



Mikroreaktionstechnik in der Organischen Synthese

Die Mikroreaktionstechnik ist eine neue Technologie, die auf den Fortschritten bei der Fertigung mikrostrukturierter Bauteile beruht. Während die Miniaturisierung im Bereich der Chemie auf dem Gebiet der Sensorik bereits weit fortgeschritten ist ("Lab on a Chip"), wurden ihre Vorteile in der Synthesechemie lange Zeit wenig beachtet. Wurde sie Anfangs vor allem von der Technischen Chemie zur Modellierung und Entwicklung von verfahrenstechnischen Prozessen eingesetzt, so hat sich das Bild mit der kommerziellen Verfügbarkeit von Mikroreaktoren geändert. Die Mikroreaktionstechnik wird mittlerweile erfolgreich in Produktionsanlagen eingesetzt, aber auch im klassischen Forschungsbereich wurden ihre Potentiale erkannt: Die Zahl der Publikationen, in denen Mikroreaktoren zur Steigerung der Selektivität und Effizienz von Synthesen eingesetzt wurden, steigt beständig an.

Reaktionen werden in Mikroreaktoren prinzipiell kontinuierlich durchgeführt. Dabei werden die Reaktionspartner durch Kanäle geführt, deren Strukturen in der Größenordnung zwischen 100 nm und 1 mm liegen (Mikrokanäle). Daraus ergeben sich eine Reihe von Vorteilen:

- Das Verhältnis der Oberfläche zum Reaktionsvolumen ist im Vergleich zum klassischen Reaktionskolben sehr groß. Dadurch verbessert sich die Wärmeübertragung deutlich. Hohe Reaktionswärmen können schnell abgeführt und stark exotherme Reaktionen besser kontrolliert werden. Unerwünschte Nebenreaktionen, die bei höheren Temperaturen ablaufen, lassen sich so besser unterdrücken. Auf der anderen Seite lassen sich auch sehr schnelle Aufheizraten erzielen, die zur Beschleunigung von Reaktionen genutzt werden können.
- Durch die kleinen Dimensionen der Mikrokanäle ergeben sich sehr kurze Diffusionswege und –zeiten. Das führt zu einer schnelleren Durchmischung, die durch spezielle Mischerstrukturen weiter verbessert werden kann.
- Die Reaktionsvolumina im Reaktor selbst sind sehr klein (typischerweise einige mL). Dadurch bietet der Mikroreaktor im Vergleich zum klassischen Reaktionskolben eine inhärente Sicherheit: bei einem Bruch des Reaktors gelangen nur geringe Mengen der Reaktionsmischung nach außen.

Die kontinuierliche Reaktionsführung bietet an sich noch weitere Vorteile:

- Bei der konventionellen Reaktionsführung wird häufig ein Ausgangsstoff vorgelegt, das Reagenz wird über einen bestimmten Zeitraum zudosiert. Dadurch verändern sich die relativen Konzentrationen der Reaktionspartner während der Reaktion ständig. Bei der kontinuierlichen Reaktionsführung werden zwei Ströme mit den jeweiligen Reaktionspartnern (stöchiometrisch) zusammengeführt und gemischt. Im Verlauf der Reaktion werden beide Reaktanden gleich schnell verbraucht, die relativen Konzentrationen bleiben praktisch konstant.
- Bei der konventionellen Reaktionsführung birgt jedes Vergrößern der Ansatzgröße ("Scale Up") das Risiko von Ausbeute- und Selektivitätsverlusten, vor allem bei stark exothermen Reaktionen. Deshalb ist häufig eine neue Optimierung der Reaktionsbedingungen erforderlich. Mit kontinuierlich betriebenen Reaktoren lässt sich die gewünschte Menge an Produkt einfach durch längere Laufzeiten erreichen. Bei Bedarf können auch mehrere identische Reaktoren parallel geschaltet werden, die Produktion steigt linear mit der Anzahl der Reaktoren ("Numbering Up").

Den Vorteilen stehen auch einige Nachteile gegenüber:

- Feste Partikel oder polymere Nebenprodukte können sich in den feinen Kanälen der Mikroreaktoren ablagern und führen mit der Zeit zu Verstopfungen (Fouling). Je feiner die Kanäle, desto anfälliger ist der Reaktor.
- Die Reaktionspartner müssen als Lösungen in die Reaktoren gepumpt werden. Die Pumpen müssen dabei einen gleichmäßigen Volumenstrom ohne nennenswerte Druckschwankungen liefern und beständig gegenüber den Reagenzien und Lösungsmitteln sein. Insbesondere für den längeren, kontinuierlichen Betrieb sind geeignete Pumpen relativ teuer und müssen sorgfältig ausgewählt werden.

Im NOP werden Glasreaktoren aus der MR-Lab-Reihe der Little Things Factory GmbH verwendet. Sie zeichnen sich durch einen modularen und einfachen Aufbau aus. Die Kanäle sind mit etwa 1 mm relativ groß, aber relativ unempfindlich gegenüber Verstopfen und Ablagerungen. Durch den großen Querschnitt ist der Strömungswiderstand – auch bei hohen Flussraten – so niedrig, dass auch einfache Spritzenpumpen verwendet werden können. Die strömungstechnischen Anschlüsse erfolgen über eine Führungsschiene und ¼"-UNF-



Verschraubungen und 1/8" oder 1/16" PTFE-Schläuchen. Schläuche und Verschraubungen sind im Laborfachhandel unter HPLC-Zubehör erhältlich. Zur Temperierung werden die Reaktoren in laborübliche Heiz- oder Kältebäder eingehängt. Die Glasausführung der Reaktoren erlaubt eine direkte, visuelle Beobachtung der Reaktion. Zur Förderung der Reagenzlösungen werden einfache Spritzenpumpen verwendet. Auf Sensoren oder Detektoren wird verzichtet, sie können aber jederzeit nach Bedarf und Möglichkeiten zwischen oder hinter den Reaktoren geschaltet werden.

Mikroreaktoren

Als Reaktoren werden je zwei Typen von Mikromischern und Verweilstrecken eingesetzt. **Mikromischer** besitzen zwei Eingangskanäle, die in der eigentlichen Mischzone zusammengeführt werden und über den Auslasskanal den Mischer verlassen (Abb. 1). **Verweilstrecken** (Abb. 3) besitzen nur einen Eingang und einen Ausgang. Sie dienen in der Regel als Wärmetauscher zum Vervollständigen der Reaktion.

Alle Varianten sind in einer Standardausführung und einer verlängerten Variante (Typ L) erhältlich. Die langen Ausführungen sind insbesondere für Reaktionen geeignet, die hohe oder sehr tiefe Temperaturen benötigen. Für die Mischer ist zusätzlich der Typ T erhältlich, der einen Messkanal zur Aufnahme eines Thermoelements besitzt. Damit können die Temperaturen direkt in der Mischzone bestimmt werden.

Der **MS-Mischer (Schikanenmischer)** führt die beiden Eingangsströme zunächst in einer laminaren Strömung zusammen. In der nachfolgenden mäanderförmigen Mischstruktur mit wechselnden Kanaldurchmessern entstehen Wirbel, die für eine rasche Vermischung sorgen.

