



Moritz Christoph Rehbein (Autor)  
**Kontinuierliche Synthese von Wirkstoffen in  
Mikroreaktoren am Beispiel von Paullonen**



<https://cuvillier.de/de/shop/publications/8826>

Copyright:  
Cuvillier Verlag, Inhaberin Annette Jentsch-Cuvillier, Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen,  
Germany  
Telefon: +49 (0)551 54724-0, E-Mail: [info@cuvillier.de](mailto:info@cuvillier.de), Website: <https://cuvillier.de>

---

# 1 Einleitung

Der Mensch betreibt die chemische Umsetzung von Stoffen bereits seit tausenden von Jahren, beginnend mit einfachen Methoden zur Herstellung von Kohle und Metallen etc. bis hin zur Synthese komplizierter und hochfunktionaler Moleküle. Dabei wurden die genutzten Methoden stets weiterentwickelt und neue, innovative Prozesse ermöglichten die Herstellung neuartiger, chemischer Produkte, die Basis für zahlreiche Verbraucherprodukte sind. Diese bewirkten nicht selten eine Verbesserung der Lebensbedingungen der Menschen und so letztendlich auch einen Wandel und eine Weiterentwicklung der Gesellschaft. Als Beispiele sind etwa Kraftstoffe als Basis für Arbeitsmaschinen und (Individual-)Mobilität, Kunststoffe als Grundlage für erschwingliche Gebrauchsgüter oder synthetische Wirkstoffe und Arzneimittel zur besseren medizinischen Versorgung und Steigerung der Lebenserwartung zu nennen.

Mit dem Einzug der Industrialisierung wandelten sich die genutzten Prozesse weg von diskontinuierlichen bzw. Batchverfahren hin zu großskaligen, kontinuierlichen Verfahren, etwa in der Petrochemie oder bei der Herstellung von Bulkchemikalien. Parallel etablierte sich mit der *Chemischen Reaktions-technik* ab der Mitte des 20. Jahrhunderts auch eine entsprechende Wissenschaftsdisziplin [1].

Durch das Aufkommen der *Mikrotechnologie* und entsprechender Fertigungsverfahren wurde es möglich, Apparate zu skalieren und so neue, innovative Verfahren in kontinuierlich betriebenen Mikroreaktoren zu ermöglichen, welche zahlreiche prozess- und reaktionstechnische Vorteile aufweisen.

Bei der Herstellung von Wirkstoffen und Feinchemikalien herrschen jedoch auch im 21. Jahrhundert noch absatzweise betriebene Prozesse vor. Dies ist zum einen den geringen Produktionsmengen und der gängigen Praxis der Kampagnenfertigung in Mehrproduktanlagen zur Minimierung der Investitionskosten geschuldet. Zum anderen erschweren regulatorische Vorgaben und die Tatsache, dass die bestehenden Prozesse seit Jahren etabliert sind und verlässlich eingesetzt werden, die Innovationsbereitschaft der Branche. Zahlreiche wissenschaftliche Arbeiten [2]–[6] und auch die Bemühungen von Behörden wie der *FDA* (engl. *Food and Drug Administration*) [7],[8] zeigen jedoch das Potenzial, welches kontinuierliche Mikroreaktoren auch für die Synthese von Wirkstoffen und Feinchemikalien haben.

Ziel dieser Arbeit ist daher, das Vorgehen bei der Überführung von absatzweisen Reaktionen in kontinuierliche Syntheseverfahren zu analysieren, allgemeine Grundlagen und Voraussetzungen für einen erfolgreichen Transfer zu identifizieren und allgemeine Handlungsanweisungen abzuleiten, welche den Transfer von Prozessen erleichtert. Als Beispielprozesse zur Erarbeitung des Vorgehens dient dabei die Synthesesequenz von Paullonen [9], einer Klasse von Molekülen mit verschiedenen pharmazeutischen und biochemischen Eigenschaften [10]–[14].

Um eine initiale Charakterisierung vorzunehmen und ein Prozessverständnis zu gewinnen, werden die drei finalen Reaktionsschritte zunächst als Batchprozesse betrachtet. Aufbauend auf diesen Erkenntnissen erfolgt die Bewertung der Machbarkeit, das Design und die Umsetzung der kontinuierlichen Prozesse. Dabei soll herausgearbeitet werden, welche Faktoren besonderen Einfluss auf den Prozesstransfer haben, welche Schwierigkeiten entstehen und wie der Prozess ggf. anzupassen ist. Eine ausführliche Charakterisierung und Optimierung der entworfenen kontinuierlichen Prozesse ermöglicht einen Vergleich mit dem zugrundeliegenden Batchverfahren und somit eine Verfahrensbewertung. Abschließend erfolgt die Verdichtung der gewonnenen Erkenntnisse in allgemeiner Form sowie die Ableitung einer Handlungsempfehlung für die Überführung von Prozessen in die kontinuierliche Verfahrensweise, wobei ebenfalls auf mehrstufige, kontinuierliche Prozesse eingegangen wird.

