

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE CHIMICHE

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN CHIMICA INDUSTRIALE

SINTESI ORGANICA IN FLUSSO CONTINUO:
EPOSSIDAZIONE DI OLEFINE CON DIOSSIRANI E
REALIZZAZIONE DI MICROREATTORI CON STAMPA
3D

Relatore: Prof. Michele Maggini

Controrelatore: Prof.ssa Camilla Ferrante

Laureando: Miki Nogarotto
(matr. 1058220)

Anno Accademico 2013-2014

*A Te,
Principessa*

”Lo scienziato nel suo laboratorio non è solo un tecnico, è anche un bambino davanti a fenomeni della Natura che lo affasciano come un racconto di fate.“

[Marie Curie, premio Nobel per la Fisica nel 1903 e per la Chimica nel 1911]

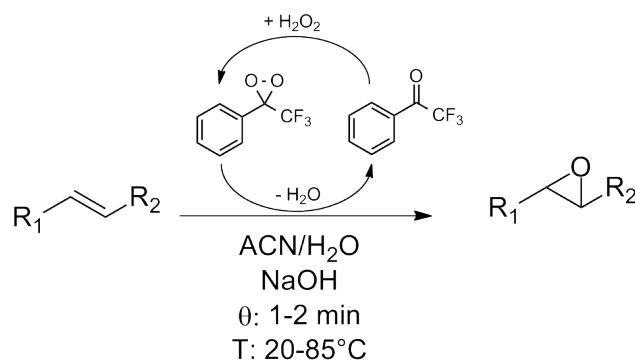
RIASSUNTO

Questa tesi è divisa in due parti che rispecchiano gli obiettivi del lavoro sperimentale presentato.

Nella prima parte è discusso lo sviluppo e l'ottimizzazione della sintesi di epossidi da olefine in flusso continuo in microreattore mediante l'utilizzo di diossirani, mentre la seconda è centrata sulla fabbricazione di microreattori mediante litografia soft di resine tioleniche e stampa 3D, per la generazione di sistemi multifasici come gocce e bolle.

Il filo conduttore dell'intero lavoro è la microfluidica, un insieme di tecniche per la manipolazione di fluidi su scala micrometrica. Tali ambienti confinati saranno sfruttati per ottimizzare operazioni unitarie - come la miscelazione e trasferimento di calore - di profondo interesse per la chimica.

Come detto, la prima parte del lavoro sperimentale si è concentrato sullo studio del processo di epossidazione di olefine con diossirani, mostrato nello schema 1.



Schema 1: Epossidazione di olefine con trifluorodiossيرانو.

Gli epossidi trovano largo impiego in molte applicazioni nel campo dei polimeri, della chimica farmaceutica e nei processi di conservazione. I diossirani, generati da un perossido (H₂O₂, HSO₅⁻, ecc.) e un chetone, rappresentano una classe di ossidanti interessante per la sintesi degli epossidi perché danno reazioni molto selettive, che possono essere condotte in solventi acquosi. I diossirani, però, sono specie fortemente reattive, tossiche e potenzialmente esplosive. Nella pratica industriale quindi vengono preferite altre vie sintetiche, a volte meno efficienti.

L'utilizzo di microreattori in queste situazioni limita la pericolosità della reazione mantenendola in un ambiente confinato, conservandone l'elevata selettività, le buone rese e i bassi costi. Sebbene questa reazione sia nota già dagli anni 80, non era mai stata studiata in flusso continuo.

Ricorrendo ad un microreattore in vetro da 10 μL è stato raggiunto l'obiettivo di convertire a epossidi olefine come cicloesene, cicloottene, trans-1-fenil-1-propene e 1-ottene, con ottime rese, selettività completa e tempi di reazione di pochi minuti, dimostrando una produttività maggiore rispetto ai sistemi di sintesi discontinui tradizionali.

La seconda parte della tesi presenta la fabbricazione di dispositivi microfluidici e il loro impiego per la generazione di sistemi multifasici liquido-liquido e liquido-gas. Le tecniche di fotolitografia soft e la stampa 3D, utilizzate per costruire dispositivi su misura, sono descritte e commentate relativamente alla fabbricazione di giunzioni microfluidiche. È presentato l'utilizzo dei dispositivi così fabbricati per generare treni di bolle o gocce utilizzando fluidi immiscibili. In particolare, è affrontata la generazione di bolle di anidride carbonica, stabilizzate da agenti emulsionanti come tensioattivi e particelle di ossidi metallici.

STRUTTURA DELLA TESI

- Capitolo 1:** Il capitolo introduce i principali concetti di microfluidica discutendone diversi aspetti, come i fenomeni di trasporto. Le differenze rispetto ai sistemi batch sono discusse grazie a esempi interessanti di letteratura su sintesi organiche condotte in microreattori. Il trattamento di sistemi multifase chiude il capitolo.
- Capitolo 2:** Descrive il lavoro sperimentale sui processi di eossidazione. Presenta e discute lo stato dell'arte della chimica dei diossirani, applicata all'ossidazione di olefine, prima di addentrarsi nello studio sperimentale condotto, dove vengono messi a confronto i sistemi microfluidici e quelli batch.
- Capitolo 3:** Il capitolo, diviso in tre parti, tratta: (1) la fabbricazione di microreattori per litografia soft con resine tioleniche e per stampa 3D; (2) la generazione di treni di gocce e bolle in canali microfluidici a diversa geometria; (3) decorazione di bolle di CO_2 con particelle solide per applicazioni sintetiche come la riduzione fotocatalizzata di CO_2 a CO .

ABBREVIAZIONI

Re	numero di Reynolds
Pé	numero di Péclet
ρ	densità
\bar{v}	velocità media
μ	viscosità dinamica
θ	tempo di residenza nominale del reattore
τ	tempo di residenza o tempo di attraversamento idraulico
V_r	volume del reattore
\dot{V}	portata volumetrica di fluido
PFR	reattore tubolare a pistone
LFR	reattore tubolare a regime di moto laminare
CSTR	reattore continuo agitato
RTD	distribuzione di probabilità dei tempi di residenza
eq	equivalenti
U_d	coefficiente globale di scambio termico
STY	resa spazio-tempo
Δp_{cap}	pressione capillare
γ	tensione interfacciale
κ	curvatura media locale dell'interfaccia
ϑ	angolo di contatto
Ca	numero capillare
We	numero di Weber
HPPO	idrogeno perossido a propilene ossido
mCPBA	acido meta-cloroperbenzoico
DMD	dimetildiossirano
MTFD	metil(trifluorometil)diossirano
TFD	trifluorodiossirani
ACN	acetoneitrile
TFAF	2,2,2-trifluoroacetofenone
FTFD	fenil(trifluorometil)diossirano

DCM	cloruro di metilene
SDBS	sodio dodecilbenzensolfonato
Ω	tempo di raccolta
f_r	fattore di risposta
PDMS	poli(dimetilsilossano)
OTS	ottadecil-tricloro silano
FITC	fluoresceina isotiocianato
CTAB	cetil-trimetil-ammonio bromuro
DMSO	dimetilsolfossido
APTES	(3-aminopropil)trietossi-silano

INDICE

1	SINTESI MICROFLUIDICA IN CHIMICA ORGANICA	1
1.1	Introduzione	1
1.1.1	Fluidodinamica nei microreattori	2
1.1.2	Scambio termico	6
1.1.3	Movimentazione dei fluidi nei microreattori	9
1.2	Vantaggi e svantaggi rispetto ai sistemi batch	12
1.2.1	Vantaggi	12
1.2.2	Svantaggi	13
1.3	Reattori microfluidici nell'industria	14
1.3.1	Sintesi organica microfluidica	14
1.4	Microreattori con sistemi multifasici	17
2	EPOSSIDAZIONE IN FLUSSO CONTINUO DI OLEFINE CON DIOS- SIRANI	19
2.1	Introduzione	19
2.1.1	Stato dell'arte: epossidazione di olefine con diossirani	21
2.2	Risultati e discussione	25
2.2.1	Reazione batch	25
2.2.2	Reazione in condizioni di flusso continuo	30
2.3	Conclusioni	41
2.3.1	Prospettive future	41
2.4	Parte Sperimentale	43
2.4.1	Solventi e reagenti	43
2.4.2	Strumentazione	44
2.4.3	Calcolo dei fattori di risposta	45
2.4.4	Sintesi batch	49
2.4.5	Sintesi in flusso continuo	55
3	FABBRICAZIONE E APPLICAZIONI DI REATTORI MICROFLUIDICI IN SISTEMI MULTIFASE	63
3.1	Microreattori commerciali	63
3.2	Fabbricazione con stampa 3D	65

3.2.1	Introduzione	65
3.2.2	Fasi del progetto	69
3.2.3	Dispositivi realizzati	70
3.2.4	Resistenza del materiale di stampa	74
3.3	Microreattori fabbricati mediante fotolitografia soft	76
3.3.1	Fabbricazione in resina tiolenica	76
3.4	Generazione di gocce	80
3.4.1	Generazione di gocce O/W	82
3.5	Generazione di microbolle	90
3.5.1	Aria compressa	91
3.5.2	Azoto	93
3.6	Stabilità di bolle con particelle solide	94
3.6.1	Risultati e discussione	94
3.7	Conclusioni	100
3.8	Sperimentale	103
3.8.1	Reagenti e materiali	103
3.8.2	Fabbricazione di microreattori per soft fotolitografia	103
3.8.3	Rimozione della cera di supporto nei microreattori stampati in 3D	107
3.8.4	Generazione di gocce O/W	107
3.8.5	Generazione di microbolle	108
3.8.6	Funzionalizzazione di silice e titania con fluoresceina	108
BIBLIOGRAFIA		111
A CARATTERIZZAZIONI		117
A.1	Fattori di risposta	117
A.1.1	1,2-epossicicloesano	117
A.1.2	1,2-epossi-1-fenilpropano	118
A.1.3	1,2-epossicicloottano	118
A.2	Sintesi Batch	119
A.2.1	Epossidazione con DMD generato da acetone e Oxone	119
A.2.2	Epossidazione con DMD isolato	122
A.2.3	Epossidazione con FTFD generato da H ₂ O ₂ e TFAF	122
A.3	Sintesi in flusso	123
A.3.1	Epossidazione con DMD	123
A.3.2	Epossidazione con FTFD generato da Oxone e TFAF	123

A.3.3	Epossidazione con FTFD generato da H ₂ O ₂ e TFAF	124
B	VERIFICA DELL'ANALISI GC/MS	135
C	GENERAZIONE DI GOCCE E BOLLE IN MICROREATTORI IN NOA	137
C.1	Gocce organiche	137
C.1.1	Geometria ad Y	137
C.1.2	Geometria flow focusing	139
C.2	Bolle	141
C.2.1	Aria compressa	141
C.2.2	Stabilità bolle d'azoto con SDBS	142
C.2.3	Stabilità bolle d'azoto con CTAB	142

SINTESI MICROFLUIDICA IN CHIMICA ORGANICA

1.1 INTRODUZIONE

La microfluidica è la tecnologia mediante la quale si studia il comportamento di fluidi processati all'interno di canali di piccole dimensioni, dalle decine di micrometri al millimetro. Le ridotte dimensioni dei canali permettono un preciso controllo della temperatura, della pressione, del regime di moto e della miscelazione dei fluidi.

Le prime applicazioni microfluidiche hanno riguardato le tecniche analitiche, che traggono giovamento dalla possibilità di utilizzare piccole quantità di campioni ed effettuare separazioni ad alta risoluzione (segnali più stretti con diametro dei canali minori)^[1].

Un sistema microfluidico per la sintesi chimica può essere composto da una serie di elementi quali una rete di canali dove il fluido è processato (il microreattore), un sistema di movimentazione dei reagenti, uno o più elementi per la miscelazione dei fluidi e per controllare i parametri della reazione come la temperatura e la pressione. Infine, può essere presente una serie di elementi come rivelatori analitici o sezioni di purificazione.

I microreattori possono essere fabbricati in diversi materiali come vetro, metalli e leghe, resine e polimeri. In particolare, essi possono essere costruiti artigianalmente su misura ad esempio ricorrendo alla litografia soft di poli(dimetilsilossano) (PDMS) e resine tioleniche; i canali microfluidici così fabbricati trovano applicazione nella generazione e manipolazione di sistemi multifasici liquido/liquido e gas/liquido. Le dispersioni citate aprono nuove possibilità per la produzione di particelle polimeriche, emulsioni e schiume^[2]. Inoltre, in un sistema multifasico liquido/liquido, le singole gocce possono anche servire come compartimenti in cui studiare reazioni organiche particolarmente veloci. È possibile processare anche sistemi solido/liquido con speciali precauzioni per evitare blocchi al flusso di materia.

Nell'ambito della sintesi chimica, soprattutto organica e farmaceutica, inizialmente la microfluidica non riscontrò particolare successo per la scarsa flessibilità e resistenza dei materiali tipo PDMS e per l'eccessivo costo di canali costruiti in vetro o acciaio. Tuttavia, con lo sviluppo delle moderne tecniche di fabbricazione e la possibilità di acquistare ad un prezzo relativamente contenuto microreattori ad esempio in vetro (utilizzati in questa tesi), la chimica di sintesi ha scoperto i vantaggi offerti da questa tecnologia, tanto da suscitare interesse anche in ambito industriale.

1.1.1 Fluidodinamica nei microreattori

Il moto di un fluido obbedisce alle equazioni di Navier-Stokes. La complessità di queste equazioni richiede tecniche computazionali (CFD) per la soluzione numerica e la descrizione rigorosa del comportamento del fluido. Poiché questa tesi non ha come oggetto la trattazione fluidodinamica dei fluidi, il moto è descritto attraverso i numeri adimensionali di Reynolds e Péclet.

Il numero di Reynolds è definito come il rapporto tra le forze inerziali dovute al movimento del fluido e le forze viscosive relative alla resistenza al moto^[3].

$$Re = \frac{\rho \cdot \bar{v} \cdot d}{\mu} \quad (1.1)$$

dove ρ , \bar{v} e μ sono la densità, la velocità media e la viscosità dinamica del fluido, mentre d la dimensione lineare caratteristica del sistema (spesso il diametro). Tipicamente, per i microreattori, Re risulta inferiore a 250, condizioni in cui il regime di moto è laminare. Ciò si verifica in virtù dei bassi valori di d . In figura 1.1(a) $Re < 250$ è mantenuto anche oltre le dimensioni millimetriche, in opportune condizioni di portata (tradotte in termini di tempo di residenza > 100 s, con un condotto lungo 5 metri).

In regime laminare il mescolamento avviene per diffusione, fenomeno la cui *driving force* è il gradiente di concentrazione. In una reazione $A + B \longrightarrow C$ condotta in microreattore, la miscelazione dei reagenti e la realizzazione di una soluzione omogenea è determinante per la resa della reazione; tuttavia, in regime laminare, questo processo è molto lento. Per stimare l'effetto della diffusione sul mescolamento si considera una situazione semplificata in cui un soluto i in un solvente D (a concentrazione C_i) sia alimentato in una giunzione a T e diluito con solvente D puro (figura 1.2).

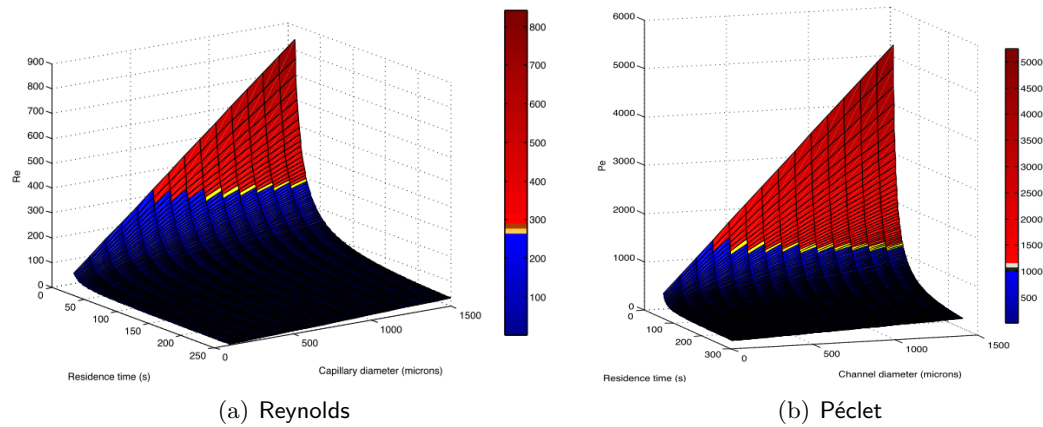


Figura 1.1: Variazione dei numeri adimensionali, Reynolds e Péclet, in funzione del raggio idrodinamico del microreattore e del tempo di residenza del fluido^[4].
Calcolo condotto utilizzando acqua a 298 K in reattore lungo 5 metri.

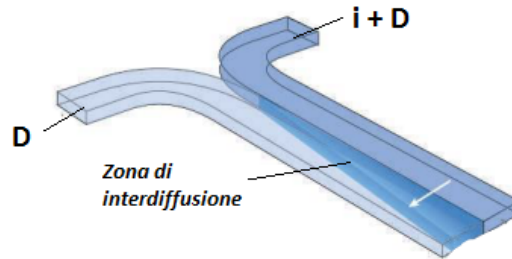


Figura 1.2: Rappresentazione schematica di una giunzione a T con due fluidi D e $i + D$.
Il sistema è in stato stazionario ed è indicata la proiezione della zona di interdiffusione lungo la lunghezza del canale e la direzione di diffusione^[5].

Il tempo necessario (τ_{D_i}) affinché la soluzione risulti omogenea è proporzionale al rapporto tra la sezione del condotto^(a) e il coefficiente di diffusione di i nella soluzione risultante ($D_{i,mix}$)^(b).

$$\tau_{D_i} \sim \frac{d^2}{D_{i,mix}} \quad (1.2)$$

In questo tempo, le linee di flusso del fluido, che marcano parallelamente e con un profilo di velocità parabolico, hanno percorso una distanza Z , pari al prodotto tra la velocità media del fluido \bar{v} e il tempo τ_{D_i} .

$$Z = \bar{v} \cdot \tau_{D_i} \quad (1.3)$$

Perciò il volume di interdiffusione, geometricamente compreso tra Z e d , è funzione del flusso diffusivo ed inerziale (o convettivo).

Per razionalizzare quale sia il contributo determinante al mescolamento si definisce il numero di Péclet come il rapporto tra i fenomeni di trasporto per convezione e per

(a) considerata proporzionale ad una lunghezza al quadrato, d^2 .
(b) nell'ipotesi di controllo puramente diffusivo.

diffusione^[3]. È necessario specificare a pedice su quale grandezza geometrica viene calcolato^[6].

$$Péc_d \sim \frac{Z}{d} = \frac{\bar{v} \cdot d}{D_{i,mix}} \quad (1.4)$$

Quando il numero di Péclet tende all'infinito la convezione prevale sulla diffusione e il campo di moto che descrive la diffusione dell'analita risulta turbolento: il reattore funziona come un PFR (*Plug Flow Reactor*). In altre parole, lungo la sezione del canale il mescolamento è perfetto.

Riprendendo la reazione $A + B \longrightarrow C$, maggiore è il numero di Péclet e migliore sarà il mescolamento di A e B, condizione fondamentale per ottenere un'elevata conversione dei reagenti in C.

Per i reattori microfluidici si considera un numero di Péclet inferiore a 1000, e l'influenza della dimensione dei canali e del tempo di residenza (che fissa la portata volumetrica e la velocità del fluido) è graficamente rappresentata in figura 1.1(b)^[4].

1.1.1a Tempo di residenza^[6]

Il tempo di residenza (τ), nei reattori microfluidici, è il tempo che una porzione di fluido spende all'interno del reattore. Per non creare confusione tra le notazioni, in questa tesi si indicherà con θ il tempo di residenza nominale del reattore, calcolato su base geometrica come il rapporto tra il volume del reattore (V_r) e la portata volumetrica totale di fluido (\dot{V}).

$$\theta = \frac{V_r}{\dot{V}} \quad (1.5)$$

In presenza di mescolamento non ideale a causa di fenomeni come il *channeling* (una o più parti del sistema hanno velocità diverse), la stagnazione di fluido (zone di reattore con velocità molto basse), le ricircolazioni interne e le perdite, il tempo di residenza segue una distribuzione di probabilità (RTD). Concentrandosi solamente sugli effetti della fluidodinamica sul mescolamento, si consideri un reattore tubolare, a sezione circolare (di area S) e di lunghezza L , operante in regime di flusso laminare (LFR). Il profilo di velocità (componente assiale z , figura 1.3) al variare della coordinata radiale è parabolico secondo la legge di Poiseuille.

$$v_z(r) = v_{max} \cdot \left[1 - \left(\frac{r}{R} \right)^2 \right] \quad (1.6)$$

$$\tau_r = \frac{V_r}{\dot{V}(r)} = \frac{S \cdot L}{S \cdot v_z(r)} = \frac{L}{v_z(r)} \quad (1.7)$$

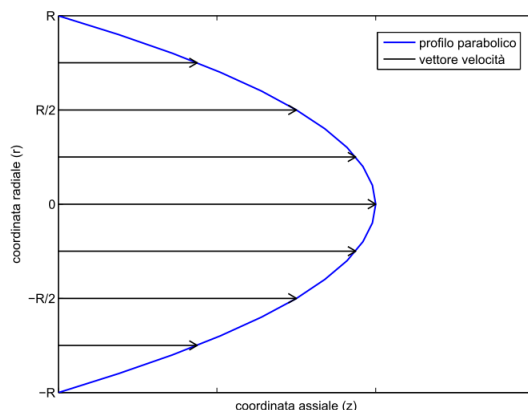


Figura 1.3: Componente assiale del campo di velocità in un reattore tubolare operante in regime laminare.

Il liquido posto sull'asse del reattore ($r = 0$), a diffusione assiale nulla, uscirà dopo un tempo $\frac{\theta}{2}$ (1.8), diverso da quello calcolato con la geometria del reattore (θ). Tale porzione di fluido è anche la prima ad uscire in $z = L$, mentre le restanti, a $r \neq 0$, hanno un tempo di residenza τ funzione della velocità assiale (1.7). Secondo la definizione di regime laminare, la velocità alla parete tende a zero e dunque $\tau_{r=R} \rightarrow \infty$ (1.9).

$$\tau_{r=0} = \frac{L}{v_{max}} = \frac{1}{2} \cdot \frac{L}{\bar{v}} = \frac{\theta}{2} \quad (1.8)$$

$$\tau_{r=R} = \frac{L}{v_{min}} = \infty \quad (1.9)$$

Integrando l'equazione (1.7) su tutta la sezione S del reattore, la distribuzione dei tempi di residenza, $p(t)$, assume il profilo blu in figura 1.4(b) descritto dalla seguente espressione analitica

$$p(t) \begin{cases} 0 & t < \frac{\theta}{2} \\ \frac{\theta^2}{2 \cdot t^3} & t > \frac{\theta}{2} \end{cases} \quad (1.10)$$

Il caso limite appena evidenziato, però, non rispecchia la realtà. Infatti, le molecole vicino alle pareti, che dovrebbero avere τ infinito ($v_z(R) = 0$), possono diffondere radialmente verso $r = 0$; lo stesso ragionamento vale per le molecole a $r = 0$ ($v_{max} = 2 \cdot \bar{v}$). A causa di questi fenomeni la distribuzione tende più velocemente a zero (per il primo effetto) e il picco centrato a $\frac{\theta}{2}$ risulta più arrotondato e spostato a tempi maggiori (secondo effetto), come mostra la curva DFR (a) in figura 1.4(a). Infine, la diffusione può avvenire anche assialmente e in tal caso il reattore tende ad un comportamento PFR (curva DFR (b)).

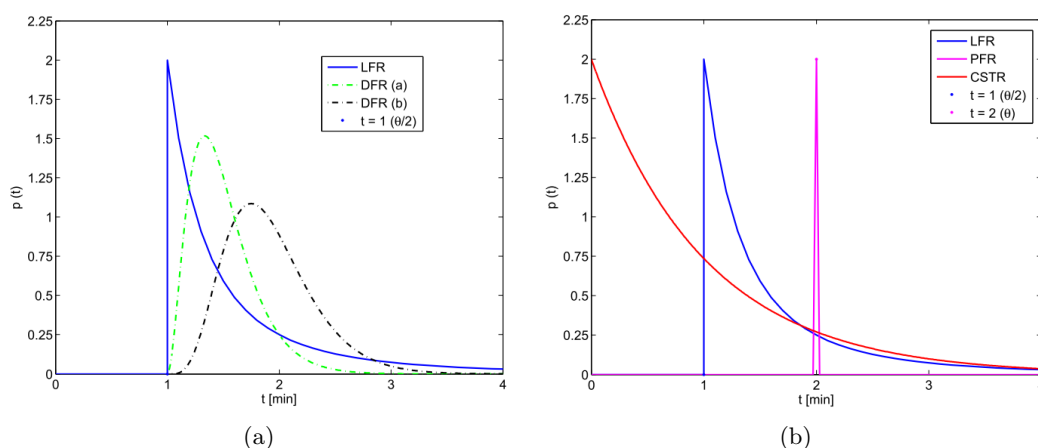


Figura 1.4: RTD a seconda del regime di moto (a) e del reattore (b).

Le nozioni appena introdotte sono rilevanti quando si conducono esperimenti di cinetica e quando si confronta la produttività (in termini di conversione) di due diversi reattori. È noto che tra i due reattori ideali, PFR e CSTR (reattore *tank* continuamente agitato), a parità di volume di reattore e tempo di reazione, il primo registra una conversione maggiore rispetto al secondo perché il sistema risulta perfettamente segregato (figura 1.4(b)). Tale differenza si registra anche confrontando PFR e LFR, ma in modo più contenuto, attorno al 12%. Poiché questa differenza è piuttosto limitata, in ambito puramente sintetico, per le reazioni condotte in questa tesi si considera il tempo di residenza calcolato su base geometrica ($\tau = \theta$) e non si conducono esperimenti atti ad indagare la distribuzione RTD.

1.1.2 Scambio termico

Per quanto concerne lo scambio termico valgono le stesse assunzioni fatte riguardo allo scambio di materia. In particolare, i canali microfluidici sono caratterizzati da un'elevata area specifica (a) perché il volume è molto piccolo (nL÷mL).

$$a = \frac{\text{area della superficie di scambio}}{\text{volume del reattore}} = \frac{A}{V_r} \quad (1.11)$$

Lo scambio di calore tra due sistemi, il microreattore e l'elemento riscaldante/raffreddante, in termini di portata di calore (Q) è regolato dall'equazione (1.12), una derivazione della legge di Fourier utilizzata in ambito ingegneristico.

$$Q = U_d \cdot A \cdot (T_{sc} - T_r) \quad (1.12)$$

dove U_d è il coefficiente globale di scambio termico, T_{sc} la temperatura del sistema di riscaldamento/raffreddamento e T_r la temperatura alla quale mantenere il reattore. Essa mostra che all'aumentare di A il calore scambiato risulta maggiore. Questa importante caratteristica permette di controllare efficacemente la temperatura all'interno di un canale microfluidico, parametro fondamentale nelle reazioni chimiche, perché a parità di volume tra un reattore discontinuo e un microreattore in quest'ultimo A è maggiore.

In ambito sintetico uno dei reattori più diffusi è il recipiente meccanicamente agitato (*batch* nella nomenclatura tecnica). Spesso questa configurazione viene preferita per i bassi costi, la facilità di riscaldamento e la scalabilità del processo. D'altro canto lo smaltimento del calore è particolarmente inefficiente, un problema rilevante in caso di reazioni esotermiche; inoltre, maggiore è il volume del reattore e più difficile risulta il controllo del processo perché l'intervento esterno è caratterizzato da una certa inerzia.

Lo scarso smaltimento termico deriva principalmente dall'agitazione del reattore e dall'area specifica di scambio termico. Infatti, il sistema di agitazione meccanica nei reattori batch non garantisce l'omogeneità termica e di massa in tutte le parti del reattore (figura 1.5).

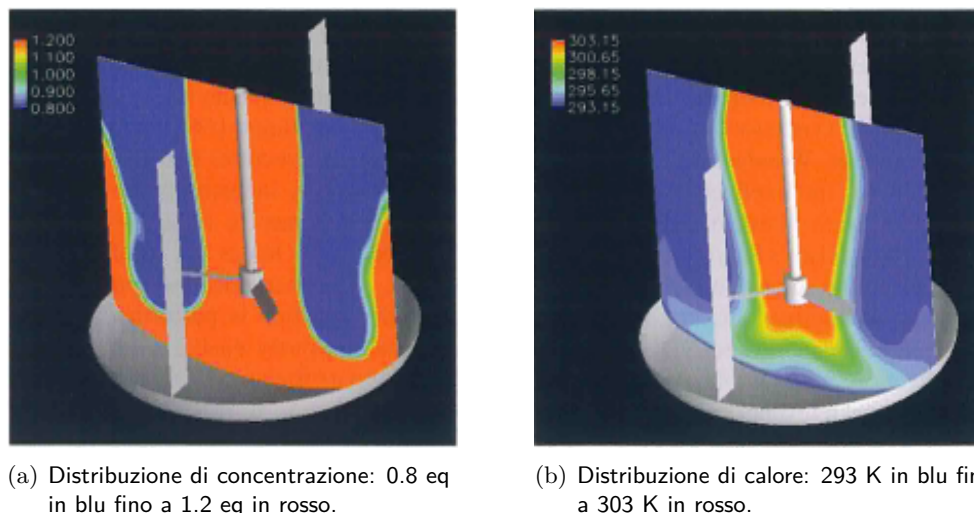


Figura 1.5: Omogeneità di calore e di concentrazione lungo la sezione di un reattore batch da 5 m^3 per una reazione simulata di neutralizzazione acido-base^[7].

Dalle due figure si può osservare che:

- lungo l'albero di agitazione è presente una zona morta dove i moti convettivi sono praticamente assenti;

- quando lo smaltimento di calore avviene alla parete (figura 1.5(b)) le zone centrali del reattore, se prive di efficace agitazione, hanno un contenuto termico decisamente diverso. Ciò può generare degli *hot spot* potenzialmente pericolosi ed indurre diverse velocità di reazione.

Il discorso è completamente differente per i microreattori (figura 1.6) perché sono caratterizzati da un'altissima area specifica a e lo scambio termico è molto efficiente.

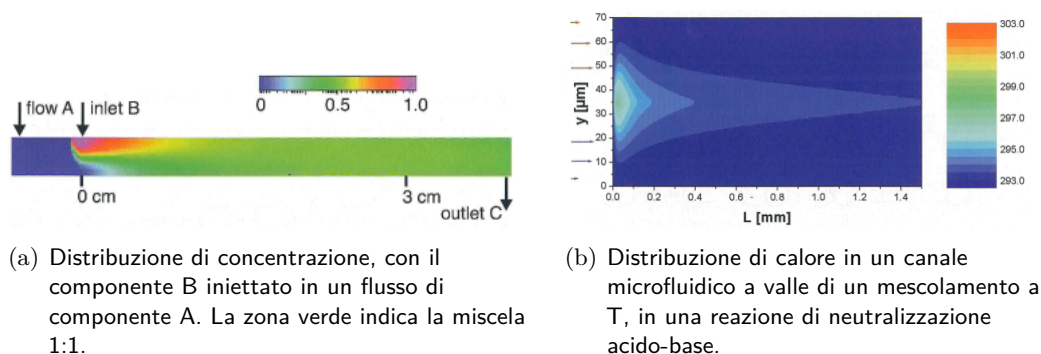


Figura 1.6: Omogeneità di calore e di concentrazione in un microreattore simulato^[7].

1.1.2a Effetto della temperatura sulla chimica

La temperatura non incide solamente sulla termodinamica ma anche sulla velocità della reazione poiché la costante cinetica k è funzione di T (Arrhenius). Essa pesa fortemente su conversione, resa e dunque sull'economia di processo.

Inoltre, la temperatura è legata alla sicurezza di processo perché, nel caso di reazioni esotermiche, se il calore non viene efficacemente smaltito l'innalzamento termico può comportare

- la vaporizzazione del sistema e l'aumento della pressione nel reattore;
- la decomposizione di reagenti e prodotti in altre specie con la diminuzione della produttività del sistema e/o la creazione di nuovi cammini di reazione;
- l'aumento della costante cinetica di reazioni secondarie ed indesiderate.
- il fenomeno del *runaway* termico, ovvero la reazione accelera esponenzialmente all'aumentare della temperatura e può diventare incontrollabile.

Questi tre eventi possono portare a conseguenze pericolose come l'esplosione del reattore e/o la fuga di sostanze altamente tossiche. Inoltre, alcuni processi potenzialmente economici vengono abbandonati o ignorati se necessitano di condizioni

drastiche o particolari sistemi di riscaldamento.

Lo scambio termico incide anche sulla chimica del sistema perché i processi possono generare prodotti diversi, a seconda dei cammini termodinamici e cinetici, sono tipicamente influenzati dalla temperatura. I reattori batch spesso forniscono una distribuzione di temperatura, molto più ampia ed allargata rispetto a quella che si realizza in un microreattore. Con riferimento alla figura 1.7, se si ipotizza che la reazione desiderata sia $A \longrightarrow B$ e quella parassita $A \longrightarrow C$, il profilo del batch può influenzare la selettività della reazione a seconda della temperatura.

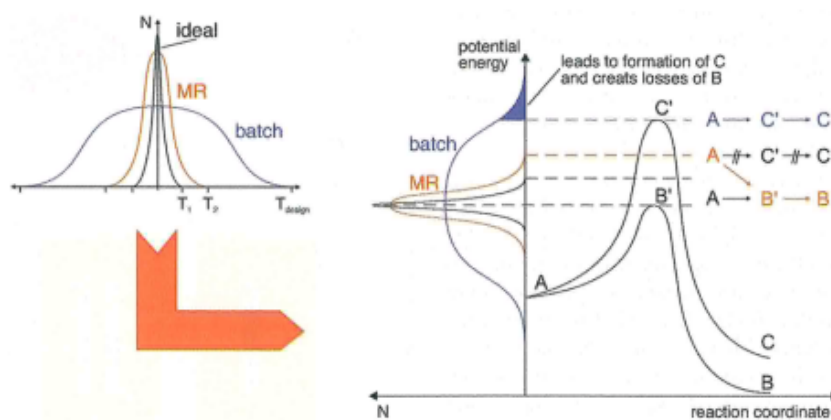


Figura 1.7: Temperatura ed energia di attivazione^[7].

1.1.3 Movimentazione dei fluidi nei microreattori^[8]

Uno dei componenti più importanti di un sistema microfluidico è l'elemento di pompaggio. Di seguito è riportata una breve descrizione dei principi di funzionamento delle più diffuse strumentazioni per la movimentazione di fluidi in un microreattore.

POMPA VOLUMETRICA A SIRINGA Una pompa a siringa è formata da due componenti principali:

1. un carrello alloggiato su una vite senza fine, attuata da un motore *stepper* interfacciato con un microprocessore, che controlla lo spostamento del carrello (figura 1.8).
2. una siringa (figura 1.9) dove viene caricato il liquido, che viene svuotata a velocità controllata per azione del carrello della pompa sullo stantuffo.



Figura 1.8: Pompe a siringa disponibili commercialmente.

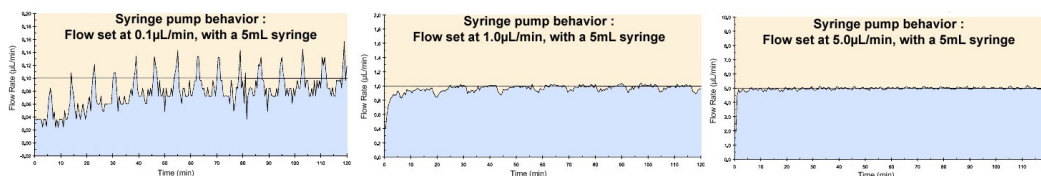


Figura 1.9: Siringhe di uso comune.

La portata volumetrica \dot{V} è funzione del diametro interno della siringa (d) e della velocità di traslazione del carrello (v), automaticamente fissata dal microprocessore.

$$\dot{V} = v \cdot S = v \cdot \frac{d^2}{4} \cdot \pi \quad (1.13)$$

Questi dispositivi presentano alcuni svantaggi. Il motore *stepper* provoca un movimento discreto del carrello e la portata ne risulta pulsata^[14]. Questo fenomeno è più marcato in caso di basse portate ed elevati diametri.

Figura 1.10: Pulsazione a seconda della portata^[15].

Inoltre, la quantità di fluido all'interno della siringa è limitata ed è necessario fermare i processi per ricaricarle.

Accanto a questi svantaggi, esse mostrano anche diversi vantaggi come la grande diffusione commerciale, la facilità e la riproducibilità di configurazione e l'elevato controllo della portata.

FLUIDO PRESSURIZZATO Per risolvere i problemi di fluttuazione della portata si possono usare delle bombole di gas pressurizzato o una colonna di liquido. Spesso in ambito industriale le condutture sono percorse da fluidi caratterizzati da una certa pressione derivante dai processi di produzione oppure da stazioni di pompaggio a monte del reattore.

Questa alternativa non è priva di svantaggi poiché è difficile sapere l'esatta portata del fluido e le perdite di carico possono essere notevoli.

POMPE MECCANICHE

- Pompe reciprocanti: il principio di funzionamento si basa sulla combinazione di una camera a volume variabile e di due valvole di controllo passive connesse ad essa in modo opposto.

Quando il volume della camera viene aumentato (ciclo in depressione), le valvole di controllo nella sezione di aspirazione si aprono mentre quelle in mandata si chiudono; così la camera si riempie di liquido. Quando il volume è massimo, esso viene diminuito (ciclo in compressione): le valvole di aspirazione si chiudono e quelle di mandata si aprono, espellendo il fluido in pressione.

Esistono diverse tipologie di pompe reciprocanti, a seconda dell'elemento meccanico in movimento (pistone, diaframma o lobi) e al numero di camere in azione.

- Pompe peristaltiche: il fluido è contenuto all'interno di un tubo flessibile alloggiato all'interno di un corpo pompa circolare (o lineare). Un rotore a lobi comprime il tubo flessibile e durante la rotazione l'occlusione del tubo impone il movimento del fluido.

Questa pompa trova scarso impiego in campo microfluidico per la bassa portata che può realizzare.

1.2 VANTAGGI E SVANTAGGI RISPETTO AI SISTEMI BATCH

1.2.1 Vantaggi

SCAMBIO TERMICO E DI MATERIA^[4] Nelle precedenti pagine è già stato affrontato il tema dello scambio di calore e di materia. Si riassumono in seguito le conclusioni tratte:

- Selettività: molte reazioni chimiche generano uno o più prodotti a partire dagli stessi reagenti, a seconda delle condizioni locali del reattore, di temperatura e concentrazione. Nei microreattori, il controllo delle condizioni può essere condotto con estrema precisione^[16].

Una maggiore selettività comporta anche una quantità inferiore di sottoprodotti, con un netto risparmio economico^[17] e una diminuzione dell'impatto ambientale del processo^[18].

- Produttività: per confrontare la produttività di due sistemi reagenti, il pallone in vetro (batch) e il microreattore (LFR), si definisce la resa spazio-tempo (STY)^[19]. Sebbene questo parametro sia indicativamente utile, è difficile valutare la produttività di sistemi batch perché tali sistemi sono raramente ottimizzati per terminare quando la reazione raggiunge l'equilibrio.

$$\text{STY} = \frac{\text{prodotto formato}}{\text{volume di reattore} \cdot \text{tempo impiegato}} \quad (1.14)$$

Al contrario, le reazioni nei microreattori vengono ottimizzate sfruttando la facilità del monitoraggio e la velocità del processo.

- Tempo di reazione: alcuni processi condotti in condizioni batch sono caratterizzati da tempi di reazione elevati, incompatibili con l'utilizzo di un microreattore. Infatti, i tempi di residenza di quest'ultimo sono fissati dalle dimensioni e dall'efficienza del sistema di pompaggio (tempi troppo elevati richiedono portate troppo basse, al di fuori dell'intervallo di funzionamento delle pompe^[19]).

Tuttavia, la conduzione microfluidica del processo comporta spesso una diminuzione dei tempi di reazione, per i già citati effetti del regime di moto e del trasferimento di materia^[20].

PICCOLI VOLUMI L'utilizzo di piccoli volumi ha il vantaggio di poter manipolare in sicurezza reagenti e prodotti potenzialmente pericolosi per l'alta instabilità o tossicità per l'uomo e per l'ambiente^[21].

Un esempio, inerente al lavoro di tesi, sono le ossidazioni con i diossirani. Sebbene non siano mai stati riportati esplosioni con questi substrati, tali ossidazioni devono essere condotte in un luogo ben ventilato e con tutti gli accorgimenti di sicurezza del caso. Infatti, l'inalazione e la diretta esposizione della pelle devono essere completamente evitate perché i diossirani sono potenti ossidanti e possono danneggiare biomolecole come il DNA^[22, 23].

I perossidi organici, ad alta temperatura e in presenza di agenti riducenti, possono facilmente decomporre esotermicamente rilasciando O_2 , oppure ossidare altre molecole per generare sostanze esplosive, come il perossiacetone, un dimero (o trimero) del diossirano^[24, 25].

1.2.2 Svantaggi

Uno dei principali svantaggi della microfluidica è il trattamento di solidi. La ridotta sezione dei canali rende particolarmente delicato il trattamento delle sospensioni solide e delle reazioni che possono dare precipitati^[26, 27]. I solidi possono occludere anche irreversibilmente i condotti impedendo il proseguimento della reazione e creando una potenziale situazione di pericolo. L'innalzamento locale della pressione può portare alla rottura del microreattore, anche in modo violento.

In letteratura il problema del trattamento dei solidi è affrontato con diversi approcci; un esempio è l'utilizzo di ultrasuoni attraverso un attuatore piezoelettrico integrato nel microreattore per frantumare i precipitati^[28]. La soluzione appena descritta, però, è difficilmente applicabile in campo industriale.

1.3 REATTORI MICROFLUIDICI NELL'INDUSTRIA^[4]

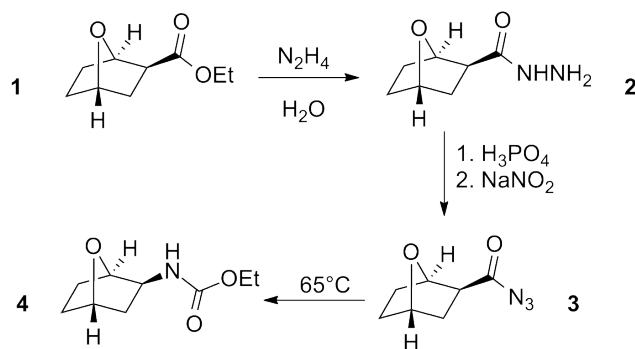
La microfluidica è utilizzata prevalentemente in ambito accademico. Tuttavia, recentemente l'industria ha aperto una prospettiva in questa tecnologia e inevitabilmente si è stabilita una forte connessione tra università e ambiti industriali. I principali interessi industriali sono concentrati sulla possibilità di operare con un elevato controllo sulla reazione, anche in condizioni drastiche di pressione e temperatura^[29], mantenendo un elevato livello di sicurezza. Inoltre, il miglioramento della selettività, della resa e della conversione di una sintesi^[30] sono desiderabili dal punto di vista economico.

Per trasferire la tecnologia microfluidica dalla ricerca accademica alla realtà industriale, il sistema dev'essere scalabile, poter integrare un catalizzatore se necessario ed avere un costo relativamente basso.

1.3.1 Sintesi organica microfluidica^[31]

Di seguito si riportano alcune interessanti sintesi organiche in microreattori presenti in letteratura^[32].

CARBAMMATI^[33] Sintesi dell'etil-estere dell'acido (1R,2S,4S)- (7-oxabicyclo [2.2.1]es-2-il)-carbammico (**4**), interessante intermedio in chimica farmaceutica, attraverso la formazione esotermica dell'idrazide **2** (schema 2).



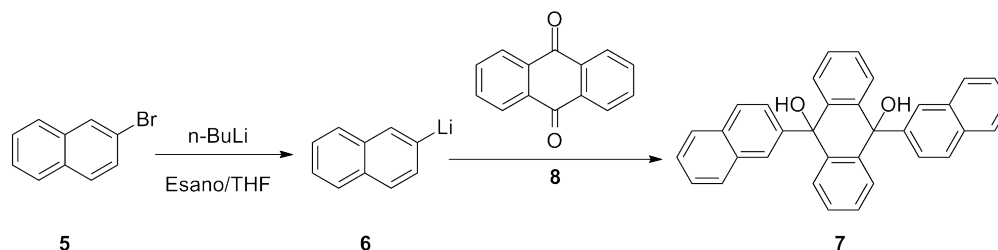
Schema 2: Sintesi in flusso dell'etil-estere dell'acido (1R,2S,4S)- (7-oxabicyclo[2.2.1]es-2-il)-carbammico.

La procedura batch richiede la trasformazione dell'etil estere (**1**) in idrazide (**2**) con 1.9 eq di idrazina idrata a $95^\circ C$ in 24 ore. La fase acquosa risultante viene raffreddata a $0^\circ C$ e acidificata con HCl al 25 %. L'acilazide (**3**) si forma aggiungendo una soluzione acquosa di $NaNO_2$ al 10 %, sempre a $0^\circ C$ perché la reazione è fortemente esotermica, soprattutto a causa della presenza di idrazina non reagita in soluzione. **3**

viene estratto in DCM e la miscela risultante posta a riflusso per 20 ore ottenendo **4**, con una resa del 70-80 %.

La reazione è stata successivamente studiata in microreattore (CYTOS Lab System, volume di 2 mL) per aggiungere l'idrazina in quantità stechiometrica e ridurre il calore prodotto dalla reazione **2** \rightarrow **3**. Con opportuni accorgimenti, come la sostituzione dell'HCl con H₃PO₄ e l'ottimizzazione dei tempi di reazione dello stadio **1** \rightarrow **2** (106 minuti), si ottiene una resa totale isolata dell'84 %. Il risultato è in linea con quello in batch, ma in flusso è notevole il risparmio sull'idrazina (1 eq contro 1.9) e l'abbassamento dei tempi totali di reazione (24 ore contro 48).

SCAMBIO METALLO-ALOGENO^[34, 35] La seguente reazione (schema **3**) è un interessante esempio nell'ambito della chimica dei materiali per la produzione di LED^[34].



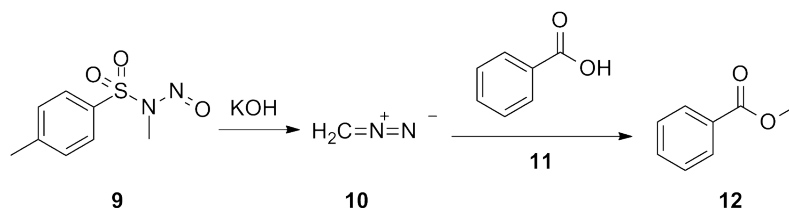
Schema 3: Sintesi di 9,10-di(naftaalen-2-il)-9,10-diidroantracene-9,10-diolo (**7**) da 2-bromonaftalene (**5**).

Data la sua natura esotermica, in condizioni batch la reazione viene convenzionalmente condotta aggiungendo lentamente naftil-litio (**6**) a 9,10-antrachinone (**8**), a -78°C, in modo da evitare la formazione di hot-spot. La resa è dell'82 %.

In flusso, la reazione è stata condotta a -20°C, ottenendo **7** con una resa dell'85 %.

Confrontando le due tecniche, in flusso si ottiene la stessa resa del batch operando a temperature notevolmente superiori, con un grosso risparmio economico.

GENERAZIONE DIRETTA E USO DI DIAZOMETANO^[36-38] Il diazometano (**10**) viene comunemente generato da N-metil-nitrosamide (Diazald[®], **9**) per trattamento con una base forte. Data la tossicità e la pericolosità di **10**, Stark *et al.* hanno sviluppato un approccio in flusso continuo^[38]. Per dimostrare l'utilità sintetica di questa tecnica, gli autori hanno condotto la metilazione dell'acido benzoico (**11**) a benzoato di metile (**12**), come reazione modello (schema **4**).



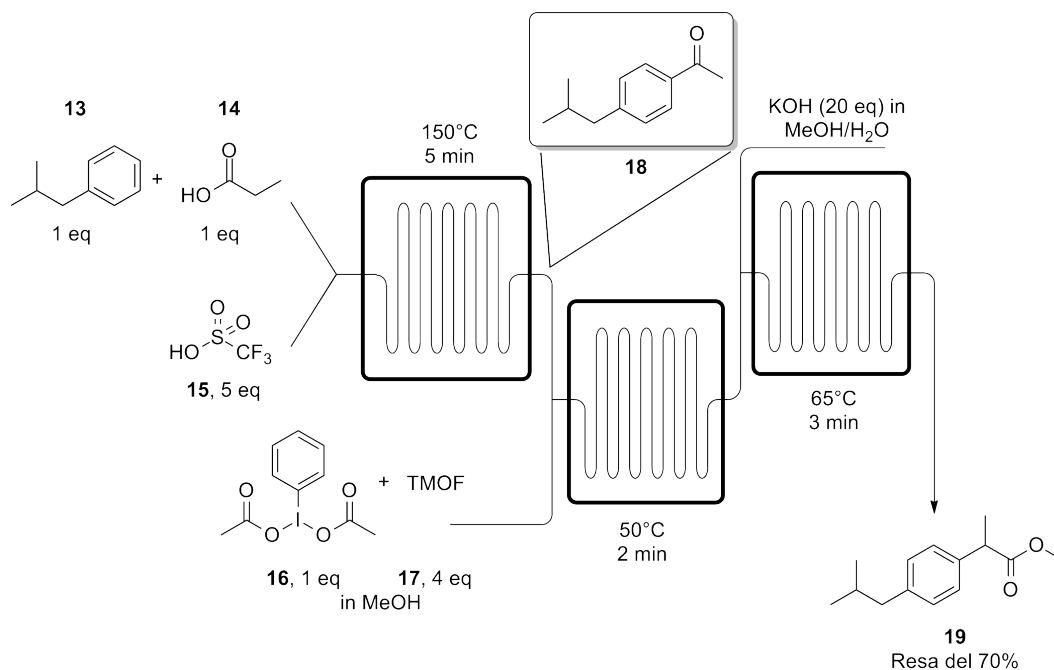
Schema 4: **9**:KOH:**11** 1.0:1.5:4.0 - Conversione di **9** del 60% a 0-50°C e θ globale di 1.5 minuti.

In laboratorio, l'utilizzo del diazometano è spesso evitato perché esplosivo, tossico e cancerogeno. Esso richiede tecniche e dispositivi di sicurezza speciali per il trattamento e il controllo della reazione. La microfluidica permette di gestire adeguatamente questo reagente, con buone risultati in termini di conversione (60 %) in tempi di reazione molto brevi (1.5 minuti contro i ~10 in batch^[39]).

