



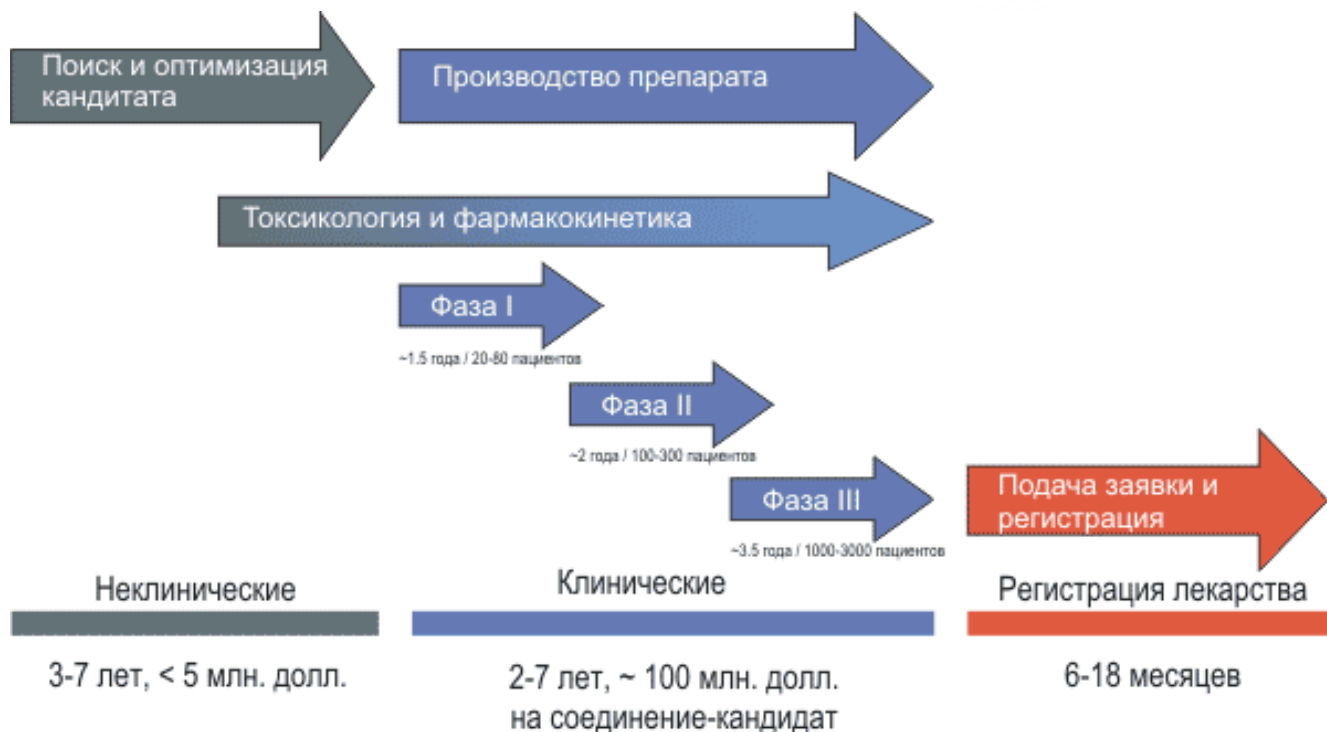
Мультикапиллярная система генерации заряженных микрокапель

Кулешов Денис Олегович¹, Громов Иван Александрович², Дьяченко Артем Александрович¹

¹Институт аналитического приборостроения РАН, г. Санкт-Петербург

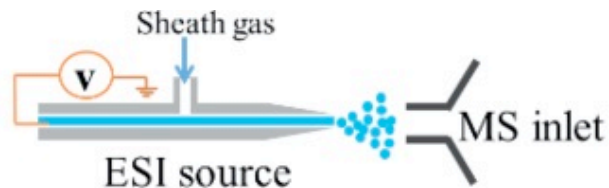
²Физико-технический институт им. А.Ф. Иоффе РАН, г. Санкт-Петербург

Этапы разработки лекарственных средств



Методы генерации микрокапель для микрокапельного синтеза

a) On-line method (10-15 s)



b) Off-line method (2 min)

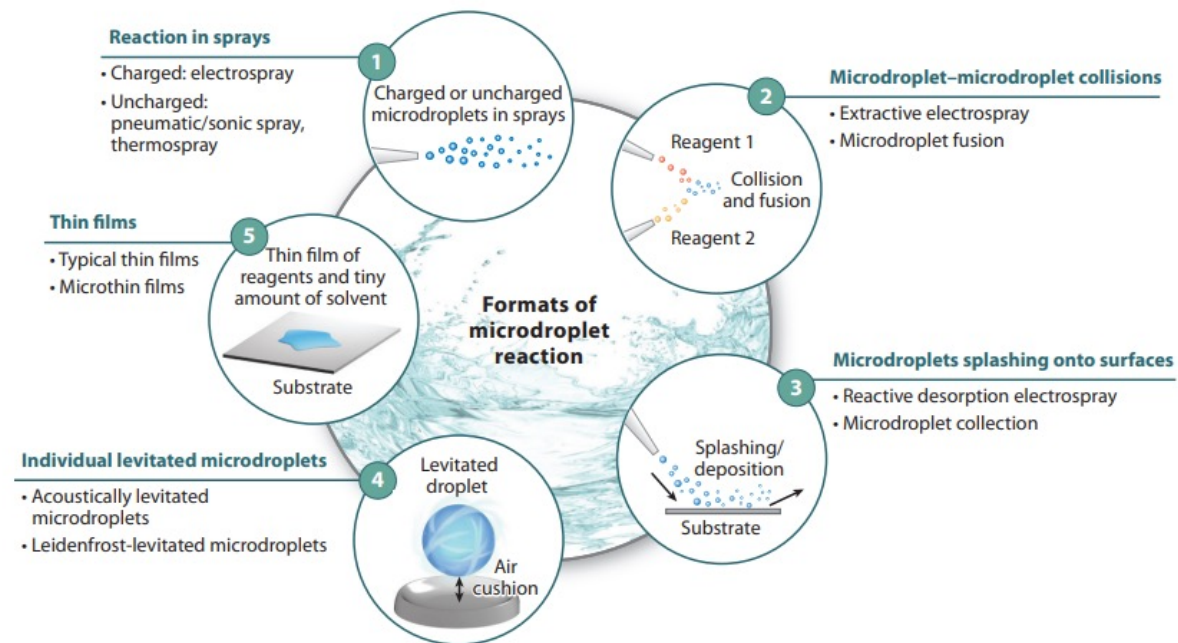
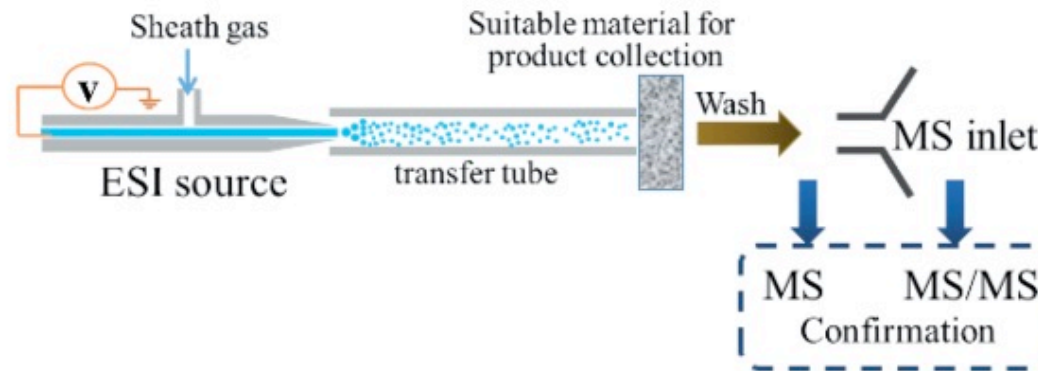


