

# Pro und kontra Strömungsreaktoren in der Synthese

Ryan L. Hartman, Jonathan P. McMullen und Klavs F. Jensen\*

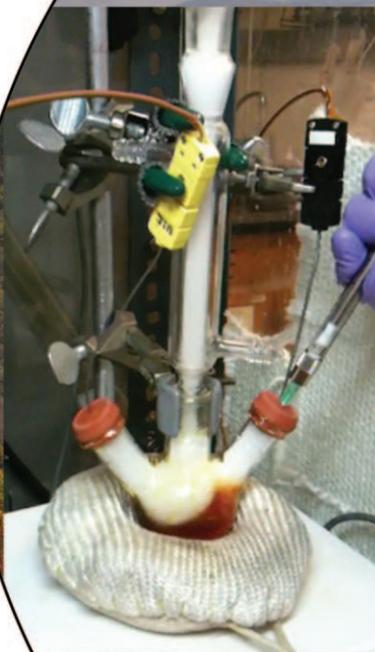
**Stichwörter:**

Kontinuierliche Verfahren · Mikrofluidik ·

Mikroreaktoren ·

Strömungsschemie ·

Syntheseschemie



*In der chemischen und pharmazeutischen Industrie gibt es Bestrebungen, Produktionsverfahren – wo immer möglich – vom Batchbetrieb auf kontinuierliche Verfahren umzustellen. Diese Entwicklung hat Auswirkungen auf die Synthesechemie jeglicher Größenskala, vom Labormaßstab bis hin zu großtechnischen Anlagen. Dieser Aufsatz diskutiert die Vor- und Nachteile von Batch-Reaktoren und Mikroströmungsreaktoren für die Durchführung chemischer Synthesen im Labor.*

## 1. Einleitung

Die Synthesechemie hat durch die Anwendung klassischer diskontinuierlicher Techniken beträchtliche Fortschritte erfahren. Allerdings gab das einsetzende Interesse an der Verwendung von kontinuierlichen Strömungsmethoden zur Feinchemikalienproduktion Anlass dazu, das grundsätzliche Vorgehen bei Synthesen auf Labor-, mittlerer und großtechnischer Skala zu überdenken.<sup>[1]</sup> Diese Entwicklung vom Batch- hin zum Strömungsbetrieb von Reaktoren findet nicht ohne Kontroverse statt,<sup>[2]</sup> wie es bei jeder Art von disruptiver Technologie zu erwarten ist. Niemand sollte Zeit und Kapital nur um einer populären Technik willen investieren. Stattdessen sollte eine sachkundige Entscheidung über die Wahl des besten Reaktortyps auf der Basis der zugrundeliegenden Transportprozesse und Reaktionskinetiken getroffen werden, die die spezifische Reaktion und Reaktorkombination charakterisieren. Eine solche Entscheidung sollte stets von Chemikern und Ingenieuren gemeinsam getroffen werden.

Die Anwendung kleiner Strömungsreaktoren (Mikroreaktoren) im Labor kann in manchen Fällen beträchtliche Vorteile gegenüber Batch-Reaktoren bieten, doch hängt dies von der Art der Chemie, der Reaktorbauweise und dem Projektziel ab. Kinetische Daten können schneller erhalten werden, indem man Reaktionen in automatisierten Strömungsreaktorsystemen durchführt, was wiederum Entwicklungszeiten verringert.<sup>[3]</sup> Auf der anderen Seite können Batch-Reaktoren, z.B. 96er Mikrotiterplatten, ausgezeichnete Werkzeuge für das schnelle Entdecken von Reaktionen sein. Zeit ist kostbar, und gesparte Zeit ist eine wertvolle Belohnung, ob nun in der akademischen Forschung oder der Prozessentwicklung. Ein Vorteil von Mikroreaktoren, der vor allem in der Prozessentwicklung zum Tragen kommt, ist die Möglichkeit einer präzisen Steuerung der Reaktionsbedingungen.<sup>[1p,4]</sup> Strömungsreaktionskonzepte werden vor allem dann wichtig, wenn die Zeitskala der Reaktion in der Größenordnung der Wärme- und Stofftransportskalen liegt. Weniger Abfälle, sicherere Synthesen gefährlicher Verbindungen und die Isolierung luft- und feuchtigkeitsempfindlicher Verbindungen sind zusätzliche Vorteile von Strömungsreaktoren. Diese und andere Vorteile der Verwendung von Mikroreaktoren in der Synthese sind ausführlich diskutiert worden.<sup>[1]</sup>

Die chemische Synthese von Feinchemikalien und Pharmazeutika ist oftmals komplex und umfasst mehrere Reaktions- und Trennschritte mit jeweils wechselnden technischen Herangehensweisen.<sup>[1a,5]</sup> Verfahrensentwicklungen wurden jeher im Batchbetrieb vorgenommen, und tatsächlich hat sich

## Aus dem Inhalt

1. Einleitung	7643
2. Die Realität von Mischvorgängen	7644
3. Wärmeübergang	7649
4. Gewinnung kinetischer Daten	7654
5. Entscheidungsfindung	7656
6. Herausforderungen und Chancen	7657

dieser Ansatz als recht erfolgreich erwiesen. Allerdings können Strömungsmethoden ökonomische Vorteile bezüglich Zeit, Sicherheit und Platzbedarf bringen.<sup>[1o,q,4,6]</sup> Nichtsdestotrotz ist die Skalierung vom Labor- auf ein Produktionsverfahren nicht trivial.<sup>[7]</sup> Mischvorgänge in Strömungssystemen sind im Vergleich zu Rührkesseln relativ gut charakterisiert,<sup>[8]</sup> was die Skalierung von Strömungsreaktoren verlässlicher und schneller macht. Bezuglich Mischvorgängen und Wärmetransport unterscheiden sich Batch- und Strömungsreaktoren grundsätzlich, und es gibt eine enge Beziehung zwischen der Wahl der Syntheseroute und dem Reaktortyp. Zum Beispiel bieten Syntheserouten, die speziell für Strömungssysteme entworfen wurden, die Möglichkeit für Flash-Reaktionen<sup>[1r,9]</sup> und verschachtelte Reaktionsschritte. Auf der anderen Seite werden sehr langsame Reaktionen, die durch Wärme- oder Kältezufuhr nicht nennenswert beschleunigt werden können, meist besser in Batch-Reaktoren durchgeführt.