PRODOTTI FARMACEUTICI E SOSTANZE NATURALI

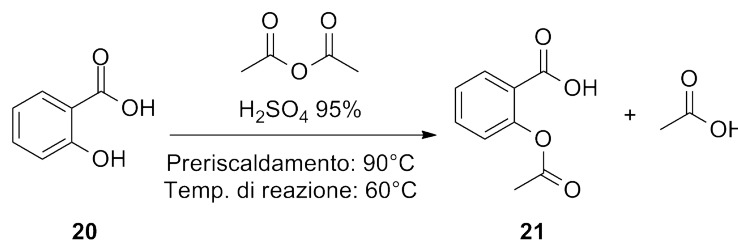
- Ibuprofene^[40]: reazione condotta in tre step in reattori tubolari fabbricati in perfluoroalcoxi-alcano e immersi in altrettanti bagni a olio (schema 5).

La reazione così condotta non necessita della purificazione degli intermedi di sintesi, come avviene con l'approccio discontinuo in reattori agitati.



Schema 5: Sintesi microfluidica di ibuprofene in 3 step.

- Aspirina^[41]: la reazione viene condotta in un reattore definito COBR, ovvero un dispositivo costituito da un tubo in cui sono alloggiati periodicamente dei diaframmi, dotati di un orifizio e perpendicolarmente orientati in relazione alla direzione del flusso. Questa soluzione, spesso utilizzata negli scambiatori di calore, migliora lo scambio di materia e di calore perché aumenta il numero di Reynolds (schema 6).



Schema 6: Sintesi microfluidica di aspirina (**21**).

1.4 MICROREATTORI CON SISTEMI MULTIFASICI^[42]

Nelle pagine precedenti, con poche eccezioni, sono sempre stati considerati microreattori alimentati con fluidi completamente miscibili. Tuttavia, la letteratura è ricca di esempi coinvolgenti sistemi multifasici. In particolare, questa tesi tratterà le dispersioni liquido/liquido e gas /liquido generate in microreattori fabbricati su misura con tecniche come la litografia soft di resine tioleniche. La generazione di treni di gocce e bolle trova applicazione in numerosi campi, sia in chimica (i.e. riduzione di bolle di CO_2) che in biologia (i.e. incapsulamento di cellule^[43] e amplificazione di DNA^[44]). Questi sistemi vengono creati in microcanali a diversa geometria alimentando una fase continua liquida e una fase dispersa, un liquido nel caso delle gocce e un gas per le bolle, immiscibili tra loro.

Il flusso multifase fornisce diversi meccanismi per migliorare ed estendere le prestazioni di un sistema microfluidico monofase, come i tempi di diffusione (τ_D) e la dispersione assiale. Infatti, aggiungendo un secondo fluido immiscibile al primo si inducono dei moti vorticosi e ricircolazioni interne (figura 1.11); inoltre, il sistema multifase può impedire al liquido il contatto con le pareti, prevenendo depositi di materiale e ostruzioni.

Il flusso risultante può dare origine a gocce o bolle sospese, segmenti di fluido aventi dimensione laterale pari al diametro del canale oppure un film aderente alle pareti, a seconda delle forze interfaciali, inerziali e viscosi. La successione alternata

di segmenti fluidi immiscibili prende il nome di flusso segmentato e contribuisce a migliorare il trasferimento di massa attraverso l'interfaccia fluido-fluido (f-f) e di conseguenza la resa di un'eventuale reazione.

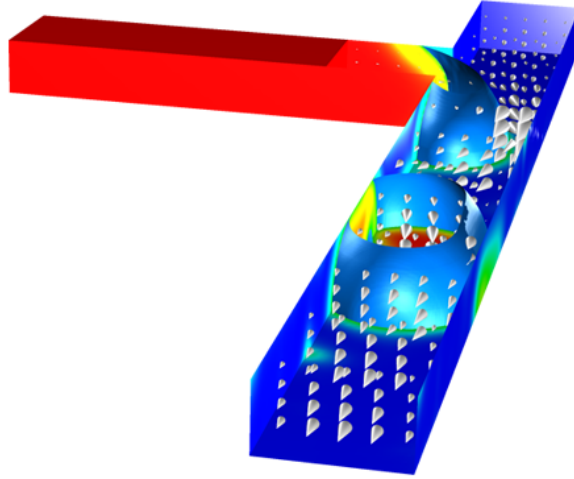
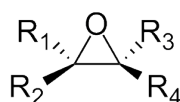


Figura 1.11: Simulazione CFD per la formazione di gocce di solvente organico in una giunzione a T. Le frecce bianche indicano i vettori velocità.

EPOSSIDAZIONE IN FLUSSO CONTINUO DI OLEFINE CON DIOSSIRANI

2.1 INTRODUZIONE

Gli epossidi sono eteri ciclici a tre termini caratterizzati da un angolo di legame tipicamente di circa 60° e una forte tensione sull'anello. Ciò conferisce agli epossidi una reattività completamente diversa rispetto ai comuni eteri e li rende particolarmente utili come intermedi nella sintesi organica^[45].



Oltre agli ambiti sintetici, gli epossidi trovano altre svariate applicazioni.

- Gli oli vegetali, come l'olio di semi di girasole, o gli acidi grassi, possono essere epossidati e utilizzati come plastificanti nel polivinilcloruro (ESBO, figura 2.1). Questi fungono anche da stabilizzanti perché intercettano l'acido cloridrico liberato quando il PVC subisce trattamenti termici^[46-48].

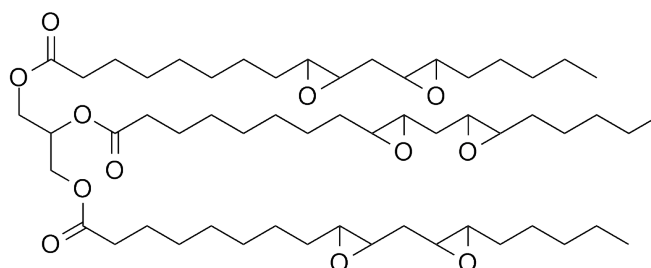


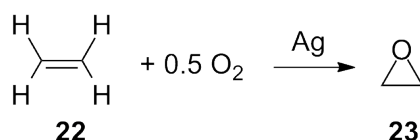
Figura 2.1: ESBO

- Come stabilizzanti negli insetticidi, ritardanti di fiamma nei materiali e utilizzati nella sintesi di tensioattivi tessili.

- Nell'industria dei polimeri trovano impiego come monomeri nella produzione di polipropilene-glicole, poliesteri, resine epossidiche e vari poliuretani^[49]. Inoltre, rivestimenti a base epossidica vengono utilizzati per la protezione di metalli e lamine.

Le vie sintetiche per la produzione degli epossidi sono innumerevoli. Esse vengono scelte in base al substrato da ossidare e alla stereochimica del prodotto. Si presentano di seguito alcuni fra i più comuni epossidi e le rispettive vie di sintesi.

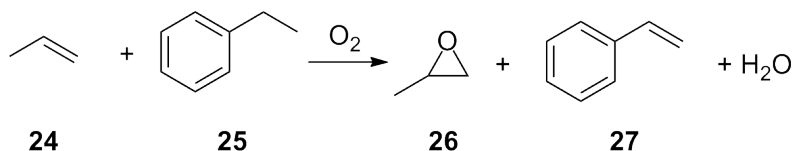
OSSIDO DI ETILENE È l'eossido più prodotto a livello industriale con 15 Tg/anno^[50], a partire dall'etilene. L'eossidazione dell'etilene è condotta direttamente con O₂, ricorrendo ad argento metallico come catalizzatore (schema 7).



Schema 7: Epossidazione di etilene con ossigeno catalizzata con argento metallico.

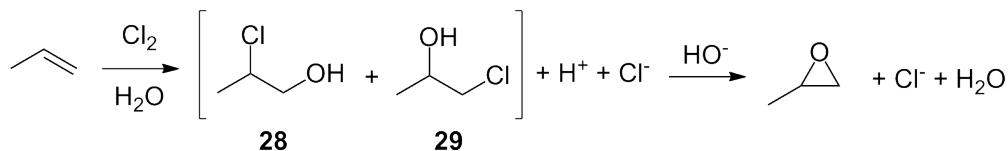
OSSIDO DI PROPILENE È il secondo eossido di maggiore interesse industriale, con una produzione annua di 7.5 Tg^[51] a partire da propilene.

L'ossido di propilene necessita di vie di sintesi differenti rispetto all'etilene. La più simile alla precedente è l'ossidazione con aria ed etilbenzene (**25**) (schema 8).



Schema 8: Epossidazione di propilene con aria ed etilbenzene.

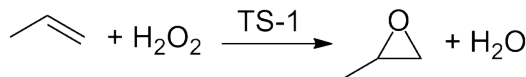
Un'alternativa all'O₂ (e incidentalmente la soluzione più diffusa fino a qualche decennio fa) è l'eossidazione in due step *via* aloidrini (schema 9)^[52]; questo processo è in corso di dismissione, soprattutto in Europa, per le limitazioni sull'uso del Cl₂.



Schema 9: Epossidazione di propilene *via* aloidrini.

I precedenti due metodi di sintesi hanno lo svantaggio di essere poco selettivi, producendo diversi sottoprodotti. Per superare questa limitazione, nel 2009, *BASF*

e *Dow Chemical* hanno sviluppato un nuovo processo denominato HPPO^[51, 53] (*idrogeno perossido a propilene ossido*). L'impianto industriale ha una capacità produttiva di circa 0.3 Tg/anno e permette l'ossidazione del propilene con acqua ossigenata. Il processo è basato sull'utilizzo di un catalizzatore, noto come TS-1^(a) (schema 10), e la reazione è condotta a 40-60°C e 20-25 bar.



Schema 10: HPPO.

Rispetto ai precedenti, il processo ha il principale vantaggio di essere selettivo e non richiedere unità di purificazione del prodotto, oltre a quelle di recupero del propilene che è riciclato in testa al reattore.

PERACIDI ORGANICI Le olefine liquide, vengono generalmente epossidate con peracidi organici, come l'acido meta-cloroperbenzoico (mCPBA)^[54-56], oppure con sistemi catalitici formati da un metallo (spesso di transizione, come Mn, Se, V e Ti) e una molecola donatrice di ossigeno, come i già citati perossidi, l'ipiodito di fenile (PhIO) o l'ipoclorito di sodio (NaClO)^[57-61].

DISSIRANI Accanto ai precedenti sistemi, è utilizzata anche una classe di ossidanti versatili e selettivi, i **diossirani**^[62].



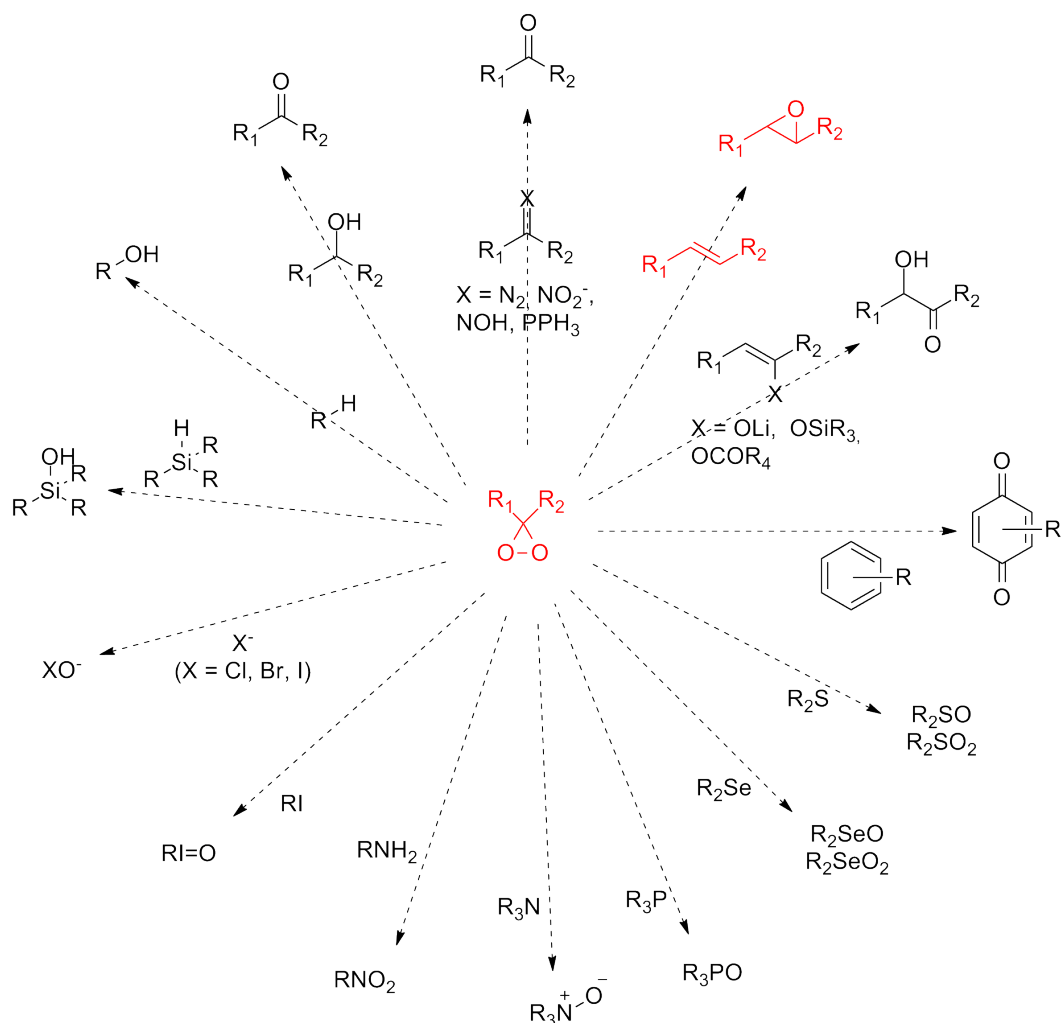
L'anello a tre termini, formato per reazione tra un chetone e un perossido, contiene la funzione perossidica O-O che conferisce ai diossirani una particolare reattività verso molti substrati organici (figura 11), in particolare verso gli idrocarburi insaturi.

Questa reazione presenta il vantaggio di essere veloce e selettiva e, sebbene sia nota sin dagli anni 80, non ci sono evidenze sperimentali sull'utilizzo dei diossirani in condizioni di flusso continuo in microreattori.

2.1.1 Stato dell'arte: epossidazione di olefine con diossirani

Le prime ossidazioni di olefine con diossirani furono condotte da Curci^[63] nel 1980, utilizzando dimetildiossirano (DMD) generato *in situ* da perossimonosolfato di

(a) È un silicato di titanio con il reticolo cristallino costituito da unità tetraedriche di TiO₄ e SiO₄, arrangiate in una struttura MFI.

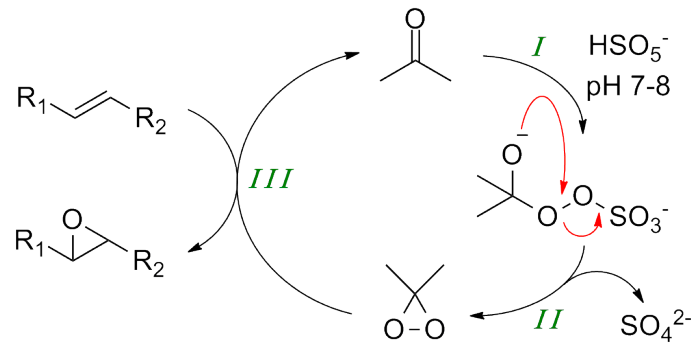


Schema 11: Reattività dei diossirani con diversi substrati.

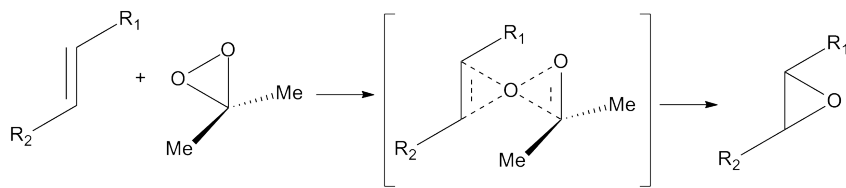
potassio ($KHSO_5$), commercialmente indicato con il nome di Oxone[®] e disponibile in forma di sale triplo $KHSO_5 \cdot 0.5 KHSO_4 \cdot 0.5 K_2SO_4$, e acetone (schema 12).

La reazione è quantitativa per olefine secondarie e terminali a 2-10°C, con tempi di reazione fra 1 e 6 ore, a cui vanno aggiunti i tempi di miscelazione dei reagenti (2-4 ore a 2°C in modo da smaltire efficacemente il calore di reazione)^[63].

Il meccanismo di epossidazione generalmente coinvolge il trasferimento concertato di ossigeno attraverso uno stato di transizione in cui un atomo di ossigeno del diossirano è condiviso con i due atomi di carbonio sp^2 dell'olefina. Al momento del trasferimento dell'ossigeno, il piano dell'ossirano è perpendicolare e interagisce con il sistema π del piano $C=C$ (schema 13).



Schema 12: Ciclo catalitico del DMD.



Schema 13: Stato di transizione in una reazione di epossidazione di olefine con diossirano.

I tempi di reazione sono legati alla reattività dell'olefina e alla cinetica di formazione del DMD, che segue la legge^[64]

$$\begin{aligned} \frac{dC_{\text{DMD}}}{dt} &= k_1 \cdot C_{\text{HSO}_5^-} \cdot C_{\text{acetone}} \cdot C_{\text{HO}^-} \\ &= k_1' \cdot C_{\text{HSO}_5^-} \cdot C_{\text{acetone}} \end{aligned} \quad (2.1)$$

Si ritiene costante la concentrazione di ioni OH^- perché spesso si utilizzano sistemi tampone. Il controllo del pH è di fondamentale importanza per evitare la decomposizione del perossimonosolfato e reazioni parassite come la Baeyer-Villiger^[65, 66].

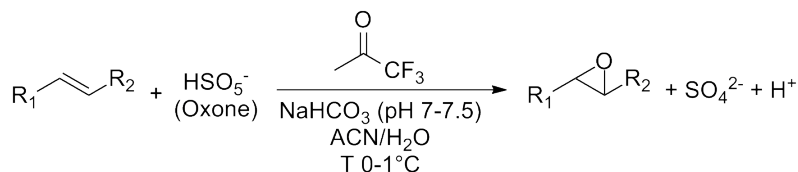
Critica in questo processo è la scarsa solubilità delle comuni olefine nell'ambiente acquoso di reazione, necessario per solubilizzare l'Oxone. Per ovviare al problema, si possono utilizzare trasferitori di fase come gli eteri corona o ioni di ammonio quaternari recanti HSO_5^- come controione^[63].

In generale, per la formazione del DMD si può utilizzare qualsiasi perossido (acqua ossigenata, perossidi organici o sali inorganici), con limitazioni derivanti dall'ambiente (pH) e dalle condizioni di reazione (T).

Per aumentare la velocità del processo globale e diminuire i tempi di reazione, Curci *et al.*^[67] nel 1988 isolarono e caratterizzarono il metil(trifluorometil)diossirano (MTFD). I primi lavori dimostrarono una sorprendente diminuzione dei tempi di reazione, anche di 1000 volte rispetto al DMD. Questo aumento di reattività si

ritiene dovuto all'influenza del gruppo $-\text{CF}_3$ sul dipolo $\delta^+ \text{C}-\text{O}^-$, che mostra un maggiore carattere elettrofilo sull'atomo di carbonio e facilita la formazione dell'anello diossiranico (passaggio **II** nello schema 12); questo effetto rallenta il procedere di eventuali reazioni indesiderate.

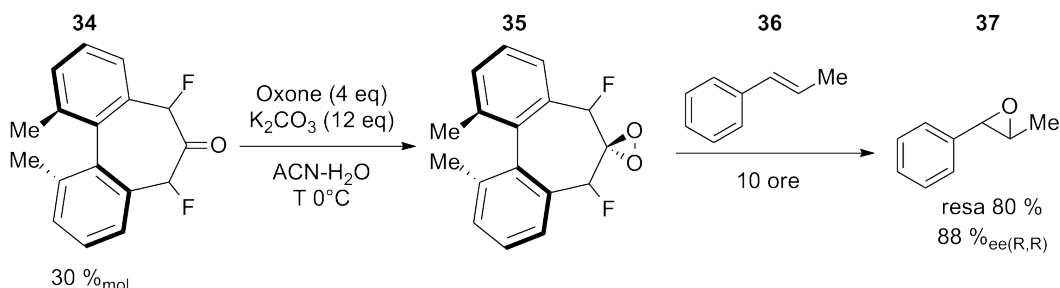
La ricerca sui trifluorodiossirani (TFD), generati *in situ*, proseguì nel 1995 con la pubblicazione di Yang *et al.* in cui è stata dimostrata l'ossidazione di molte olefine, anche elettrone-deficienti, con conversioni eccellenti e brevi di reazione^[68] (schema 14).



Schema 14: Epossidazione di olefine con MTFD.

Nei successivi lavori, l'attenzione si è spostata sulla sintesi stereospecifica e sull'utilizzo di chetoni supportati anziché in fase omogenea.

Per la sintesi stereospecifica^[69, 70] si ricorre a chetoni asimmetrici, ad esempio **34** o derivati della canfora^[71], che permettono di raggiungere eccessi enantiomerici percentuali ($\%_{ee}$)^(b) anche maggiori del 70 % (schema 15).



Schema 15: Epossidazione asimmetrica con fluorodiossirani.

Infine, per facilitare il recupero dei prodotti al termine della reazione, è possibile supportare i chetoni su gel di silice (figura 2.2)^[72]. Questi sistemi forniscono risultati molto simili alla reazione omogenea, sia in termini di selettività che di conversione.

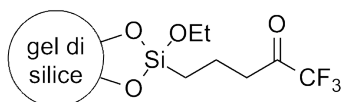


Figura 2.2: Trifluorochetone supportato su particelle di silice.

(b) definito come

$$\%_{ee} = \frac{R - S}{R + S} \cdot 100 \quad (2.2)$$

dove R e S sono le quantità dei singoli enantiomeri.

La reazione con questi reagenti supportati può essere condotta a 20-25°C in un solvente composto da un tampone fosfato (0.8 M, pH 7-8) e acetonitrile (ACN) in rapporto 4:1.

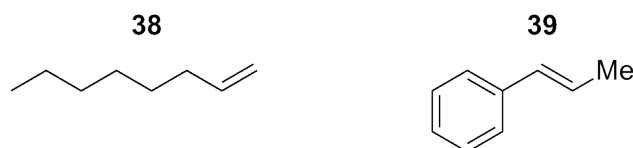
2.2 RISULTATI E DISCUSSIONE

2.2.1 Reazione batch

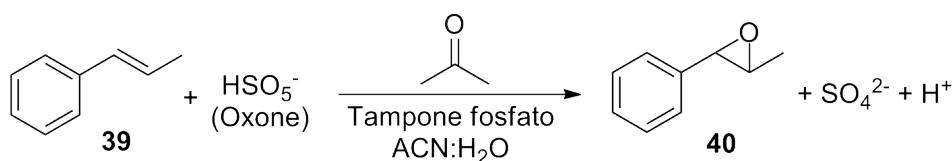
Per mettere a punto un sistema microfluidico in flusso, il processo di epossidazione di olefine con diossirani è stato dapprima ottimizzato in batch.

Sono stati provati tre diversi sistemi ossidanti: (i) DMD generato *in situ* da acetone e KHSO_5 , (ii) DMD isolato in acetone^(c) e (iii) fenil(trifluorometil)diossirano (FTFD) generato *in situ* da acqua ossigenata e 2,2,2-trifluoroacetofenone (TFAF).

I substrati per questi primi test sono stati 1-ottene (**38**) e trans-1-fenil-1-propene (**39**), scelti per la scarsa reattività e per la tendenza alla formazione di sottoprodotti, rispettivamente.



2.2.1a DMD generato *in situ*



Schema 16: Epossidazione di trans-1-fenil-1-propene (**39**) con DMD generato *in situ*.

I primi tentativi sono stati condotti seguendo le procedure di letteratura^{[63](d)} utilizzando trans-1-fenil-1-propene (**39**). Pensando alla reazione in flusso si è cercato di diminuire la quantità di Oxone per scongiurare la precipitazione di sali nel microreattore; inoltre, è stato sostituito il sodio bicarbonato (NaHCO_3), che può facilmente decomporre a CO_2 , con un tampone fosfato a pH 7.5.

(c) esperimento condotto in collaborazione con la Prof.ssa Lucia D'Accolti e Dr. Cosimo Annesse (Università degli Studi di Bari).

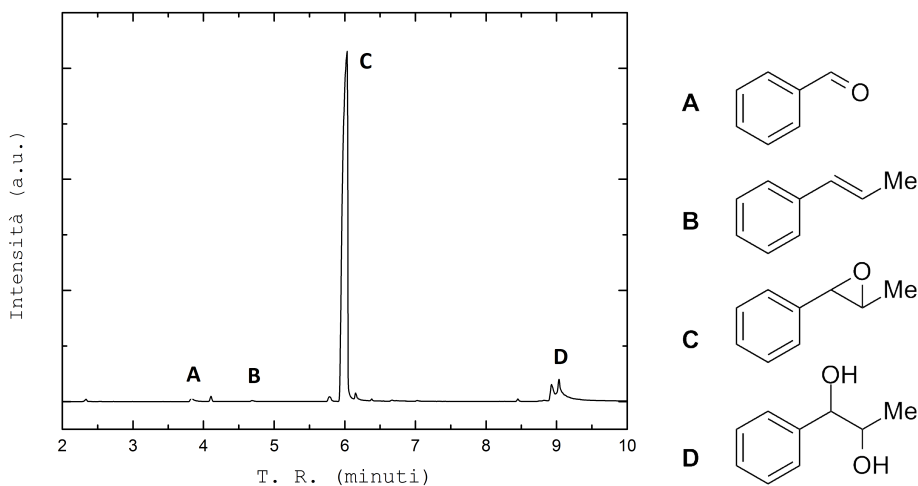
(d) Procedura sperimentale descritta alla sezione 2.4.4e a pag. 51.

Nel corso dei vari esperimenti, per stimare la conversione di olefina in epossido, sono stati calcolati i rapporti tra le aree gascromatografiche (GC/MS) delle due molecole (**40/39**). Si riassumono brevemente in tabella 2.1 gli esperimenti condotti e i relativi risultati.

Tabella 2.1: Epossidazione di trans-1-fenil-1-propene.

Esp.	Quantità (mmol)			Solvente tamp.:ACN ^(e)	Tempo (ore)	Rapporto tra aree
	39	acetone	KHSO ₅			
1	1	1.3	4.4	20:5	2	1.5
2	1	1.4	8.0 ^(f)	20:5	2	0.2
3	1	18.4	2.1	20:5	2	0.0
4	1	20.2	4.5	20:5	4	0.2
5	1	9.8	4.4	21:5	12	530

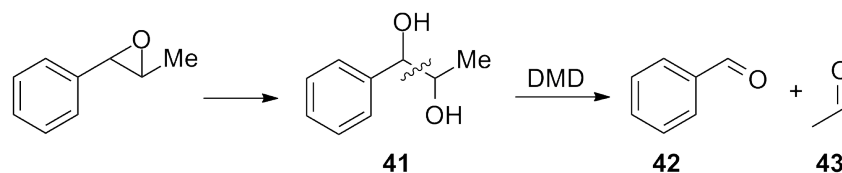
I risultati mostrano che per ottenere una conversione elevata di **39**, servono almeno 12 ore di reazione (figura 2.3), probabilmente a causa delle minori quantità di KHSO₅ usate rispetto ai metodi di letteratura^[63].

Figura 2.3: Cromatogramma del prodotto (**40**).

Il cromatogramma riportato in figura 2.3, relativo all'esperimento 5 in tabella 2.1, non mostra particolari sottoprodotti fatta eccezione per piccole quantità di prodotti di apertura dell'anello epossidico e rottura del diolo vicinale (schema 17).

(e) mL:mL

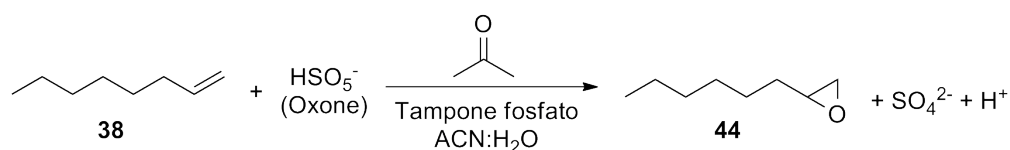
(f) Oxone con controione trasferitore di fase, $(2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4)[(\text{Bu})_4\text{N}^+]_5$.



Schema 17: Formazione del diolo e successiva rottura nelle due corrispondenti aldeidi.

Isolando il prodotto **40** (esp. 5) si ottiene l'88 % di resa.

Nel caso dell'1-ottene (schema 18), la stessa procedura ha fornito una resa del 92.3 % in 15 ore di reazione, come riportato in tabella 2.2.



Schema 18: Epossidazione di 1-ottene (**39**) con DMD generato in situ.

Tabella 2.2: Riassunto dei risultati.

Olefina	Tempo (ore)	Resa isolata (%)
trans-1-fenil-1-propene	12	88.0
1-ottene	15	92.3

2.2.1b DMD isolato in acetone

Per verificare la reattività del DMD è stata condotta l'eossidazione dell'1-ottene con il DMD isolato^(g). Quest'ultimo è stato gentilmente fornito dal gruppo di ricerca della prof.ssa D'Accolti (Università degli Studi di Bari). In questo caso sono stati usati 2 eq di DMD per mole di 1-ottene in 3 ore, ottenendo una resa GC del 90 %.



Questo risultato è in contrasto con alcune considerazioni di letteratura^[68]. Infatti, si sostiene che la reazione condotta con il reagente isolato proceda molto più lentamente rispetto al caso con il diossirano generato in situ.

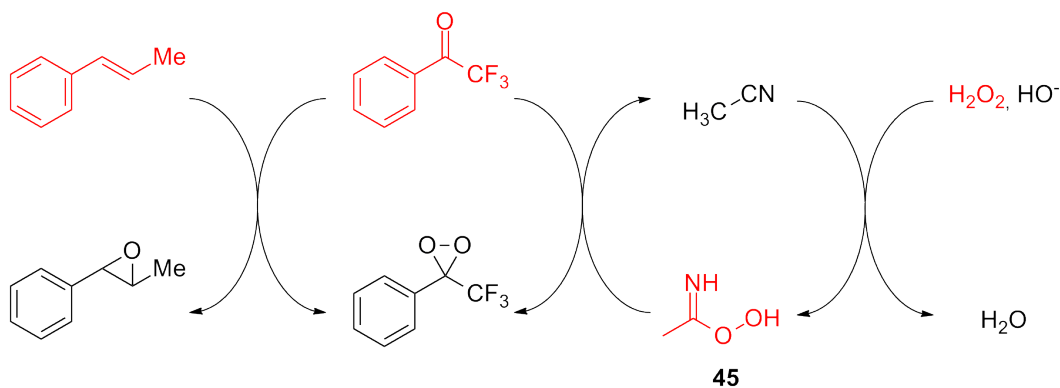
(g) Procedura sperimentale descritta alla sezione 2.4.4c a pag. 49.

Un confronto con l'eossidazione condotta generando DMD *in situ* (sezione 2.2.1a) suggerisce che lo stadio lento della reazione sia la formazione del dimetildiossirano, che poi reagisce velocemente con l'olefina^[73].

2.2.1c FTFD generato *in situ*

Visti i lunghi tempi di reazione con il DMD prodotto *in situ*, è stato testato un chetone più reattivo rispetto all'acetone, il 2,2,2-trifluoroacetofenone (TFAF), verso la formazione del diossirano, il fenil(trifluorometil)diossirano (FTFD). Il perossido utilizzato è stato l'acqua ossigenata.

Eossidazioni con FTFD sono state condotte a due temperature diverse, 40 e 70°C^(h). Il ciclo catalitico, diverso da quello del dimetildiossirano, è riportato nello schema 19.



Schema 19: Ciclo catalitico per il fenil(trifluorometil)diossirano.

Alla formazione di FTFD partecipa anche uno dei componenti del solvente di reazione, l'acetone nitrile (ACN). Infatti, il perossido non trasferisce subito l'ossigeno al chetone, ma si forma un intermedio perossidico (**45**) per reazione tra l'acetone nitrile (componente del solvente) e H_2O_2 ; sarà questa perossi-immina (**45**) a trasferire l'ossigeno e generare il diossirano^[74].

La reazione è stata monitorata nel tempo via analisi GC/MS dopo 1, 5, 7 e 10 minuti di reazione. A 7 minuti la resa ha raggiunto il 91 %, per poi rimanere costante. Questo risultato è stato ottenuto per entrambe le temperature di reazione (40 e 70°C). La conversione è quantitativa mentre la resa è inferiore al 100 % a causa della formazione di benzaldeide.

(h) Procedura sperimentale riportata alla sezione 2.4.4f a pag. 53.

2.2.1d *Confronto fra metodi di epossidazione discontinui (batch)*

La tabella 2.3 riassume i risultati ottenuti nell'eossidazione di olefine in condizioni batch. Si nota in particolare come i tempi di reazione si siano drasticamente ridotti, dalle 12 ore per il DMD ai 7 minuti per il FTFD^[67].

Tabella 2.3: Riassunto delle prove batch.

olefina	reagente	Tempo (min)	Resa (%)		STY ($\frac{\text{mg}}{\text{mL}\cdot\text{min}}$)
			isolata	GC	
38	DMD <i>in situ</i>	900	92.3	-	5.1E-3
39		720	88.0	-	6.6E-3
38	DMD isolato	180	-	90.0	1.3E-2
39	FTFD <i>in situ</i>	1	-	40.6	2.12
		5	-	80.2	0.84
		7	85.6	91.0	0.68

La colonna STY riporta la resa spazio-tempo calcolata come

$$\text{STY} = \frac{C^o \cdot \text{MW} \cdot R}{t} \quad (2.3)$$

dove C^o è la concentrazione iniziale di olefina [mmol/mL], MW il peso molecolare del prodotto [mg/mmol], R la resa della reazione (non percentuale), e t il tempo [min] necessario a raggiungere la resa R .

2.2.2 Reazione in condizioni di flusso continuo

Le epossidazioni in continuo sono state condotte in due tipi di reattori, descritti nel dettaglio nella parte sperimentale (sezione 2.4). In breve, per le prove su piccola scala è stato usato un microreattore da 10 μL di volume interno, schematizzato in figura 2.4. Questo ha permesso di ottenere in maniera riproducibile tempi di residenza dell'ordine di 0.5-15 minuti. Nei casi in cui fossero necessari tempi più lunghi è stato invece usato un reattore realizzato con un tubo in teflon (diametro interno di 0.5 mm oppure 1.5 mm), schematizzato in figura 2.5.

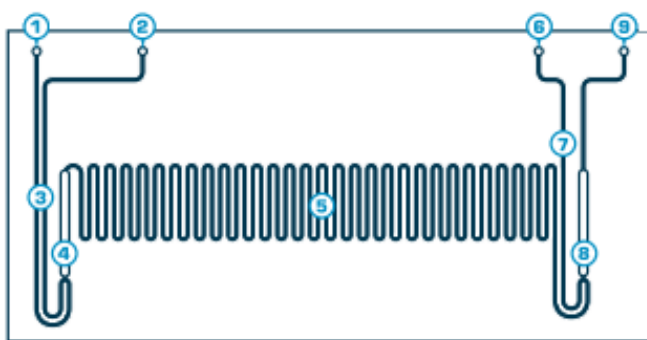


Figura 2.4: Microreattore Labtrix.

1 e 2: ingresso dei reagenti; 3: preriscaldamento; 4: miscelazione dei reagenti; 5: tempo di reazione; 6: entrata del quencher; 7: preriscaldamento del quencher; 8: miscelazione tra crudo di reazione e quencher; 9: uscita.

2.2.2a DMD generato *in situ*

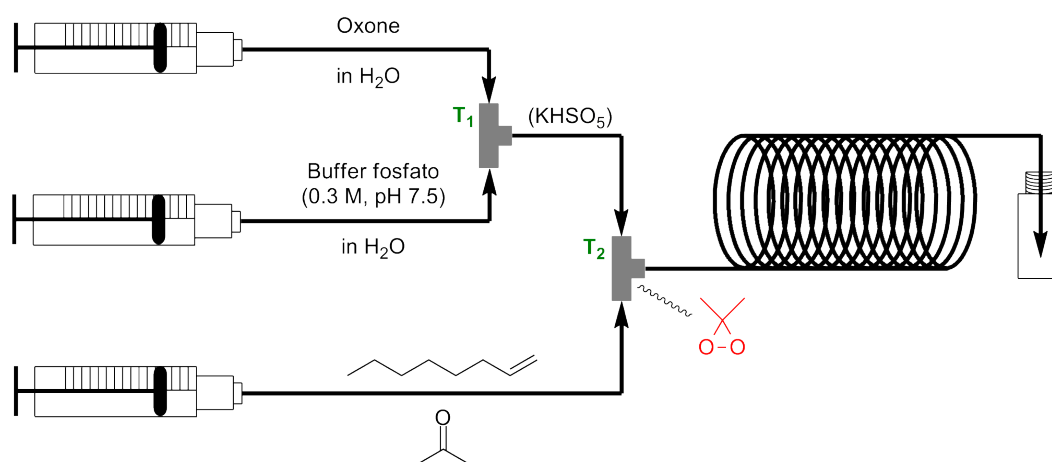


Figura 2.5: Rappresentazione schematica del processo di epossidazione di 1-ottene con DMD generato da acetone ed Oxone.

Per gli esperimenti condotti generando DMD *in situ*, è stato impiegato il reattore tubolare da 1.11 mL (figura 2.5). Nella prima sezione dello schema, T_1 , il perossimo-

nosolfato viene miscelato al tampone fosfato per tamponare il pH della soluzione. In T₂, poi, vengono aggiunti olefina e acetone in modo da generare il DMD ed epossidare il substrato.

Un primo problema di questo sistema è stata la scelta corretta dei solventi. Olefina e acetone, in particolare, devono essere convenientemente solubilizzati. In più, il sistema solvente deve evitare la precipitazione di eventuali sottoprodotti. Sono state provate due configurazioni, utilizzando rispettivamente solventi organici (acetone o ACN) o una miscela ACN:H₂O 1:1 stabilizzata da sodio dodecilbenzen-solfonato (SDBS).

Nel primo caso è stata osservata la precipitazione all'interno della giunzione T₂ sia del tampone fosfato che dei sali solfato causata dalla miscelazione della corrente acquosa con il solvente organico, che provoca l'occlusione del reattore.

Nel secondo caso, l'effetto del tensioattivo è quello di formare una soluzione omogenea tra l'olefina e il solvente ACN:H₂O. La presenza di acqua riduce la formazione di precipitati rendendo il sistema stabile. Infatti, si sono osservati depositi di alcune particelle solide ma non in quantità tale da occludere i canali o alterare pesantemente il flusso del reattore.

È stato quindi possibile condurre l'eossidazione di 1-ottene e trans-1-fenil-1-propene con tempo di residenza di 15 e 30 minuti, a temperatura ambiente e a 60°C⁽ⁱ⁾. Nonostante il corretto funzionamento fluidodinamico del reattore, non è stata osservata alcuna conversione di olefina.

2.2.2b DMD isolato in acetone

L'ossidazione di 1-ottene e trans-1-fenil-1-propene è stata anche condotta con DMD, preparato *ex-situ* e sciolto in acetone^(j). Visti i risultati batch (sezioni 2.2.1a e 2.2.1b) ci si aspetta un miglioramento della conversione

Il reattore microfluidico (SOR 3223 Labtrix) utilizzato è in vetro ed avente volume interno di 10 μL, ampiezza e altezza dei canali di 300 e 120 μm (figura 2.4); inoltre, esso è termostato. Per l'alimentazione dei reagenti sono state utilizzate due pompe a siringa, con siringhe Hamilton Gas-Tight da 1 mL riempite con le stesse soluzioni utilizzate nelle corrispondenti prove batch. Il sistema è schematizzato in figura 2.6.

Sono stati provati diversi tempi di residenza (0.5-15 minuti) e diverse temperature (20-100°C), ma in nessun caso è stata osservata la formazione del prodotto. Questo risultato può essere dovuto all'eccessiva reattività del dimetildiossirano che, entrando

(i) Procedura sperimentale alla sezione 2.4.5b a pag. 56.

(j) Procedura sperimentale alla sezione 2.4.5a a pag. 55.

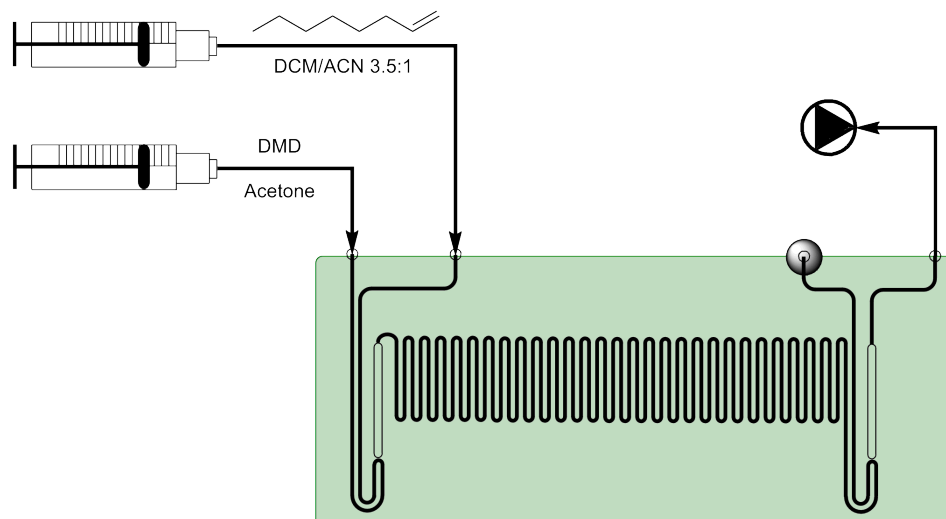


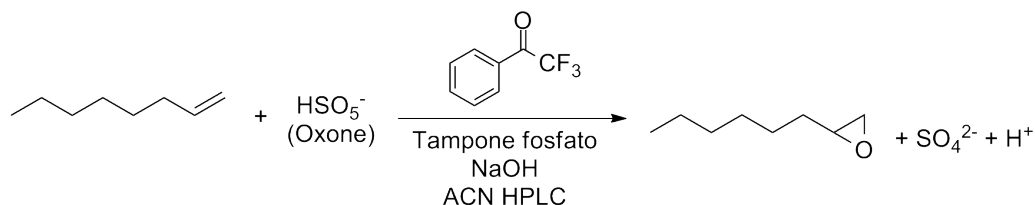
Figura 2.6: Rappresentazione schematica dell'epossidazione di 1-ottene con DMD isolato.

in contatto con alcune parti del sistema (siringhe, connettori, giunzioni), si decompone. È pure possibile che il DMD, seppur reattivo, non converta l'olefina nei tempi di residenza che si possono realizzare con il microreattore.

2.2.2c FTFD generato *in situ* da TFAF e Oxone

Visti i risultati ottenuti in flusso con il dimetildiossirano, l'epossidazione è stata condotta con fenil(trifluorometil)diossirano, generato *in situ* da TFAF e Oxone^(k). Il processo è stato condotto in un reattore realizzato con un tubo in teflon (diametro interno di 1.5 mm) ed avente un volume interno di 7.72 mL. Esso permette di realizzare tempi di residenza superiori a 30 minuti.

Per semplificare il processo, olefina e TFAF sono alimentati in ACN piuttosto che in miscela ACN:H₂O e SDBS. Infine, il pH è stato alzato a 8.5 per facilitare la formazione del diossirano.



Schema 20: Eossidazione di 1-ottene via FTFD da TFAF e H₂O₂.

L'epossidazione di 1-ottene è stata provata a diversi tempi di reazione (5-40 minuti) e temperature (20-75°C). Nelle condizioni più drastiche, a 75°C e tempo di residenza

(k) Procedura sperimentale alla sezione 2.4.5c a pag. 57.

(θ) di 40 minuti, si arriva a stimare una resa GC di epossido del 46.6 %. In tabella 2.4 sono riportate tutte le rese GC misurate nel corso dell'ottimizzazione del processo.

Il risultato ottenuto è promettente poiché l'analisi gascromatografica identifica un unico prodotto, confermando la selettività della reazione anche in flusso continuo.

Tuttavia, l'alta temperatura (75°C), necessaria per avere un resa relativamente elevata, provoca il riscaldamento del solvente (ACN) che altera la fluidodinamica e i tempi di reazione. Nemmeno con una valvola di contro-pressione all'uscita del reattore si riesce ad omogeneizzare il sistema. Il flusso segmentato che si viene a creare produce una resa variabile nei diversi campionamenti effettuati. Inoltre, dopo aver condotto il processo per un'ora si è registrata l'occlusione della giunzione T₂ a causa della precipitazione del tampone fosfato.

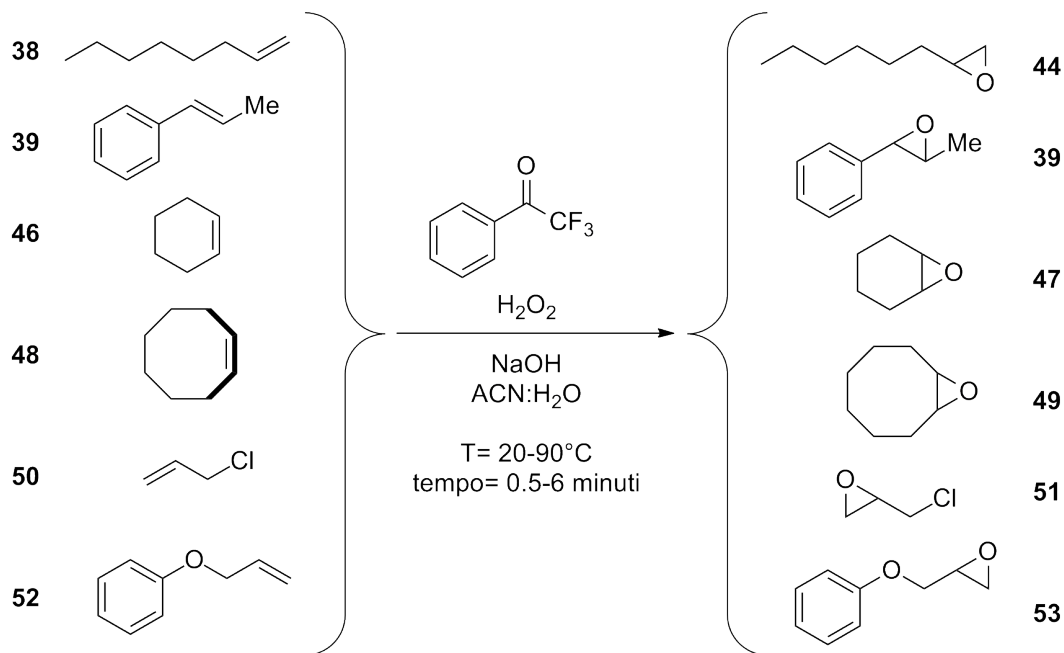
Tabella 2.4: Risultato dell'eossidazione di 1-ottene con FTFD da TFAF e Oxone.

T (°C)	θ (min)	Resa GC (%)
20	5	0.0
25	10	3.8
45	10	15.6
65	10	29.2
75	16	38.9
75	40	46.6

2.2.2d FTFD generato *in situ* da TFAF e acqua ossigenata

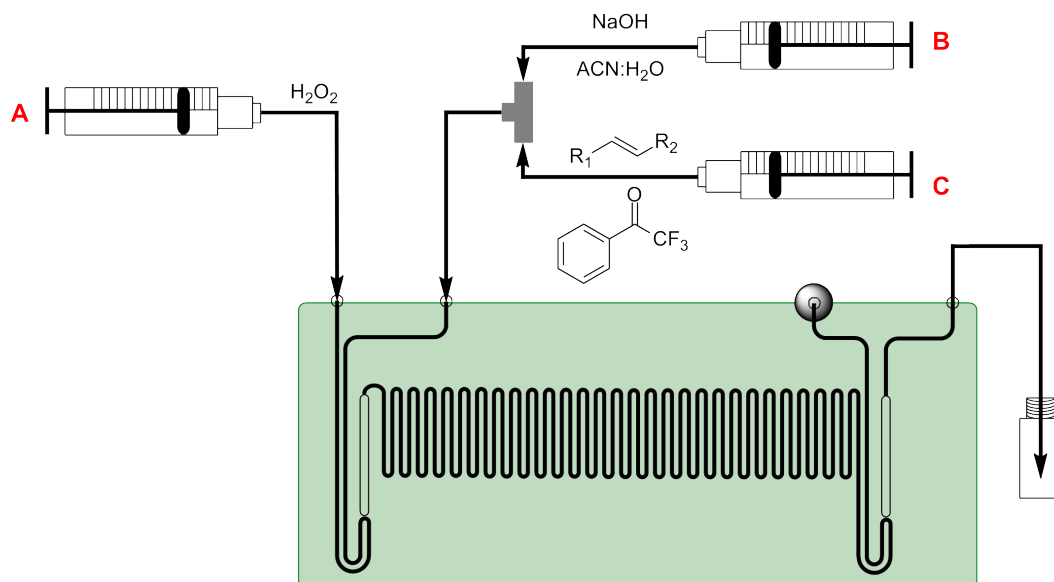
L'eossidazione in flusso in un reattore tubolare in PTFE con FTFD generato *in situ* da TFAF e KHSO₅, ottenendo una resa del 46.6 % a 75°C e θ 40 min, presenta alcune lacune che devono essere colmate: elevata probabilità di ostruzione del reattore, bassa conversione anche in condizioni di temperatura drastiche, lunghi tempi di reazione (40 minuti) e infine bassa riproducibilità della reazione per effetto del flusso segmentato. I problemi di precipitazione sono stati superati utilizzando H₂O₂ come ossidante e accantonando il tampone fosfato in favore della soda. Questi due accorgimenti riducono la probabilità di precipitazione di particelle solide.

I substrati studiati sono riassunti nello schema 21. Le reazioni sono state condotte nel microreattore Labtrix SOR 3223 (figura 2.4), usando una giunzione a T esterna al chip per miscelare la soda con olefina e catalizzatore (schema 22 e figura 2.7).



Schema 21: Substrati studiati.

Il ciclo catalitico presentato (schema 19), potrebbe suggerire di miscelare prima H_2O_2 (A), con base e ACN (B), aggiungendo poi il catalizzatore e l'olefina (C). Tuttavia, in tale configurazione H_2O_2 può decomporsi (per la reazione con H_2O_2 e OH^-) più facilmente producendo bolle che alterano il flusso nel reattore e perdendo potere ossidante.



Schema 22: Rappresentazione schematica della reazione nel microreattore.

Nel calcolo della resa, le moli teoriche (mol_T) vengono determinate con l'equazione

$$mol_T = C^o \cdot \dot{V} \cdot \Omega \quad (2.4)$$

dove C^o e \dot{V} sono la concentrazione iniziale e la portata volumetrica di olefina, mentre Ω è il tempo di raccolta⁽¹⁾. Le moli ottenute (mol_P), invece, sono state calcolate integrando le aree gascromatografiche (A) del prodotto e dello standard (dodecano) e ricorrendo all'espressione

$$mol_P = f_r \cdot \frac{A_a}{A_{std}} \cdot mol_{std} \quad (2.5)$$

dove f_r è il fattore di risposta dello strumento per il prodotto (a) rispetto allo standard (std).

