Verfahren zur Herstellung von pharmazeutischen Zwischenprodukten durch Ozonierung und Halogenierung unter Anwendung der Mikroverfahrenstechnik mit integrierter IR-Sensorik

ZOHIR

Abschlussbericht

Dr. Uwe Budde

Inhaltsverzeichnis:

1. Einführung und Zielsetzung des Vorhabens

2. Aufgabenstellung und Arbeitspakete

3. Fluorierungsreaktion in Flüssigphase
3.1 Auswahl und Charakterisierung der Reaktion
3.2 Chemische Sicherheitsprüfungen
3.3 Online-ATR-FTIR-Spektroskopie
3.4 Erste modulare MRT-Anlage im Labormaßstab
3.4.1 Optimierung der Prozessparameter
3.4.2 Kinetische Analyse der Fluorierung in Flüssigphase
3.5 Apparative Konzepte für den Anlagenaufbau und Optimierung der Module
3.5.1 Einstranganlage
3.5.2 Zweistranganlage
3.6 Weitere Optimierung der Prozessparameter in der Zweistranganlage
3.7 Maßstabsvergrößerung und Kleinmengenproduktion
4. Nitrierungsreaktion in Flüssig/Flüssigphase
4.1 Auswahl und Charakterisierung der Reaktionen
4.1.1 Optimierung der Prozessparameter Nitrierungsreaktion A
4.1.2 Optimierung der Prozessparameter Nitrierungsreaktion B
4.2 Auswahl der Module und Entwicklung der modularen Anlage für Nitrierungsreaktion A
4.3 Übertragung der Nitrierungsreaktion B in díe Pilotanlage von mikroglas
4.3.1 Handhabung und Flexibilität
4.3.2 Prozessleitsystem und Datenaufnahme
4.3.3 Vergleich der Module in der Pilotanlage für Nitrierungsreaktion B
4.4 Kleinmengenproduktion

1. Einführung und Zielsetzung des Vorhabens

Das Gesamtziel des Vorhabens bestand darin, ein Verfahren zur Herstellung von pharmazeutischen Zwischenprodukten durch Anwendung der Mikroverfahrenstechnik zu entwickeln und im Pilotmaßstab zu realisieren. Ein wesentlicher Punkt war die Entwicklung und der Bau einer Anlage bestehend aus verknüpfbaren Anlagenmodulen zur kontinuierlichen sicheren Durchführung von Ozonierungen und Halogenierungen unter Einbindung von IR-Sensoren.

Ozonierungen und Halogenierungen gehören zu den stark exothermen Reaktionen, die in mikrostrukturierten Reaktoren aufgrund des verbesserten Wärme- und Stoffaustausches isotherm durchführbar sein sollten. Zusätzlich geht häufig ein besonderes Gefahrenpotential von den toxischen bzw. thermisch instabilen Reaktanden oder Produkten aus. Diese Prozesse werden, wie die meisten Prozesse in der pharmazeutischen Chemie und Feinchemie, nach Möglichkeit und in der Regel absatzweise in diskontinuierlichen Rührkesselreaktoren durchgeführt, da dieser Reaktortyp der in diesen Industriezweigen verwendete Standardreaktor ist.

Im Rahmen des Vorhabens wurde von Bayer Schering Pharma (BSP) der Fokus auf die Untersuchung von zwei Reaktionstypen gelegt. Zunächst wurde eine Fluorierungsreaktion charakterisiert, diskontinuierlich wie auch kontinuierlich durchgeführt und die begleitende IR-Sensorik entwickelt. Danach folgte der Aufbau mehrerer aus Modulen zusammengesetzter kontinuierlicher Anlagen sowie die Durchführung einer größeren Produktionskampagne. Danach wurde, wie im ursprünglichen Arbeitsplan beschrieben, eine Hydrobromierungsreaktion zunächst im Labormaßstab untersucht. Aufgrund der Projektsituation bei BSP wurde dann die Hydrobromierungsreaktion aus dem Arbeitsplan genommen und an deren Stelle für ein aktuelles Projekt eine Nitrierungsreaktion untersucht und ein kontinuierliches Verfahren entwickelt. Nach Aufbau einer Pilotanlage durch den Projektpartner mikroglas wurde das Nitrierungsverfahren auf diese Anlage erfolgreich übertragen. Die Nitrierungsreaktion zeichnet sich wie auch die anderen untersuchten Reaktionstypen durch hohe Exothermie, kritische Ausgangsstoffe und Produkte sowie eingeschränkte Scale-up-Fähigkeit aus, und ist daher ebenso für die Durchführung in kontinuierlichen Mikroreaktoren prädestiniert.

Im Rahmen des Abschlußberichtes von BSP wird daher nur über die Fluorierungs- und die Nitrierungsreaktionen berichtet. Das ebenfalls zu untersuchende Beispiel der Ozonolysereaktion wurde vom Projektpartner Leibniz-Institut für Katalyse (LIKAT) bearbeitet. Der BSP-Anteil lag in der Bereitstellung der zu untersuchenden Reaktion und in einer intensiven Begleitung der Arbeiten des LIKAT.

Aus technischer Sicht lag der Fokus des Vorhabens in der Entwicklung eines Werkzeugs, in unserem Fall einer kontinuierlich zu betreibenden Mikroreaktionstechnikanlage, mit der in Zukunft chemische Reaktionen wie die hier untersuchten schnell und automatisiert optimiert und durchgeführt werden können (multi purpose) und damit Produkte gefahrlos und kostengünstig in kleineren bis mittleren Mengen (bis zu 10 - 100 Jahrestonnen) produziert werden können (multi scale). Besondere Herausforderungen lagen in der Entwicklung von sicheren mikrofluidischen Bauteilen für das Handling von Ozon, den Halogenierungs- und Nitrierungsmitteln, sowie der automatisierten Produktionskontrolle mit Hilfe von inline-Sensoren, speziell im MIR-Bereich. Während des Vorhabens wurde von BSP die IR-Technologie intensiv bei der Fluorierungsreaktion eingesetzt. Dabei kamen am Markt erhältliche Sonden und vom Projektpartner infrared sensors (ifs) entwicklete Sonden zum Einsatz. Weiteres Ziel war es, die durchgehende Prozessentwicklung von der Herstellung erster Proben bis zum Aufbau der Pilotanlage unter Einsatz der Mikroreaktionstechnologie zu realisieren. Damit soll die Zeit zwischen der Idee und dem Beginn der Produktion eines neuen Produktes verkürzt (Time-to-Market), sowie die Entwicklungskosten und die Kosten für den Aufbau einer Produktion gesenkt werden. Auch dieses Aufgabenfeld konnte erfolgreich bearbeitet werden.

Da viele Produkte der pharmazeutischen Industrie und der Feinchemie in kleineren Mengen produziert werden (einige kg bis einige Jahrestonnen), ist die Wiederverwendung dieser Anlagen für

andere Produkte unbedingt zu berücksichtigen. Durch einen modularen Aufbau, der einen reaktionsspezifischen Teil von der eigentlichen Anlage mit Ver- und Entsorgung sowie Steuerung trennt, wurde dieses realisiert.

2. Aufgabenstellung und Arbeitspakete

Die Durchführung des Vorhabens gliedert sich in die folgenden Aufgabenstellungen, deren Bearbeitung später in den einzelnen Kapiteln ausführlich beschrieben wird:

1. Optimierung der chemischen Reaktionen in Hinblick auf kontinuierlichen Produktionsbetrieb

   - Untersuchungen zum Einfluss der Temperatur, Druck, Konzentration und Verweilzeit auf die Reaktionen in Mikrostrukturreaktoren
   - Optimierung der chemischen Abläufe zur kontinuierlichen Produkterzeugung ohne Isolierung von Zwischenstufen, Unterdrückung von Nebenreaktionen

2. Entwicklung einer Laboranlage für die Entwicklung der chemischen Prozessführung

   - sichere Handhabung von toxischen und explosionsgefährdeten Stoffen
   - Erzeugung, Transport und Handhabung von Ozon, Halogenierungsmitteln und Nitriersäuren
   - Anpassung bzw. Neuentwicklung der mikrofluidischen Bauteile
   - Integration der MSR-Technik zur Steuerung und Datenerfassung/-auswertung

3. Entwicklung einer geeigneten In-situ-Sensorik

   - mittels IR-Spektroskopie zur Prozesskontrolle sowohl für die Entwicklung der Prozesse als auch für die spätere Produktion
   - sowie mittels weiterer geeigneter Methoden wie der während des Projektes zusätzlich verwendeten RAMAN-Spektroskopie

4. Entwicklung einer Pilotanlage zur Realisierung einer der untersuchten Beispielprozesse

   - Planung/Bau einer Pilotanlage auf Basis der Erfahrungen mit der Laboranlage
   - Entwicklung der Anbindung an die "Makrowelt"
   - Integration der notwendigen Sicherheitsvorkehrungen
   - Integration der MSR-Technik für einen automatisierten Produktionsbetrieb
   - Ermittlung von Einsatz-/Standzeiten (z. B. Korrosionsproblematik, Wartungsanfälligkeit)
   - Auswertung der Ergebnisse, z. B. im Hinblick auf Prozessdurchführung, Entwicklungszeiten, Wirtschaftlichkeit, Umweltverträglichkeit, Abfallerzeugung, Sicherheit

Im Detail wurde diese Aufgabenstellung in Arbeitspakete unterteilt, die auch die Zusammenarbeit der Projektpartner im Verbund beschreiben:

<u>AP 1 Charakterisierung der Reaktionen (LIKAT, BSP)</u>

In diesem Arbeitspaket erfolgte eine umfangreiche physikalische, kinetische und analytische Charakterisierung der ausgewählten Beispielreaktionen, im BSP-Teil also der Fluorierungs- und der Nitrierungsreaktion.

Ein weiterer Schwerpunkt war die Erarbeitung von analytischen Methoden für die quantitative Erfassung der Zwischen- und Endprodukte, um exakte Aussagen über Umsätze und Selektivitäten zu erhalten. Dazu wurden kommerziell bereits verfügbare IR-Geräte (Mettler-Toledo) als auch innerhalb des Projektes neu vom Partner ifs entwickelte Mikro-IR-Sensoren eingesetzt. Als weitere Methoden und zur Referenzanalytik wurden GC und HPLC eingesetzt.

AP 2 Auswahl, Bau und Test von Modulen der Mikroreaktionstechnik

2.1 Definition der verschiedenen benötigten mikrofluidischen Module, Sensoren, Sicherheitstechnik, Pumpen, Leitungssystem, z. B. "Backbone" (BSP, LIKAT)

2.2 Auswahl und Anpassung der kommerziell erhältlichen mikrofluidischen Module, Sensoren, Sicherheitstechnik (mikroglas, BSP, LIKAT)

2.3 Entwicklung der fehlenden Module, z. B. Entgaser-Verdampfer, variabler Verweiler (mikroglas, BSP, LIKAT)

2.4 Funktionstest der verschiedenen Module (mikroglas)

2.5 Chemische Tests der Module (LIKAT, BSP)

2.6 Optimierung der Module nach Tests in der Entwicklungsanlage und Pilotanlage (mikroglas)

AP 3 Entwicklung, Bau und Test der Module zur IR-Analytik (ifs)

3.1 Für die IR-analytische Charakterisierung der Beispielreaktionen am LIKAT und für Langzeituntersuchungen bei ifs werden zunächst zwei IR-Sonden mit 6 mm Sondenkopfdurchmesser entsprechend dem aktuellen Entwicklungsstand aufgebaut und eingesetzt. Zusätzlich wird eine Optik zur Ankopplung der Sonde an ein IR-Spektrometer hergestellt bzw. angepasst (ifs).

3.2 Definition der Betriebsbedingungen für die IR-Sonde (LIKAT, BSP, ifs). Langzeittests der kompletten IR-Sonde (Sonde plus Spektrometer) unter möglichen Betriebsbedingungen (Temperatur, Druck, Chemikalienbeständigkeit, mechanische Robustheit) (ifs, LIKAT).

3.3 Entwicklung einer miniaturisierten prozesstauglichen IR-Sonde unter Berücksichtigung der Ergebnisse aus den Langzeittests und den messtechnischen Anforderungen (mechanische Abmessungen, Empfindlichkeit, Messzeit). Zusätzliche Optimierung hinsichtlich der effizienten optischen Kopplung zwischen Lichtleiter und Sondenelement, dem mechanischen Design und der Verbindungstechnologie (ifs).

3.4 Entwicklung eines Multiplexers für 4 Mikro-IR-Sonden (ifs)

3.5 Funktionstest (Langzeittests, Tests unter extremen Betriebsbedingungen) der miniaturisierten IR-Sonden (ifs, LIKAT)

3.6 Chemische Tests der miniaturisierten IR-Sonden (LIKAT, BSP)

3.7 Optimierung der miniaturisierten IR-Sonden (ifs) und Integration in die Entwicklungs-/Projektanlage.

AP 4 Entwicklung und Test der modularen Laboranlage (LIKAT, BSP)

Die Beispielreaktionen wurden zunächst in modularen Laboranlagen untersucht. Diese Anlagen wurden aus vorhandenen oder innerhalb des Projektes entwickelten zusammengebaut, beim Projektpartner LIKAT wurde z. T. auch das im strategischen BMBF-Forschungsvorhaben „Modulare Mikroverfahrenstechnik“ entwickelte Backbonesystem eingesetzt. Durch diesen schnell zu realisierenden Einsatz von ersten Laboranlagen konnten zügig die Realisierbarkeit des Verfahrens überprüft und gezeigt werden sowie die Reaktionsbedingungen variiert und optimiert werden. Zum Nachweis der vorteilhaften Anwendung der Mikroverfahrenstechnik wurden die Ergebnisse mit Versuchen aus dem Batchbetrieb verglichen.

AP 5 Pilotanlage (BSP; LIKAT)

Aus den in AP 4 erarbeiteten Ergebnissen wurde abgeleitet, welcher der Prozesse im Pilotmassstab umgesetzt werden soll. Dabei wurden im BSP-Teil sowohl über die Fluorierungs- als auch die Nitrierungsreaktion größere Produktmengen innerhalb laufender Produktionskampagnen hergestellt. In die innerhalb des Projekts entwickelte Pilotanlage wurde dann die Nitrierungsreaktion erfolgreich übertragen.

AP 6 Wirtschaftlichkeitsbetrachtungen, Kommerzialisierung

Die Wirtschaftlichkeitsbetrachtung des erarbeiteten Ergebnisse erfolgt durch die Projektpartner. Hier sind zwei unterschiedliche Fälle zu unterscheiden.

Im Falle der Ozonierungsreaktion ist eine Maßstabsvergrößerung der Batchreaktion aus Sicherheitsgründen auf den Maßstab 10 – 20 l beschränkt, in dem eine Kleinmengenproduktion möglich ist und der auch so von BSP verwendet wurde. Hier konnte ein quantitativer Vergleich der Kosten von Batchreaktion und kontinuierlicher Mikroanlage durchgeführt werden.

Die Fluorierungs- und die Nitrierungsreaktion sind aus Sicherheitsgründen im Batchbetrieb lediglich auf den Maßstab von maximal 1 l begrenzt. Diese Bedingungen entsprechen dem reinen Labormaßstab und sie sind ungeeignet, damit größere Produktmengen herzustellen. Daher existiert bei diesen Reaktionen ein sogenanntes „No go – Kriterium“, die Maßstabsvergrößerung und die Herstellung von Kleinmengen im Batchbetrieb durchführen zu können. Die innerhalb des Projektes entwickelten Mikroanlagen stellten somit die einzige realisierbare Möglichkeit zur Herstellung von größeren Produktmengen dar. Ein wirtschaftlicher Vergleich fällt hier sehr eindeutig und qualitativ aus, da er im Unterschied realisierbarer und nicht realisierbarer Verfahren besteht und die Mikrotechnik die einzige Möglichkeit zur schnellen Bereitstellung erster größerer Produktmengen war. Ein quantitativer Vergleich der beiden Verfahren ist dagegen aus beschriebenen Gründen nicht möglich.