Die Wahl des Reaktortyps wird von einer Vielzahl von Faktoren beeinflusst – die Reaktionskategorie allein sollte die Wahl aber nicht bestimmen. Neuere Übersichtsartikel fassen einen breiten Ausschnitt der für die Feinchemikalienproduktion relevanten Reaktionen zusammen.<sup>[1o,10]</sup> Die meisten Reaktionen, die für die Erdöl- und Basischemikalienindustrie wichtig sind, sind heterogen katalysierte Prozesse, und diese Industrien nutzen seit Jahrzehnten die Vorteile einer hete-

[\*] Dr. R. L. Hartman,<sup>[#]</sup> J. P. McMullen,<sup>[§]</sup> Prof. K. F. Jensen  
Department of Chemical Engineering  
Massachusetts Institute of Technology  
77 Massachusetts Ave, 66-350, Cambridge, MA 02139 (USA)  
Fax: (+1) 617-258-8992  
E-Mail: kfjensen@mit.edu

[§] Derzeitige Adresse: Chemical Process Development and Commercialization, Merck & Co., Inc., 126 E. Lincoln Ave, Rahway, NJ 07065 (USA)

[#] Derzeitige Adresse: Chemical and Biological Engineering, The University of Alabama, Box 870203, Tuscaloosa, AL 35487 (USA)

[†] Diese Autoren haben gleichwertig zu dieser Arbeit beigetragen.

 Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/anie.201004637> erhältlich.

rogen-katalytischen Reaktionsführung in Strömungssystemen. Die Synthese von Feinchemikalien in Strömungsreaktoren bietet neue und spannende Herausforderungen und Möglichkeiten sowohl für homogene als auch heterogene Reaktionen.

Chemische Synthesen in Strömungsreaktoren sind in Übersichtsartikeln bereits ausführlich behandelt worden,<sup>[1]</sup> und ein weiterer solcher Aufsatz ist daher nicht unser Ziel. Stattdessen wollen wir Chemikern und Ingenieuren Informationen an die Hand geben, die für die Entscheidung, ob eine Reaktion in einem Batch- und Strömungsreaktor durchgeführt werden soll, nützlich sein können. Um dies zu tun, diskutieren wir Prinzipien der Verfahrensentwicklung sowie Wärme- und Stofftransportkonzepte für konventionelle Batchsysteme und mikrochemische Systeme im Labor. Wir betrachten hauptsächlich homogene Reaktionen, die Prinzipien sind aber auch auf heterogene Reaktionen übertragbar. Wir stellen ausgewählte Beispiele vor, um die zugrundeliegenden Konzepte zu verdeutlichen, diskutieren die gegenwärtigen Einschränkungen und bieten schließlich einen Ausblick auf künftige Entwicklungen in der Verfahrenstechnik.

## 2. Die Realität von Mischvorgängen

Der Mischvorgang von Reagentien verdient eine erst-rangige Betrachtung, da der Grad der Vermischung oftmals das Ergebnis von Reaktionen beeinflusst. Umsatz und Selektivität hängen entscheidend von der Qualität des Mischvorgangs ab, insbesondere wenn die Reaktion schneller ist als die Durchmischung. Aber selbst bei langsamen Reaktionen können Inhomogenitäten und entsprechende räumliche und zeitliche Schwankungen der Reaktionsbedingungen die Ausbeute verringern. Die Mischmechanismen von Batch-Reaktoren und mikrofluidischen Systemen unterscheiden sich grundlegend. Die Unterschiede im Mechanismus müssen bei der Wahl des Reaktortyps für eine bestimmte chemische Umwandlung berücksichtigt werden.

### 2.1. Mischen auf molekularer Skala: Mikromischen

In mikrofluidischen Systemen treten aufgrund der kleinen Längenskalen ausschließlich laminare Strömungen auf. Typischerweise dominieren Viskositätskräfte über Trägheits-

kräfte (d.h. Reynolds-Zahlen ( $Re$ ) < 1), und da keine Turbulenzen auftreten, findet die Vermischung ausschließlich durch Diffusion statt. Dieser Mischvorgang auf molekularer Skala wird als Mikromischen bezeichnet und ist oftmals von passiver Natur (d.h., es wird keine mechanische Energie zugeführt, außer durch den Pumpvorgang).<sup>[11]</sup> Abbildung 1 illustriert einige Beispiele für passives Mikromischen.

In homogenen Systemen mit seitlichem Kontakt der mischbaren Flüssigkeitsströme (Abbildung 1a)<sup>[11d]</sup> findet die Durchmischung durch Diffusion von Molekülen zwischen den Strömen statt.<sup>[12]</sup> Für ein binäres System kann leicht gezeigt werden, dass die charakteristische Zeit für die molekulare Diffusion eines Moleküls  $A$  durch eine Lösung von  $B$  und über eine Strecke  $x$  invers proportional zur molekularen Diffusivität  $D_{AB}$  ist [Gl. (1)].

$$t = \frac{x^2}{D_{AB}} \quad (1)$$

Damit eine einheitliche Konzentration über den Kanal erhalten werden kann, muss die Zeit, die ein Molekül für seinen Fluss vom Eingang zum Ausgang des Mikrokanals benötigt (d.h. seine Verweilzeit) größer sein als  $t$ . Die Strecke  $x$  hängt von der Zahl benachbarter Ströme (Lamellen) ab.<sup>[13]</sup> Bei zwei Einlässen wird eine einheitliche Konzentration dann erreicht, wenn ein Molekül über die halbe Breite des Mikrokanals diffundiert ist. Werden beispielsweise zwei Ströme in einem Einzelkanal von 500  $\mu\text{m}$  Durchmesser in Kontakt miteinander gebracht, beträgt die Zeit für das Erreichen einer einheitlichen Konzentration ungefähr 30 s bei einer typischen Diffusivität von  $10^{-9} \text{ m}^2 \text{s}^{-1}$ . Diese Zeitskala ist relativ lang in Anbetracht dessen, dass schnelle Reaktionen innerhalb von Sekunden oder auch Minuten vollständig ablaufen. Aus diesem Grund wurden beträchtliche Anstrengungen unternommen, um Mikromischer mit reduzierten Abmessungen zu entwerfen; ein Beispiel ist die mehrlamellige Anordnung in Abbildung 1b.<sup>[13,17]</sup> Eine Verringerung der Kanalweite auf 40  $\mu\text{m}$  führt zu einer deutlich schnelleren Mischzeit von 0.2 s. Zur Handhabung großer Prozessströme (z.B. 4.0  $\text{L h}^{-1}$ ) können auch mehrere lamellierte Mischer kombiniert werden.<sup>[18]</sup>