Figure 1

Five typical formats of microdroplet reactions. (1) Reactions occur in charged or uncharged microdroplets generated by electrospray, pneumatic spray, etc. Each microdroplet contains the reagents and catalysts for the reaction. (2) Reactions occur when two streams of microdroplets with different reagents meet, collide, and merge in a mixing region. (3) Reactions occur when a stream of microdroplets is splashed onto a surface. This process has two modes: Microdroplets of reagents collide with a clean surface, or reagent in the microdroplets reacts with another reagent on the surface. (4) Reactions occur in individual microdroplets levitated by acoustic, electromagnetic, or Leidenfrost levitation. (5) Reactions occur when the reaction mixture forms a thin film on a substrate.

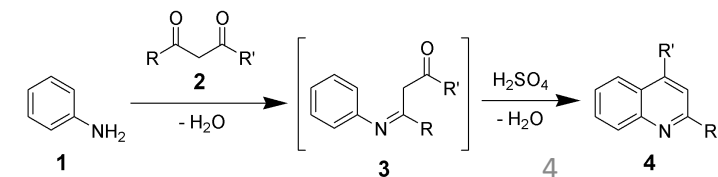
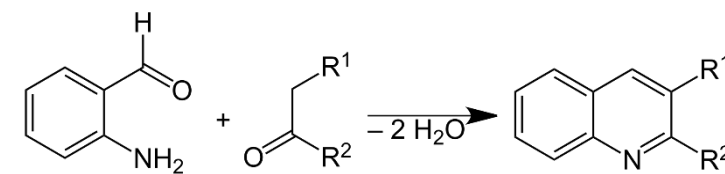
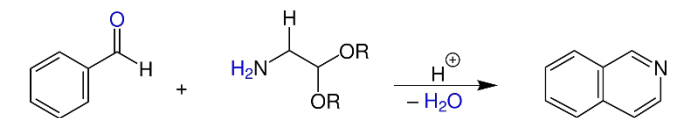
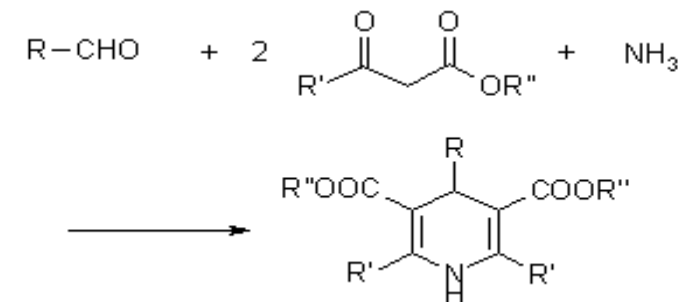
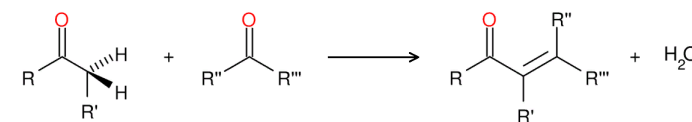
Источник: Wleklinski M. et al. Can accelerated reactions in droplets guide chemistry at scale? //European Journal of Organic Chemistry. – 2016. – Т. 2016. – №. 33. – С. 5480-5484.

Источник: Wei Z. et al. Accelerated reaction kinetics in microdroplets: Overview and recent developments //Annual Review of Physical Chemistry. – 2020. – Т. 71. – С. 31-51..

Химические реакции, ускоряющиеся в условиях ESI

Table 1. Some examples of reaction rate acceleration in microdroplets.

| # | Reaction | Method | Acceleration factor |
|---|---|------------------|---------------------|
| 2 | Base catalyzed Claisen–Schmidt condensation of 1-indanone | ESI ⁶ | ~ 10 ⁴ |
| 3 | Hantzsch synthesis of 1,4-dihydropyridines | ESI ⁵ | ~ 10 ⁵ |
| 7 | Pomeranz–Fritsch synthesis of isoquinoline | ESI ³ | > 10 ⁶ |
| 8 | Friedländer synthesis of a substituted quinoline | ESI ³ | > 10 ⁵ |
| 9 | Combes quinoline synthesis | ESI ³ | > 10 ³ |