Öffentlichkeitsarbeit und projektübergreifende Ergebnisverwertung

Die in den Forschungsvorhaben erreichten Forschungsergebnisse wurden auf Tagungen vorgetragen und in Berichten und Veröffentlichungen publiziert. So wurden die Ergebnisse innerhalb der von der DECHEMA organisierten Industrieplattform „Modulare Mikroverfahrenstechnik“, in den Arbeitsgruppen der Industrieplattform und im DECHEMA-Ausschuss für Mikroreaktionstechnik zur Diskussion gestellt und bekannt gemacht. Durch Vorträge auf Tagungen (insbesondere IMRET) und Seminare an Instituten, Universitäten und Fachschulen wurden die Ergebnisse der Öffentlichkeit zugänglich gemacht.

3. Fluorierungsreaktion in Flüssigphase

3.1 Auswahl und Charakterisierung der Reaktion

Es wurde eine Reaktion identifiziert, die in guten Ausbeuten zu einer Zwischenstufe innerhalb einer aktuellen Wirkstoffsynthese der BSP führt. Es handelt sich dabei um eine geminale Difluorierung eines Steroids, in diesem Falle Estronacetat (EA), die im Forschungslabor mit dem Fluorierungsmittel DAST durchgeführt wurde.

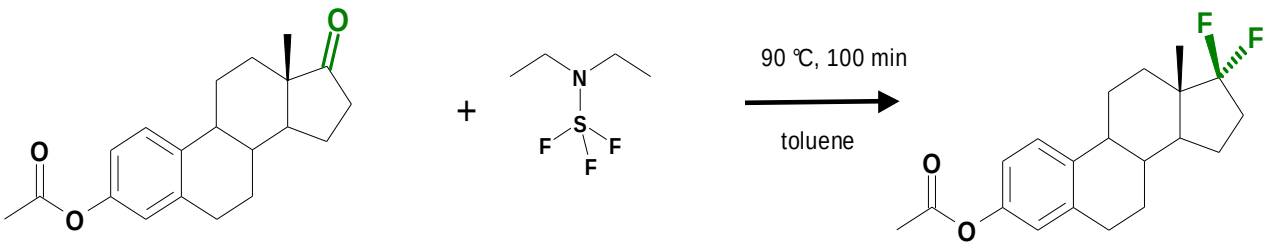


Abbildung 1

Zur näheren Charakterisierung der Reaktion (Abbildung 1) wurden zunächst zahlreiche Versuche im Batchbetrieb im Labormaßstab (< 50 ml) durchgeführt. Variiert wurden dabei:

- verschiedene Fluorierungsmittel
- mol-Equivalente Fluorierungsmittel
- Lösungsmittel/ Lösungsmittelgemische
- Konzentrationen
- Temperaturen
- Reaktionszeiten
- Löslichkeiten aller Substanzen in den Lösungsmitteln
- Quenchungsvarianten

Zusätzlich wurden durchgeführt:

- Stabilitätstests
- Material- und Korrosionstests
- Sicherheitsprüfungen im BSP-internen Sicherheitslabor
- Methodenentwicklung für Analytik

Es wurde gefunden, dass als Fluorierungsmittel nur DAST (Diethylamino-Schwefeltrifluorid) oder DAST-Analoga wie Deoxofluor in Frage kommen. Alle anderen Fluorierungsmittel/ Fluorierungsmethoden führten nicht zum Erfolg. DAST als flüssiges Fluorierungsmittel, in dem sich das Steroid nur sehr schlecht löst, gilt als thermisch äußerst labil. Oberhalb von 80 ℃ kann es zu explosionsartigen Zersetzungsreaktionen kommen.

Aufgrund der schlechten Löslichkeiten bei Raumtemperatur musste ein Lösungsmittel zugesetzt werden. Hier stellte sich Toluol zunächst als optimal heraus. Mit Toluol wird ein Bereich für die Reaktionstemperatur bei überdrucklosem Betrieb von bis zu ca. 100 ℃ erschlossen. Es hat sich gezeigt, daß Reaktionstemperaturen von deutlich unter 80 ℃ nur zu geringen Reaktionsgeschwindigkeiten und zu sehr langen Reaktionszeiten führen.

Des weiteren wurden noch höhersiedende Lösungsmittel wie Tetralin und Mesitylen eingesetzt, die die Durchführung der Reaktion auch bei höheren Temperaturen gestatten, wobei dann der Einfluß von Zersetzungsreaktionen auf das Gesamtgeschehen stark zunimmt. Auch THF ist als Lösungsmittel prinzipiell möglich. Hier liegt der Siedepunkt jedoch deutlich niedriger, die Reaktion ist sehr langsam und wurde nicht weiter verfolgt.

Es wurde gefunden, dass das Optimum der Reaktionstemperatur im Batchbetrieb in Toluol bei ca. 90℃ liegt, und damit nahe an der Zersetzungstemper atur. Die benötigten Reaktionszeiten betragen zwischen 75 und 150 min.

Die benötigte Menge an Lösungsmittel wurde variiert und soweit minimiert, dass für die benötigte Menge an Fluorierungsmittel trotzdem noch eine möglichst homogene Reaktionsmischung erhalten wird, die später einen kontinuierlichen Betrieb gestattet.

Es ist in allen Phasen der Reaktion inklusive Vorlage und Quenschung nicht zu verhindern, dass geringe Anteile an Feststoffen auftreten. Dies stellte einen hohe Anforderung an die zukünftige MRT-Anlage dar. Bei der Reaktion werden zudem Gase als Nebenkomponenten frei. Auch dieser Aspekt musste mitberücksichtigt werden.

Die zahlreichen chemischen Sicherheitsprüfungen (s. nächstes Kapitel) zeigten eindrucksvoll, dass heftige Zersetzungsreaktionen auftreten können und teilweise nicht zu unterdrücken sind. Daher war die Übertragung der Reaktion in größere diskontinuierliche Rührkessel untersagt und auf sehr kleine Maßstäbe im Labor beschränkt. Es war jedoch auch bzgl. der kontinuierlichen Fahrweise sicherzustellen, dass auftretende Zersetzungsreaktionen nicht zu unbeherrschbaren Zuständen führen.

Material und Korrosionstests zeigten eine gute Verträglichkeit der aggressiven Reaktionsmischung mit Edelstahl, der dann im Falle einer dauerhaft zu betreibenden MRT-Anlage eingesetzt wurde. Glasapparate wurden langsam angegriffen, sie konnten jedoch in Form kleiner Glaskölbchen für kurzzeitige orientierende Untersuchungen im Labormaßstab verwendet werden und wurden danach entsorgt. Des weiteren konnte Teflon problemlos verwendet werden.

3.2 Chemische Sicherheitsprüfungen

Es wurden zahlreiche Untersuchungen im BSP-internen Sicherheitslabor durchgeführt. Hierbei wurden untersucht:

- kalorimetrische Basisprüfungen (DSC) aller beteiligten Reinsubstanzen
- Stabilitäten von DAST (und DAST-Analoga) bei RT und Reaktionstemperatur
- Stabilität der Reaktionsmischung bei RT und Reaktionstemperatur
- Reaktionsenthalpie der Fluorierung/adiabatische Temperaturerhöhung
- Reaktionsenthalpie der Zersetzungsreaktion/adiabatische Temperaturerhöhung

Das aus der Literatur bekannte hohe thermische Potential von DAST (und den DAST-Analoga) wurde bestätigt. Als Beispiel einer Untersuchung ist in Abbildung 2 die Stabilitätsuntersuchung der Reaktionsmischung (DAST/Steroid/Toluol) bei verschiedenen Temperaturen im Batchbetrieb gezeigt. Die Reaktionsmischung wurde auf die jeweilige Temperatur gebracht und isotherm gelagert. Nach jeweils 40 min wurde die Temperatur um 10℃ erhöht, solange keine Exothermie erkennbar war („heat, wait and search“). Bei T >95℃ erkennt man das heftige Durchgehen der Reaktion.

Die Zersetzungstemperatur des reines DASTs wurde mit 90℃ bestimmt. Daraus ergibt sich unter Anwendung eines Sicherheitsabstandes auf Basis scheringinterner Richtlinien eine formale Handhabungstemperatur von –5℃. Die Reaktionsenthal pie der Zersetzung beträgt –1443 J/g DAST. Eine Verdünnung durch Lösungsmittel verringerte das Potential nicht. Die DAST-Analoga, welche in der Literatur als teilweise harmloser bezeichnet werden, verhielten sich ähnlich wie DAST.

Die Reaktionsenthalpie der Fluorierung wurde mit –193 kJ/mol Steroid bestimmt.

Bei Raumtemperatur wurden sowohl die Reinstoffe wie auch die Reaktionsmischung als stabil bestimmt.

Aus den Untersuchungen folgt, dass Sicherheitsaspekte auch in dem kleinen Maßstab einer MRT-Anlage mitberücksichtigt werden müssen.

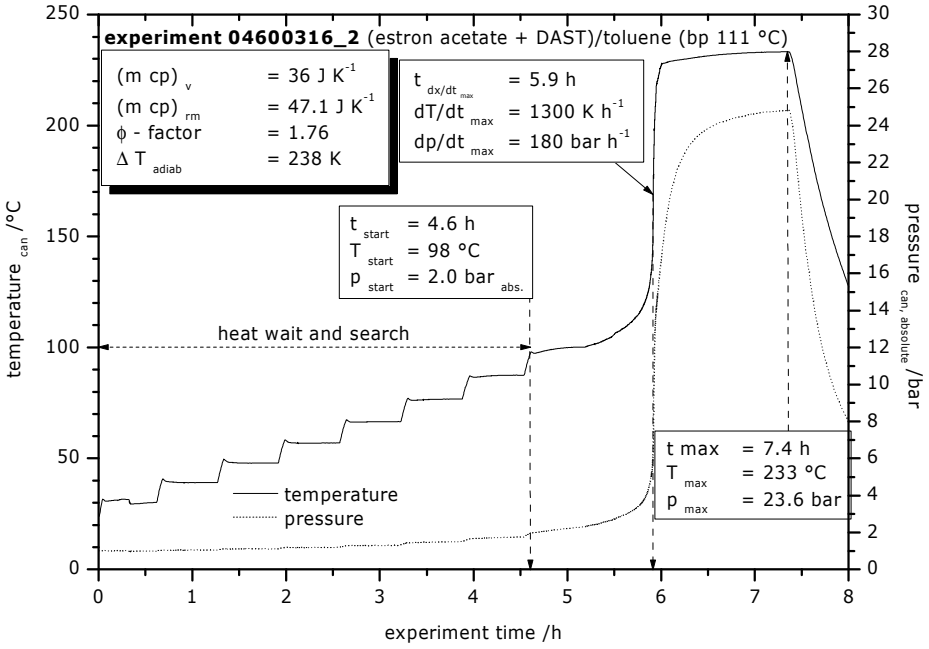


Abbildung 2

3.3 Online-ATR-FTIR-Spektroskopie

Aufgrund der Unterschiede der funktionellen Gruppen von Ausgangs- und Zielsteroid (im Produkt fehlt die Carbonylfunktion an C-17) lassen sich die beiden Moleküle mit Hilfe der IR-Spektroskopie äußerst gut unterscheiden (Abbildung 3). Die umgesetzte Carbonylfunktion korrespondiert dabei mit der Bande bei ca. 1730 cm $^{-1}$, die nicht umgesetzte Carboxylfunktion mit derjenigen bei ca. 1770 cm $^{-1}$. Mit dieser Methode ist eine genaue quantitative Umsatzkontrolle möglich. Hierzu wurden zunächst erste Arbeiten durchgeführt. Diese beinhalteten u.a. Methodenerstellung und die Anwendung in der heißen Reaktionsmischung, sowohl im Batchbetrieb als auch in den MRT-Anlagen. Hierzu wurde eine Durchflusszelle konstruiert, durch die eine kommerziell erhältliche ATR-FT-IR-Sonde (Mettler-Toledo, ReactIR1000) eingekoppelt werden konnte. Mit Hilfe der Durchflusszelle war eine online-Umsatz- und Qualitätskontrolle während der Reaktion möglich.

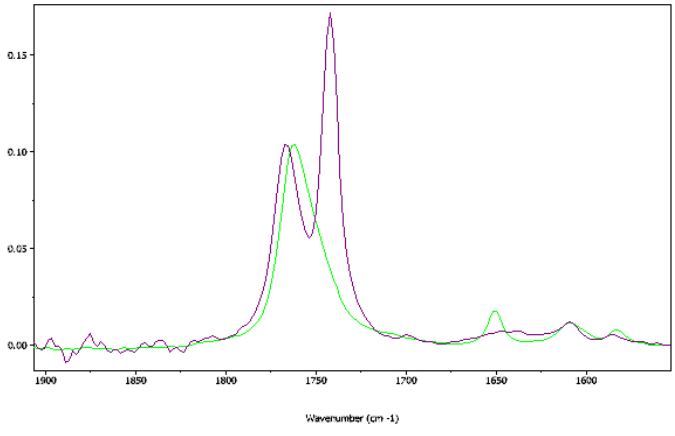


Abbildung 3

In diesen Experimenten wurde das vorhandene ReactIR der Firma Mettler-Toledo verwendet. Dies verfügt über eine großdimensionierte Sonde von 16 mm Durchmesser. Im Fortgang des Projektes wurden ein Nicolet-Spektrometer und ifs-Sonden mit deutlich kleineren und damit für den Einsatz in MRT-Bauteilen grundsätzlich besser passenden Durchmessern von 6 bzw. 3,2 mm verwendet, für die ebenfalls spezielle Durchflussmessmodule angefertigt wurden.

3.4 Erste modulare MRT-Anlage im Labormaßstab

Für Feasibility-Studien wurde bei BSP eine kontinuierliche MRT-Anlage im Labormaßstab (Abbildung 4) aufgebaut und erste Experimente durchgeführt. Hierfür wurden die in den Batchversuchen optimierten Parameter verwendet. Die Anlage war als Einstraganlage ausgelegt und nutzte ein Strömungsrohr mit Verweilzeiten zwischen 75 und 150 min als Reaktor. Sie war mit einer Durchflusszelle mit eingekoppelter ATR-IR-Sonde von Mettler-Toledo ausgestattet.

Sämtliche Edukte wurden bei Raumtemperatur vorgelegt und dann in das Strömungsrohr, das quasi den Reaktionsraum darstellt, gepumpt. Die ersten Pilot-Versuche zeigten die prinzipielle Durchführbarkeit zur Herstellung des gewünschten difluorierten Produkts.

Abbildung 4

3.4.1 Optimierung der Prozessparameter

Auf Basis der ersten Machbarkeitsversuche im Labormaßstab wurden die Prozeßbedingungen für den kontinuierlichen Betrieb weiter optimiert. Zur Optimierung diente dabei speziell das in die Reaktorausgangsleitung eingekoppelte IR-Spektrometer, das eine direkte Qualitätsaussage und damit die kontinuierliche Möglichkeit zur Nachstellung der Prozessparameter ermöglichte (siehe Abbildung 5).

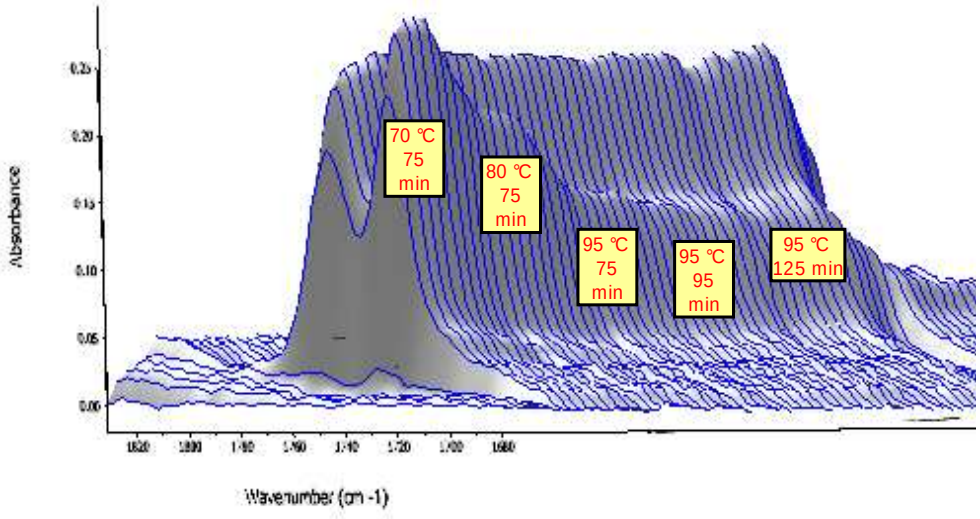


Abbildung 5

Dabei ist die Umsetzung der einen Bande im vorderen Bereich der Darstellung erkennbar. Diese korrespondiert mit der bei der Fluorierung umgesetzten Carbonylfunktion. Es ist zu sehen, dass bei Temperaturen von ca. 95 °C deutliche Umsätze möglic h sind, zusätzliche analytische Methoden bestätigten dabei Umsätze von bis zu 85 % . Für einen robusten Dauerbetrieb haben sich aus diesen Versuchen dann folgende Parameter als Optimum ergeben:

Reaktionstemperatur:	90 °C
Verweilzeit:	100 min
Verhältnis DAST / EA:	3 Equivalente
Verhältnis Toluol / EA:	2,6 fach

Abbildung 6 zeigt das IR-Signal während einer längeren Versuchsphase von mehreren Stunden und demonstriert die gute Dauerlauffähigkeit bei den gewählten Reaktionsbedingungen.