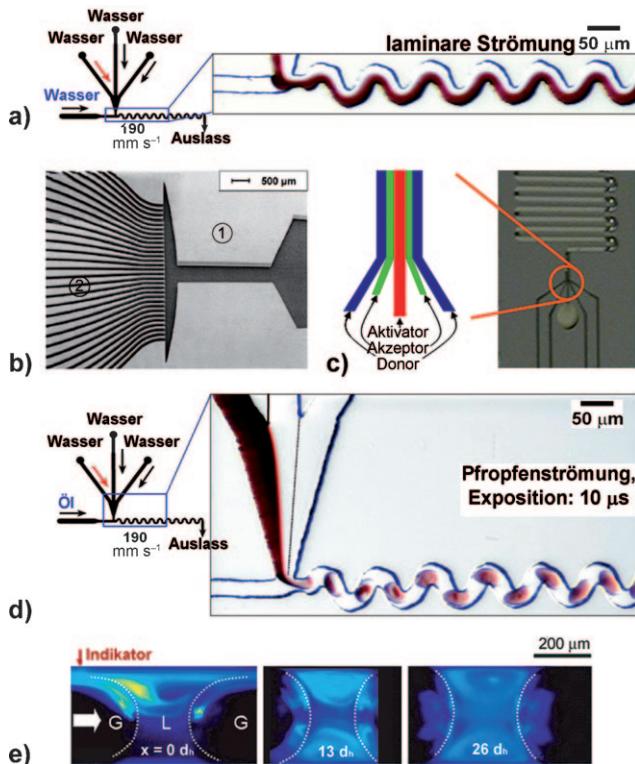
Ein weiterer Vorteil von Mikroreaktoren ist die mögliche Ausrichtung von Flüssigkeiten in laminaren Strömungen, wie es ursprünglich für diverse chemische Beispiele demonstriert wurde.<sup>[19]</sup> In der in Abbildung 1c gezeigten Fallstudie für die in Schema 1 gezeigte Glycosylierungsreaktion wurden mehr-



Ryan L. Hartman ist Assistant Professor für chemische und biologische Verfahrenstechnik an der University of Alabama. Er studierte Chemical Engineering an der Michigan Tech University (BS 2001), promovierte an der University of Michigan (2005) und absolvierte anschließend ein Postdoktorat am Massachusetts Institute of Technology. Seine Forschungsinteressen gelten Grenzflächenreaktionen, Trennmethoden und mikrochemischen Systemen.



Jonathan P. McMullen studierte Chemical Engineering (BS 2004), Integrated Business and Engineering (BS 2005) und Chemical Engineering Practice (MS 2006) an der Lehigh University. Nach seiner Promotion 2010 am Massachusetts Institute of Technology wechselte er in die Firma Merck & Co., wo er in der pharmazeutischen Verfahrensentwicklung tätig ist.

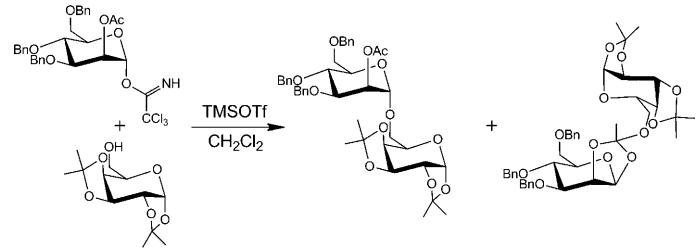


**Abbildung 1.** a,b) Beispiel für passive Mischvorgänge in mikrofluidischen Apparaturen. a) Seitlicher Kontakt zwischen einem reinen und einem farbstoffhaltigen Wasserstrom.<sup>[14]</sup> b) SEM-Aufnahme eines geschlitzten Interdigitalmikromischers zur Erzeugung lamellierter Ströme.<sup>[13]</sup> ① Mischungszone mit Fokussierungs- und Defokussierungsabschnitten; ② Verteilungszone mit interdigitaler Strömung. c) Geschichtete Zuführung von Reagentien zur Regulierung ihrer Kontaktphasen.<sup>[15]</sup> d,e) Beispiele für Mischvorgänge mit Mehrphasenströmungen. d) Die Kombination von wässrigen mit organischen Strömen in einem hydrophoben Mikrokanal führt zur Bildung von Flüssigkeitspfpfen, in denen der in der wässrigen Phase vorhandene Farbstoff rasch durchmischt wird.<sup>[14]</sup> e) Analoges Mischungsverhalten wie in (d) mit segmentierten Gas-flüssig-Strömungen aufgrund der Zirkulation innerhalb dispergierter Tröpfchen. (Wiedergabe mit Genehmigung aus Lit. [16]. Copyright 1999 American Chemical Society.)

rere Reagensströme „gestapelt“, um die Reihenfolge des Kontakts zwischen den Reagentien zu regulieren und Nebenreaktionen minimieren zu können.<sup>[15]</sup> Die Anordnung gewährleistet, dass der Donor den Aktivator nur in Gegenwart der Akzeptors erreicht, wodurch die Bildung eines un-



Klavs F. Jensen ist Warren K. Lewis-Professor und Direktor des Institute of Chemical Engineering am MIT. Seine Forschungsinteressen gelten der Entwicklung von Mikrosystemen für chemische und biologische Synthesen und Verfahren sowie der Katalyse, chemischen Kinetik und Transportphänomenen. Er ist Mitglied der National Academy of Engineering und der American Academy of Arts and Sciences.



**Schema 1.** Mannosylierung von Diisopropylidengalactose mit Mannosyltrichloracetimidat unter Aktivierung mit TMSOTf in Dichlormethan. Die Reaktion liefert das gewünschte Produkt und einen Orthoester als Nebenprodukt.<sup>[15]</sup> TMSOTf = Trimethylsilyltrifluormethansulfonat.

erwünschten Orthoesterprodukts unterdrückt wird. Ein solcher geordneter Kontakt von Flüssigkeiten ist mit einem konventionellen Reaktionskolben schwer realisierbar, was zu einer ungenauen Kontrolle von Mischvorgängen und damit der Reaktionsbedingungen führen kann.

Bei Mehrphasenströmungen (gasförmig-flüssig, flüssig-flüssig, fest-flüssig sowie Kombinationen davon) in mikrofluidischen Systemen sind die Transportlängen zwischen den Phasen verkürzt und die Phasengrenzflächen deutlich vergrößert.<sup>[20]</sup> Zum Vergleich sind in Tabelle 1 die Oberflächen

**Tabelle 1:** Vergleich der Oberfläche pro Reaktorvolumen für typische Mikroreaktoren und Rundkolben.

Reaktortyp	Spezifische Oberfläche [m <sup>2</sup> m <sup>-3</sup> ]
Mikroreaktor <sup>[a]</sup>	10 <sup>4</sup>
Mikroreaktor (gas-flüssig) <sup>[b]</sup>	5000
250 mL Rundkolben	80
Rundkolben mit Gasraum <sup>[c]</sup>	20

[a] Reaktorvolumen 140 µL, Kanalabmessungen 400×400 µm. [b] Unter der Annahme gleicher Volumina an Gas und Flüssigkeit bei einer mittleren Länge des Gaspropfens von zweimal dem Kanaldurchmesser.