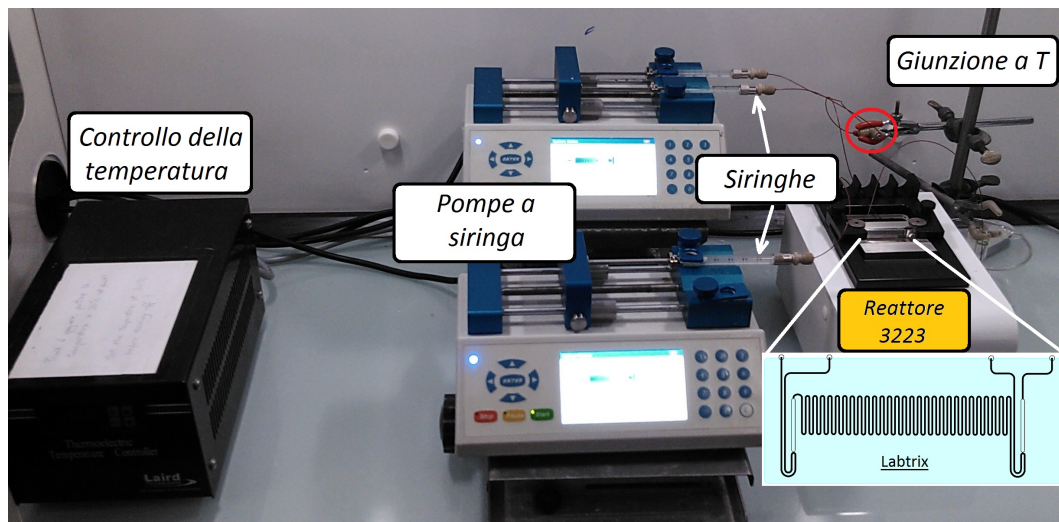


Figura 2.7: Sistema microfluidico, completo di microreattore, pompe a siringa e controllo della temperatura.

L'eossidazione del cicloottene (48) ha permesso di ottimizzare le condizioni di temperatura, tempo di residenza e concentrazioni di catalizzatore e H_2O_2 ^(m). Il cromatogramma del crudo di reazione, riportato in figura 2.8, evidenzia ancora una volta, che l'eossidazione con diossirani è una reazione estremamente selettiva. Perciò, il prodotto può essere idealmente distillato e il catalizzatore riciclato.

(1) È stato verificato sperimentalmente che il volume erogato dalle pompe è perfettamente determinabile dal prodotto tra la portata e il tempo.
 (m) Procedura sperimentalmente alla sezione 2.4.5d a pag. 58.

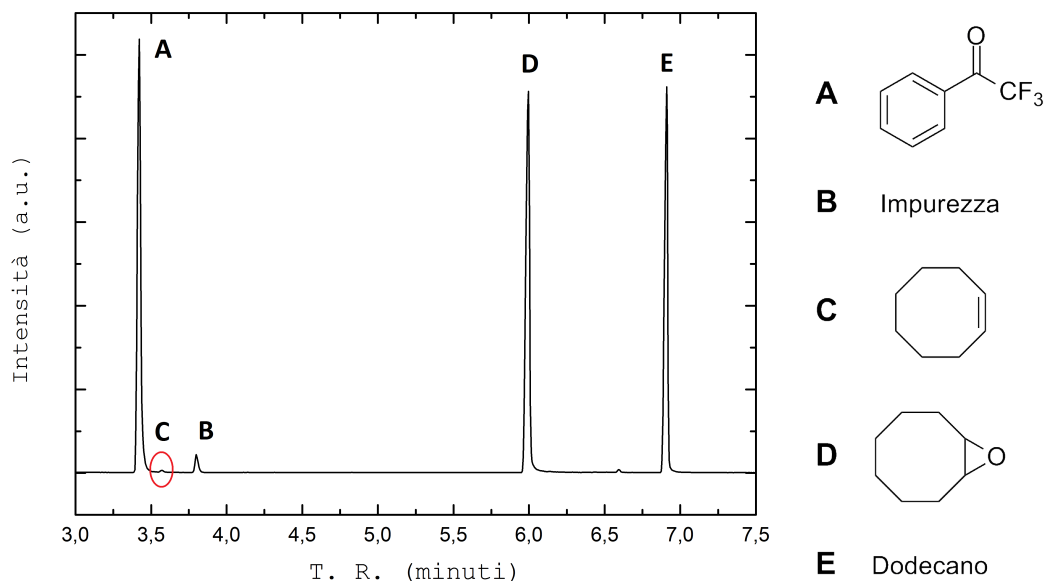


Figura 2.8: GC/MS del prodotto per la reazione a 40°C e 2 minuti (Ω : 14'15").

Il picco B è relativo alle impurezze presenti nel cicloottene, puro al 95 %.

L'epossidazione del cicloottene è stata condotta variando di volta in volta la temperatura (T), il tempo di residenza (θ) e le concentrazioni di TFAF e H_2O_2 , allo scopo di identificare i parametri che maggiormente influenzano il risultato del processo.

TEMPERATURA E TEMPO DI RESIDENZA Il processo di epossidazione di cicloottene è stato condotto con i rapporti molari riportati in tabella 2.5, calcolati nel mixer interno del microreattore.

Tabella 2.5: Rapporti molari.

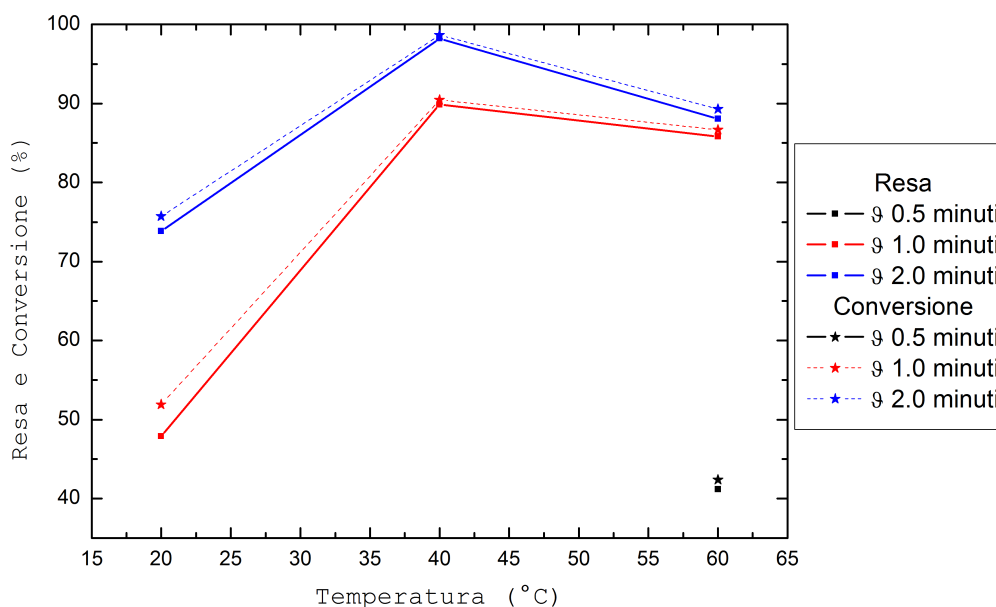
cicloottene	TFAF	NaOH	H_2O_2
1.00	0.93	1.42	5.24

In tabella 2.6 vengono mostrati tutti i risultati ottenuti variando T e θ . Il risultato migliore (resa del 98.2 %) è stato registrato a 40°C e θ 2 minuti.

La resa risulta monotonicamente crescente con il tempo di residenza nel range di valori studiati, mentre è presente una temperatura ottimale per il processo (40°C), che minimizza la disattivazione dell'acqua ossigenata e del catalizzatore; l'andamento è graficamente riportato in figura 2.9.

Tabella 2.6: Influenza della temperatura e del tempo di residenza.

T (°C)	θ (min)	Resa (%)	Conv. (%)
60	0.5	41.2	42.4
20	1.0	47.9	51.9
40	1.0	89.9	90.5
60	1.0	85.8	86.7
20	2.0	73.9	75.7
40	2.0	98.2	98.7
60	2.0	88.1	89.3

Figura 2.9: Influenza della temperatura e del tempo di residenza.

FLUSSO MOLARE DI TFAF Dimezzando il flusso molare di 2,2,2-trifluoroacetone, la resa del processo cala drasticamente passando dal 90-98 % ad un massimo del 26 % a 60°C e θ 2 minuti (tabella 2.7).

Questo fatto conferma che la concentrazione di TFAF entra attivamente nell'espressione cinetica del processo globale, ma non è noto quantitativamente l'effetto sulla velocità di reazione. È possibile solo affermare che al diminuire del flusso molare di chetone, la conversione dell'olefina a epossido sia progressivamente dovuta all'intermedio perossidico **45** e all' H_2O_2 , e non al diossirano perché la cinetica di formazione è troppo lenta. Infatti, come mostra la tabella 2.8, conducendo il processo di epossidazione senza TFAF è stata registrata una resa del 29.1 % a 60°C e θ 2

Tabella 2.7: Influenza della concentrazione di catalizzatore.

(a) 0.930 eq.				(b) 0.465 eq.			
T (°C)	θ (min)	Resa (%)	Conv. (%)	T (°C)	θ (min)	Resa (%)	Conv. (%)
20	1	47.9	51.9	20	1	7.6	8.3
20	2	73.9	75.7	20	2	24.4	25.0
40	1	89.9	90.5	40	1	22.2	25.1
40	2	98.2	98.7	40	2	-	-
60	1	85.8	86.7	60	1	25.1	25.5
60	2	88.0	89.3	60	2	25.8	25.0

minuti (con un flusso molare di H_2O_2 sei volte maggiore). Questo prova che H_2O_2 e **45** da sole non sono in grado di epossidare efficacemente il substrato e conferma la necessità del chetone per il processo.

Tabella 2.8: Epossidazione di cicloottene senza TFAF.

T (°C)	θ (min)	H_2O_2 (eq)	Resa (%)
50	1	5.2	8.2
40	2	15.3	9.4
60	2	15.3	8.4
40	1	30.6	11.3
60	1	30.6	23.5
20	2	30.6	13.6
60	2	30.6	29.1

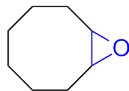
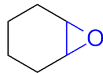
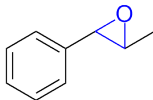
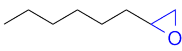
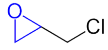
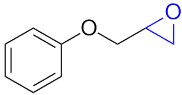
FLUSSO MOLARE DI H_2O_2 Infine è stato valutato l'effetto della quantità di acqua ossigenata utilizzata sulla resa. Anche la concentrazione di H_2O_2 ha un ruolo chiave sulla resa finale. Come mostrato in tabella 2.9, per la reazione condotta a 60°C e 0.465 eq di TFAF, si passa da una resa del 7.6 % per 5.2 eq di H_2O_2 al 47.1 % utilizzando 15.3 eq di H_2O_2 .

Tabella 2.9: Influenza della concentrazione di acqua ossigenata.

T (°C)	TFAF (eq.)	H ₂ O ₂ (eq.)	Resa (%)
50	0	5.2	8.2
60	0	15.3	17.7
60	0	30.6	23.5
60	0.465	5.2	7.6
60	0.465	15.3	47.1
60	0.930	5.2	85.8

Dopo il lavoro svolto con il cicloottene, la reazione è stata ottimizzata con le altre olefine elencate nello schema 21, ottenendo i risultati riportati nella tabella 2.10.

Tabella 2.10: Riassunto delle prove.

olefina	epossido	TFAF (eq)	H ₂ O ₂ (eq)	T (°C)	θ (min)	Resa (%)	Conv. (%)	STY ⁽ⁿ⁾ ($\frac{\text{mg}}{\text{mL}\cdot\text{min}}$)
(48)		0.93	5.2	40	2	98.2	98.7	4.71
(46)		0.89	6.6	50	1	90.3	95.5	3.54
(39)		1.78	29.4	70	1	92.5	97.7	4.90
(38)		1.80	29.6	85	2	64.9	67.2	3.22
(50)		1.76	29.1	70	1	0.0	0.0	-
(52)		1.76	29.1	90	6	0.0	0.0	-

(n) calcolata con l'equazione

$$\text{STY} = \frac{C^o \cdot \text{MW} \cdot R}{\theta} \cdot \frac{\dot{V}_{\text{olefina}}}{\dot{V}_{\text{totale}}} \quad (2.6)$$

Trans-1-fenil-1-propene e cicloesene registrano rese molto simili a quelle del ciclootene. Per il primo substrato è necessaria una quantità doppia di TFAF e sei volte gli equivalenti di H_2O_2 , mentre per il cicloesene le condizioni sono identiche al ciclootene. I tempi di residenza sono inferiori ai 2 minuti e solo per trans-1-fenil-1-propene bisogna raggiungere i 70°C per una conversione quantitativa.

Con il sistema descritto può essere efficacemente ossidato anche l'1-ottene, raggiungendo una resa massima del 65 % a 85°C e in 2 minuti. Questo risultato è molto simile a quello mostrato utilizzando TFAF e Oxone a 70°C . Tuttavia, l'acqua ossigenata permette di evitare i problemi fluidodinamici menzionati in precedenza.

Più problematiche risultano le olefine alliliche disattivate, **50** e **52**. La scarsa reattività si deve all'effetto elettron-attrattore di cloro e ossigeno che diminuiscono la densità elettronica del sistema π terminale^[75, 76]. Migliori risultati con queste due olefine potrebbero essere ottenuti con reattori di volume e tempi di residenza più lunghi.

2.3 CONCLUSIONI

In questa prima parte della tesi è stata dimostrata l'utilità dei reattori microfluidici nella sintesi organica, in particolare per l'eossidazione di olefine con diossirani generati *in situ* ossidando 2,2,2-trifluoroacetofenone con acqua ossigenata.

I reagenti utilizzati possono essere inquadrati in quella che viene definita *chimica verde*, perché l'unico sottoprodotto della reazione è l'acqua e il chetone può essere riciclato. Inoltre, i reagenti non sono tossici, non contengono metalli e sono relativamente poco costosi.

La reazione è selettiva, con la formazione del solo eossido in maniera spesso quantitativa, in tempi di reazione molto brevi (2 minuti). È un notevole miglioramento rispetto ai processi industriali precedenti all'HPPO, caratterizzati da quantità di sottoprodotti elevate (dicloro-derivati, MTBE, stirene, ecc.).

In questo processo di eossidazione, la microfluidica rappresenta un passo avanti in termini di sicurezza, dato che i diossirani sono molecole potenzialmente esplosive. Infatti, ipotizzando che tutto il chetone o il perossido (a seconda di chi sia il reagente limitante) si ossidi a diossirano sia nella configurazione in continuo che in quella discontinua, nel reattore batch ad inizio reazione sono presenti $4.6\text{E-}3$ mol di diossirano mentre nel microreattore in flusso solo $7.05\text{E-}7$ mol, una quantità 10^4 volte inferiore. Inoltre, la produttività del processo continuo risulta maggiore di 7 volte rispetto al batch.

I bassi tempi di reazione hanno permesso di usare la piattaforma commerciale Chemtrix, preferita ai reattori tubolari in PTFE che non si sono dimostrati particolarmente performanti con i diossirani. In più, Chemtrix fornisce un servizio di scale-up diretto verso impianti pilota in flusso per reazioni sviluppate su microreattore.

2.3.1 Prospettive future

Il processo presentato non è utilizzabile per l'eossidazione di qualsiasi olefina e funziona bene per olefine non disattivate. Per trattare queste ultime, una soluzione valida potrebbe essere l'aumento del volume del reattore a fornire tempi di residenza maggiori senza sacrificare la portata.

Una variante interessante sono i catalizzatori immobilizzati in una fase solida. È già stato citato il trifluorometilchetone supportato su gel di silice e con questo sono già stati condotti i primi esperimenti, con un letto fisso catalitico.

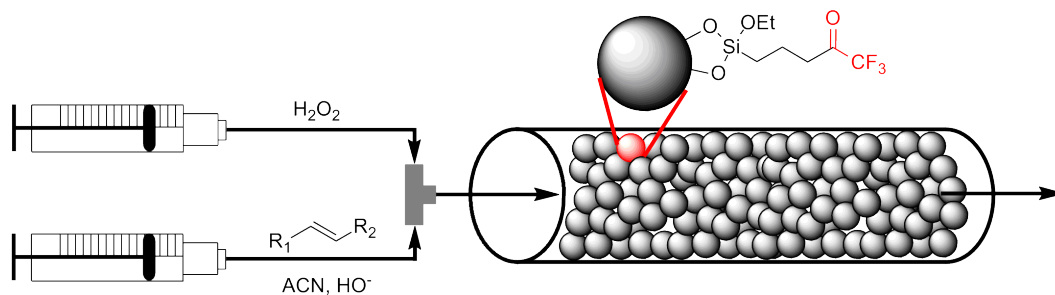


Figura 2.10: Reattore a letto fisso.

La ricerca su questo fronte si sta concentrando sullo studio di supporti che siano funzionalizzabili con il catalizzatore e che abbiano prestazioni tali da permettere un esperimento in flusso continuo, senza eccessive perdite di carico e decomposizione del gruppo funzionale attivo.

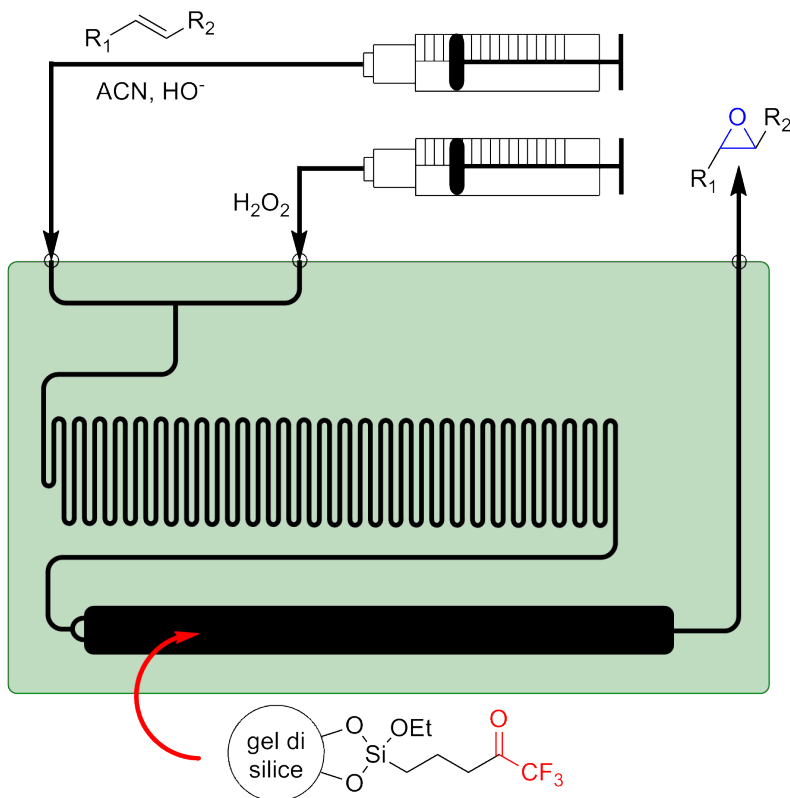


Figura 2.11: Microreattore con un letto fisso.

2.4 PARTE SPERIMENTALE

2.4.1 Solventi e reagenti

Tabella 2.11: Solventi e reagenti utilizzati.

Sostanza	Purezza (%)	Densità (g/mL)	MW (g/mol)	Stato fisico	CAS
NaH ₂ PO ₄ ·H ₂ O	-	-	137.99	solido	10049-21-5
Na ₂ HPO ₄ ·12H ₂ O	-	-	358.14	solido	10039-32-4
Na ₂ EDTA ^(o)	99	-	372.24	solido	6381-92-6
CH ₃ CN	HPLC	0.786	41.05	liquido	75-05-8
Acetone	RPE ^(p)	0.791	58.08	liquido	67-64-1
trans-1-fenil-1-propene	99	0.911	118.18	liquido	873-66-5
2 KHSO ₅ ·KHSO ₄ ·K ₂ SO ₄	-	-	614.76	solido	70693-62-8
Na ₂ S ₂ O ₅	-	-	190.11	solido	7681-57-4
CH ₂ Cl ₂	HPLC	1.325	84.93	liquido	75-09-2
Na ₂ SO ₄	-	-	142.04	solido	7757-82-6
1-ottene	98	0.715	112.21	liquido	111-66-0
dodecano	99	0.750	170.33	liquido	112-40-3
1,2-epossiottano	96	0.839	128.21	liquido	2984-50-1
cicloesene	99	0.811	82.14	liquido	110-83-8
1,2-epossicicloesano	98	0.970	98.14	liquido	286-20-4
NaOH	-	-	40.00	solido	1310-73-2
2,2,2-trifluoroacetofenone	99	1.240	174.12	liquido	434-45-7
H ₂ O ₂	35	1.130	34.01	liquido	7722-84-1
SDBS ^(q)	GT ^(r)	-	348.48	solido	25155-30-0
etile acetato	HPLC	0.902	88.11	liquido	141-78-6
cicloottene	95	0.846	110.20	liquido	931-88-4
1,2-epossicicloottano	99	0.958	126.20	solido	286-62-4
CTAB ^(s)	99	-	364.45	solido	57-09-0
toluene	RPE	0.865	92.14	liquido	108-88-3

(o) Formula rigorosa: C₁₀H₁₄N₂Na₂O₈·2H₂O.

(p) Reagents Pharmacopoeia European oppure anche denominato ACS Reagent.

(q) CH₃(CH₂)₁₁C₆H₄SO₃Na.

(r) Grado tecnico.

(s) CH₃(CH₂)₁₅N(Br)(CH₃)₃.

2.4.2 Strumentazione

2.4.2a GC/MS

L'analisi gascromatografica è stata eseguita con un gascromatografo Agilent (6850 Series GC System) interfacciato con un rivelatore a spettrometria di massa Agilent 5973 Network Mass Selective Detector. La fase mobile è costituita da elio mentre quella stazionaria (HP-5MS) è un film di 0.25 μm di difenilsilossano/dimetilsilossano (5:95). Il film è disposto sulle pareti di una colonna capillare di 30 m con diametro interno di 0.25 mm.

Parametri fissati per tutte le analisi: temperatura dell'iniettore 250°C, rapporto di splitting 50, portata in colonna 1 mL/min, portata allo splitter 20 mL/min. Per la generazione degli ioni nello spettrometro di massa è stata utilizzata un'accelerazione di 70 eV sugli elettroni. La rampa di temperatura è stata variata di volta in volta in base alla composizione e al solvente della miscela, in termini di volatilità e polarità.

I fattori di risposta sono calcolati iniettando la stessa miscela a titolo noto di analita (starting material e prodotto) e standard mediando i risultati su almeno tre misure. Alla sezione 2.4.3 si riportano i valori per ciascun epossido e olefina. Lo standard scelto è il dodecano perché non si sovrappone ai segnali dei vari analiti e non reagisce con i sistemi ossidanti utilizzati (nelle condizioni e nei tempi di reazione).

In appendice B è riportata una verifica del metodo di analisi.

2.4.2b $^1\text{H-NMR}$

Gli spettri $^1\text{H-NMR}$ sono stati registrati con uno spettrometro Bruker AC 200 operante a 200.13 MHz. I chemical shift sono riportati in ppm sulla scala δ . Le costanti di accoppiamento (J) sono espresse in Hz.

Nel descrivere le molteplicità dei picchi negli spettri $^1\text{H-NMR}$ è stata usata la seguente terminologia: (s) singoletto, (d) doppietto, (t) tripletto, (q) quartetto, (dd) doppietto di doppietti, (dt) doppietto di tripletti, (m) multipletto.

Come solvente è stato utilizzato CDCl_3 assumendo δ ^1H : 7.26 ppm.

2.4.2c Cromatografia TLC

La cromatografia su strato sottile è stata condotta su lastre di alluminio ricoperte di gel da silice 60 F₂₅₄, prodotte da Merck™.

Per evidenziare le macchie dei composti non fluorescenti alla lampada UV, è stata utilizzata una soluzione di permanganato di potassio in acetone oppure vapori di iodio.

2.4.2d *Reattore Labtrix*

Il reattore commerciale Labtrix è composto dalle seguenti parti:

- termostato: Thermoelectric Temperature Controller Laird Technologies;
- pompe a siringa: Chemtrix Fusion 100;
- reattore: Labtrix SOR 3223, canale a sezione rettangolare 300x120 μm , volume 10 μL ^[77];
- capillari: diametro interno 1/32" in PEEK;
- connettori standard HPLC in PEEK.

2.4.3 *Calcolo dei fattori di risposta*

Per non appesantire eccessivamente la trattazione, verrà mostrata in dettaglio solo la procedura per il calcolo del fattore di risposta (f_r) di 1,2-epossiottano e 1-ottene, con i relativi cromatogrammi e integrazione. Per gli altri si mostrerà solo la preparazione del campione ed i risultati; i cromatogrammi e le integrazioni sono disponibili in appendice A.1.

2.4.3a *1,2-epossiottano*

Una quantità nota del composto puro è stata miscelata a 1-ottene e dodecano in un matraccio da 5 mL, come riportato nella tabella 2.12, portando a volume con etile acetato.

Tabella 2.12: Standard di 1,2-epossiottano.

componente	mmoli	M (E-2)
1-ottene	0.187	3.74
1,2-epossiottano	0.188	3.76
dodecano	0.132	2.64

Sono stati registrati 4 gascromatogrammi (un esempio in figura 2.12) iniettando aliquote di 2 μL . I picchi sono stati assegnati a ciascun componente per confronto

con un campione puro e attraverso il rivelatore di massa. I risultati dell'integrazione dei segnali sono riportati in tabella 2.13.

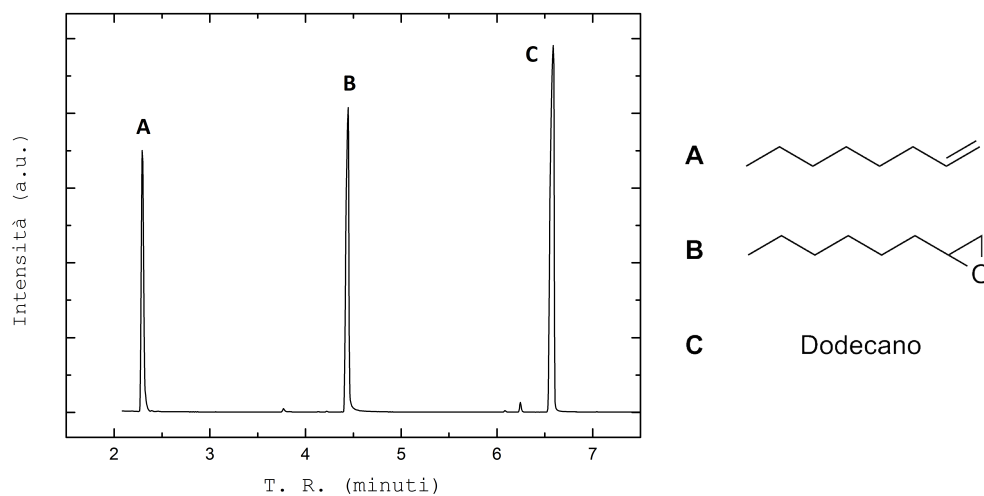


Figura 2.12: Programma di temperatura: 75°C (2 min) $\xrightarrow{15^\circ\text{C}/\text{min}}$ 170°C (1 min).

Tabella 2.13: Integrazione.

componente	T. R. (min)	Gascromatogrammi			
		# 1	# 2	# 3	# 4
1-ottene (A)	2.29	71640	101411	76483	65015
1,2-epossiottano (B)	4.44	88106	123373	108831	86051
dodecano (C)	6.58	137670	180976	166788	133601

Svolgendo i rapporti tra le aree, dodecano su 1-ottene e dodecano su 1,2-epossiottano, e mediando i risultati, si possono calcolare i fattori di risposta con l'equazione (2.7).

$$f_r = \frac{mol_a}{mol_{std}} \cdot \frac{A_{std}}{A_a} \quad (2.7)$$

dove i pedici *a* e *std* indicano analita (1-ottene o 1,2-epossiottano) e standard (dodecano), rispettivamente. I risultati sono riassunti in tabella 2.14, con l'incertezza δ calcolata con la deviazione standard dei valori.

Tabella 2.14: Fattori di risposta di 1,2-epossiottano.

rapporti	media	(δ)	f_r	media	(δ)
(A)/(C)	0.506	0.038	1-ottene	2.83	0.21
(B)/(C)	0.655	0.016	1,2-epossiottano	2.181	0.053

2.4.3b 1,2-epossicicloesano

Una quantità nota del composto puro è stata miscelata a cicloesene e dodecano in un matraccio da 5 mL, come riportato nella tabella 2.15, portando a volume con etile acetato.

Tabella 2.15: Standard di 1,2-epossicicloesano e cicloesene.

componente	mmoli	M (E-2)
cicloesene	0.198	3.96
1,2-epossicicloesano	0.196	3.92
dodecano	0.095	1.90

Le integrazioni dei cromatogrammi (un esempio in figura A.1), sono riportate in tabella A.1. I fattori di risposta sono riassunti in tabella 2.16, con l'incertezza δ calcolata con la deviazione standard dei valori.

Tabella 2.16: Fattori di risposta di 1,2-epossicicloesano e cicloesene.

f. di risposta (f_r)	media	(δ)
cicloesene	6.42	0.36
1,2-epossicicloesano	4.69	0.15

2.4.3c 1,2-epossi-1-fenilpropano

Il composto di riferimento è stato sintetizzato con la procedura descritta nella sezione 2.4.4d. Una quantità nota di prodotto è stata posta in un matraccio da 5 mL, insieme a trans-1-fenil-1-propene e dodecano, portando a volume con etile acetato (tabella 2.17).

Tabella 2.17: Standard di 1,2-epossi-1-fenilpropano.

componente	mmoli	M (E-2)
trans-1-fenil-1-propene	0.313	6.26
1,2-epossi-1-fenilpropano	0.327	6.54
dodecano	0.096	1.92

Le integrazioni dei cromatogrammi (un esempio in figura A.2) sono riportate in tabella A.2; i fattori di risposta sono riportati in tabella 2.18 e l'incertezza calcolata con la semi-dispersione dei valori.

Tabella 2.18: Fattori di risposta di 1,2-epossi-1-fenilpropano e trans-1-fenil-1-propene.

f_r	media	(δ)
trans-1-fenil-1-propene	3.501	0.025
1,2-epossi-1-fenilpropano	2.803	0.048

2.4.3d 1,2-epossicicloottano

Una quantità nota del composto puro è stata miscelata a cicloottene e dodecano in un matraccio da 5 mL, come riportato nella tabella 2.19, portando a volume con etile acetato.

Tabella 2.19: Standard di 1,2-epossicicloottano.

componente	mmoli	M (E-2)
cicloottene	0.200	4.00
1,2-epossicicloottano	0.229	4.58
dodecano	0.095	1.90

Le integrazioni dei cromatogrammi (un esempio in figura A.3), sono riportate in tabella A.3 ed i fattori di risposta sono riassunti in tabella 2.20, con l'incertezza δ calcolata con la deviazione standard dei valori.

Tabella 2.20: Fattori di risposta di 1,2-epossicicloottano e cicloottene.

f_r	media	(δ)
cicloottene	3.48	0.21
1,2-epossicicloottano	2.482	0.036

2.4.3e Riepilogo

Tabella 2.21: Riepilogo dei fattori di risposta.

componente	f_r	(δ)	componente	f_r	(δ)
1-ottene	2.83	0.21	trans-1-fenil-1-propene	3.501	0.025
1,2-epossioottano	2.181	0.053	1,2-epossi-1-fenilpropano	2.803	0.048
cicloesene	6.42	0.36	cicloottene	3.48	0.21
1,2-epossicicloesano	4.69	0.15	1,2-epossicicloottano	2.482	0.036

2.4.4 Sintesi batch

2.4.4a Lavaggio della vetreria

Per tutte le prove batch, il pallone di reazione è stato lavato con, nell'ordine: (i) acqua e sapone per eliminare i residui organici; (ii) acqua mQ per rimuovere tutti gli ioni; (iii) una soluzione acqua di Na_2EDTA 4 g/L per eliminare i metalli, che decomporrebbero il diossirano; infine (iv) con il solvente della reazione.

2.4.4b Preparazione del tampone fosfato

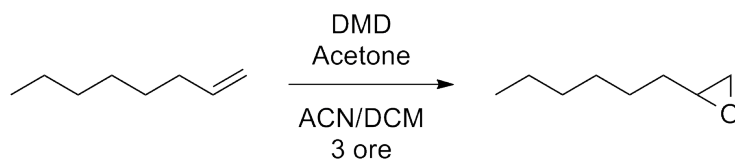
Sono state preparate due soluzioni madre A e B sciogliendo i sali $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ e $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$, nelle quantità riportate in tabella 2.22, in due matracci da 100 mL con acqua milliQ.

Tabella 2.22: Preparazione delle soluzioni madre.

	componente	mol/L	mL	mol	g
A	$\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$	1.0	100	0.1	13.8
B	$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$	1.0	100	0.1	35.8

A e B sono state miscelate in rapporto 39:61 e 16:84 e il pH dei due tamponi così ottenuti, monitorato al pH-metro, è stato portato a 7.0 e 7.5 con NaOH 0.5 M.

2.4.4c Sintesi di 1,2-epossioottano con DMD isolato



Schema 23: Sintesi di 1,2-epossioottano con DMD isolato in acetone.

2.890 mL di 1-ottene (18.05 mmol, 0.0401 M) e 4.248 mL di dodecano (18.70 mmol, 0.0416 M) sono stati diluiti a 450 mL con una miscela 3.5 a 1 di DCM/ACN.

1 mL della soluzione e 1 mL di DMD/acetone sono stati aggiunti sotto agitazione magnetica in un pallone da 10 mL raffreddato in un bagno a ghiaccio, per 3 ore. Al termine della reazione si prelevano 100 μL di crudo per l'analisi diretta al GC/MS.

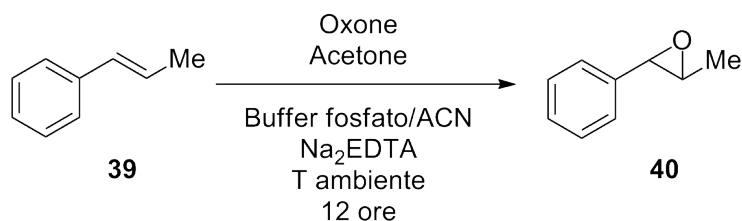
Dettaglio delle caratterizzazioni in appendice [A.2.2](#).

GC/MS: ((figura A.8(a)) Programma di T: 40°C (2 min) $\xrightarrow{10^\circ\text{C}/\text{min}}$ 170°C (1 min). Tempi di reazione (min): 1,2-epossiettano 8.02, dodecano 11.11.

RESA GC: è stato misurato il rapporto tra le aree di 1,2-epossiettano e dodecano di 0.398. Avendo in precedenza calcolato il fattore di risposta, 2.181 (0.053), è stata calcolata una resa del 90.0 %.

SPETTRO DI MASSA (GC/MS): (figura A.8(b), MW: 128.21 g/mol) m/z: 127 (100 %).

2.4.4d Sintesi di 1,2-epossi-1-fenilpropano per il calcolo del fattore di risposta



Schema 24: Preparazione di 1,2-epossi-1-fenilpropano per il calcolo dei fattori di risposta.

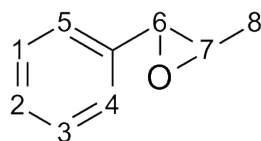
In un pallone da 100 mL, sono stati aggiunti sotto agitazione nell'ordine 30 mL di tampone fosfato (0.3 mol/L, pH 7), 8 mL di CH₃CN HPLC, 1.2 mL di acetone (16.34 mmol) e 200 μL di trans-1-fenil-1-propene (1.53 mmol). La reazione viene iniziata aggiungendo 1.4 di Oxone (4.56 mmol di KHSO₅).

Dopo 15 ore sono stati aggiunti 20 mL di bisolfito di sodio 0.1 M, per eliminare la benzaldeide come sale sodico. La miscela è stata trasferita in un imbuto separatore da 500 mL ed estratta con tre aliquote da 30 mL di CH₂Cl₂ HPLC. Le fasi organiche sono state riunite, anidricate con Na₂SO₄ e filtrate su carta. Il solvente viene allontanate *in vacuo*, molto lentamente per evitare la decomposizione del prodotto, e infine il prodotto lasciato a seccare in pompa meccanica per 5 ore.

Dettaglio delle caratterizzazioni in appendice A.2.1a.

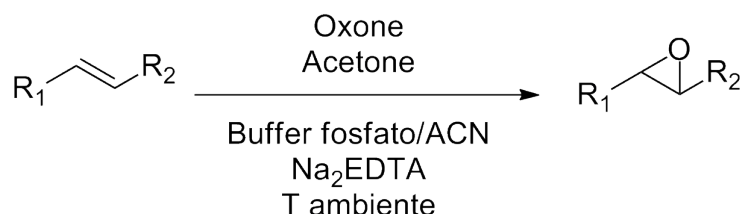
GC/MS: Programma di temperatura: 70°C (2 min) $\xrightarrow{15^\circ\text{C}/\text{min}}$ 170°C (1 min). Tempi di ritenzione (min): benzaldeide 4.28, 1,2-epossi-1-fenilpropano 6.09, diolo 12.55.

$^1\text{H-NMR}$: (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1.21 (d, H_8 , $^3J = 4.0$ Hz), 3.02 (m, H_7), 3.70 (d, H_7 , $^3J = 3.6$), 7.28 (m, 5H, Ar) [figura A.4].



SPETTRO DI MASSA (GC/MS): (MW: 134.18 g/mol) m/z (abbondanza relativa): 133 (77.2 %), 134 (100.0 %), 135 (0.1 %).

2.4.4e Epossidazione di olefine con DMD formato *in situ*



Schema 25: Schema generale di epossidazione con DMD formato *in situ* da acetone e Oxone.

In un pallone da 100 mL, sono stati aggiunti, sotto agitazione, nell'ordine 21 mL di tampone fosfato 0.5 M (pH 7.5), 5 mL di CH_3CN HPLC, 80 mg di Na_2EDTA (0.21 mmol), 750 μL di acetone RPE (10.21 mmol) e l'olefina (come riportato in tabella 2.23). La reazione viene iniziata aggiungendo 1.4 g di Oxone (4.56 mmol di KHSO_5).

Tabella 2.23: Quantità di olefina.

olefina	μL	mmol	t. reazione
trans-1-fenil-1-propene	136	1.04	12
1-ottene	163	1.02	15

Non è stato possibile monitorare la reazione via TLC perché il prodotto era piuttosto diluito e la miscela di reazione ricca di sali.

Dopo 12-15 ore, a seconda dell'olefina, sono stati aggiunti 10 mL di $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ in soluzione acquosa (4 g/L) per spegnere KHSO_5 e ridurre il DMD ancora presente. La miscela così neutralizzata viene trasferita in un imbuto separatore da 250 mL ed estratta con tre aliquote da 30 mL di DCM HPLC.

Le fasi organiche estratte sono state riunite, anidificate con Na_2SO_4 e filtrate su carta. Il solvente viene allontanato *in vacuo*, molto lentamente per evitare

la decomposizione del prodotto, e infine il prodotto lasciato a seccare in pompa meccanica per 5 ore.

1,2-EPOSSI-1-FENILPROPANO

Dettaglio delle caratterizzazioni in appendice [A.2.1b](#).

TLC DEL PRODOTTO: Rf 0.3 (esano:etile acetato 10:1). Non sono presenti altre macchie.

RESA: 122.7 mg di prodotto (88.0 %).

GC/MS: (figura [A.5\(a\)](#)) Programma di temperatura: 80°C (2 min) $\xrightarrow{10^\circ\text{C}/\text{min}}$ 170°C (1 min). Tempi di ritenzione (min): benzaldeide 3.83, trans-1-fenil-1-propene 4.69, 1,2-epossi-1-fenilpropano 6.04.

SPETTRO DI MASSA (GC/MS): (figura [A.5\(b\)](#), MW: 134.18 g/mol) m/z (abbondanza relativa): 133 (73.1 %), 134 (100.0 %), 135 (0.1 %).

1,2-EPOSSIOTTANO

Dettaglio delle caratterizzazioni in appendice [A.2.1c](#).

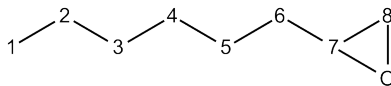
TLC DEL PRODOTTO: Rf 0.8 (esano:etile acetato 10:1). Non sono presenti altre macchie.

RESA: 120.5 mg di prodotto (92.3 %).

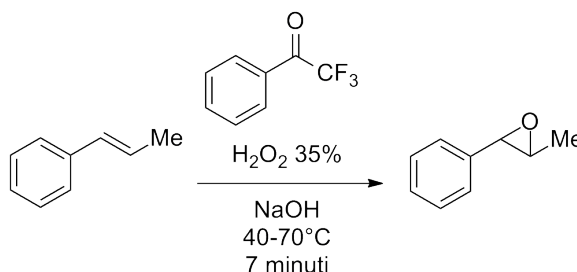
GC/MS: (figura [A.6\(a\)](#)) Programma di temperatura: 80°C (2 min) $\xrightarrow{10^\circ\text{C}/\text{min}}$ 170°C (1 min). Tempi di ritenzione (min): 1-ottene 3.58, 1,2-epossiottano 4.33.

SPETTRO DI MASSA (GC/MS): (figura [A.6\(b\)](#), MW: 128.21 g/mol) m/z: 128 (100 %).

¹H-NMR: (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 0.79 (t, H₁, ³J = 8 Hz), 1.19 (m, H₂+H₃+H₄+H₅), 1.39 (m, H₆), 2.325 (m, H₇, ³J = 2 Hz), 2.68 (m, H₈, ³J = 2 Hz) [figura [A.7](#)].



2.4.4f Sintesi di 1,2-epossi-1-fenilpropano con FTFD formato da H_2O_2 e TFAF



In un pallone da 100 mL, dotato di agitatore magnetico, mantello riscaldante e sonda per il controllo della temperatura, sono stati aggiunti, sotto agitazione, 26 mL di H_2O milliQ, 19 mL di CH_3CN HPLC e 180.3 mg di NaOH (2.71 mmol). In seguito, sono stati miscelati nell'ordine 260 μL di trans-1-fenil-1-propene (1.98 mmol), 500 μL di TFAF (3.53 mmol) e infine 5 mL di acqua ossigenata (58.15 mmol).

La reazione è stata condotta sotto agitazione vigorosa per 7 minuti. Dopo 1, 5, e 7 minuti sono stati prelevati 150 μL di soluzione in un piccolo vial. A questi è stata aggiunta una quantità nota di soluzione standard in dodecano, $9.098E-3$ M (tabella 2.24). Il sistema bifasico risultante è stato agitato vigorosamente prima del prelievo del campione per l'analisi GC.

Terminata la reazione, l'acqua ossigenata è stata spenta aggiungendo molto lentamente una soluzione acquosa di $Na_2S_2O_5$ (4 g/L).

Il prodotto è stato estratto e purificato seguendo la medesima procedura illustrata nella prova precedente (sezioni 2.4.4e).

Dettaglio delle caratterizzazioni in appendice A.2.3.

RESA ISOLATA: 227.8 mg di prodotto (85.6 %).

GC/MS: (figura A.9(a)) Programma di temperatura: $70^\circ C$ (2 min) $\xrightarrow{15^\circ C/min}$ $170^\circ C$ (1 min). Tempi di ritenzione (min): acqua 2.35, benzaldeide 4.27, 1,2-epossi-1-fenilpropano 6.09, dodecano 6.90.

SPETTRO DI MASSA (GC/MS): (figura A.9(b), MW: 134.18 g/mol) m/z (abbondanza relativa): 133 (75.9 %), 134 (100.0 %), 135 (0.1 %).

RESA GC: dall'analisi GC è stato misurato un rapporto tra le aree di 1,2-epossi-1-fenilpropano e dodecano pari a 4.182. Avendo in precedenza calcolato il fattore di risposta, 2.803 (0.048), è stata calcolata una resa del 91.0 %.

MONITORAGGIO NEL TEMPO DELLA REAZIONE: In tabella 2.24 si riassumono le prove effettuate a 70°C.

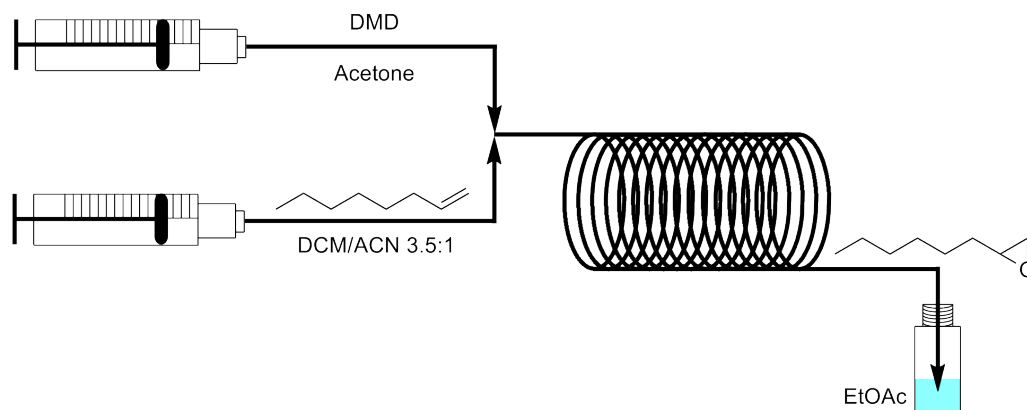
Tabella 2.24: Monitoraggio nel tempo della reazione.

tempo (min)	std μL	mmol calcolate	mmol teoriche	resa (%)
1	100	2.38E-3	5.86E-3	40.6
5	50	4.70E-3	5.86E-3	80.2
7	50	5.33E-3	5.86E-3	91.0

2.4.5 Sintesi in flusso continuo

2.4.5a Sintesi di 1,2-epossiettano con DMD isolato

2.890 mL di 1-ottene (18.05 mmol, 0.0401 M) e 4.248 mL di dodecano (18.70 mmol, 0.0416 M) sono stati diluiti a 450 mL con una miscela 3.5 a 1 di DCM/CH₃CN. La soluzione e il DMD sono state caricate in due siringhe Hamilton Gas-Tight da 1 mL.



Schema 26: Rappresentazione schematica del processo.

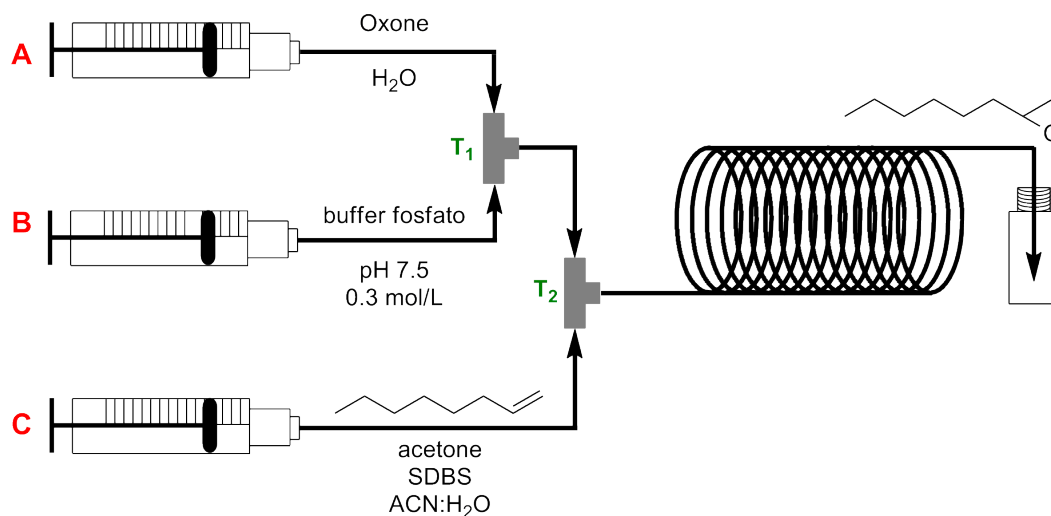
Per la reazione è stato utilizzato sia il reattore Labtrix SOR 3223 da 10 μ L che un tubo a sezione circolare in PTFE da 1.11 mL (diametro interno da 0.5 mm e lunghezza di 5670 mm), quest'ultimo rappresentato nello schema 26. Le pompe a siringa sono state impostate con il diametro interno della siringa e con la portata desiderata e infine avviate. Dopo aver scartato almeno 5-10 volumi di reattore, è stato effettuato il campionamento immergendo il capillare di uscita in un vial contenente etile acetato.

È opportuno immergere il vial in un bagno a ghiaccio e non effettuare lunghi tempi di campionamento per evitare che la reazione protragga nel contenitore di raccolta.

Per la prova con trans-1-fenil-1-propene, è stata preparata una soluzione con lo stesso titolo dell'1-ottene.

GC/MS: Programma di temperatura: 80°C (2 min) $\xrightarrow{10^{\circ}\text{C}/\text{min}}$ 170°C (1 min). È stato osservato solo il segnale dell'olefina (figura A.10(a) in appendice A.3.1, per θ 5 minuti e T 30°C).

2.4.5b Sintesi di 1,2-epossiottano con DMD formato da Oxone e acetone



Schema 27: Rappresentazione schematica del processo.

La soluzione contenuta in siringa A (schema 27) è stata preparata in un matraccio da 100 mL pesando 14 g di Oxone (0.456 M) e portando a volume con acqua milliQ. La siringa B, invece, contiene il tampone fosfato a pH 7.5 e concentrazione 0.3 M. Infine, la soluzione C è stata preparata in un matraccio da 50 mL aggiungendo 20 mL di CH₃CN HPLC, 400 μ L di 1-ottene (2.50 mmol, 0.05 M), 5 mL di acetone (68.10 mmol, 1.362 M) e 2.5 g di SDBS (7.17 mmol, 0.143 M); infine, con H₂O mQ è stato raggiunto il volume di 50 mL. Questa soluzione è stata immersa in un bagno ad ultrasuoni per 10 minuti fino a omogeneizzazione.

