

Artigo

Micro Reatores: Novas Oportunidades em Síntese Química**Machado, A. H. L.;*** Pandoli, O.; Miranda, L. S. M.; de Souza, R. O. M. A.*Rev. Virtual Quim.*, 2014, 6 (4), 1076-1085. Data de publicação na Web: 12 de junho de 2014<http://www.uff.br/rvq>**Microreactors: New Opportunities in Chemical Synthesis**

Abstract: The implementation of chemical reactions in continuous mode under microfluidic conditions by the use of microreactors is a very attractive alternative to the traditional batch and semi-batch mode currently used for chemical synthesis. The fine control of the stoichiometry, kinetics and thermal exchange of the reaction, as well as the easy scale up, low physical space demand for installation/operation and the easy implementation of in-line analysis techniques for in process controls approach the laboratory development to a reproducible, robust, safe, cost-competitive and environmentally sustainable chemical process.

Keywords: Microreactors; chemical process; flow chemistry.

Resumo

A execução de reações químicas em modo contínuo de operação sob condições microfluídicas em micro reatores é uma alternativa muito atraente às condições em batelada e semi batelada tradicionalmente empregadas para a síntese química. O fino controle da estequiometria, cinética e troca térmica da reação em execução, bem como a facilidade na ampliação de escala de produção, baixa demanda por espaço físico para sua instalação/operação e viabilidade na implementação de técnicas de análise em linha para os controles em processo, aproximam o desenvolvimento laboratorial da implementação de um processo químico reproduzível, robusto, seguro, de custo competitivo e ambientalmente sustentável.

Palavras-chave: Micro reatores; processos químicos; química em fluxo.

* Universidade de Brasília, Grupo de Tecnologia em Síntese Orgânica, Instituto de Química, Campus Universitário Darcy Ribeiro, 4478, CEP 70904-970, Asa Norte, Brasília-DF, Brasil.

✉ nagelo@unb.br

DOI: [10.5935/1984-6835.20140068](https://doi.org/10.5935/1984-6835.20140068)

Micro reatores: Novas Oportunidades em Síntese Química

Angelo Henrique L. Machado,^{*,a} Omar Pandoli,^b Leandro S. de Mariz e Miranda,^c Rodrigo Octavio M. A. de Souza^c

^a Universidade de Brasília, Grupo de Tecnologia em Síntese Orgânica, Instituto de Química, Campus Universitário Darcy Ribeiro, 4478, CEP 70904-970, Asa Norte, Brasília-DF, Brasil.

^b Pontifícia Universidade Católica, Departamento de Química, Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

^c Universidade Federal do Rio de Janeiro, Laboratório de Biocatálise e Síntese Orgânica, Instituto de Química, Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

* nagelo@unb.br

Recebido em 18 de março de 2014. Aceito para publicação em 2 de junho de 2014

1. Introdução
2. Micro reatores
3. Ampliação de escala
4. Construção de Micro reatores
5. Conclusão

1. Introdução

A síntese química tem evoluído de maneira impressionante durante os últimos 30 anos, seja no que diz respeito ao desenvolvimento de novas metodologias/reações ou no aperfeiçoamento das técnicas de análise. Entretanto, a maneira como as reações químicas são conduzidas pouco evoluiu, sendo usual a utilização de balões de vidro aquecidos por óleos vegetais/silicone. Não há nada de errado em utilizar a técnica em batelada para o desenvolvimento de sínteses químicas, mas por que não expandir o escopo de possibilidades com a utilização de novas tecnologias que possam inclusive aproximar o desenvolvimento laboratorial dos processos

industriais?

Em meio às tecnologias que podem catalisar a aproximação da pesquisa acadêmica com a indústria química a realização de reações químicas em fluxo contínuo sob condições microfluídicas em micro reatores (*MRT, microreactor technology*) tem se mostrado uma alternativa viável nesta aproximação. Estes dispositivos oferecem grandes oportunidades, fato que pode ser observado pelo crescente número de publicações científicas e pedidos de patentes que lançam mão desta ferramenta. Este trabalho não busca fazer uma revisão da literatura científica sobre este assunto, uma vez que várias revisões têm sido publicadas recentemente.¹⁻¹¹ O seu objetivo é apresentar o que são estes micro reatores e quais são as características que o

potencializam como ferramenta de inovação numa ampliação de escala.