[c] Unter der Annahme eines zur Hälfte mit Flüssigkeit befüllten Kolbens.

pro Reaktorvolumen (140 µL) und die Grenzflächen zwischen Gas und Flüssigkeit für einen typischen Mikroreaktor und einen 250 mL fassenden Rundkolben angegeben. Es ist offensichtlich, dass der Mikroreaktor eine um zwei Größenordnungen größere Oberfläche aufweist und demzufolge stoffübergangsbeschränkte Reaktionen mit einer um zwei Größenordnungen verbesserten Effizienz ablaufen. Die Durchmischung kann durch die Verwendung von Festbettreaktoren, bei denen die Grenzflächen weiter vergrößert sind, zusätzlich verbessert werden.<sup>[21]</sup>

Der Stofftransport zwischen Phasen ist bei großtechnischen Reaktoren ein Problem – ganz gleich ob Strömungs- oder Batch-Reaktoren. Das Vergrößern von Phasengrenzflächen wirkt sich unmittelbar auf den Stoffübergangskoeffizienten ( $k_L a$ ) aus. Dementsprechend kann der Stoffübergangskoeffizient in Mikroreaktoren von 0.05 bis 15 s<sup>-1</sup> reichen, im Vergleich zu 0.001 bis 0.02 s<sup>-1</sup> in Standardlaborreaktoren.<sup>[21c, 22]</sup>

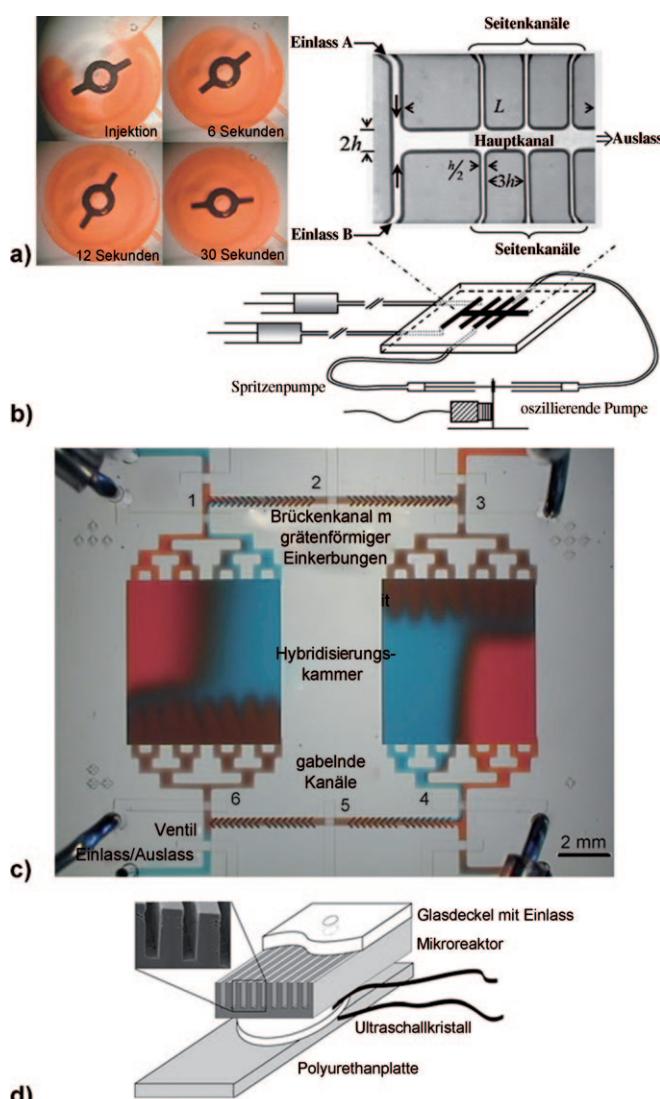
Das Erzeugen einer segmentierten Strömung – in Form von Pfpfen einer Flüssigkeit in einer zweiten Flüssigkeit –

führt ebenfalls zu einer verbesserten Durchmischung im Vergleich zum homogenen Fall (Abbildung 1 d).<sup>[14]</sup> Im gezeigten Beispiel ist die Oberfläche des Mikrokanals hydrophob, sodass die Ölphase die Wand benetzt, während die wässrige Phase isolierte Segmente bildet, innerhalb derer die Durchmischung schneller ist als bei homogener Strömung (Abbildung 1 a). Die Strömungsbedingungen an den Kanalwänden erzeugen eine Zirkulation innerhalb der dispergierten Tröpfchen, die sich folglich wie mikroskalige Rührreaktoren verhalten (Abbildung 1 e).<sup>[14,16,22-23]</sup> Die Mikromischung mittels Mehrphasenströmungen wurde in einer Reihe präparativer Anwendungen genutzt,<sup>[11e,f,24]</sup> z. B. in jüngerer Zeit zur Erzeugung von Verbindungsbibliotheken<sup>[25]</sup> und im Katalysator-Screening.<sup>[26]</sup>

## 2.2. Aktives Mischen und Mischen in Großreaktoren: Makromischer

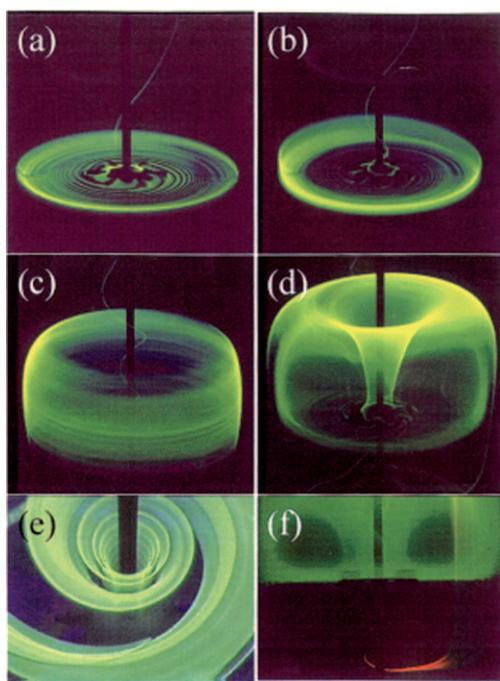
Ein aktives Mischen in mikrofluidischen Systemen wird durch die Anwendung externer Kräfte erreicht (Abbildung 2). Magnetische Mikrokreisel wurden entwickelt, um den Mischvorgang in kontinuierlich gerührten Mikroreaktoren anzutreiben (Abbildung 2a),<sup>[27]</sup> allerdings haben die kleinen Abmessungen kleine Reynolds-Zahlen zur Folge, gleichbedeutend mit einer weniger effektiven Durchmischung in größeren Reaktionsgefäß. Die diskontinuierliche Injektion einer Lösung über Nebenkanäle mittels oszillierender Pumpen kann den Mischvorgang beträchtlich verbessern (Abbildung 2b).<sup>[28]</sup> Peristaltische Pumpen (Abbildung 2c) aus Poly(dimethylsiloxan) (PDMS)<sup>[29]</sup> ermöglichen eine schnelle Durchmischung, indem die Strömungen über grätenförmige Mischer zykliert werden;<sup>[30]</sup> allerdings ist die chemische Verträglichkeit der Elastomere oftmals eine Herausforderung.<sup>[31]</sup> Für mikrofluidische Apparaturen wurden auch Ultraschallmischer mit integrierter Piezokeramik entwickelt (Abbildung 2d).<sup>[32]</sup> Eine weitere Möglichkeit zur Beschleunigung von Mischvorgängen ist die Anwendung fluktuierender elektrischer und magnetischer Felder sowie thermischer Gradienten.<sup>[11d,17a,33]</sup> Ein periodisches Verändern der Strömungsgeschwindigkeit kann die Strömung unterbrechen und ebenfalls eine verstärkte Durchmischung bewirken.<sup>[34]</sup> Mehrere Übersichtsartikel geben detailliert Auskunft über die Techniken und Prinzipien passiver und aktiver Mikromischer.<sup>[11]</sup>