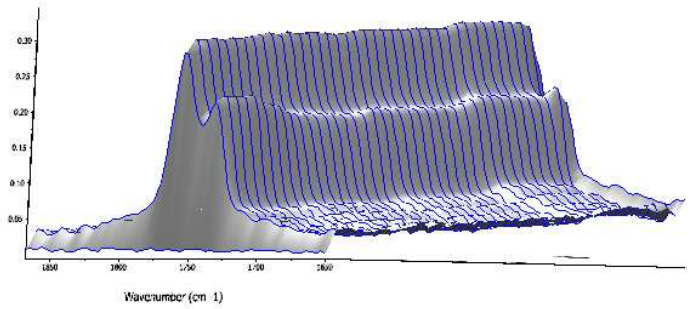


Abbildung 6

Um den Einfluß des Überschusses an Fluorierungsmittel noch genauer zu ermitteln, wurde zusätzlich noch ein Semi – batch – Versuch durchgeführt. Bei diesen Untersuchungen wurde Deoxofluor als Fluorierungsmittel verwendet, welches sich analog zum DAST verhielt. Die Umsetzung wurde mit der IR-Spektroskopie verfolgt. Abbildung 7 zeigt das mit dem im Projekt ebenfalls verwendeten Nicolet-Spektrometer (Messung über die im Projekt vom Partner ifs entwickelte Faseroptik und nach dem ATR-Prinzip) aufgenommene Gesamtspektrum und den herausgeschnittenen Bereich der Carbonylschwingungen (blau: Eduktspektrum, rot Produktspektrum bei Umsätzen > 90 %):

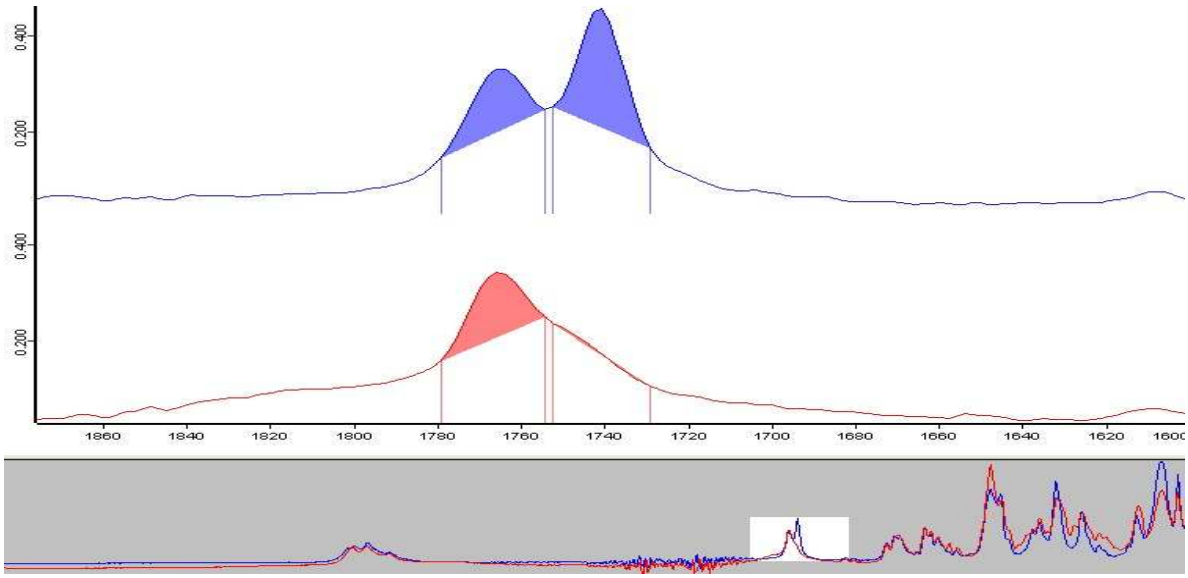


Abbildung 7

Die Reaktion wurde in Toluol bei 90 ℃ durchgeführt , das Deoxofluor dabei portionsweise dosiert. Es wurde ersichtlich, dass zu Reaktionsbeginn eine relativ schnelle Umsetzung stattfindet, bei der der Einsatz von ca. 0,5 Molequivalenten zu knapp 30 % Umsatz führte. Im Mittelabschnitt führte eine schrittweise Erhöhung auf 1 Molequivalent bei sich verlangsamender Reaktion zu ca. 50 %igem Umsatz.

Die Reaktion blieb dann dosierungskontrolliert langsam und es waren schlussendlich 3,2 Equivalente Fluorierungsmittel nötig, um bei ungefähr konstanter Umsetzungsrate einen Umsatz größer 90 % zu erzielen, wobei der Bereich um 80 % Umsatz mit ca. 2 Equivalenten erreichbar scheint. Insgesamt wird jedoch bestätigt, daß zur quantitativen Durchführung der Reaktion 3 – 3,2 Äquivalente Fluorierungsmittel nötig sind. Abbildung 8 zeigt den Verlauf dieser Semi-batch-Reaktion:

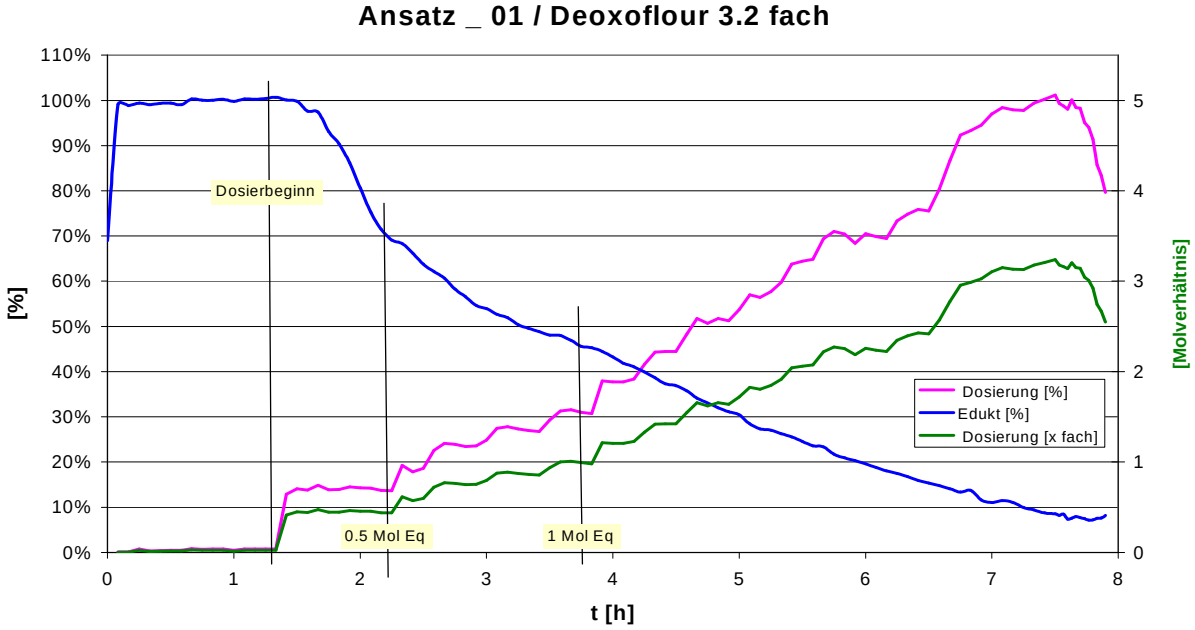


Abbildung 8

Zusätzlich durchgeführte kontinuierliche Versuche bestätigten, dass man mit ca. 2 Equivalenten in den Umsatzbereich 80 – 85 % kommen kann.

3.4.2 Kinetische Analyse der Fluorierung in Flüssigphase

Um das Reaktionsgeschehen der Flüssigphasefluorierung quantitativer zu beschreiben, wurden Simulationsrechnungen durchgeführt. Entsprechend der Zahl der Parameter, die man für die Optimierung eines kontinuierlichen Verfahrens braucht, steigt der experimentelle Aufwand und in der Regel die dazu benötigte Stoffmenge, die Zeit und letztlich die Kosten. Da manche Parameter wie z.B. die Temperatur sich im Batch-System mit weniger Ausgangsstoffen und geringerer Zeit untersuchen und damit auch optimieren lassen, wurde die Reaktion in einer späteren Projektphase nochmals intensiv im Batch-System untersucht. Dazu wurde ein 50 mL Rundkolben als Reaktor verwendet. Die Batch-Ansätze wurden mit 15 mL Reaktionsmischung durchgeführt. Untersucht wurden die Konzentrationsänderungen der Ausgangstoffe und der Produkte in Abhängigkeit von der Reaktionszeit. Aus den so gewonnenen kinetischen Daten wurde ein kinetisches Reaktionsmodell für die Fluorierung vorgeschlagen, welches die wesentlichen beteiligten Reaktionen beinhaltet:

1. Estronacetat + Deoxofluor → Difluoroacetat + Nebenprodukte
2. Estronacetat + Deoxofluor → Monofluoroacetat + Nebenprodukte
3. Deoxofluor + Deoxofluor → Nebenprodukte (Zersetzung)
4. Deoxofluor → Nebenprodukte (Zersetzung)

Die Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten und die Aktivierungsenergien wurden dann für sämtliche Reaktionen dieses Modells berechnet und sind in Tabelle 1 gegeben.

Tabelle 1. Kinetische Parameter für die am kinetischen Schema beteiligten Reaktionen 1 - 4

Reaktion	*K* at 90℃	Ea (kJ/mol)
1	1.85×10^{-4} ($L.mol^{-1}.min^{-1}$)	62.67
2	2.63×10^{-5} ($L.mol^{-1}.min^{-1}$)	66.90
3	3.14×10^{-6} ($L.mol^{-1}.min^{-1}$)	69.59
4	2.25×10^{-4} (min^{-1})	73.76

Ein Vergleich zwischen den experimentellen und durch die mit dem Modell berechneten Werte ist in Abb.9 dargestellt. Als Lösungsmittel wurde dabei Tetralin verwendet, es kamen 2 Equivalente von Deoxofluor als Fluorierungsmittel zum Einsatz. Es ist deutlich zu erkennen, dass der durch das Modell ermittelte theoretische Verlauf von Umsatz und Selektivität sich mit den experimentellen Daten sehr gut zur Deckung bringen lässt. Resultate bisheriger Untersuchungen werden damit qualitativ bestätigt und nunmehr erstmals auch quantitativ untersetzt. So ist deutlich zu erkennen, wie die Reaktionsgeschwindigkeit bei hohen Temperaturen von 110 ℃ drastisch ansteigt, dann aber wegen des parallelen, ebenfalls beschleunigten Zerfalls des Fluorierungsmittels auch wesentlich früher, nämlich nach ca. 1 h, zum Erliegen kommt. Für die während der ersten größeren Prozeßreihe bei 90 ℃ erhaltenen Ergebnisse bestätigen sich ebenfalls die Reaktionszeiten um 2 h zum Erhalten eines maximalen Umsatzes. Auffällig ist, dass im Batch-System Umsätze von maximal ca. 70 % unter den

gegebenen Parametern zu erreichen sind. Hier konnten bei der kontinuierlichen Durchführung bei Einsatz von 2 Equivalenten Fluorierungsmittel bislang auch höhere Werte bis über 80 % erreicht werden.

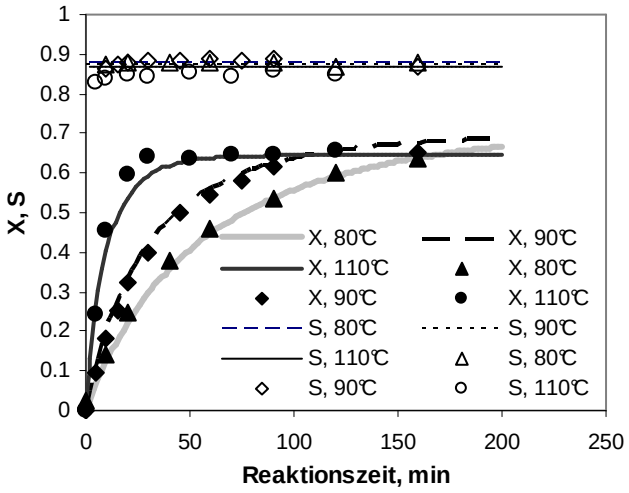


Abb. 9. Vergleich zwischen den mit dem Modell berechneten Werten und den experiment ermittelten Meßdaten im Batch Reaktor; X=Umsatz von Estronacetat, S=Selektivität von Difluoroacetat, Lösungsmittel Tetralin. Fluorierungsmittel Deoxofluor mit 2 Equivalenten

3.5 Apparative Konzepte für den Anlagenaufbau und Optimierung der Module

- Das erste Konzept basiert auf einer **Einstranganlage**, in der die gesamte Reaktionsmischung – bestehend aus Estronacetat, Fluorierungsmittel und Lösungsmittel Toluol - bei ca. Raumtemperatur vorgelegt und dann durch einen auf ca. 90 ℃ erhitzten Rohrreaktor gepumpt wird. Die Verweilzeit beträgt dabei 90 – 120 min. Es muß wegen der geringen Löslichkeit des Estronactats in ca. 3 fach Lösungsmittel gearbeitet werden und es werden ca. 3 Equivalente Fluorierungsmittel benötigt. Ansonsten ist der Aufbau sehr einfach und für Durchsatzsteigerungen gut über ein Numbering-up vervielfachbar. Dieses Konzept wurde auch bei der Durchführung einer kleinen Produktionskampagne eingesetzt.
- Das zweite Konzept besteht aus einer klassischen MRT-**Zweistrang-Anlage**, in der Estronacetat und das Fluorierungsmittel in einem Mischer gemischt und danach in einem Rohrreaktormodul umgesetzt werden. Da man die Eduktlösung in diesem Fall – da kein Fluorierungsmittel zugegen ist - vorheizen kann, lassen sich generell höhere Konzentrationen und Durchsätze realisieren. Bei einem Einsatz der höher siedenden Lösungsmittel Tetralin und Mesitylen sind zudem bei Temperaturen von bis zu 110 ℃ Konzentrationssteigerungen von bis zu 1 fach Lösungsmittel möglich. Der Aufbau ist komplizierter, da er eine Doppeldosierstrecke aufweist und da der Eduktdosierteil vollständig beheizt werden muß, um Ausfällungen zu vermeiden.

3.5.1 Einstranganlage

Für die Durchführung der Versuche wurden Strömungsrohrmodule verschiedener Dimensionen eingesetzt. Wegen der im Betrieb ausfallenden und zum Teil auch im Eduktstrom enthaltenen kleinen Feststoffanteile waren aus Sicherheitsgründen Rohrreaktoren mit relativ großen freien Querschnitten

von 1 – 6 mm nötig. Abbildung 10 zeigt eines der größeren Rohrleitungsmodule mit 6 mm Innendurchmesser.

Abbildung 10

Abbildung 11

Die Abbildung 11 zeigt einen vor den Eintritt ins Strömungsrohr geschalteten Metallsinterfilter vor und nach 8 Stunden Betriebszeit. Sie gibt einen deutlichen Eindruck, dass ein gewisser Anteil an Feststoffen auch im Eduktstrom vorhanden ist. Es wird vermutet, dass durch eine durch den Edelstahl katalysierte Reaktion einige Feststoffpartikel gebildet werden.