Der **MX-Mischer** besteht aus zwei Ebenen mit jeweils parallel angeordneten Kanälen, die gegenüber der Längsachse um 45° gedreht sind. An den Kreuzungspunkten sind die Kanäle der oberen und unteren Ebene miteinander verbunden. Die beiden Eingangsströme werden zunächst in die obere bzw. untere Kanalebene geleitet. An den äußeren Kreuzungspunkten wechselt der Strom die Ebene, an den inneren Kreuzungspunkten entstehen Querströmungen, die für eine gute Vermischung sorgen.

Abb. 1: Verschiedene Mikromischer: MS-Mischer (links), MX-Mischer (mitte) und MS-

Mischer in langer Ausführung mit zusätzlichem Kanal für einen Temperaturfühler (rechts)

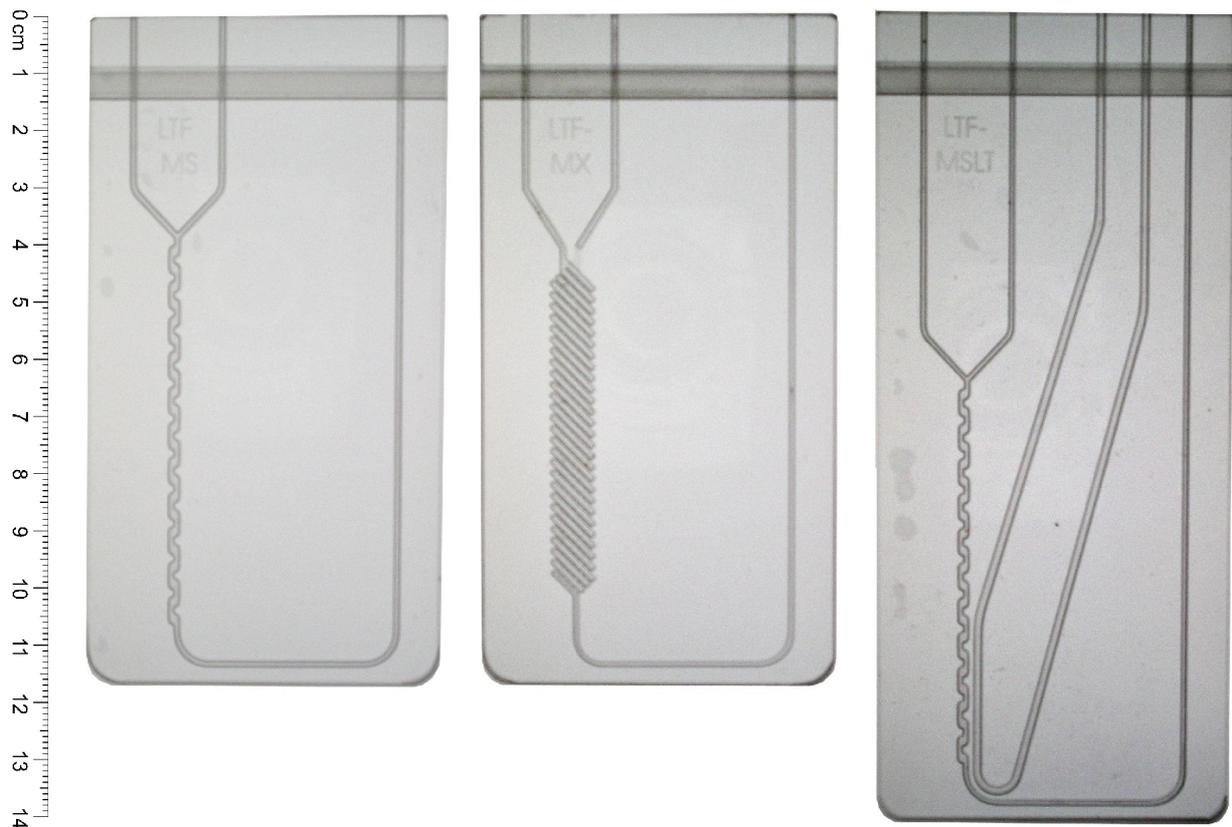
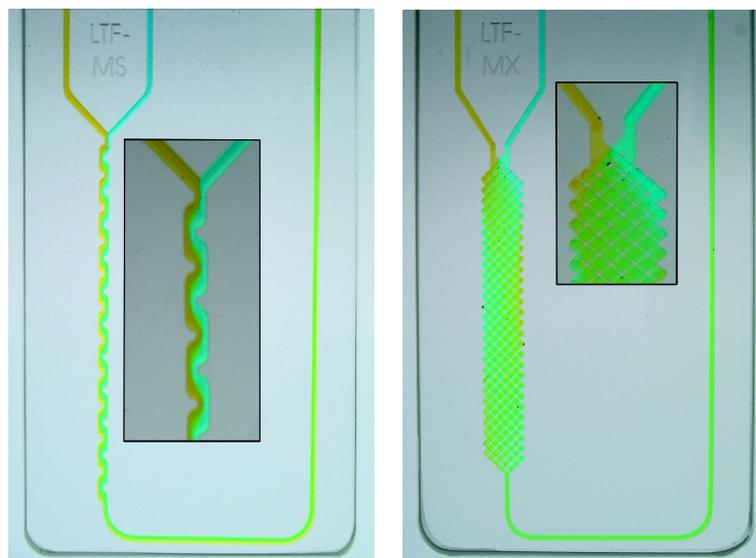


Abb. 2: Mischung von zwei Farbstofflösungen im Mikromischer: MS-Mischer (links), MX-Mischer (rechts)



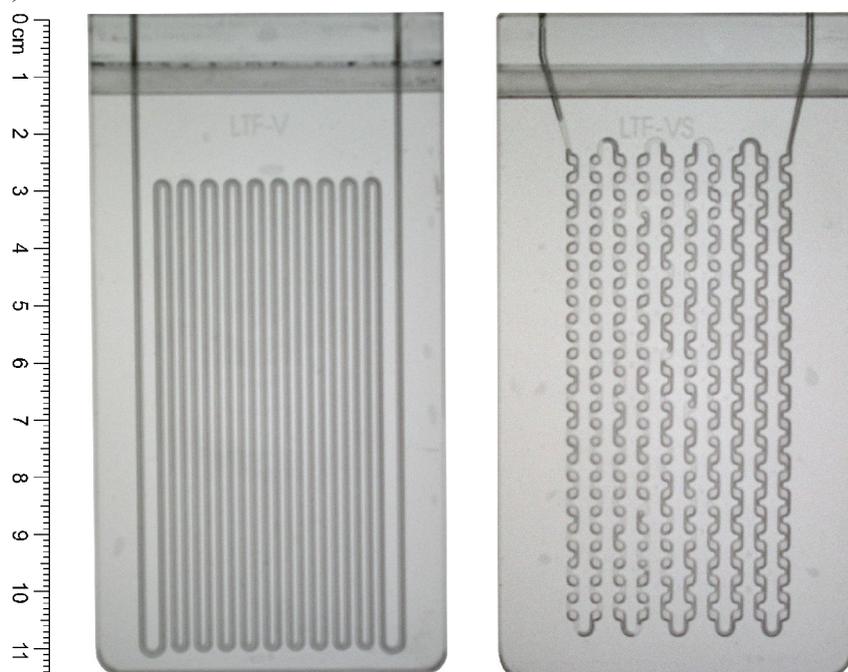
Die Mischungsgüte verschiedener Mischerstrukturen kann durch Farbstofflösungen visualisiert werden. In Abbildung 2 ist deutlich zu erkennen, dass die Vermischung im MS-Mischer auch am Ende der Mischerstruktur noch nicht vollständig ist, die laminare Strömung ist gut zu erkennen. Der X-Mischer arbeitet dagegen sehr effektiv und wird vor allem bei