Im konventionellen Laborkolben wird eine Makromischung durch mechanisches Rühren realisiert (Abbildung 3), wobei der Mischvorgang stark abhängig ist von der Leistungsaufnahme des Reaktors und der Zirkulationszeit des Schwimmers. Es entstehen chaotische Muster mit der Form laminarer, turbulenter oder transitioneller Strömungen. Bei einer zylindrischen Röhre wird für  $Re < 2100$  eine laminare Strömung und für  $Re > 4000$  eine vollständig turbulente Strömung angenommen. Allerdings hängt die Klassifizierung eines Mischvorgangs in einem konventionellen Rührkessel von der Art des verwendeten Rührers (oder Magnetrührstabs) ab. Die Reynolds-Zahl eines Rührkessels wird über den Flügelraddurchmesser  $d_{imp}$  ausgedrückt und ist in Gleichung (S1) in den Hintergrundinformationen angegeben (imp



**Abbildung 2.** Beispiele für aktives Mischen in mikrofluidischen Apparaturen. a) Ein Mikrobioreaktor mit integriertem magnetischem Mikrorührer. Die Bilder zeigen eine Abfolge von Photographien beim Mischen eines Farbstoffs.<sup>[27]</sup> b) Diskontinuierliche Verwirbelungen, die mittels einer oszillierenden Pumpe über Nebenkanäle erzeugt werden, können den Mischvorgang in einem mikrofluidischen Kanal bedeutend verbessern. (Wiedergabe mit Genehmigung der Royal Society of Chemistry).<sup>[28]</sup> c) Eine chaotische Durchmischung wird erzeugt, indem ein Flüssigkeitsstrom mittels elastischer pneumatischer peristaltischer Pumpen durch ein grätenförmiges Gitter geleitet wird.<sup>[30]</sup> d) Prinzipieller Aufbau eines Ultraschallmischers mit piezokeramischen Kristallen in einer mikrofluidischen Apparatur.<sup>[32a]</sup>

steht für impeller=Flügelrad). Die Strömung in einem Rührkessel ist laminar für  $Re < 100$ , turbulent für  $Re > 10^4$  und transitionell zwischen  $Re = 100$  und  $10^4$ .<sup>[35]</sup> Die meisten Laborreaktoren sind laminar oder transitionell, während Großreaktoren im Allgemeinen turbulent sind. Im transitionellen Regime ist der Fluss direkt am Flügelrad (oder am Magnetrührstab) turbulent und weiter entfernt davon laminar.<sup>[35,36]</sup> In Rührkesseln hängt die Durchmischung von der Reynolds-Zahl und der Geometrie des Flügelrads ab, etwa vom Abstand und der Zahl der Blätter. Tatsächlich wurden in



**Abbildung 3.** Abfolge von Photographien, die die Verteilung eines Fluoreszenzfarbstoffs in einem Rührkessel nach a) 3, b) 5, c) 10 und d) 30 s zeigen. e) Nach 3 min wird ein helicale Band beobachtet. f) Der Farbstoff segregiert in den oberen Teil des Rührkessels.<sup>[38c]</sup>

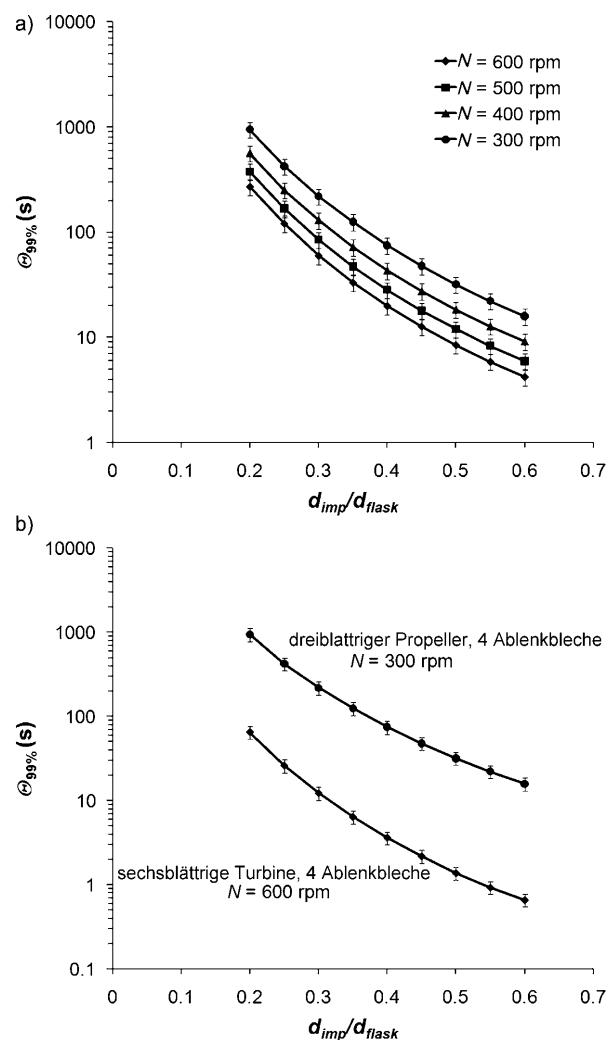
den letzten Jahren beträchtliche Anstrengungen unternommen, um Mischvorgänge in Rührkesseln besser verstehen und optimieren zu können, denn die Skalierung von Labor- auf Großreaktoren ist heikel.<sup>[7,37]</sup> Laborrührer, wie z. B. magnetische Rührstäbe, sind weniger effizient als ein dreiblättriges Flügelrad mit vier festen Ablenkblechen. Infolgedessen wurden komplexe Rührgeometrien wie mehrblättrige Agitatoren mit festen Ablenkblechen eingeführt, um eine minimale Segregation bei chaotischer Durchmischung zu erreichen.<sup>[38]</sup>

Als ein Beispiel für einen Makromischvorgang zeigt Abbildung 3 den Verlauf einer laminaren Vermischung in einem 20 L fassenden Rührreaktor.<sup>[38c]</sup> Ein Fluoreszenzfarbstoff (Rhodamin 6G) wurde unmittelbar an der Rührstabachse in den mit Glycerin gefüllten Reaktor injiziert. Unter UV-Licht wurde eine Abfolge von Photographien nach 3, 5, 10 und 30 s aufgenommen (Abbildung 3a-d). Nach 30 s wurde ein Muster in Form einer gerafften Spirale beobachtet (Abbildung 3d). Abbildung 3e zeigt die Bildung eines helicalen Bandes nach 3 min Mischzeit. Interessanterweise verteilt sich der Farbstoff nur in den oberen Teil des Reaktors (Abbildung 3f). Die Bereiche mit und ohne Farbstoff sind voneinander in der Weise segregiert, dass ein Austausch von Molekülen durch Diffusion stattfindet.<sup>[39]</sup> Diese klassische Segregation ist ein generelles Problem bei Mischprozessen in Batch-Reaktoren. Bleibt der Farbstoff ungestört, gelangt er letztendlich durch Diffusion in andere Bereiche des Reaktors. In einem kleineren Reaktor (z. B. einem 250 mL fassenden Kolben) ist die Diffusionszeit gemäß Gleichung (1) verkürzt, die Segregation bleibt aber weiterhin bestehen. Darüber

hinaus kann die Zeitskala einer solchen Diffusion in der Größenordnung der Reaktionszeit liegen.