## 2 Stand des Wissens

Das folgende Kapitel soll die Grundlagen zum Verständnis dieser Arbeit vermitteln. Dazu wird zunächst die bei der Synthese von pharmazeutischen Wirkstoffen und Feinchemikalien übliche Kampagnen- bzw. Chargenfertigung beschrieben und der Synthese in kontinuierlichen (Mikro-)Reaktoren gegenübergestellt. Vor- und Nachteile kontinuierlicher Syntheseprozesse sowie deren prozesstechnische Umsetzung werden erläutert. Abschließend erfolgt ein Überblick über die Anwendung kontinuierlicher Reaktionsprozesse auf die Synthese einiger bekannter Wirkstoffe. Im zweiten Teil des Kapitels wird auf die Wirkstoffe aus der Klasse der Paullone, welche in dieser Arbeit als Modellsystem dient, eingegangen. Zunächst wird deren Aufbau, Geschichte und Einsatzpotenzial als Wirkstoffe beschrieben. Daran anschließend erfolgt die Diskussion der entsprechenden klassischen Syntheseroute, die Gegenstand dieser Arbeit ist, sowie deren zugrunde liegenden Reaktionsmechanismen. Eine kurze Auflistung alternativer Syntheserouten für Paullone vervollständigt das Unterkapitel. Der Beschreibung von Reaktor und Reaktion widmet sich der dritte Teil des Kapitels. Dabei werden Methoden zur Charakterisierung der Fluidynamik in Reaktoren und grundlegende Definitionen der Reaktionskinetik und ihrer Temperaturabhängigkeit sowie der Raum-Zeit-Ausbeute erläutert. Abschließend wird die vorliegende Arbeit im letzten Teil des Kapitels eingeordnet und die Ziele der Untersuchungen und das entsprechende Vorgehen dargelegt.

### 2.1 Prozesse zur Herstellung von Wirkstoffen und Feinchemikalien

Wirkstoffe und allgemein Feinchemikalien sind vergleichsweise hochpreisige, zumeist niedermolekulare Verbindungen, deren Herstellung in komplexen, mehrstufigen, chemischen Verfahren erfolgt. Die Endprodukte haben meist eine spezifische Wirkung bzw. Anwendung, die von Interesse ist, sei es als aktive, pharmazeutisch wirksame Komponente in einem Arzneimittel (API, engl. *Active Pharmaceutical Ingredient*) oder etwa als funktioneller Bestandteil in beispielsweise Kosmetika, Lebensmitteln oder Waschmitteln. Anders als Bulk- bzw. Grundchemikalien, welche im Kilotonnen- bis Megatonnenmaßstab in kontinuierlichen Prozessen hergestellt werden, beschränken sich die Produktion von Feinchemikalien auf wenige Kilogramm bis einige Tonnen pro Jahr. Die Produktion findet heute überwiegend in diskontinuierlichen Prozessen statt, während kontinuierliche Prozesse eine untergeordnete Rolle spielen [15]. Das Interesse und die Forschung an der Thematik nehmen jedoch deutlich zu. Im Folgenden werden zunächst diese beiden unterschiedlichen Prozessweisen kurz definiert und anschließend beschrieben, sowie deren Bedeutung, Potentiale und Nachteile im Rahmen der Fertigung von Feinchemikalien und Wirkstoffen diskutiert.

Abbildung 2-1 verdeutlicht beispielhaft den Prozessablauf in einem Batch- und einem kontinuierlichen Reaktionsprozess anhand der entsprechenden zeitlichen und örtlichen Konzentrationsprofile eines Edukts A [7]. Zu Beginn des Prozesses erfolgt eine Beladung des Batchreaktors mit den Reaktanten, Hilfsstoffen wie etwa Katalysatoren und Lösungsmitteln bei  $t < 0$  s. Ab  $t = 0$  s läuft die Reaktion, zumeist verbunden mit dem Erwärmen des Reaktors, in jedem Segment des ideal durchmischten Reaktors gleich ab, weswegen die Konzentration des Edukts über die Ortskoordinate konstant ist und sie sich aber mit der Zeit und somit voranschreitenden Reaktion ändert. Währenddessen wird dem Reaktor kein Stoffstrom zu- oder abgeführt und Änderungen der Konzentration innerhalb des Reaktors sind rein auf die

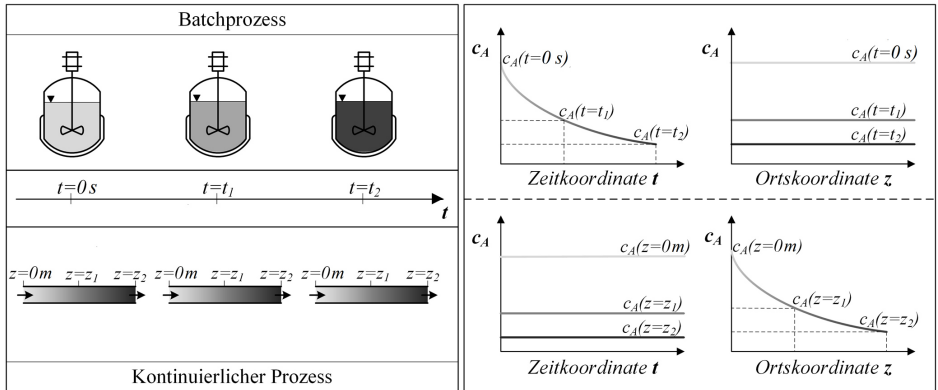


Abbildung 2-1: Zeitliche und örtliche Konzentrationsprofile bei der Reaktion im Batchreaktor und in kontinuierlich betriebenen Reaktoren, eigene Darstellung nach [7]

ablaufende Reaktion zurückzuführen [7]. Nach Abschluss der Reaktion bei  $t = t_2$  ist der Prozess beendet und der Reaktor wird entleert. Anschließend wird dieser für einen erneuten Ansatz bzw. Batch vorbereitet. Der Reaktor wird somit zeitlich gesehen bezüglich des Zu- und Abflusses von Reaktionspartnern diskontinuierlichen betrieben.