schwierigen Mischproblemen eingesetzt (z.B. bei schlecht oder nicht mischbaren Phasen). Vor allem bei wässrigen Lösungen und geringen Volumenströmen können sich im X-Mischer kleine Gasblasen in den Mischerkanälen festsetzen, dadurch wird das Mischergebnis beeinträchtigt. Der MS-Mischer ist wenig empfindlich gegenüber Blasenbildung, er wird vor allem bei einfachen Mischproblemen eingesetzt (beide Eingangsströme sind unbegrenzt miteinander mischbar).

Die **Verweilstrecken** (Abb. 3) besitzen jeweils einen Eingang und einen Ausgang. Sie dienen in der Regel zum Vervollständigen der Reaktion. Dazu wird der Ausgang eines Mixers an den Eingang des Verweilers angeschlossen, der Ausgang führt in das Sammelgefäß für das Reaktionsprodukt. In den meisten Fällen genügt ein Verweiler mit einem einfachen Kanal (Typ V, Volumen etwa 1.7 mL). Wenn die Reaktionsmischung aus zwei Phasen besteht, kann auch ein Verweiler mit zusätzlicher Mischstruktur vorteilhaft sein (Typ VS, Volumen etwa 1.1 mL).

Beide Verweiler sind auch in einer langen Ausführung erhältlich (Typen VL bzw. VSL).

Abb. 3: Verschiedene Verweiler: Einfacher Verweiler (Typ V, links), Verweiler mit Mischstruktur (Typ VS, rechts).



Im einfachsten Fall kann der Verweiler auch durch einen längeren PTFE-Schlauch ersetzt werden.

Zur Förderung der Reagenzlösungen werden **Spritzenpumpen** eingesetzt. Bei einfachen Spritzenpumpen (Abb. 4) wird eine gefüllte Spritze in eine Halterung eingespannt. Ein Motor drückt über ein mechanisches Getriebe mit einer konstanten Lineargeschwindigkeit auf den Stempel der Spritze. Über die Drehzahl des Motors und den Durchmesser der Spritzen kann der Volumenstrom über einen weiten Bereich eingestellt werden. Für die Spritzen können Glasspritzen mit PTFE-Dichtungen verwendet (sehr gute chemische Beständigkeiten), in vielen Fällen können aber auch Kunststoff-Einmalspritzen eingesetzt werden. Aus Sicherheitsgründen sollten die Spritzen einen Luer/Lock-Anschluss besitzen, der das Abplatzen des Anschlussschlauchs verhindert. Ein zusätzlicher Absperrhahn zwischen Spritze und Schlauchanschluss erleichtert die Handhabung, besonders bei reaktiven Reagenzien.

Abb. 4: Einfache Spritzenpumpe mit eingelegter Spritze, Luer/Lock-Absperrhahn und Schlauchanschluss.



Spritzenpumpen liefern einen sehr konstanten und pulsationsfreien Fluss, je nach Spritzendurchmesser sind bis zu etwa 5 bar Gegendruck erreichbar. Einfache Spritzenpumpen lassen keinen kontinuierlichen Betrieb des Reaktors zu, die Laufzeiten werden durch das Spritzenvolumen und die Flussrate begrenzt. Für den Einsatz im Praktikum oder in der Forschung ist diese Einschränkung weniger wichtig.

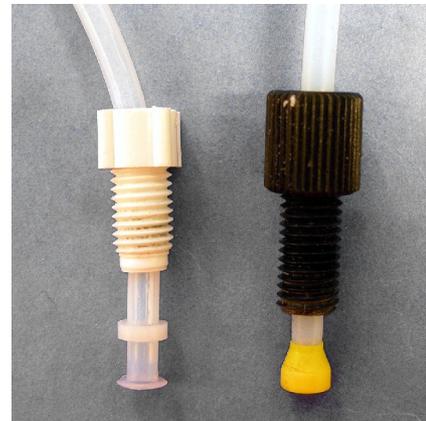
Ein kontinuierlicher Betrieb ist auch mit Spritzenpumpen möglich. Dazu werden zwei Spritzenpumpen über eine Ventilschaltung miteinander gekoppelt. Die erste Spritze fördert, während die zweite aus einem Reservoirbehälter frische Lösung aufzieht. Danach werden die Ventile umgeschaltet, jetzt fördert die zweite Spritze und die erste wird wieder gefüllt.

Anschluss und Betrieb der Reaktoren

Alle Mikroreaktoren der MR-Lab-Serie werden stirnseitig über eine Aluminiumprofilschiene und handelsüblichen $\frac{1}{4}$ "-UNF-Verschraubungen mit den Zu- und Ableitungsschläuchen verbunden (Abb. 6–8). Als Schlauchmaterial sind $\frac{1}{8}$ " PTFE-Kapillarschläuche zusammen mit den passenden $\frac{1}{4}$ "-Fittings geeignet. Wenn es die geförderten Medien erlauben, können auch FEP- oder PEEK-Schläuche verwendet werden. Um die Volumina der Schläuche gering zu halten, können auch $\frac{1}{16}$ " Schläuche verwendet werden. Wegen der kleineren Innendurchmesser dieser Schläuche muss der Reaktor aber sehr sorgfältig in der Führungsschiene justiert werden.

Bei PEEK-Schläuchen können nur Verschraubungen mit Dichtungskonus (Ferrule) verwendet werden, bei PTFE- oder FEP-Schläuchen ist auch die Verwendung von "geflanschten" Schlauchanschlüssen möglich (Abb. 5). Schläuche und Fittings sind als HPLC-Zubehör handelsüblich, ebenso wie einfache Flansch-Werkzeuge (z.B. Easy-Flange).

Abb. 5: UNF-Verschraubungen mit Flanschanschluss (links) und Dichtungskonus (rechts)



Zum Anschließen der Reaktoren werden die Glasreaktoren mit der Führungsnut seitlich in die Profilschiene geschoben und so ausgerichtet, dass die Kanalbohrungen der Reaktoren mittig unter den $\frac{1}{4}$ "-UNF-Gewindebohrungen der Profilschiene liegen. Danach werden die Schläuche nacheinander mit den Fittings in die Bohrungen verschraubt (Nur "Fingerfest" anziehen!). Der Reaktor wird durch den Anpressdruck der Verschraubungen fixiert.