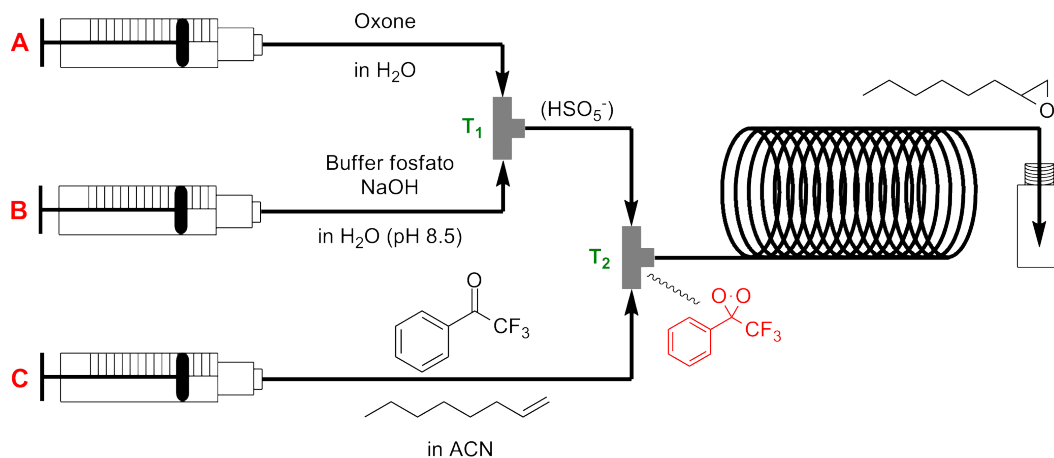
In queste condizioni, poiché la portata volumetrica di C è doppia rispetto a quella per A e B, alla giunzione T₂, per ogni mmole di olefina sono presenti 27.3 mmoli di acetone e 4.6 mmoli di KHSO₅.

Le soluzioni A, B e C sono state caricate in siringhe da 20 mL in plastica (HSW). Tutti i canali sono stati realizzati con tubo a sezione circolare in PTFE (diametro interno di 0.5 mm) e connessi con fitting finger-tight in PEEK da 1/16"; anche le giunzioni hanno le medesime caratteristiche dei connettori.

L'effluente dal reattore è stato raccolto in un vial. Un volume noto di soluzione raccolta è stato estratto con 1 mL di esano e successivamente analizzato al GC/MS.

GC/MS: Programma di temperatura: 80°C (2 min) $\xrightarrow{10^\circ\text{C}/\text{min}}$ 170°C (1 min). Si osservano i segnali dell'olefina, del solvente e altre componenti a tempi di ritenzione minori di 2 minuti (figura A.10(b) in appendice A.3.1, per θ 15 minuti e T 60°C).

2.4.5c Sintesi di 1,2-epossiottano con TFAF formato da Oxone e TFAF



La soluzione contenuta in siringa A è stata preparata in un matraccio da 100 mL pesando 14 g di Oxone (0.456 M) e portando a volume con acqua milliQ. La siringa B, invece, contiene una soluzione preparata aggiungendo 8 mL di NaOH 1 M al tampone fosfato a pH 7.5 e concentrazione 0.1 M, in modo da ottenere un pH pari a 8.5. Infine, la soluzione C è stata preparata miscelando 628 μL di 1-ottene (3.92 mmol, 0.154 M), 500 μL di 2,2,2-trifluoroacetofenone (3.53 mmol, 0.138 M) e portando a volume di 25.5 mL con CH_3CN HPLC. La portata di olefina \dot{V}_C è doppia rispetto a \dot{V}_A e \dot{V}_B , e in tali condizioni, alla giunzione T_2 , i rapporti molari $\text{KHSO}_5/\text{olefina}$ e $\text{TFAF}/\text{olefina}$ risultano 1.5 e 0.9, rispettivamente.

Le soluzioni A, B e C sono state caricate in siringhe Hamilton Gas-Tight da 10 mL. Tutti i canali a monte del reattore sono realizzati con un tubo a sezione circolare in PTFE (diametro interno di 0.5 mm) e connessi con fitting finger-tight in PEEK da 1/16"; anche le giunzioni hanno le medesime caratteristiche dei connettori. Il reattore, invece, a sezione circolare e in PTFE, ha un diametro interno di 1.5 mm, una lunghezza di 4362 mm e un volume interno di 7.72 mL.

L'effluente dal reattore è stato raccolto in un vial. Un volume noto di soluzione raccolta è stato estratto con 1 mL di esano e successivamente analizzato al GC/MS. Le rese GC sono state stimate attraverso l'area di 1-ottene e 1,2-epossiottano, noti i fattori di risposta per i due segnali.

Dettaglio delle caratterizzazioni alla sezione [A.3.2](#).

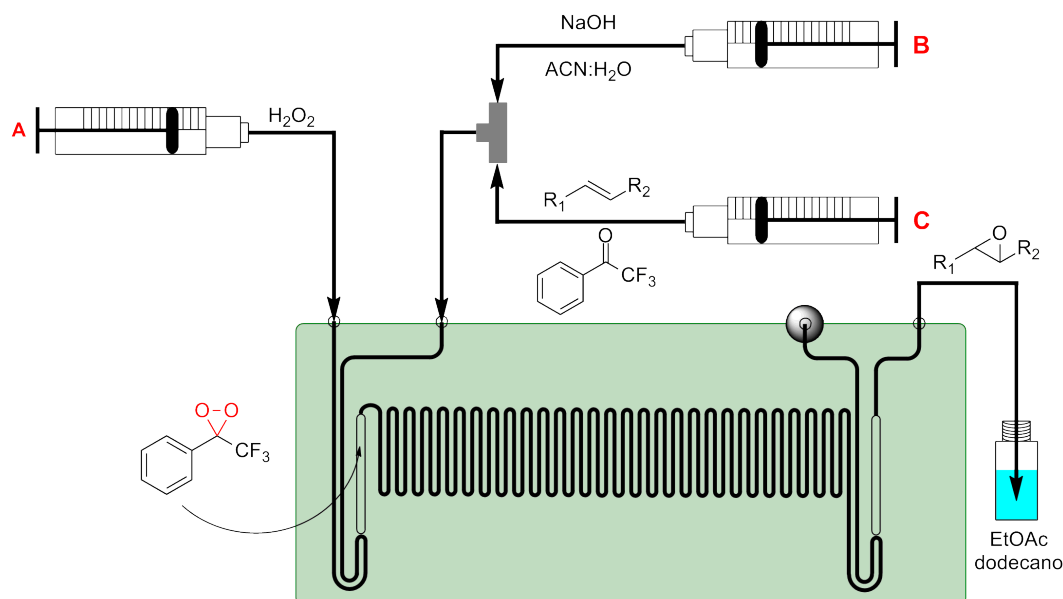
GC/MS: Programma di temperatura: 75°C (2 min) $\xrightarrow{10^\circ\text{C}/\text{min}}$ 170°C (1 min).
 Tempi di ritenzione (min): 1-ottene 2.30, TFAF 3.19, 1,2-epossiottano 4.43.

SPETTRO DI MASSA (GC/MS): (figura A.11(d), MW: 128.12 g/mol) m/z (abbondanza relativa): 127 (100.0 %), 128 (41.4 %).

Tabella 2.25: Riepilogo dei risultati per 1,2-epossiettano.

T (°C)	θ (min)	Resa (%)
25	10	3.8
45	10	15.6
65	10	29.2
75	16	38.9
75	40	46.6

2.4.5d Epossidazione di olefine con FTFD formato da H_2O_2 e TFAF



Schema 28: Rappresentazione schematica del processo.

Si riporta una procedura generale per tutti i processi di epossidazione in flusso, facendo riferimento alle tabelle 2.26 e 2.27 dove sono riportate le quantità di olefina, 2,2,2-trifluoroacetofenone e H_2O_2 .

La soluzione contenuta in siringa A (schema 28) è stata preparata in un matraccio da 10 mL diluendo l' H_2O_2 al 35 % con acqua milliQ. In siringa B, invece, è contenuta una soluzione preparata in un matraccio da 25 mL dove sono stati pesati 216 mg di NaOH (5.4 mmol, 0.216 M) e aggiunti 12.5 mL di H_2O milliQ; è stato portato a volume con CH_3CN HPLC, degassando la soluzione in un bagno ad ultrasuoni.

Infine, la soluzione C è stata preparata miscelando l'olefina e TFAF e portando a volume di 25 mL con CH₃CN HPLC.

È stato utilizzato il reattore Labtrix SOR 3223 da 10 μ L e i capillari in PEEK da 1/32" per i condotti esterni. Le soluzioni B e C sono state caricate in siringhe Hamilton Gas-Tight da 500 μ L, mentre la A in una da 1 mL.

Tabella 2.26: Quantità di olefina nella soluzione C.

olefina	μ L	mmol	mol/L
cicloottene	521	3.80	0.152
cicloesene	405	4.00	0.160
trans-1-fenil-1-propene	519	3.96	0.158
1-ottene	628	3.92	0.157

Tabella 2.27: Quantità di H₂O₂ e TFAF nella soluzione A e C, rispettivamente.

olefina	TFAF			H ₂ O ₂		
	μ L	mmol	mol/L	μ L	mmol	mol/L
cicloottene	500	3.53	0.141	342	3.98	0.398
cicloesene	500	3.56	0.142	342	3.98	0.398
trans-1-fenil-1-propene	1000	7.05	0.282	2000	23.26	2.326
1-ottene	1000	7.05	0.282	2000	23.26	2.326

Per la reazione in flusso sono stati generalmente scartati 3-5 volumi di reattore e l'effluente raccolto, misurando accuratamente il tempo Ω , in un vial. Questo contiene un volume noto di soluzione standard di dodecano in etile acetato (9.098E-3 mol/L) ed è immerso in un bagno a ghiaccio. La soluzione raccolta è stata analizzata via GC/MS, iniettando direttamente la fase organica in colonna.

1,2-EPOSSICICLOOTTANO

GC/MS: Programma di temperatura: 70°C (2 min) $\xrightarrow{15^\circ\text{C}/\text{min}}$ 170°C (1 min). I risultati riportati in fase di discussione si trovano in appendice [A.3.3a](#), [A.3.3b](#) (influenza della temperatura e del tempo di residenza), [A.3.3c](#) (effetto del flusso molare di TFAF), [A.3.3d](#) (epossidazione in assenza di TFAF) e [A.3.3e](#) (effetto del flusso molare di H₂O₂).

Tempi di residenza (min): TFAF 3.42, cicloottene 3.57, impurezza 3.80, 1,2-epossicicloottani 5.99, dodecano 6.91.

SPETTRO DI MASSA (GC/MS): (MW: 126.20 g/mol) m/z (abbondanza relativa): 124 (14.4 %), 125 (81.0 %), 126 (100.0 %), 127 (9.6 %).

Per le prove con 0.465 eq di TFAF, la soluzione C è stata preparata in un matraccio da 25 mL, dove sono stati aggiunti 521 μL di cicloottene (3.80 mmol, 0.152 M) e 250 μL di TFAF (1.76 mmol, 0.071 M), portando a volume con CH_3CN HPLC.

Inoltre, per verificare l'influenza del flusso molare di H_2O_2 sulla resa, a seconda degli equivalenti di acqua ossigenata utilizzati, la soluzione A è stata preparata, in un matraccio da 10 mL, prelevando i seguenti mL di H_2O_2 al 35 %: 0.342 (0.398 M, 5.2 eq), 1.0 (1.163 M, 15.3 eq) oppure 2.0 (2.326 M, 30.6 eq).

1,2-EPOSSICICLOESANO

GC/MS: Programma di temperatura: 50°C (2 min) $\xrightarrow{15^\circ\text{C}/\text{min}}$ 170°C (1 min). I risultati discussi si trovano in appendice [A.3.3f](#). Inoltre, nella medesima sezione, si riporta il cromatogramma di una prova condotta senza l'utilizzo di TFAF.

Tempi di residenza (min): cicloesene 2.28, 1,2-epossicicloesano 4.24, TFAF 4.68, dodecano 8.30.

SPETTRO DI MASSA (GC/MS): (MW: 98.14 g/mol) m/z (abbondanza relativa): 94 (0.7 %), 95 (1.9 %), 96 (3.4 %), 97 (100.0 %), 98 (32.8 %), 99 (1.8 %).

1,2-EPOSSI-1-FENILPROPANO

GC/MS: Programma di temperatura: 70°C (2 min) $\xrightarrow{15^\circ\text{C}/\text{min}}$ 170°C (1 min). I risultati discussi si trovano in appendice [A.3.3g](#). Inoltre, nella medesima sezione, si riporta il cromatogramma di una prova condotta senza l'utilizzo del catalizzatore.

Tempi di ritenzione (min): TFAF 3.43, benzaldeide 4.29, trans-1-fenil-1-propene 5.04, 1,2-epossi-1-fenilpropano 6.09, dodecano 6.92.

SPETTRO DI MASSA (GC/MS): (MW: 134.18 g/mol) m/z (abbondanza relativa): 131 (0.8 %), 132 (4.3 %), 133 (76.7 %), 134 (100.0 %), 135 (9.2 %), 136 (0.5 %).

1,2-EPOSSIOTTANO

GC/MS: Programma di T: 70°C (2 min) $\xrightarrow{15^\circ\text{C}/\text{min}}$ 170°C (1 min). I risultati discussi si trovano in appendice [A.3.3h](#). Inoltre, nella medesima sezione, si riporta il cromatogramma di una prova condotta senza l'utilizzo del TFAF.

Tempi di ritenzione (min): 1-ottene 2.45, TFAF 3.43, 1,2-epossiottano 4.76, dodecano 6.92.

SPETTRO DI MASSA (GC/MS): (MW: 128.12 g/mol) m/z: 127 (100 %).

3

FABBRICAZIONE E APPLICAZIONI DI REATTORI MICROFLUIDICI IN SISTEMI MULTIFASE

3.1 MICROREATTORI COMMERCIALI

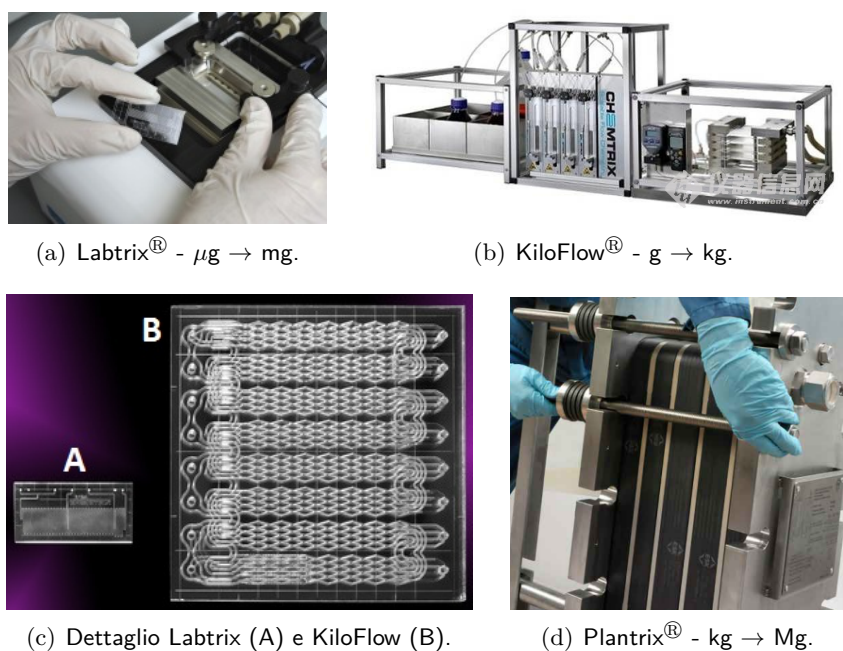
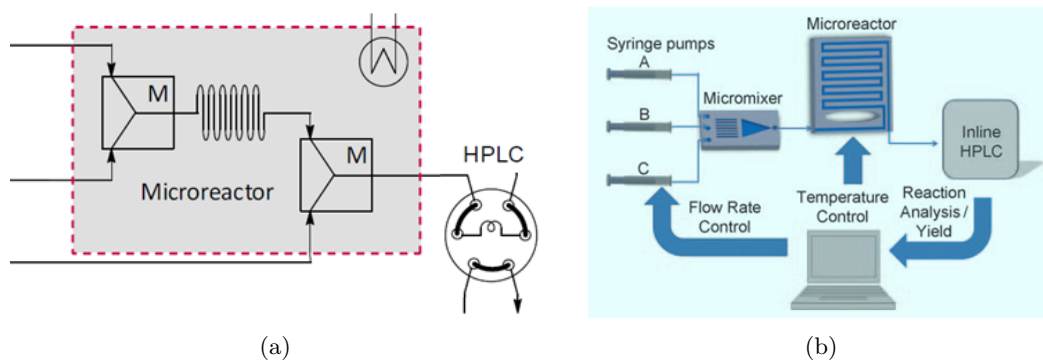
I microreattori possono essere differenziati in due macro famiglie: i reattori commerciali e quelli fabbricati su misura con tecniche come la litografia soft e la stampa 3D.

I microreattori commerciali sono particolarmente indicati per la sintesi chimica perché sono progettati e costruiti per resistere ai solventi, alla temperatura e alla pressione. Essi sono disponibili in diverse dimensioni a seconda dell'applicazione (reattore da laboratorio, impianto pilota o linea produttiva, figura 3.1) e in diversi materiali, quali vetro, materiali ceramici, acciai e altre leghe metalliche, a seconda delle condizioni operative a cui sono destinati. Tra i maggiori distributori di questa tecnologia si trovano Chemtrix, Applikon Biotechnology, Corning, AM Technology, Syrris e ThalesNano.

I microreattori commerciali hanno diversi vantaggi. Uno di questi è la facilità con la quale i microreattori possono essere interfacciati direttamente ad una strumentazione analitica (figura 3.2(a)); in tal modo il processo può essere controllato in tempo reale e i parametri, quali temperatura e portata, modificati automaticamente attraverso appositi software (figura 3.2(b)).

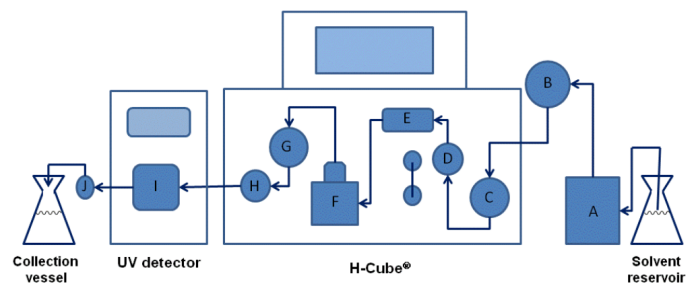
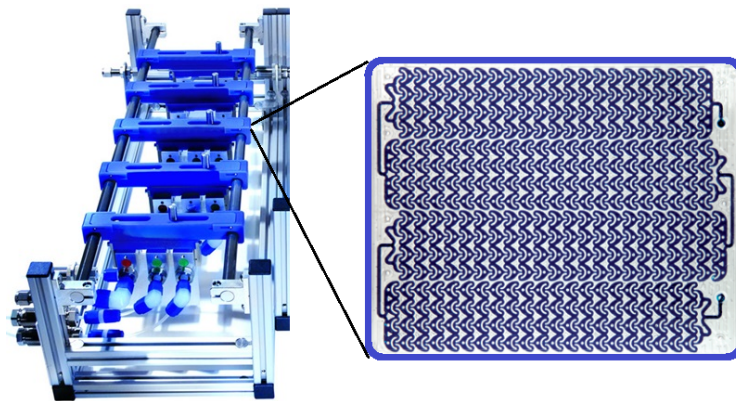
Per determinate applicazioni di routine è possibile acquistare sistemi chiusi *plug and play*. Un esempio è l'H-Cube[®] per le idrogenazioni in flusso con idrogeno molecolare generato in situ da un elettrolizzatore (figura 3.3).

Un'interessante caratteristica dei microreattori commerciali è la disponibilità di canali di geometria e forma diverse già ottimizzate a seconda del flusso e del mescolamento che si vuole realizzare. Un esempio è il reattore Corning avente i canali a lobi (figura 3.4) oppure il microreattore Labtrix SOR 3223, utilizzato nell'epossidazione

Figura 3.1: Dispositivi Chemtrix^[78].Figura 3.2: (a) Rappresentazione schematica di un microreattore termostato e collegato *in line* ad una strumentazione analitica. (b) Controllo automatizzato del processo.

di olefine (figura 2.4), il quale prevede una zona di pre-riscaldamento e di miscelazione dei reagenti con un tratto di canale tortuoso.

I microreattori commerciali non sono privi di svantaggi. Il principale è il costo relativamente elevato che si deve sostenere per acquistare un reattore e gli elementi a esso correlati, come il sistema di pompaggio e il controllo di temperatura. Questo limita l'interesse verso i microreattori commerciali e per alcune applicazioni si preferiscono i più economici canali microfluidici realizzati con tecniche di prototipizzazione veloce. Fra i materiali più utilizzati in tal senso si trovano il polidimetilsilossano (PDMS) e le resine tioleniche.

(a) H-Cube^[79](b) Dettaglio^[80]: A pompa, B Rheodyne, C sensore di pressione in ingresso, D camera di mescolamento gas-liquido, E rilevatore di bolle, F cartuccia di reazione con catalizzatore, G sensore di pressione in uscita, H regolatore di pressione, I cella UV in flusso, J regolatore di pressione da 10 bar.Figura 3.3: H-Cube[®].Figura 3.4: Corning Low Flow^[81].

3.2 FABBRICAZIONE CON STAMPA 3D

Accanto alle tecniche di fabbricazione appena citate, negli ultimi anni sono in forte espansione le tecnologie di stampa 3D. Uno degli obiettivi di questa tesi è la valutazione di queste tecniche nella fabbricazione di dispositivi microfluidici per la gestione di sistemi multifase.

3.2.1 Introduzione

Con il termine stampa 3D (o fabbricazione additiva, AM) si indicano tutti quei processi di fabbricazione di oggetti tridimensionali, partendo da un modello 3D o qualsiasi altra sorgente di dati elettronica, attraverso un sistema automatizzato e controllato da un computer.

Le prime strumentazioni di questo tipo furono sviluppate a partire dagli anni 80. Nel 1984 Chuck Hull inventò la stereolitografia (SLA, figura 3.5)^[82], un processo che

utilizza un laser UV per polimerizzare un fotopolimero liquido.

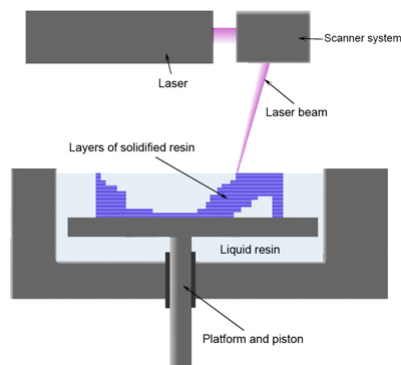


Figura 3.5: SLA.

Durante la fotopolimerizzazione, il polimero liquido viene caricato su un vassoio ed esposto ad un fascio di radiazione UV focalizzato sul punto da polimerizzare. Successivamente il vassoio si sposta e il fascio UV si posiziona in un altro punto da indurire. A stampa conclusa, il polimero liquido non reticolato viene drenato, lasciando il pezzo solido finito. Esistono diversi modelli di stampante legati a questa tecnica e si differenziano a seconda della modalità di deposizione del polimero (spray o a getto) e di illuminazione (laser o LED). La deposizione del polimero influenza notevolmente la risoluzione verticale (z) del pezzo finito, che si aggira su $30\text{-}40\ \mu\text{m}$; l'illuminazione invece, in termini di focalizzazione, impatta sulla qualità del pezzo finale perché può generare imperfezioni se la risoluzione spaziale (xy) è bassa. Per geometrie particolari è possibile utilizzare dei materiali di supporto come gel o cere.

Sempre negli anni 80, è stata sviluppata la stampa mediante sinterizzazione di metalli, in due varianti: la sinterizzazione laser selettiva (SLS, figura 3.6) e la sinterizzazione laser diretta di un metallo (DMLS).

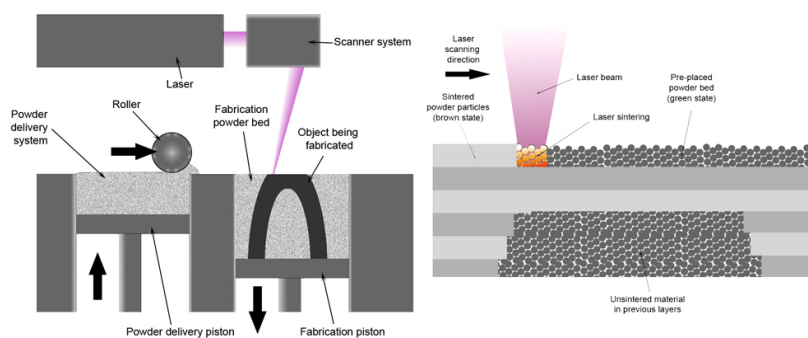


Figura 3.6: SLS.

La tecnica SLS utilizza un laser, puntato nello spazio secondo il modello 3D, per sinterizzare una polvere (spesso un metallo, ma anche vetro, o materiali plastici e ceramici) e generare una struttura solida. Concettualmente è molto simile alla DMLS, ma in quest'ultima l'indurimento della polvere avviene per fusione e non per sinterizzazione. Le due tecniche sono particolarmente utili nel campo dell'ingegneria meccanica visti i materiali utilizzati, ma soffrono di una bassissima risoluzione, sia laterale che verticale ($> 100 \mu\text{m}$).

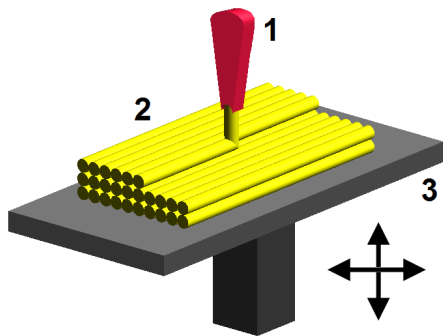


Figura 3.7: FDM: *fused deposition model*

Nel 1990 Stratasys, ora leader mondiale di questo settore, introdusse la stampa per deposizione fusa (FDM, figura 3.7). Il principio di funzionamento è molto semplice ed era ben noto ancor prima dell'introduzione del concetto di stampa 3D. Infatti, la stampa procede per estrusione di un letto di materiale fuso (solitamente polimerico, ma non mancano gli esempi con materiali metallici) (2 in figura 3.7), attraverso un piccolo orifizio (1 in figura 3.7) che si può muovere sia verticalmente che orizzontalmente. Il materiale indurisce immediatamente a formare uno strato solido. La stampa procede per strati successivi fino alla completa replica del prototipo disegnato. Si possono utilizzare diversi polimeri, come resine acrilonitrile-butadiene-stirene (ABS), acidi polilattici (PLA) e polietilene ad elevata densità (HDPE).

Dal 1995 è stata introdotta una variante della SLA, ovvero la stampa per fotolitografia *layer by layer* o *PolyJet Object* (figura 3.8). Analogamente alla SLA, uno strato sottile di polimero viene depositato su un supporto mobile e polimerizzato con un laser UV. Una volta indurito il primo strato, il processo continua verticalmente per strati fino al completamento del pezzo, ponendo una cera di supporto nei punti dove non è prevista la deposizione del materiale, come nel caso di oggetti cavi. Al termine della stampa, la cera dev'essere eliminata.

I fotopolimeri che si utilizzano con questa tecnica appartengono per lo più alla classe dei poliacrilati e delle resine epossidiche, ma non è sempre facile ottenere informazioni sulla composizione dei materiali stampati perché è un campo in forte espansione e la ricerca di materiali con prestazioni sempre migliori è accompagnata da una fortissima concorrenza.

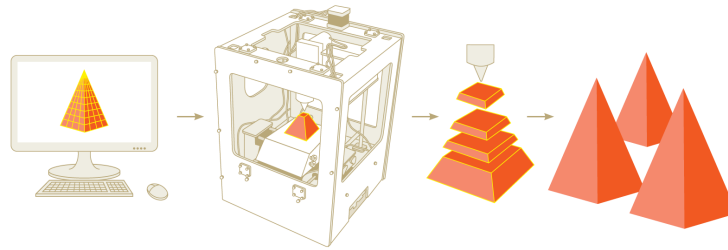


Figura 3.8: Fotolitografia strato per strato.

Una caratteristica che distingue la deposizione *layer by layer* dalle altre descritte in precedenza, è l’altissima risoluzione verticale che si può ottenere. Essa è controllata dallo spruzzo e della viscosità del polimero e nelle odierne stampanti possono facilmente raggiungere i $16\ \mu\text{m}$.

Il mercato attorno alle stampanti 3D è in rapida espansione e si stima che valga globalmente circa 2.2 miliardi di dollari. Infatti, le applicazioni sono molte e comprendono l’architettura (riproduzioni in scala di edifici e infrastrutture), il design industriale e l’automotive (modelli di oggetti meccanici come bielle, ingranaggi, pistoni, ecc.), l’ingegneria medica e dentale (studio di protesi o parti ossee), la bigiotteria e gli accessori di moda (occhiali, anelli, collane). È impossibile citare tutti gli ambiti in cui la stampa 3D è protagonista perché è diventata ormai una tecnologia a basso costo, tant’è che non sia così raro trovare in vendita le stampanti nei grandi centri commerciali a costi anche contenuti. In più, esistono svariati centri di stampa e aziende specializzate che realizzano *on demand* oggetti in 3D.

Il controllo sulle dimensioni dell’oggetto finale e la rapidità con la quale può essere realizzato, sono caratteristiche molto desiderabili nella prototipizzazione di microreattori. In letteratura sono presenti alcuni esempi in questo senso, per lo più basati su tecniche FDM e SLS. Esse hanno il vantaggio di realizzare il dispositivo in una gamma di materiali (polipropilene, polistirene, vetro e metalli vari) chimicamente compatibili con i comuni solventi di laboratorio. Tuttavia, le stampe FDM e SLS presentano, come già detto, alcuni svantaggi. Innanzitutto, la risoluzione verticale è molto bassa ($> 200\ \mu\text{m}$) e difficilmente possono essere realizzati canali dal diametro inferiore al millimetro e privi di imperfezioni. Inoltre, maggiore è la lunghezza e la complessità del condotto e più è probabile che si verifichino ostruzioni durante la deposizione o la sinterizzazione/fusione. Perciò la stampa 3D per estrusione e sinterizzazione trova maggiore applicazione nei reattori cosiddetti “mesofluidici”^[83–85].

3.2.2 Fasi del progetto

La fabbricazione 3D di un microreattore è composta da tre fasi.

Il primo passo è la modellazione 3D dell'oggetto. Il disegno viene creato al computer servendosi di software come AutoCAD e Rhinoceros.

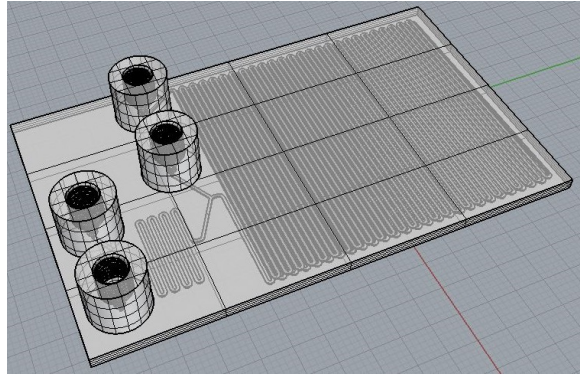
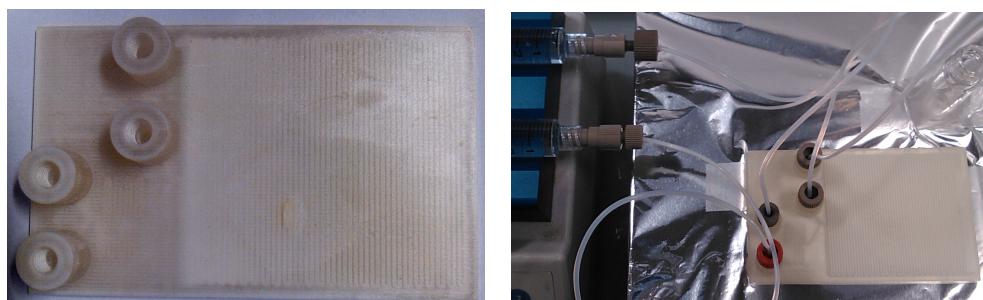


Figura 3.9: Modello del prototipo #3, descritto a pag. 72.

Prima di stampare l'oggetto, il disegno dev'essere convertito in formato *.stl* e successivamente in formato *G-code*, le istruzioni che la stampante segue e impartisce ad ogni componente. Si può quindi procedere con la stampa, che può richiedere da pochi minuti fino a diversi giorni, a seconda della dimensione e complessità dell'oggetto. Più precisamente, per gli esempi che saranno mostrati in seguito, stampati con la tecnica della fotolitografia *layer by layer*^(a) di una resina epossidica, sono richieste per ognuno non più di 4 ore. Può risultare opportuno prevedere la stampa di più modelli sullo stesso piatto, eliminando i tempi di attesa che passano tra due stampe successive e necessarie per ripristinare la stampante.



(a) Dettaglio del reattore.

(b) Collaudo del reattore.

Figura 3.10: Prototipo #3 stampato.

Al termine della stampa, il pezzo è pronto all'uso. Tuttavia, i microreattori sono composti da una serie di canali, più o meno lunghi, e da dettagli come i connettori,

(a) Presso un centro di stampa in Padova.

che sono riempiti da una cera di supporto. Essa dev'essere rimossa con trattamenti termici, ad ultrasuoni o ricorrendo a solventi opportuni, per svuotare completamente i canali microfluidici.

L'ultima fase è costituita dal collaudo del reattore, per verificare la tenuta e l'agibilità dei canali.

3.2.3 Dispositivi realizzati

Prima di mostrare i microreattori progettati e stampati, è opportuno approfondire alcuni dettagli importanti affrontati in fase di progetto. Il primo riguarda la modellazione del connettore. Esso è costruito per alloggiare fitting "fingertight" standard per HPLC (diametro interno 1/16" e filettatura 10-32 secondo gli standard UNF) e deve garantire la tenuta del fluido alimentato.

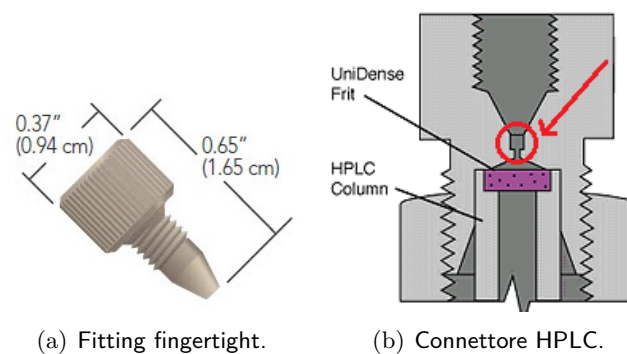


Figura 3.11: Dettaglio dei fitting (a) e una rappresentazione schematica del connettore per una colonna HPLC (b), con il dettaglio dell'alloggiamento del tubo in PTFE (cerchio rosso).

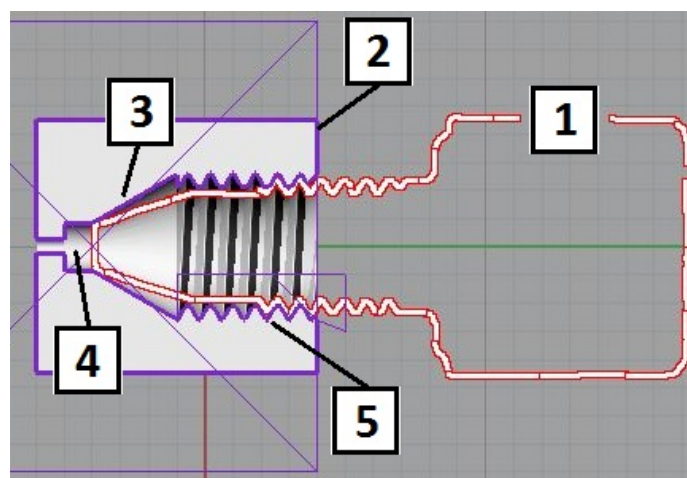


Figura 3.12: Dettaglio del connettore progettato.

1: misura ottica del fitting; 2: ingombro del connettore; 3: conicità del connettore; 4: alloggiamento del tubo in teflon (diametro esterno di 1.6 mm e interno di 0.5 mm); 5: filettatura.

Per realizzare la femmina del giunto conico, il fitting è stato misurato otticamente e la sua forma ricostruita con un software di disegno, con l'aiuto del Dr. Giampaolo Savio.

Una volta garantita la tenuta del fluido alimentato, è possibile definire il diametro totale del connettore e la geometria del tratto che collega il connettore ai canali del reattore, problema rilevante in casi di variazioni geometriche tra le due parti. Il diametro totale del connettore deve garantire solidità e resistenza meccanica alle sollecitazioni di fissaggio e rimozione del fitting: per bilanciare i costi e l'ingombro del connettore, si è scelto un diametro totale di 11 mm.

Se i condotti del reattore sono a sezione circolare, il raccordo tra essi e il connettore è molto agevole e necessita solamente di un tratto curvo (figura 3.13(a)). Nel caso di sezioni quadrate o rettangolari con larghezza identica al diametro interno del tubo in PTFE (0.5 mm), il raccordo si realizza prolungando il cilindro di entrata fino alla parete superiore del condotto (figura 3.13(b)). Si incontra maggiore difficoltà quando il canale microfluidico, a sezione squadrata, ha larghezza diversa rispetto al diametro del tubo in PTFE e si può operare una variazione di geometria graduale tra le due parti (figura 3.13(c)).

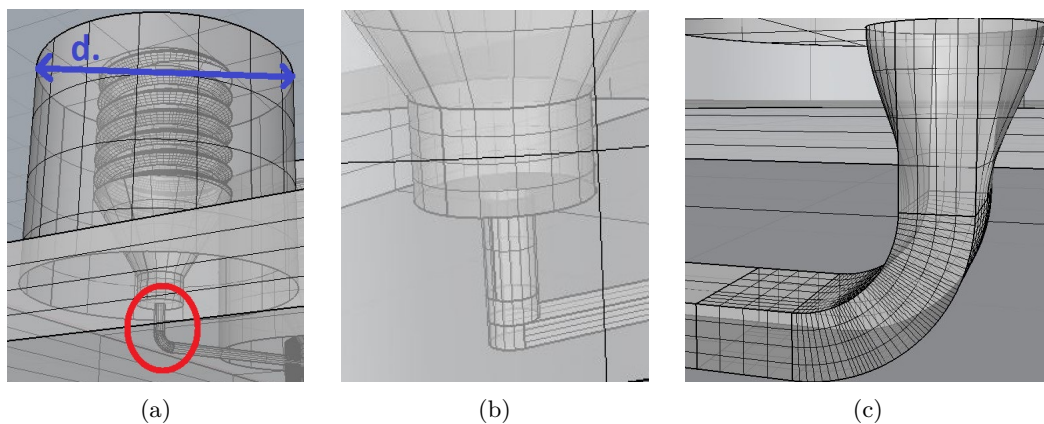


Figura 3.13: Raccordi studiati e progettati.

I prossimi paragrafi descrivono la geometria dei network di canali testati.

PROTOTIPO #1 Il primo microreattore realizzato è un semplice canale, con due connettori, a sezione circolare e disposto a spirale (figura 3.14).

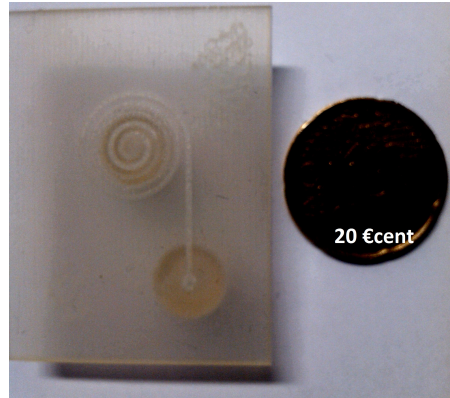


Figura 3.14: Canale a spirale (# 1).

PROTOTIPO #2 Questo microreattore prevede tre connettori, due per i canali d'entrata ed uno per l'uscita. Il tempo di residenza è un breve tratto di canale a sezione quadrata. Rispetto all'esempio precedente, qui è possibile condurre semplici e veloci reazioni del tipo $A + B \longrightarrow \text{prodotti}$ (figura 3.15).

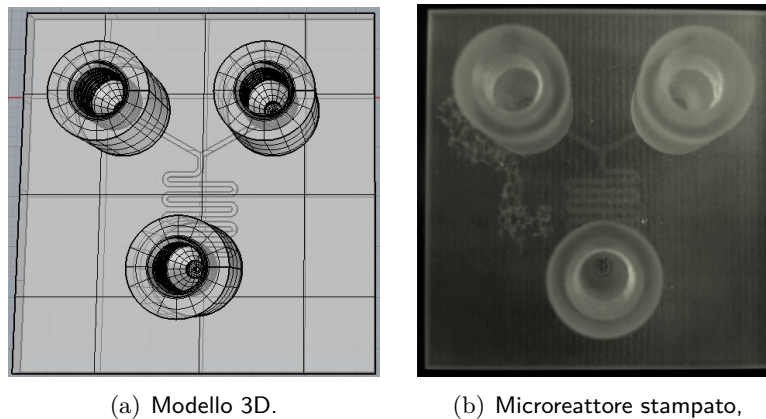


Figura 3.15: Microreattore con geometria di mescolamento ad Y (#2).

PROTOTIPO #3 È un'evoluzione del prototipo #2 e come si vede in figura 3.16 prevede quattro connettori, tre d'ingresso e uno d'uscita, e due tempi di residenza, uno breve lungo 20 cm (RT1) e uno di 4.8 metri (RT2) disposto su due livelli per ottimizzare lo spazio e l'ingombro del reattore (microreattore già visto in figura 3.10). Il volume totale del reattore è di $600 \mu\text{L}$.

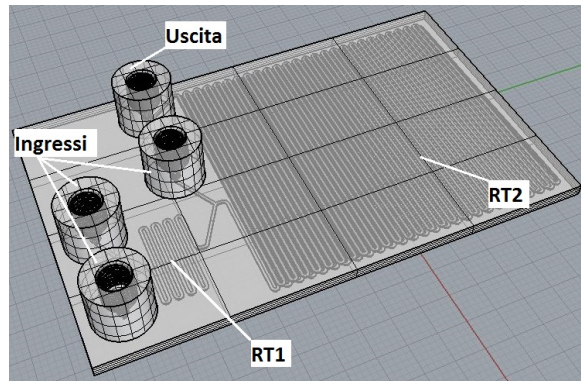
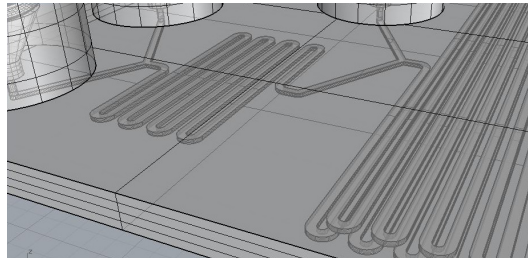
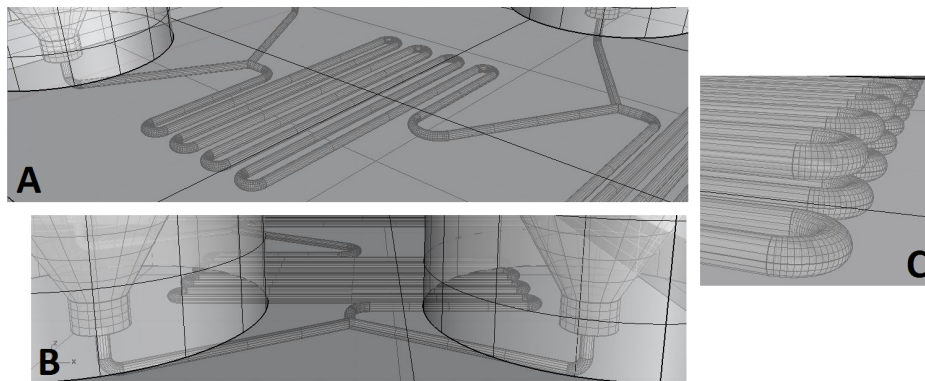


Figura 3.16: Descrizione delle parti fondamentali del prototipo #3

Sono state realizzate due versioni, uno a sezione circolare (ϕ 400 μm) e uno a sezione rettangolare 0.50x0.25 mm (figura 3.17).



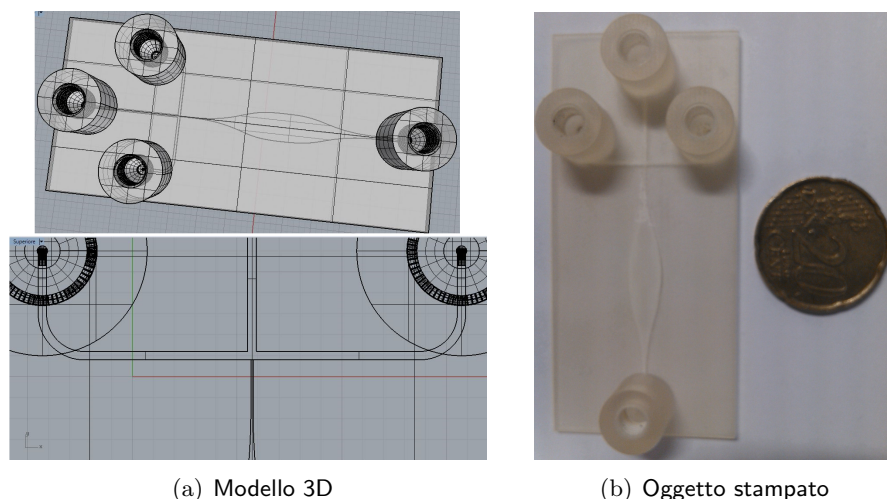
(a) A sezione rettangolare.



(b) A sezione circolare.

Figura 3.17: Immagini del modello 3D del microreattore #3 e dettagli di particolare interesse.

PROTOTIPO #4 Presenta una giunzione, mostrata in figura 3.18(a), che permette di condurre esperimenti di *flow focusing*. I canali sono a sezione rettangolare, con larghezza di 0.4 mm e altezza 0.2 mm, mentre l'orifizio è largo 0.1 mm. Il reattore prevede anche un canale di larghezza massima di 5 mm per raccogliere le gocce e le bolle prodotte (figura 3.18).

Figura 3.18: Geometria *flow focusing* (#4).

3.2.4 Resistenza del materiale di stampa

I dispositivi stampati sono realizzati in resina epossidica. Il pre-polimero, una molecola lineare con almeno due funzioni epossidiche (un esempio è mostrato in figura 3.19), viene *reticolato*, in presenza di catalizzatori anionici (ammine o imidazoli) o cationici, mediante radiazione UV; questo processo prende il nome di omopolimerizzazione.

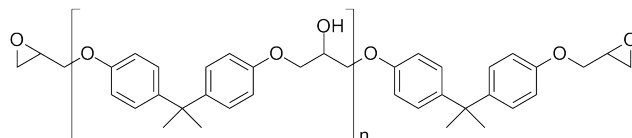


Figura 3.19: Esempio di pre-polimero epossidico (bisfenolo A).

Generalmente le resine epossidiche sono materiali che mostrano buona resistenza termica e ai solventi, tant'è che vengono utilizzati come rivestimenti per materiali metallici o plastici.

Il materiale per la stampa presenta le seguenti proprietà fisiche: densità (80°C) 1.02 g/mL, resistenza alla trazione 42.4 mPa, modulo di trazione 1463 MPa, allungamento a rottura 6.8 %, temperatura di deformazione termica (0.49 MPa) 56°C. Le caratteristiche del materiale utilizzato per la prototipizzazione dei dispositivi sono state valutate sperimentalmente.

3.2.4a Resistenza ai solventi

La resistenza ai solventi è stata testata esponendo una lamina di resina per un'ora a diversi solventi. In tabella 3.1 si riportano i solventi e le osservazioni sul materiale immerso; in particolare si utilizzano i termini:

- *erosione*: indica la formazione di una patina bianca superficiale che si stacca facilmente e riduce le dimensioni del pezzo immerso; il materiale mantiene comunque una buona resistenza meccanica e rigidità.
- *deformazione*: indica la curvatura e la diminuzione della rigidità del materiale;
- *solubile*: la resina si scioglie totalmente o parzialmente nel solvente.

Tabella 3.1: Resistenza ai solventi della resina epossidica.

solvente	effetto	solvente	effetto
toluene	deformazione	diclorometano	solubile
esano	erosione	cloroformio	solubile
tetraidrofurano	erosione	acetone	erosione
acetonitrile	erosione	NaOH 1 M	-
etere dietilico	deformazione	HCl 1 M	-

I risultati indicano una completa incompatibilità dei microreattori stampati in 3D con i solventi alogenati e aromatici, mentre resiste perfettamente alle soluzioni acquose anche a pH estremi.

3.2.4b Resistenza alla temperatura

Nonostante una temperatura di deformazione termica di 56°C, già riscaldando il microreattore a 45°C si osserva un debole rammollimento. Nel microreattore stampato non si possono quindi condurre reazioni esotermiche o a temperature superiori a 50°C. Il comportamento termico della resina è confermato dall'analisi DSC (figura 3.20).

Nel riscaldamento del campione si osservano tre eventi. A 36°C (punto 1 in figura 3.20) si registra un debole segnale attribuito alla fusione della cera ancora presente sul pezzo, mentre il successivo a 44°C (punto 2) alla fusione di parti del materiale aventi un minore grado di reticolazione. Infine a 51°C (punto 3) si ha la fusione del restante materiale.

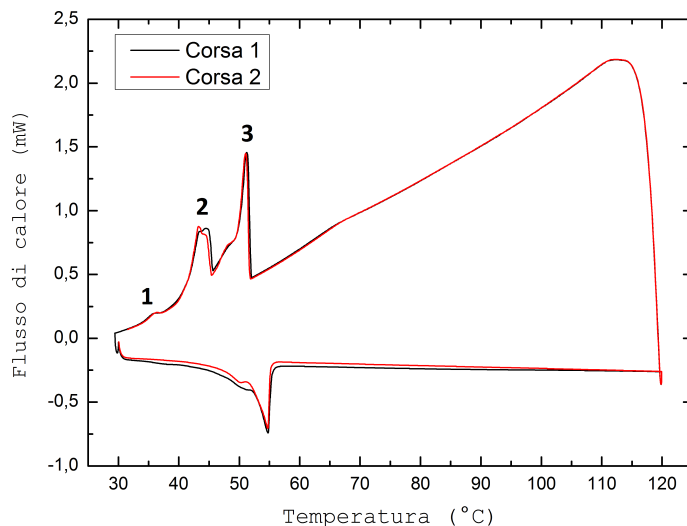


Figura 3.20: Analisi DSC. Programma di analisi: isoterma a 30°C per 5 minuti, rampa di temperatura 1°C/min fino a 120°C; al termine del primo ciclo, si ripete l'analisi riequilibrando la temperatura a 30°C.

3.3 MICROREATTORI FABBRICATI MEDIANTE FOTOLITOGRAFIA SOFT^[86]

Accanto ai più sofisticati e costosi microreattori commerciali, è possibile realizzare dei dispositivi attraverso la fotolitografia soft, una famiglia di tecniche di fabbricazione che utilizza stampi, maschere e adesivi.

Più precisamente, la fotolitografia soft prevede la modellazione di un fotoresist, un materiale che viene polimerizzato per irradiazione, attraverso fenomeni di reticolazione e indurimento. Tra essi i più comuni sono il PDMS e le resine tioleniche.