Das Reaktor-Modul für die Flüssig-Fluorierung wurde weiter entwickelt, da die sich während der Reaktion bildenden Feststoffe dazu neigen, sich von der Flüssig-Phase zu trennen und sich im Rohrreaktor am Boden sowie in in der Anlage vorhandenen Totvolumina zu sammeln. Der bisher verwendete Rohrreaktor aus Edelstahl konnte dabei erfolgreich durch einen Rohrreaktor aus Fluorkunststoff ersetzt werden. Dabei wurden auch kleinere Durchmesser verwendet (I.D. 1,6 mm, Länge 12 m), um die Strömungsgeschwindigkeit zu erhöhen. Somit stellt Teflon eine sehr geeignete Alternative zum Werkstoff Edelstahl bei der Fluorierung dar.

Gleicher Sachverhalt gilt insbesondere auch für IR-Messzelle, die man wegen des Feststoffbelags während der Laufzeit eines Versuchs mehrmals sauber machen musste, um größere Streuungen in den Messergebnisse zu vermeiden. Dies ist in Abb. 12 gezeigt, die explizit die Situation im Bereich vor der 6 mm – IR-Meßsonde darstellt. Sichtbar ist die Sammlung von Feststoffen im unteren Bereich des Rohrleitungsstücks.

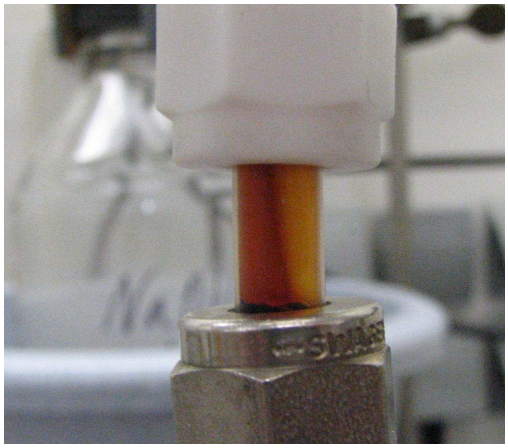


Abb. 12. Phasentrennung vor der IR Messzelle mit 6 mm- IR-Sonde.

Um das Totvolumen im Bereich der IR-Sonde zu verringern, wurde die bislang verwendete IR-Sonde mit 6mm Durchmesser durch eine im Projekt von IFS entwickelte dünnere Sonde mit 3 mm Durchmesser ersetzt. Diese wurde in eine entsprechend kleinere Messzelle eingebaut. Mit dieser neuen Anordnung war es sehr effektiv möglich, das Problem mit der Belagsbildung zu vermeiden und die Analytik störungsfrei durchzuführen.

3.5.2 Zweistranganlage

Das zweite zu verfolgende Konzept sieht im Gegensatz zu den bisher untersuchten Einstranganlagen eine „klassische“ Mikroreaktorstruktur vor, bei der Edukt (Estronacetat) und Reagenz (Fluorierungsmittel) getrennt vorgelegt, dann gezielt gemischt und einer anschließenden Verweilzeit unterzogen werden. Dieses Konzept ist auch deshalb interessant, da es dem eine Vielzweckanlage eher entspricht als die Einstranganlage. Während die Verweilzeitmodule weiterhin aus Wickelrohren gefertigt wurden, konnten in dieser Anlage unterschiedliche Mischer getestet und verglichen werden.

Abbildung 13 skizziert diesen Aufbau:

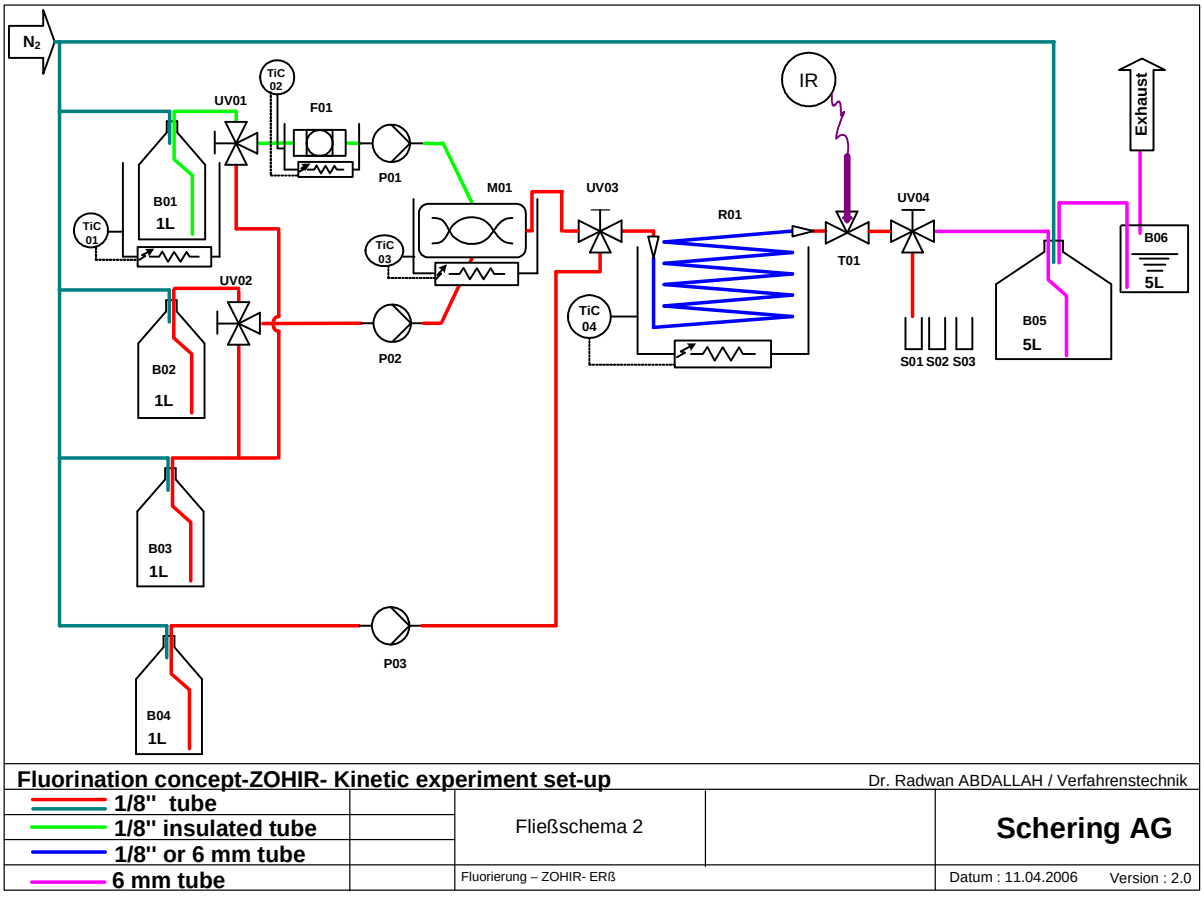


Abbildung 13

Zum einen wurde ein Raupenmischer aus Edelstahl vom IMM eingesetzt, der sehr gute Ergebnisse zeigte und aus Sicht der Materialbeständigkeit wie zu erwarten keine Probleme aufwies.

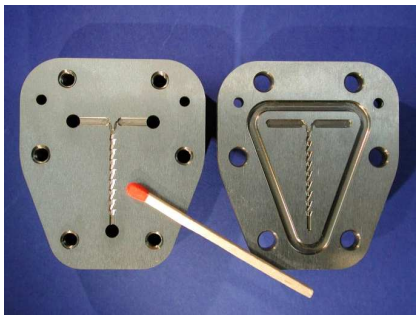


Abbildung 14

Des weiteren wurde ein Mischer aus Glas, der Super Focus Mischer von mikroglas, getestet. Bei diesem Mischer konnten Materialveränderungen beobachtet werden, die offenbar auf die ätzende Wirkung von Fluorwasserstoff zurückzuführen sind.

Abbildung 15

Die Abbildung 16 zeigt den Eingangsbereich eines Mischers auf der Estronacetatseite (rechts) und der Fluorierungsmittelseite mit erkennbaren Spuren auf der Oberfläche (links):

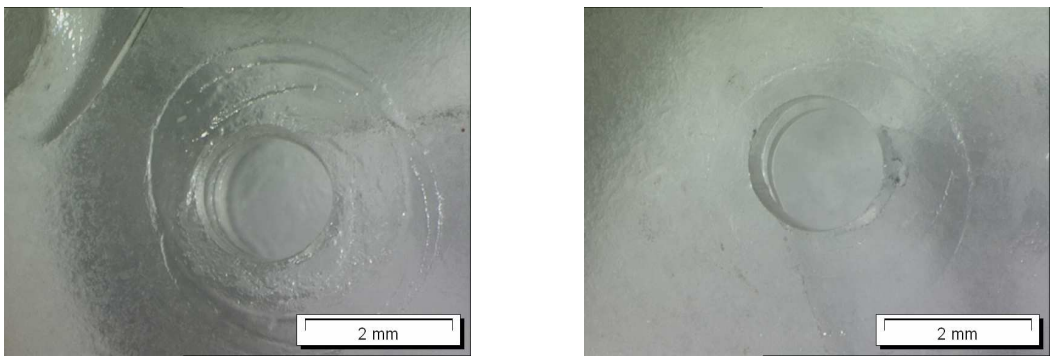


Abbildung 16

Ein weiteres Problem bei der Verwendung des Super Focus Mischers ergab sich durch das Auftreten der bei der Fluorierung beobachteten Feststoffbildung. Während diese sowohl die bisher verwendete Einstranganlage als auch den IMM-Raupenmischer (alle mit freien Querschnitten 1,2 mm x 1,2 mm-Bereich) problemlos durchfließen konnten, führten sie in dem feiner strukturierten Glasmischer zu Verstopfungen. Hieraus ergab sich somit der gröber strukturierte Edelstahlmischer als geeignet.

3.6 Weitere Optimierung der Prozessparameter in der Zweistranganlage

Für die durch die Simulation ermittelte optimale Temperatur, die dabei verwendeten Deoxofluor-Äquivalente wurde die Reaktionszeit direkt in die analoge Verweilzeit bei kontinuierlicher Durchführung überführt. Diese Bedingungen wurden dann in der Zweistranganlage experimentell verifiziert. So wurde mit Tetralin als Lösemittel bei 120℃ eine Verweilzeit von 30 Minuten eingestellt. Da bei Temperaturen höher als 90℃ eine Gasentwicklung zu beobachten ist, wurde in der Anlage ein Druckhalteventil am Ausgang eingebaut. Damit lässt sich die Bildung des Gasvolumens sehr effektiv unterdrücken und man verhindert eine unregelmäßige Verweilzeit der Flüssigkeitselemente. Das schematische Fließbild der Anlage ist in Abb. 17 zu sehen. Die Ergebnisse der Versuche sind im Abb. 18 dargestellt. Bemerkenswert ist, dass die experimentellen Ergebnisse in der Tendenz den Ergebnissen aus der Simulation entsprechen, jedoch absolut zu höheren Umsätzen verschoben sind. Dies bestätigt die bisherigen Befunde aus den bisher kontinuierlich durchgeführten Versuchen, kann jedoch nicht abschließend erklärt werden.

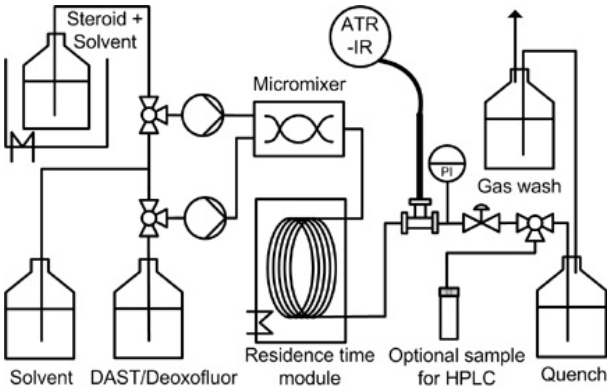


Abb. 17. Schematische Darstellung der Flüssig-Flüssig-Fluorierungsanlage

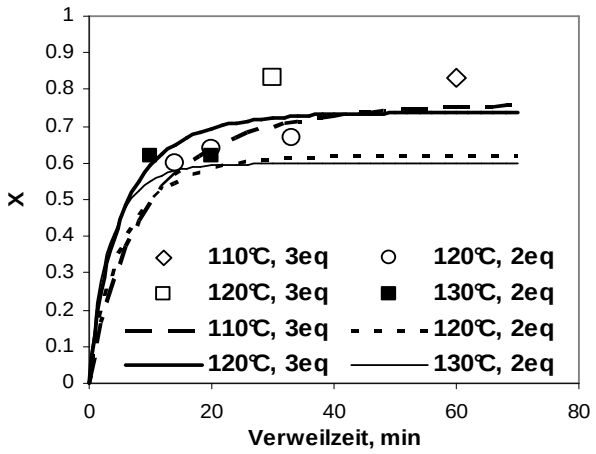


Abb. 18. Estronacetat-Umsatz im kontinuierlichen Rohr-Reaktor; Vergleich der experimentellen Daten mit denen der Simulation aus den Batch-Reaktor Versuchen.

Weil Deoxofluor sich wie oben berichtet während der Reaktion zersetzt, wurden Versuche zur Zwischendosierung durchgeführt. Dabei wurde ein Teil des Deoxofluor (50 %) zu Beginn, der zweite Teil nach 6 m Reaktorlänge (Gesamtlänge 18m) zudosiert, was einer Dosierung nach 10 min Verweilzeit bei einer Gesamtverweilzeit von etwa 32 min entspricht. Diese Bedingungen sowie diejenigen mit einer Zwischendosierung bei etwa 30 min haben zu keiner signifikanten Verbesserung geführt und wurden daher nicht weiter verfolgt. Abb. 19 zeigt ein Vergleich der Experimente mit und ohne Zwischendosierung von Deoxofluor.

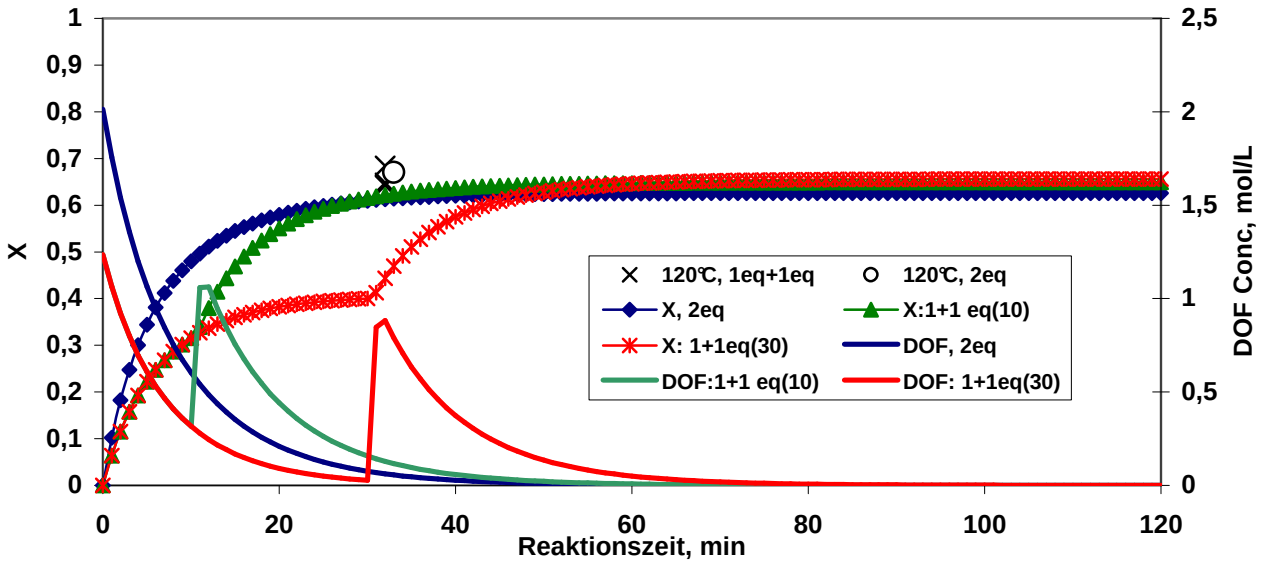


Abb. 19. Estronacetat-Umsatz mit Deoxofluorzwischendosierung, Vergleich zwischen Experiment (kontinuierliche Fahrweise) und Simulation (Batch-Reaktor Fahrweise). Bei der Simulation gibt die Zahl in Klammern ist jeweils die Zeit für die Zwischendosierung an, z.B. DOF:1+1eq(30) bedeutet für das Deoxofluor-Konzentrationsprofil, daß 1eq beim Reaktionsanfang und 1 eq nach 30 min Verweilzeit zugegeben wurde.