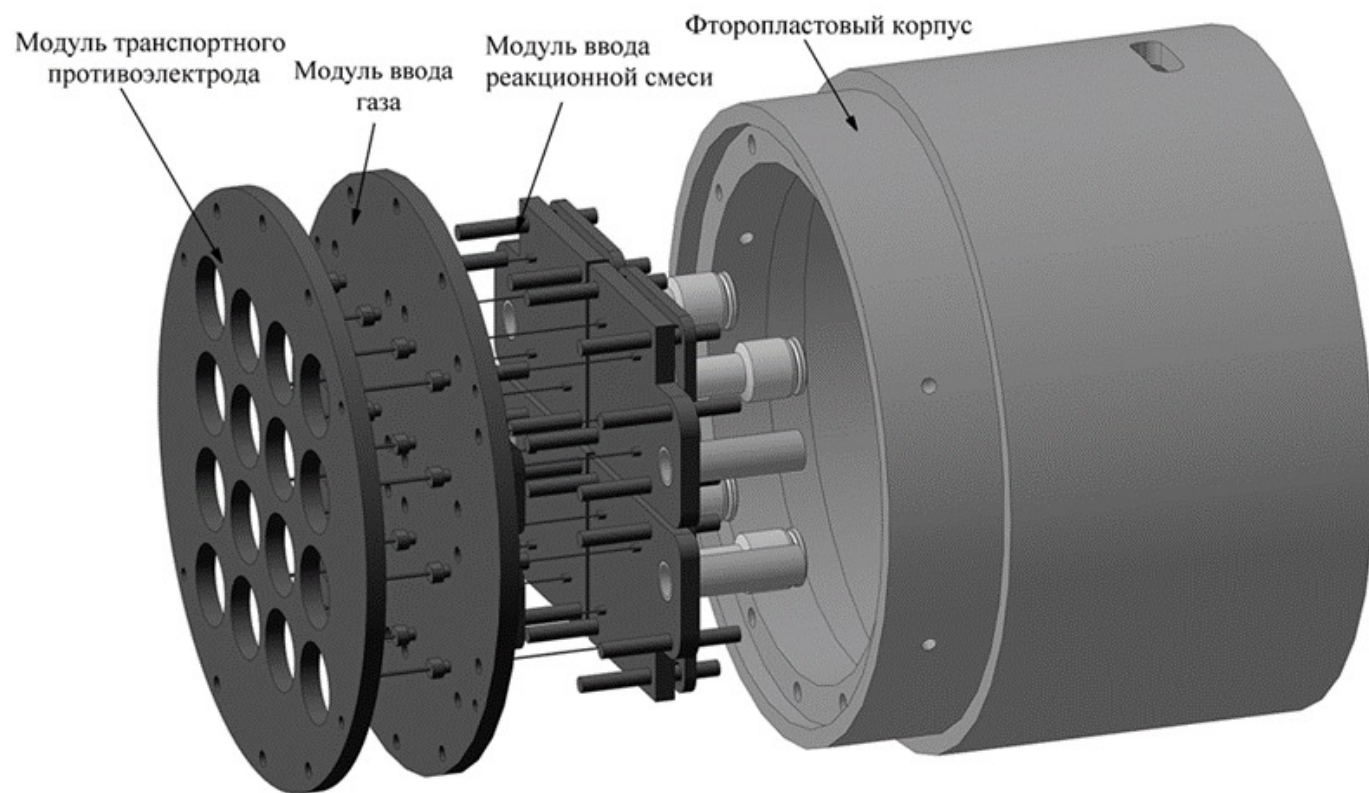


Источник: Banerjee S. et al. Can all bulk-phase reactions be accelerated in microdroplets? //Analyst. – 2017. – Т. 142. – №. 9. – С. 1399-1402

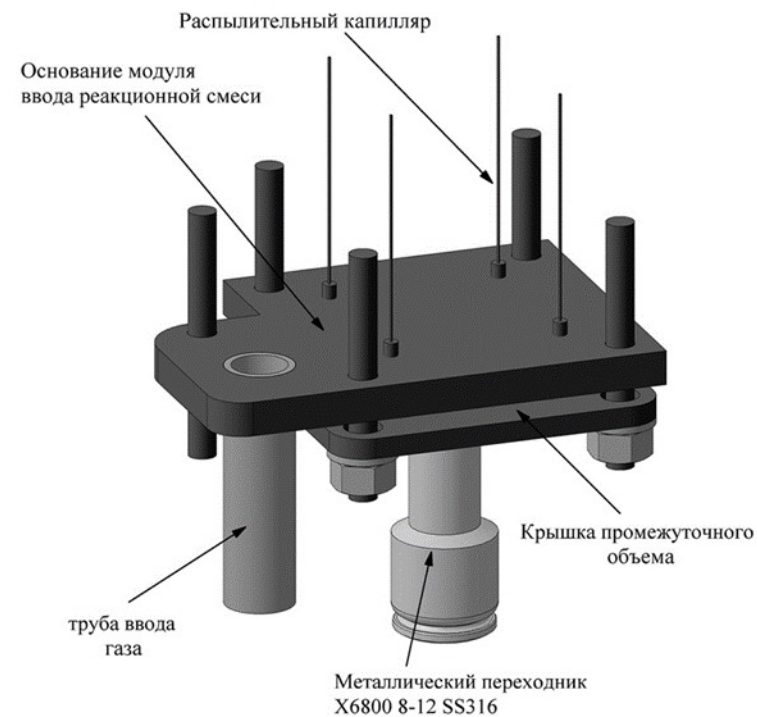
Актуальная задача: масштабирование микрокапельного синтеза до возможности практического применения.

Для решения данной задачи нами предложено использовать многокапиллярное электрораспыление.

Мультикапиллярная система генерации заряженных микрокапель из растворов реагирующих веществ