3.3.1 Fabbricazione in resina tiolenica

Le rese tioleniche possono essere utilizzate per la fabbricazione di microreattori che presentano buona resistenza ai solventi (tabella 3.2) e alla temperatura (130°C), nonché trasparenza nella regione del visibile. Inoltre, le resine tioleniche permettono rapide polimerizzazioni, una forte adesione ai materiali di supporto, come il vetro, e una buona risoluzione nella riproduzione di dettagli strutturali.

In generale, la procedura di fabbricazione si compone di cinque fasi:

1. si deposita la resina liquida su un supporto solido e si copre con un altro materiale solido, trasparente alla luce. In questa fase si fissano anche i connettori per l'ingresso e l'uscita dei canali;

(b) si intende un film di resina a contatto con il solvente, mentre per indiretta un flusso di solvente all'interno del microreattore.

Tabella 3.2: Resistenza ai solventi: il simbolo *checkmark* indica la compatibilità della resina al solvente.

Solvente	esposizione (b) diretta (1 h)	esposizione indiretta (24 h)
acqua	✓	✓
H ₂ SO ₄ 10 %	✓	✓
CH ₃ COOH 5 %	✓	✓
H ₃ PO ₄ 5 %	✓	✓
NaOH 1 %	rammollimento	✓
Na ₃ PO ₄ 5 %	rammollimento	✓
sodio borato 5 %	rammollimento	✓
NaOH 10 %	dissoluzione	dissoluzione
esano	✓	✓
metanolo	✓	✓
toluene	✓	✓
tricloroetilene	✓	✓
dimetilformammide	rammollimento	✓
acetone	rammollimento	✓
dicloroetano	rammollimento	✓
diclorometano	dissoluzione	dissoluzione

- si posiziona una maschera sulla parte superiore della resina. Questa impedirà alla porzione coperta di reticolare. A seconda della geometria del tracciato stampato sulla maschera, si possono creare dei condotti con geometrie anche molto complesse;
- si irradia la porzione della resina non coperta dalla maschera, polimerizzandola, mentre la restante rimane in forma liquida;
- si rimuove la resina non polimerizzata, aspirandola e/o lavando con opportuni liquidi di sviluppo che la sciolgono senza intaccare le strutture polimerizzate.

Le resine tioleniche sono commercializzate in diverse formulazioni. In questo lavoro di tesi è stato utilizzato il NOA 81, disponibile da Norland Products Inc., un adesivo contenente le tre specie riportate in figura 3.21, un tiolo (R–SH), un vinil-etero (R'–CH=CH₂) e un di-isocianato come fotoiniziatore (P.I.).

Il tiolo e il fotoiniziatore partecipano alla reazione di inizio, generando un radicale R–S• che reagisce a sua volta con il vinil-etero a formare un nuovo radicale R'–CH•–CH₂–S–R; tale radicale può reagire con un'altra molecola di vinil-etero oppure con il tiolo (propagazione). Le catene polimeriche terminano quando due radicali reagiscono tra loro.

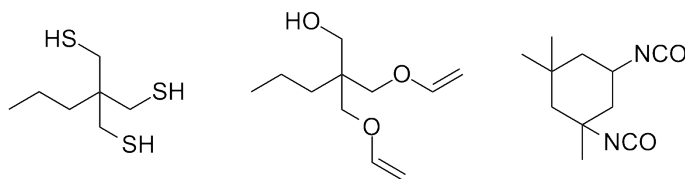
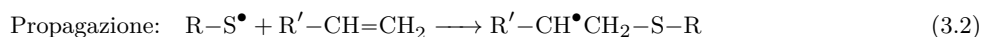
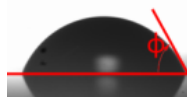


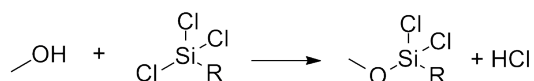
Figura 3.21: NOA 81.



Nel materiale reticolato sono presenti dei gruppi -OH, dato che questi non partecipano alla reticolazione della resina. Questi conferiscono alla superficie della resina reticolata un carattere idrofilico, confermato dall'angolo di circa 50°, mostrato in figura 3.22).

Figura 3.22: Angolo di contatto di una goccia d'acqua su una lamina di NOA 81 polimerizzata^[86].

I gruppi idrossilici forniscono l'opportunità di funzionalizzare la resina e modificare le caratteristiche di bagnabilità. In particolare, nell'ambito della generazione di gocce d'acqua in un flusso di solvente organico, è importante utilizzare un canale idrofobico^[87]. Per fare questo si ricorre alla chimica dei silani, condensando alcossisilani o clorosilani funzionali alla superficie idrossilata, come mostrato nello schema 29. L'uso di ottadecil-clorosilano (OTS), per esempio, conferisce proprietà idrofobiche alla superficie come mostrato in figura 3.23.



Schema 29: Funzionalizzazione della resina tiolenica per condensazione dei gruppi idrossilici con un clorosilano.

Dopo la funzionalizzazione il canale microfluidico manifesta carattere idrofobico con angolo di contatto di circa 110° (figura 3.23).

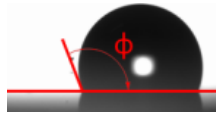


Figura 3.23: Angolo di contatto di una goccia d'acqua su una lamina di NOA 81 funzionalizzata per condensazione con OTS^[86].

Con la tecnica della fotolitografia soft con resine tioleniche sono stati costruiti quattro diversi dispositivi per la generazione di sistemi multifase. I primi due microreattori (figure 3.24(a) e 3.24(b)) sono stati utilizzati per la produzione di gocce di solvente organico (sez. 3.4.1) mentre il secondo e il terzo (figure 3.24(b) e 3.24(c)) per la generazione controllata di bolle di gas (anidride carbonica, azoto e aria compressa) in una matrice acquosa (sez. 3.5).

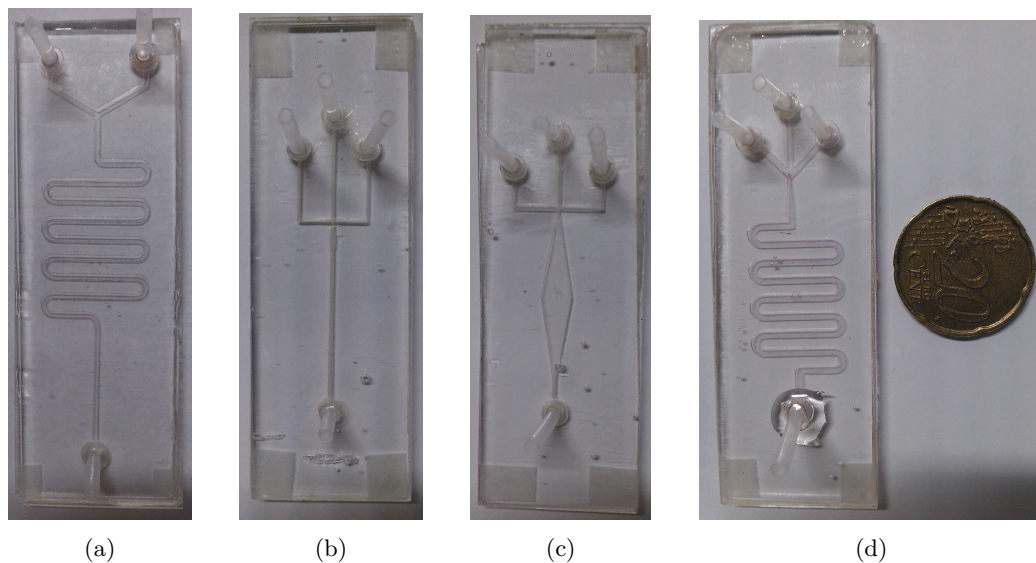


Figura 3.24: Reattori fabbricati a diversa geometria - Y (a), *flow focusing* (b), *flow focusing* con piccolo serbatoio (c) e *flow focusing* angolato (d).

La procedura per la fabbricazione^[86] è riassunta alla sezione 3.8.2, fornendo come esempio quella per il dispositivo in figura 3.24(a).

3.4 GENERAZIONE DI GOCCE

Nel capitolo 1 sono stati introdotti i sistemi multifase fluido-fluido. Un esempio è la formazione di gocce ottenuta miscelando due liquidi immiscibili in un canale microfluidico di opportuna geometria. Si definisce con la sigla O/W le emulsioni *oil-in-water* ovvero gocce di solvente organico (la fase dispersa) immiscibili in un flusso di soluzione acquosa che costituisce la fase continua o fase di trasporto. Analogamente, si definisce con la sigla W/O le emulsioni di acqua in un solvente organico.

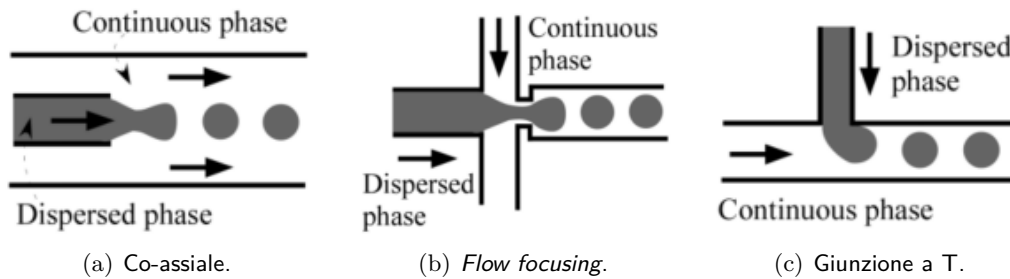
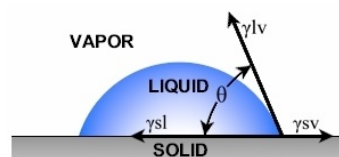


Figura 3.25: Generazione di gocce a seconda della geometria del dispositivo^[88].

Le gocce prodotte hanno un volume che va dai nanolitri ai microlitri e sono caratterizzate da un'elevata area superficiale. Ciò aumenta notevolmente il trasferimento di massa e di calore e nel caso di una reazione tra due reagenti, siano solubilizzati nella goccia o all'interfaccia fase continua/goccia. In pratica, ogni goccia costituisce un piccolo reattore.

Nel corso degli ultimi anni numerosi gruppi di ricerca si sono dedicati a questo campo della microfluidica, in particolare nella sintesi di biomolecole e nello studio dei meccanismi di *drug delivery*^[87].

In stato stazionario, due fasi fluide sono all'equilibrio se le pressioni di entrambe sono uniformi e differiscono l'una dall'altra per la pressione capillare (Δp_{cap}), data dall'equazione di Young-Laplace, $\Delta p_{cap} = \gamma \cdot \kappa$, dove γ è la tensione interfacciale e κ la curvatura locale media dell'interfaccia.



Quando l'interfaccia di due liquidi (1 e 2) tocca una parete solida s si può definire

l'angolo di contatto ϑ come l'angolo formato tra essa e l'interfaccia solida; ϑ segue l'equazione di Young

$$\cos \vartheta = \frac{\gamma_{1s} - \gamma_{2s}}{\gamma_{12}} \quad (3.4)$$

dove γ_{ij} è la tensione interfacciale tra la fase i e quella j . I fluidi definiti bagnanti hanno un basso ϑ ($< 90^\circ$) mentre per i non bagnanti ϑ tende a 180° . Le proprietà bagnanti di una superficie possono essere modificate chimicamente, come già descritto nello schema 29.

In condizioni di flusso dinamico il complesso equilibrio tra le varie forze può generare una varietà di distribuzioni di fase e di regimi di moto. Il numero capillare (Ca) rappresenta il rapporto tra la viscosità della fase continua (μ) e della fase dispersa ($\hat{\mu}$)

$$Ca = \frac{\mu}{\hat{\mu}} \quad (3.5)$$

Il rapporto tra le forze inerziali della superficie è espressa dal numero di Weber (We)

$$We = \frac{\rho \cdot v_d^2 \cdot d_h}{\gamma} \quad (3.6)$$

dove v_d è la velocità della fase dispersa e d_h il diametro idraulico del canale; il rapporto tra il numero di Weber e il numero capillare fornisce il numero di Reynolds.

Come mostrano le equazioni, il rapporto tra le forze inerziali e viscosive e le forze interfacciali è funzione sia della dimensione del canale (d_h) che della velocità della fase dispersa, a pressione e temperatura fissate. Le forze interfacciali dominano le altre a basse v_d e d_h , mentre nei casi in cui v_d o l'accelerazione dei fluidi siano molto elevate, come in un orifizio dove avviene una rapida espansione, le forze inerziali vincono quelle viscosive e si possono formare bolle o gocce.

Il lavoro di tesi si è concentrato sullo studio delle condizioni di flusso che permettono la formazione di gocce e discriminare i regimi di generazione a seconda della geometria di contatto tra le due fasi. Gli esperimenti sono stati condotti in reattori con geometrie *flow focusing* e semplici giunzioni a Y, fabbricati in NOA-81. In particolare, l'attenzione è stata posta sulla produzione di gocce di dimensioni inferiori a quelle del canale microfluidico e stabili anche all'esterno del reattore una volta raccolte in un contenitore.

Inoltre, sono stati analizzati i fattori principali che influenzano le dimensioni e il regime di moto, trascurando parametri fisici come la tensione superficiale e la viscosità perché mantenuti costanti nel corso dei vari esperimenti.

3.4.1 Generazione di gocce O/W

Nel primo blocco di esperimenti la fase dispersa è costituita da toluene e quella continua da acqua e sodio dodecilbenzensolfonato (SDBS) al 9 %*w/w*. Un colorante (trifenilporfirina) è stato aggiunto al toluene per evidenziare le gocce nel canale. La formazione delle gocce d'olio non richiede la funzionalizzazione del condotto microfluidico in NOA perché l'angolo di contatto con la fase organica è maggiore di 90° e quindi la fase organica non bagna il canale, favorendo i regimi di gocciolamento.

Nella generazione delle gocce, i tensioattivi giocano un ruolo fondamentale. Essi agiscono abbassando la tensione superficiale tra le due fasi per migrazione delle molecole dal *bulk* della fase continua all'interfase tra la continua e la dispersa, adsorbendosi all'interfaccia e orientando le code idrofobiche verso la fase organica. La tensione interfacciale risultante ha un valore intermedio tra quello delle due fasi "pure" e influenza notevolmente le dimensioni della goccia^[89]. Inoltre, il tensioattivo stabilizza la goccia e ne evita la coalescenza con un'altra vicina.

Il primo dispositivo utilizzato ha la geometria del mescolamento ad Y (figura 3.24(a)) e il setup del sistema è rappresentato in figura 3.26(a). Gli intervalli di portata indagati sono di 5-300 $\mu\text{L}/\text{min}$ per la fase acquosa (Q_w) mentre di 1-75 $\mu\text{L}/\text{min}$ per la fase organica (Q_o). La portata Q_o viene gradualmente aumentata mantenendo costante Q_w , registrando dei video con un microscopio USB; dai *frame* dei video, sono state misurate le dimensioni delle gocce e fatte le relative valutazioni sul regime di flusso.

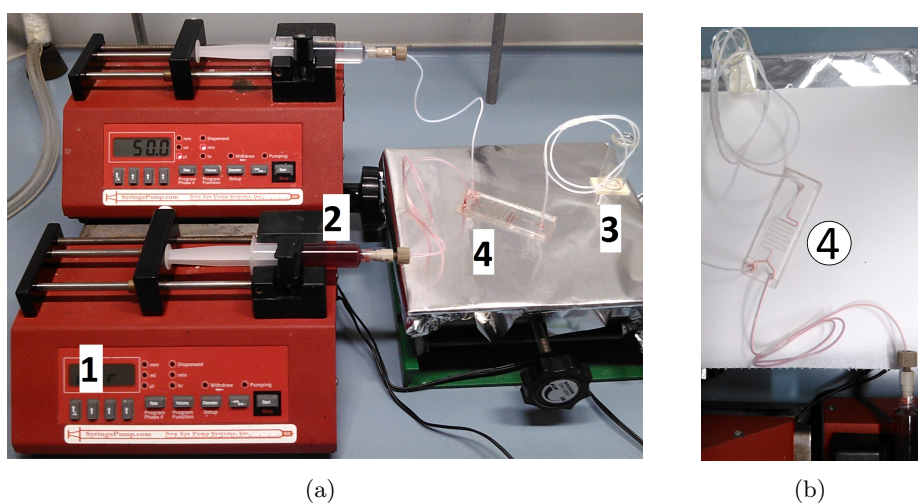


Figura 3.26: Sistema microfluidico - 1: pompe a siringa, 2: siringhe in plastica, 3: vial di raccolta e 4: reattore in NOA (Y).

Nella geometria ad Y si osservano generalmente due diversi meccanismi di formazione della goccia:

1. per strozzatura (*squeezing*): la fase dispersa riempie il canale a valle della giunzione (figura 3.27(a)) e la fase continua esercita su di essa una pressione provocandone la rottura (figure 3.27(b) e 3.27(c)). Si forma dunque una goccia avente dimensione laterale pari a quella del canale (figura 3.27(d)), che sarà preceduta e seguita da una porzione di fase continua. Dopo la rottura, la fase dispersa si riaffaccia sulla giunzione e riempie nuovamente il canale (figure 3.27(e) e 3.27(f)), dando il via alla formazione di un nuovo segmento organico^[88].

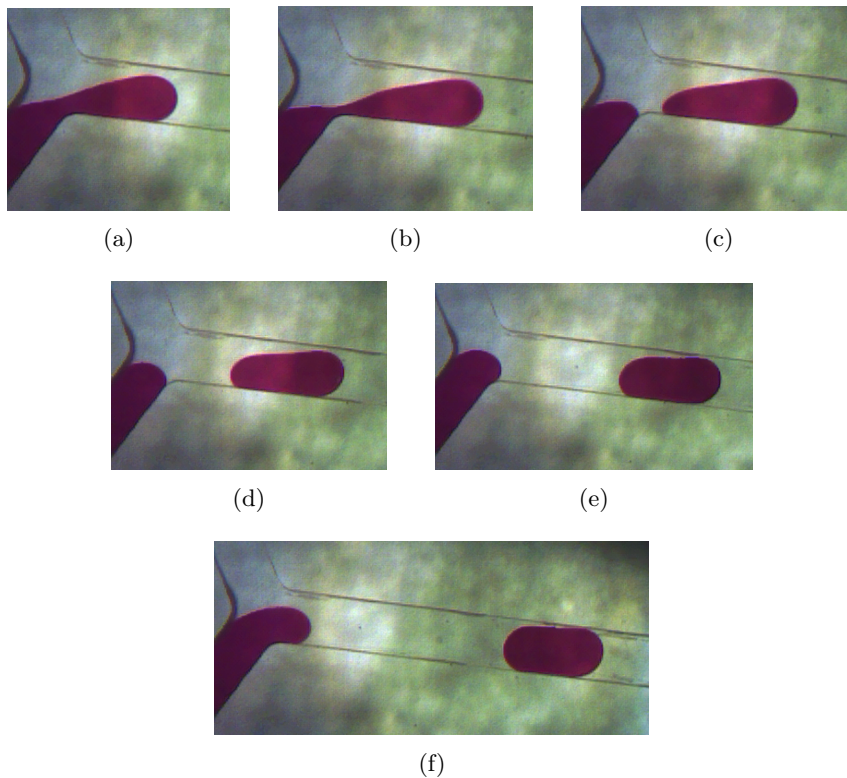


Figura 3.27: Dettaglio sul fenomeno di strozzatura - Q_w : $5 \mu\text{L}/\text{min}$ e Q_o : $1 \mu\text{L}/\text{min}$.

2. per gocciolamento (*dripping*): le dimensioni delle gocce sono inferiori rispetto a quella del canale. In tale regime, la goccia non altera significativamente il flusso della fase continua ed essa ha dimensioni controllate principalmente dalla forza locale di taglio alla giunzione, funzione della velocità del fluido (figura 3.28).

Accanto a questi regimi di flusso, si osserva anche quello a getto (*jetting*): la fase dispersa continua a fluire oltre alla giunzione formando un filo sulla parete, che eventualmente si rompe in gocce oppure procede parallelamente al flusso della

fase continua (*co-flow*). Per generalizzare, entrambi i fenomeni saranno chiamati di *jetting*.

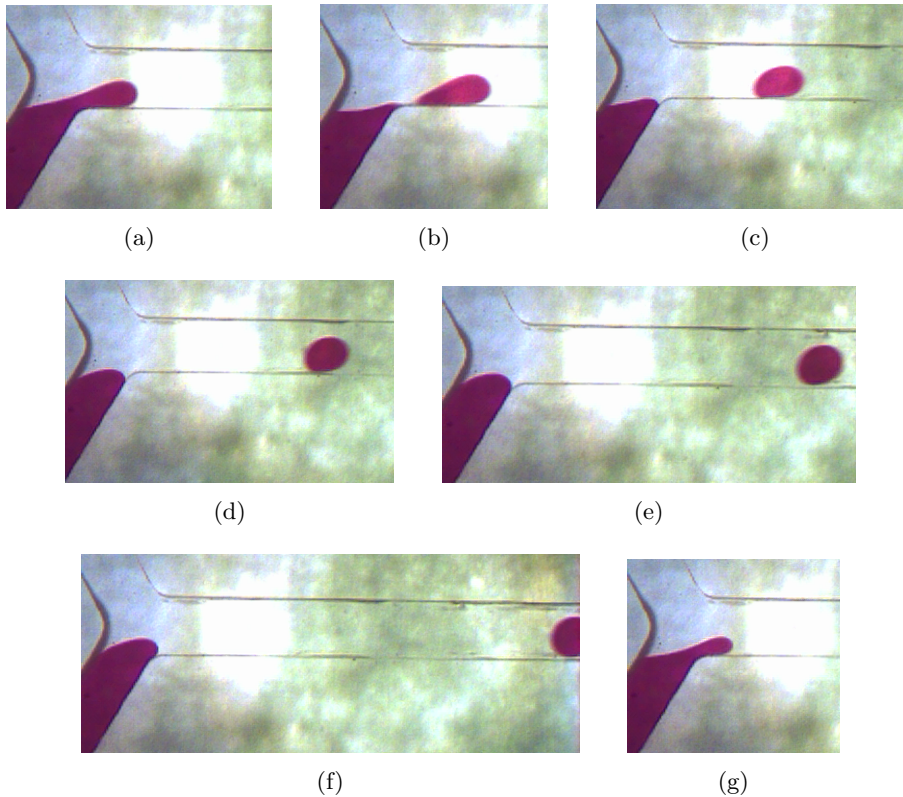


Figura 3.28: Dettaglio sul fenomeno di gocciolamento - Q_w : $75 \mu\text{L}/\text{min}$ e Q_o : $1 \mu\text{L}/\text{min}$.

Poiché possono avere geometrie diverse, sono state misurate la larghezza e la lunghezza delle gocce e successivamente rapportate per definirne la sfericità: se il rapporto tende ad 1 la goccia è perfettamente sferica mentre per valori inferiori o superiori essa risulta allungata (e di larghezza pari alla dimensione del canale) oppure schiacciata da due gocce vicine, rispettivamente.

Con le dimensioni così misurate, le gocce sono state classificate in base alla loro forma, come illustrato in tabella 3.3.

Ponendo le dimensioni delle gocce (in termini di rapporto tra larghezza e lunghezza) sull'asse delle coordinate in un sistema cartesiano, con Q_o/Q_w sulle ascisse, è possibile suddividere l'area del grafico in base alla geometria delle gocce (figura 3.29). Ciò significa che è possibile controllare la forma della goccia, fattore importante per le applicazioni pratiche, solamente agendo sul valore delle portate.

Nel dettaglio, per rapporti Q_o/Q_w bassi è favorita la formazione di gocce sferiche perché la portata d'acqua è sufficientemente elevata ($> 25 \mu\text{L}/\text{min}$) e garantisce il regime di *dripping* (zona blu in figura 3.30); inoltre, per tali valori è garantita

un'elevata frequenza di formazione delle gocce, le quali avranno dimensioni inferiori a quelle del canale. In figura 3.30 si evidenziano i punti per ciascun valore di Q_w .

Tabella 3.3: Classificazione geometrica delle gocce organiche.

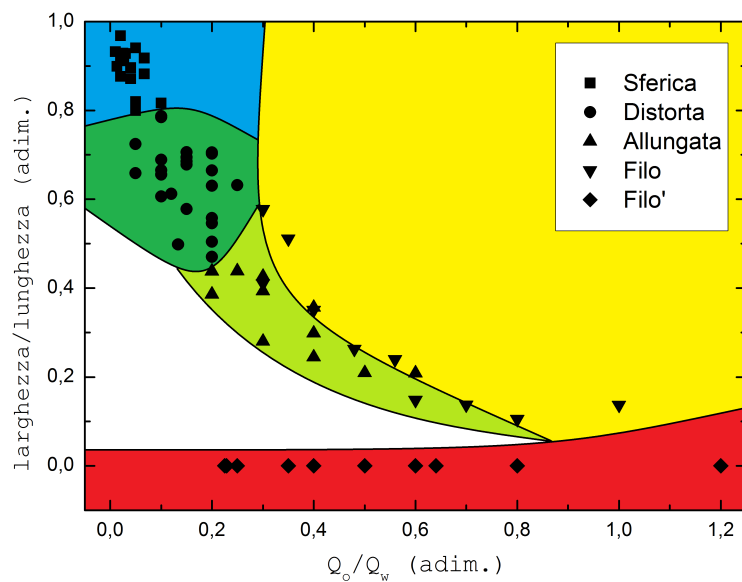
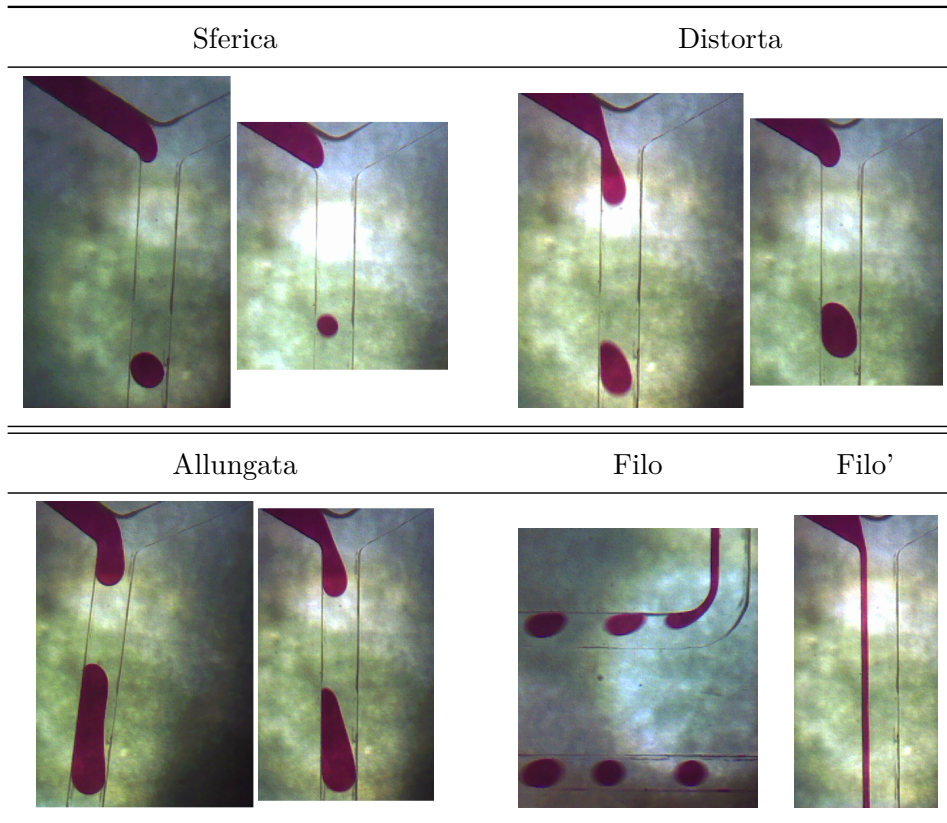


Figura 3.29: Geometrie delle gocce in funzione del rapporto Q_o/Q_w , secondo la tabella 3.3. Colorazioni e geometrie nel grafico: blu \rightarrow sferica, verde scuro \rightarrow distorta, verde chiaro \rightarrow allungata, giallo \rightarrow filo, rosso \rightarrow filo'.

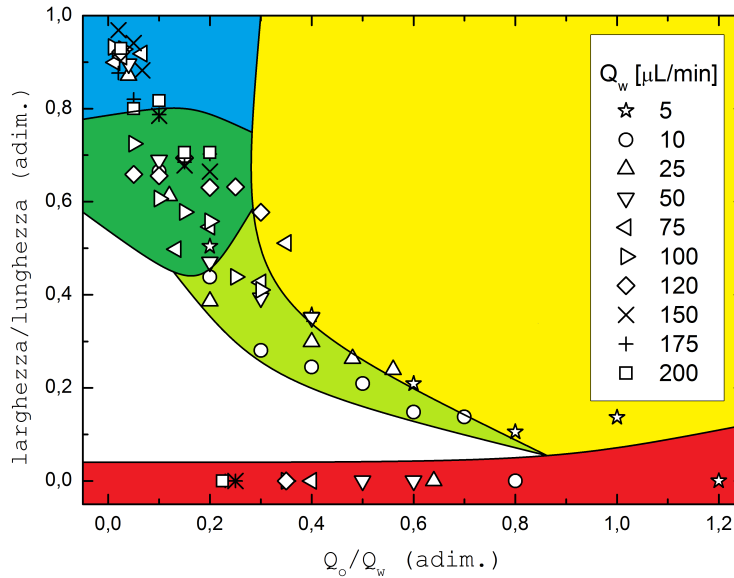
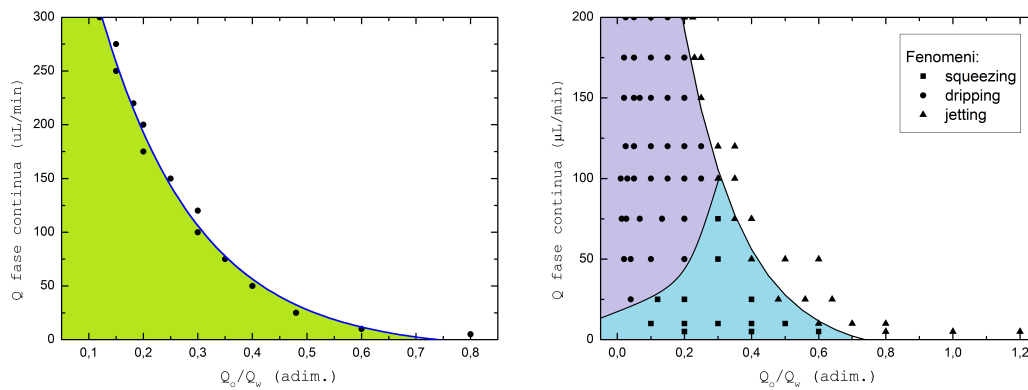


Figura 3.30: Diagramma di flusso.

In talune applicazioni, come la sintesi o la formazione di microfibre^[88], è importante determinare le condizioni in cui si ha la transizione dai regimi di *squeezing* e *dripping* al regime di *jetting*. In figura 3.31(a) sono rappresentate le condizioni limite con le quali è possibile generare le gocce; si osserva un andamento esponenziale (curva blu) del tipo

$$y = y_0 + a \cdot \exp(-b \cdot x) \quad (3.7)$$

(a) Regime di *jetting* evidenziato in bianco.

(b) Regime di formazione delle gocce a seconda delle portate volumetriche.

Figura 3.31: Regimi di formazione delle gocce a seconda delle portate volumetriche. (a) confine tra la formazione di gocce (verde) e il regime di flusso a getto (bianco); (b) *jetting*: bianco, *dripping*: viola, *squeezing*: azzurro.

Per regressione dei dati con l'equazione modello (3.7) si ottiene l'espressione analitica (3.8) $Q_w = f\left(\frac{Q_o}{Q_w}\right)$.

$$Q_w = -10 + 620 \cdot \exp\left(-5.6 \cdot \frac{Q_o}{Q_w}\right) \quad [\mu\text{L}/\text{min}] \quad (3.8)$$

Nelle condizioni di portata evidenziate dalla regione colorata di verde è possibile generare gocce di qualsiasi dimensione e geometria, mentre nella regione bianca si è in regime di *jetting* e si osserverà un filo di soluzione organica alla giunzione tra le due fasi. Più in dettaglio, la regione verde può essere ulteriormente suddivisa a seconda che il regime di moto sia di strozzamento o di gocciolamento (figura 3.31(b)).

Gli esperimenti appena descritti con il microreattore ad Y sono stati condotti anche con la geometria *flow focusing*. Variando la forma e il disegno della giunzione che pone in contatto i due liquidi, il meccanismo di formazione delle gocce risulta sensibilmente diverso.

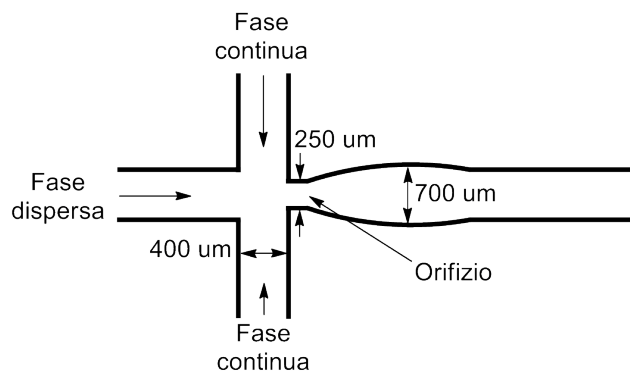


Figura 3.32: Rappresentazione schematica della geometria *flow focusing*.

Con tale geometria, la fase continua fluisce da entrambi i lati della fase dispersa verso un orifizio di dimensione inferiore rispetto ai canali del dispositivo; la fase dispersa viene schiacciata a formare un filo sottile che si rompe in gocce (figura 3.33).

Con la configurazione *flow focusing* si osservano due regimi di flusso, *dripping* e *jetting*^[90]. Il meccanismo di formazione delle gocce si basa sulla combinazione dell'instabilità capillare^(c) e della resistenza viscosa. Su queste basi, la generazione delle gocce è funzione del reciproco del numero capillare e le dimensioni sono relative solamente al rapporto tra la portata della fase dispersa e quella della fase continua^[91, 92].

Gli esperimenti con il dispositivo *flow focusing* sono stati condotti con il medesimo setup illustrato in precedenza (figura 3.26(a)), ricorrendo però ad una pompa a siringa con due alloggiamenti perché sono presenti altrettanti ingressi per la fase

(c) o instabilità di Rayleigh - Plateau, ovvero un'instabilità fluidodinamica dovuta all'azione della tensione superficiale, che tende a destabilizzare un sistema fluido per crearne uno con lo stesso volume ma minore superficie.

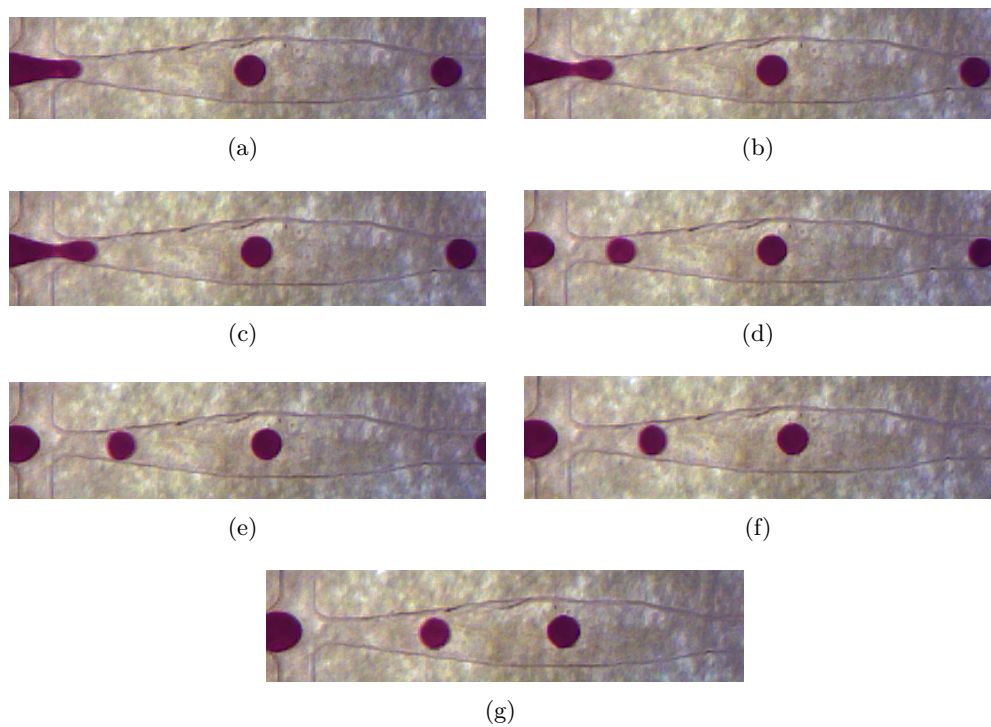


Figura 3.33: Fotogrammi successivi (Q_w : $10 \mu\text{L}/\text{min}$ e Q_o : $1 \mu\text{L}/\text{min}$).

continua acquosa. È stato indagato un intervallo di portata Q_w inferiore rispetto a quello del caso precedente, $5\text{-}50 \mu\text{L}/\text{min}$, perché per valori superiori le gocce hanno una velocità troppo elevata per le capacità della fotocamera utilizzata e non sarebbe stato possibile misurarne adeguatamente le dimensioni.

Nonostante questo limiti il numero di dati sperimentali, è comunque possibile discutere l'influenza delle portate sul regime di flusso. In figura 3.34 si può apprezzare come, per elevate portate (alte velocità), il flusso sia in regime di *jetting* (figura 3.35(c)).

La regione di *dripping* può essere ulteriormente differenziata in base alla forma delle gocce. Minore è Q_o e più bassa è la frequenza di generazione delle gocce e perciò minore sarà la probabilità che esse si tocchino e si deformino all'interno del canale (figure 3.35(b) e 3.35(c)). Infatti, con la geometria *flow focusing*, si possono raggiungere elevate frequenze di formazione delle gocce, le quali si possono ammassare nel canale. Di conseguenza, le gocce si schiacciano o coalescono se la concentrazione di tensioattivo non è ottimale. Avendo scelto una concentrazione di tensioattivo (0.29 mol/L), superiore alla concentrazione micellare critica (180 volte), tale da avere una buona viscosità della fase continua e garantire la completa copertura superficiale della goccia con le molecole di tensioattivo, non si osservano fenomeni di coalescenza (figura 3.35(b)).

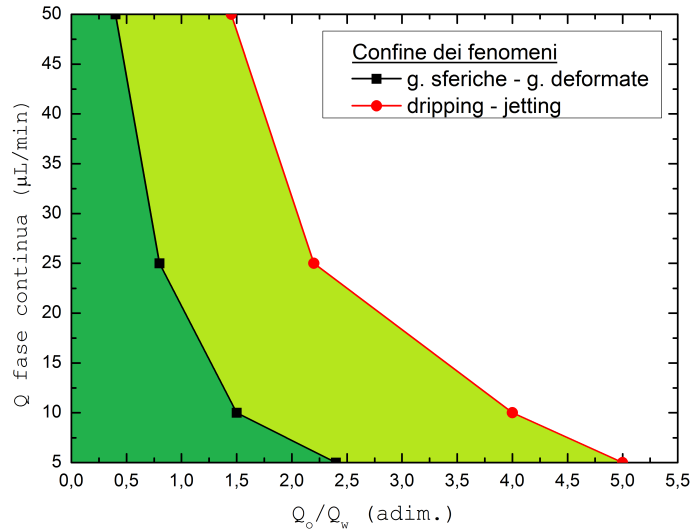
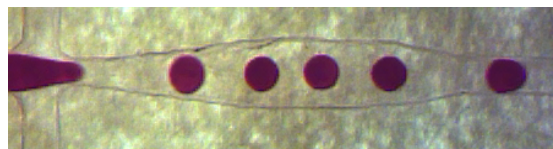
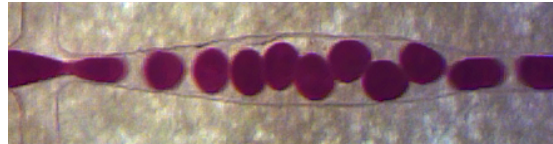


Figura 3.34: Confine tra il regime di *dripping* e *jetting* (linea rossa), mentre con la linea nera viene separata la regione in cui è possibile formare gocce sferiche (a sinistra) da quelle allungate (a destra).



(a) Q_o : 3 $\mu\text{L}/\text{min}$



(b) Q_o : 20 $\mu\text{L}/\text{min}$



(c) Q_o : 40 $\mu\text{L}/\text{min}$

Figura 3.35: Q_w : 10 $\mu\text{L}/\text{min}$

Per quanto riguarda le dimensioni delle gocce, sono state calcolate la lunghezza e la larghezza della goccia, come fatto per la geometria ad Y. La lunghezza della goccia è stata confrontata con i rapporti Q_o/Q_w (figura 3.36). Con riferimento alla serie a Q_w 10 $\mu\text{L}/\text{min}$, per bassi valori di Q_o le gocce sono piuttosto piccole (diametro^(d) di 370-400 μm). All'aumentare di Q_o , la goccia risulta progressivamente più grande perché a parità di forza di taglio, alla giunzione fluisce un volume di fase dispersa maggiore. Superata una certa soglia, la lunghezza della goccia diminuisce perché la

(d) la goccia è sferica e perciò la lunghezza corrisponde al diametro.

frequenza di formazione è tale che le gocce inizino a toccarsi e a schiacciarsi^(e)

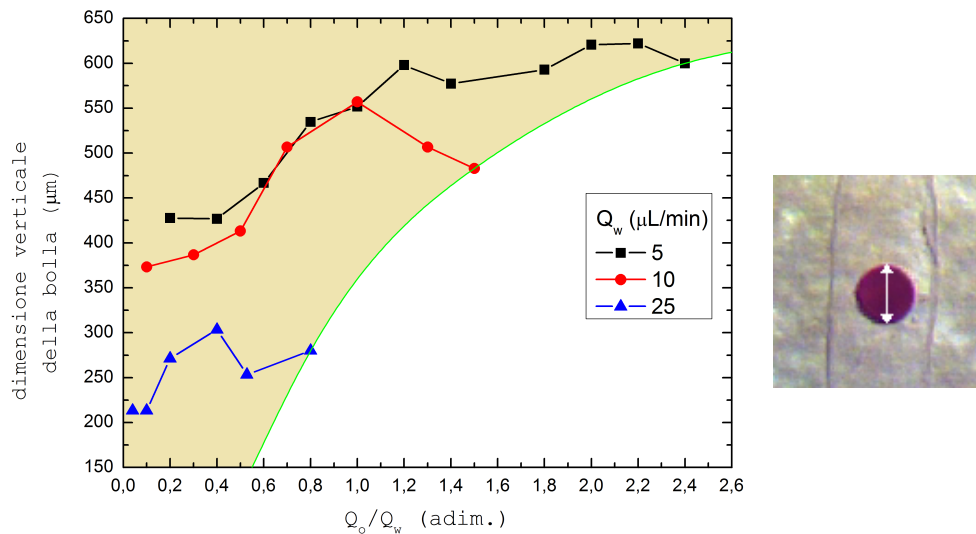


Figura 3.36: Dimensioni delle gocce a seconda delle portate. La linea verde separa la zona in cui è possibile misurare la lunghezza della goccia (giallo) dalla zona in cui si verificano pesanti fenomeni di accumulo e deformazione e tali da rendere impossibile la discriminazione del confine tra due gocce contigue (bianco).

3.5 GENERAZIONE DI MICROBOLLE

Oltre alla generazioni di gocce, i dispositivi microfluidici possono essere utilizzati anche per la formazione di microbolle (per semplicità si ometterà il prefisso micro-). Le singole applicazioni (ingegneria biomedica, scienze alimentari e della cosmesi, ecc.) fissano le proprietà richieste, come le dimensioni medie, il coefficiente di monodispersione, funzionalizzazione della superficie e stabilità. In questo senso, i microreattori facilitano la formazione di bolle con un'elevata monodispersione e con dimensioni controllabili mediante la geometria e il diametro idraulico del dispositivo. Le dimensioni delle bolle sono inoltre funzione del rapporto tra la pressione del gas e la portata volumetrica della fase liquida continua (spesso acquosa), della viscosità del liquido, della tensione superficiale e della natura dei due fluidi.

Lo scopo di questa sezione è determinare quali siano gli intervalli di portata e pressione, a seconda del tipo di gas, che permettono la generazione di bolle con diametro inferiore rispetto a quello del canale microfluidico ($700 \mu\text{m}$, figura 3.32). Inoltre, si discuteranno i fattori che influenzano le dimensioni delle bolle, come la pressione del gas e la portata del liquido.

(e) motivo per il quale è stata scelta la misurazione della lunghezza della goccia, piuttosto che la larghezza.

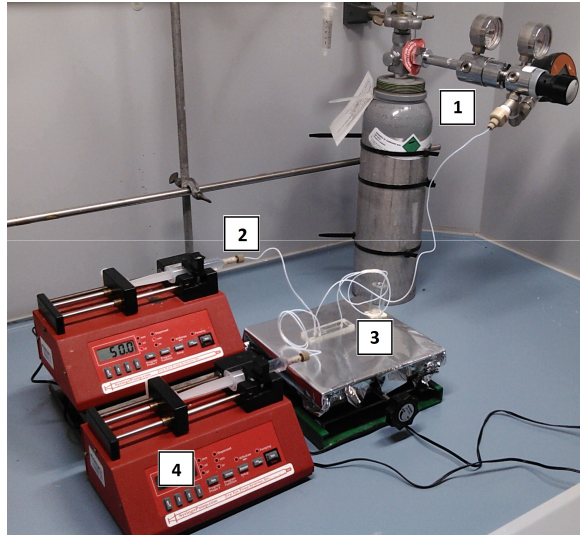


Figura 3.37: Setup strumentale per la generazione di bolle.

1: bombola (in questa immagine di CO_2) dotata di manometro per la misura della pressione erogata (l'aria compressa invece proviene dalla linea del laboratorio); 2: siringhe per l'alimentazione della fase continua; 3: reattore microfluidico *flow focusing* in NOA; 4: pompe a siringa.

3.5.1 Aria compressa

I primi studi sono stati condotti con una fase continua acquosa, contenente SDBS e un colorante, mentre la fase dispersa è costituita da aria compressa. Fissata la portata Q_w è stata variata la pressione dell'aria (p_{aria}) gradualmente, attendendo almeno 30 secondi prima di registrare il video, per permettere al sistema di raggiungere lo stato stazionario. Dal video è possibile stimare la lunghezza e larghezza delle bolle prodotte.

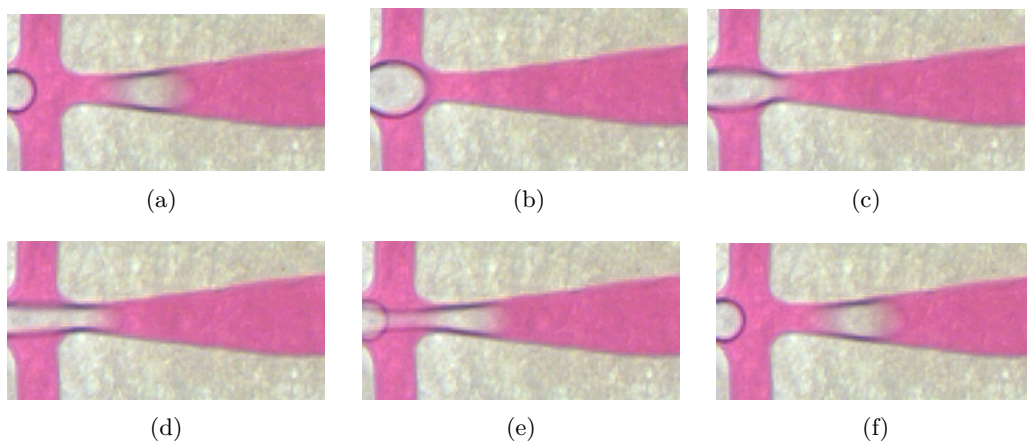


Figura 3.38: Dettaglio della formazione di una bolla d'aria compressa (Q_w 70 $\mu\text{L}/\text{min}$ e p_{aria} 1.04 bar).

Il meccanismo di formazione della bolla è molto simile a quello delle gocce ed è mostrato in figura 3.38. Il gas entra nella giunzione e si espande perché aumenta la sezione del condotto (figura 3.38(b)). Il liquido, che giunge da ambo i lati del gas, forza il gas all'interno della strozzatura (figura 3.38(c) e 3.38(d)) generando la bolla (figure 3.38(e) e 3.38(f)).

EFFETTO DELLA PORTATA DI FASE LIQUIDA La figura 3.39 mostra come, all'aumentare della portata di fase continua, le bolle si rimpiccioliscono a parità di pressione di gas (1.04 bar). Inoltre, nell'intervallo di Q_w 20-180 $\mu\text{L}/\text{min}$ le bolle risultano sferiche e con diametro inferiore a 700 μm , arrivando a un limite di 400 μm per una portata di 180 $\mu\text{L}/\text{min}$ ^[93].

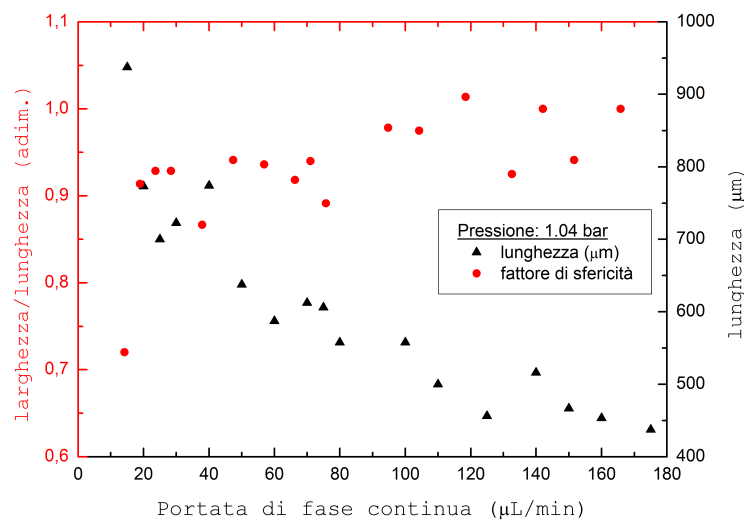


Figura 3.39: Variazione delle dimensioni in funzione della portata di fase continua. In rosso si evidenzia la geometria della bolla in termini di rapporto tra larghezza e lunghezza.

EFFETTO DELLA PRESSIONE DEL GAS La figura 3.40 evidenzia che all'aumentare della pressione, a parit  di portata Q_w , le bolle hanno dimensioni maggiori, principalmente perch  fluisce un maggiore volume di gas.

Apparentemente, l'aumento delle dimensioni in funzione della pressione segue un andamento lineare. In pi , come segnalato dal tratto verde tratteggiato, che rappresenta la larghezza del canale, all'aumentare della pressione si producono bolle sferiche con diametro $> 700 \mu\text{m}$; il medesimo risultato si ottiene al diminuire della portata di fase continua.