Abb. 6: Profilschiene mit Reaktor

Abb. 7: Fertig angeschlossener Reaktor

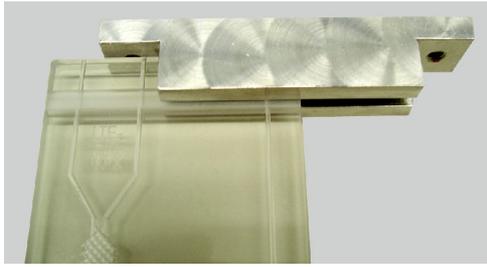
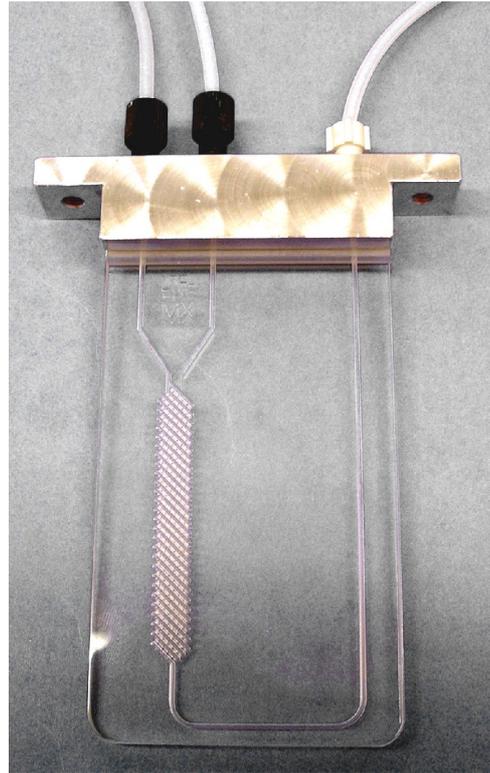
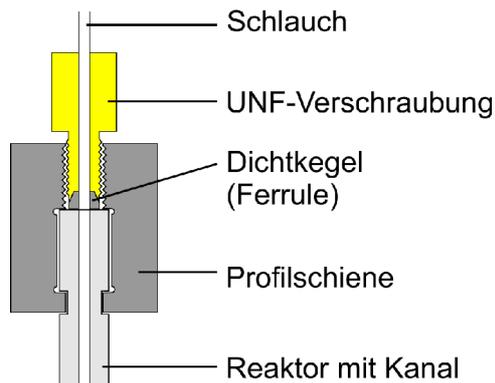


Abb. 8: Querschnitt des Schlauchanschlusses



Tipp: Die Ausrichtung der Reaktoren in der Profilschiene gelingt mit einer einfachen Fixierhilfe leichter. Dazu wird ein Kunststoffdorn (\O ca. 3 mm, Länge etwa 4 cm, z.B. durch Anspitzen eines PE-Rundstabs leicht herstellbar) mit dem spitzen Ende durch eine UNF-Verschraubung gesteckt und in die Gewindebohrung eines Kanals eingeschraubt. Dadurch können die Kanalöffnungen des Reaktors leicht ausgerichtet und in der Profilschiene fixiert werden. Danach werden die restlichen Anschlüsse eingeschraubt und am Schluss die Fixierhilfe durch den letzten Schlauchanschluss ersetzt.

Die 1/8" PTFE- oder FEP-Schläuche sind relativ steif, was die Handhabung vor allem bei kurzen Schlauchstücken zwischen den Reaktoren erschwert. Sie können mit einem Fön erwärmt werden, dabei werden sie weicher und können so in die gewünschte Form gebogen und fixiert werden. Nach dem Abkühlen behalten sie die Form.

Mehrere Reaktoren können je nach Bedarf baukastenartig miteinander verbunden werden. Dabei sollten die Schlauchverbindungen zwischen den Reaktoren (Mischer und Verweiler) möglichst kurz sein, um die Volumina gering zu halten. Die Mischereingänge werden mit Pumpen verbunden, der Ausgang des letzten Reaktors wird über einen Schlauch in ein Auffanggefäß geführt. Die Verbindungsschläuche der Mischereingänge zu den Pumpen und

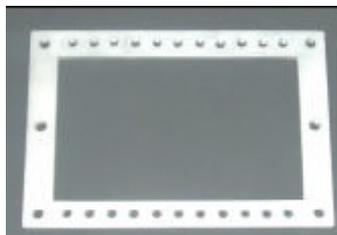


der Verbindungsschlauch vom Ausgang des Reaktors zum Auffanggefäß sollten so lang gewählt werden, dass der Reaktor ohne Probleme in ein Heiz- bzw. Kühlbad getaucht und notfalls wieder entfernt werden kann, ohne die Schlauchverbindungen zu lösen.

Der Ausgangsschlauch kann entweder direkt in ein offenes Auffanggefäß geleitet werden oder durch einen durchbohrten Gummistopfen, Septumkappe oder ein Quickfit geführt und direkt in einen Schliffkolben geleitet werden. In diesem Fall muss für einen Druckausgleich im Auffangkolben gesorgt werden (z.B. durch Verwendung eines Zweihalskolbens, auf den freien Schliff kann ein Blasenähler oder Trockenrohr aufgesetzt werden).

Die Reaktoren können mit einfachen Stativklammern befestigt werden. Besser ist die Verwendung eines speziellen Einbaurahmens zur Befestigung von bis zu 5 Reaktoren (Abb. 9): Die Reaktoren werden in dem Einbaurahmen mit Rändelschrauben befestigt, der Einbaurahmen selbst wird über einen Haltestab an einem Stativ befestigt.

Abb. 9: Einbaurahmen zur Aufnahme von bis zu 5 Reaktoren.



Die Temperierung der Reaktoren erfolgt im einfachsten Fall durch Eintauchen in ein Becherglas mit Öl oder Wasser. Selbstverständlich können auch vorhandene Badthermostaten verwendet werden.