Dem gegenüber stehen kontinuierlich betriebene Prozesse bzw. Reaktoren wie das Strömungsrohr, welche sich durch einen, über die Zeit gleichmäßigen, Zu- und Abstrom von Edukt- und Produktlösung auszeichnen. Beim Passieren des Reaktors entlang der Ortsachse  $z$  kommt es zur Reaktion, sodass sich die Eduktkonzentration von A mit der Ortskoordinate ändert. Dabei ist im idealen Strömungsreaktor, im Gegensatz zum Batchreaktor, keine Rückvermischung der Fluidelemente möglich. Beim Verlassen des Reaktors bei  $z = z_2$  ist die Reaktion abgeschlossen und die Produktlösung kann dem nächsten Prozessschritt zugeführt werden. Zeitlich betrachtet ist die Konzentration an einem Ort im Reaktor somit konstant. Eine Sonderform stellt der kontinuierlich betriebene Rührkessel dar, welcher in dieser Arbeit allerdings nicht von Bedeutung ist. Dieser wird sowohl kontinuierlich durchströmt als auch durchmischt, womit er einen Hybrid aus den zwei Grenzfällen diskontinuierlicher Rührreaktor und kontinuierlichem Strömungsreaktor darstellt.

### 2.1.1 Batchreaktoren und Kampagnenfertigung

Üblicherweise werden Feinchemikalien und pharmazeutische Wirkstoffe in Batchverfahren, oftmals im Rahmen einer sogenannten Chargen- bzw. Kampagnenfertigung, hergestellt. Dabei stellt der Batch- oder diskontinuierliche Rührkesselreaktor den zentralen Apparat, bzw. die diskontinuierliche Prozessführung die zentrale Verfahrensweise dar.

Besonders in der pharmazeutischen Fertigung dienen Rührkesselapparate nicht nur als Reaktoren, sondern etwa auch als Kristallisatoren oder Extraktionsapparate. Um die mehrstufige Synthese eines bestimmten Produktes mit zwischengeschalteter Aufreinigung der Intermediate darzustellen, werden mehrere diskontinuierliche Apparate nacheinander verwendet, um die einzelnen Verfahrensschritte abzubilden. Die Gesamtheit der für die Herstellung eines Endprodukts notwendigen Prozessschritte und deren zeitliche Ausführung ist als sogenannte Kampagne bekannt. Aufgrund der vergleichsweise geringen

Produktionsmengen und um eine gewisse Kostenersparnis zu erreichen, ermöglicht es die Kampagnenfertigung, die vorhandenen Apparate für die Herstellung einer Vielzahl von Produkten zu nutzen, was die Investitionen bei der Etablierung eines neuen Produkts senkt. Die einzelnen Apparate sind dabei über ein ausgedehntes Rohrleitungsnetz verschaltet, was eine Vielzahl an Kombinationsmöglichkeiten der Apparate und folglich der realisierbaren Prozesse ermöglicht. Die Gesamtheit der Apparate und Peripherie ist als sogenannte Mehrproduktanlage zusammengefasst [16].

Dabei wird ein bestimmtes Endprodukt, oftmals über mehrere Reaktions- und Aufreinigungsschritte, in mehreren Batches für eine Kampagnendauer von mehreren Wochen hergestellt. Zwischen einzelnen Batches erfolgt eine gründliche Anlagenreinigung, um Querkontaminationen zu vermeiden. Ist die Kampagne beendet, werden die Apparate grundlegend gereinigt und umgerüstet, um sie auf die nächste Kampagne zur Herstellung eines anderen Produkts vorzubereiten.

Die Kampagnenfertigung in Mehrproduktanlagen bieten den Vorteil geringer Investitionen für die Etablierung neuer Produkte, da bestehende Apparate lediglich auf neue Prozessabfolgen umgerüstet und angepasst werden müssen. Dadurch ergibt sich eine gewisse Flexibilität, um auf fluktuierende Marktbedingungen reagieren zu können [16] sowie die Möglichkeit, mit einer Anlage eine große Produktpalette herstellen zu können [17]. Heterogene, mehrphasige Prozesse, wie etwa fest/flüssig Reaktionen an Katalysatoren oder mit schwerlöslichen Edukten sowie Kristallisationsprozesse, sind in diskontinuierlichen Rührkesselreaktoren leicht umsetzbar.