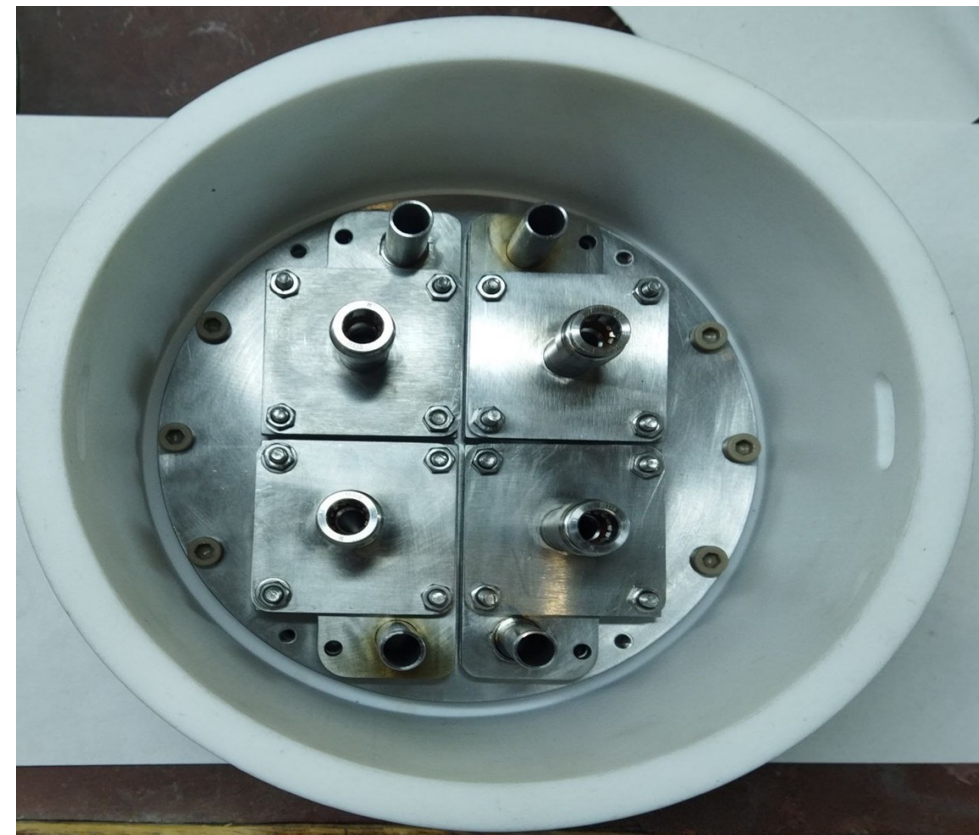
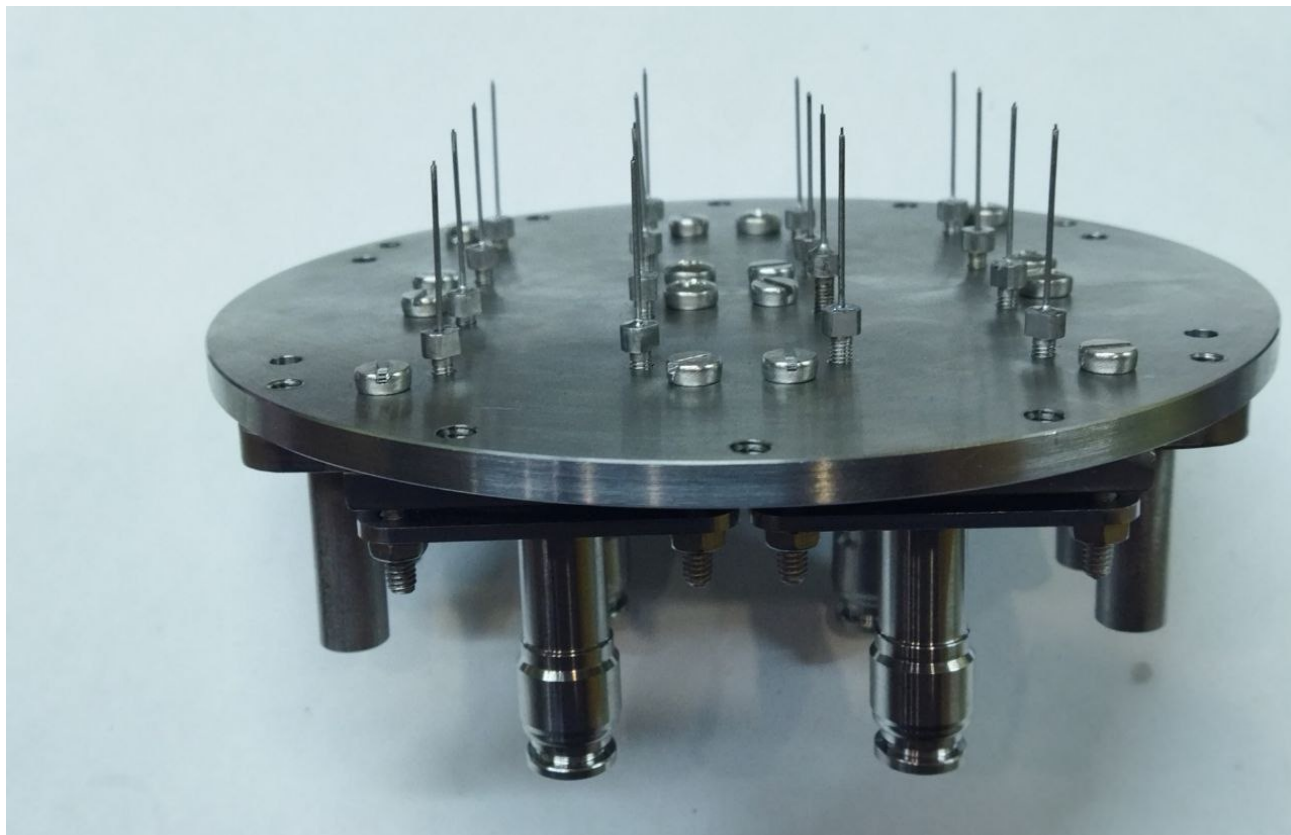


Мультикапиллярная система генерации заряженных микрокапель



Модуль ввода реакционной смеси

Фотографии мультикапиллярной системы



Мультикапиллярная система: вид сбоку Мультикапиллярная система: вид сверху

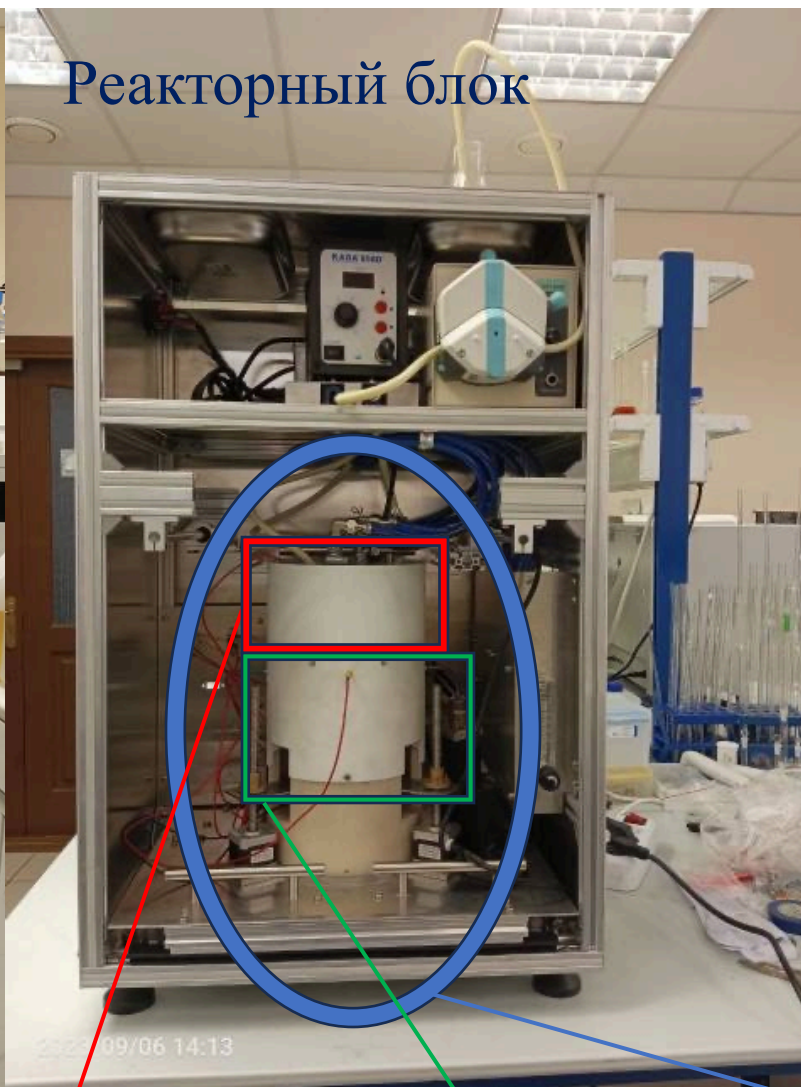
Мультикапиллярная система генерации заряженных микрокапель является одним из ключевых элементов прототипа микрокапельного химического реактора