Außerdem wurden Reaktionen in reinem Fluorierungsmittel ohne Zusatz von Lösungsmittel durchgeführt. Speziell in diesen Fällen ist die Vorerwärmung des zunächst inhomogenen Eduktstromes wichtig, um vor Reaktoreintritt eine vollständige Auflösung des Estronacetats zu erreichen.

3.7 Maßstabsvergrößerung und Kleinmengenproduktion

Im Rahmen einer Testproduktion für eine größere Produktmenge wurde auf Basis des ersten Konzepts eine Maßstabsvergrößerung durchgeführt. Dabei wurde die Einstranganlage dreifach parallelisiert (Numbering – up) und im Vergleich zur ersten Laboranlage die Rohrquerschnittsfläche um den Faktor fünf vergrößert (Scale – up). Mit dieser Anlage war die Herstellung von 5 – 10 kg Produkt am Tag möglich. Abbildung 20 zeigt den schematischen Aufbau und Abbildung 21 ein Foto dieser Anlage:

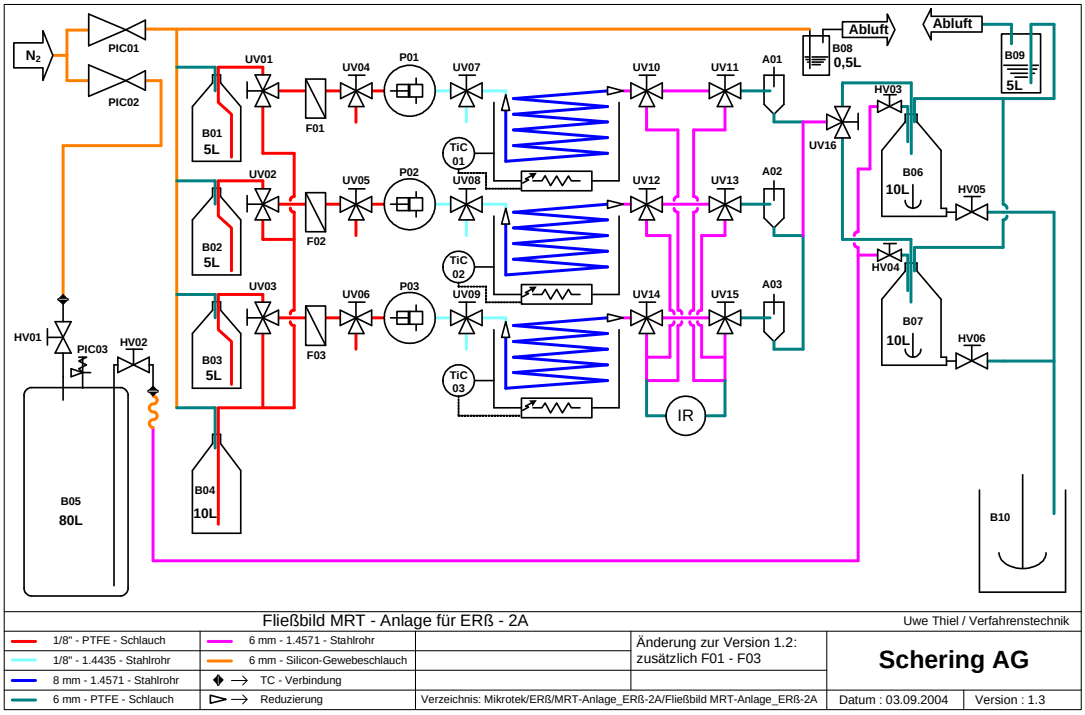
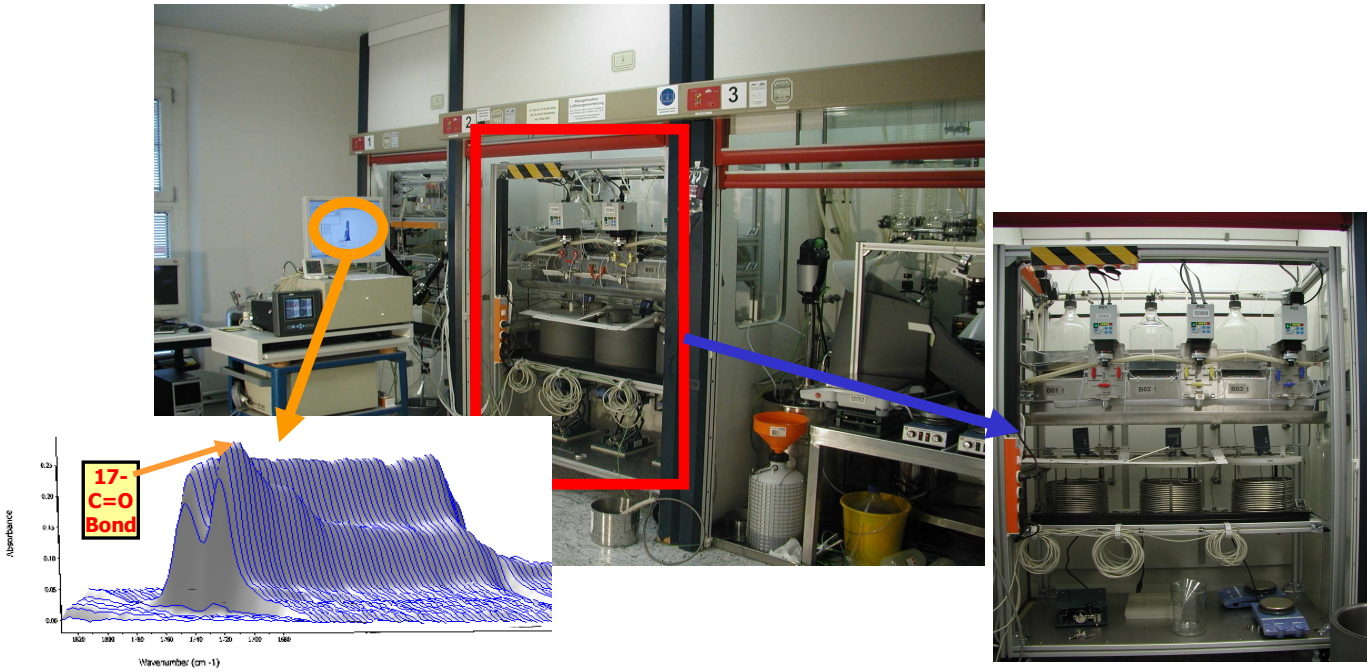


Abbildung 20

Abbildung 21



Deutlich sind die drei parallelen Dosierstränge und Verweilzeitrohre zu erkennen. Um alle drei parallelen Rohre analytisch zu kontrollieren, wurde ein Umschaltmodul für die IR-Spektrometer-Messzelle konstruiert und eingebaut. In Abbildung 21 zeigt das Foto die über drei Laborabzüge verteilt aufgebaute Anlage mit dem IR-Spektrometer (gelber Ausschnitt) und dem Rohrleitungsmodulteil (roter bzw. blauer Ausschnitt) .

4. Nitrierungsreaktionen in Flüssig/Flüssigphase

Neben dem bisher untersuchten Reaktionstyp der Fluorierung stellt auch die Klasse der Nitrierungsreaktionen ein typisches Anwendungsbeispiel für die Mikroreaktionstechnik dar. Dies ist in Analogie zu den bisher untersuchten Reaktionen begründet durch die extrem hohen Exothermien der Nitrierungsreaktionen, durch die teilweise explosionsartige Zersetzung von Zwischen- und Endprodukten und die Verwendung von hoch aggressiven Reaktanden wie beispielsweise Nitriersäure. Wegen der Verzögerungen beim Aufbau der Pilotanlage von mikroglas wurde daher im Jahr 2007 mit Zustimmung aller Projektpartner begonnen, gerade in aktueller Bearbeitung befindliche Nitrierungsreaktionen in Mikroreaktoren zu untersuchen.

4.1 Auswahl und Charakterisierung der Reaktionen

Die untersuchten Nitrierungen von einem Aromaten stellen zudem Beispiele einer durch Stofftransporthemmung limitierten Reaktion dar, die einphasig, aber auch zweiphasig durchgeführt werden kann. Speziell die zweiphasige Flüssig-Flüssig-Reaktion stellte daher für das Projekt und die Einsatzfähigkeit der von mikroglas entwickelten Pilotanlage eine zusätzliche Herausforderung dar.

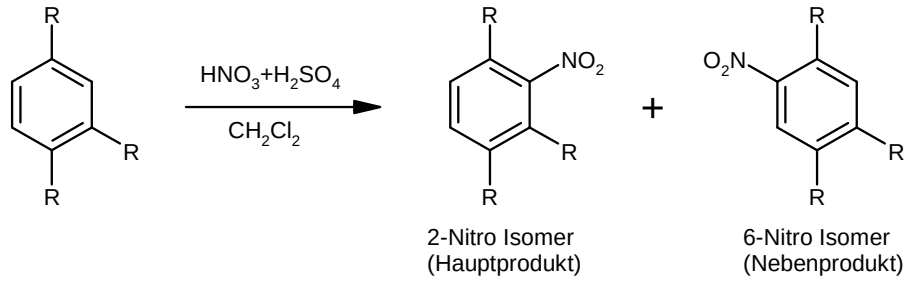


Abb. 22: Nitrierung A: Nitrierung von Aromat A mit Feststoff-Ausfällung in geringem Maß

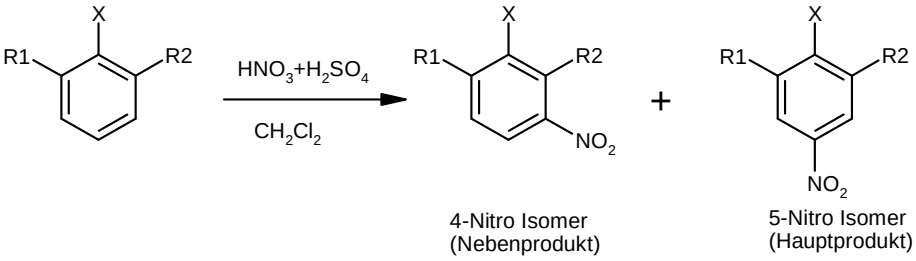


Abb. 23: Nitrierung B: Nitrierung von Aromat B ohne Feststoff-Ausfällung

Klassischerweise werden solche stark exothermen Reaktionen im semi-batch Reaktor unter starkem Rühren durchgeführt. Da die Nitriersäure und die organische Phase ineinander schlecht löslich sind, befinden sich zwei Phasen im Reaktor, die durch intensives Rühren in Kontakt zu bringen sind. Bei dieser starken Rührung der zwei flüssigen Phasen ist die IR-Durchfluß-Sonde jedoch nicht online einsetzbar, da die Phase in Kontakt mit der Sonde ständig wechselt. Deswegen wurden für die Analytik

HPLC- und GC-Methoden als offline-Methoden entwickelt. Mit der GC-Methode konnte man die Isomere besser trennen und sie wurde weiter für die Reaktionsanalyse verwendet. Die Reaktion wurde im Batch, semi-Batch und in Mikro-Reaktoren durchgeführt. Der Einfluss des Rührens, der Temperatur und des Säureüberschusses auf die Reaktionsgeschwindigkeit und Selektivität wurde untersucht.

4.1.1. Optimierung der Prozeßparameter Nitrierungsreaktion A

Einfluss des Mischens: Die Reaktion wurde in kleinen Batch-Glasreaktoren (4-20 mL) mit unterschiedlicher Rührdrehzahl, und in Mikroreaktoren mit unterschiedlichen Mischstrukturen bzw. Mischprinzipien untersucht. Das Rühren hat starken Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeit gezeigt. Unter verschiedenen Rührbedingungen hat die Reaktion im Batchreaktor einige Stunden bis einige Minuten gedauert, um Vollumsatz zu erreichen. Das zeigt, dass die Brutto-Reaktionsgeschwindigkeit maßgeblich durch Stofftransporthemmung bestimmt ist.

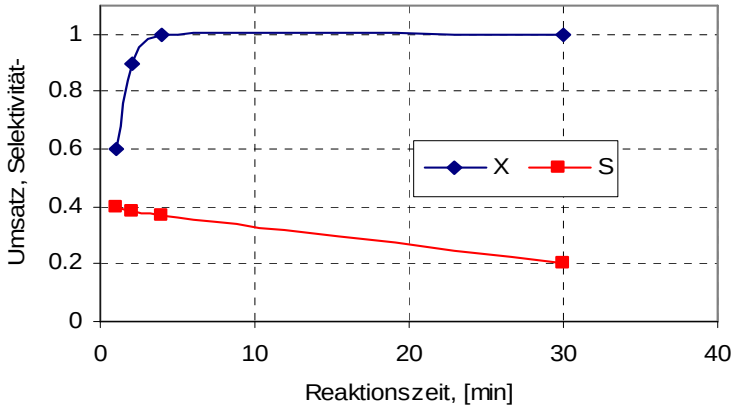
Einfluss der Temperatur: Die Reaktion wurde im Temperaturbereich von -18 bis +20℃ (Kühlmedium) in kleinen Glasreaktoren (10 ml, Batch) untersucht. Reaktionen in größerem Maßstab konnten wegen der Exothermie nur im semi-Batch Betrieb durchgeführt werden, um die Temperatur unter Kontrolle halten zu können. Die Zudosierungszeit ist dabei durch die Wärmeabtransportleistung kontrolliert. Beispielsweise waren im 500 mL Rührkessel 2 Stunden für die isotherme Dosierung bei 0℃ nötig. Höhere Temperaturen innerhalb dieses Temperaturfensters haben die Reaktionsgeschwindigkeit beschleunigt, jedoch nur kleinen Einfluss auf die Selektivität gezeigt. Damit erwies sich ein Temperaturbereich von 0 – 10 ℃ als geeignet.

Einfluss der Säure-Moläquivalente: Im Batch-Reaktor wurden höhere Überschüsse an Nitriersäure (2-5 mol. Äquivalente) als für die Reaktion nötig gefahren. Im Durchflussreaktor haben diese Überschüsse aber zu Druckverlusten geführt, weil die Säure ziemlich viskos ist. Entsprechend der Säuremenge braucht man dann auch eine größere Menge von Quenschlösung.

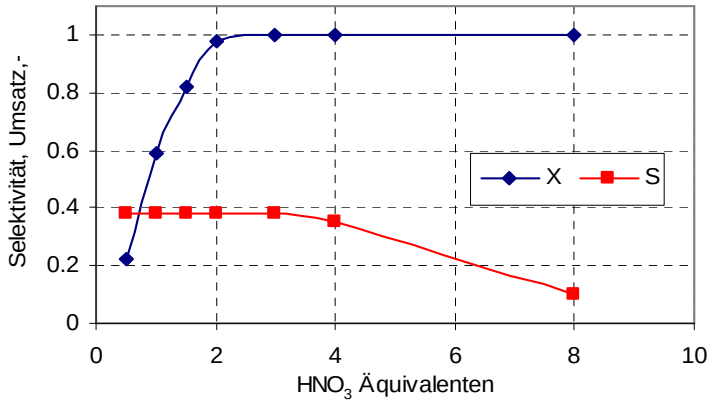
4.1.2 Optimierung der Prozeßparameter Nitrierungsreaktion B

Zunächst wurden wiederum die Prozeßparameter wie Säurekonzentration, Molaräquivalente und die Temperatur optimiert. Dafür wurden die Versuche zuerst in kleinen Batchreaktoren (1-2 mL) durchgeführt und danach die Übertragbarkeit in einen Mikroreaktor (Steg Mischer von LTF) getestet. Ein wichtiger Befund war, dass auch im Falle der Reaktion B die Reaktionsgeschwindigkeit stark durch Stofftransporthemmung bestimmt ist. In einem 500 mL Semi-Batch-Reaktor brauchte die Reaktion eine Stunde nach der Zudosierung, um vollständig Umsatz zu erreichen. Mit sehr guter Durchmischung, was in Mikromischern möglich ist, konnte die Reaktion jedoch innerhalb von wenigen Minuten vollständigen Umsatz erreichen (Abb. 24 a). Diese Versuche zeigten auch, dass die Reaktionsgeschwindigkeit und Selektivität stark vom Überschuss an Nitriersäure abhängig sind (Abb. 24 b). Als optimale Bedingung hat sich hier ein 2 – 3 facher Überschuß an Nitriersäure ergeben.