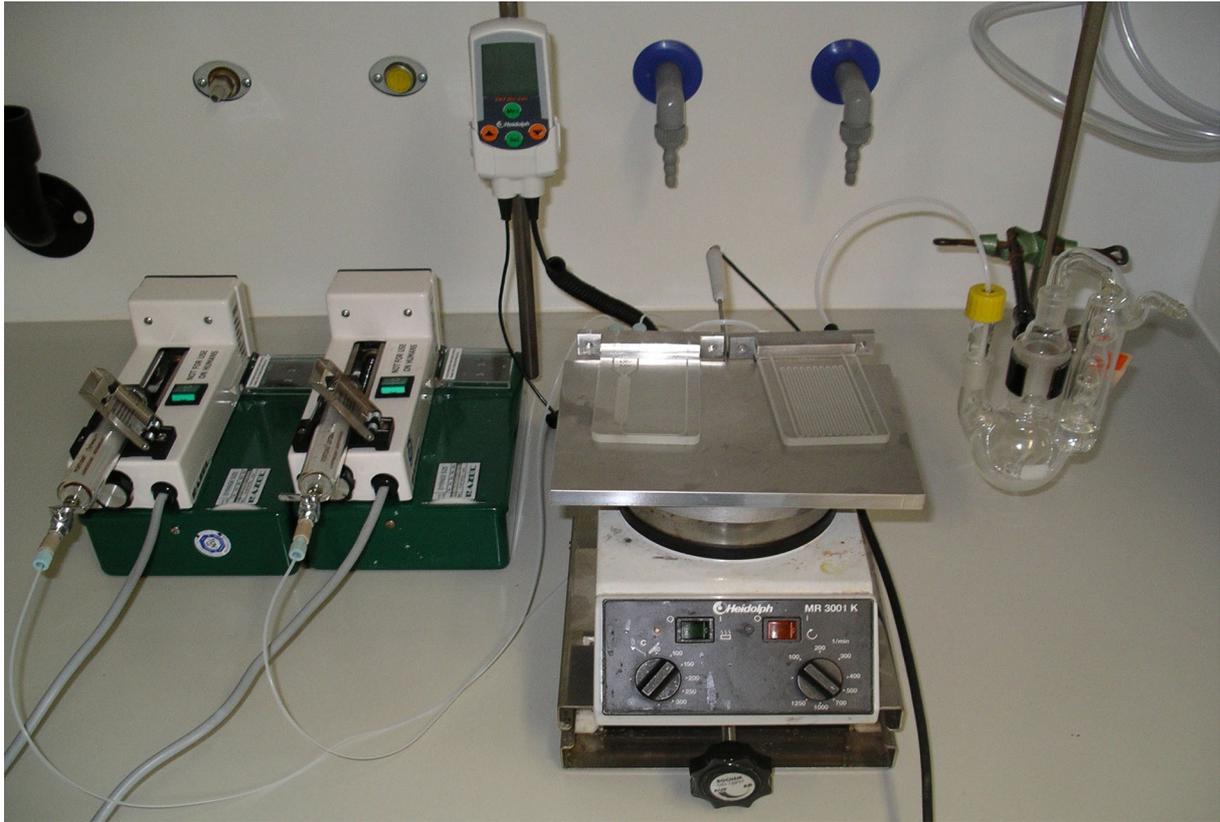
Die Glasreaktoren selbst können ohne Probleme bis zu 300 °C eingesetzt werden, die Temperaturbelastung der Schlauchverschraubungen darf 80 °C nicht übersteigen. Deshalb dürfen die Aluminiumprofilschienen nicht in das Heizbad eintauchen. Für höhere Tempera-

turen werden die langen Ausführungen der Reaktoren bevorzugt, dadurch ist ein größerer Abstand zwischen Heizbad und Profilschiene möglich.

Als Alternative zum Heizbad können die Reaktoren auch flach auf eine (geregelt) Heizplatte gelegt werden. Dabei sollten die Aluminiumprofilschienen keinen Kontakt zur Heizplatte haben.

Abb. 10: Vollständige Mikroreaktorapparatur, bestehend aus 2 Spritzenpumpen mit Spritzen, Mikromischer und Verweiler, Auffangkolben mit Blasenzähler und Verbindungsschläuchen. Die Temperierung der Reaktoren erfolgt durch Eintauchen in ein Becherglas (oben) oder direkt über eine beheizte Metallplatte (unten).

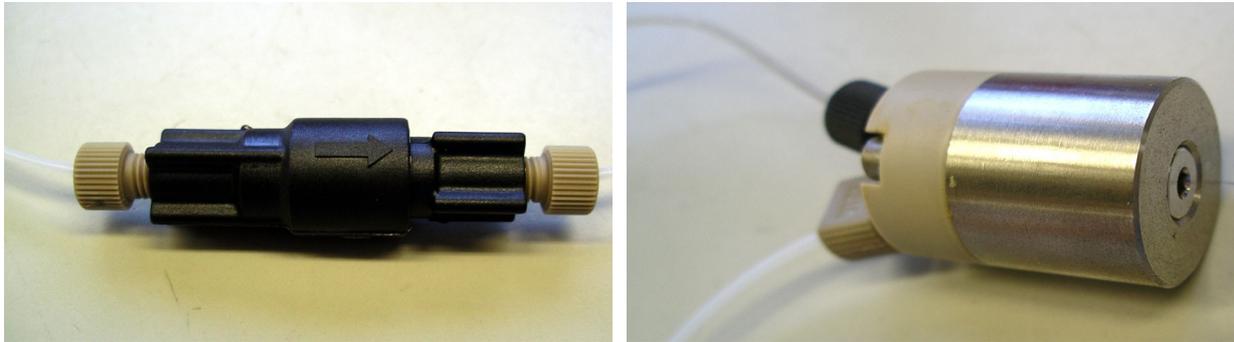




Bedingt durch die raue Oberflächenstruktur der Kanäle in den Reaktoren der MR-Lab-Reihe können sich bereits unterhalb des Siedepunkts der verwendeten Lösungsmittel Gasblasen bilden. Durch die Blasenbildung verkürzt sich generell die Verweilzeit der Reaktion, Blasenbildung in der Mischstruktur beeinträchtigt die Mischgüte. Abhilfe schafft häufig die Verwendung höhersiedender Lösungsmittel, in schwierigen Fällen muss der gesamte Mikroreaktor unter erhöhtem Druck betrieben werden.

Dazu wird zwischen dem letzten Reaktor und dem Auffanggefäß ein Druckhalteventil (Abb. 11) eingebaut. Druckhalteventile (Flow Through Back Pressure Regulator) sind im HPLC-Zubehör entweder mit fest eingestelltem Rückdruck oder mit einem bestimmten Regelbereich, der über eine Federvorspannung eingestellt wird, erhältlich. In der Regel ist ein geringer Überdruck ausreichend, die Reaktoren selbst können bis zu 10 bar problemlos betrieben werden. In jedem Fall muss sichergestellt werden, dass die verwendeten Pumpen im vorgesehenen Druckbereich betrieben werden können. Einfache Spritzenpumpen erreichen – je nach Spritzendurchmesser – einen maximalen Druck von 2 bis 5 bar.

Abb. 11: Rückdruckventile mit fest eingestelltem Druck (links) und variablem Rückdruck (rechts).



Zur **Inbetriebnahme des Reaktors** werden die beiden Eingangsschläuche des Mikromischers über Verschraubungen mit je einem weiblichen Luer-Adapter verbunden und an einem Absperrhahn verbunden. Der Ausgang des Reaktors wird in ein Sammelgefäß geleitet.

Zwei Spritzen mit reinem Lösungsmittel werden blasenfrei gefüllt (am besten das Lösungsmittel, das auch für die Reaktion verwendet werden soll) und in den Halterungen der Spritzenpumpe befestigt. Die Absperrhähne werden auf die Spritzen aufgesteckt und geöffnet. Zum Spülen des Reaktors werden beide Spritzenpumpen gestartet. Dabei ist darauf zu achten, dass alle Luftblasen aus den Schläuchen und Reaktoren verdrängt werden. Hartnäckig festsitzende Luftblasen (vor allem im X-Mischer) können häufig durch hohe Förderraten oder kurzes, manuelles Drücken auf die Spritzenstempel ausgetrieben werden.

Wenn der Reaktor blasenfrei gespült ist muss die Flussrate für beide Kanäle bestimmt bzw. eingestellt werden. Dazu wird eine Spritzenpumpe gestoppt. Der Auslassschlauch des Reaktors wird in einen Messzylinder geleitet und das Lösungsmittel eine definierte Zeit gesammelt. Daraus lässt sich die Flussrate dieses Kanals (in mL/min) bestimmen. Gegebenenfalls muss die Vorschubgeschwindigkeit der Spritzenpumpe nachgeregelt werden. Die Prozedur wird danach für den zweiten Kanal durchgeführt und anschließend die Gesamtflussrate überprüft (Förderung auf beiden Kanälen).