Прототип микрокапельного химического реактора

Блок электроники



Реакторный блок



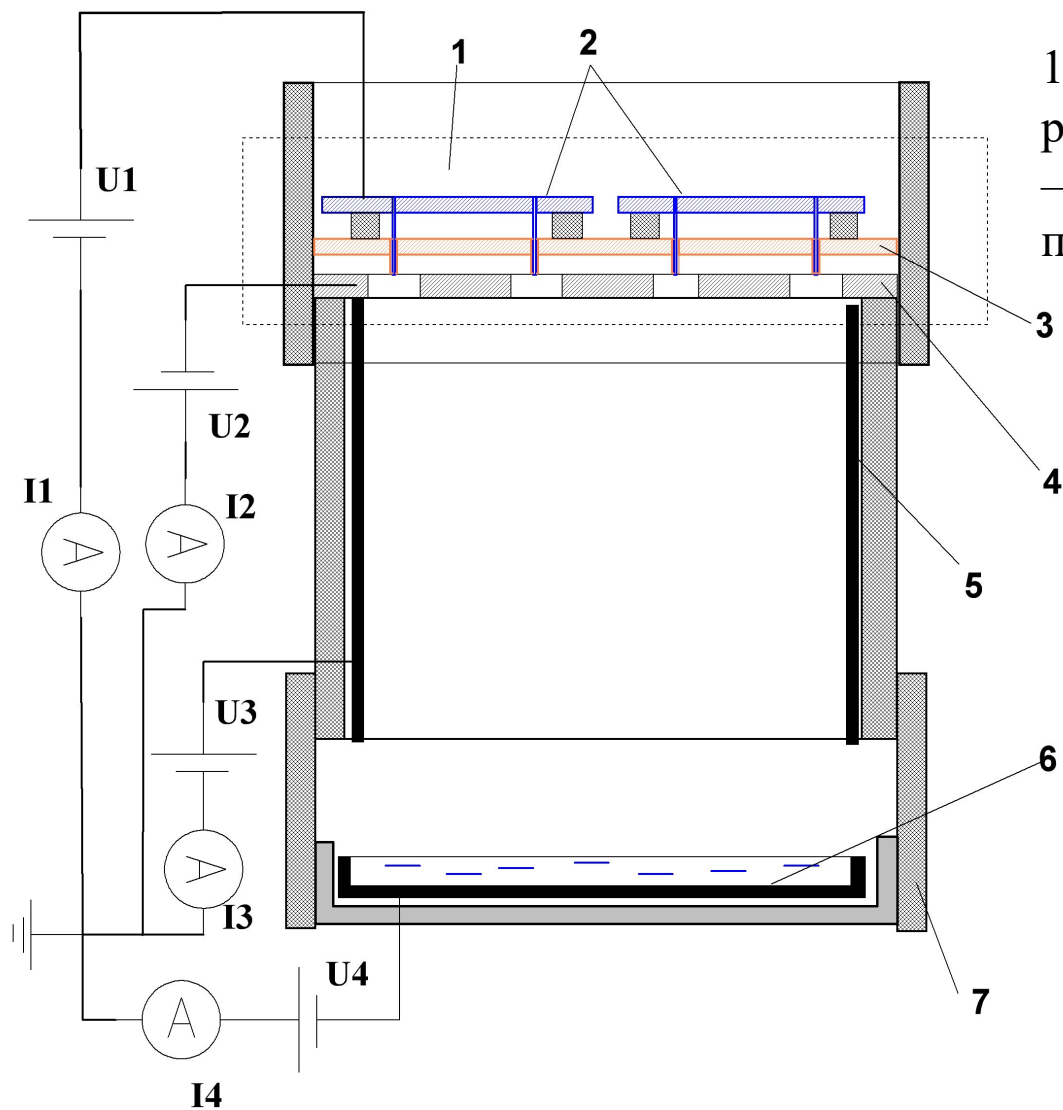
1. Скорость ввода потока жидкости, состоящей из реагентов и растворителя, в реакционную зону (производительность): до 10 мл/мин.
2. Объемный расход распыляющего газа: от 0 до 12 л/мин.
3. Напряжение на капиллярах подачи реакционной смеси: от -5000 до 5000 В
4. Напряжение на противоэлектроде: от -5000 до 5000 В
5. Напряжение на электроде системы пробосбора: от -1000 до 1000 В
6. Диапазон концентраций реагирующих веществ: от 10^{-6} до 10^{-2} моль/л
7. Диапазон температур в области транспортировки заряженных микро- и нанок капель: от 293 до 483 К.

Мультикапиллярная распылительная система в сочетании с транспортным противоэлектродом

Реакционная зона

Реакторное устройство

Принципиальная электрическая схема реакторного устройства



1 - мультикапиллярная система, 2- модуль ввода реакционной смеси, 3 –модуль ввода распыляющего газа, 4 – транспортный противоэлектрод, 5 - экран, 6 - коллектор пробосборника, 7 - фторопластовый кожух.

U_1 – потенциал на мультикапиллярной системе;

U_2 – потенциал на транспортном противоэлектроде;

U_3 - потенциал на экране;

U_4 – потенциал на коллекторе пробосборника.