Als ein Maß für die Zeitskala des Makromischvorgangs betrachten wir die Vermischung einer wasserartigen Flüssigkeit (bei 20 °C) in einem 250 mL fassenden zylindrischen Kolben (Durchmesser,  $d_{flask} = 55$  mm) mit einem 2.5 cm langen Magnetrührstab bei 500 rpm. In diesem Fall verhält sich der Mischvorgang transitionell zwischen laminar bis turbulent (siehe Hintergrundinformationen), und die Mischzeit wird von der Flüssigkeitszirkulation bestimmt, nicht von der Diffusion. Die auf der Flüssigkeitszirkulation beruhende Mischzeit  $\Theta_{95\%}$  (die Zeit, die für eine 95-proz. Durchmischung benötigt wird), wird im transitionellen Regime zu  $(8.3 \pm 1.4)$  s bestimmt.<sup>[35,36b]</sup> Die Zeit für 99 % Durchmischung ( $\Theta_{99\%}$ ) beträgt  $(19.1 \pm 3.3)$  s.

In einem Batch-Reaktor kann die Mischzeit abhängig von der Rührgeschwindigkeit um eine Größenordnung variieren (Abbildung 4a). Abhängig vom Rührertyp, der Rührgeschwindigkeit und dem Verhältnis  $d_{imp}/d_{flask}$  (Abbildung 4b)



**Abbildung 4.** Zeit für 99 % Durchmischung ( $\Theta_{99\%}$ ) als Funktion des Verhältnisses zwischen Flügelrad- und Kolbendurchmesser ( $d_{imp}/d_{flask}$ ) bei unterschiedlichen Rührgeschwindigkeiten  $N$  und Rührertypen. (Details der Berechnungsmethode<sup>[35]</sup> sind in den Hintergrundinformationen angegeben.)

kann die Mischzeit insgesamt um bis zu vier Größenordnungen variieren – ein dreiblättriges Flügelrad bei 300 rpm ist weniger effizient als eine sechsblättrige Turbine bei 600 rpm. Demzufolge ist es nötig, die charakteristischen Mischzeiten für bestimmte Rührertypen zu bestimmen. Korrelation in der Art von Gleichung (S4) können zur Berechnung von Mischzeiten angewendet werden, allerdings ist deren experimentelle Bestimmung der bessere Ansatz.

Auch bei großkaligen Strömungsreaktoren tritt Makromischung auf. Kontinuierliche Rührkessel (CSTRs; continuously stirred tank reactors) sind Batch-Apparaturen mit Einlassvorrichtungen, sodass für sie die gleichen Charakteristika wie oben beschrieben gelten. Bei Strömungsreaktoren ist es wichtig, eine schnelle Quervermischung zwischen Strömen bei möglichst geringer Dispersion zu erzielen. Erreicht wird dies mithilfe von statischen Mischern innerhalb des Strömungskanals, die einen Flüssigkeitsstrom teilen, ablenken und wiedervereinigen, um auf diese Weise allmählich dünner werdende Flüssigkeitslagen mit verbessertem Stoffübergang zwischen den Lagen zu erzeugen. Eine verbesserte Durchmischung kann auch mithilfe von Festbettarchitekturen (bestehend aus festen Stäben, Ringe, Kugeln usw.) realisiert werden, die den Flüssigkeitsstrom zertrennen und Wirbel erzeugen; allerdings werden in diesem Fall Strömungen mit hoher Reynolds-Zahl benötigt.<sup>[40]</sup>

### 2.3. Welche Rolle spielt die Reaktionsgeschwindigkeit in Relation zum Stofftransport?

Aus der obigen Diskussion geht hervor, dass es eine Zeitskala für Mischprozesse gibt, die vom Mischmechanismus abhängt. Die Zeitskala chemischer Reaktionen wird von der Reaktionskinetik bestimmt. Diese intrinsische Zeitskala berücksichtigt keine Transportlimitierungen (z.B. durch unvollständige Vermischung) und ist durch das Geschwindigkeitsmodell und die kinetischen Parameter gegeben. Das unerkannt bleibende Auftreten von Transportlimitierungen kann experimentell gemessene Reaktionskinetiken verfälschen. Ein Maß für den relativen Einfluss von Reaktions- und Transporteffekten ist die Damköhler-Zahl  $Da$ , die das Verhältnis zwischen der Reaktionsgeschwindigkeit und der Stofftransportgeschwindigkeit angibt (z.B. [Reaktionsgeschwindigkeit]/[Stofftransportgeschwindigkeit]).<sup>[41]</sup> Die Stofftransportgeschwindigkeit in einem Mikroreaktor ist gleich der Diffusionsgeschwindigkeit [siehe Gl. (1)], und die Damköhler-Zahl für eine Reaktion  $n$ -ter Ordnung kann als Gleichung (2) geschrieben werden ( $k_r$  ist die spezifische Reaktionsgeschwindigkeit,  $C_0$  ist die Anfangskonzentration).

$$Da_F = \frac{k_r C_0^{n-1}}{\left[ \frac{2 D_{AB}}{x^2} \right]} \quad (2)$$

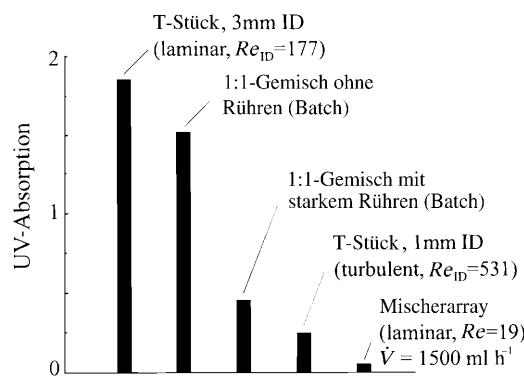
In Batch-Reaktoren kann die Stofftransportgeschwindigkeit gegeben sein durch: 1) die Diffusionsgeschwindigkeit beim Vorliegen von Segregation und 2) die Zeit für makroskopische Vermischung durch Zirkulation der Flüssigkeit. Bei idealer Vermischung (d.h. ohne Segregation) kann Gleichung (2) über die Zirkulationszeit  $\Theta_{99\%}$  ausgedrückt werden [Gl. (3)]:

$$Da_B = \frac{k_r C_0^{n-1}}{\left[ 1/\Theta_{99\%} \right]} \quad (3)$$

Im Allgemeinen sind chemische Umwandlungen geschwindigkeitsbestimmt für  $Da < 1$  und gemischt transport-/geschwindigkeitsbestimmt für  $Da \approx 1$ . Im Fall  $Da > 1$  sind die experimentell gemessenen Reaktionsgeschwindigkeiten eine Funktion des Stofftransports.