Der Reaktor ist jetzt betriebsbereit. Die Absperrhähne an den Spritzenausgängen werden geschlossen und die beiden Spritzen mit den Spüllösungen durch zwei frische Spritzen mit den jeweiligen Reagenzlösungen ersetzt. Beide Absperrhähne werden wieder geöffnet und die Pumpen gestartet. Die Reaktion setzt ein, wenn beide Reagenzlösungen die Mischerzone erreicht haben. Man wartet ab, bis die Reaktionsmischung den Reaktorausgang erreicht und



wechselt dann den Auffangbehälter gegen ein frisches Sammelgefäß für die Produktmischung aus. Die Wartezeit entspricht der Retentionszeit des Reaktors und kann aus dem Gesamtvolumen des Reaktors mit allen Schlauchverbindungen und der Gesamtflussrate errechnet werden. In Tabelle 1 sind die Volumina der wichtigsten Bauteile aufgeführt.

Tabelle 1: Retentionsvolumen der wichtigsten Bauteile der Mikroreaktoren.

Bauelement	Volumen
Mischer MR-Lab MX	0.2 mL
Mischer MR-Lab MS	0.2 mL
Verweiler MR-Lab V	1.7 mL
Verweiler MR-Lab VS	1.1 mL
Schlauch 1/8", Innendurchmesser 1/16"	0.0198 mL/cm
Schlauch 1/16", Innendurchmesser 1/32"	0.0049 mL/cm

Nach dem Ende eines Reaktionslaufes werden die Pumpen wieder angehalten und das Auffanggefäß mit der Produktmischung wieder gegen ein frisches Gefäß ausgetauscht. Die Absperrventile werden geschlossen und die Spritzen mit den Reagenzlösungen wieder durch Spritzen mit Spüllösungen ersetzt. Die Absperrhähne werden wieder geöffnet und die Pumpen gestartet. Der Reaktor sollte mindestens mit dem fünffachen Gesamtvolumen gespült werden. Falls nach dem Spülen noch Ablagerungen an den Reaktorwänden zurückbleiben, muss der Spülvorgang wiederholt werden, gegebenenfalls mit anderen, geeigneten Lösungsmitteln.

Die aufgefangene Produktmischung kann nach den üblichen Labormethoden weiter aufgearbeitet und gereinigt werden (Extraktion, Destillation, Umkristallisation, Chromatographie usw.).

Bevor ein Reaktor abgebaut wird, sollte er aus Sicherheitsgründen zuvor noch einmal mit Wasser gespült werden. Das Wasser wird danach noch mit leeren, luftgefüllten Spritzen aus dem Reaktor entfernt. Danach kann der Reaktor gefahrlos zerlegt werden.

Ausbeuten und Kenngrößen in der Mikroreaktionstechnik

Wichtig für die Reproduzierbarkeit von Reaktionen in Mikroreaktoren ist die Angabe aller spezifischen Parameter des Reaktors:

- Bauart des Mischers und Verweilers mit Angabe der Kanaldimensionen, Länge und Volumen der Verweilstrecke.
- Konzentrationen und Volumenströme der Eduktlösungen.
- Temperatur von Mischer und Verweilstrecke.
- Aus dem Gesamtvolumen des Reaktors und dem Gesamtvolumenstrom lässt sich die mittlere Verweildauer (Retentionszeit) errechnen. Sie beschreibt, wie lange eine definierte Volumeneinheit vom Eintritt in den Mischer bis zum Ausgang des Reaktors benötigt und ist in der technischen Chemie eine der wichtigsten reaktionstechnischen Kenngrößen.

Für die Ausbeutebestimmung bei kontinuierlichen Prozessen muss berücksichtigt werden, dass beim Hoch- und Herunterfahren im Reaktor keine konstanten Bedingungen herrschen. Deshalb werden diese Zeiträume nicht berücksichtigt. Im technischen Bereich ist vor allem die Raum-Zeit-Ausbeute (spezifische Produktleistung) des Reaktors wichtig. Sie gibt an, welche Produktmenge pro Reaktorvolumen und Zeiteinheit gebildet wird.

Ausbeuteangaben, die den chemischen Ausbeuten aus der konventionellen Batch-Reaktionsführung entsprechen, erhält man, wenn die geförderten Eduktmengen (in mol/Zeiteinheit) mit den gebildeten Produktmengen (mol/Zeiteinheit) in Relation gesetzt werden.

Alternative Pumpen für die Mikroreaktionstechnik

Neben den oben beschriebenen Spritzenpumpen können selbstverständlich auch andere Pumpenarten eingesetzt werden. Sie müssen neben der Materialbeständigkeit vor allem einen reproduzierbar konstanten Fluss mit geringer Pulsation bei der gewünschten Flussrate aufweisen. Durch die relativ engen Kanäle der Reaktoren entsteht ein Gegendruck, den die Pumpe aufbringen muss. Der erforderliche Gegendruck hängt von der Flussrate und der Viskosität der geförderten Flüssigkeit ab. Der typische Druckbereich liegt zwischen 0.1 und 0.5 bar. Er kann über ein am Reaktorausgang angeschlossenes Druckhalteventil bei Bedarf erhöht werden. Die Reaktoren der MR-Lab-Reihe können bis zu 10 bar problemlos betrieben werden. Bei der Auswahl der Pumpen muss außerdem die chemische Beständigkeit aller medienberührenden Materialien der Pumpen mit der geförderten Reagenzmischung berücksichtigt werden.



Bei **Kolbenpumpen** wird ein Kolben in einem Zylinder auf- und abbewegt, zusätzlich sind zwei Ventile notwendig. Bei der Abwärtsbewegung des Zylinders öffnet das Einlassventil, das Auslassventil wird verschlossen (Ansaugen), das Pumpenvolumen füllt sich mit der Flüssigkeit. Bei der anschließenden Aufwärtsbewegung des Zylinders wird das Ansaugventil geschlossen, das Auslassventil geöffnet und die angesaugte Flüssigkeit ausgestoßen. Bauartbedingt liefern Kolbenpumpen vor allem bei niedrigen Drehzahlen einen stark pulsierenden Fluss, der mit einem nachgeschalteten Pulsationsdämpfer geglättet werden kann. Ein pulsationsarmer Fluss kann mit Doppelkolbenpumpen erreicht werden, wie sie z.B. in der HPLC eingesetzt werden.

Kolbenpumpen können im kontinuierlichen Betrieb auch bei sehr hohen Gegendrücken (bis zu einigen 100 bar) eingesetzt werden, die Flussrate wird durch die Kolbengröße und Motorgeschwindigkeit bestimmt. Geeignet sind z.B. so genannte analytische Pumpenköpfe bis zu 10 ml/min.