2. Micro reatores

A tecnologia de reações em regime contínuo é caracterizada por uma gama de diferentes reatores tubulares de volumes de

trabalho que podem variar de 15 nL a 1 L (Figura 1). Com os avanços desta tecnologia, os micro reatores tornaram-se sinônimo de sistemas micro fabricados consistindo de múltiplos canais com volumes da ordem de 10 a 100 μL no qual o meio reacional flui continuamente e a produção de substâncias químicas ocorre de maneira contínua em um regime semiestacionário de reação.

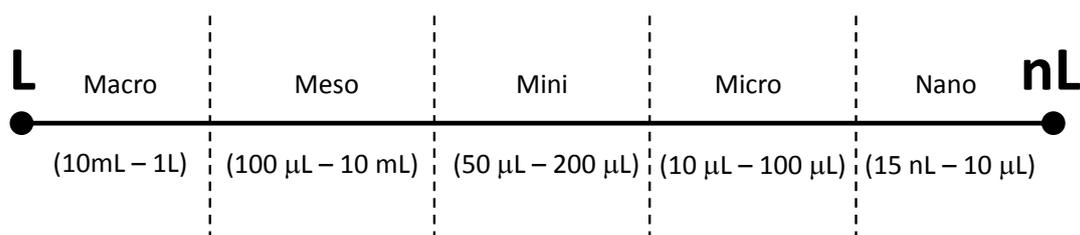


Figura 1. Reatores contínuos e suas designações segundo o volume de operação

A utilização de micro reatores tem chamado a atenção tanto no ambiente acadêmico quanto no industrial em virtude da sua elevada eficiência no gerenciamento da troca térmica e da cinética reacional.¹³⁻¹⁷

Estes dispositivos são estruturas confeccionadas em aço, polímeros ou vidro contendo pelo menos duas regiões distintas: a zona de micromistura e a zona de residência (Figura 2).

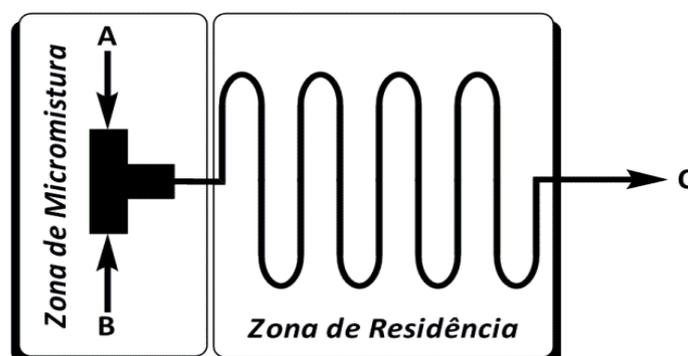


Figura 2. Esquema geral de um micro reator

Ao alimentar estruturas deste tipo com um reagente pelo ponto A e outro reagente pelo ponto B, o encontro dessas soluções acontece em um ponto diminuto do reator, com elevado grau de mistura e troca térmica, onde o tipo de junção utilizada influencia diretamente o desempenho da zona de micro mistura. Ela pode ser em forma de T ou Y.¹³

Diferentes regimes de fluxo podem ser

obtidos dependendo do tamanho e geometria dos canais. Dentre eles, três situações são as mais comuns e estas são denominadas de fluxo laminar (do inglês, *laminar-flow*), fluxo em pistão (do inglês, *plug-flow*), e fluxo turbulento (do inglês, *turbulent-flow*) (Figura 3).¹⁸

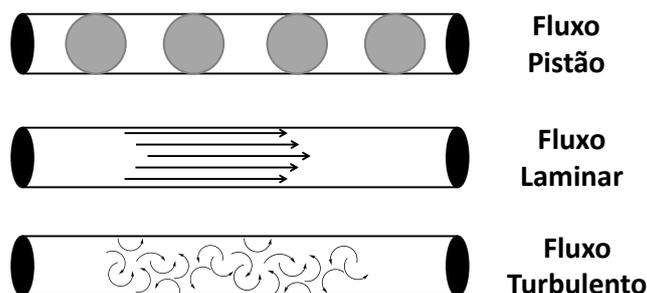


Figura 3. Tipos de fluxo que podem ser obtidos de acordo com a zona de mistura empregada

O fluxo laminar (*laminar-flow*) é um regime diferenciado e característico de sistemas de baixa velocidade (líquidos viscosos), onde o escoamento acontece por meio de camadas paralelas que apresentam um padrão de velocidade parabólico, sendo que a única possibilidade de mistura dos fluidos é por difusão. A escala micro promove a geração de um fluxo laminar mesmo ao se usar líquidos não viscosos, como água e etanol, devido ao pequeno diâmetro dos microcanais.