Bedingt durch die hohen Flexibilität der eingesetzten Apparate, welche nicht speziell für einzelne Reaktionen oder Trennoperationen optimiert sind, ergibt sich jedoch eine geringe Prozesseffizienz in Mehrproduktanlagen [17]. Dies betrifft sowohl energetische als auch stoffliche Aspekte, wie etwa den Verbrauch von Edukten, Hilfsstoffen und Lösungsmitteln. Da, aufgrund der hohen Fertigungsstandards und begründet durch die GMP-Fertigung (engl. *Good Manufacturing Practice*), beim Wechsel von der einen zur nächsten Kampagne eine gründliche Reinigung und gegebenenfalls Umrüstung der Apparate und Anlagen erfolgen muss, entstehen des Weiteren signifikante Reinigungs- und Stillstandszeiten, welche einen signifikanten Anteil gesamten Betriebszeit ausmachen, sowie ein erhöhter Personalbedarf durch manuelle Arbeitsabläufe [17]. Darüber hinaus stellt die Vielzahl an Kampagnen, die in einer Mehrproduktanlage ablaufen und deren oftmals stark unterschiedliche Anforderungen und notwendigen Prozessschritte, einen erhöhten planungstechnischen und koordinatorischen Aufwand dar [17]. Aufgrund hoher Qualitätsanforderungen, insbesondere im Bereich der Pharmaproduktion, muss bei Abweichungen der Produktqualität von den Spezifikationen oder Störungen des Prozessablaufs oftmals ein ganzer Batch verworfen werden [7].

## 2.1.2 Kontinuierliche Prozesse in Mikroreaktoren

Den diskontinuierlichen bzw. Batchverfahren stehen die kontinuierlichen Produktionsprozesse gegenüber. Hierbei wird der Reaktor, anders als bei absatzweisen Prozessen, kontinuierliche mit Edukt beschickt, welches entlang des Weges durch den Reaktor zum Produkt reagiert [7]. Bereits seit Beginn des 20. Jahrhunderts werden die Grundchemikalien in optimierten, kontinuierlichen Produktionsanlagen und in großen Mengen hergestellt. Da die Erlöse der Produkte vergleichsweise niedrig sind, liegt hier der Fokus besonders auf einem hohen Durchsatz bzw. Produktionsvolumen sowie einem möglichst effizienten Betrieb der Anlagen mit geringen Standzeiten und gleichbleibend hoher Produktqualität.

Seit Mitte der 1990er Jahre lässt sich eine stetige Entwicklung hin zur Erforschung kontinuierlicher Produktionsverfahren auch für Produkte mit geringeren Produktionsvolumina, wie etwa Feinchemikalien und pharmazeutische Wirkstoffe, feststellen [2]. Dabei sind diese neuartigen Verfahren nicht mit den Multitonnenanlagen zur Herstellung von Grundchemikalien vergleichbar. Vielmehr wurden, auch durch die stetige Entwicklung der Mikrotechnik, die kontinuierlichen Prozesse auf die typischen Produktionsvolumina der Feinchemie herunterskaliert. Durch den Einsatz von sogenannten Mikroreaktoren als zentralem Innovationstreiber eröffneten sich zahlreiche neue Möglichkeiten.

Ein Mikroreaktor oder mikrostrukturierter Reaktor zeichnet sich durch charakteristische Abmessungen  $L_{char}$ , meist ist hier der Reaktor- oder Kanaldurchmesser  $d_i$  gemeint, von  $d_i \leq 1$  mm aus [3]. Mit diesen geringen charakteristischen Abmessungen geht ein hohes Verhältnis  $O_V$  von Reaktoroberfläche  $A_R$  zu -volumen  $V_R$ , definiert als

$$O_V = \frac{A_R}{V_R} \quad (2-1)$$

einher. Jänisch et al. geben hier typische Verhältnisse von etwa  $10.000 \text{ m}^{-1} < O_V < 50.000 \text{ m}^{-1}$  für Mikroreaktoren und  $100 \text{ m}^{-1}$  bis  $1.000 \text{ m}^{-1}$  bei Batchreaktoren an [2]. Durch die geringen Dimensionen und das große Reaktoroberfläche zu -volumenverhältnis ergeben sich diverse verfahrensbezogene Vorteile gegenüber Batchreaktoren.

### Charakteristiken und Vorteile von kontinuierlichen Mikroreaktoren

Aufgrund der geringen Dimensionen weisen Mikroreaktoren einen sehr guten und kontrollierbaren Wärmeübergang auf, wobei Wärmeübergangskoeffizienten von bis zu  $\alpha = 60.000 \text{ W m}^{-2} \text{ K}^{-1}$  realisiert werden können. Dies ermöglicht es, den Reaktorinhalt in Mikroreaktoren nahezu instantan aufzuheizen bzw. abzukühlen. Im Vergleich dazu erreichen Batchreaktoren signifikant geringere Werte im Bereich von etwa  $\alpha = 10^2 \text{ W m}^{-2} \text{ K}^{-1}$  [3]. Auch die Temperaturverteilung in Mikroreaktoren ist, aufgrund der geringen Dimensionen sehr gleichmäßig. Da die Zeitkonstante  $t_W$  der Wärmeleitung gemäß

$$t_W = \frac{r_i^2}{\alpha} \quad (2-2)$$

quadratisch vom Innenradius  $r_i$  des Reaktors abhängig ist, erfolgt ein Temperatenausgleich in Mikroreaktoren sehr schnell. Emig gibt dazu Zeitkonstanten im Bereich von Millisekunden bis wenige Sekunden an [1]. Hotspots, wie sie in Makro- und Batchreaktoren häufig auftreten, treten daher in Mikroreaktoren nicht auf, wodurch Reaktionen unter isothermen Bedingungen ablaufen können. Dies kann unerwünschte Nebenreaktionen unterdrücken, was sich wiederum vorteilhaft auf Ausbeute und Selektivität der Reaktion und generell auf die Produktqualität auswirkt. Ebenfalls können stark exotherme Reaktionen in Mikroreaktoren sicher gehandhabt werden, da die anfallende Reaktionswärme verlässlich abgeführt wird. Somit lassen sich chemische Umsetzungen realisieren, die in Batchreaktoren nicht möglich sind, da sie, aufgrund des zu geringer Wärmedissipationsvermögens, außer Kontrolle geraten würden [3],[4].