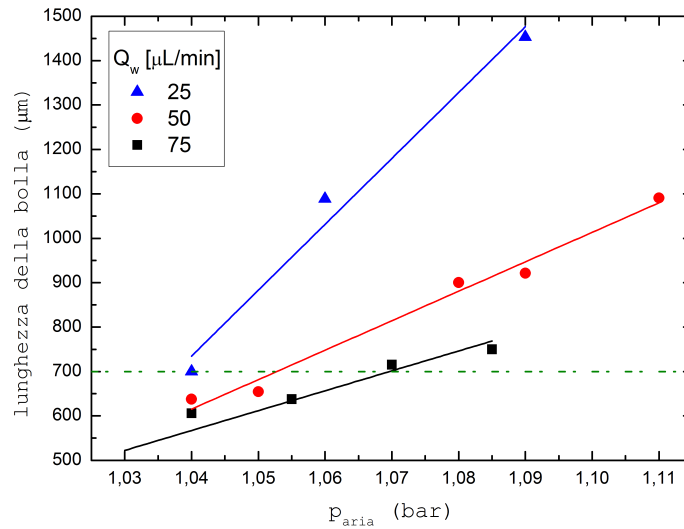


Figura 3.40: Variazione delle dimensioni delle bolle in funzione di p_{aria} .

3.5.2 Azoto

Una volta determinato sperimentalmente come la portata Q_w e la pressione del gas influenzano le dimensioni delle bolle, sono stati calcolati con maggiore precisione i diametri delle bolle, mediante un microscopio ottico dotato di una fotocamera ad alta velocità. In questo caso l'aria compressa è stata sostituita con azoto (N_2), senza avere grosse variazioni sui valori di pressione e portata.

Mantenendo la pressione dell'azoto attorno a 1.25 bar, la portata della fase acquosa (acqua, SDBS ed un colorante) è stata variata tra 250 e 375 $\mu\text{L}/\text{min}$. I risultati sono graficamente riassunti in figura 3.41 e numericamente in tabella 3.4.

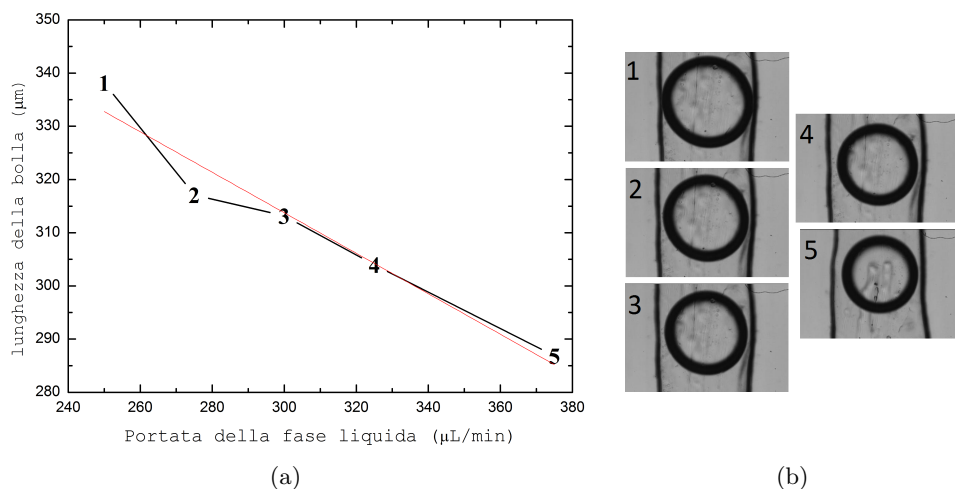


Figura 3.41: (a) Andamento del diametro delle bolle di azoto in funzione della portata Q_w . (b) Immagini al microscopio ottico delle bolle.

Tabella 3.4: Diametro delle bolle di azoto.

#	Q_w ($\mu\text{L}/\text{min}$)	p_{azoto} (bar)	raggio (μm)
1	250	1.26	338
2	275	1.26	317
3	300	1.25	313
4	325	1.25	304
5	375	1.23	287

3.6 STABILITÀ DI BOLLE CON PARTICELLE SOLIDE

Nelle varie applicazioni delle dispersioni gas-liquido citate nella sezione precedente, la stabilità nel tempo delle bolle generate è un aspetto particolarmente rilevante. Le dimensioni delle bolle possono ridursi a causa di fenomeni destabilizzanti come la coalescenza, la coagulazione e la dissoluzione^[94].

La stabilità può essere controllata agendo sul tensioattivo e sulla sua concentrazione. La molecola di tensioattivo, orientando la testa polare verso la fase acquosa, aumenta la repulsione tra due bolle vicine e ne previene la coalescenza.

Inoltre, la stabilità delle bolle può essere migliorata ricoprendo le bolle con particelle solide. Esse, a seconda delle dimensioni, migrano dalla fase acquosa in cui sono alimentate all'interfaccia gas-liquido, adsorbendosi e proteggendo la bolla.

Il lavoro sperimentale di tesi si è concentrato dapprima sullo studio della stabilità delle bolle di CO_2 e N_2 ricoperte da particelle solide, alimentate nella fase continua. Successivamente, si è cercato di capire se la superficie della bolla venga completamente ricoperta con particelle di POM, SiO_2 e TiO_2 , funzionalizzate con fluoresceina.

3.6.1 Risultati e discussione

Gli studi preliminari sulla stabilità delle bolle sono stati condotti utilizzando azoto come fase gassosa e una soluzione acquosa contenente SDBS e un poliossometallato funzionalizzato con molecole di fluoresceina (POM-flu, figura 3.42).

Il POM-flu non è solubile in acqua, ma mediante il tensioattivo esso viene completamente disperso formando una sospensione stabile. Questo materiale è stato scelto

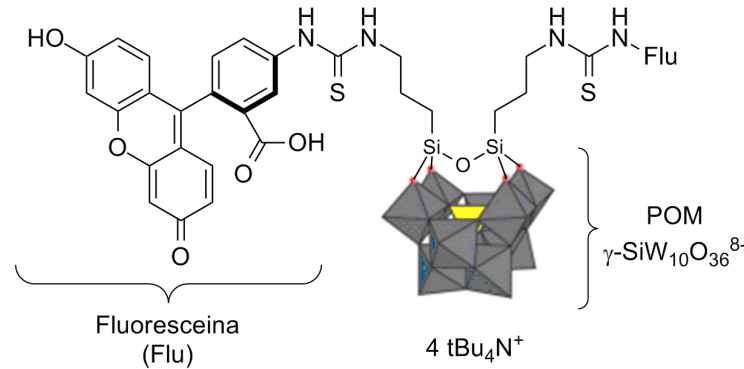


Figura 3.42: $(\text{tBu}_4\text{N})_4\{[(\text{C}_{20}\text{H}_{11}\text{O}_5)\text{-NHC(S)NH}(\text{CH}_2)_3\text{Si}]_2\}\text{O}(\gamma\text{-SiW}_{10}\text{O}_{36})$.
 λ_{ecc} . 480 nm, λ_{em} 528 nm, MW 4378 g/mol, solubilità in ACN, DMF e DMSO^[95].
 Si ringrazia la prof.ssa Bonchio per il campione.

perché permette di localizzare il solido sulla superficie della bolla ricorrendo a un microscopio in fluorescenza.

Gli studi di stabilità sono stati condotti generando bolle di azoto con due soluzioni acquose diverse, una contenente POM-flu e l'altra senza. Per entrambe la concentrazione di SDBS è 0.29 M. Le bolle prodotte sono state raccolte su un vetrino e osservate al microscopio ottico, scattando delle foto a intervalli regolari di tempo.

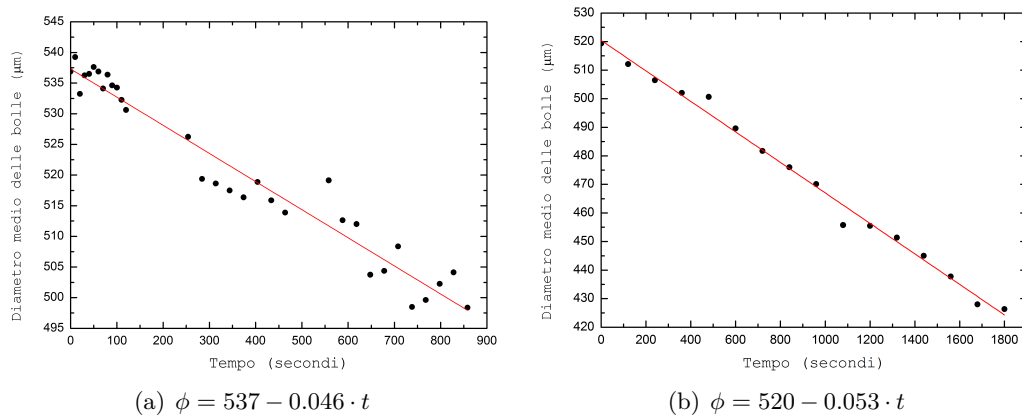


Figura 3.43: Riduzione del diametro delle bolle generate senza (a) e con il POM-flu (b), in funzione del tempo.

Per entrambi i campioni analizzati è stata osservata una diminuzione del diametro delle bolle (ϕ) nel tempo, con andamento lineare come osservato in figura 3.43. L'equazione della retta, ottenuta per regressione lineare dei valori, presenta parametri molto simili nei due casi e ciò porta alla conclusione che il POM-flu non influenza la stabilità delle bolle. Infatti, le dimensioni molecolari del POM-flu ne sfavoriscono l'adsorbimento all'interfaccia gas-liquido, rispetto a particelle di dimensioni maggiori e dunque non si registra un miglioramento della stabilità. Piuttosto in questo caso la stabilità della bolla è influenzata da altri fattori, come le condizioni ambientali nel

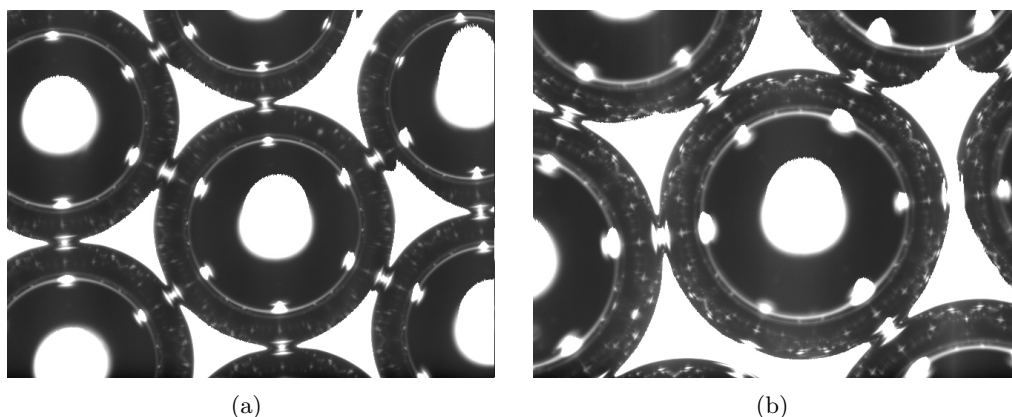


Figura 3.44: Immagini al microscopio ottico (4x) delle bolle, disposte su un vetrino, generate senza (a) e con POM-flu (b). Non si osservano particolari differenze, a meno di una maggiore iridescenza delle bolle in figura (b), difficilmente apprezzabile dall'immagine su carta.

laboratorio, difficilmente controllabili.

Per cercare di ottenere una maggiore stabilità, il tensioattivo SDBS è stato sostituito con cetil-trimetil-ammonio bromuro (CTAB, CMC: 0.92 mM). È quindi stata preparata una soluzione acquosa 1.40 mM (1.5 volte la CMC) di CTAB e sono stati ripetuti gli esperimenti di stabilità, senza l'utilizzo del POM-flu e utilizzando una portata di 250 $\mu\text{L}/\text{min}$ e una pressione di 1.18 bar nel reattore *flow focusing*. I risultati sono riportati in figura 3.45.

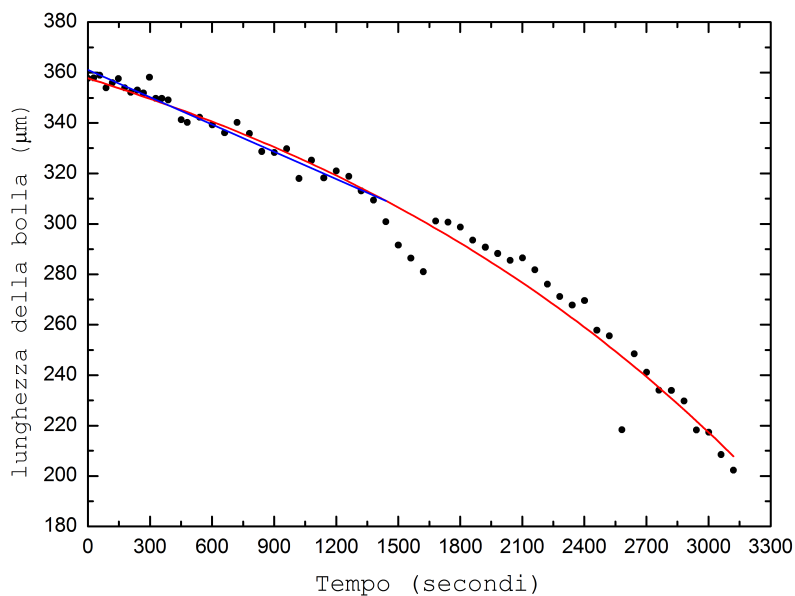


Figura 3.45: Stabilità delle bolle d'azoto generate con CTAB.

Curva rossa: regressione non lineare dei dati con l'equazione $\phi = y_0 - a \cdot \exp(t/b) + c$ (nei parametri a , b e c); retta blu: regressione lineare nell'intervallo 0 - 1440 secondi.

Anche in questo caso è stato osservato un drastico calo delle dimensioni delle bolle, soprattutto da 2100 secondi in poi, che pare seguire un andamento esponenziale (curva rossa, $\phi = -69 \cdot \exp\left(\frac{t}{2703}\right) + 427$). Se si osserva lo stesso intervallo indagato con il SDBS, 0 - 1400 s, la figura 3.45 mostra ancora una volta un profilo lineare con equazione $\phi = 361 - 0.036 \cdot t$. Poiché la pendenza della retta con il CTAB è minore (in valore assoluto), si può affermare che questo tensioattivo permetta di generare bolle più stabili rispetto al SDBS.

Successivamente il lavoro si è concentrato sulla decorazione superficiale delle bolle con particelle solide, conducendo una serie di esperimenti utilizzando vari approcci. Inizialmente, come introdotto nella sezione precedente, le bolle sono state generate utilizzando una soluzione acquosa contenente POM funzionalizzato con fluoresceina. L'immagine al microscopio ad epifluorescenza (figura 3.46) non permette di dire con certezza se le particelle solide si trovino all'interfaccia gas-liquido o sospese nella fase continua.

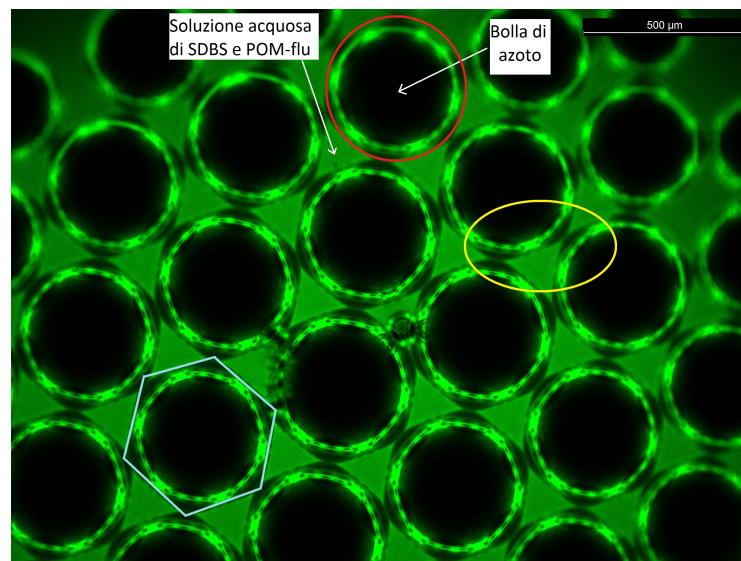


Figura 3.46: Immagine al microscopio ad epifluorescenza di bolle d'azoto generate con Q_w 200 $\mu\text{L}/\text{min}$ e p_{azoto} 1.32 bar (ingrandimento 5x).

In figura 3.46 si possono vedere diversi effetti ottici. La bolla sembra avere una forma esagonale e il contorno fluorescente non è uniformemente colorato con la stessa intensità di verde ma si osserva un massimo di fluorescenza nella zona a diretto contatto con la fase acquosa e un minimo in corrispondenza del punto di contatto tra due bolle vicine (fenomeno evidenziato nell'ellisse gialla). Dunque, non è chiaro se la fluorescenza osservata sul bordo della bolla dipenda dal POM-flu che la ricopre oppure sia dovuto alla radiazione che proviene dalla soluzione acquosa e che incide sulla

bolla. Infatti, oggetti come le bolle spesso si comportano come superfici riflettenti (figura 3.47) e possono dare origine a complicati fenomeni di riflessione e interferenza, in cooperazione con le altre superfici vicine.

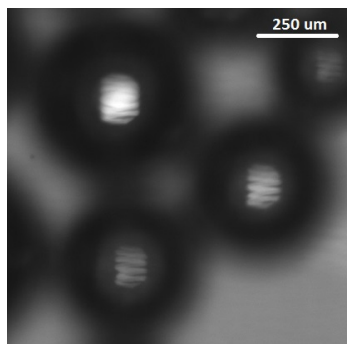


Figura 3.47: Filamento di tungsteno, componente del microscopio ottico, riflesso sulla sommità di alcune bolle.

Gli stessi fenomeni ottici si osservano anche utilizzando POM funzionalizzato con rodamina B, POM-rhb (figura 3.48(a)). L'alternanza dell'intensità di fluorescenza sulla superficie della bolla è meno evidente rispetto al caso della fluoresceina ma ciò dipende solamente dalla qualità dell'immagine, che in questo caso è stata originariamente registrata in bianco e nero (figura 3.48(b)). Tale effetto si nota anche nelle bolle isolate (figura 3.48(c)).

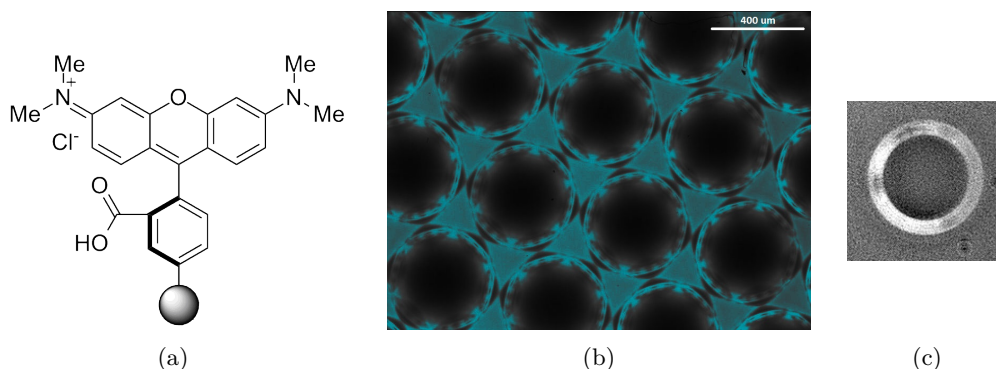


Figura 3.48: (a) POM-rhb; (b) immagine di un campione di bolle raccolte su un vetrino e registrate al microscopio in fluorescenza [ingr. 15 \times]. L'immagine è stata colorata di blu in seguito perché originariamente in bianco e nero; (c) bolla isolata [ingr. 40 \times].
 Pazoto 1.16 bar, Q_w 300 μ L/min e SDBS 0.29 M

I risultati ottenuti con i polioisometallati non chiariscono se le bolle siano ricoperte, totalmente o parzialmente, con le particelle solide. Perché, come detto, l'effetto stabilizzante aumenta all'aumentare della dimensione delle particelle, è stato valutato l'effetto di particelle di silice dal diametro medio di 5 μ m. Mentre per il POM era indifferente l'utilizzo di un tensioattivo anionico (SDBS) o cationico (CTAB), con

questo materiale è opportuno ricorrere a tensioattivi cationici, perché presentano superfici cariche negativamente nelle condizioni di pH della fase acquosa (> 7).

Le bolle sono state generate in condizioni simili alle prove precedenti (Q_w : 250 $\mu\text{L}/\text{min}$, p_{CO_2} : 1.08 bar, CTAB 1.40 mM), ricorrendo alla CO_2 come fase gassosa. Le bolle prodotte (figura 3.49) risultano polidisperse a causa della deposizione sul vetrino e ricoperte di silice.

È un riscontro positivo perché significa le bolle di anidride carbonica sono generabili con dimensioni controllate e possono essere decorate superficialmente con le particelle di silice.

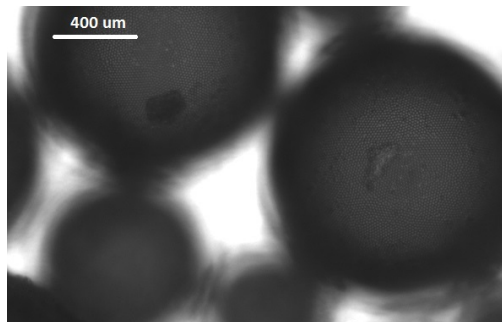
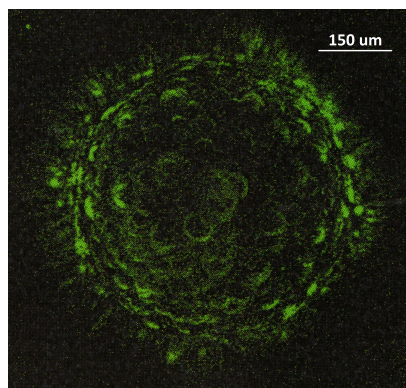


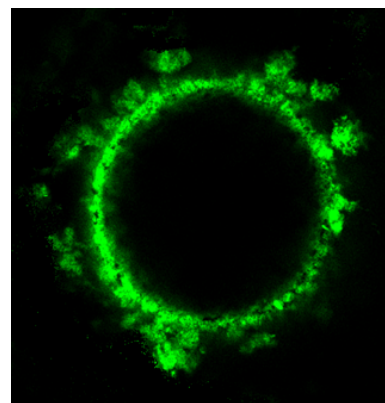
Figura 3.49: Immagini al microscopio ottico delle bolle di CO_2 ricoperte di silice.

Per confutare ogni dubbio, gli ultimi esperimenti sono stati condotti utilizzando TiO_2 (0.2 μm) e SiO_2 (5 μm), funzionalizzate con fluoresceina isotiocianato (FITC). Le bolle di CO_2 sono state generate con una soluzione acquosa di CTAB (1.5 mM) e SiO_2/FITC , o TiO_2/FITC , allo 0.1 % $_{w/v}$, alimentate con una portata di 350 $\mu\text{L}/\text{min}$. La pressione del gas risulta invece di 1.07 bar.

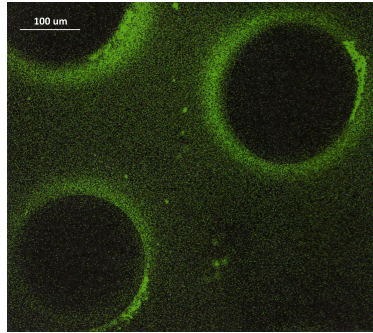
Le bolle sono state analizzate con un microscopio confocale (figura 3.50). Dalle immagini si vede chiaramente che la superficie della bolla è completamente ricoperta dalla silice e dalla titania, funzionalizzate con fluoresceina.



(a) SiO_2/FITC : bolla dall'esterno.



(b) SiO_2/FITC : bolla dall'interno.

(c) TiO_2/FITC Figura 3.50: Bolle di CO_2 decorate con SiO_2/FITC e TiO_2/FITC

In conclusione, è stato dimostrato che in opportune condizioni di portata e pressione è possibile generare delle bolle, di azoto oppure anidride carbonica, completamente ricoperte da particelle solide. Questa evidenza è particolarmente rilevante in ambiti come le reazioni fotocatalitiche da solidi adsorbiti sulla superficie di dispersioni gas-liquido, dove l'area specifica occupata dal catalizzatore è un parametro fondamentale per garantire la massima velocità della reazione.

3.7 CONCLUSIONI

FABBRICAZIONE DI MICROREATTORI PER STAMPA 3D È stato dimostrato che la stampa 3D è un'utile tecnica per la fabbricazione di microreattori. In particolare, è possibile realizzare in breve tempo un dispositivo avente canali di diversa geometria, dimensione ($\phi_i \geq 100 \mu\text{m}$), volume interno e disposizione spaziale, a seconda delle applicazioni. Inoltre, si possono prevedere numerose entrate e uscite e scegliere l'ingombro e la robustezza (in termini di materiale attorno ai canali) del microreattore in base ai costi e alle condizioni di pressione che deve sopportare.

Il costo da sostenere per la stampa 3D dei microreattori mostrati è davvero contenuto. Il prezzo non supera i 50 euro e dipende principalmente dal volume di materiale utilizzato e dal tempo impiegato per completare la stampa.

Al momento sono due i principali problemi legati a questa fabbricazione: la rimozione della cera di supporto e la resistenza chimico-fisica del materiale. La rimozione della cera dipende dalla geometria e dalla dimensione dei canali. Infatti, i prototipi con canali a sezione squadrata (rettangolare o quadrata) sono i più difficili da liberare perché la cera si accumula negli spigoli. Inoltre, condotti di diametro, altezza o larghezza inferiore a $200 \mu\text{m}$ sono pressoché impossibili da liberare perché

si dovrebbe applicare una pressione troppo elevata che danneggerebbe il connettore. Infine, si incontrano molte difficoltà con i canali molto lunghi (> 3 m) perché le perdite di carico impediscono alla cera rammollita di uscire dal microreattore. Dunque, per facilitare l'operazione di pulizia del canale occorrono materiali di supporto meno resistenti ma che comunque possano garantire un'eccellente qualità della stampa.

Il materiale di stampa è scelto in funzione della stampante utilizzata. Per questo lavoro di tesi si è deciso di lavorare con la tecnica SLA *layer by layer* perché offre risoluzioni molto elevate e consente di stampare oggetti con canali nell'ordine dei centinaia di micron. In ogni caso, recentemente è stata introdotta sul mercato una nuova gamma di stampanti *PolyJet* che utilizzano materiali con prestazioni superiori come alcuni derivati del polifenilsolfone (PPSU), per la loro resistenza termica (150°C) e ai solventi chimici (eccellente resistenza con soluzioni acquose, alcani, alcol e CCl_4 ; buona con 1,1,1-tricloroetilene e 2-etossietanolo; scarsa con gli aromatici e pessima con il metil-etil-chetone)^[96].

GENERAZIONE DI SISTEMI MULTIFASICI I microreattori fabbricati per fotolitografia soft di resine tioleniche hanno permesso di generare sistemi multifasici come treni di gocce e bolle. Sistemi O/W sono stati studiati per capire come la portata della fase continua e di quella dispersa influenzino i regimi di moto e le dimensioni delle gocce. A seconda della portata di fase dispersa (Q_o) e di fase continua (Q_w), è possibile osservare due diversi regimi di flusso, *dripping* e *jetting*. Inoltre, se il mescolamento delle due fasi ha geometria ad Y, le gocce si possono generare anche per strozzamento. I valori delle portate influenzano anche le dimensioni delle gocce. Le dimensioni delle gocce possono essere opportunamente variate a seconda del rapporto Q_o/Q_w . Gli studi effettuati hanno particolare rilevanza sia nel campo della sintesi chimica e biologia che nella formazione di microcapsule e filamenti polimerici.

Nella parte finale del capitolo, il lavoro si è concentrato sulla generazione di treni di bolle di aria compressa, azoto e CO_2 . Come fatto per le dispersioni liquido/liquido, è stata investigata l'influenza della portata di fase continua e della pressione di gas sulle dimensioni delle bolle, evidenziando ancora una volta due regimi di moto, *dripping* e *jetting*.

Sono stati anche condotti degli esperimenti per indagare la stabilità nel tempo delle bolle e la possibilità di decorarle con particelle solide. La stabilità delle bolle prodotte e depositate su un vetrino è funzione principalmente del tensioattivo utilizzato. È stato dimostrato che la diminuzione del diametro delle bolle avviene con velocità

minore nel caso in cui si utilizzi CTAB come tensioattivo, anziché SDBS. Inoltre, la stabilità nel tempo non migliora se nella soluzione acquosa sono presenti particelle solide come i poliossometallati.

Per dimostrare la decorazione superficiale delle bolle sono state utilizzate particelle solide come POM, SiO₂ e TiO₂, funzionalizzate con fluoresceina. Il colorante ha permesso di osservare le bolle, generate in un flusso acquoso di tensioattivo e particelle solide, con un microscopio in fluorescenza e determinare se la superficie fosse completamente decorata. Le immagini delle bolle generate con POM non mostrano chiaramente se le particelle siano disposte sulla superficie oppure se la fluorescenza provenga dalla fase acquosa. La decorazione è più evidente, invece, osservando le immagini al microscopio confocale delle bolle coperte con SiO₂ e TiO₂.

3.8 SPERIMENTALE

3.8.1 Reagenti e materiali

Tabella 3.5: Solventi e reagenti utilizzati.

Sostanza	Purezza (%)	Densità (g/mL)	MW (g/mol)	Stato fisico
EtOH anidro	-	0.789	46.07	liquido
DMSO	RPE	1.100	78.13	liquido
Toluene	RPE	0.867	92.14	liquido
iPrOH	RPE	0.786	60.10	liquido
APTES ^(f)	-	-	221.37	solido
FITC ^(g)	-	-	389.38	solido
SiO ₂	-	-	-	solido
TiO ₂ ^(h)	-	-	-	solido
SDBS	GT	-	348.48	solido
Brij 92	-	-	348	solido
Span 20	-	-	346	liquido
Tween 20	-	-	523	liquido
CTAB	-	-	364.45	solido
KHCO ₃	-	-	100.12	solido

L'adesivo ottico tiolenico monocomponente NOA-81 è stato acquistato da Norland Products Inc., conservato in frigo e portato a temperatura ambiente (20 min) prima di ogni utilizzo.

3.8.2 Fabbricazione di microreattori per soft fotolitografia

Si riporta come esempio la fabbricazione del dispositivo in figura 3.24(a).

1. Tutti i dispositivi costruiti sono supportati su vetrini da microscopio (Corning[®], 25 x 75 mm). Per garantire la massima adesione della resina è necessario che la superficie del vetro sia perfettamente pulita e priva di particelle di polvere. Perciò, prima di iniziare la procedura di fabbricazione, è fondamentale lavare

(f) (3-aminopropil)trietossi-silano

(g) fluoresceina isotiociano

(h) Fornito da Prof. Fornasiero, Università degli studi di Trieste.

bene le lastre di vetro con acqua distillata e sapone. Per il dispositivo occorrono tre vetrini.

2. Per realizzare e fissare i canali di ingresso, due delle tre lastre sono state forate con una punta diamantata sferica fissata ad un piccolo trapano a colonna.

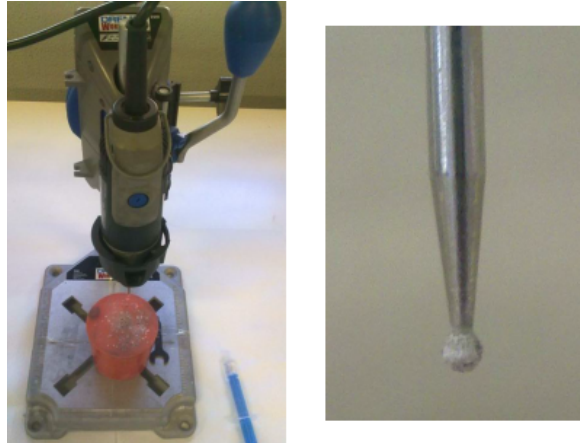


Figura 3.51: Trapano a colonna (a sinistra) e puntata diamantata (a destra).

Per allineare i fori sul vetro ci si aiuta con la maschera in acetato che riporta la geometria dei canali.

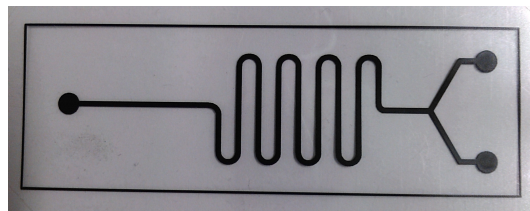


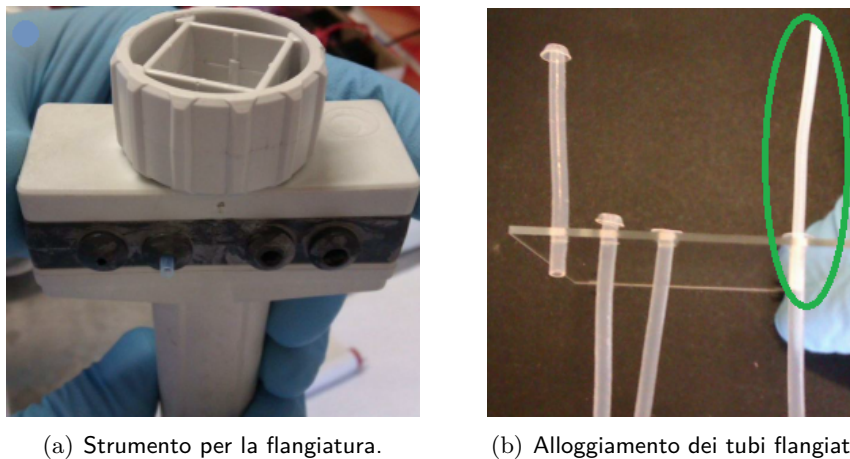
Figura 3.52: Maschera in acetato - larghezza dei canali di circa $500 \mu\text{m}$. - in corrispondenza dei cerchi vengono fabbricati i condotti di entrata.

3. Dopo aver effettuato i tre fori, è stata ripetuta la pulizia del vetro. Successivamente, sono state preparate le connessioni dei canali tagliando 3 cm di tubo in PTFE (diametro interno, ϕ_i , di 1.5 mm). Con un apposito strumento ogni tubo è stato flangiato ed alloggiato nei fori del vetro.

Come si vede in figura 3.53(b) (dettaglio in verde), in ogni tubo flangiato è stato inserito un altro spezzone di tubo con ϕ_i di 0.5 mm ed esterno di 1.6 mm.

4. Sono stati ritagliati quattro piccoli quadrati di carta da filtro, bagnati ciascuno con una goccia di NOA-81 e alloggiati negli angoli del vetrino. Il vetrino è stato poi esposto per 60 secondi alla luce di una lampada UV⁽ⁱ⁾.

(i) Lampada Spectroline SB-100P a 350 W con emissione centrata a 365 nm; la lampada è anche dotata di un filtro *passa basso* per rimuovere la componente visibile dello spettro di emissione.



(a) Strumento per la flangiatura.

(b) Alloggiamento dei tubi flangiati.

Figura 3.53: Dettaglio sulla flangiatura dei tubi.

Sul lato che riporta gli spessori appena incollati, è stato depositato uno strato di resina facendo attenzione a non formare bolle ed assicurandosi che essa sia ben disposta attorno alle flange. Aiutandosi con i tubi non flangiati, è stato alloggiato il secondo vetrino forato sopra allo strato di resina liquida. Infine, il nuovo strato è stato esposto alla luce UV per 2 minuti (come riportato in figura 3.54) e successivamente sono stati rimossi i tubi in PTFE usati come guida.

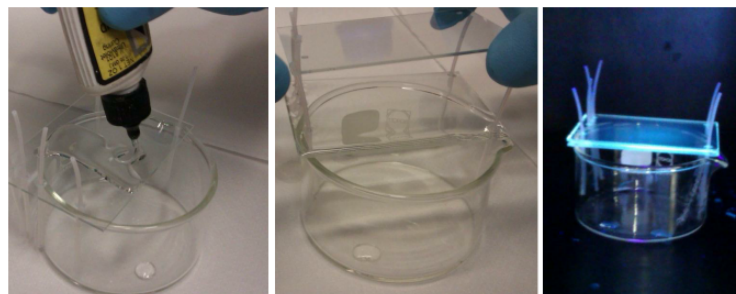


Figura 3.54: Polimerizzazione del primo strato di fotoresist.

5. Con una lama sono stati rimossi gli eccessi di resina sui bordi e quella eventualmente presente sui fori. Inoltre, è stato pulito il lato interno del dispositivo (figura 3.55) ed esposto nuovamente all'UV per 30 minuti. Il componente così ottenuto è stato posto su una piastra riscaldata a 50°C per tutta la notte.
6. Dopo il trattamento termico è possibile realizzare il canale microfluidico (figura 3.56). La risoluzione delle dimensioni laterali dipende per buona parte dalle caratteristiche della maschera utilizzata (fino a 200 μm con una stampante da 1200 dpi). L'altezza del canale, invece, viene fissata dagli spessori incollati su ciascun angolo ed è di circa 150 μm .

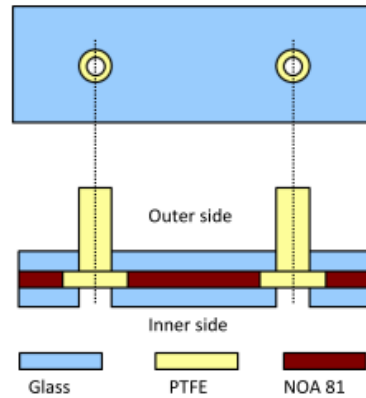


Figura 3.55: Rappresentazione della parte superiore del dispositivo^[86].

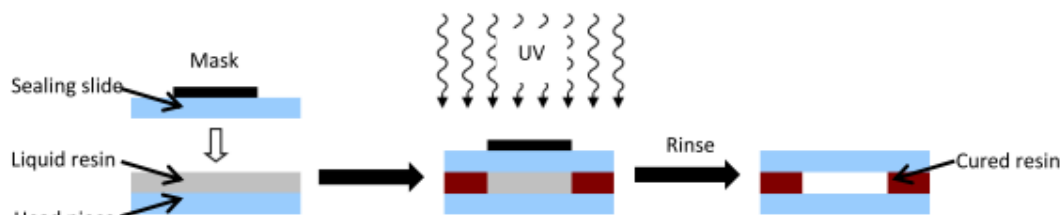


Figura 3.56: Schematizzazione della creazione del condotto microfluidico^[86].

Dopo aver tappato i tubi di entrata per non far drenare la resina, sono stati incollati quattro spessori come fatto in precedenza e disposto uno strato di NOA-81 sul lato interno del dispositivo. In seguito, è stata adagiata l'ultimo vetrino sopra il fotoresist evitando la formazione di bolle.

Dopo aver rimosso la resina eccedente dai lati, è stata posizionata la maschera in acetato, allineando i punti di entrata ai fori, ed esposto il dispositivo alla luce UV per 1 minuto.

7. Tutta la resina non coperta dalla traccia nera della maschera risulta così polimerizzata. Il canale microfluidico può essere svuotato rimuovendo il fotoresist liquido con una pompa da vuoto collegata ad uno dei canali.

Una volta liberato il canale, esso è stato ulteriormente pulito alimentando alternativamente una miscela 1:3 in acetone/etanolo ed etanolo puro.

8. Il dispositivo è stato nuovamente esposto alla luce UV per 30 minuti e successivamente riscaldato a 50°C su una piastra per una notte, in modo da garantire la completa polimerizzazione della resina.



Figura 3.57: Reattore finito.

3.8.3 Rimozione della cera di supporto nei microreattori stampati in 3D

Prima di poter utilizzare il microreattore stampato bisogna liberare i condotti dalla cera. La cera è solubile in molti solventi organici ma non in acqua; poiché certi solventi potrebbero rovinare il dispositivo il reattore è stato immerso in olio di semi, mantenuto a 40-45°C in un bagno ad ultrasuoni. È conveniente utilizzare una siringa per spingere la cera rammollita.

Per rimuovere la cera residua, l'olio è stato sostituito con acqua e si porta il bagno a 50°C. Una pompa a siringa è stata collegata al reattore ed è stata alimentata acqua fino a che tutta la cera non è stata rimossa.

3.8.4 Generazione di gocce O/W

Si propone una procedura sperimentale comune per entrambi i reattori utilizzati, ricordando che per la geometria *flow focusing* è necessario un aggiuntivo condotto d'entrata per la fase acquosa.

La soluzione acquosa è stata preparata sciogliendo 10.13 g di SDBS in un matraccio da 100 mL e portando a volume con acqua milliQ (0.29 mol/L)^(j). La soluzione organica, invece, è costituita da toluene e trifenil-porfirina come colorante.

Il microscopio USB, *Inspective 4 geek*, è interfacciato con un PC e presenta le seguenti caratteristiche: 2 MP, colore 24 bit RGB, lenti dual axis 27x & 100x, frequenza di aggiornamento 50-60 Hz, 30 fps, ingrandimento 10x → 200x. Per ottenere video di maggiore qualità è stata posizionata una fonte luminosa sotto al microreattore.

(j) Concentrazione micellare critica di 1.6 mM^[97].

Le siringhe (Hamilton Gas Tight) da 10 mL sono state caricate con le due soluzioni e collegate al microreattore con tubi in PTFE (diametro interno di 0.5 mm); per la movimentazione dei fluidi sono state utilizzate due pompe a siringa New Era Pump System NE-300 (figura 3.26(a)). L'uscita del reattore è collegata ad un recipiente di raccolta.

I video registrati vengono analizzati misurando le dimensioni delle gocce e le dimensioni sono riassunte nelle appendici C.1.1 e C.1.2.

3.8.5 Generazione di microbolle

Di seguito si riporta la procedura generale per la generazione di bolle, di aria compressa, di azoto oppure di anidride carbonica.

La soluzione acquosa di tensioattivo (SDBS o CTAB) ed eventualmente di particelle solide (POM, silice o titania), una volta sonicata per 10 minuti, viene caricata in siringhe di plastica (HSW) oppure in vetro (Hamilton Gas-tight). Le siringhe sono collegate al microreattore con tubi in PTFE dal diametro interno di 0.5 mm. Il gas proviene da un bombola, nel caso di azoto e CO₂, mentre nel caso dell'aria compressa è stata usata la fornitura di laboratorio; in tutti i casi la pressione è stata regolata con un manometro e un riduttore di pressione a stadi.

Le bolle, a seconda degli utilizzi, sono state raccolte in un vial oppure adagate su un vetrino da microscopio. Per gli esperimenti con un microscopio in fluorescenza, l'impostazione della lunghezze d'onda di eccitazione e in emissione sono riportate in tabella 3.6.

Colorante	λ (nm)	Colorante	λ (nm)
Fluoresceina	ecc. 490 em. 518	Rodamina B	ecc. 540 em. 620

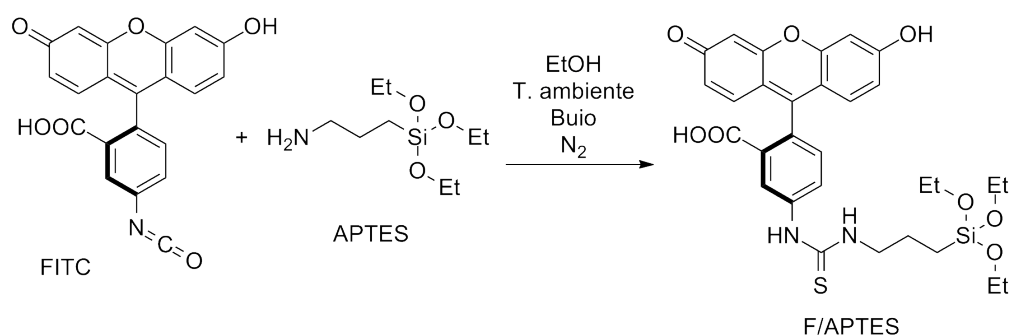
Tabella 3.6: Proprietà di fluorescenza dei coloranti utilizzati.

3.8.6 Funzionalizzazione di silice e titania con fluoresceina

3.8.6a Sintesi di fluoresceina/APTES

In un pallone a due colli da 25 mL, dotato di agitatore magnetico, sono stati posti 10 mg di fluoresceina isotiocianato (FITC, 2.57E-5 mol), 10 mL di alcol etilico anidro

e 60 μL di (3-aminopropil)trietossi-silano (APTES, 1 eq). La reazione, mostrata nello schema 30, è stata condotta al buio e sotto atmosfera di azoto nel pallone.

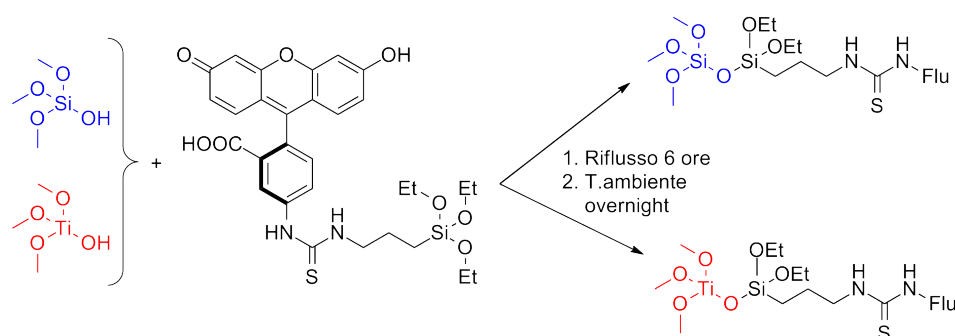


Schema 30: Sintesi di fluoresceina/APTES.

Al termine della reazione il solvente è stato allontanato *in vacuo* e il prodotto ripreso con 10 mL di DMSO.

3.8.6b Sintesi di SiO_2/FITC e TiO_2/FITC

La procedura è identica per entrambi i substrati, SiO_2 e TiO_2 , e si riporta quella per la silice.



Schema 31: Funzionalizzazione di SiO_2 e TiO_2 .

In un pallone a due colli da 100 mL sono stati pesati 100 mg di SiO_2 e 60 mL di toluene; con un Dean-Stark sono stati distillati 40 mL di solvente. Ai 20 mL residui è stata aggiunta la soluzione di fluoresceina-APTES sintetizzata nella sezione precedente.

La reazione è stata condotta a riflusso per 6 ore e successivamente a temperatura ambiente per tutta la notte. Il prodotto è stato filtrato su millipore durapore idrofobico 0.1 μm , eseguendo nell'ordine i lavaggi con 40 mL di toluene, 40 mL di esano, 40 mL di alcol isopropilico, 40 mL di metanolo ed infine con 40 mL di acqua milliQ. Il filtro è stato posizionato in una provetta da centrifuga con 10 mL di acqua milliQ e sonicato dolcemente per staccare il solido dal filtro.

BIBLIOGRAFIA

- [1] G. M. Whitesides. *Nature*, 442: 368–373, **2006**.
- [2] S. Xu, Z. Nie, M. Seo, P. Lewis, E. Kumacheva, H. A. Stone, P. Garstecki, D. B. Weibel, I. Gitlin e G. M. Whitesides. *Angewandte Chemie*, 117: 734–738, **2005**.
- [3] T. M. Squires e S. R. Quake. *Reviews of modern physics*, 77: 977, **2005**.
- [4] K. S. Elvira, X. C. i Solvas, R. C. Wootton et al. *Nature chemistry*, **2013**.
- [5] J. Atencia e D. J. Beebe. *Nature*, 437: 648–655, **2004**.
- [6] L. D. Schmidt. *The engineering of chemical reactions*. Oxford University Press New York, NY, USA, **2005**.
- [7] T. Schwalbe, V. Autze e G. Wille. *CHIMIA International Journal for Chemistry*, 56: 636–646, **2002**.
- [8] D. E. Angelescu. *Highly integrated microfluidics design*. Artech House, **2011**.
- [9] URL: <https://proteabio.com/products/PM-1000>.
- [10] URL: <http://www.biophysics.com/ibidi/Instruments/syringePUMP100.html>.
- [11] URL: http://cadenceinc.com/catalog/productgroups/view/interchangeable_syringes.
- [12] URL: <http://www.hamiltoncompany.com/products/syringes/c/798/>.
- [13] URL: <http://store.independenciaustralia.com/personal-higiene/syringes-needles/syringes/syringe-hypodermic-20ml-luer-lock.html>.
- [14] Z. Li, S. Y. Mak, A. Sauret e H. C. Shum. *Lab on a Chip*, 14: 744–749, **2014**.
- [15] URL: <http://www.elflow.com/syringe-pumps-and-microfluidic/stability-and-flow-oscillation-of-syringe-pumps-in-microfluidic>.
- [16] T. Asai, A. Takata, Y. Ushioji, Y. Iinuma, A. Nagaki e J.-i. Yoshida. *Chemistry Letters*, 40: 393–395, **2011**.
- [17] V. Hessel, C. Hofmann, H. Lowe, A. Meudt, S. Scherer, F. Schonfeld e B. Werner. *Organic process research & development*, 8: 511–523, **2004**.
- [18] D. Kralisch e G. Kreisel. *Chemical engineering science*, 62: 1094–1100, **2007**.

- [19] T. Illg, V. Hessel, P. Lob e J. C. Schouten. *ChemSusChem*, 4: 392–398, **2011**.
- [20] P. S. Dittrich e A. Manz. *Nature Reviews Drug Discovery*, 5: 210–218, **2006**.
- [21] C.-C. Lee, G. Sui, A. Elizarov, C. J. Shu, Y.-S. Shin, A. N. Dooley, J. Huang, A. Daridon, P. Wyatt e D. Stout. *Science*, 310: 1793–1796, **2005**.
- [22] W. Adam, C. R. Saha-Moller e C.-G. Zhao. *Organic Reactions*, **2002**.
- [23] B. M. Trost, J. R. Parquette e A. L. Marquart. *Journal of the American Chemical Society*, 117: 3284–3285, **1995**.
- [24] R. Wolffenstein. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 28: 2265–2269, **1895**.
- [25] N. A. Milas e A. Golubovi. *Journal of the American Chemical Society*, 81: 6461–6462, **1959**.
- [26] J. P. McMullen e K. F. Jensen. *Annual review of analytical chemistry*, 3: 19–42, **2010**.
- [27] R. L. Hartman. *Organic Process Research & Development*, 16: 870–887, **2012**.
- [28] S. Kuhn, T. Noel, L. Gu, P. L. Heider e K. F. Jensen. *Lab on a Chip*, 11: 2488–2492, **2011**.
- [29] T. Razzaq, T. N. Glasnov e C. O. Kappe. *European Journal of Organic Chemistry*, 2009: 1321–1325, **2009**.
- [30] H. Pennemann, P. Watts, S. J. Haswell, V. Hessel e H. Lowe. *Organic process research & development*, 8: 422–439, **2004**.
- [31] T. Wirth. *Microreactors in organic synthesis and catalysis*. John Wiley & Sons, **2008**.
- [32] J.-i. Yoshida, A. Nagaki e T. Yamada. *Chemistry-A European Journal*, 14: 7450–7459, **2008**.
- [33] L. Rumi, C. Pfleger, P. Spurr, U. Klinkhammer e W. Bannwarth. *Organic Process Research & Development*, 13: 747–750, **2009**.
- [34] J. Choe, J. H. Seo, Y. Kwon e K. H. Song. *Chemical Engineering Journal*, 135: S17–S20, **2008**.
- [35] H. Wakami e J.-i. Yoshida. *Organic process research & development*, 9: 787–791, **2005**.
- [36] R. A. Maurya, C. P. Park, J. H. Lee e D.-P. Kim. *Angewandte Chemie international edition*, 50: 5952–5955, **2011**.