O aumento da velocidade e a modificação da geometria do microcanal através da inserção de “loops”, zig-zags, misturadores estáticos ou estruturas internas aos canais permitem o rompimento do regime laminar dos fluidos e pode levar ao desencadeamento de um sistema regido por fluxo turbulento (*turbulent-flow*), que possui característica desordenada e alto poder de mistura.

O fluxo em pistão (*plug-flow*) é um tipo de fluxo obtido, em especial, quando tratamos de condições bifásicas (fase orgânica/fase aquosa ou fase gasosa/fase líquida). Neste regime há a formação de micro ambientes (microbolhas) equidistantes entre eles. Isto permite que reações aconteçam na interface dos microambientes, principalmente devido a agitação do tipo vórtice apresentada por estes. Outra situação obtida com fluxo em pistão é a geração de microbolhas de uma fase imiscível em um fluido orgânico inerte, tal como óleo de silicone. É nestas microbolhas, confinadas entre paredes e fluido orgânico, onde os reagentes se misturam e a reação acontece num espaço

isolado.

Uma das características que mais chama a atenção para os micro reatores é o seu excelente desempenho em trocas térmicas. Esta última é dependente da superfície interna do reator que estará em contato com o meio de reação (Figura 4). Quanto maior a superfície de contato entre reator e meio reacional, mais eficiente é a troca térmica. Para exemplificar como esta característica é maximizada em um micro reator, suponha o aquecimento de 1 cm³ de água sendo feito em: um tubo cilíndrico tradicional com 0,60 cm de raio e 0,9 cm de altura; um microtubo cilíndrico com raio de 0,06 cm e 90 cm de comprimento. No sistema tradicional de batelada, a área de troca térmica será de aproximadamente 3,4 cm², dez vezes menor que no micro reator proposto. (Figura 4).

Apesar do comprimento do micro reator ser 100 vezes maior que o do reator cilíndrico tradicional de batelada, o espaço necessário para acomodar este microcanal não aumenta na mesma proporção que o comprimento. O volume interno de ambos reatores é o mesmo. Aliado a isto, o micro reator proporciona uma melhora na troca térmica devido a sua maior razão superfície de troca térmica/volume útil de reação, característica fundamental na determinação da eficiência que um reator tem em trocar calor. Estas características, além de garantir um baixo impacto na demanda por espaço para sua instalação, conferem ao micro reator maior segurança no gerenciamento do calor envolvido na reação quando comparado com os reatores tradicionais, bem como evita a formação de pontos quentes (*hot spot*), fato

comum em reatores tradicionais de escala produtiva.¹⁹

Assim como nos processos químicos em semi-batelada, onde um dos reagentes é dosado a outro já contido num reator tradicional, a estequiometria e a cinética de

uma transformação num micro reator são facilmente controlados pela velocidade de injeção dos reagentes na zona de micromistura, alterando assim, de maneira precisa, a razão entre as concentrações dos reagentes A e B.