Neben den guten Wärmeübertragungseigenschaften spielten die geringen charakteristischen Dimensionen ebenfalls eine bedeutende Rolle bei der Fluidodynamik in Mikroreaktoren. So ergeben sich aufgrund der geringen Dimensionen oftmals sehr niedrige Reynoldszahlen  $Re$  nach:

$$Re = \frac{\rho \cdot u \cdot L_{char}}{\eta} \quad (2-3)$$

und dementsprechend eine gleichförmige, laminare Strömung mit geringer axialer Dispersion, vgl. auch Kapitel 2.3.1, und enger Verweilzeitverteilung der einzelnen Fluidelemente im Reaktor [2]. Die Durchmischung zweier Ströme erfolgt dabei aufgrund der fehlenden Turbulenz zumeist rein diffusiv, wobei die geringen charakteristischen Abmessungen auch hier kurze Diffusionswege und schnelle Mischprozesse mit geringen Mischzeiten  $t_M$  gemäß:

$$t_M = \frac{L_{char}^2}{4 \cdot D_{Diff.}} \quad (2-4)$$

zur Folge haben [18]. Um die Diffusionswege und Mischzeiten weiter zu minimieren, eignen sich sogenannte Multilaminationsmischer mit optimierten Geometrien [19].

Da kontinuierliche Mikroreaktoren einfach unter Druck betrieben werden können, ist die maximale Reaktionstemperatur nicht, wie in einfachen Batchreaktoren, von der atmosphärischen Siedetemperatur des Lösungsmittels abhängig. Es ist so oftmals möglich, Reaktionen, die in Batchreaktoren aufgrund der Temperaturlimitierung nur langsam ablaufen, durch einen Transfer in einen kontinuierlichen Mikroreaktor zu beschleunigen und somit neue Prozessfenster zu erschließen [20]. Mit der Beschleunigung der Reaktion geht nicht selten eine signifikante Erhöhung der Produktivität einher [21].

Durch die geringen Dimensionen ergibt sich gleichzeitig ein geringes Reaktorvolumen bzw. Hold-Up. Besonders bei der Verwendung toxischer oder hochreaktiver Spezies oder der Reaktion bei sehr hohen Temperaturen ist durch die geringen Substanzmengen ein hohes Maß an Sicherheit gewährleistet [4]. In manchen Fällen kann die Nutzung von Mikroreaktoren die Verwendung von besonders reaktiven oder instabilen Spezies und somit einen alternativen und nicht selten effektiveren Reaktionsweg überhaupt erst ermöglichen [4],[22].

Bei der Überführung vom Labor- in den Technikums- bzw. Produktionsmaßstab unterliegen kontinuierliche Verfahren weniger Skalierungseffekten, da, im Gegensatz zu klassischen Batchverfahren, keine Dimensionsvergrößerung der Apparate vorgenommen wird. Vielmehr erfolgt ein sogenanntes Numbering-Up, bei dem mehrere Reaktorsysteme parallelgeschaltet werden, ohne deren interne Dimensionen zu verändern. Das direkte Numbering-Up ermöglicht somit eine Zeit- und Kostenersparnis beim Übertragen vom Labor in den Produktionsmaßstab [23].

### **Herausforderungen beim Einsatz von Mikroreaktoren**

Zu den Nachteilen von Mikroreaktoren gehört die Anfälligkeit der Mikrostrukturen für Verblockungen durch Feststoffe, das sogenannte Fouling [2],[24]. Zwar wurden kontrollierte Prozesse, wie die Synthese von Nanopartikeln [25] oder die Kristallisation von Feststoffen [26],[27], in kontinuierlichen Mikrosystemen bereits erfolgreich durchgeführt, doch kann es bei der spontanen und unkontrollierten Bildung von Feststoffen leicht zur Verblockung feiner Strukturen in Mikroapparaten kommen. Dies ist besonders von Bedeutung, da viele Reaktionen in der Feinchemie unter Verwendung un- oder schwerlöslicher Ausgangsstoffe bzw. unter Bildung schwerlöslicher Intermediaten oder Produkten ablaufen [28].

Ebenfalls verursacht die notwendige Integration und Abstimmung der verschiedenen Funktionseinheiten des Mikroreaktorsystems aufeinander (vgl. Kapitel 2.1.2.1), wie Eduktzuführung, Pumpen, Reaktor und Module zur Aufreinigung des Produktstroms, eine erhöhte Komplexität und somit Aufwand verglichen mit herkömmlichen Batchreaktoren. Dies gilt in besonderem Maße, wenn mehrere kontinuierliche Reaktions- und gegebenenfalls zusätzliche Aufreinigungsschritte hintereinander und ohne die Isolierung der Zwischenprodukte realisiert werden sollen, vgl. auch Kapitel 2.1.2.2.