- [37] F. Mastronardi, B. Gutmann e C. O. Kappe. *Organic letters*, 15: 5590–5593, **2013**.
- [38] M. Struempel, B. Ondruschka, R. Daute e A. Stark. *Green Chemistry*, 10: 41–43, **2008**.
- [39] E. Rossi, P. Woehl e M. Maggini. *Organic Process Research & Development*, 16: 1146–1149, **2011**.
- [40] A. R. Bogdan, S. L. Poe, D. C. Kubis, S. J. Broadwater e D. T. McQuade. *Angewandte Chemie International Edition*, 48: 8547–8550, **2009**.
- [41] C. Ricardo e N. Xiongwei. *Organic Process Research & Development*, 13: 1080–1087, **2009**.
- [42] A. Gunther e K. F. Jensen. *Lab on a Chip*, 6: 1487–1503, **2006**.
- [43] J. Clausell-Tormos, D. Lieber, J.-C. Baret, A. El-Harrak, O. J. Miller, L. Frenz, J. Blouwolff, H. J. S. Koster, H. Duan et al. *Chemistry & biology*, 15: 427–437, **2008**.
- [44] L. Mazutis, A. F. Araghi, O. J. Miller, J.-C. Baret, L. Frenz, A. Janoshazi, V. Taly, B. J. Miller, J. B. Hutchison, D. Link et al. *Analytical chemistry*, 81: 4813–4821, **2009**.
- [45] J. Clayden, N. Greeves, S. Warren e P. Wothers. *Organic Chemistry*. Oxford University Press, **2001**.
- [46] S.-J. Park, F.-L. Jin e J.-R. Lee. *Macromolecular rapid communications*, 25: 724–727, **2004**.
- [47] S. P. Rowland. **(1958) US Patent 2822368**.
- [48] P. K. Gamage, M. O'Brien e L. Karunanayake. *Journal of the National Science Foundation of Sri Lanka*, 37: 229–240, **2009**.
- [49] URL: <http://www.dow.com/propyleneoxide/app/index.htm>.
- [50] S. Rebsdats e D. Mayer. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, **2001**.
- [51] P. Bassler e M. W. Hans-Georg-Gobbel. *CHEMICAL ENGINEERING*, 21: **2010**.
- [52] A. W. Nelson. **(1948) US Patent 2434094**.
- [53] V. Russo, R. Tesser, E. Santacesaria e M. Di Serio. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 52: 1168–1178, **2013**.
- [54] R. Mello, A. Alcalde-Aragonés, M. E. Gonzalez Nunez e G. Asensio. *The Journal of organic chemistry*, 77: 6409–6413, **2012**.

- [55] R. S. Porto, M. L. Vasconcellos, E. Ventura e F. Coelho. *Synthesis*, 2005: 2297–2306, **2005**.
- [56] D. Swern. *Organic reactions*, **1953**.
- [57] A. Murphy, G. Dubois e T. Stack. *Journal of the American Chemical Society*, 125: 5250–5251, **2003**.
- [58] M. A. Goodman e M. R. Detty. *Synlett*, 2006: 1100–1104, **2006**.
- [59] W. Zhang, A. Basak, Y. Kosugi, Y. Hoshino e H. Yamamoto. *Angewandte Chemie International Edition*, 44: 4389–4391, **2005**.
- [60] C. Cativiela, J. M. Fraile, J. Garcia e J. A. Mayoral. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 112: 259–267, **1996**.
- [61] E. N. Jacobsen, W. Zhang, A. R. Muci, J. R. Ecker e L. Deng. *Journal of the American Chemical Society*, 113: 7063–7064, **1991**.
- [62] R. W. Murray. *Chemical Reviews*, 89: 1187–1201, **1989**.
- [63] R. Curci, M. Fiorentino, L. Troisi, J. O. Edwards e R. H. Pater. *The Journal of Organic Chemistry*, 45: 4758–4760, **1980**.
- [64] R. E. Montgomery. *Journal of the American Chemical Society*, 96: 7820–7821, **1974**.
- [65] A. Baeyer e V. Villiger. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 32: 3625–3633, **1899**.
- [66] A. Baeyer e V. Villiger. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 33: 858–864, **1900**.
- [67] R. Mello, M. Fiorentino, O. Sciacovelli e R. Curci. *The Journal of Organic Chemistry*, 53: 3890–3891, **1988**.
- [68] D. Yang, M.-K. Wong e Y.-C. Yip. *The Journal of Organic Chemistry*, 60: 3887–3889, **1995**.
- [69] R. Curci, L. D'Accolti, M. Fiorentino e A. Rosa. *Tetrahedron letters*, 36: 5831–5834, **1995**.
- [70] S. E. Denmark e H. Matsubashi. *The Journal of organic chemistry*, 67: 3479–3486, **2002**.
- [71] D. Yang. *Accounts of chemical research*, 37: 497–505, **2004**.
- [72] L. D'Accolti, C. Annese, A. De Riccardis, E. De Giglio, D. Cafagna, F. Fanelli e C. Fusco. *European Journal of Organic Chemistry*, 2012: 4616–4621, **2012**.

- [73] W. Adam, R. Curci e J. O. Edwards. *Accounts of Chemical Research*, 22: 205–211, **1989**.
- [74] G. B. Payne, P. H. Deming e P. H. Williams. *The Journal of Organic Chemistry*, 26: 659–663, **1961**.
- [75] H. Gao, G. Lu, J. Suo e S. Li. *Applied Catalysis A: General*, 138: 27–38, **1996**.
- [76] C. Venturello, E. Alneri e M. Ricci. *The Journal of Organic Chemistry*, 48: 3831–3833, **1983**.
- [77] URL: <http://www.chemtrix.com/products/Labtrix-Start-1>.
- [78] URL: <http://www.chemtrix.com>.
- [79] URL: <http://thalesnano.com/h-cube>.
- [80] M. C. Bryan, D. Wernick, C. D. Hein, J. V. Petersen, J. W. Eschelbach e E. M. Doherty. *Beilstein journal of organic chemistry*, 7: 1141–1149, **2011**.
- [81] URL: http://www.corning.com/products_services/afr/products_services/low_flow.aspx.
- [82] C. W. Hull. **(1986) US Patent 4575330**.
- [83] P. J. Kitson, M. H. Rosnes, V. Sans, V. Dragone e L. Cronin. *Lab on a Chip*, 12: 3267–3271, **2012**.
- [84] A. Bonyár, H. Sántha, B. Ring, M. Varga, J. Gábor Kovács e G. Harsányi. *Procedia Engineering*, 5: 291–294, **2010**.
- [85] J. S. Mathieson, M. H. Rosnes, V. Sans, P. J. Kitson e L. Cronin. *Beilstein journal of nanotechnology*, 4: 285–291, **2013**.
- [86] S. Silvestrini. «Microfluidic Devices: Compact Laboratories from Design to Application». Tesi di dott. 2012.
- [87] S.-Y. Teh, R. Lin, L.-H. Hung e A. P. Lee. *Lab on a Chip*, 8: 198–220, **2008**.
- [88] J. Nunes, S. Tsai, J. Wan e H. Stone. *Journal of physics D: Applied physics*, 46: 114002, **2013**.
- [89] M. L. Steegmans, A. Warmerdam, K. G. Schroen e R. M. Boom. *Langmuir*, 25: 9751–9758, **2009**.
- [90] S. L. Anna e H. C. Mayer. *Physics of Fluids (1994-present)*, 18: 121512, **2006**.
- [91] P. Garstecki, H. A. Stone e G. M. Whitesides. *Physical review letters*, 94: 164501, **2005**.

- [92] Z. Nie, M. Seo, S. Xu, P. C. Lewis, M. Mok, E. Kumacheva, G. M. Whitesides, P. Garstecki e H. A. Stone. *Microfluidics and Nanofluidics*, 5: 585–594, **2008**.
- [93] M. Parhizkar, M. Edirisinghe e E. Stride. *Microfluidics and nanofluidics*, 14: 797–808, **2013**.
- [94] Y. Chevalier e M.-A. Bolzinger. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 439: 23–34, **2013**.
- [95] M. Bonchio, M. Carraro, G. Scorrano e A. Bagno. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 346: 648–654, **2004**.
- [96] URL: http://www.underwater.pg.gda.pl/didactics/ISPG/Polimery_zaawansowane/RDG2004ed.pdf.
- [97] K. G. Furton e A. Norelus. *Journal of chemical education*, 70: 254, **1993**.

CARATTERIZZAZIONI

A.1 FATTORI DI RISPOSTA

A.1.1 1,2-epossicicloesano

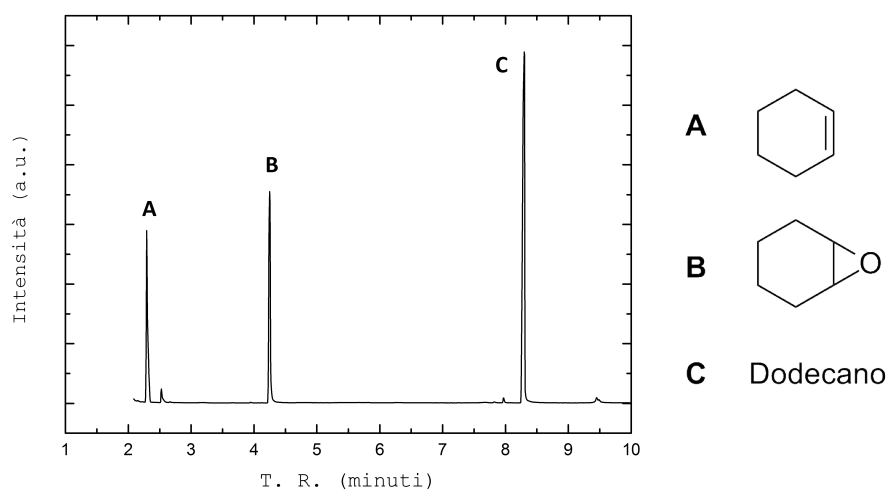


Figura A.1: Programma di temperatura: 50°C (2 min) $\xrightarrow{15^\circ\text{C}/\text{min}}$ 170°C (1 min).

Tabella A.1: Integrazione dei cromatogrammi registrati.

	(min)	# 1	# 2	# 3	# 4	rapporti	media	(δ)
(A)	2.29	76343	77971	74816	91138	$\frac{(A)}{(C)}$	0.327	(0.019)
(B)	4.25	104448	105104	103273	118056	$\frac{(B)}{(C)}$	0.440	(0.014)
(C)	8.30	204252	237254	245069	255962			

A.1.2 1,2-epossi-1-fenilpropano

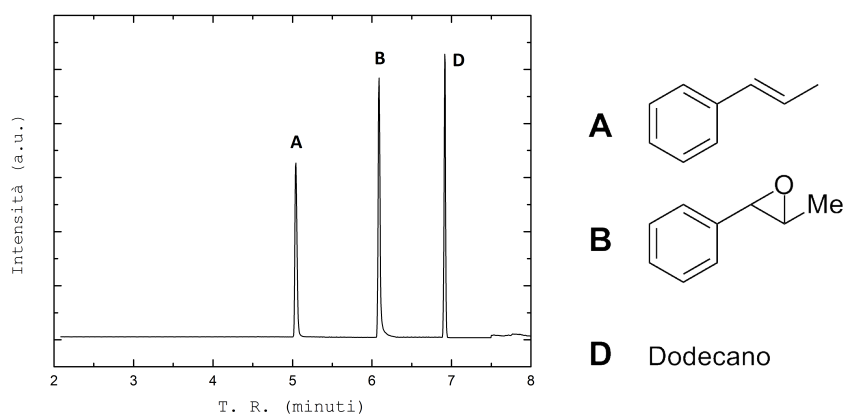


Figura A.2: Programma di temperatura: 70°C (2 min) $\xrightarrow{15^\circ\text{C}/\text{min}}$ 170°C (1 min).

Tabella A.2: Integrazione dei cromatogrammi registrati.

(min)	# 1	# 2	# 3	rapporti	media	(δ)	
(A)	5.05	53700	38056	24424	(A)/(D)	0.933	0.007
(B)	6.08	71512	50008	31052	(B)/(D)	1.218	0.021
(D)	6.93	58091	40591	26086			

A.1.3 1,2-epossicicloottano

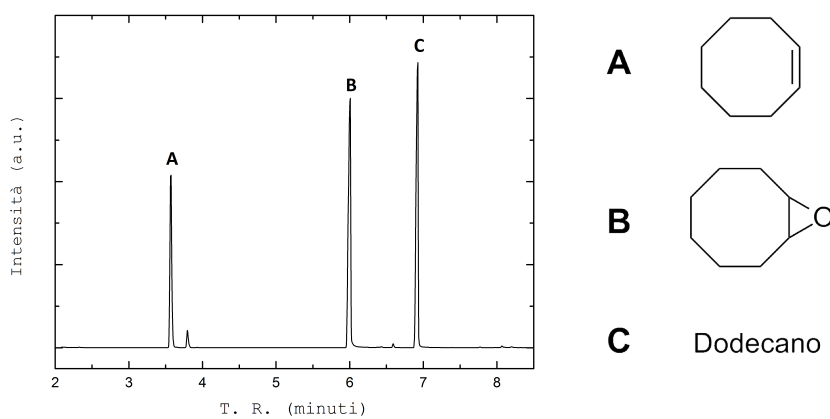


Figura A.3: Programma di temperatura: 70°C (2 min) $\xrightarrow{15^\circ\text{C}/\text{min}}$ 170°C (1 min).

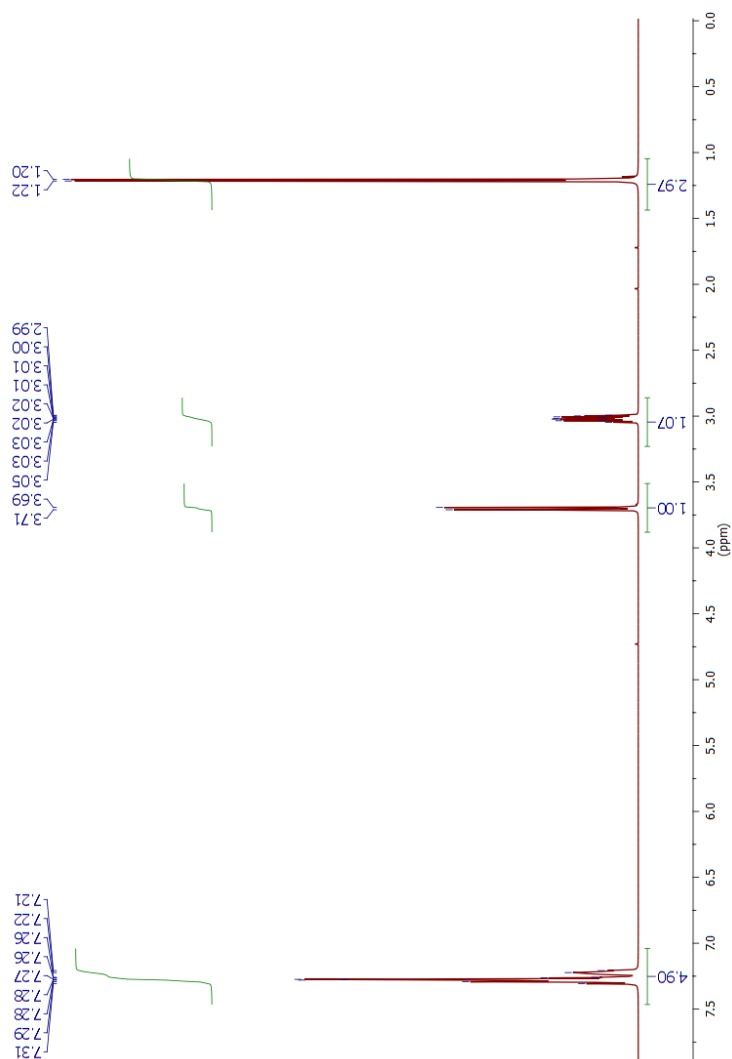
Tabella A.3: Integrazione dei cromatogrammi registrati.

(min)	# 1	# 2	# 3	# 4	# 5	rapporti	media (δ)
(A) 3.58	122740	124398	103179	150354	111226	(A)/(C)	0.549 (0.032)
(B) 6.01	225072	220342	188923	246320	200648	(B)/(C)	0.973 (0.015)
(C) 6.93	232389	226922	196694	246206	208552		

A.2 SINTESI BATCH

A.2.1 Epossidazione con DMD generato da acetone e Oxone

A.2.1a 1,2-epossi-1-fenilpropano per il calcolo del fattore di risposta

Figura A.4: $^1\text{H-NMR}$ di 1,2-epossi-1-fenilpropano.

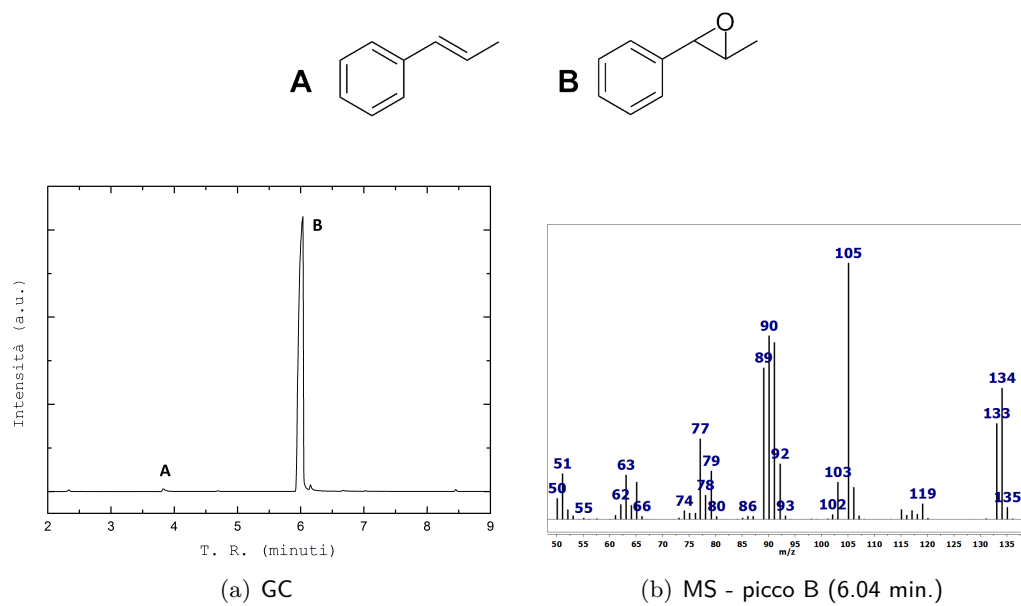
A.2.1b *1,2-epossi-1-fenilpropano*

Figura A.5: GC/MS (sez. 2.4.4e)

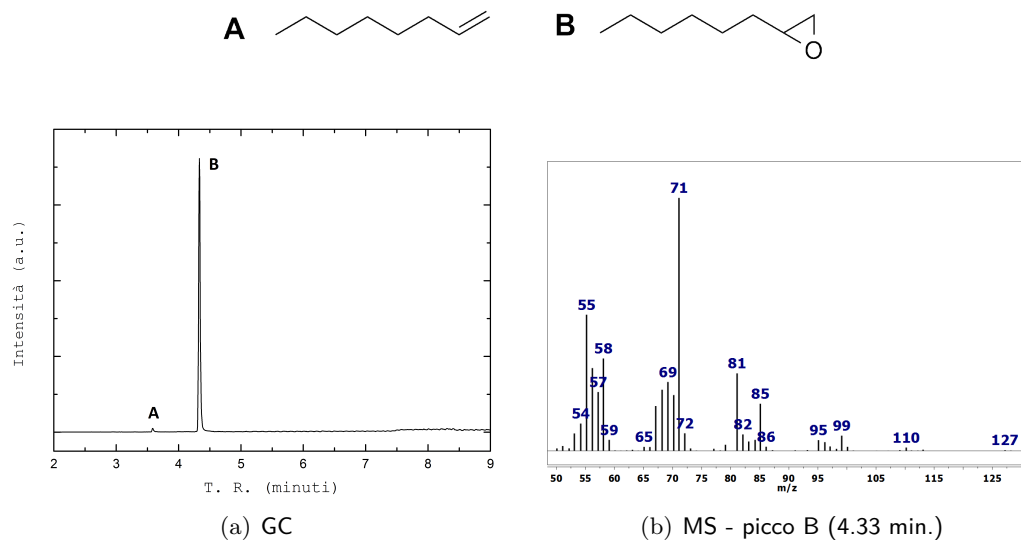
A.2.1c *1,2-epossiottano*

Figura A.6: GC/MS.

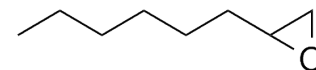
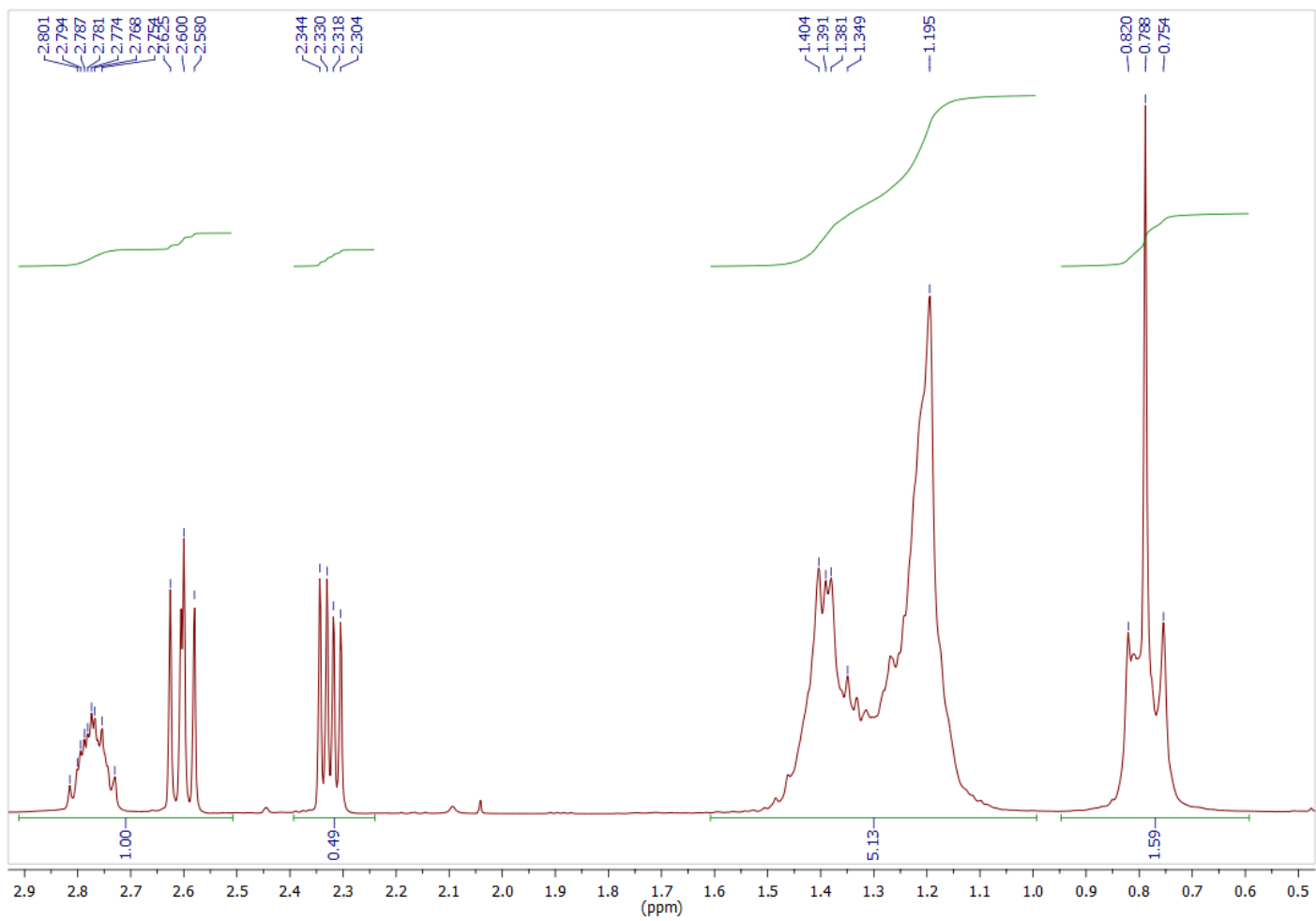


Figura A.7: $^1\text{H-NMR}$

A.2.2 Epossidazione con DMD isolato

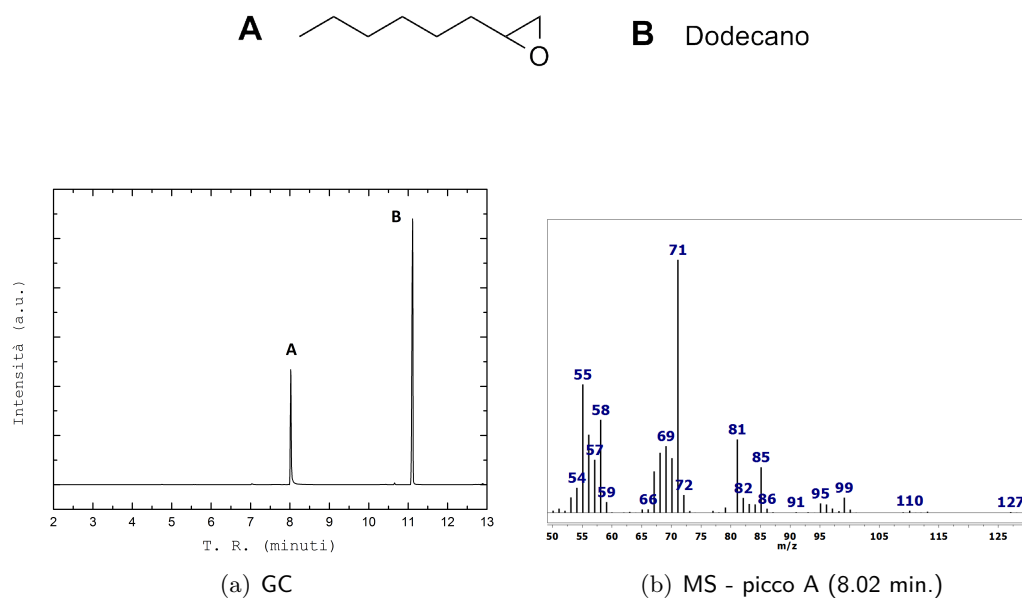


Figura A.8: GC/MS (sez. 2.4.4c)

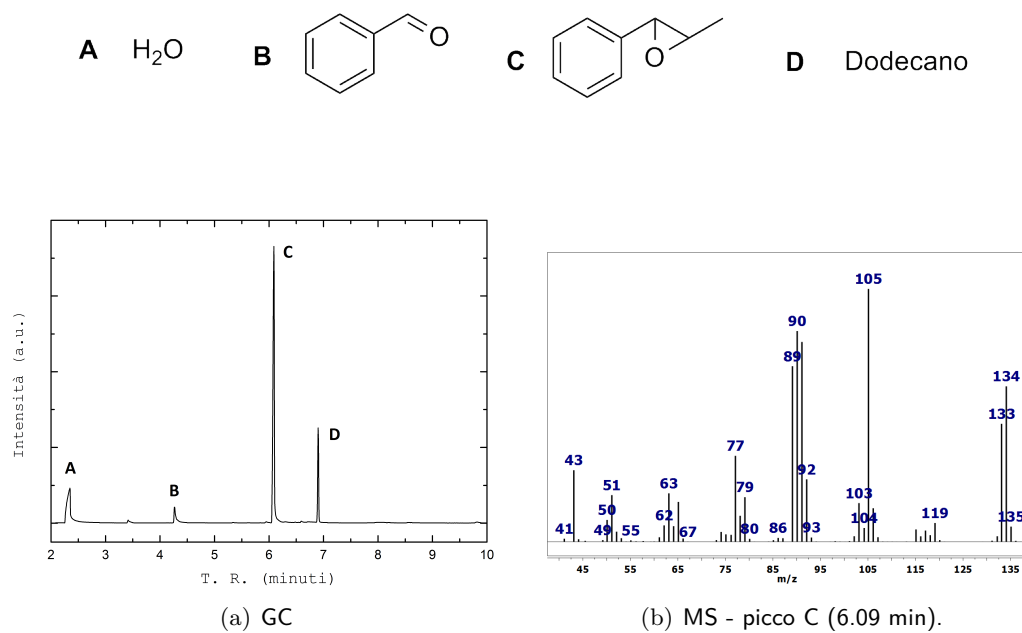
A.2.3 Epossidazione con FTFD generato da H₂O₂ e TFAF

Figura A.9: GC/MS (sez. 2.4.4f)

A.3 SINTESI IN FLUSSO

A.3.1 Epossidazione con DMD

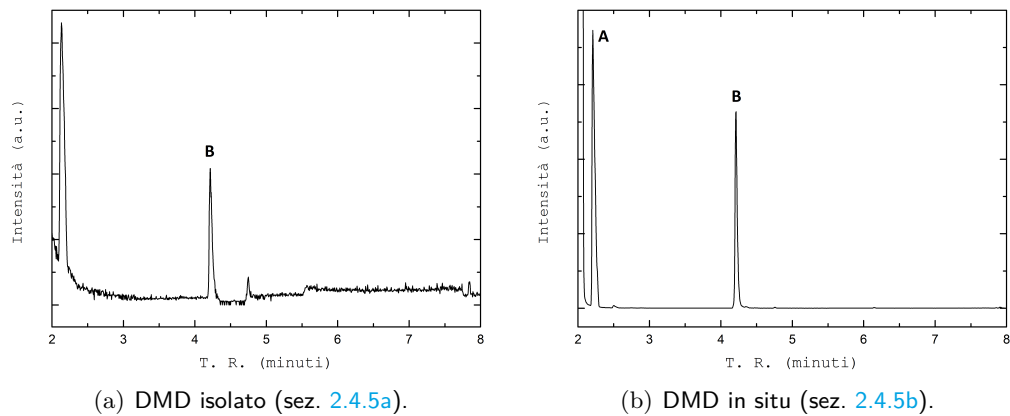
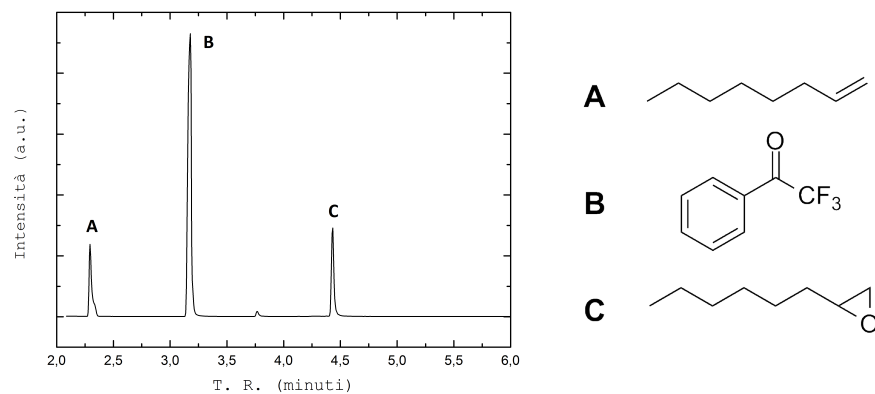
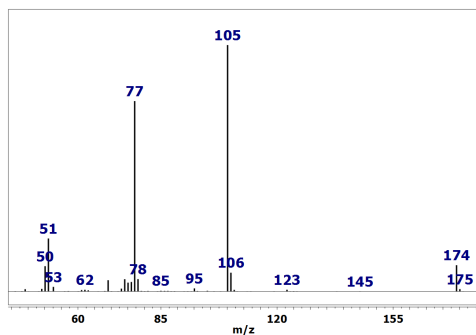


Figura A.10: GC/MS - A: esano, B: 1-ottene.

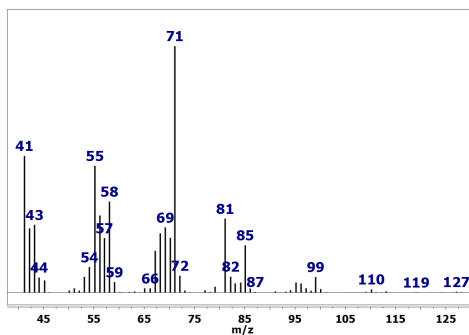
A.3.2 Epossidazione con FTFD generato da Oxone e TFAF



(a) GC/MS: 75°C e θ 40 min. Aree: (A) 51796, (B) 250686, (C) 58389, (C)/(A) 1.127. Resa: 46.6 %.



(c) MS - picco B (3.18 min).



(d) MS - picco C (4.43 min).

Figura A.11: GC/MS: 75°C e θ 40 minuti (sez 2.4.5c)

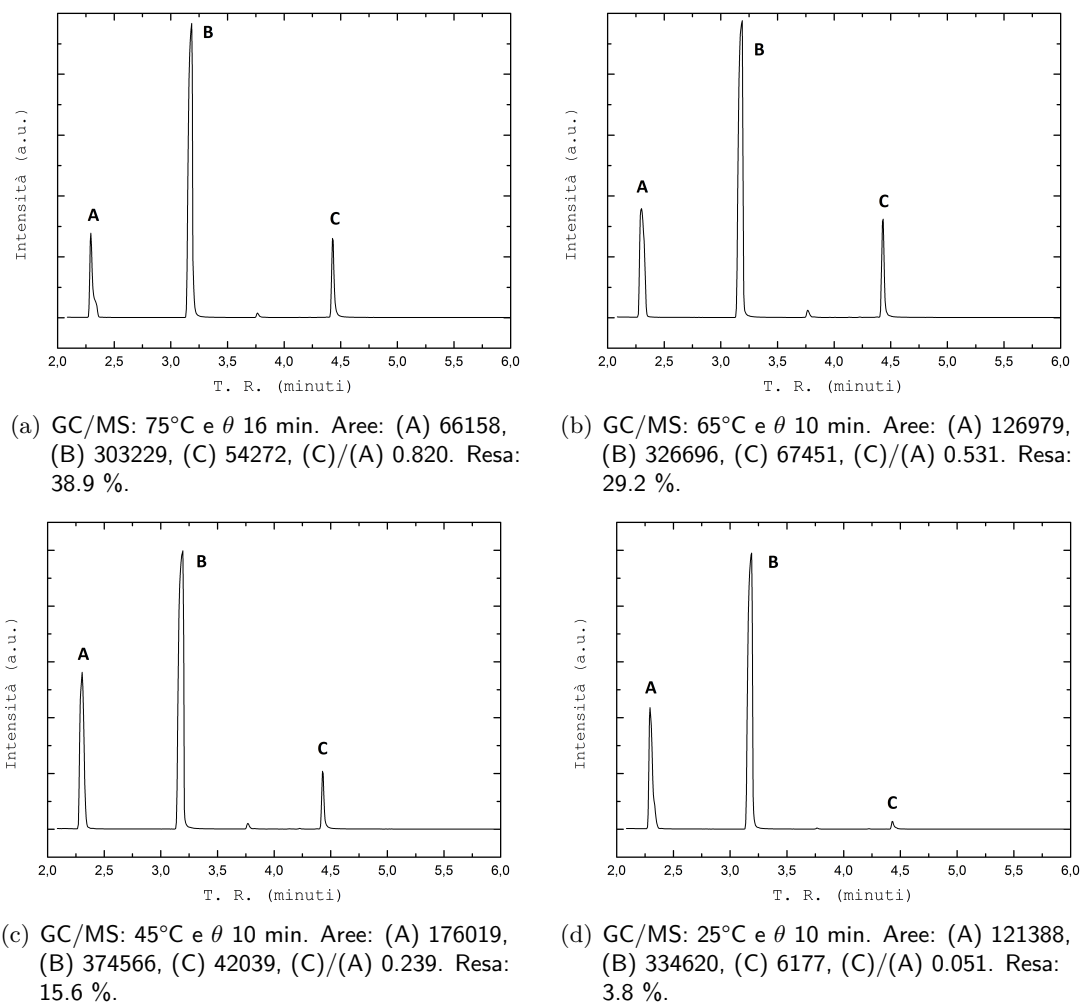
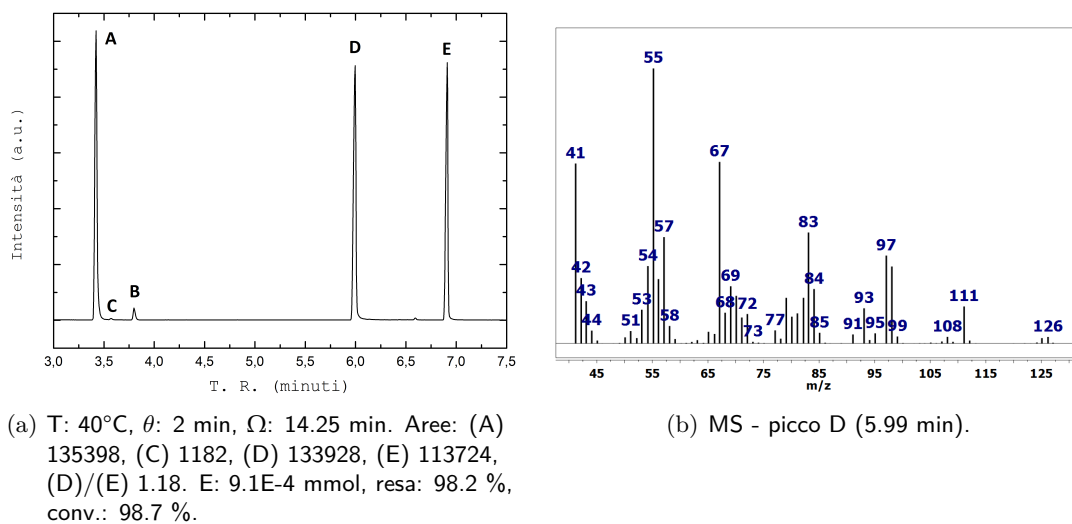
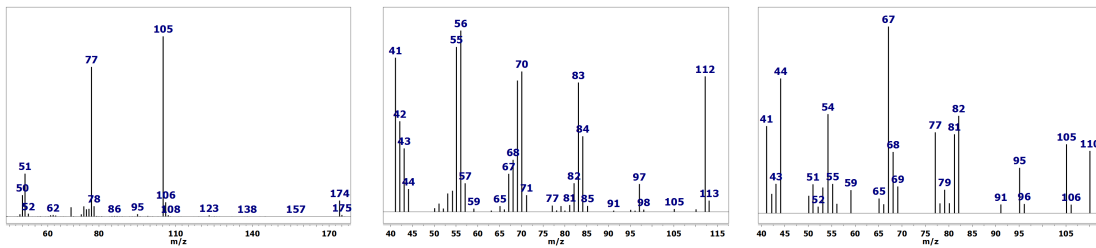


Figura A.12: (sez. 2.4.5c)

A.3.3 Epossidazione con FTFD generato da H_2O_2 e TFAF

A.3.3a 1,2-epossicicloottano





(c) MS - picco A (3.42 min).

(d) MS - picco B (3.80 min).

(e) MS - picco C (3.57 min).

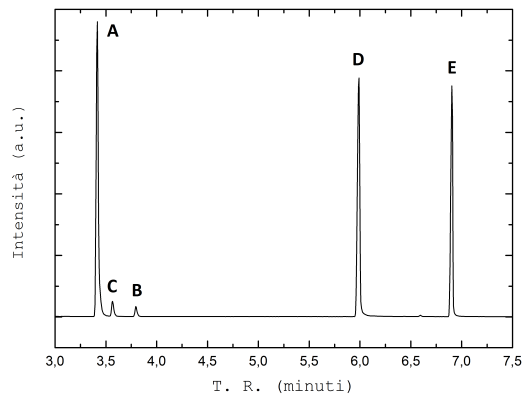
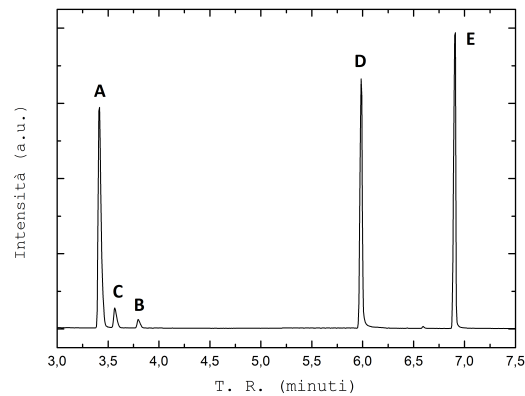
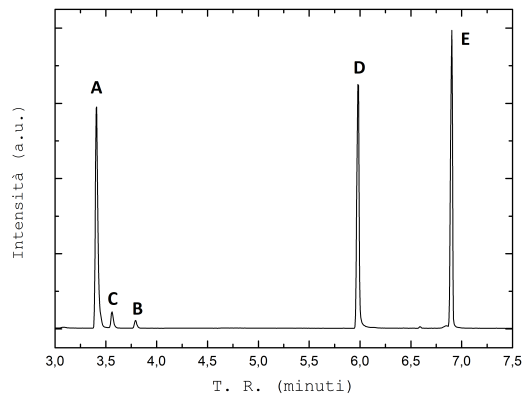
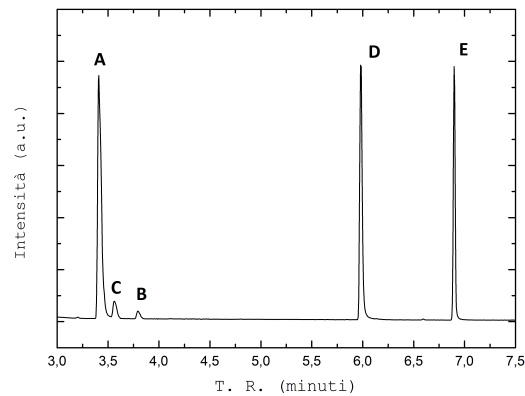
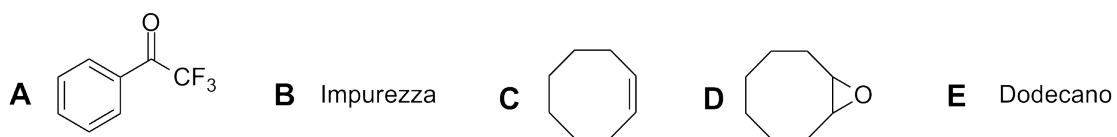
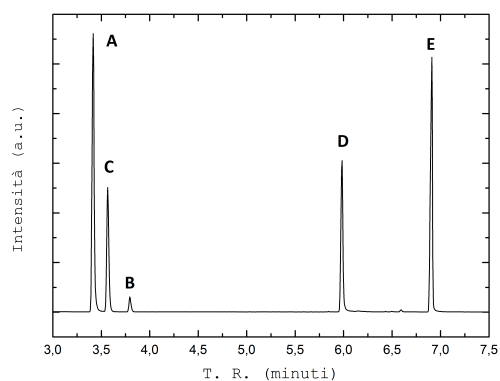
(f) T: 40°C, θ : 1 min, Ω : 8.5 min. Aree: (A) 122363, (C) 7543, (D) 109992, (E) 85571, (D)/(E) 1.29. E: 9.1E-4 mmol, resa: 89.9 %, conv.: 90.5 %.(g) T: 60°C, θ : 1 min, Ω : 9.5 min. Aree: (A) 101496, (C) 9214, (D) 92022, (E) 97929, (D)/(E) 0.94. E: 1.33E-3 mmol, resa: 85.8 %, conv.: 86.7 %.(h) T: 60°C, θ : 2 min, Ω : 18.5 min. Aree: (A) 87696, (C) 6048, (D) 88051, (E) 92837, (D)/(E) 0.95. E: 1.33E-3 mmol, resa: 89.0 %, conv.: 90.5 %.(i) T: 60°C, θ : 2 min, Ω : 27.75 min. Aree: (A) 59201, (C) 3916, (D) 44257, (E) 31754, (D)/(E) 1.39. E: 1.33E-3 mmol, resa: 87.2 %, conv.: 88.0 %.

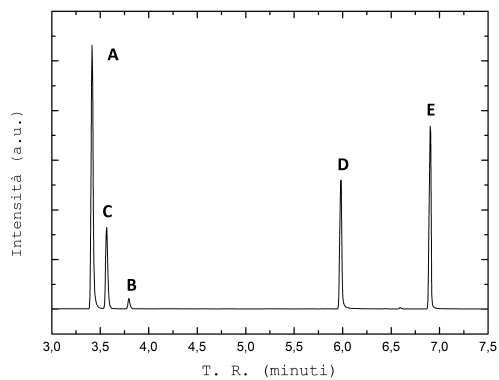
Figura A.13: GC/MS (sez. 2.4.5d).



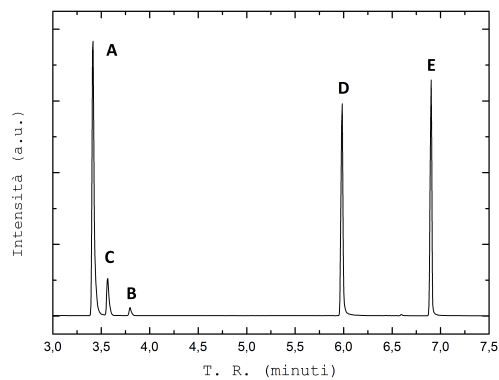
A.3.3b 1,2-epossioottano - effetto della temperatura e del tempo di residenza



(a) T: 60°C, θ : 0.5 min, Ω : 4.25 min. Aree: (A) 145956, (C) 66150, (D) 73467, (E) 124559, (D)/(E) 0.59. E: 9.1E-4 mmol, resa: 41.2 %, conv.: 42.4 %.



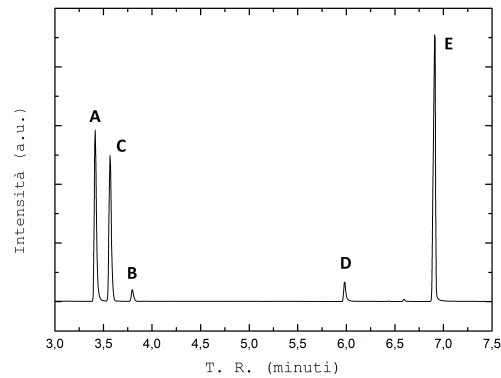
(b) T: 20°C, θ : 1 min, Ω : 9.5 min. Aree: (A) 136945, (C) 44555, (D) 68750, (E) 89807, (D)/(E) 0.77. E: 9.1E-4 mmol, resa: 47.9 %, conv.: 51.9 %.



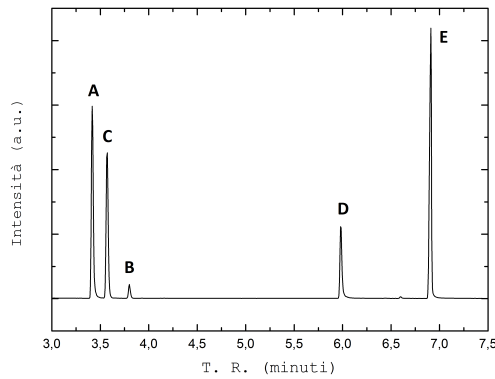
(c) T: 20°C, θ : 2 min, Ω : 17.0 min. Aree: (A) 105784, (C) 15913, (D) 74985, (E) 70989, (D)/(E) 1.06. E: 9.1E-4 mmol, resa: 73.9 %, conv.: 75.7 %.

Figura A.14: GC/MS - effetto della temperatura e del tempo di residenza.

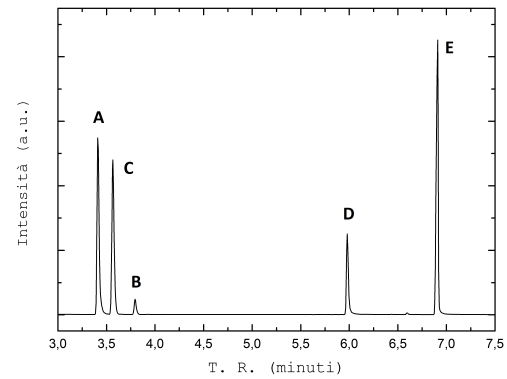
A.3.3c 1,2-epossiettano - effetto del flusso molare di TFAF



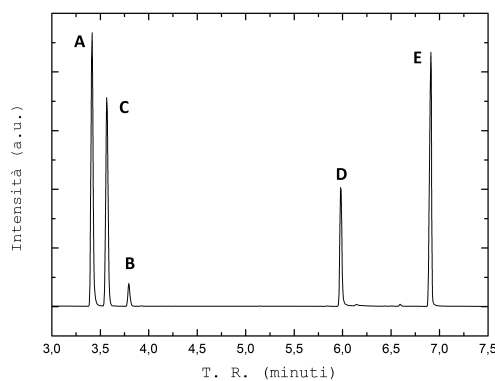
(a) T: 20°C, θ : 1 min, Ω : 6 min, C_{cat} : 0.071 M.
 Aree: (A) 79570, (C) 73028, (D) 9433, (E) 122245, (D)/(E) 0.077. E: 9.1E-4 mmol,
 resa: 7.6 %, conv.: 8.3 %.



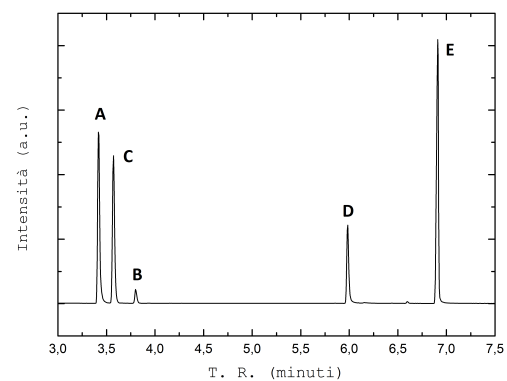
(b) T: 20°C, θ : 2 min, Ω : 14.5 min, C_{cat} : 0.071 M. Aree: (A) 71983, (C) 8828, (D) 29630, (E) 99725, (D)/(E) 0.30. E: 9.1E-4 mmol,
 resa: 24.4 %, conv.: 25 %.



(c) T: 40°C, θ : 1 min, Ω : 8.0 min, C_{cat} : 0.071 M. Aree: (A) 72291, (C) 66842, (D) 30727, (E) 102756, (D)/(E) 0.30. E: 9.1E-4 mmol,
 resa: 22.2 %, conv.: 25 %.