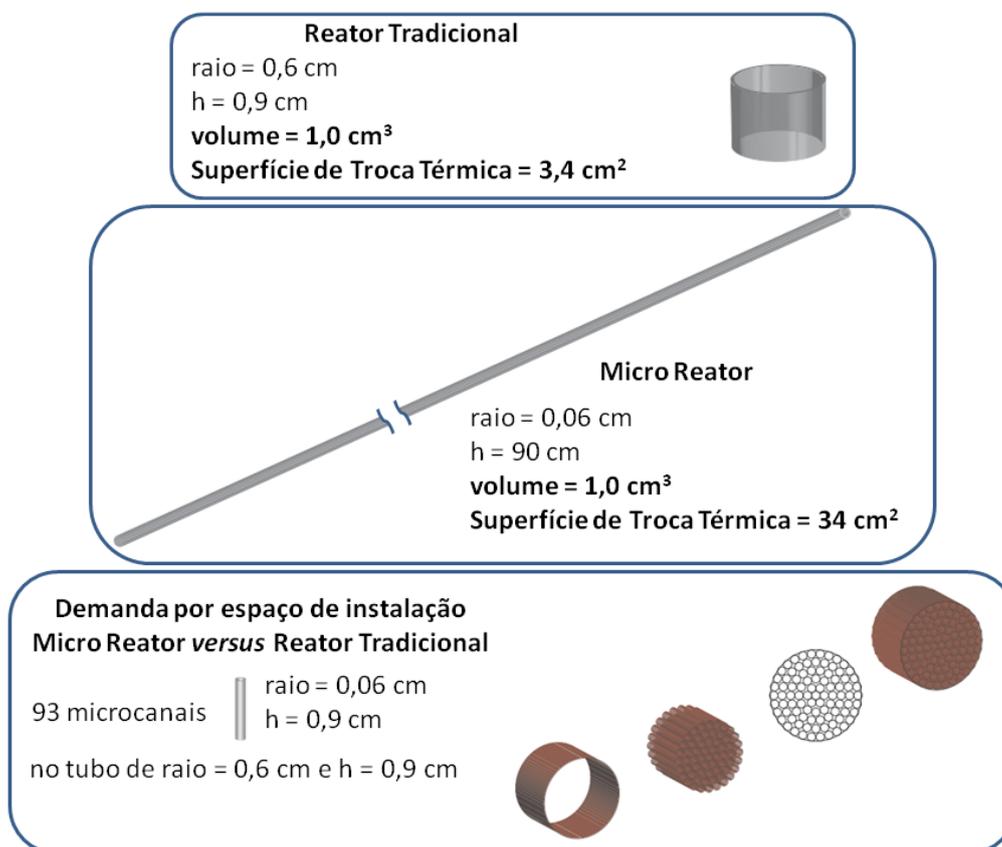


Figura 4. Relação entre superfície de troca térmica e volume operacional

Os reatores tradicionais, por terem uma considerável distância entre suas paredes e o seu centro, apresentam gradientes de temperatura. As regiões mais próximas das paredes, onde ocorre a troca térmica com a camisa do reator, apresentam temperaturas superiores às observadas nas proximidades do eixo do mecanismo de agitação. Este fenômeno não é observado nos micro reatores em virtude de grande proximidade que há entre suas paredes e o seu eixo central, o que lhe garante uma maior homogeneidade térmica em todo o volume dos microcanais.

Esta favorável vantagem de uma melhor e eficiente gestão da troca térmica do sistema

microfluídico nos permite uma redução do calor acumulado no meio de reação e, conseqüentemente, um melhor controle de eventos indesejados num processo químico, tais como irreprodutibilidade, pontos quentes (*hotspots*), formação de impurezas e descontrole da reação (*runaway reaction*).

Ao contrário de reatores tradicionais, o micro reator apresenta apenas um ponto quente localizado na zona de micromistura. Isto se deve ao encontro dos reagentes naquele ponto diminuto. Contudo, como a quantidade desses reagentes que se encontram é pequena, a grande capacidade de troca térmica promove a eficiente gestão deste calor. Desta forma, a minimização dos

pontos quentes nos micro reatores pode promover uma maior seletividade e aumento no rendimento de reações químicas quando comparada com reações executadas em reatores tradicionais, fato que promove a redução na geração de resíduos.

O fácil gerenciamento do calor liberado pela reação também viabiliza o uso de meios

reacionais mais concentrados que aqueles utilizados no modo tradicional de execução com um nível de segurança superior, promovendo a redução da quantidade de solvente empregado. Todas estas vantagens enquadram a tecnologia de micro reatores nos princípios da Química Ambientalmente Sustentável (*Green Chemistry*) (Figura 5).^{11,20}

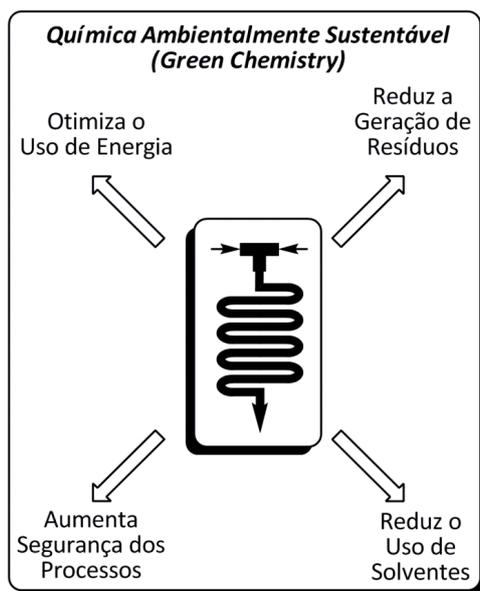


Figura 5. Micro reator: Uma alternativa na busca da Química Ambientalmente Sustentável (*Green Chemistry*)