Die beschriebenen Vor- und Nachteile, sowie Bedeutung von Mikroreaktoren, wurde bereits in zahlreichen Übersichtsartikeln dargestellt und ausführlich diskutiert [2]–[6],[29]–[31], worauf der interessierte Leser zur detaillierten Recherche an dieser Stelle verwiesen sei.

**2.1.2.1 Aufbau und Funktionsumfang kontinuierlicher Mikroreaktorsysteme**

Kontinuierliche Reaktorsysteme weisen gegenüber herkömmlichen Batchreaktoren eine größere Komplexität auf, da sie häufig mehrere Funktionseinheiten in sich kombinieren, welche aufeinander abgestimmt sein müssen. Dies ermöglicht allerdings auch, eine Vielzahl von Prozessoperationen und Vorgehensweisen zu realisieren, die in Batchreaktoren nicht ohne weiteres oder nur schwer möglich sind.

Nach Seeberger und Mitarbeitenden besteht ein einfaches, kontinuierliches Reaktorsystem aus den in Abbildung 2-2 dargestellten Funktionseinheiten [6].

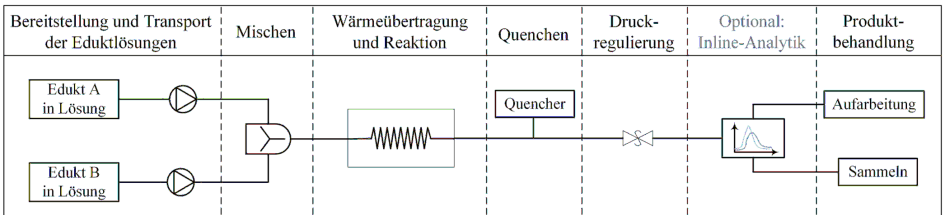


Abbildung 2-2: Grundlegender Aufbau und Funktionseinheiten eines kontinuierlichen Reaktorsystems für die Realisierung einer chemischen Reaktion, eigene Darstellung nach Plutschack et al. [6]

**Transport**

Zunächst müssen die in Lösung befindlichen Edukte in und durch das Reaktorsystem befördert werden. Hierzu eignen sich diverse Pumpen, wie etwa Spritzenpumpen, HPLC Pumpen oder auch Schlauchquetschpumpen [6]. Letztere haben dabei den Nachteil, nur geringe Drücke aufbringen zu können, eignen sich aber grundsätzlich zur Förderung von Feststoffen. Kolbenpumpen sind weitaus verbreiteter und erlauben die Förderung unter hohen Systemdrücken, um die Druckverluste in Mikrostrukturen und extern aufgeprägte Drücke zu überwinden. Somit ermöglichen sie auch das Erschließen neuer Prozessfenster bei hohen Drücken und Temperaturen für sehr schnelle Reaktionen. Kolbenpumpen sind jedoch anfällig für Feststoffe, da sie durch diese schneller abgenutzt und beschädigt werden können.

**Mischen**

Um die gewünschte Reaktion in Gang zu bringen, sind oft zwei Edukte in Kontakt zu bringen bzw. die entsprechenden Eduktlösungen zu vermischen. Aufgrund der geringen charakteristischen Abmessungen von kontinuierlichen Mikroreaktoren, den damit einhergehenden niedrigen Reynoldszahlen und der laminaren Strömung, erfolgt das Vermischen vorrangig per Diffusion der zu vermischenden Ströme



ineinander. Um die Eduktströme zusammen zu führen, eignet sich im einfachsten Fall ein T- bzw. Y-Mischer. Mischapparate mit komplexeren Geometrien, wie etwa sogenannte Interdigitalmischer oder Lamellenmischer, teilen und rekombinieren den resultierenden parallelen Strom, um die Diffusionswege und somit die Mischdauer zu verkürzen [6].

Neben den genannten, passiven Mischern sind in den letzten Jahren auch aktive Mischer für den Einsatz speziell in Mikrodimensionen entwickelt worden. Diese sind generell aufwendiger in der Applikation und komplexer im Aufbau. Für das aktive Mischen in Mikroreaktoren wird die benötigte Mischenergie etwa durch Ultra- oder Akustikschall, piezoelektrisch bewegte Membranen oder auch Mikro-Impeller eingebracht [19].

### **Typen von Reaktoren**

Mikrorohrreaktoren aus Metallen wie Edelstahl und Hastelloy oder Kunststoffe wie PTFE (Polytetrafluorethylen), PFA (Perfluoralkoxy-Polymere) und PEEK (Polyetheretherketon) stellen die einfachste Form von Mikroreaktoren dar. Diese Reaktoren sind oftmals einfach kommerziell verfügbar und flexibel einzusetzen. Es sind keine aufwändigen Herstellungsprozesse notwendig, dadurch ist allerdings auch die Geometrie dieser Reaktoren sehr einfach und beschränkt. Sie eignen sich dennoch zu Durchführung vieler einphasiger Flüssigreaktionen, aber auch für mehrphasige Gas/flüssig-Reaktionen.