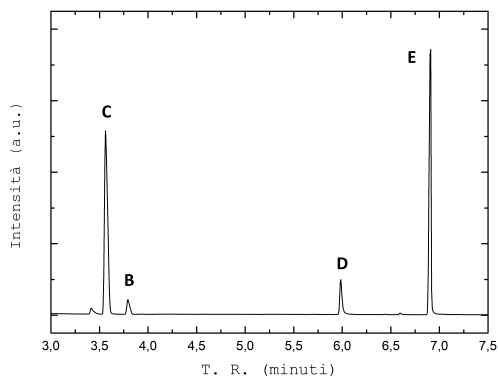
(d) T: 60°C, θ : 1 min, Ω : 11.5 min, C_{cat} : 0.071 M. Aree: (A) 121666, (C) 103025, (D) 53782, (E) 110760, (D)/(E) 0.49. E: 9.1E-4 mmol,
 resa: 25.1 %, conv.: 25.5 %.



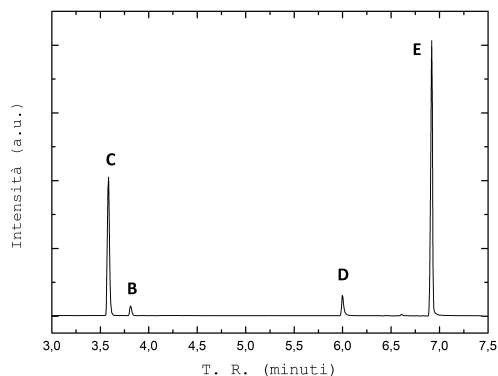
(e) T: 60°C, θ : 2 min, Ω : 15.0 min, C_{cat} : 0.071 M. Aree: (A) 69247, (C) 60777, (D) 32432, (E) 99475, (D)/(E) 0.33. E: 9.1E-4 mmol,
 resa: 25.8 %, conv.: 25 %.

Figura A.15: GC/MS - effetto del flusso molare di TFAF.

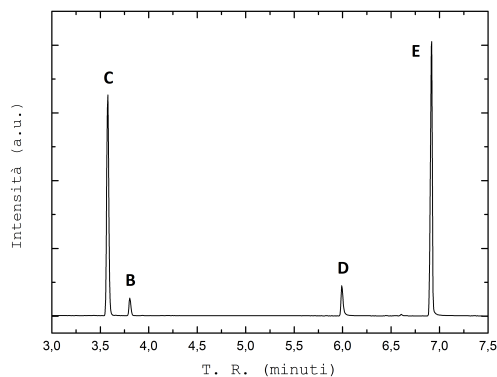
A.3.3d 1,2-epossiottano - assenza di catalizzatore



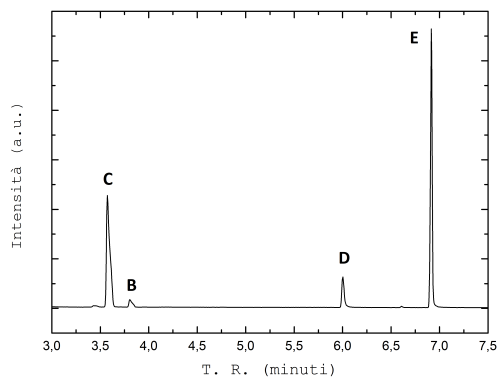
(a) T: 50°C, θ : 1 min, Ω : 16.5 min, $C_{H_2O_2}$: 0.398 M. Aree: (A) 0, (C) 97757, (D) 13863, (E) 88499, (D)/(E) 0.16. E: 1.328E-3 mmol, resa: 8.2 %, conv.: 10%.



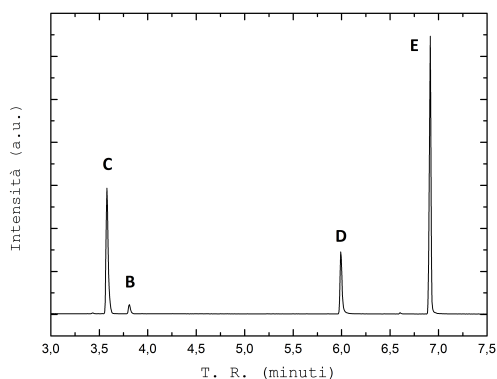
(b) T: 40°C, θ : 2 min, Ω : 11.75 min, $C_{H_2O_2}$: 1.163 M. Aree: (A) 0, (C) 54045, (D) 8831, (E) 95132, (D)/(E) 0.093. E: 9.1E-4 mmol, resa: 9.4 %, conv.: 10.9 %.



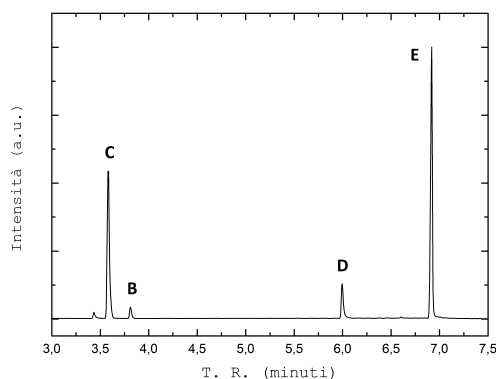
(c) T: 60°C, θ : 2 min, Ω : 17.0 min, $C_{H_2O_2}$: 1.163 M. Aree: (A) 0, (C) 84220, (D) 12010, (E) 99484, (D)/(E) 0.12. E: 9.1E-4 mmol, resa: 8.4 %, conv.: 8.2 %.



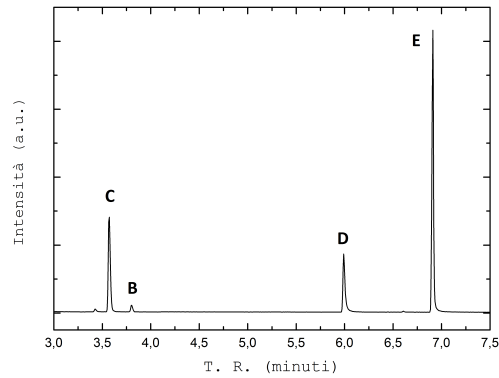
(d) T: 40°C, θ : 1 min, Ω : 8.0 min, $C_{H_2O_2}$: 2.326 M. Aree: (A) 0, (C) 45670, (D) 9341, (E) 61412, (D)/(E) 0.15. E: 9.1E-4 mmol, resa: 11.3 %, conv.: 14.4 %.



(e) T: 60°C, θ : 1 min, Ω : 7.0 min, $C_{H_2O_2}$: 2.326 M. Aree: (A) 0, (C) 39071, (D) 18774, (E) 67778, (D)/(E) 0.28. E: 9.1E-4 mmol, resa: 23.5 %, conv.: 24.1%.



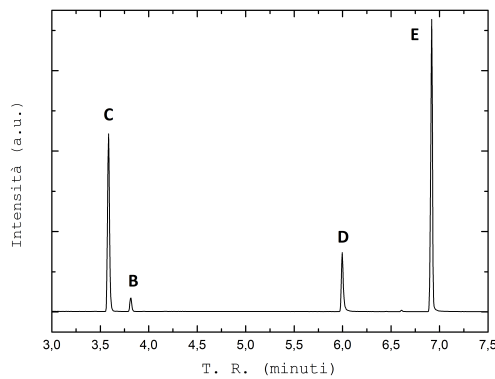
(f) T: 20°C, θ : 2 min, Ω : 14 min, $C_{H_2O_2}$: 2.326 M. Aree: (A) 0, (C) 60441, (D) 14717, (E) 92214, (D)/(E) 0.16. E: 9.1E-4 mmol, resa: 13.6 %, conv.: 13.7%.



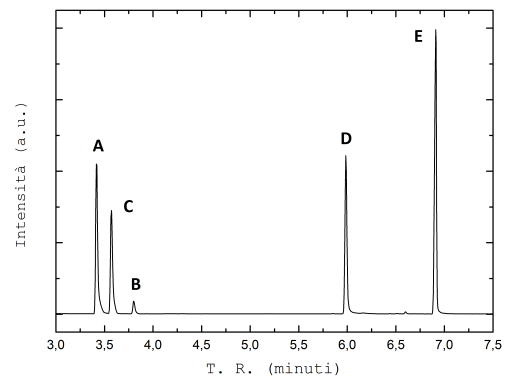
(g) T: 60°C, θ : 2 min, Ω : 11.0 min, $C_{H_2O_2}$: 2.326 M. Aree: (A) 0, (C) 17788, (D) 11446, (E) 42458, (D)/(E) 0.27. E: 9.1E-4, resa: 29.1 %, conv.: 29.8 %.

Figura A.16: GC/MS - epossidazione in assenza di TFAF.

A.3.3e Effetto del flusso molare di H_2O_2



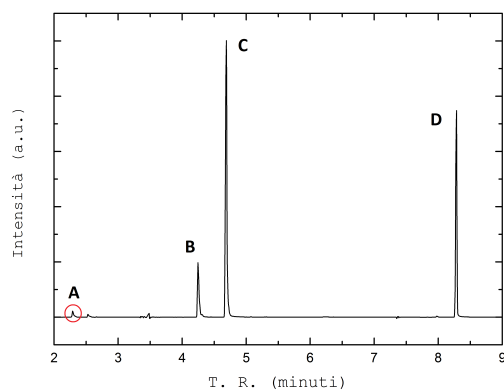
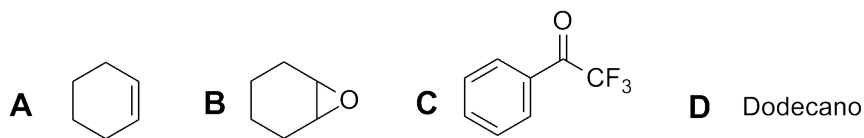
(a) T: 60°C, θ : 1 min, Ω : 7.5 min, C_{cat} : 0 M. Aree: (A) 0, (C) 52345, (D) 17835, (E) 79878, (D)/(E) 0.20. E: 9.1E-4 mmol, resa: 17.7 %, conv.: 19.5 %.



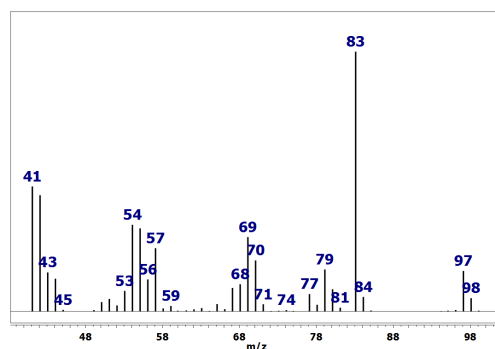
(b) T: 60°C, θ : 2 min, Ω : 11.0 min, C_{cat} : 0.071 M. Aree: (A) 56508, (C) 40706, (D) 56199, (E) 94644, (D)/(E) 0.59. E: 9.1E-4 mmol, resa: 47.1%, conv.: 47.2%.

Figura A.17: GC/MS ($C_{H_2O_2}$: 1.163 M).

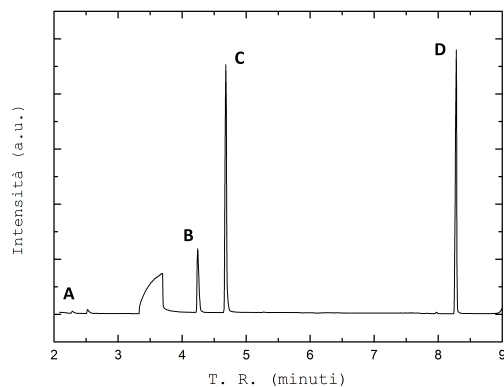
A.3.3f 1,2-epossicicloesano



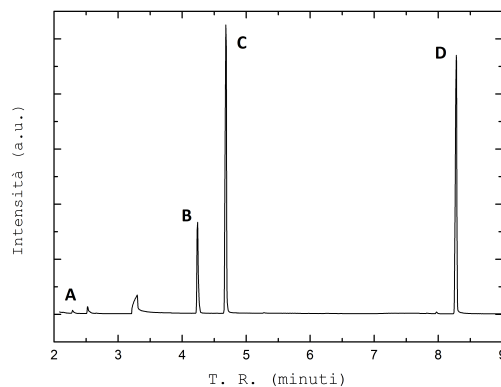
(a) T: 60°C, θ : 2 min, Ω : 12.5 min. Aree: (A) 3115, (B) 30021, (C) 140201, (D) 87198, (C)/(D) 0.34. D: 1.33E-3, resa: 85.8 %, conv.: 87.8 %.



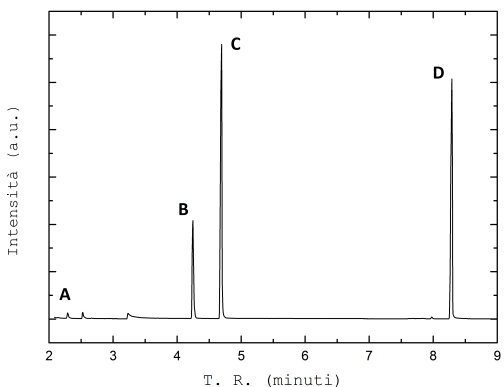
(b) MS - picco B (4.24 min).



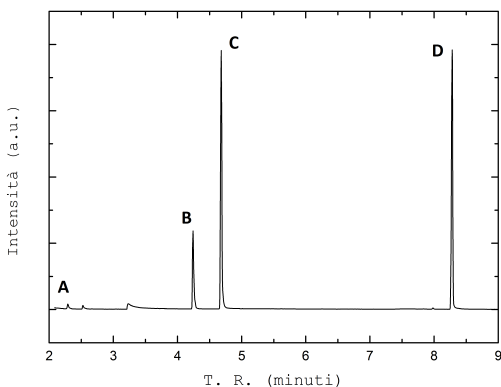
(c) T: 50°C, θ : 1 min, Ω : 5.5 min. Aree: (A) 1405, (B) 38040, (C) 126683, (D) 122067, (C)/(D) 0.31. D: 1.33E-3, resa: 88.3 %, conv.: 95.5 %.



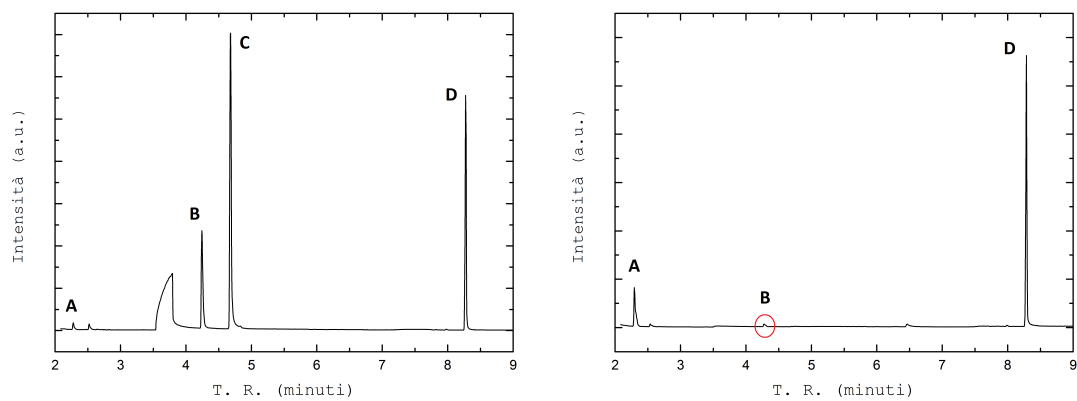
(d) T: 50°C, θ : 1 min, Ω : 5.5 min. Aree: (A) 1560, (B) 42834, (C) 131986, (D) 131523, (C)/(D) 0.33. D: 1.33E-3 mmol, resa: 92.3 %, conv.: 95.4 %.



(e) T: 60°C, θ : 1 min, Ω : 6.75 min. Aree: (A) 3261, (B) 54818, (C) 161700, (D) 143396, (C)/(D) 0.38. D: 1.37E-3 mmol, resa: 90.6 %, conv.: 92.6 %.



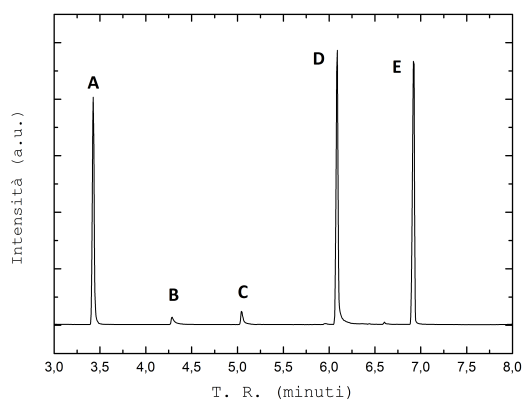
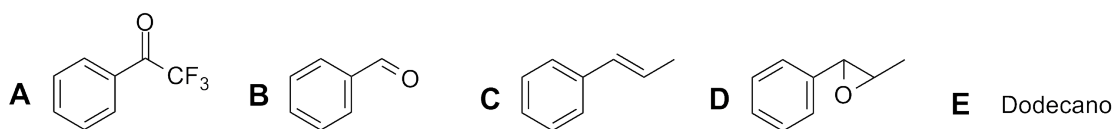
(f) T: 60°C, θ : 1 min, Ω : 5.5 min. Aree: (A) 2195, (B) 28962, (C) 92993, (D) 95014, (C)/(D) 0.31. D: 1.37E-3 mmol, resa: 88.7 %, conv.: 90.8 %.



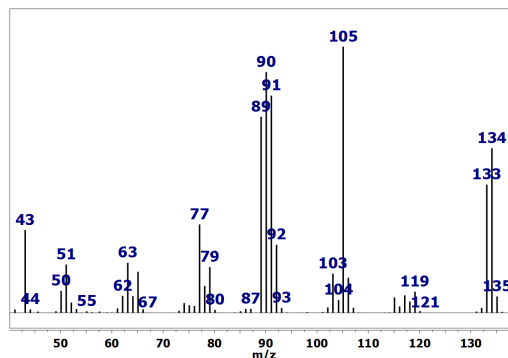
- (g) T: 60°C, θ : 1 min, Ω : 10.25 min. Aree: (A) 2097, (B) 33010, (C) 98665, (D) 56831, (C)/(D) 0.58. D: 1.37E-3 mmol, resa: 90.7 %, conv.: 92.1 %.
- (h) T: 60°C, θ : 2 min, $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_2$: 0 M. Aree: (A) 13873, (B) 3517, (C) 0, (D) 64567, (C)/(D) 0.

Figura A.18: GC/MS

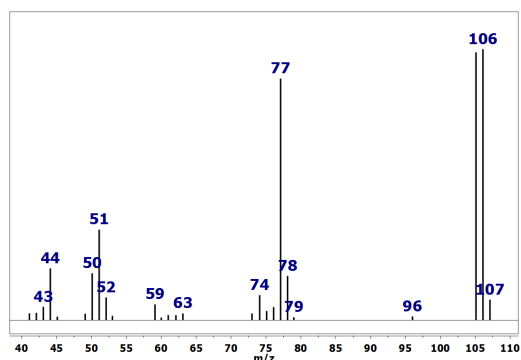
A.3.3g 1,2-epossi-1-fenilpropano



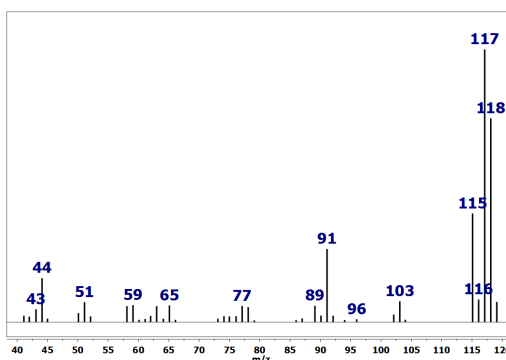
- (a) T: 70°C, θ : 1 min, Ω : 11 min. Aree: (A) 98156, (B) 5742, (C) 7914, (D) 128023, (E) 122407, (D)/(E) 1.05. E: 9.1E-4 mmol, resa: 89.4 %, conv.: 93.1 %.



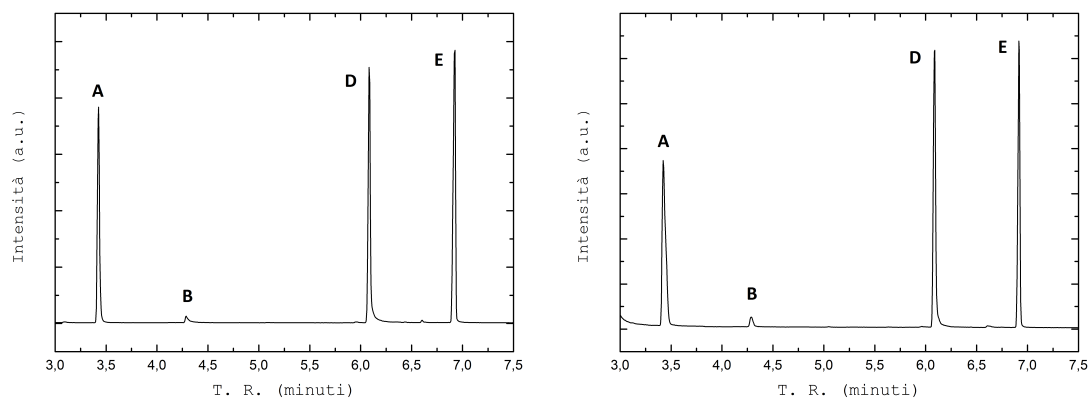
- (b) MS - picco D (6.09 min).



- (c) MS - picco B (4.29 min).

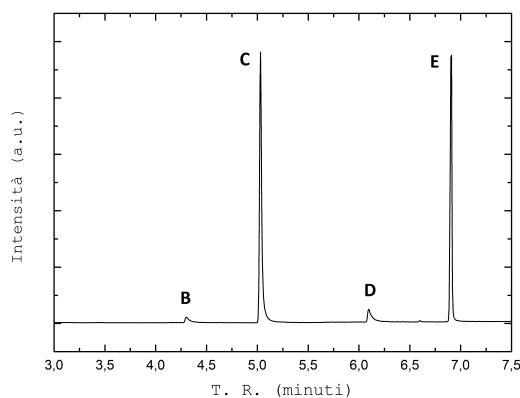


- (d) MS - picco C (5.04 min).



(e) T: 70°C, θ : 1 min, Ω : 9.25 min. Aree: (A) 96346, (B) 6752, (D) 123620, (E) 134598, (D)/(E) 0.92. E: 9.1E-4 mmol, resa: 93.4 %, conv.: 100 %.

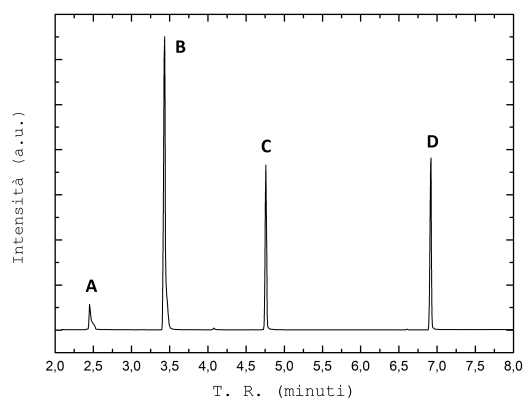
(f) T: 70°C, θ : 1 min, Ω : 11.5 min. Aree: (A) 73462, (B) 3929, (D) 85535, (E) 73736, (D)/(E) 1.16. E: 9.1E-4 mmol, resa: 94.8 %, conv.: 100 %.



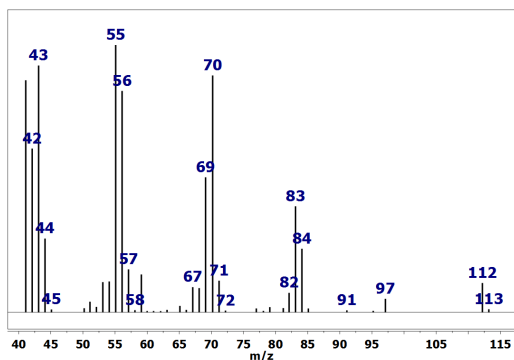
(g) T: 70°C, θ : 1 min, Ω : 11.0 min, $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_2$: 0 M. Aree: (A) 0, (B) 2354, (C) 62970, (D) 5725, (E) 49716, (D)/(E) 0.12. Resa: 6.7 %, conv.: 7.4 %.

Figura A.19: GC/MS (sez. A.3.3g).

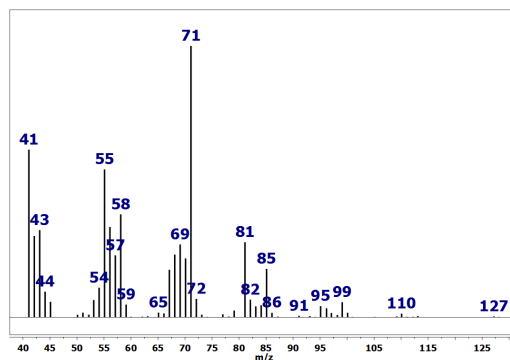
A.3.3h 1,2-epossiottano



(a) T: 85°C, θ : 2 min, Ω : 25.0 min. Aree: (A) 21790, (B) 190543, (C) 77475, (D) 87113, (C)/(D) 0.89. D: 1.33E-3 mmol, resa: 63.9 %, conv.: 66.9 %.



(b) MS - picco A (2.45 min).



(c) MS - picco C (4.76 min).

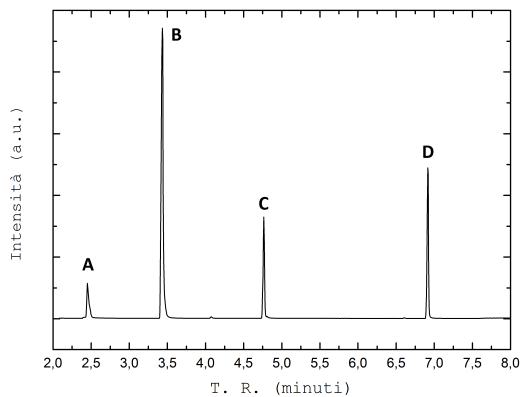
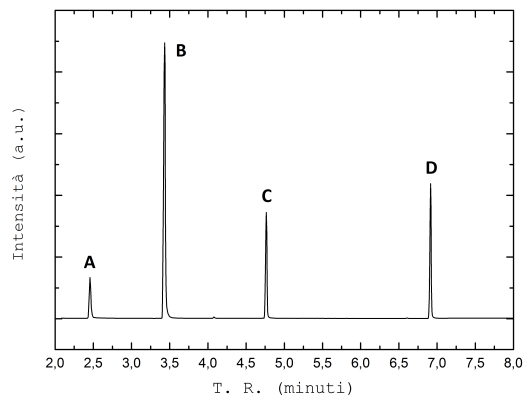
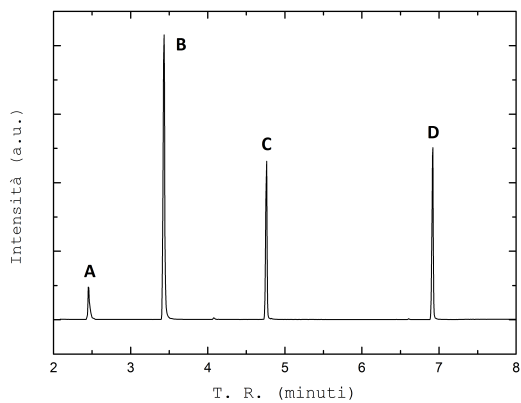
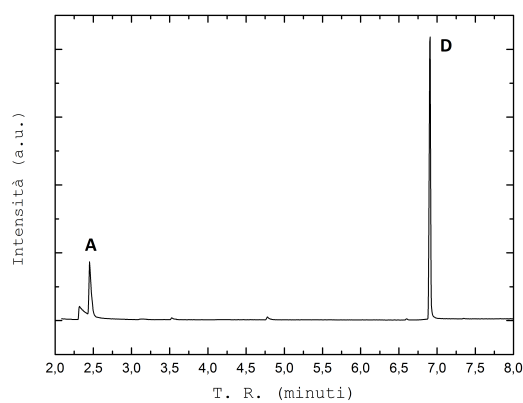
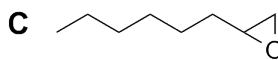
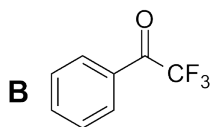
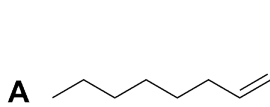
(d) T: 70°C, θ : 1 min, Ω : 12.5 min. Aree: (A) 31515, (B) 224953, (C) 56461, (D) 82749, (C)/(D) 0.68. D: 1.33E-3 mmol, resa: 49.0 %, conv.: 49.7 %.(e) T: 80°C, θ : 1.5 min, Ω : 22 min. Aree: (A) 27584, (B) 188133, (C) 58850, (D) 68209, (C)/(D) 0.86. D: 1.33E-3 mmol, resa: 52.8 %, conv.: 54.5 %.(f) T: 85°C, θ : 2 min, Ω : 25 min. Aree: (A) 20576, (B) 164986, (C) 76767, (D) 83675, (C)/(D) 0.92. D: 1.33E-3 mmol, resa: 65.9 %, conv.: 67.5 %.(g) T: 85°C, θ : 2 min, $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_2$: 0 M.

Figura A.20: GC/MS



B

VERIFICA DELL'ANALISI GC/MS

Per verificare l'attendibilità della tecnica cromatografica, anche utilizzando rapporti e quantità diverse di dodecano tra la miscela standard e la miscela di analisi, si analizzano due campioni a titolo noto di 1,2-epossicicloesano. Avendo a disposizione il fattore di risposta, 4.69 (0.15), si calcola la quantità di epossido via GC e questa confrontata con il valore vero. È necessario specificare che l'analisi ha il solo scopo di avere un'indicazione sull'attendibilità della tecnica analitica.

La preparazione del campione è riportata in tabella B.1. Come si nota, al matraccio da 5 mL è stato aggiunto NaOH per meglio rappresentare il campione analizzato durante le varie prove; il solvente è ACN HPLC.

Tabella B.1: Soluzione di prova in 1,2-epossicicloesano.

componente	quantità	
1,2-epossicicloesano	0.194	mmol
H ₂ O milliQ	1.25	mL
NaOH	43	mg

In seguito sono stati preparati 2 vial, *A* e *B*. In ognuno di essi si pongono 100 μL ($2.87\text{E-}3$ mmol) della soluzione descritta in tabella B.1; in più, in *A* 146 μL di dodecano in etile acetato 0.019 M ($2.77\text{E-}3$ mmol), mentre in *B* 146 μL di un'altra soluzione di dodecano $9.1\text{E-}3$ M ($1.33\text{E-}3$ mmol).

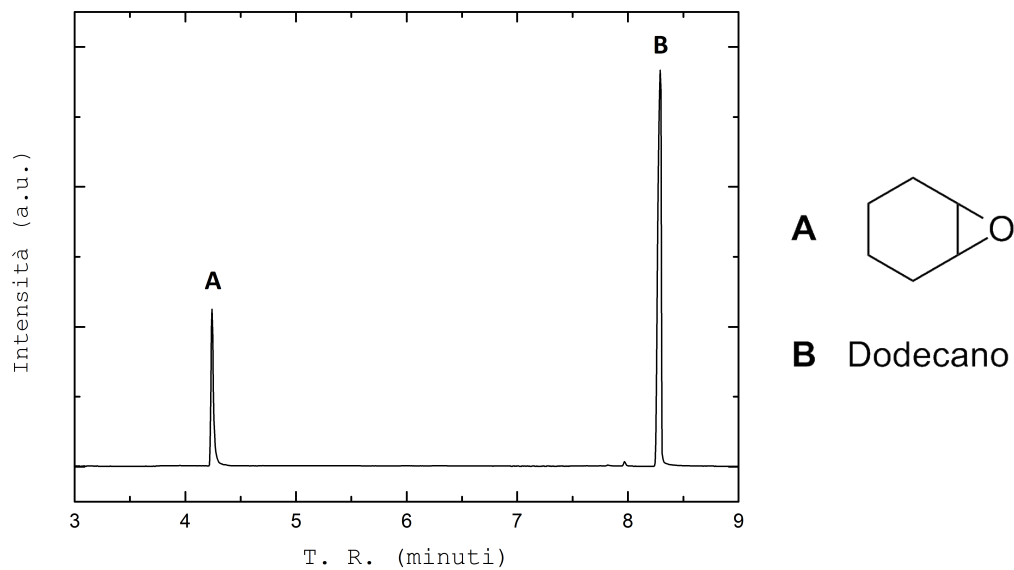
Per il vial *B* sono stati registrati 2 cromatogrammi, mentre per *A* solo uno perché il sistema è meno rappresentativo dei casi reali analizzati.

Integrando i cromatogrammi, sono state ottenute le aree e le rese riportate in tabella B.2.

Si osserva che i risultati sono in buon accordo con le quantità prelevate per la preparazione della soluzione iniziale (media del 101 % con incertezza del 3 %). Si può dimostrare che la variabilità rispetto al valore ideale (100 %) dipende fortemente dall'incertezza sul prelievo piuttosto che all'analisi strumentale.

Tabella B.2: Integrazione e calcoli.

componente	<i>A</i>		<i>B</i>	
	# 1	# 2	# 3	
(A) 1,2-epossicicloesano	63454	26100	67748	
(B) dodecano	204893	41049	112191	
(A)/(B)	0.310	0.636	0.604	
moli (A)	4.02E-3	3.96E-3	3.76E-3	
Resa (%)	104	102	97	

Figura B.1: Cromatogramma del vial *A*.

GENERAZIONE DI GOCCE E BOLLE IN MICROREATTORI IN
NOA

C.1 GOCCE ORGANICHE

C.1.1 Geometria ad Y

Tabella C.1: Misurazione delle gocce con geometria ad Y.

Q_w $\left(\frac{\mu L}{\text{min}}\right)$	Q_o $\left(\frac{\mu L}{\text{min}}\right)$	$\frac{Q_o}{Q_w}$ (-)	largh. (mm)	lungh. (mm)	$\frac{\text{largh.}}{\text{lungh.}}$	geometria	fenomeno
5	1	0.2	18.7	37.1	0.50	distorta	<i>squeezing</i>
5	2	0.4	17.6	49.4	0.36	allungata	<i>squeezing</i>
5	3	0.6	14.5	69.5	0.21	allungata	<i>squeezing</i>
5	4	0.8	13.8	131.3	0.11	filo	<i>jetting</i>
5	5	1.0	18.0	131.6	0.14	filo	<i>jetting</i>
5	6	1.2	-	-	0	filo'	<i>jetting</i>
10	1	0,1	19.1	28.7	0.67	distorta	<i>squeezing</i>
10	2	0.2	17.7	40.4	0.44	allungata	<i>squeezing</i>
10	3	0.3	15.2	54.2	0.28	allungata	<i>squeezing</i>
10	4	0.4	15.5	63.3	0.24	allungata	<i>squeezing</i>
10	5	0.5	16.0	76.4	0.21	allungata	<i>squeezing</i>
10	6	0.6	13.9	93.9	0.15	filo	<i>jetting</i>
10	7	0.7	12.5	91.0	0.14	filo	<i>jetting</i>
10	8	0.8	-	-	0	filo'	<i>jetting</i>
25	1	0.04	16.9	19.4	0.87	sferica	<i>dripping</i>
25	3	0.12	16.6	27.1	0.61	distorta	<i>squeezing</i>
25	5	0.20	15.6	40.4	0,39	allungata	<i>squeezing</i>
25	10	0.40	15.9	53.2	0.30	allungata	<i>squeezing</i>
25	12	0.48	13.8	52.5	0.26	filo	<i>jetting</i>
25	14	0.56	14.5	60.6	0.24	filo	<i>jetting</i>
25	16	0.64	-	-	0	filo'	<i>jetting</i>
50	1	0.02	11.6	12.7	0.91	sferica	<i>dripping</i>
50	2	0.04	14.7	16.4	0.90	sferica	<i>dripping</i>

Q_w $\left(\frac{\mu L}{min}\right)$	Q_o $\left(\frac{\mu L}{min}\right)$	$\frac{Q_o}{Q_w}$ (-)	largh. (mm)	lungh. (mm)	$\frac{largh.}{lungh.}$	geometria	fenomeno
50	5	0.10	14.4	20.9	0.69	distorta	<i>dripping</i>
50	10	0.20	14.2	30.2	0.47	distorta	<i>dripping</i>
50	15	0.30	14.2	36.1	0.39	distorta	<i>squeezing</i>
50	20	0.40	12.8	36.5	0.35	allungata	<i>jetting</i>
50	25	0.50	14.9	33.5	0.44	filo	<i>jetting</i>
50	30	0.60	-	-	0	filo'	<i>jetting</i>
75	1	0.013	10.7	11.9	0.90	sferica	<i>dripping</i>
75	2	0.027	12.4	13.6	0.91	sferica	<i>dripping</i>
75	5	0.067	12.3	13.4	0.92	sferica	<i>dripping</i>
75	10	0.13	14.0	28.1	0.50	distorta	<i>dripping</i>
75	15	0.20	14.2	26.0	0.56	distorta	<i>dripping</i>
75	22.5	0.30	14.1	33.05	0.43	allungata	<i>squeezing</i>
75	26.25	0.35	13.6	26.6	0.51	filo	<i>jetting</i>
75	30	0.40	-	-	0	filo'	<i>jetting</i>
100	1	0.01	12.4	13.3	0.93	sferica	<i>dripping</i>
100	3	0.03	10.3	11.1	0.93	sferica	<i>dripping</i>
100	5	0.05	12.1	16.7	0.72	distorta	<i>dripping</i>
100	10	0.10	13.1	21.6	0.60	distorta	<i>dripping</i>
100	15	0.15	14.1	24.4	0.58	distorta	<i>dripping</i>
100	20	0.20	13.5	24.2	0.56	distorta	<i>dripping</i>
100	25	0.25	12.8	29.2	0.44	allungata	<i>dripping</i>
100	30	0.30	14.7	35.8	0.41	filo	<i>jetting</i>
100	35	0.35	-	-	0	filo'	<i>jetting</i>
120	3	0.025	10.6	11.5	0.92	sferica	<i>dripping</i>
120	6	0.05	11.4	17.3	0.66	distorta	<i>dripping</i>
120	12	0.10	12.2	18.6	0.66	distorta	<i>dripping</i>
120	18	0.15	13.4	19.3	0.69	distorta	<i>dripping</i>
120	24	0.20	14.5	23.0	0.63	distorta	<i>dripping</i>
120	30	0.25	13.4	21.2	0.63	distorta	<i>dripping</i>
120	36	0.30	14.2	24.6	0.58	filo	<i>jetting</i>
120	42	0.35	-	-	0	filo'	<i>jetting</i>
150	3	0.02	9.2	9.5	0.97	sferica	<i>dripping</i>
150	7.5	0.05	11.1	11.8	0.94	sferica	<i>dripping</i>
150	10	0.067	12.0	13.6	0.88	sferica	<i>dripping</i>
150	15	0.10	11.3	14.4	0.78	distorta	<i>dripping</i>
150	22.5	0.15	12.0	17.7	0.67	distorta	<i>dripping</i>
150	30	0.2	13.1	19.7	0.67	distorta	<i>dripping</i>
150	37.5	0.25	-	-	0	filo'	<i>jetting</i>
175	3.5	0.02	7.8	8.9	0.88	sferica	<i>dripping</i>
175	8.75	0.05	11.4	13.9	0.82	sferica	<i>dripping</i>
175	17.5	0.10	11.1	14.1	0.79	distorta	<i>dripping</i>
175	26.25	0.15	13.5	19.7	0.69	distorta	<i>dripping</i>
175	35	0.20	14.2	20.2	0.70	distorta	<i>dripping</i>
175	40	0.23	-	-	0	filo'	<i>jetting</i>
175	43.75	0.25	-	-	0	filo'	<i>jetting</i>

Q_w $\left(\frac{\mu L}{\text{min}}\right)$	Q_o $\left(\frac{\mu L}{\text{min}}\right)$	$\frac{Q_o}{Q_w}$ (-)	largh. (mm)	lungh. (mm)	$\frac{\text{largh.}}{\text{lungh.}}$	geometria	fenomeno
200	5	0.025	9.2	9.9	0.93	sferica	<i>dripping</i>
200	10	0.05	9.2	11.5	0.80	sferica	<i>dripping</i>
200	20	0.10	11.6	14.2	0.82	sferica	<i>dripping</i>
200	30	0.15	12.0	17.0	0.71	distorta	<i>dripping</i>
200	40	0.20	12.7	18.0	0.71	distorta	<i>jetting</i>
200	45	0.225	-	-	0	filo'	<i>jetting</i>

C.1.2 Geometria flow focusing

Tabella C.2: Misurazione delle gocce con geometria ad Y.

Q_w $\left(\frac{\mu L}{\text{min}}\right)$	Q_o $\left(\frac{\mu L}{\text{min}}\right)$	$\frac{Q_o}{Q_w}$ (-)	largh. (px)	largh. reale (μm)	lungh. (px)	lungh. reale (μm)	riferim. (px)	$\frac{\text{largh.}}{\text{lungh.}}$
5	0.5	0.1	35	483	36	497	29	0.97
5	1	0.2	31	428	31	428	29	1.00
5	2	0.4	31	413	32	427	30	0.97
5	3	0.6	34	453	35	467	30	0.97
5	4	0.8	40	535	40	535	30	1.00
5	5	1.0	40	552	40	552	29	1.00
5	6	1.2	42	598	42	598	28	1.00
5	7	1.4	41	565	42	577	29	0.98
5	8	1.6	47	625	49	652	30	0.96
5	9	1.8	44	566	46	593	31	0.95
5	10	2.0	49	676	45	621	29	1.09
5	11	2.2	44	607	45	622	29	0.98
5	12	2.4	45	600	45	600	30	1.00
5	13	2.6	45	600	33	440	30	1.36
5	15	3.0	Schiacciamento e coalescenza.				-	-
5	17	3.4	Schiacciamento e coalescenza.				-	-
5	20	4.0	Schiacciamento e coalescenza.				-	-
5	23	4.6	Schiacciamento e coalescenza.				-	-
5	25	5.0	Regime di <i>jetting</i> .				-	-
5	26	5.2	Regime di <i>jetting</i> .				-	-
5	27	5.4	Regime di <i>jetting</i> .				-	-
5	29	5.8	Regime di <i>jetting</i> .				-	-
5	38	7.6	Regime di <i>jetting</i> .				-	-
10	1.0	0.1	28	373	28	373	30	1.00
10	3.0	0.3	29	388	29	387	30	1.00
10	5.0	0.5	31	413	31	413	30	1.00
10	7.0	0.7	37	493	38	507	30	0.97
10	10	1.0	38	543	39	557	28	0.97
10	13	1.3	36	480	38	507	30	0.95
10	15	1.5	36	497	35	483	29	1.03
10	20	2.0	Schiacciamento e coalescenza.				-	-

Q_w $\left(\frac{\mu L}{\text{min}}\right)$	Q_o $\left(\frac{\mu L}{\text{min}}\right)$	$\frac{Q_o}{Q_w}$ (-)	largh. (px)	largh. reale (μm)	lungh. (px)	lungh. reale (μm)	riferim. (px)	$\frac{\text{largh.}}{\text{lungh.}}$
10	25	2.5	Schiacciamento e coalescenza.				-	-
10	30	3.0	Schiacciamento e coalescenza.				-	-
10	35	3.5	Schiacciamento e coalescenza.				-	-
10	40	4.0	Regime di <i>jetting</i> .				-	-
10	42	4.2	Regime di <i>jetting</i> .				-	-
25	1.0	0.04	17	228	16	213	30	1.07
25	2.5	0.1	17	227	16	213	30	1.06
25	5.0	0.2	22	314	19	271	28	1.16
25	10	0.4	23	317	22	303	29	1.05
25	13.2	0.53	22	293	19	253	30	1.16
25	20	0.8	25	333	21	280	30	1.19
25	30	1.2	Schiacciamento e coalescenza.				-	-
25	37.5	1.5	Schiacciamento e coalescenza.				-	-
25	45	1.8	Schiacciamento e coalescenza.				-	-
25	50	2.0	Schiacciamento e coalescenza.				-	-
25	52.5	2.1	Schiacciamento e coalescenza.				-	-
25	55	2.2	Regime di <i>jetting</i> .				-	-
50	1.0	0.02	Gocce sferiche ma troppo veloci.				-	-
50	2.5	0.05	13	186	14	200	28	0.93
50	5.0	0.1	15	216	16	229	28	0.94
50	10	0.2	16	229	15	214	28	1.07
50	15	0.3	Gocce sferiche, ma troppo veloci.				-	-
50	20	0.4	Schiacciamento e coalescenza.				-	-
50	25	0.5	Schiacciamento e coalescenza.				-	-
50	30	0.6	Schiacciamento e coalescenza.				-	-
50	40	0.8	Schiacciamento e coalescenza.				-	-
50	50	1.0	Schiacciamento e coalescenza.				-	-
50	60	1.2	Schiacciamento e coalescenza.				-	-
50	70	1.4	Schiacciamento e coalescenza.				-	-
50	72.5	1.45	Regime di <i>jetting</i> .				-	-
75	75	1.0	Gocce sferiche, ma troppo veloci.				-	-
75	82.5	1.1	Regime di <i>jetting</i> .				-	-
100	70	0.7	Gocce sferiche, ma troppo veloci.				-	-
100	75	0.75	Regime di <i>jetting</i> .				-	-
125	50	0.4	Gocce sferiche, ma troppo veloci.				-	-
125	56.25	0.45	Regime di <i>jetting</i> .				-	-
150	52.5	0.35	Gocce sferiche, ma troppo veloci.				-	-
150	60	0.4	Regime di <i>jetting</i> .				-	-
175	52.5	0.3	Gocce sferiche, ma troppo veloci.				-	-
175	56	0.32	Regime di <i>jetting</i> .				-	-
200	30	0.15	Gocce sferiche, ma troppo veloci.				-	-
200	40	0.2	Regime di <i>jetting</i> .				-	-

C.2 BOLLE

C.2.1 Aria compressa

Tabella C.3: Generazione di bolle d'aria compressa (sez. 3.5.1)

Q_w $\left(\frac{\mu\text{L}}{\text{min}}\right)$	p_{gas} (bar)	largh. (px.)	lungh. (px.)	$\frac{\text{largh.}}{\text{lungh.}}$	lungh. (μm)
15	1.04	54	75	0.72	938
20	1.04	53	58	0.91	773
25	1.04	52	56	0.93	700
25	1.06	54	113	0.48	1329
25	1.09	53	109	0.49	1453
30	1.04	52	56	0.93	723
40	1.04	52	60	0.87	774
50	1.04	48	51	0.94	638
50	1.05	54	54	1.00	655
50	1.08	54	72	0.75	900
50	1.09	53	76	0.70	921
50	1.11	51	90	0.57	1091
60	1.04	44	47	0.94	588
70	1.04	45	49	0.92	612
70	1.05	42	47	0.89	588
75	1.03	39	40	0.97	485
75	1.04	47	50	0.94	606
75	1.055	48	51	0.94	638
75	1.07	53	59	0.90	715

Q_w $\left(\frac{\mu\text{L}}{\text{min}}\right)$	p_{gas} (bar)	largh. (px.)	lungh. (px.)	$\frac{\text{largh.}}{\text{lungh.}}$	lungh. (μm)
75	1.085	51	60	0.85	750
90	1.05	43	43	1.00	538
100	1.03	38	40	0.95	484
100	1.04	45	46	0.98	558
100	1.06	42.5	45.5	0.93	552
100	1.07	47	53	0.89	663
110	1.04	39	40	0.97	500
125	1.04	37	36.5	1.01	456
125	1.055	40	41	0.98	497
140	1.04	37	40	0.93	516
150	1.04	35	35	1.00	467
150	1.05	39	41	0.95	512
160	1.04	32	34	0.94	453
175	1.04	35	35	1.00	438

C.2.2 Stabilità bolle d'azoto con SDBS

Tabella C.4: Stabilità nel tempo di bolle d'azoto con POM-flu (figura 3.43(b)).

t (s)	ϕ (μm)	t (s)	ϕ (μm)	t (s)	ϕ (μm)	t (s)	ϕ (μm)
0	519	480	501	960	470	1800	426
120	512	600	490	1080	456	1440	445
240	507	720	482	1200	456	1560	438
360	502	840	476	1320	451	1680	428

Tabella C.5: Stabilità nel tempo di bolle d'azoto senza POM-flu (figura 3.43(a)).

t (s)	ϕ (μm)	t (s)	ϕ (μm)	t (s)	ϕ (μm)	t (s)	ϕ (μm)
0	537	80	536	344	518	648	504
10	539	90	535	374	516	678	505
20	533	100	534	404	519	708	508
30	536	110	532	434	516	738	499
40	537	120	531	464	514	768	500
50	538	254	526	558	519	798	502
60	537	284	519	588	513	828	504
70	534	314	519	618	512	858	498

C.2.3 Stabilità bolle d'azoto con CTAB

Tabella C.6: Stabilità nel tempo di bolle d'azoto (figura 3.45).

t (s)	ϕ (μm)	t (s)	ϕ (μm)	t (s)	ϕ (μm)	t (s)	ϕ (μm)
0	358	481	340	1381	309	2281	271
28	358	541	342	1441	301	2341	268
58	359	601	339	1501	292	2401	270
88	354	661	336	1561	286	2461	258
118	356	721	340	1621	281	2521	256
148	358	781	336	1681	301	2581	218
178	354	841	329	1741	301	2641	248
208	352	901	328	1801	299	2701	241
239	353	961	330	1861	294	2761	234
269	352	1021	318	1921	291	2821	234
298	358	1081	325	1981	288	2881	230
328	350	1141	318	2041	286	2941	218
358	350	1201	321	2101	287	3001	217
388	349	1261	319	2161	282	3061	209
451	341	1321	313	2221	276	3121	202

RINGRAZIAMENTI

A conclusione della stesura della tesi, che chiude 5 anni di università, sono molte le persone che desidero ringraziare.

Il ringrazio il Prof. Maggini, per avermi dato la possibilità di lavorare nel suo gruppo di ricerca e laboratorio, la Prof.ssa Ferrante per i preziosi spunti scientifici e le sue osservazioni, e il Dr. Savio per l'aiuto con la progettazione 3D.

Proseguo con i colleghi e amici del lab205, con i quali ho condiviso sventure e risate: Carlo, Nicola, Elisa, Silvia, Christian e Simone. Ringrazio anche i colleghi Massimiliano, Francesca, Alessandro, *Toni* e compagni briscola, con i quali ho condiviso lezioni, laboratori ed esami, e che senza di loro sarebbe stato tutto estremamente noioso.

Un grazie ai coinquilini più fedeli, l'Ing. Pessotto, *Ogher*, Peter, Marco, Yuri Ferruccio Maddalena e Amedeo, che in questi 5 anni si sono avvicinati "in uno dei condomini più signorili della città".

Allontanandoci da Padova, desidero ringraziare gli amici di una vita: Jim, Pier, Carolo, Joga, Sandro, Jack, *el Longo*, il *Cavro*, il *merlo* e tutte le eventuali consorti che ometto per brevità.

Un ringraziamento molto speciale va alla mia famiglia che mi ha supportato in questi anni e che senza di essa non sarei arrivato a scrivere queste sudate pagine. Infine, la parola *ringraziamento* è riduttiva per Te che pazientemente hai aspettato che questi 5 anni passassero, hai sopportato il vederci solo una volta a settimana e il sentirci poche ore al giorno, sei venuta a prendermi o portarmi in stazione. A Te e dedicato questo lavoro e il mio grazie più grande.