лежит в интервале 65—80% в зависимости от типа используемых исходных соединений.

#### Мезопористые пленки, содержащие наночастицы металлов

В нашей лаборатории изучали синтез Ульмана, служащий для получения двух- и многоядерных ароматических соединений [43]:



Следует отметить, что с момента открытия реакций Ульмана в начале XX века в качестве катализатора использовались порошки меди. В современных исследованиях применяются гомогенные катализаторы, работающие по принципу окислительно-восстановительного цикла Cu(II)/Cu(I). Использование наночастиц Cu является новым направлением в осуществлении синтеза Ульмана.

Сравнительный анализ показывает, что выход 4-феноксипиридина увеличивается с 20 до 80% при проведении синтеза Ульмана в мультимодовой микроволновой камере, если катализатор на основе медной сетки из проволоки диаметром 3 мкм заменить наночастицами меди диаметром 10 нм, стабилизированными поливинилпирролидоном [44].

Для проведения синтеза 4-феноксипиридина в проточном микрореакторе наночастицы меди, стабилизированные поливинилпирролидоном, наносили на мезопористый оксид титана, пленку которого в свою

очередь получали методом окунания (*dip-coating*) подложки. В качестве подложки использовали микросферы диаметром 250 мкм из непористого оксида кремния. Применение нанесенного катализатора позволило повысить эффективность работы проточного стеклянного реактора диаметром 5 мм с неподвижным слоем катализатора, расположенного в мономодовой камере. Так, конверсия 4-хлорпиридина в реакции в проточном режиме превышает 70% при 130 °С и времени контакта 15 мин, а при использовании биметаллического катализатора CuZn/TiO<sub>2</sub> конверсия повышалась до 80% [45]. Отметим высокую стабильность нанесенных моно- и биметаллических катализаторов в ходе реакции.

Помимо разработки каталитических пленок в нашей лаборатории ведутся исследования, направленные на улучшение адсорбционных свойств пленок ферритов Co-Ni-Zn, получаемых методом центрифугирования на кремниевых подложках [45, 46]. Изменяя соотношение исходных элементов, можно добиться смещения полосы максимума поглощения электромагнитного поля на несколько гигагерц. В перспективе возможно нанесение каталитических пленок на ферритовые пленки, что позволит значительно уменьшить расход благородных металлов в микрореакторах.

#### Комбинаторный органический синтез

Главный принцип комбинаторной химии — одновременный синтез сравнительно небольших (2×4) библиотек диарильных соединений — был успешно реализован при совместном использовании микротехнологий, катализа и микроволнового нагрева [47]. В работе [47] применяли гомогенные катализаторы реакций присоединения по С—С-связи, проводимых в проточных микрореакторах диаметром 200—1200 мкм. Несколько микроканалов одновременно помещали в мономодовую камеру (рис. 3).

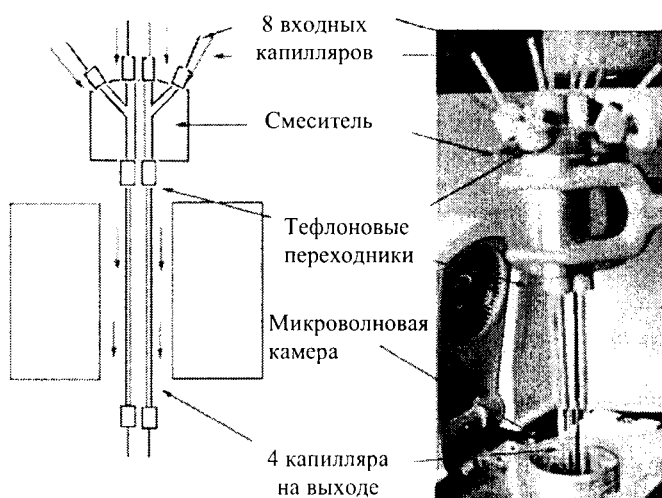


Рис. 3. Схема проточного микрореактора для комбинаторного органического синтеза в мономодовой камере.

Изображение адаптировано из работы [47] с разрешения Wiley-VCH Verlag

Объемную скорость жидкостного потока варьировали в интервале 2—40 мкл/мин в зависимости от концентрации исходных веществ и интенсивности микроволнового излучения.