3. Ampliação de escala

Em um processo onde se usam reatores tradicionais, o ato de uma ampliação de escala ocorre por meio do aumento do volume do vaso reacional (*scaling-up*). Por conta disso, o desafio na ampliação de escala em reatores tradicionais reside em garantir a mesma qualidade de agitação e troca térmica tanto em reatores de volumes menores, como 50 litros, quanto em vasos de reação maiores, como os de 10 m³. Estes eventos não se fazem necessários quando se emprega a tecnologia de micro reatores, uma vez que a ampliação de escala não ocorre apenas

pelo aumento do tamanho das microestruturas, mas sim pelo aumento no número de microestruturas (*numbering-up*). Desta forma, uma vez otimizado um processo em fluxo contínuo, o aumento de escala ocorre pela instalação de outras unidades de microestruturas com as mesmas características daquela empregada na otimização do processo (Figura 6) ou simplesmente processando a reação em um maior período de tempo, para obter rendimento maior expressado em g/h até kg/dia. Esta característica tem atraído a atenção das indústrias que, cada vez mais, têm se interessado e investido na aplicação desta tecnologia.²¹

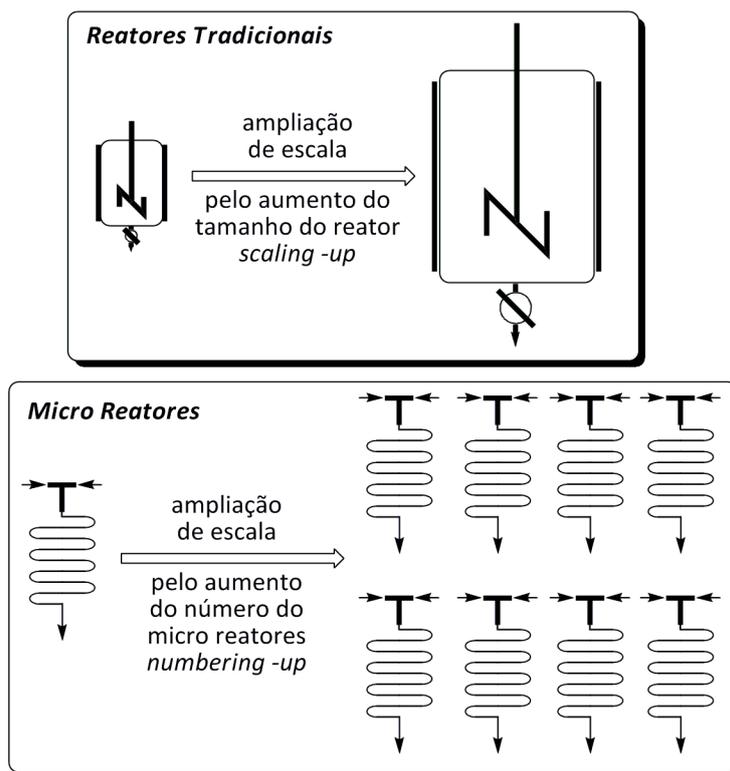


Figura 6. Ampliação de escala em reatores tradicionais e micro reator

Outra característica importante ao se introduzir micro reatores em uma rotina de produção é a facilidade de implementação de controles em processo. Detectores de temperatura, pH, UV-VIS, DAD, IV (próximo ou médio), RAMAN ou índice de refração podem ser instalados em série em diferentes pontos dos microcanais, permitindo o acompanhamento em tempo real dos eventos. Este fato dispensa os excessivos tempos empregados na coleta, transporte, análise e expedição de resultados normalmente observados nas análises para controle do processo. Esta agilidade na observação da evolução do processo garante uma tomada de decisão imediata que auxilia na gestão do controle de qualidade do processo em execução.^{22,23}