Eine besondere Reaktorform ist der sogenannte Chip-Reaktor, welcher für Lab-On-Chip-Apparate Anwendung finden. Dabei werden feine Kanäle in Glas oder ähnlich chemisch beständige Materialien eingätzt [32],[33]. Hierbei sind, verglichen mit herkömmlichen Mikrorohrreaktoren, geringere charakteristische Abmessungen, teilweise im Bereich von  $d_i \ll 100 \mu\text{m}$ , realisierbar. Ebenfalls lassen sich komplexe dreidimensionale Strukturen herstellen, welche beispielsweise die Integration von Mischern, Reaktoren und Phasentrenneinheiten mit optimierten Geometrien auf einem Chip ermöglichen. Diese Reaktorformen sind allerdings deutlich aufwändiger in der Herstellung, weniger flexibel und besonders anfällig für Verblockungen der Mikrostrukturen.

Für heterogene fest/flüssig Reaktionen eignen sich oftmals miniaturisierte Festbettreaktoren. Einfach nutzbar sind HPLC-Säulen, die mit Katalysatoren [34] oder festen Reaktanten [35] gepackt sind, und von der entsprechenden Eduktlösung durchströmt werden. Durch die ortsfeste Katalysatorpackung ist eine einfache Trennung von Reaktionsmedium und Katalysator möglich. Eine Sonderform von katalytischen Reaktoren stellen wandbeschichtete Reaktoren dar [36],[37]. Hierbei ist die Reaktorwand von Rohr- aber auch Chipreaktoren mit katalytisch aktiven Spezies funktionalisiert.

Gas/flüssig Reaktionen sind beispielsweise über eine direkte Vermischung von Gas und Flüssigkeit und die Etablierung einer zweiphasigen Strömung oder über semipermeable Kapillaren [38],[39] realisierbar. Speziellere Anwendungen, die als kontinuierliche Reaktionsprozesse durchgeführt werden können, umfassen sowohl die Photokatalyse, die von den geringen charakteristischen Längen von Mikroreaktoren und der damit verbundenen, gleichmäßig hohen Photonendichte im Reaktionsmedium profitiert [40],[41], als auch die kontinuierliche elektrochemische Reaktionen, bei der geringe Abstände zwischen den Elektroden eine hohe Stromeffizienz ermöglicht [42].

### **Wärmeübertragung und Beheizung**

Der zumeist für eine Reaktion notwendige Wärme- bzw. Energieeintrag sowie das Abführen von Reaktionswärme kann im einfachsten Falle direkt bzw. per Wärmeleitung durch die Reaktorwand aus bzw. in einem umgebenden Heiz- bzw. Kühlmedium erfolgen. Alternative Methoden für die Beheizung umfassen aber auch das dielektrische Heizen des Reaktors per Mikrowellenstrahlung [43],[44], das

induktive Heizen der Reaktorwand bzw. von Partikelschüttungen innerhalb des Reaktors [45],[46] sowie das Heizen über den elektrischen Widerstand der metallischen Reaktorwand [47],[48]. In allen Fällen können hohe Reaktionstemperaturen sehr schnell erreicht werden, was zusammen mit der Möglichkeit, Mikroreaktoren einfach und sicher unter hohem Druck betreiben zu können, neue Prozessfenster eröffnet, um Reaktionen stark zu beschleunigen.

### **Quenchen**

Zur präzisen Kontrolle des Prozesses ist das Stoppen bzw. Quenchen der Reaktion erforderlich. Auch hier können die Vorteile von Mikroreaktoren genutzt werden. So kann das Quenchen über das schnelle Abkühlen von thermischen geführten Reaktionen erfolgen, was aufgrund der guten Wärmetransfereigenschaften von Mikroreaktoren schnell gelingt. Für Reaktionen, die auch bei mäßigen Temperaturen ablaufen, ist oftmals die Zugabe eines Reaktanten (Quencher) zum Stoppen der Reaktion notwendig. Dies kann einfach über eine dem Reaktor nachgeschaltete Mischeinheit erfolgen [6].

### **Inline-Analytik**

Zur Echtzeitkontrolle von kontinuierlichen Reaktionsprozessen eignet sich inline-Analytik. Dazu wird die Produktlösung nach dem Verlassen des Reaktors durch eine Durchflusszelle geleitet und kontinuierlich und in Echtzeit auf ihre Zusammensetzung hin überprüft. Zu den am häufigsten eingesetzten Methoden gehören etwa Infrarot- [49],[50], UV/Vis- [51], Raman- [52] oder NMR-Spektroskopie [53].

Ebenfalls Anwendung finden chromatographischen Verfahren, wie etwa die Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) [54] oder Gaschromatographie (GC) [55]. Hierzu müssen Proben mittels Schaltventilen aus dem Produktstrom entnommen und einem externen Chromatographen zugeführt werden. Weitere Möglichkeiten umfassen etwa die Thermographie [56].

Eine Echtzeitanalyse gekoppelt mit computergestützten und automatisierten Auswertungsmethoden und rückkoppelnder Prozessregelung ermöglicht es, kontinuierliche Reaktorsysteme zu entwerfen, die sich selbst hinsichtlich Parametern wie etwa Ausbeute oder Produktselektivität optimieren können [57]. Da der Einsatz solcher Systeme mit nur minimaler menschlicher Interaktion auskommt, bieten sie signifikante Kosten- und Zeitersparnisse [58].

### **Aufreinigung**

Neben der eigentlichen Reaktion in kontinuierlichen Prozessen im Mikromaßstab wurden in den letzten Jahren auch Möglichkeiten untersucht, um die Produkte bzw. Produktströme kontinuierlich aufzuarbeiten bzw. zu reinigen.