Мономодовый аппарат «MultiSynth» использовали для оценки влияния условий протекания реакции на выход продуктов реакции присоединения Судзуки [48]. Было установлено, что при одновременном нагревании нескольких реакторов в мультимодовой камере имеют место сравнительно большие различия в температурах в отдельных реакторах при протекании реакции в среде растворителей, слабо поглощающих микроволновое излучение. При добавлении небольших количеств растворителей, сильно поглощающих микроволновую энергию, достигается практически равномерный нагрев индивидуальных реакторов. В последующем эти исследователи использовали реактор периодического действия, помещаемый в мультимодовую камеру, для масштабирования синтеза для получения продуктов до 1 кг и более [49].

#### Масштабирование процессов, протекающих в условиях микроволнового нагрева

Одно из направлений интенсивного развития химических микротехнологий — масштабирование процессов органического синтеза [7, 50]. Несомненным достоинством микрореакторов является тот факт, что заказчик получает готовые модули со всем необходимым технологическим оснащением, которые на месте собираются по типу конструктора Lego [50]. Еще одно преимущество — возможность через определенное время разобрать технологическую линию процесса и заменить каталитические микрореакторы для проведения нового процесса. Такой подход практикуется в тонком органическом синтезе, где большинство химических превращений проводится в реакторах периодического действия. В самой крупной на сегодняшний день установке максимальная загрузка составляет 20 мл, но это мультимодовый аппарат, обеспечивающий проведение восьми реакций в параллельном режиме. Обычные же загрузки не превышают 0,25—5,0 мл, так как в реакторах большей емкости реакционная смесь только вблизи стенок нагревается быстро микроволновым излучением, а внутрь реактора тепло может проникать лишь обычным путем конвекции.

В большинстве случаев задача увеличения производительности может быть решена при использовании метода непрерывного потока. При масштабировании процессов выход продуктов не изменяется при условии быстрого перемешивания исходных веществ и равномерного нагрева [51]. Эти условия трудно реализовать в реакторах периодического действия емкостью более 1 л. В этом случае при необходимости увеличить производительность процесса, как правило, используются несколько небольших реакторов, помещаемых в мультимодовую камеру. В отличие от реакторов периодического действия несомненным достоинством проточных реакторов является возможность использовать гетеро-

генные катализаторы, наносимые в виде тонких пленок на их внутреннюю поверхность [52].

#### Заключение

Дальнейшее развитие процессов с применением микроволновой техники видится в сочетании микроволновой аппаратуры с вычислительной техникой, что приведет к созданию полностью автоматизированных промышленных процессов с максимальной утилизацией энергии микроволн. Оборудование фирмы «Voyager» позволяет проводить лабораторные эксперименты в реакторе периодического действия в полностью автоматизированном режиме [20]. Для предотвращения обратного поступления излучения в магнетрон регулируется отраженная мощность. При ее увеличении автоматически уменьшается уровень входной мощности. Непрерывный контроль температуры, давления и мощности излучения, принудительное охлаждение обеспечивают безопасную и эффективную эксплуатацию микроволновой реакционной системы.

Применение гетерогенных катализаторов в виде тонких пленок и наночастиц металлов, нанесенных на мезопористые носители, позволяет существенно упростить технологические процессы, минуя стадии разделения катализатора и реакционной смеси в реакциях Судзуки, Ульмана, Дильса—Альдера, а также в некоторых реакциях гидросилилирования и циклоприсоединения. Поскольку под воздействием микроволнового излучения локальная температура металлических наночастиц может быть существенно выше средней температуры реакционной смеси, происходит значительное ускорение реакций на поверхности, что приводит к уменьшению времени контакта и в большинстве случаев увеличивает селективность процессов. Быстрый массоперенос в микрореакторах позволяет проводить реакции в кинетическом режиме. Таким образом, изучая каталитическую реакцию с известной кинетикой можно рассчитывать локальную температуру катализатора под воздействием микроволнового излучения, что необходимо для точного расчета каталитических «микроволновых» микрореакторов ( $\mu^2$ -реакторов).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Рахманкулов Д.Л., Шавишуква С.Ю., Латыпова Ф.Н. В кн.: Панорама современной химии России. Современный органический синтез. М.: Химия, 2003, с. 188—202.
2. Рахманкулов Д.Л., Шавишуква С.Ю., Латыпова Ф.Н., Зорин В.В. Ж. прикл. химии, 2002, т. 75, № 9, с. 1409—1416.
3. Gedye R., Smith F., Westaway K., Ali H., Baldisera L., Laberge L., Rousell J. Tetrahedron Lett., 1986, v. 27, p. 279—282.
4. Giguere R.J., Bray T.L., Duncan S.M., Majetich G. Ibid., 1986, v. 27, p. 4945—4958.
5. Moseley J.D., Lenden P., Lockwood M., Ruda K., Sherlock J.P., Thomson A.D., Gilday J.P. Org. Process Res. Dev., 2008, v. 12, № 1, p. 30—40.
6. Cablewski T., Faux A.F., Strauss C.R. J. Org. Chem., 1994, v. 59, № 12, p. 3408—3412.
7. Glasnov T.N., Kappe C.O. Macromol. Rapid Commun., 2007, v. 28, № 4, p. 395—410.