4. Construção de Micro reatores

Vários são os materiais empregados na

construção de micro reatores bem como o desenho de seus microcanais. A prototipagem rápida de um sistema microfluídico é de fundamental importância para um laboratório de pesquisa na fase exploratória do *design* eficiente para um micro reator. Esta deve apresentar baixo custo e tempo reduzido nas etapas de concepção do *design* do micro reator, sua fabricação e teste final do sistema. Uma vez fabricado o protótipo, esse deve ser rapidamente testado para eventualmente ser modificado de forma a ter suas características otimizadas e ser produzido em maior dimensão para futuras aplicações industriais. De forma a atender estas exigências, a produção deve ser baseada numa técnica simples e com recursos instrumentais de baixo custo. Dentre as várias técnicas empregadas para esta finalidade, aquelas mais frequentemente empregadas na microfabricação são resumidas na Figura 7.²⁴

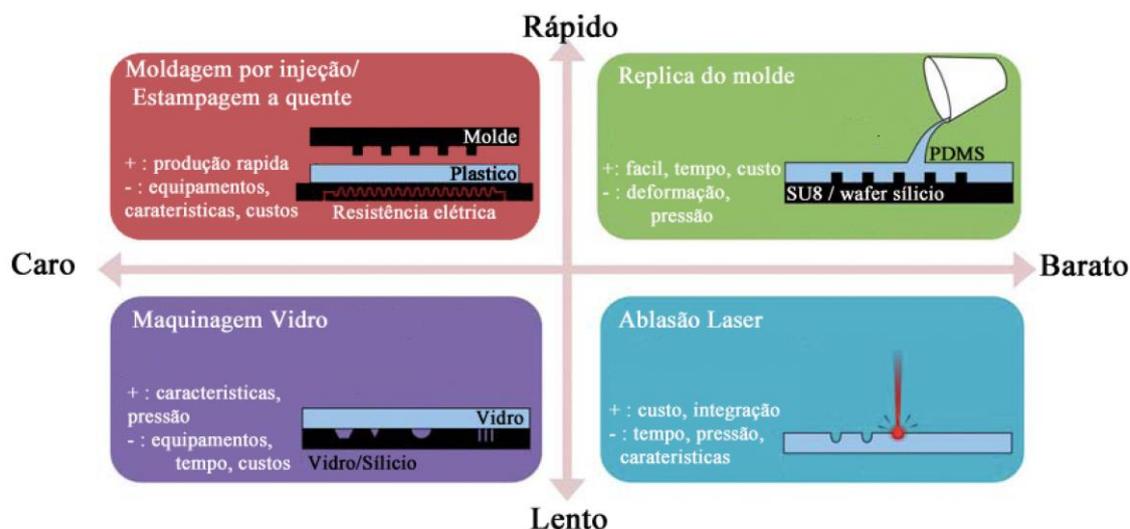


Figura 7. Resumo dos processos de microfabricação que podem ser usados para criar protótipos indicando vantagem (+) e desvantagem (-). Adaptada da referência 24

Boa parte das técnicas de prototipagem de um sistema microfluídico estão baseadas na utilização de um molde mestre e a produção deste último, normalmente, é a etapa mais problemática em termos de custo e tempo de fabricação. Pela técnica de moldagem por injeção (*Injection molding*) ou por estampagem a quente (*Hot embossing*), laminados de polímeros termoplásticos (PMMA, PS, PC, PU, PTFE) são aquecidos por meio de resistências elétricas até o ponto em que o material esteja suficientemente amolecido para ser injetado dentro de um molde ou pressionado sob um molde com as características geométricas desejadas.

Outra técnica que se encontra amplamente difundida na fabricação de sistemas microfluídicos é a *soft-litography*. Com ela, é possível replicar sistemas a partir do mesmo molde mestre onde se encontra impressa o negativo da geometria dos canais desejados. Estes moldes podem ser facilmente produzidos por fotolitografia, técnica que se baseia na ação de um feixe de luz que passa por uma máscara fotográfica com o desenho desejado para o micro reator depositada sobre uma camada de um monômero fotossensível SU-8 suportada em um *wafer* de silício. A ação da luz ativa a polimerização do SU-8, tornando-o inerte e sólido. As partes da camada de SU-8 que não

sofrem a ação da luz são posteriormente removidas, dando origem aos microcanais do sistema microfluídico. Assim, o molde mestre (SU-8 sob wafer de silício), feito em câmara limpa, pode ser utilizado como replicador para a criação dos microcanais com o elastômero polidimetilsiloxano (PDMS). O PDMS é um líquido a temperatura ambiente, porém, na presença de um agente catalisador e na temperatura de 60°C, sofre cura térmica e polimeriza para se tornar um sólido transparente, quimicamente resistente e biologicamente inerte. O PDMS com os canais impressos na superfície é unido a uma superfície de vidro através de uma ligação ativada por um tratamento ao plasma.