So wurden zum Beispiel Verfahren und Module zur integrierten flüssig/flüssig Phasentrennung entwickelt, die eine kontinuierliche Extraktion, entweder des Produkts oder aber von Verunreinigungen, wie etwa Nebenprodukten oder nicht vollständig abreagierten Edukten, ermöglichen [59],[60].

Ebenfalls wurden Module und Prozesse zur Verdampfung des Lösungsmittels beschrieben [61],[62]. Dies kann entweder zur Konzentrierung des Produkts für eine anschließende Kristallisation oder aber zum Wechsel des Lösungsmittels als Vorbereitung eines nachfolgenden Reaktionsschrittes notwendig sein. Auch die Aufreinigung von Produktströmen aus Mikroreaktoren durch Kopplung mit chromatographischen Prozessen, etwa der sog. Simulated Moving Bed Chromatography, war bereits Gegenstand von Untersuchungen [63].

Die kontinuierliche Kristallisation ist, obwohl die Bildung von Feststoffen in Mikrostrukturen zu Verblockungen führen kann, bereits unter kontrollierten Bedingungen untersucht und erfolgreich durchgeführt worden [26],[64].

### 2.1.2.2 Mehrstufige kontinuierliche Synthese

Das vorangegangene Unterkapitel hat den Aufbau und die vielfältigen Realisierungsmöglichkeiten von kontinuierlichen Mikroreaktorsystemen für die Umsetzung einzelner Reaktionen in kontinuierlichen Prozessen sowie deren prozesstechnische Vorteile aufgezeigt. Die Herstellung von pharmazeutischen Wirkstoffen umfasst allerdings üblicherweise mehrere solcher Synthesestufen.

Dies ist schematisch in Abbildung 2-3 für einen Batch- und einen kontinuierlichen Prozess dargestellt. Während bei mehrstufigen Synthesen im Batchreaktor jeweils eine Isolierung und Reindarstellung des jeweiligen Zwischenprodukts erfolgen muss, besteht bei kontinuierlichen Prozessen die Möglichkeit, mehrere kontinuierliche Reaktor- und Stofftrennmodule, wie Extraktionsstufen oder Adsorber, in Reihe zu schalten, und somit eine Abfolge mehrere Einzelreaktionen sequenziell hintereinander ablaufen zu lassen.

Eine Isolierung und Reindarstellung der Zwischenprodukte ist dabei nicht notwendig bzw. wird sogar bewusst unterlassen, um den Prozess zu verschlanken, wenn die Reaktion ausreichend selektiv ist [65]. Eventuell auftretende unerwünschte Nebenprodukte oder nicht abreagiertes Edukt kann bei Bedarf über zwischengeschaltete Extraktionsschritte ausgeschleust werden. Diese mehrstufigen Reaktorsysteme werden auch als *Chemical Assembly Systems* bezeichnet und ermöglichen es erst, die Vorteile kontinuierlicher Prozesse durch eine Straffung und Optimierung der ablaufenden Einzelprozesse und deren Integration vollständig auszuschöpfen [66].

Allerdings erhöht sich mit der Zahl der sequenziell verschalteten Reaktionen ebenfalls die Komplexität des Reaktorsystems, da die einzelnen Reaktionsschritte aufeinander abgestimmt sein müssen. Dies gilt sowohl für die mechanischen Eigenschaften des Reaktorsystems, wie etwa die Reaktordimensionen und Druck- und Temperaturverhältnisse, als auch für die chemischen Eigenschaften der Stoffsysteme, wie etwa die Kompatibilität der Lösungsmittel mit, und Einfluss von Edukten, Hilfsstoffen auf die nachfolgenden Reaktionen.

Aufgrund der Komplexität mehrstufiger Verfahren und der gegenseitigen Abhängigkeit der einzelnen Reaktionen voneinander, ist es besonders wichtig, die Synthesesequenz genau zu charakterisieren und auch alternative Synthesewege zu identifizieren und mögliche Prozessvereinfachungen umzusetzen [67]. Bei der Etablierung solcher Verfahren ist somit immer eine genaue Abwägung zwischen Vorteilen und Nachteilen notwendig.

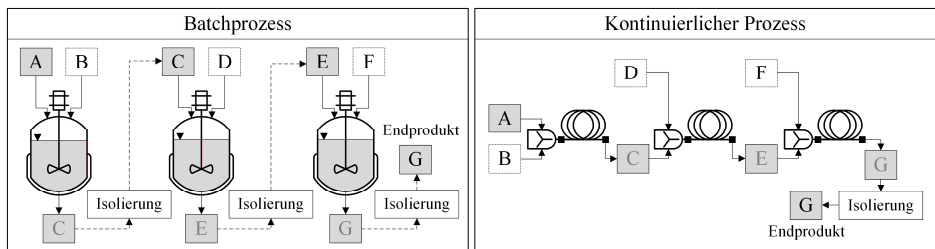


Abbildung 2-3: Prinzip der mehrstufigen Synthese dargestellt anhand der Umsetzung vom Edukt A über mehrere Reaktionsstufen bis zum Endprodukt G, jeweils im einem kontinuierlichen und einem Batchprozess, eigene Darstellung nach Webb und Jamison [68]