8. Comer E., Organ M.G. *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, v. 127, № 22, p. 8160—8167.
9. Hessel V. *Chem. Eng. Technol.*, 2009, v. 32, № 11, p. 1655—1681.
10. Singh B.K., Kaval N., Tomar S., Van der Eycken E., Parmar V.S. *Org. Proc. Res. Dev.*, 2008, v. 12, № 3, p. 468—474.
11. So H.W., Taube A. *Int. J. Adhesion & Adhesives*, 2002, v. 4, № 4, p. 307—312.
12. Ma J., Diehl J.F., Johnson E.J., Martin K.R., Miskovsky N.M., Smith C.T., Weisel G.J., Weiss B.L., Zimmerman D.T. *J. Appl. Phys.*, 2007, v. 101, p. 074906-1-8.
13. Cao Z., Yoshikawa N., Taniguchi S. *Materials Chemistry and Physics*, 2009, v. 117, p. 14—17.
14. Georghiou G.E., Ehlers R.A., Hallac A., Malan H., Papadakis A.P., Metaxas A.C. In: *Advances in microwave and radio frequency processing*. Ed. M. Willert-Porada. Berlin: Springer-Verlag, 2006, p. 167—177.
15. Gabriel C., Gabriel S., Grant E.H., Ben S.J., Halstead B.S.J., Mingos D.M.P. *Chem. Soc. Rev.*, 1998, v. 27, p. 213—223.
16. Patil N.G., Rebrov E.V., Benaskar F., Esveld E., Meuldijk J., Hessel V., Hulshof L.A., Schouten J.C. *J. Microwave Power Electromag. Energy*, 2010, accepted.
17. Schwalbe T., Simons K. *Chim. Oggi — Chem. Today*, 2006, v. 24, № 2, p. 56—61.
18. Baxendale I.R., Pitts M.R. *Ibid.*, 2006, v. 24, № 3, p. 41—45.
19. Arvela R.K., Leadbeater N.E., Collins M.J. Jr. *Tetrahedron*, 2005, v. 61, № 39, p. 9349—9355.
20. Loones K.T.J., Maes B.U.W., Rombouts G., Hostyn S., Diels G. *Ibid.*, 2005, v. 61, p. 10338—10348.
21. Leadbeater N.E., Smith R.J., Barnard T.M. *Org. Biomol. Chem.*, 2007, v. 5, p. 822—825.
22. Pipus G., Plazl I., Koloini T. *Chem. Eng. J.*, 2000, v. 76, № 3, p. 239—245.
23. He P., Haswell S. J., Fletcher P.D.I. *Appl. Catal. A.*, 2004, v. 274, № 1-2, p. 111—114.
24. Baxendale I.R., Griffiths-Jones C.M., Ley S.V., Tranmer G.K. *Chem. Eur. J.*, 2006, v. 12, № 16, p. 4407—4416.
25. Benaskar F., Hessel V., Krtschil U., Löb P., Stark A. *Org. Process Res. Dev.*, 2009, v. 13, № 5, p. 970—982.
26. Glasnov T., Vugts D.J., Koningstein M.M., Desai B., Fabian W.M.F., Orru R.V.A., Kappe C.O. *QSAR Comb. Sci.*, 2006, v. 25, № 5-6, p. 509—518.
27. Bagley M.C., Jenkins R.L., Lubinu M.C., Mason C., Wood R. *J. Org. Chem.*, 2005, v. 70, № 17, p. 7003—7006.
28. Wilson N.S., Sarko C.R., Roth G.P. *Org. Proc. Res. Dev.*, 2004, v. 8, № 3, p. 535—538.
29. Satrio J.A.B., Doraiswamy L.K. *Chem. Eng. J.*, 2001, v. 82, № 1-3, p. 43—56.