Outra opção para a microfabricação é a utilização da técnica de ablação à laser que permite desenhar uma geometria diretamente sobre um polímero termoplástico sem utilizar um molde mestre. Apesar da lenta produção dos sistemas microfluídicos, cada um leva em torno de três horas, a técnica é de fácil execução, reproduzível e não precisa de equipamentos de elevado custo ou de uma câmara limpa. Além disso, diferentes polímeros podem ser utilizados dependendo dos solventes usados na reação em fluxo. O processo de gravação do polímero é realizado por meio de um processo fototérmico induzido por laser.

Quando o feixe de laser (radiação Infravermelho com um comprimento de onda de 10,6 μm) é focado sobre a superfície do polímero, a temperatura é elevada, provocando a fusão, decomposição e vaporização do polímero, deixando uma ranhura (sulco) da geometria desejada para os microcanais. O perfil (largura e profundidade) do microcanal depende da potência do laser (1-50 W), da velocidade de corte (mm/segundo) e da difusão térmica do polímero utilizado.

Micro reatores de vidro e aço são usados em função da sua elevada estabilidade superficial, resistência à pressão interna elevada e compatibilidade com solvente orgânicos e vários reagentes agressivos. No caso específico dos micro reatores de vidro, outra característica interessante é a sua transparência e propriedades ópticas. Embora as vantagens sejam muitas, a prototipagem nesses materiais apresenta elevados custos de produção pela necessidade de ter equipamentos muito específicos instalados em câmara limpa bem como os custos inerentes às matérias-primas e ao processo fabril.

5. Conclusão

A execução de reações químicas em modo contínuo de operação sob condições microfluídicas se mostra como uma alternativa muito atraente quando comparada com as condições em batelada e semi batelada tradicionalmente empregadas para a síntese química. A variedade de materiais empregados na sua construção, bem como as várias técnicas disponíveis para sua prototipagem, permitem a flexibilidade necessária à perfeita adequação do micro reator ao propósito de seu uso bem como às limitações impostas pelas condições de reação e compatibilidade entre o material de construção do micro reator e reagentes/solventes. O fino controle da estequiometria, cinética e troca térmica da reação em execução são características

importantes obtidas pelo uso de micro reatores. Estas, associadas à facilidade na ampliação de escala de produção, baixa demanda por espaço físico para sua instalação/operação e viabilidade na implementação de técnicas de análise em linha para auxiliar a rápida tomada de decisão durante um processo, aproximam o desenvolvimento laboratorial da implementação de um processo químico reproduzível, robusto, seguro, de custo competitivo e ambientalmente sustentável.

Referências Bibliográficas

- ¹ Rasheed, M.; Wirth, T. Intelligent Microflow: Development of Self-Optimizing Reaction Systems. *Angewandte Chemie International Edition* **2011**, *50*, 357. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ² Hintermair, U.; Franciò, G.; Leitner, W. Continuous flow organometallic catalysis: new wind in old sails. *Chemical Communications* **2011**, *47*, 3691. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³ Wegner, J.; Ceylan, S.; Kirschning, A. Ten key issues in modern flow chemistry. *Chemical Communications* **2011**, *47*, 4583. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴ Hessel, V.; Cortese, B.; de Croon, M. H. J. M. Novel process windows – Concept, proposition and evaluation methodology, and intensified superheated processing. *Chemical Engineering Science* **2011**, *66*, 1426. [[CrossRef](#)]
- ⁵ Yoshida, J.-I.; Kim, H.; Nagaki, A. Green and Sustainable Chemical Synthesis Using Flow Microreactors. *ChemSusChem* **2011**, *4*, 331. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁶ Webster, A.; Greenman, J.; Haswell, S. J. Development of microfluidic devices for biomedical and clinical application. *Journal of Chemical Technology and Biotechnology* **2011**, *86*, 10. [[CrossRef](#)]
- ⁷ Matosevic, S.; Szita, N.; Baganz, F. Fundamentals and applications of immobilized microfluidic enzymatic reactors. *Journal of Chemical Technology and Biotechnology* **2011**, *86*, 325. [[CrossRef](#)]