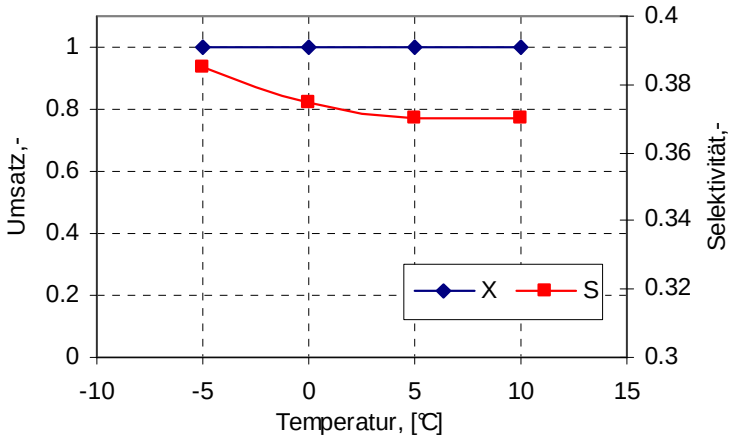
Die Temperatur hat im Rahmen der sinnvollen Experimentier-Bedingungen wenig Einfluss auf der Selektivität (Abb 24 c). Die Selektivität ist abhängig von der Verweilzeit, besonders nachdem vollständiger Umsatz erreicht wurde (Abb 24 a). Um die Leistung verschiedener Reaktoren zu vergleichen, wurde ein Säureüberschuss von 2 Moläquivalenten und Temperatur 5℃ als Standard - Parametersatz festgesetzt.



(a)



(b)



(c)

Abb. 24. Einfluss auf Umsatz (X) und Selektivität (S)

(a) von Reaktionszeit in einem Batchreaktor bei 10°C und 3 Äquivalenten Säure-Überschuss.

(b) von Säure Molaräquivalenten in einem Mikroreaktor (LTF) T=10°C, Verweilzeit=1-2 min.

(c) von Temperatur in LTF Mikroreaktor

4.2 Auswahl der Module und Entwicklung der modularen Anlage für Nitrierungsreaktion A

Das Reaktionsschema für die kontinuierliche Nitrierung ist in Abb. 25 dargestellt. Das Edukt und die Säure wurden durch einen Mikro-Mischer/Reaktor durchgepumpt, die Produktlösung wurde danach gequencht, um den Säureüberschuss zu neutralisieren.

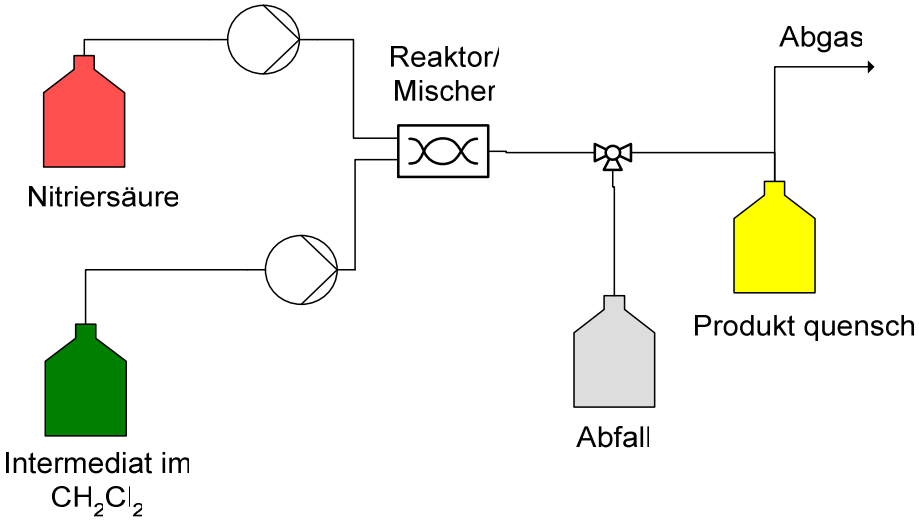


Abb. 25: Schema für Kontinuierliche Nitrierung

Für diese Reaktion wurde ein Reaktor benötigt, der

1. eine gute Mischung von flüssig-flüssig Systemen ermöglicht
2. dazu ausreichende Verweilzeit für eine vollständige Reaktion anbietet
3. einen guten Wärmetransport ermöglicht.
4. beständig ist gegen Nitriersäure.
5. Überdruck (bis 15 bar) aushalten kann.

Abb. 26 bis 31 zeigen die Mikroreaktor-Module, die als Durchflussreaktor für die Nitrierung getestet wurden. Im folgenden werden sie nach dem Mischprinzip diskutiert:

4.2.1. *Schlauch mit T-Stück:* Ein einfacher Durchflussreaktor ist ein Schlauch in dem die zwei Edukt-Phasen durch ein T-Stück als Mischer geleitet wurden (Abb. 26). Abhängig von Schlauchdurchmesser, Flüssigkeitseigenschaften und Flussrate können ‚Plug flow', Emulsionen, Taylor-flow, usw. erzeugt werden. Im unserem Fall wurde Taylor-Flow beobachtet, der eine große Kontaktfläche zwischen den beiden Phasen anbietet. Die Reaktion wurde in 1/8" und 1/16" PFA Schläuche im Temperaturbereich von 0-30℃ durchgeführt. Unter diesen Bedingungen hat die Reaktion ca. eine Stunde gebraucht um einen vollständigen Umsatz zu erreichen. Um die Mischgüte zu verbessern, wurde der Schlauch in ein Ultraschallbad gelegt. Damit konnte die Reaktion etwa 25% beschleunigt werden.

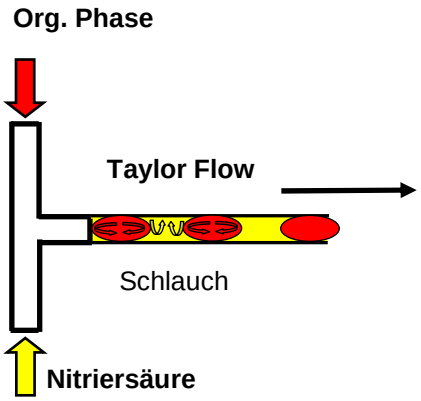


Abb. 26: PFA Schlauch mit T-Stück als Reaktor

Abb 27: Mikroglas Superfokus Mischer

4.2.2. Interdigital Mischer: Der intergiditale Mikromischer mischt zwei Flüssigkeiten durch eine mehrlagige Strombildung, das Prinzip wird auch als ‚Multilamination' bezeichnet. Die Einbauten teilen das Mischgut in dünne - einige mikrometerdicke - Schichten und führen diese wieder zusammen, so daß jede Schicht von einem Flüssigstrom zwischen den Schichten von dem zweiten Strom zu liegen kommt. Damit werden die Diffusionswege kürzer und die Mischung auf molekularer Ebene wird dadurch beschleunigt. Mit manchen flüssigen Systemen kann der Interdigitale Mikromischer auch eine stabile Emulsion mit großer Grenzfläche erzeugen. Für mischbare Flüssigkeiten sind die Interdigital Mischer

sehr gut verwendbar. Für nicht mischbare Flüssigkeiten wie im untersuchten Fall sind wenig Untersuchungen in der Literatur bekannt. Wir haben drei Interdigitale Mikromischer getestet (Abb. 27 - 29). Die Mikroglas Reaktoren (Abb. 27 und 28) ermöglichen gutes Mischen, aber das Mischstrukturvolumen ist nicht ausreichend groß, um genügend Verweilzeit für die Reaktion zu bieten. Die zwei flüssigen Phasen entmischen sich, sobald sie die Mischstruktur verlassen. Dadurch kommt die Reaktion fast zum Erliegen. Ein Verweilzeit-Modul nach dem Mischer bringt daher nicht viel wegen der Entmischung. Alles funktioniert ähnlich wie nach einem T-Stück. Dasselbe Problem wurde auch mit dem IMM Slit Interdigital Mikromischer (Abb. 29) gefunden. Daher wurden weitere Reaktoren gesucht, die eine gute Mischung für mehrere Sekunden bis Minuten ermöglichen bzw. die eine Mikromischstruktur über größere Volumen bieten.

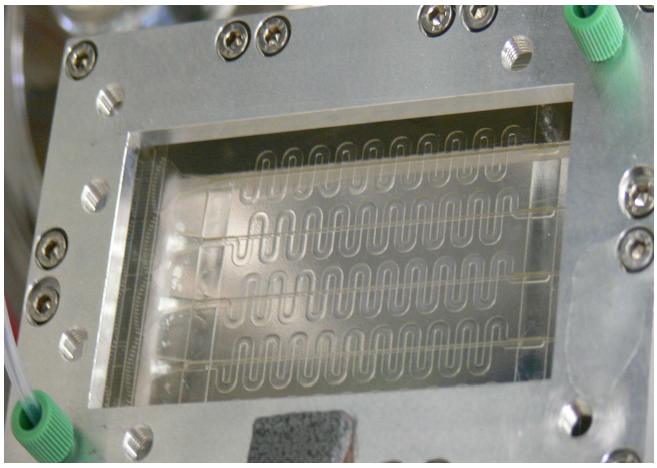


Abb 28: Mikroglas 5-Kanal Interdigital Mischer

Abb.29: IMM Slit Interdigital Mikromischer

4.2.3. Steg Mikromischer: Diese Mikromischer mischen flüssige Ströme auf Basis des so genannte ‚Split and Recombine' Prinzips. Die Einbauten teilen das Mischgut auf, verdrehen es und führen es wieder zusammen. Die Mischgüte steigt mit der Anzahl der Mischelemente. Infolge der besseren Mischwirkung ist der Druckverlust höher als bei dem Multilaminationsmischer. Die Mischgüte ist auch abhängig vom Durchfluss. Der ‚XXL' Reaktor von Little Things Factory, LTF (Abb. 30-31), der als nächster getestet wurde, funktioniert nach dem ‚Split and Recombine' Prinzip.

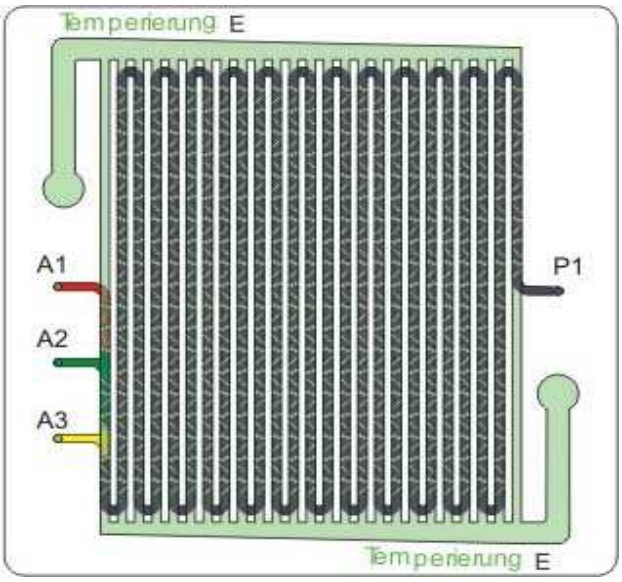


Abb 30: LTF XXL Mischer-Reaktor

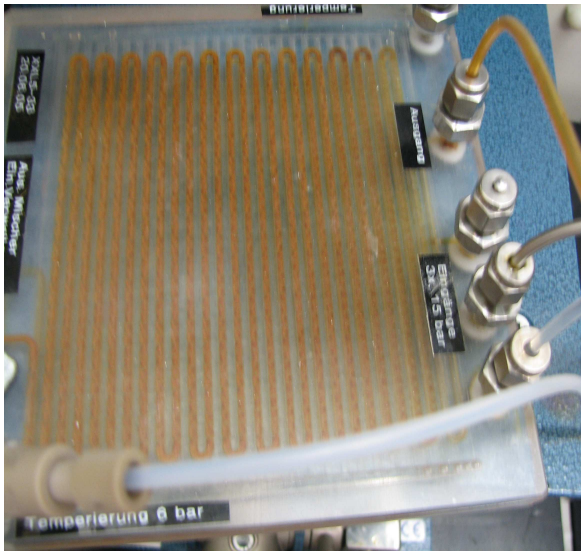


Abb. 31: LTF Reaktor in Betrieb

Dieser Reaktor hat ein Volumen von 8 mL und hat eine Mischstruktur in der gesamten Verweilstrecke. Dies gewährleistet eine sehr gute Mischung im gesamten Reaktor und eine ausreichende Reaktionszeit. Dieser Reaktor wurde daher weiter eingesetzt und die Reaktion weiter optimiert. Im Zuge dessen sind untersucht worden:

Einfluss des Durchflusses: Die Mischgüte in diesem Reaktor steigt mit höherem Durchfluss, aber höherer Durchfluss führt auch zu kleinerer Verweilzeit und höherem Druckverlust. Deswegen wurde zunächst ein Durchflussbereich gesucht, in dem die Mischgüte entsprechend dem Druckverlust und die Verweilzeit optimal ist. Die Temperatur, Säureüberschuss und Durchfluss wurden ausgewählt, um eine optimale Leistung zu erhalten. Abb. 32 zeigt den Einfluss von Flussrate auf den Umsatz, Selektivität und Druckverlust.

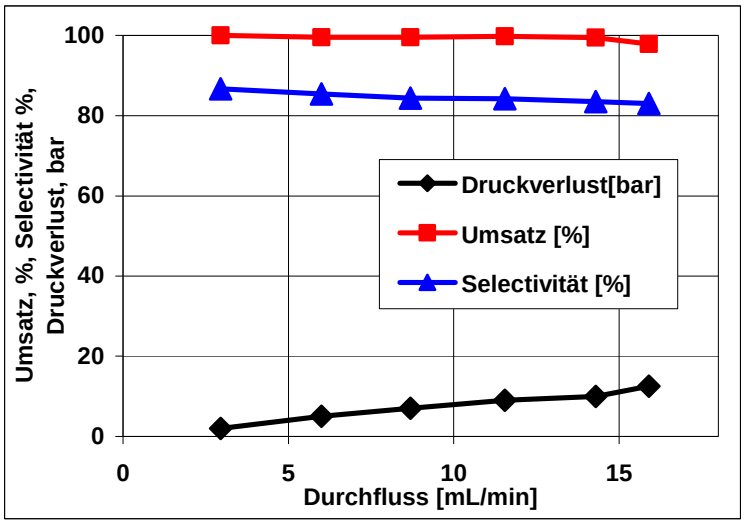


Abb. 32. Einfluss von der Flussrate auf den Umsatz, Selektivität und Druckverlust im LTF XXL Reaktor.

Einfluss der Temperatur: In dem untersuchten Bereich hat die Temperatur hat wenig Einfluss auf den Umsatz und Selektivität gezeigt. Jedoch waren niedrige Temperaturen (0-15℃) wegen des höheren Sicherheitsabstandes zu den Zerfallstemperaturen der Produkte bevorzugt.

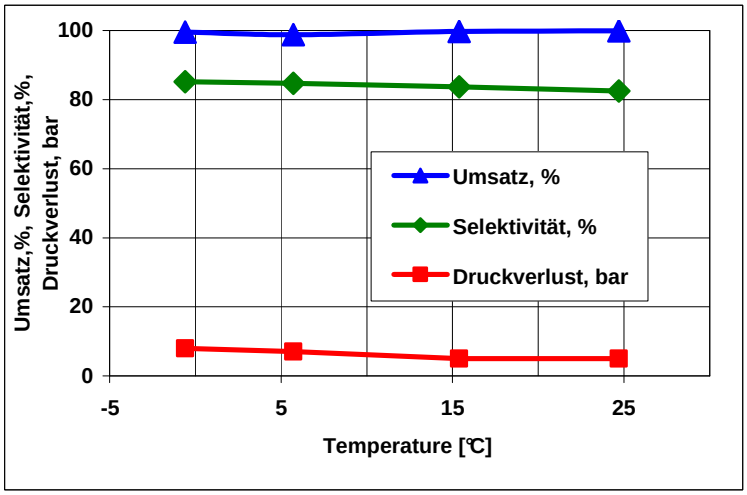


Abb. 33. Einfluss von Temperatur auf den Umsatz, Selektivität und Druckverlust im LTF XXL Reaktor.