Ob die Größe von  $Da$  eine Rolle spielt, hängt davon ab, welches hauptsächliche Ziel man mit einer Reaktion verfolgt. Zum Beispiel lassen sich bei mehrstufigen Synthesen Ausbeuten oder Selektivitäten des gewünschten Produkts am besten maximieren, indem Transportlimitierungen ausgeschaltet werden (d.h.  $Da < 1$ ) – dies allerdings kann im tatsächlichen Produktionsprozess schwierig zu bewerkstelligen sein. Bei Anwendungen im Reaktions-Screening sind hingegen Werte von  $Da \approx 1$  tolerierbar. Dies gilt insbesondere dann, wenn das hauptsächliche Ziel die Identifizierung von Reaktivitäten ist, ohne dabei Reaktionsbedingungen oder kinetische Parameter optimieren zu wollen. Für mechanistische Untersuchungen und die Herleitung präziser Geschwindigkeitsmodelle sollte eine präparative Umwandlung geschwindigkeitsbestimmt sein (d.h.  $Da < 1$ ). Andernfalls können die experimentell ermittelten kinetischen Modelle und Parameter nicht akkurat für die Skalierung von Produktionsschritten verwendet werden. Synthetische Transformationen, die unter stofftransportbestimmten Bedingungen durchgeführt werden (d.h.  $Da > 1$ ), verschleieren die mögliche Entdeckung von Reaktionen, Mechanismen und effektiven Katalysator-Ligand-Kombinationen.

Die Bourne- und Villermaux-Dushman-Methoden, die auf konkurrierenden Reaktions- und Diffusionsgeschwindigkeiten beruhen,<sup>[42]</sup> sind experimentelle Ansätze zur Charakterisierung von Mischvorgängen. Letztere Methode, die vor allem bei Studien von Mikromischvorgängen Anwendung fand,<sup>[42a,c,43]</sup> ist so ausgelegt, dass kleine Diffusionslängen (aufgrund einer erfolgreichen Mikromischung) eine konkurrierende Reaktion hemmen (die Bildung von Triiodid), die durch UV/Vis-Spektroskopie verfolgt werden kann. Triiodid kann detektiert werden, wenn die Zeitskala des Mischvorgangs in der Größenordnung oder größer wie die Geschwindigkeit der Essigsäurebildung ist (d.h. schlechte Durchmischung). Der experimentelle Ansatz ist daher geeignet, das Mischungsverhalten verschiedenster Reaktortypen, einschließlich Batch- und Strömungsreaktoren aufzuklären. Wie Abbildung 5 zeigt, liefern unterschiedliche Strömungs- und Batch-Reaktoren völlig verschiedene Ergebnisse.<sup>[42a]</sup> Im Fall der tropfenweise Zugabe von HCl zu einer Lösung von  $I^-/IO_3^-/NaAc$  in einem Glaskolben ist klar erkennbar, dass die Lösung gerührt werden muss. Im Fall der Strömungssysteme bewirkt ein Mikromischer mit Kanalweiten von 40  $\mu\text{m}$  eine bessere Durchmischung als makroskopische T-Mischer oder Batch-Reaktoren. Bezüglich einer detaillierteren Analyse des Mischungsverhaltens von Mikromischern verweisen wir auf eine jüngste Studie von Falk und Commenga.<sup>[44]</sup>



**Abbildung 5.** Vergleich des Mischverhaltens mit einem Mischerarray (Kanalweite 40  $\mu\text{m}$ , Tiefe 300  $\mu\text{m}$ ) sowie mit Batch- und Strömungsmakrosystemen bei einem festen Volumenfluss von  $1500 \text{ mL h}^{-1}$  pro Einlass. (Wiedergabe mit Genehmigung aus Lit. [42a] Copyright 1999 American Chemical Society.)

Für akkurate kinetische Studien muss bei Batch-Reaktoren geprüft werden, dass ein Erhöhen der Rührgeschwindigkeit keinen Einfluss auf die Reaktion hat. Die Studie muss bei Rührgeschwindigkeiten durchgeführt werden, die hoch genug sind, dass kein Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeit mehr zu beobachten ist. Damit ist sichergestellt, dass man sich im Bereich  $Da < 1$  befindet. Befindet man sich im Bereich  $Da \geq 1$ , so beschreiben die gemessenen Kinetiken eine gemischte stoffübergangs-/geschwindigkeitsbestimmte Reaktion oder eine stoffübergangsbestimmte Reaktion. Dieses Bedingungen gelten sowohl für homogene als auch heterogene Systeme (z.B. Aufschlämmungen, wässrig/organische Zweiphasengemische, das Durchleiten eines Gases durch eine Flüssigkeit).

Limitierungen durch Mischvorgänge können bei praktisch jeder chemischen Reaktion auftreten, sobald höhere Temperaturen und Drücke oder effizientere Katalysatoren angewendet werden. Die Zersetzung von Reagentien, Produkten und Katalysatoren könnte letztendlich darüber bestimmen, wie schnell wir eine Reaktion zur Gewinnung nützlicher kinetischer Informationen durchführen können. Bestimmte Klassen chemischer Umwandlungen sind selbst bei Umgebungs- und Gefriertemperaturen mischungslimitiert.<sup>[45]</sup> Solche Reaktionen laufen im Allgemeinen binnen Sekunden oder Minuten vollständig ab. Tabelle 2 zeigt ausgewählte Beispiele von schnellen homogenen Reaktionen, die in Mikroströmungsreaktoren ausgeführt wurden. In einem Beispiel verläuft die Friedel-Crafts-Aminoalkylierung aromatischer Verbindungen mit *N*-Acyliminiumionen besonders schnell und unter Bildung konkurrierender Nebenprodukte.<sup>[9c]</sup> Wenn die Durchmischung signifikant langsamer ist als die Reaktion (d.h.  $Da > 1$ ), entsteht ein Konzentrationsgradient der Verbindung innerhalb des Reaktors. Unter diesen Bedingungen tritt eine größere lokale Konzentration des monoalkylierten Produkts auf, und die Reaktion mit dem im Überschuss vorliegenden *N*-Acyliminiumion zum dialkylierten Produkt wird effektiv beschleunigt. Die Aminoalkylierung (bei  $-78^\circ\text{C}$ ) wurde in drei verschiedenen Konfigurationen untersucht: durch Injektion der Lösung in einen T-Mischer vom Durchmesser 500  $\mu\text{m}$ , durch Injektion in einen

IMM-Mischer (Institut für Mikrotechnik Mainz GmbH) mit einer Kanalweite von 25  $\mu\text{m}$  sowie durch tropfenweise Zugabe von *N*-Acyliminiumionen zu einem 50-mL-Rundkolben.<sup>[9c]</sup> Die Durchführung der Reaktion im T-Mischer und im Rundkolben erbrachte praktisch identische Ausbeuten der monoalkylierten (ca. 36 %) und dialkylierten Produkte (ca. 31 %). Dagegen führte eine Verringerung der Kanalabmessungen – und damit der Diffusionslängen – zu einer höheren Ausbeute und Selektivität des monoalkylierten Produkts (92 %). Dieses Beispiel verdeutlicht, dass es bei bestimmten Reaktionen wichtig sein kann, eine einheitlichen Konzentration in einem gegebenen Reaktor einzustellen, bevor eine konkurrierende Nebenreaktion ablaufen kann.