- ⁸ Glasnov, T. N.; Kappe, C. O. Continuous-flow syntheses of heterocycles. *Journal of Heterocyclic Chemistry* **2011**, *48*, 11. [[CrossRef](#)]
- ⁹ Sachse, A.; Galarneau, A.; Coq, B.; Fajula, F. Monolithic flow microreactors improve fine chemicals synthesis. *New Journal of Chemistry* **2011**, *35*, 259. [[CrossRef](#)]
- ¹⁰ Mawatari, K.; Kazoe, Y.; Aota, A.; Tzukahara, T.; Sato, K.; Kitamori, T. Microflow Systems for Chemical Synthesis and Analysis: Approaches to Full Integration of Chemical Process. *Journal of Flow Chemistry* **2011**, *1*, 3. [[CrossRef](#)]
- ¹¹ Wiles, C.; Watts, P. Recent advances in micro reaction technology. *Chemical Communications* **2011**, *47*, 6512. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹² McQuade, D. T.; Seeberger, P. H. Applying Flow Chemistry: Methods, Materials, and Multistep Synthesis. *Journal of Organic Chemistry* **2013**, *78*, 6384. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹³ Mason, B. P.; Price, K. E.; Steinbacher, J. L.; Bogdan, A. R.; McQuade, D. T. Greener Approaches to Organic Synthesis Using Microreactor Technology. *Chemical Reviews* **2007**, *107*, 2300. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁴ Rubin, A. E.; Tummala, S.; Both, D. A.; Wang, C.; Delaney, E. J. Emerging Technologies Supporting Chemical Process R&D and Their Increasing Impact on Productivity in the Pharmaceutical Industry. *Chemical Reviews* **2006**, *106*, 2794. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁵ Roberge, D. M.; Zimmermann, B.; Rainone, F.; Gottsponer, M.; Eycholzer, M.; Kockmann, N. Microreactor Technology and Continuous Processes in the Fine Chemical and Pharmaceutical Industry: Is the Revolution Underway? *Organic Process Research & Development* **2008**, *12*, 905. [[CrossRef](#)]
- ¹⁶ Baraldi, P. T.; Hessel, V. Micro reactor and flow chemistry for industrial applications in drug discovery and development. *Green Processing and Synthesis* **2012**, *1*, 149. [[CrossRef](#)]
- ¹⁷ Anderson, N. G. Using Continuous Processes to Increase Production. *Organic Process Research & Development* **2012**, *16*, 852. [[CrossRef](#)]
- ¹⁸ Wirth, T.; *Microreactors in organic synthesis and catalysis*, 1a. ed., Wiley-VCH: Weinheim, 2008.
- ¹⁹ Lomel, S.; Falk, L.; Commenge, J. M.; Houzelot, J. L.; Ramdani, K. The microreactor: A Systematic and Efficient Tool for the Transition from Batch to Continuous Process? *Chemical Engineering Research and Design* **2006**, *84*, 363. [[CrossRef](#)]
- ²⁰ Anastas, P. T.; Warner, J. C.; *Green Chemistry: Theory and Practice*; Oxford University Press: Oxford, 1998.
- ²¹ Como prova deste interesse, podemos citar o fato do corpo editorial dos periódicos *Chemical Engineering & Technology* e *Organic Process Research & Development*, ambas publicações voltadas para indústria, terem dedicado números especiais (números 3 e 4 de 2005 e nº 5 de 2008, respectivamente) para o desenvolvimento de processos em micro reatores.
- ²² Yue, J.; Schouten, J. C.; Nijhuis, T. A. Integration of Microreactors with Spectroscopic Detection for Online Reaction Monitoring and Catalyst Characterization. *Industrial & Engineering Chemistry Research* **2012**, *51*, 14583. [[CrossRef](#)]
- ²³ FDA, Guidance for industry: PAT – A framework for innovative pharmaceutical development, manufacturing and quality assurance. Setembro 2004. [[Link](#)]
- ²⁴ Sollier, E.; Murray, C.; Maoddi, P.; Di Carlo, D. Rapid prototyping polymers for microfluidic devices and high pressure injections. *Lab on a Chip* **2011**, *11*, 3752. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]