Einfluss von Ultraschall: Um die Mischgüte zu verbessern und damit die Reaktion für höheren Durchsatz zu beschleunigen wurde der Reaktor im Ultraschallbad gelegt. Es hat sich aber keine Verbesserung bezüglich des Umsatzes oder der Selektivität gezeigt.

Einfluss von Säureäquivalenten: Das Säure-Edukt Verhältnis beeinflusst die Reaktion nicht nur durch Konzentrationseffekte sondern auch durch die Änderung der spezifischen Grenzfläche wegen dispergierten Phasenanteils im Reaktor. Die Ergebnisse der Variation der Säuremenge sind in Abb. 34 dargestellt. Im Gegensatz zur Nitrierung B waren bei der Nitrierung A ca. 6 Äquivalente zum Erreichen eines vollständigen Umsatzes nötig.

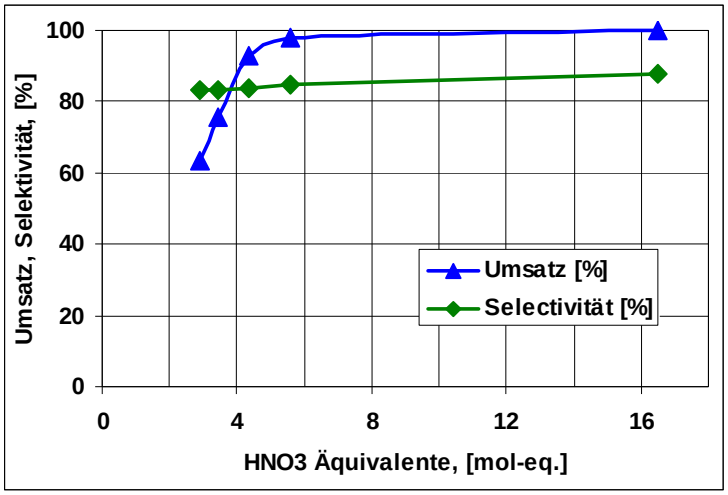


Abb. 8c. Einfluss von Säureäquivalenten auf den Umsatz und Selektivität in LTF XXL Reaktor.

4.3 Übertragung der Nitrierungsreaktion B in die Pilotanlage von mikroglas

Die Nitrierungsreaktion B ist in der für die Reaktion A aufgebauten modularen Laboranlage kurz durchgeführt worden und danach erfolgreich direkt in die Pilotanlage von mikroglas übertragen worden. Dabei wurden verschiedene Versuche in der Pilotanlage durchgeführt, um Ihre Nutzungsmöglichkeiten und Bedienungsfreundlichkeit zu testen. Als Testreaktion für die Pilotanlage wurde speziell die Nitrierung B gewählt, da bei dieser Nitrierungsreaktion im Gegensatz zur Nitrierung A keine Feststoffausfällung auftritt.

Das Ziel der Versuche in der Pilotanlage war es neben der Herstellung von größeren Produktmengen, folgende Bewertungen bezüglich der grundsätzlichen Eignung der Anlage durchzuführen:

1. Handhabung und Flexibilität der Anlage
2. Prozessleitsystem und Datenaufnahme
3. Vergleich verschiedener Mikroreaktoren bei einer Nitrierung

Verglichen wurden insbesonders die Durchführung in der Laboranlage am Beispiel Nitrierung A und die in der Pilotanlage am Beispiel Nitrierung B. Durch das Aufbaukonzept ist die Pilotanlage (Abb.36) viel kompakter als die Laboranlage (Abb. 35).

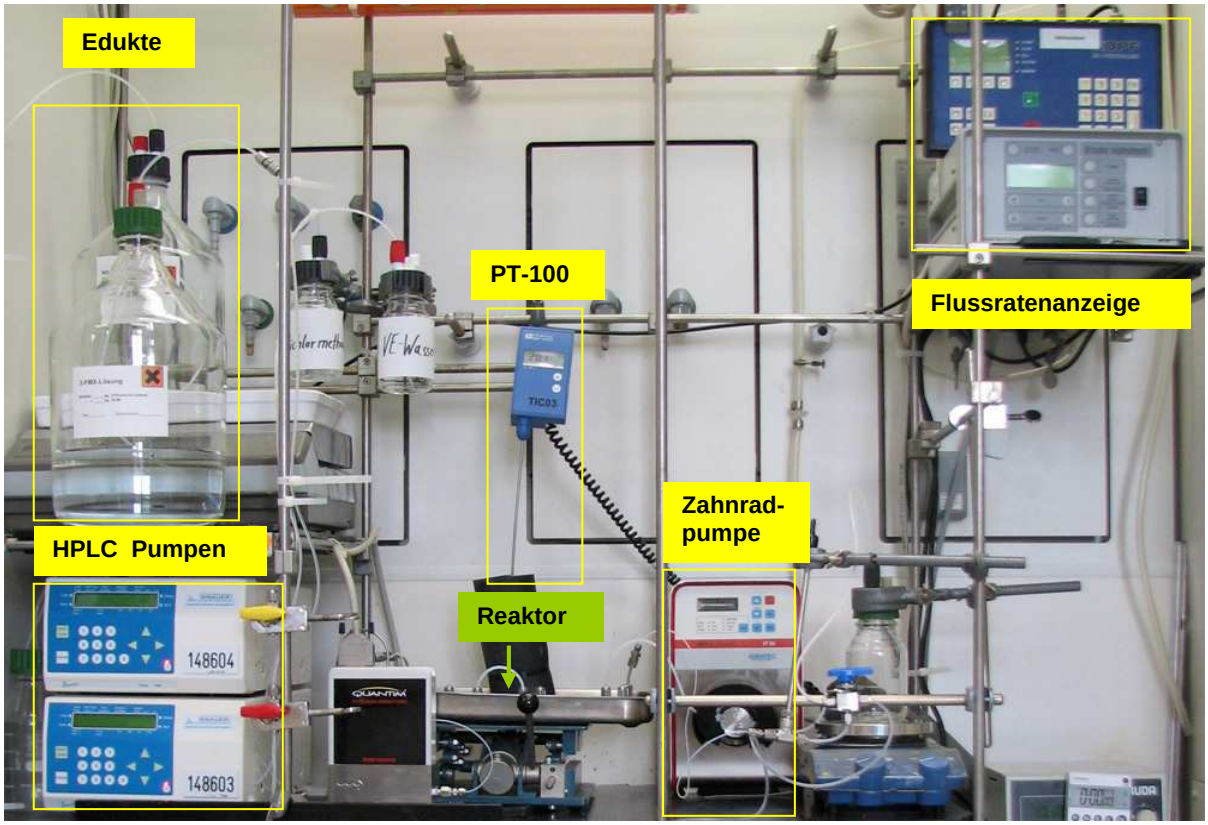


Abb. 35: Laboranlage für die Nitrierung

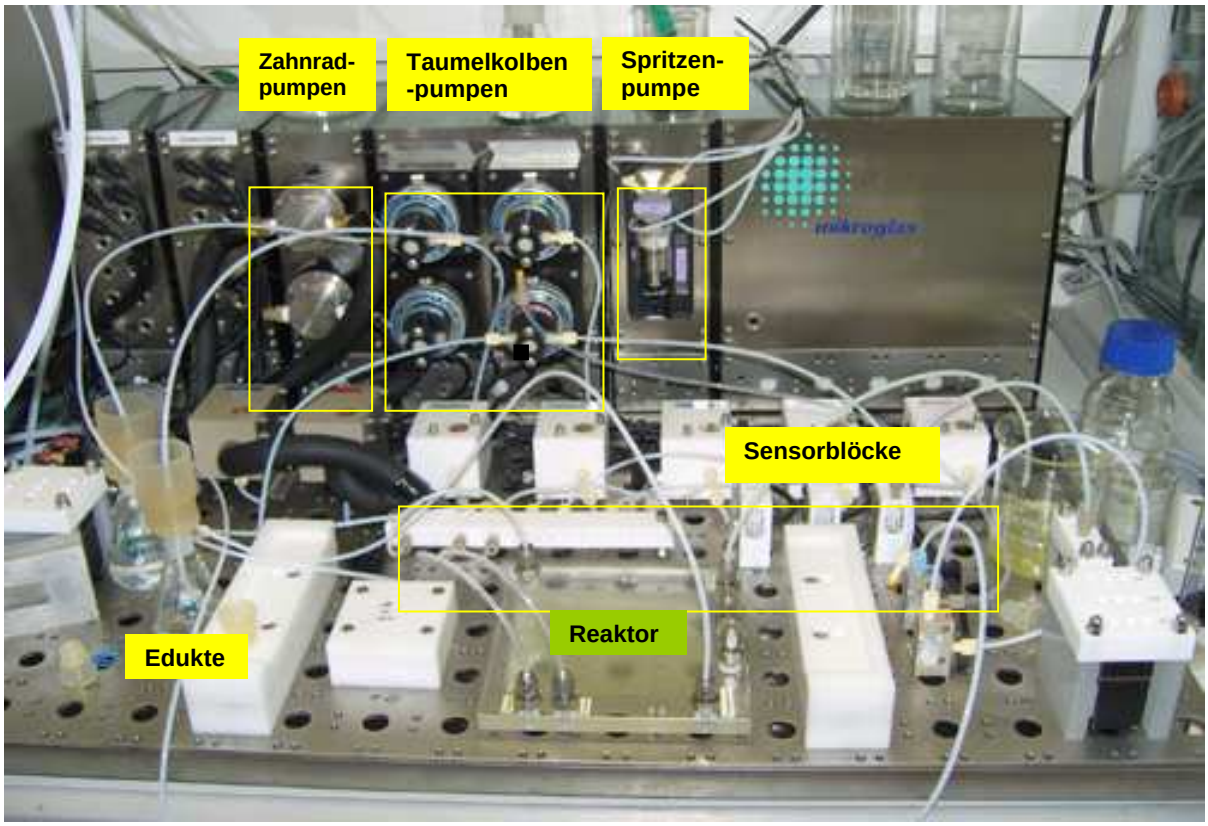


Abb 36: Pilot-Anlage mit LTF Mischer in ‚Frei Modus'

4.3.1 Handhabung und Flexibilität

In der Pilotanlage sind die Volumina wegen der kürzeren Verbindungsschläuche kleiner, was Vorteile mit sich bringt wegen der Vermeidung unkontrollierter Zustände in den nicht mikrostrukturierten Verbindungen. Ferner ist es viel einfacher geworden einen Reaktor/Mischer oder ein Ventil auszutauschen bzw. den Fließweg zu ändern. Die Bedienung der Anlage ist durch die Prozessleitsoftware auch sehr einfach. Der ‚Manifold' vereinfacht die Verbindung verschiedener Sensorblöcke mit anderen Bauteilen. Leider ist der Abstand zwischen den Reaktoren und den Sensorblöcken noch zu groß, dass Wärmeverluste auftreten und die in den Sensorblöcken gemessenen Temperaturen nicht ausreichend repräsentativ sind. Insgesamt führt das Konzept von Backbone-Anlage und Prozessleitsystem zur signifikanten Zeiteinsparungen. Das ermöglicht eine insgesamt schnellere Verfahrensentwicklung. Eine kurze Zusammenfassung des Vergleichs ist in Tabelle 2 gegeben.

Tabelle 2. Zusammenfassung des Vergleiches Pilot-Anlage (Abb. 36) mit der Laboranlage (Abb. 35)

Labor Anlage	Pilot Anlage	Bewertung der Pilot-anlage im Vergleich
Handhabung und Flexibilität		
Umtausch von Reaktoren u.a. Bausteinen und Änderungen in Fließschema benötigt mehr Zeitaufwand und Anpassung der Schemata	Umtausch braucht wenig Zeitaufwand, da eine ‚Backbone' Platte und ein Manifold vorhanden sind	**+**
Größeres Leervolumen außerhalb der Reaktoren wegen der längeren Schläuche und Verbindungsstücke	Kleinere Volumina wegen des kompakten Aufbaus der Schläuche und Verbindungsstücke	**+**
Einfacherer Aufbau: Einfacher Austausch und einfachere Reparatur von Pumpen u.a. Geräte	Kompakter Aufbau: Austausch oder Reparatur von Pumpen u.a. Geräte nur durch Anlagehersteller möglich	**-**
Generelle Flexibilität für neue Reaktionen, jedoch stets über individuelle Lösungen	Anpassungsmöglichkeiten durch Freimodus sowie weitere spezifische Reaktionsmodule	**+/-**
Prozessleitsystem und Datenaufnahme		
Regelung und Datenaufnahme nur manuell	Regelung und Datenaufnahme automatisiert durch Prozessleitsystem	**+**
Sicherheitsaspekte		
Überdrucküberwachung: Ja, in Pumpen je nach Hersteller	Überdruck: Ja, in jedem Sensorblock über Pilotanlagensteuerung	**+**
Temperatur: Ja, in Thermostaten je nach Hersteller	Temperatur: Ja, in jedem Sensorblock und Thermostaten über Pilotanlagensteuerung	**+**
Leckagealarm: Nein	Leckagealarm: Ja	**+**
Warnung: Nein	Warnung: Ja	**+**

4.3.2 Prozessleitsystem und Datenaufnahme

Die Pilotanlage wurde durch ein Prozessleitsystem geregelt. Je nachdem welche Verfahren man damit durchführt, kann man einen entsprechenden ‚Modus' auswählen. Für die ursprünglich geplanten Reaktionen wie Ozonierung und Fluorierung erkennt die Software die Reaktionsplatte und schaltet den entsprechenden Prozessleitmodus ein. Für neue untersuchte Reaktionen wie die Nitrierung kann man mit dem ‚Freimodus' arbeiten. Dieser Freimodus stellt alle regelbaren Bauteilen (Pumpen, Ventile usw.) zur Verfügung. Dieser Freimodus ist besonders brauchbar für neue Verfahrensentwicklungen. Wichtige Sicherheitsaspekte sind auch in dem System eingebaut z.B. Alarmton und Notaus bei zu hohem Druck oder bei einer Leckage usw. Zusätzlich zur ständigen Ausführung der Regelfunktion werden alle Soll- und Messwerte mit der entsprechenden Zeit gespeichert. Die Werte von letzten Archivierungspunkt können jederzeit aufgerufen und ausgewertet werden.

4.3.3 Vergleich der Module in der Pilotanlage für die Nitrierungsreaktion B

Verschiedene Mikromischer wurden am Beispiel der Nitrierungsreaktion B verglichen. Da die Reaktoren unterschiedliche Volumina haben, ist ein direkter Vergleich der Leistung für gleiche Durchsätze nicht möglich. Ferner erreichen dann unterschiedliche Mischstrukturen eine optimale Mischgüte nur unter bestimmten Flussraten, die zu unterschiedlichen Verweilzeiten führen. Dies zeigt auch, dass es schwierig ist, einem Reaktor eine allgemeine Bewertung zu geben. In unseren Untersuchungen haben wir eine Nitrierungsreaktion in verschiedenen Reaktoren durchgeführt und versucht, einen allgemeinen Vergleich zu machen. Diese Versuche mit einer kurzen Erläuterung der untersuchten Reaktoren sind im folgenden Abschnitt diskutiert.

1. **T-Stück mit einem Verweilzeit-Schlauch:** Dieser Aufbau stellt den einfachsten ‚Mikroreaktor' dar (Abb. 37). Die Mischung in einem T-Stück findet durch Verwirbelung statt, und wird besser mit steigender Flussrate. Die Flussrate und die Schlauchlänge (Innendurchmesser: 1.6 mm) wurden so ausgewählt, dass die Verweilzeit mit einem LTF Mischer vergleichbar ist .

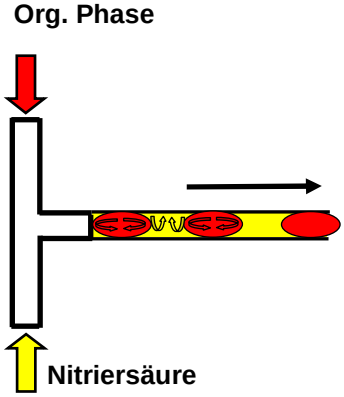


Abb. 37: T-Stück mit einem Verweilzeit Schlauch als Mikromischer.