Kolbenpumpen tolerieren in der Regel keine festen Partikel in der geförderten Lösung, deshalb sollten sie nur mit Partikelfiltern in der Ansaugleitung betrieben werden. Problematisch ist auch die Materialbeständigkeit der Ventile, Kolben und des Zylinders. Stark korrosive Lösungen sollten vermieden werden. Insbesondere beim Fördern von sehr konzentrierten Lösungen oder Lösungen mit sehr reaktiven Komponenten (z.B. Säurechloride) sollte auf jeden Fall eine Pumpe mit Kolbenhinterspülung verwendet werden.

Taumelkolbenpumpen sind spezielle Varianten der Kolbenpumpen, die in der Mikroreaktionstechnik häufig eingesetzt werden. Hier ist der Kolben auf einer Seite abgeflacht und führt während eines Pumpzyklus gleichzeitig eine vollständige Drehung um seine Längsachse aus. Dadurch können die empfindlichen Ein- und Auslassventile entfallen, der Kolben wirkt selbst als Ventil. Taumelkolbenpumpen sind deshalb weniger anfällig gegenüber festen Partikeln, dennoch ist ein Filter auf der Ansaugseite empfehlenswert. Der erreichbare Gegendruck liegt bei Taumelkolbenpumpen bei etwa 6 bar. Bauartbedingt liefern Taumelkolbenpumpen ebenso wie die normalen, einstufigen Kolbenpumpen nur bei hohen Drehzahlen einen Fluss mit akzeptabler Pulsation. Deshalb kann bei einigen Modellen die Hubhöhe des Zylinders variiert werden, so dass auch bei kleinen Förderraten eine ausreichend hohe Drehzahl eingestellt werden kann.

Abb. 12: Taumelkolbenpumpe



Bei **Peristaltikpumpen (Schlauchpumpen)** wird ein flexibler Schlauch schlaufenförmig um einen Förderkopf gelegt. Rollen am Förderkopf quetschen den Schlauch und trennen so einzelne Flüssigkeitskompartimente ab. Durch eine kreisförmige Bewegung der Rollen werden die Flüssigkeitskompartimente gefördert. Peristaltikpumpen erlauben einen kontinuierlichen Betrieb mit relativ pulsationsarmem Fluss, die Flussrate wird durch die Drehzahl des Förderkopfs und den Schlauchdurchmesser bestimmt. Der erreichbare Gegendruck liegt bei etwa 5–6 bar. Nachteilig ist die eingeschränkte Beständigkeit der Pumpenschläuche gegenüber Lösungsmitteln (z.B. THF oder Dimethylformamid) und reaktiven Chemikalien.

Zahnrad- oder Mikrozahnradpumpen weisen zwar einen pulsationsarmen Fluss auf, aber ihre Förderrate hängt von der Viskosität der geförderten Medien und vom Gegendruck ab. Deshalb ist bei jedem Wechsel der Bedingungen (z.B. Änderung der Flussrate, Lösungsmittel oder Konzentration) eine neue Kalibrierung der Pumpe durchzuführen. Alternativ können auch Volumenstromsensoren zwischen Pumpe und Reaktor eingebaut werden. Für eine kontinuierlich laufende Produktionsanlage ist das unkritisch, für den Einsatz in Forschung und Lehre aber sehr aufwändig.

Mikro-Membranpumpen, wie sie beispielsweise in Dosierautomaten verwendet werden, weisen ebenfalls eine Abhängigkeit der Flussrate von der Viskosität und vom Gegendruck



auf. Außerdem besitzen sie einen sehr stark pulsierenden Fluss, so dass der Einsatz in der Mikroreaktionstechnik nicht empfehlenswert ist.

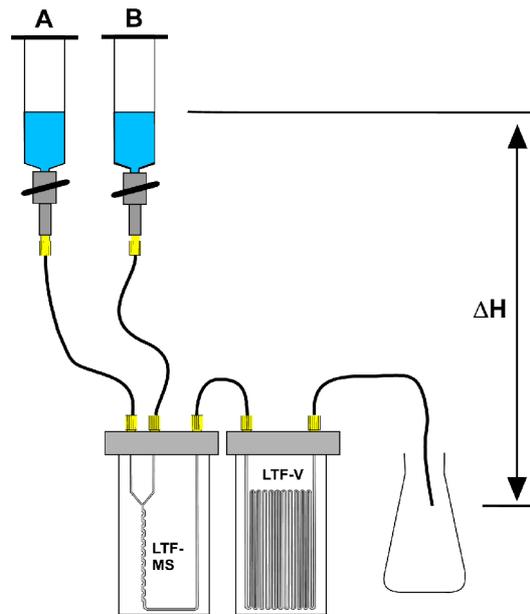
Im Prinzip kann auch über den **hydrostatischen Druck** ein ausreichender Fluss durch die Mikroreaktoren erreicht werden. Dazu werden Vorratsbehälter mit den Reagenzlösungen über Schläuche mit den Eingängen des Reaktors verbunden und in einer Höhe von 20–50 cm über den Reaktoren befestigt. Der hydrostatische Druck – und damit auch die Flussgeschwindigkeit – ergibt sich aus der Höhendifferenz zwischen Flüssigkeitsniveau des Vorratsbehälters und des Schlauchendes am Reaktorausgang, zusammen mit der spezifischen Dichte der Lösungen.

In der Praxis lassen sich so nur sehr schwierig konstante und reproduzierbare Flussraten erzielen, dabei spielen Effekte wie die Benetzbarkeit der verwendeten Schläuche sowie Änderungen der Viskosität durch die Reaktion eine Rolle. Die Schwerkraftdosierung lässt sich deshalb nur in wenigen Fällen einsetzen:

Die Eingänge des Mischers werden über etwa 50 cm langen PTFE- oder PEEK-Schläuchen mit je einem Luer/Lock Absperrhahn verbunden. Zwei Spritzen werden mit Spüllösungen (in der Regel das Lösungsmittel, das auch bei der Reaktion verwendet wird) gefüllt und mit den freien Anschlüssen der Absperrhähne verbunden. Die Hähne werden geöffnet, die Schläuche und der Reaktor mit den gefüllten Spritzen unter leichtem manuellem Druck blasenfrei gespült. Danach werden die Hähne wieder geschlossen. Die Spritzen mit den Spüllösungen werden gegen leere Spritzen ohne Stempel ausgetauscht und beide Spritzen etwa 40 cm über dem Reaktor an einem Stativ befestigt. Die Spritzen werden nun mit den beiden Reagenzlösungen gefüllt und die Absperrhähne geöffnet.

Der Volumenstrom resultiert aus dem hydrostatischen Druck und wird über die Höhendifferenz zwischen Flüssigkeitsspiegel in den Spritzen und der Höhe des Auslassschlauches bestimmt.

Abb. 13: Schematischer Aufbau eines Mikroreaktors mit Schwerkraftdosierung.



Reaktionskontrolle und Analytik

Im einfachsten Fall erfolgt die Reaktionskontrolle bei Mikroreaktor-Experimenten "Offline". Dazu werden am Ausgang des Reaktors Proben entnommen und mit den üblichen analytischen Methoden untersucht (Dünnschichtchromatographie, GC, HPLC, NMR usw.). Die meisten Mikroreaktorversuche im NOP-Praktikum wurden so ausgewählt, dass der Reaktionsverlauf mit bloßem Auge beobachtet werden kann, z.B. durch Auftreten oder Verschwinden von Farben.