30. Jachuck R.J.J., Selvaraj D.K., Varma R.S. *Green Chem.*, 2006, v. 8, p. 29—33.
31. Saaby S., Baxendale I.R., Ley S.V. *Org. Biomol. Chem.*, 2005, v. 3, p. 3365—3368.
32. Khadlikar B.M., Madyar V.R. *Org. Proc. Res. Dev.*, 2001, v. 5, № 4, p. 452—455.
33. Bremner W.S., Organ M.G. *J. Comb. Chem.*, 2007, v. 9, p. 14—16.
34. He P., Haswell S. J., Fletcher P.D.I. *Sens. Actuators, B*, 2005, v. 105, № 2, p. 516—520.
35. He P., Haswell S.J., Fletcher P.D.I. *Lab. Chip.*, 2004, v. 4, p. 38—41.
36. Shore G., Morin S., Organ M.G. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2006, v. 45, № 17, p. 2761—2766.
37. Stadler A., Kappe C.O. *Org. Lett.*, 2002, v. 4, № 20, p. 3541—3543.
38. Shore G., Organ M.G. *Chem. Commun.*, 2008, p. 838—840.
39. Shore G., Organ M.G. *Chem. Eur. J.*, 2008, v. 14, № 31, p. 9641—9646.
40. Asao N., Takahashi K., Lee S., Kasahara T., Yamamoto Y. *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, v. 124, № 43, p. 12650—12651.
41. Shore G., Tsimmerman M., Organ M.G. *Beilstein J. Org. Chem.*, 2009, v. 5, № 35, p. 1—11.
42. Shore G., Yoo W.-J., Li C.-J., Organ M.G. *Chem. Eur. J.*, 2010, v. 16, № 1, p. 126—133.
43. Benaskar F., Engels V., Patil N.G., Rebrov E.V., Meuldijk J., Hessel V., Hulshof L.A., Jefferson D.A., Schouten J.C., Wheatley A.E.H. *Tetrahedron Lett.*, 2010, v. 51, p. 248—251.
44. Engels V., Benaskar F., Patil N.G., Rebrov E.V., Hessel V., Hulshof L.A., Jefferson D.A., Vekemans J.A.J.M., Karwal S., Schouten J.C., Wheatley A.E.H. *Org. Proc. Res. Dev.*, 2010, v. 14, p. 644—649.
45. Gao P., Rebrov E.V., Schouten J.C., Kleismit R., Cetnar J., Subramanyam G., Kozłowski G. *Proc. 2009 MRS Fall meeting*, Boston, MA, United States, 2009.
46. Gao P., Rebrov E.V., Verhoeven M.W.G.M., Schouten J.C., Kleismit R., Kozłowski G., Cetnar J., Turgut Z., Subramanyam G. *J. Appl. Phys.*, 2010, v. 107, № 4, p. 044317-1—8.
47. Comer E., Organ M.G. *Chem. Eur. J.*, 2005, v. 11, № 24, p. 7223—7227.
48. Leadbeater N.E., Schmink J.R. *Tetrahedron*, 2007, v. 63, № 29, p. 6764—6773.
49. Schmink J.R., Kormos C.M., Devine W.G., Leadbeater N.E. *Org. Proc. Res. Dev.*, 2010, v. 14, № 1, p. 205—214.
50. Mason B.P., Price K.E., Steinhacher J.L., Bogdan A.R., McQuade D.T. *Chem. Rev.*, 2007, v. 107, № 6, p. 2300—2318.
51. Bowman M.D., Holcomb J.L., Kormos C.M., Leadbeater N.E., Williams V.A. *Org. Proc. Res. Dev.*, 2008, v. 12, № 1, p. 41—57.
52. Kremsner J.M., Stadler A., Kappe C.O. *Top. Curr. Chem.*, 2006, v. 266, p. 233—278.