I_1 – ток, протекающий мультикапиллярную систему;

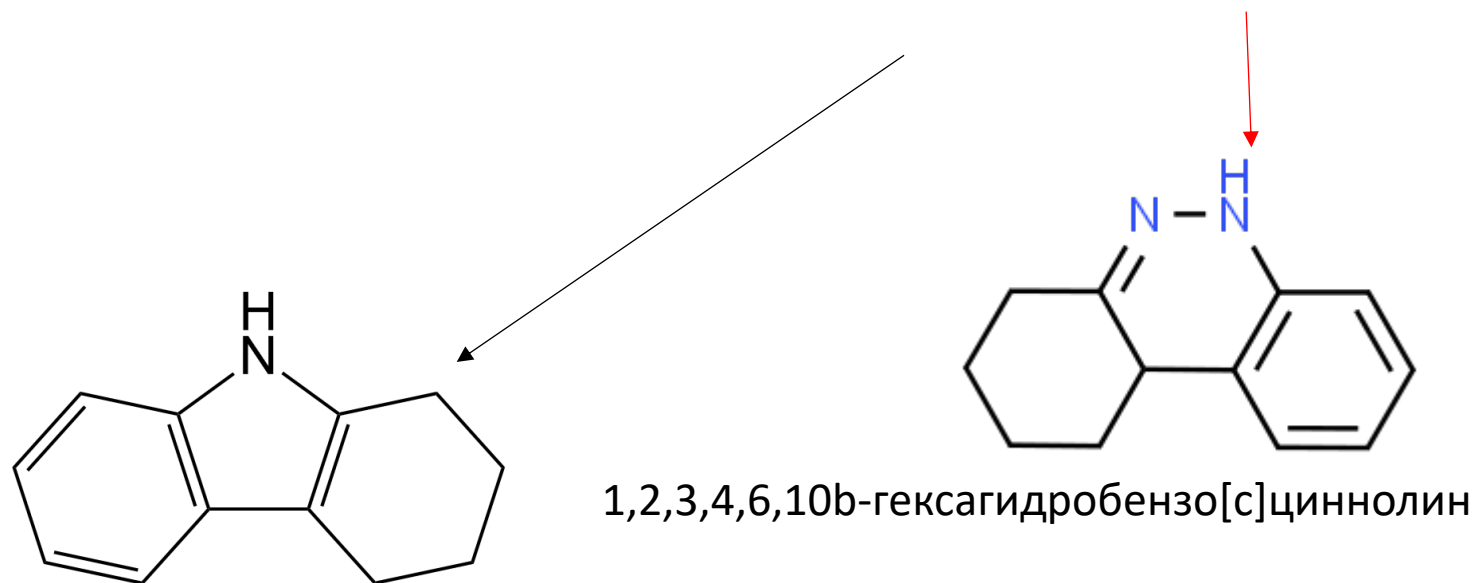
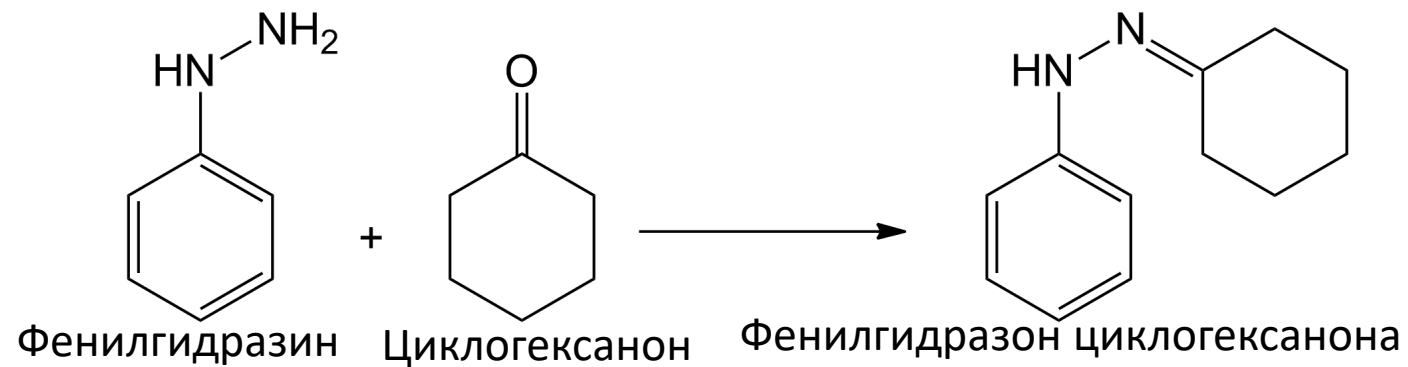
I_2 – ток, протекающий через транспортный противоэлектрод;

I_3 – ток, протекающий через экран;

I_4 – ток, протекающий через коллектор пробосборника.

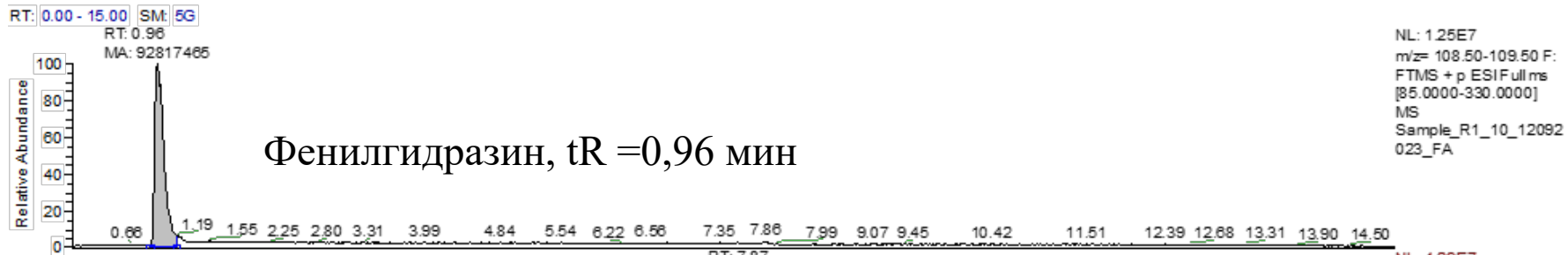
Реакция конденсации фенилгидразина с циклогексаноном

| Целевые вещества | Брутто-формула протонированного иона | m/z | t_R , мин |
|---|--------------------------------------|----------|-------------|
| Фенилгидразин | $C_6H_9N_2$ | 109,076 | 0,96 |
| Фенилгидразон циклогексанона | $C_{12}H_{17}N_2$ | 189,139 | 7,87 |
| 1,2,3,4,6,10b-гексагидробензо[с]циннолин | $C_{12}H_{15}N_2$ | 187,124 | 8,58 |
| 1,2,3,4,6,10b-гексагидробензо[с]циннолин (неизвестный аддукт) | $C_{12}H_{17}O_2N_2$ | 221,1285 | 8,58 |