Für eine "Inline-Analytik" können Durchflusszellen über Schlauchverbindungen am Ausgang oder zwischen Mischer und Verweiler angeschlossen werden. Sehr gut geeignet sind beispielsweise UV/Vis-Detektoren aus der HPLC (mit präparativer Messzelle). Für die Reaktionskontrolle über IR-Spektroskopie eignet sich die ATR-Messtechnik am besten (z.B. die Golden Gate™ -ATR-Einheit mit Durchflussprobenkopf).

Übertragung von Reaktionen von der "Batch-Durchführung" auf Mikroreaktoren



Mikroreaktoren eignen sich insbesondere für schnelle Reaktionen, vor allem wenn stark exotherme Reaktionsschritte durchlaufen werden oder eine exakte Kontrolle der Reaktionstemperatur zur Unterdrückung unerwünschter Nebenreaktionen notwendig ist. Auch Reaktionen, die eine schnelle und effiziente Durchmischung der Reaktionspartner erfordern, können von der Mikroreaktionstechnik profitieren. Reaktionen, die eine Zugabe von Feststoffen erfordern oder bei denen im Reaktionsverlauf unlösliche Produkte auftreten, sind wenig geeignet, in diesen Fällen müssen die Reaktionsbedingungen angepasst werden.

Auswahl der Mikroreaktoren

Vor der Umsetzung vom Batch- in den kontinuierlichen Reaktionsablauf im Mikroreaktor muss die Reaktionsgeschwindigkeit abgeschätzt werden. Für eine vollständige Umsetzung ist eine Verweildauer von 5–10 Halbwertzeiten im Mikroreaktor anzustreben. Reaktionen mit einer Halbwertszeit von 10 Sekunden benötigen demnach eine Verweildauer von 50–100 Sekunden. Ein Standardmikroreaktor (MX-Mischer und V-Verweiler, Gesamtretentionsvolumen mit Verbindungsschläuchen etwa 2.1 ml) kann demnach rechnerisch mit einer Gesamtflussrate von 2.4 mL/min (5 Halbwertzeiten, 94% Umsatz) bis 1.2 mL/min (10 Halbwertzeiten, 99.8% Umsatz) betrieben werden.

Für langsamere Reaktionen muss die Flussgeschwindigkeit verringert werden, ab Gesamtflussraten von weniger als 0.5 mL/min nimmt jedoch die Mischgüte der MR-Lab-Mikromischer deutlich ab. In diesen Fällen ist es sinnvoller, die Verweilstrecke zu verlängern, z.B. durch Hintereinanderschalten mehrerer Verweiler. Auch die Art des Mixers hat einen Einfluss auf die Reaktion: Bei einfachen Mischproblemen kann oft der MS-Mischer eingesetzt werden. Bei schwer mischbaren oder relativ viskosen Lösungen oder niedrigen Flussraten ist der MX-Mischer häufig überlegen. Für zweiphasige Mischungen kann der MX-Mischer zusammen mit Verweilstrecken mit Mischstruktur (Typ VS) verwendet werden.

Reagenzien und Konzentrationen

Bei der klassischen Reaktionsführung in einer traditionellen Batch-Apparatur wird häufig ein Reaktionspartner als verdünnte Lösung vorgelegt und der andere sehr konzentriert zugetropft. Dadurch verändern sich die effektiven Konzentrationen der Reaktanden während der Zutropfzeit kontinuierlich, erst gegen Ende wird eine annähernd äquimolare Konzentration erreicht.

Bei der kontinuierlichen Mikroreaktionstechnik liegen die beiden Reaktanden von Beginn an äquimolar vor, ihre Konzentrationen nehmen beide im Verlauf der Verweilstrecke in dem Maß ab, wie das Produkt gebildet wird. In der Praxis ist es deshalb sehr viel einfacher, wenn die beiden Eduktlösungen mit gleichen Konzentrationen hergestellt werden. Das erlaubt gleiche Volumenströme bei der Zuführung in den Mischer und vermeidet Mischungsprobleme bei sehr unterschiedlichen Flussraten.

Häufig werden bei Reaktionen Hilfsbasen wie Triethylamin eingesetzt. Das korrespondierende Hydrochlorid ist schwer löslich und kann die Reaktorkanäle verstopfen. Wenn die Reaktion es zulässt, können andere Basen, wie z.B. Tributylamin, verwendet werden, deren Salze besser löslich sind.

Optimierung der Reaktionsbedingungen

Der erste Reaktionslauf wird bei vergleichbaren Temperaturen wie bei der traditionellen Reaktionsführung durchgeführt. Die Analyse der Produktmischung liefert erste Informationen, ob die Reaktion vollständig abgelaufen ist, sowie über die Bildung möglicher Nebenprodukte. Häufig werden auch Zwischenprodukte gefunden, die bei der traditionellen Reaktionsführung nicht oder kaum beobachtet werden.

In den nächsten Optimierungsläufen wird die Reaktionstemperatur erhöht. Ziel ist es, eine möglichst rasche Reaktion bei maximalem Umsatz und ohne oder nur mit wenig Bildung von Nebenprodukten zu erreichen. Dabei kann auch die Flussrate und oder die Konzentration der Reagenzlösungen variiert werden.

Zur weiteren Optimierung wird die Stöchiometrie der Reaktionspartner variiert. Das kann sehr einfach durch Änderungen der Flussrate der beiden Reagenzlösungs-Ströme erreicht werden.

Kontinuierlicher Betrieb – Produktionsbetrieb



Ein wesentliches Potenzial der Mikroreaktionstechnik liegt in der Herstellung größerer Produktmengen, ohne dass für jeden Upscaling-Schritt eine neue Optimierung der Reaktionsbedingungen notwendig ist. Eine Reaktion, die in einem 15-minütigen Testlauf 1 g ergibt, liefert in 24 Stunden 96 g Produkt. Durch Parallelschaltung mehrerer, identischer Reaktionen kann die Produktivität linear gesteigert werden (numbering-up).

Für einen kontinuierlichen Betrieb der Mikroreaktoren können die optimierten Reaktionsbedingungen direkt übernommen werden. Die verwendeten Pumpen müssen für einen kontinuierlichen Betrieb geeignet sein (z.B. Taumelkolbenpumpen statt einfacher Spritzenpumpen). Vorratsgefäße und Sammelgefäß müssen ausreichend groß dimensioniert sein und die Temperierung des Reaktors über die gesamte Laufzeit sichergestellt sein.

Bei den ersten längeren Läufen ist es ratsam, den Reaktor häufig zu kontrollieren. Nur so können eventuelle Ablagerungen in den Kanälen rechtzeitig erkannt werden, die möglicherweise zum Verstopfen des Reaktors führen könnten. Auch das Sammelgefäß sollte überwacht werden, hier könnten bei längeren Läufen Folgereaktionen auftreten, die bei der Optimierung (noch) nicht erkannt wurden.

Weiterführende Literatur

Microreactors in Organic Synthesis and Catalysis, Thomas Wirth (Hrsg.), Wiley-VCH 2008

Flash Chemistry: Fast Organic Synthesis in Microsystems, Jun'ichi Yoshida, Wiley & Sons 2008