2. **Superfokus Mischer von Mikroglas:** Bei die Nitrierung wurde bemerkt, dass die zwei flüssigen Phasen kleine Tröpfchen anstatt einen mehrlagigen Strom bilden, nachdem sie die Mischerstruktur verlassen (Abb. 38). Tröpfchenbildung durch die Mischstruktur erzeugt auch eine große Oberfläche zwischen den zwei Flüssigkeiten. Die ‚Fokus-Zone' bietet einen Raum, wo die Reaktion hauptsächlich stattfindet. In der Verweilstrecke danach wird die Reaktion viel langsamer wegen der auftretenden Phasen-Entmischung. Mit steigender Flussrate beobachtet man kleinere Tröpfchen. Für eine sehr schnelle Reaktion sind deswegen höhere Flussraten besser. Für Reaktionen, die langsamer sind, reicht die Verweilzeit in der Fokus-Zone nicht aus für eine vollständige Reaktion. Ein Verweilzeit-Modul nach dem Mischer bringt keinen großen Vorteil wegen der auftretenden Entmischung. Das begrenzt die Anwendbarkeit des Superfokus-Mischers bei langsameren flüssig-flüssig Reaktionen. Weil der Superfokus-Mischer für unser Zweck nicht als optimaler Reaktor eingestuft wurde, wurden weitere Optimierungsversuche nicht durchgeführt.

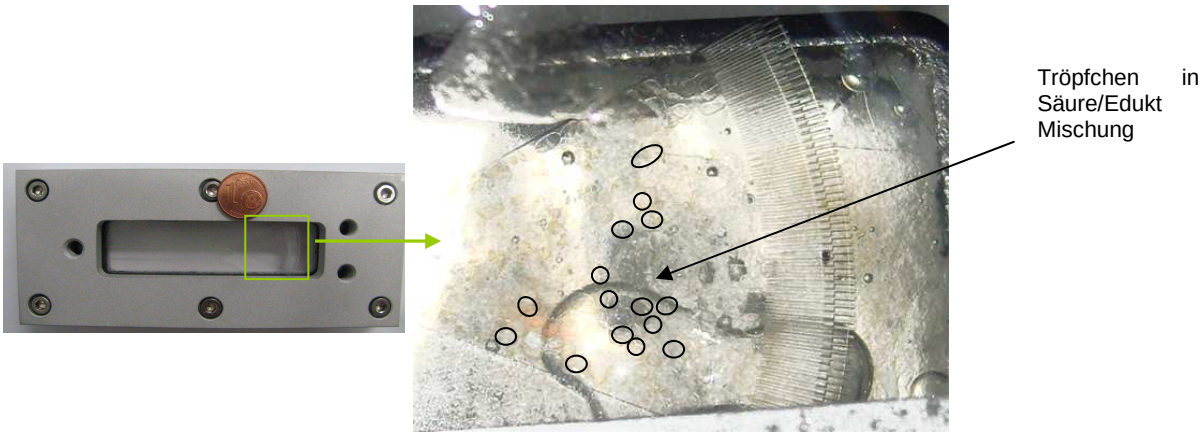


Abb. 38: Flüssig-flüssig Mischen im Superfokus Mischer. Die Kreise verdeutlichen manchen von den Tröpfchen die im Bild schwer zu erkennen sind.

3. **5-Kanal Mischer von Mikroglas:** Dieser Mischer funktioniert nach dem selben ‚Multilamination' Prinzip wie der Superfokus-Mischer. Der Unterschied liegt daran, dass dieser fünf parallele Mischstrukturen hat. Das gesamte Volumen der Mischzonen (75 µm) ist aber kleiner als im Superfokus Mischer (150 µm). Wegen der kleineren Volumina sind die Verweilzeiten für die Nitrierungsreaktion nicht ausreichend.

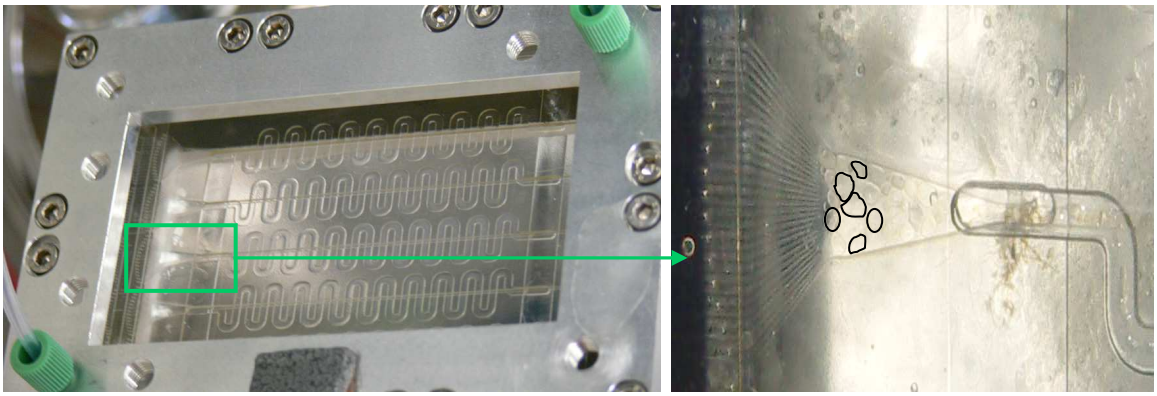


Abb. 39: Flüssig-flüssig Mischen in 5-Kanal Mischer. Die Kreise verdeutlichen einige der Tröpfchen, die im Bild schwer zu erkennen sind.

4. **Steg Mischer von LTF:** Dieser Mikromischer wurde bereits vorn beschrieben und mischt flüssige Ströme auf Basis des so genannten ‚Split and Recombine' Prinzips. Die Einbauten teilen das Mischgut auf, verdrehen es und führen es wieder zusammen. Es wirkt somit als Statischer Mischer. Die Mischgüte steigt mit der Anzahl der Mischelemente. In Folge der besseren Mischwirkung ist der Druckverlust höher als bei dem Multilaminationsmischer. Wie mit anderen Mischern, ist die Mischgüte vom Steg Mischer auch abhängig vom Durchfluss. Die lange Verweilzeitstrecke mit Mischstrukturen ermöglicht eine gute Mischung und so wurde dieser Mischerreaktor wiederum erfolgreich auch in der Pilotanlage eingesetzt. Ergebnisse sind in Abb. 41 illustriert.

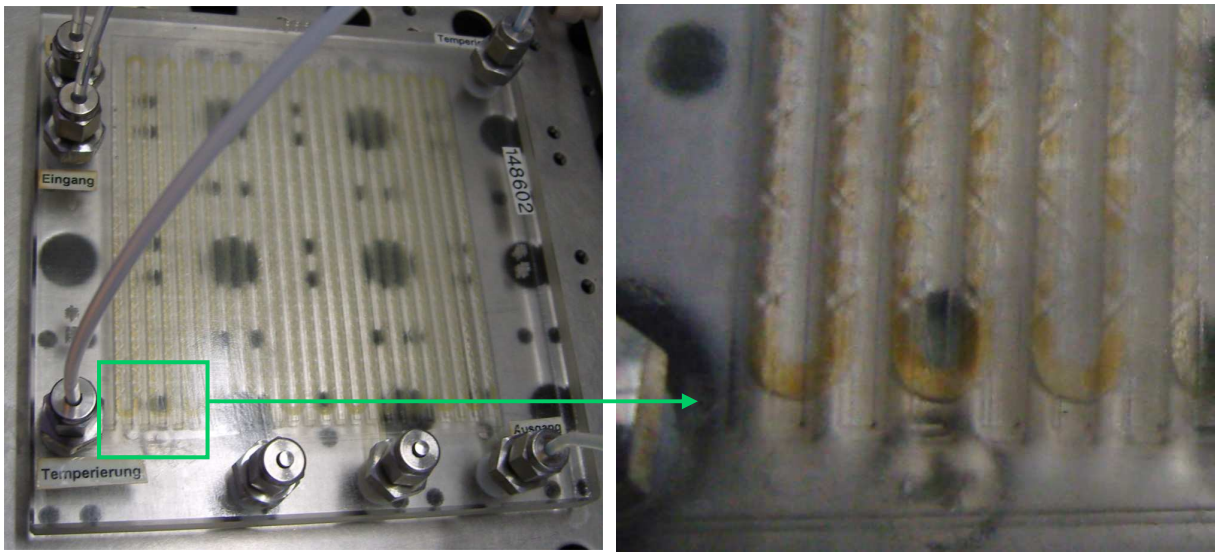


Abb. 40: Flüssig-flüssig-Mischen in LTF Mischer

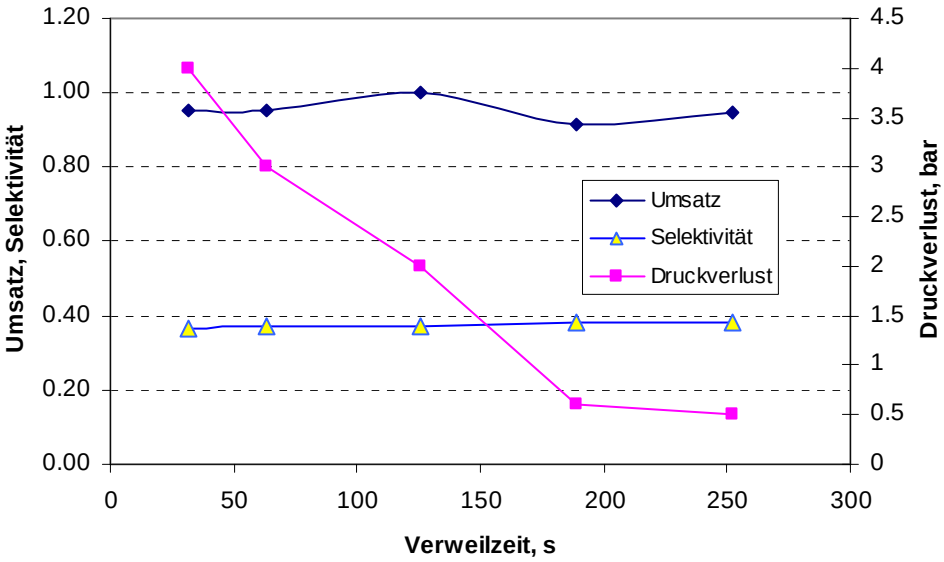


Abb. 41: Nitrierung in der Pilot-Anlage (mit LTF Mischer)

Ein Vergleich zwischen dem LTF Steg Mischer, Superfokus Mischer mit Verweilzeit-Schlauch und T-Stück mit Verweilzeitschlauch, wobei alle mit einer Minute Verweilzeit betrieben wurden, ist im Abb. 42 dargestellt. Von den untersuchten Reaktoren hat der LTF Mischer das beste Ergebnis für die Nitrierungsreaktion gezeigt. Der Produktqualität ist ziemlich konsistent für kleine Änderungen in der Flussrate. Die Ergebnisse waren auch sehr gut reproduzierbar und sind von Reaktor Positionierung unabhängig. Im Bereich kleinerer Flussraten (<1 mL/min) haben alle Reaktoren eine schlechte Mischgüte gezeigt. Der optimale Flussratenbereich lag bei 4-10 mL/min. Die Grenze zum maximalen Durchsatz war durch Druckverlust begrenzt. Die Umsatzwerte der Nitrierungsreaktion für verschiedene Fahrweisen und Mischer sind in Abb. 43 dargestellt.

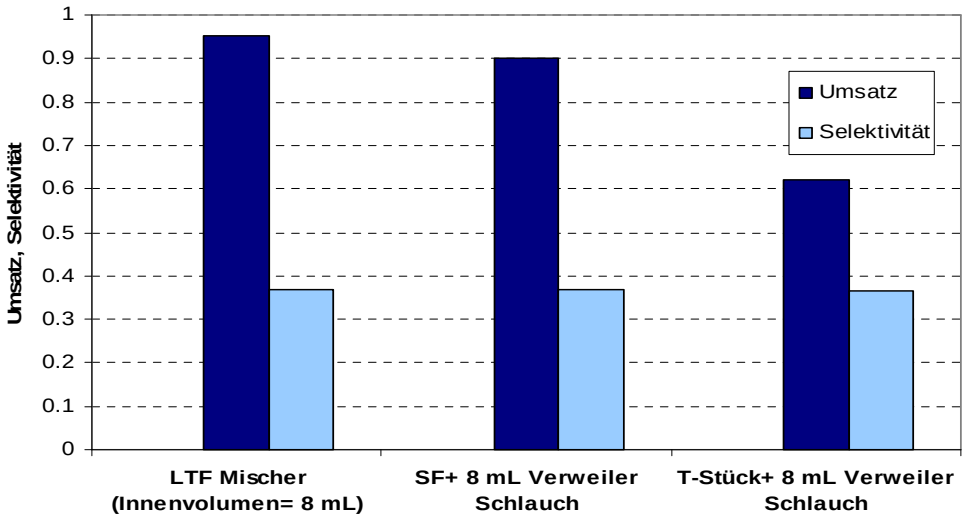


Abb. 42: Vergleich der Umsatz bei der Nitrierung mit drei Mischern in der Pilot-Anlage mit einer Verweilzeit von 1 Minute.

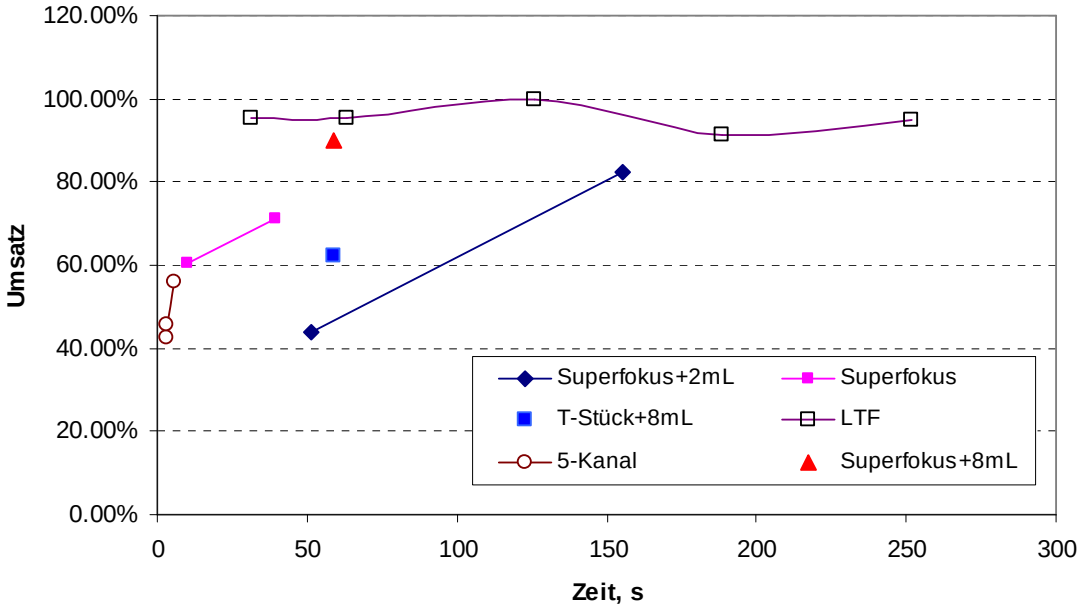


Abb. 43. Umsatz für die Nitrierung mit verschiedenen Mikroreaktoren mit oder ohne zusätzliche Verweilzeitschlauch in der Pilot-Anlage.

4.4 Kleinmengenproduktion

Wie beschrieben wurde ein kontinuierliches Verfahren für die Nitrierungsreaktion mit dem LTF-Mikromischer in der Pilotanlage entwickelt und optimiert. Die wichtigsten Parameter dieses Verfahrens sind in der Tabelle 3 zusammengefasst. Eine kleine Produktionskampagne mit diesem Verfahren wurde durchgeführt. Fünf Kilo Edukt wurden dabei mit diesem Verfahren in einer Woche umgesetzt.

Tabelle 3. Bedingungen für Produktionskampagne (Nitrierungsreaktion B)

Reaktor Typ	**LTF Steg Mischer**
Reaktorvolumen	**8 mLx2**
Verweilzeit	**2 min**
Temperatur (Mantel)	**5℃**
HNO_3 Überschuss	**2 Äquivalente**
Umsatz	**100%**
Selektivität von 5-Nitro Isomer	**38%**
Maximaler Durchsatz mit einem Reaktor	**300 g Edukt/Std.**