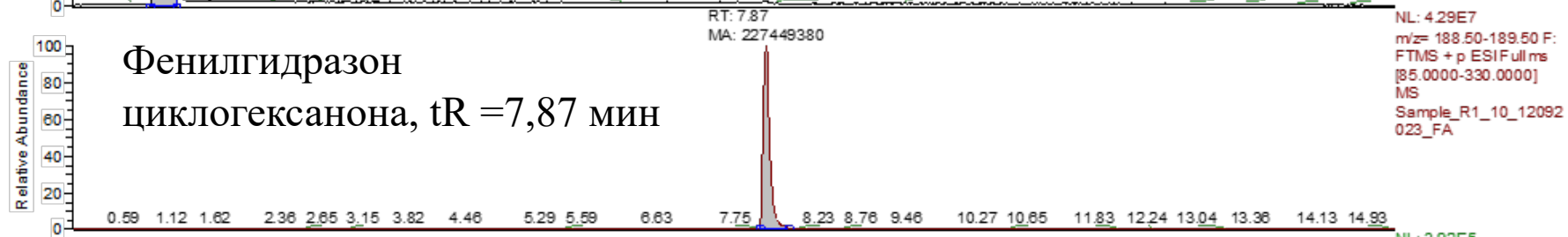


2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол

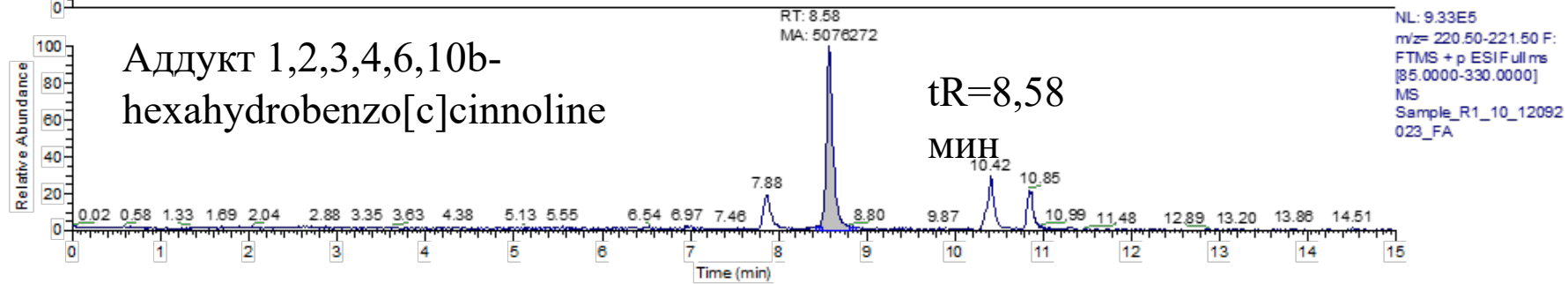
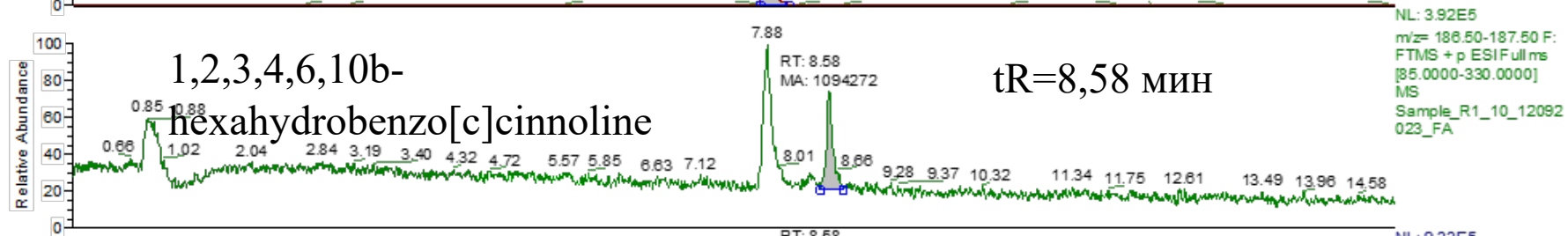
ВЭЖХ-МС анализ реакционных смесей



Масс-спектрометр: OrbiTrap Q
 Exactive Plus (Thermo
 Scientific), при разрешении
 70,000 (FWHM, m/z 200)

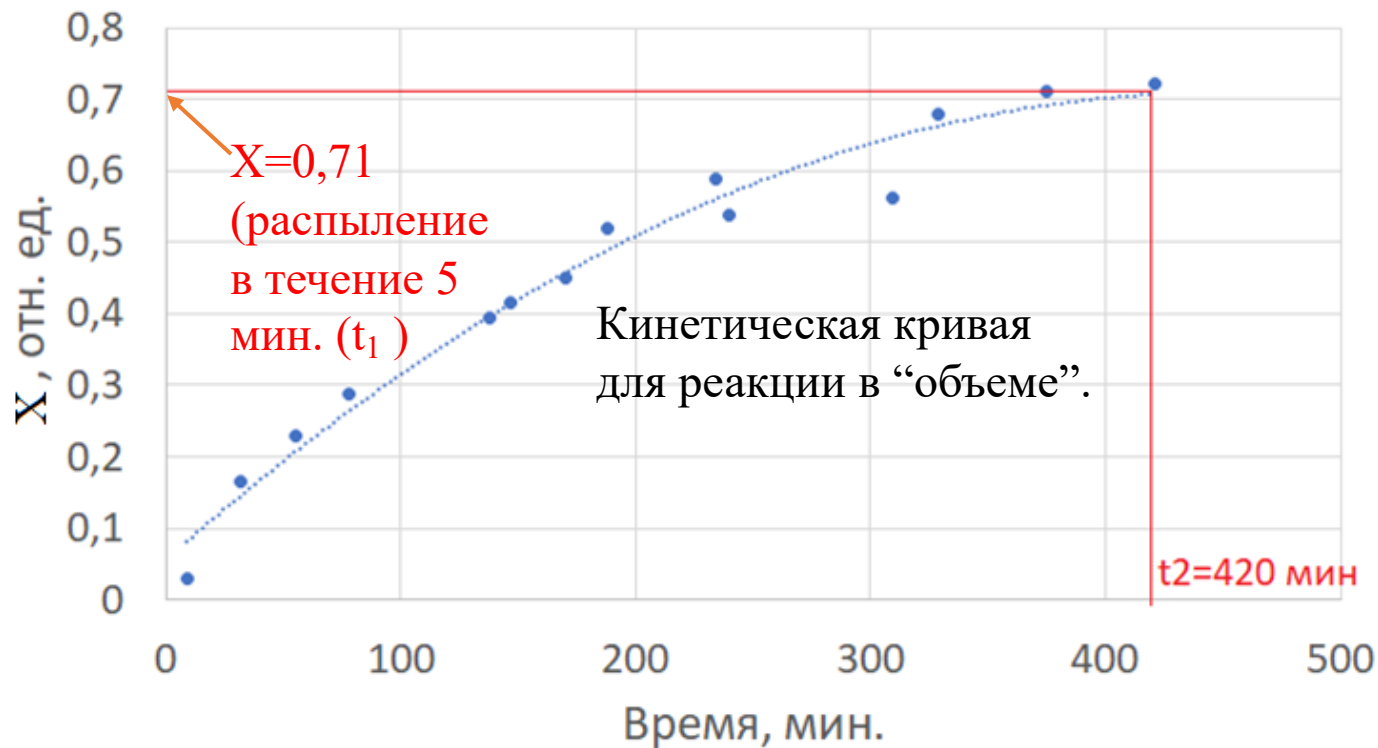


Хроматограф: LC-30 HPLC
 system (Shimadzu)



Исследование эффективности МХР

Зависимость X по иону с $m/z = 189,139$
от времени



Состав распыляемой смеси: по 0,0002 моль/л фенилгидразина и циклогексанона в метаноле.

$X = I_{189,139} / (I_{189,139} + I_{109,076} + I_{187,124} + I_{221,1285})$, где

$I_{189,139}$ – площадь хроматографического пика на экстрагированной хроматограмме для иона с $m/z = 189,139$;

$I_{109,076}$ – площадь хроматографического пика на экстрагированной хроматограмме для иона с $m/z = 109,076$ и. т. д.

$$K = t_2/t_1 = 420/5 = 84$$

Кажущийся фактор ускорения (AAF) - $25 \cdot 10^6$ (рассчитано из предположения, что время жизни капли – 1 мс)

Исследование эффективности МХР

| CR | K | L, расстояние от транспортного противоиэлектрода до дна пробосборника, мм | Условия распыления | Состав распыляемой смеси |
|------|----|---|---|--|
| 0,71 | 84 | 90 | Электрораспыление с использованием потока спутного газа. Распыление реакционной смеси продолжалось в течение 5 минут (t1). U1 =3,2 кВ, U2 =0,1 кВ, U4 – потенциал земли, экран не использовался, скорость подачи раствора Qж = 2 мл/мин, объемный расход газа Qг = 12 л/мин. | <p>Метанол.</p> <p>C(фенилгидразин) =</p> <p>C(циклогексанон) =</p> <p>0,0002 моль/л</p> |
| 0,38 | 26 | 60 | | |
| 0,23 | 12 | 30 | | |
| 0,68 | 68 | 90 | Только пневмораспыление, скорость подачи раствора Qж = 2 мл/мин, объемный расход газа Qг = 12 л/мин. Удалось накопить в пробосборнике более чем в 10 раз меньше вещества, чем в случае электрораспыления. | |
| 0,36 | 25 | 90 | Электрораспыление с использованием потока распыляющего газа. Распыление реакционной смеси продолжалось в течение 5 минут (t1). U1 =2,31 кВ, U2 =0,09 кВ, U4 – потенциал земли, экран не использовался, скорость подачи раствора Qж = 20 мл/мин, объемный расход газа Qг = 12 л/мин. | |

Реакция в ионном источнике масс-спектрометра

$X = I_{189,139} / (I_{189,139} + I_{109,076}) = 0,32$, **распыление в течение 45 сек (t_1), $K = 133$**

Sample_2_A #57-225 | RT: 0.25-0.98 | AV: 169 | NL: 4.25E8
T: FTMS + p ESI Full ms [80.0000-400.0000]



Параметры ионного источника:
desolvation capillary temperature – 320 °C;
auxiliary gas heater temperature – 0 °C.
S-lens RF voltage, 55 arb. units;
sheath gas flow rate – 20 arb. units;
auxiliary gas (nitrogen) – 4 arb. units;
sweep gas flow rate – 1 arb. units.
Spray voltage: 3.8 kV.

Прямой ввод реакционной смеси в ионный источник. Состав: метанол, фенилгидразин, циклогексанон, C(фенилгидразин) = C(циклогексанон) = 0,0002 мол/л

$K_{\max_{\text{IonSource}}} > K_{\max_{\text{MCR}}}$, but
 $CR_{\max_{\text{IonSource}}} < CR_{\max_{\text{MCR}}}$

Краткие результаты

1. Изготовлен прототип микрокапельного химического реактора, позволяющий проводить химические реакции в заряженных и незаряженных микрокаплях. В основе работы прототипа микрокапельного химического реактора лежит мультикапиллярное электрораспыление растворов реагирующих веществ.
2. Изучено протекание реакции конденсации фенилгидразина с циклогексаноном в прототипе микрокапельного химического реактора; показано, что в прототипе микрокапельного химического реактора, в условиях электрораспыления, в среде чистого метанола ($C(\text{фенилгидразин}) = C(\text{циклогексанон}) = 0,0002$ моль/л) данная реакция протекает значительно быстрее, чем в “объеме”. Значение коэффициента K , характеризующего ускорение реакции, достигает 84, кажущийся коэффициент ускорения ААФ достигает значения в 25 млн.
3. Показано, что реакция конденсации фенилгидразина с циклогексаноном значительно ускоряется при ее проведении в прототипе МХР в условиях пневмораспыления в среде чистого метанола ($C(\text{фенилгидразин}) = C(\text{циклогексанон}) = 0,0002$ моль/л), однако в пробосборнике удается накопить более чем в 10 раз меньше веществ, чем в случае электрораспыления.
4. Показан возможность электрораспыления до 20 мл чистого метанола в минуту с сохранением ускорения реакции фенилгидразина с циклогексаноном (в среде чистого метанола ($C(\text{фенилгидразин}) = C(\text{циклогексанон}) = 0,0002$ моль/л) ($K=25$).

Коллектив авторов крайне признателен ЦКП НО “Арктика” за проведение ВЭЖХ-МС и ГХ-МС анализа изучаемых растворов.

Работа выполнена при поддержке Фонда содействия инновациям в рамках программы Старт-Архипелаг-2022. Договор 4732ГС1/79601 от 27.09.2022, проект: “Разработка прототипа микрокапельного химического реактора”.

Контакты: Кулешов Денис Олегович,
тел.: 89522024769
email: microdroplets@yandex.ru

Благодарю за внимание!