In Tabelle 2 ist eine Aminocarbonylierung als ein Beispiel für eine Reaktion aufgeführt, bei der über den Kontakt zwischen der Gas- und Flüssigkeitsphase in einem Mikroströmungsreaktor (vgl. auch Abbildung 1d und e) eine präzise Kontrolle der Selektivität möglich ist. Heterogene Reaktionen wie Halogenierungen,<sup>[46]</sup> Hydrierungen,<sup>[21a,c,47]</sup> Hydrolysen,<sup>[48]</sup> Nitrierungen<sup>[49]</sup> und Palladium-katalysierte C-C-Kupplungen<sup>[50]</sup> wurden in Mikroströmungsreaktoren durchgeführt, mit Vorteilen gegenüber der Reaktionsführung im Batchbetrieb. Tatsächlich kann es bei jeder heterogenen Reaktion zu Stofftransportlimitierungen kommen, die sich durch die Verwendung von Mikroströmungsreaktoren vermeiden lassen. Nicht zuletzt deswegen sind Mikroströmungsreaktoren nützliche Werkzeuge für industriell relevante Syntheserouten geworden.<sup>[10,4,6b,51]</sup> Allerdings ist der Mischvorgang nicht die einzige Herausforderung bei der Reaktorentwicklung – Wärmeeintrag und Wärmeabführung beeinflussen ebenfalls die Genauigkeit kinetischer Informationen.

### 3. Wärmeübergang

Unsere Diskussion des Mischvorgangs verdeutlicht die enge Verflechtung von Synthesechemie und Verfahrenstechnik. Die Entwicklung des effizientesten Reaktionsweges zur gewünschten Verbindung ist schon für sich genommen ein oft mühsames und aufwendiges Unterfangen – dabei darf aber die Wahl des geeigneten Reaktortyps für den jeweiligen Prozess nicht übersehen werden. Eine ausschließliche Fokussierung auf die Syntheseroute birgt das Risiko fehlerhafter Reaktionsoptimierungen und kinetischer Untersuchungen, was wiederum längere und kostenintensivere Entwicklungszeiten bei der späteren Skalierung verursachen kann. Ein wirksamer Wärmeübergang ist eine Reaktoreigenschaft, die bei der Wahl zwischen Batch- oder Strömungsreaktor besondere Beachtung verdient. Zunächst werden wir betrachten, welche Rolle die charakteristische Längenskala für die Auswahl der geeigneten Reaktorkonfiguration spielt, anschließend diskutieren wir die Bedeutung des Reaktormaterials.

Ein wichtiges Kriterium für die Auswahl des geeigneten Reaktors ist das relative Verhältnis zweier Zeitskalen: der Reaktionszeit und der Zeit für die Abführung und den Eintrag von Wärme. Bei exothermen Reaktionen ist die Geschwindigkeit des Wärmeübergangs von mehreren Faktoren abhängig:

**Tabelle 2:** Beispiele chemischer Reaktionen, bei denen eine verstärkte Durchmischung im Mikroströmungsreaktor unmittelbar das Reaktionsergebnis beeinflusst.

Reaktionstyp	Beispiel <sup>[a]</sup>	Vorteil des Mikroströmungsreaktors	Besonderheit	Lit.
C-N-Bindungsbildung (z. B. direkte Aminierung, Michael-Addition)		Schnellere Reaktion durch Anwendung höherer Temperaturen und Drücke	82 % Ausbeute in 8 min; Batch-Reaktionen benötigen Tage bei unaktivierten Substraten	[52]
		Schnellere Reaktion durch erhöhte Durchmischung; Möglichkeit zum Screening von Reaktionsbedingungen	98.7 % Ausbeute in 1.6 min; Batch-Reaktionen benötigen 16–24 h	[53]
Elektrophile Substitution von Arenen (z. B. Halogenierungen, Friedel-Crafts-Alkylierungen, Nitrierungen)		Selektive Fluorierung mit DAST (das flüchtig ist, heftig mit Wasser reagiert und oberhalb 90°C dismutiert)	94 % Ausbeute, ohne die genannten Gefahren/Herausforderungen	[54]
		Schnelle Durchmischung unterdrückt die konkurrierende Bildung des dialkylierten Produkts	92 % Ausbeute des monoalkylierten Produkts; Batch-Reaktion ergab 36 %	[9c]
Naturstoffsynthese (z. B. Glycosylierungen)		Laminare Strömungsführung ermöglicht die Steuerung und Optimierung der Selektivität durch präzise Ausrichtung und Kontaktierung der Reagentien	Bevorzugte Bildung entweder des Orthoesters (-70°C, < 1 min) oder des gewünschten Produkts (-60 bis -40°C, 3.5 min); in Batch-Reaktoren schwer kontrollierbar	[15]
		Optimierung der Selektivität durch Temperatur- und Druckerhöhung; verbesserter Stofftransport durch segmentierte Gas-flüssig-Strömung	Bevorzugte Bildung des Amids (hohe Temperaturen) oder des $\alpha$ -Ketoamids (niedrigere Temperaturen)	[24e]
Oxidationen (z. B. Moffatt-Swern)		Schnelle Mikromischung verhindert Nebenproduktbildung durch Pumper-Umlagerung	88 % Ausbeute der Carbonylverbindung bei 20°C in 10 ms; Batch-Reaktion ergab 19 % bei -20°C	[9d]

[a] NMP = *N*-Methylpyrrolidon; DAST = Diethylaminoschweifeltrifluorid; DMSO = Dimethylsulfoxid; TFAA = Trifluoressigsäure.

- der Geschwindigkeit, mit der die Reaktion Wärme erzeugt,  $-r\Delta H_{rxn}$ ;
- der Geschwindigkeit, mit der Wärme aus dem Reaktionsgemisch konduktiv oder konvektiv an die Reaktorwand abgeführt wird;

- der Geschwindigkeit, mit der Wärme von der Reaktorwand an die Umgebung abgeführt wird.

Entsprechende Faktoren gelten umgekehrt auch für endotherme Reaktionen. Um möglichst isotherme Bedingungen

zu erhalten und exotherme Spitzen zu vermeiden, die zu unkontrollierten Reaktionen oder explosiven Gemischen führen können, muss sichergestellt werden, dass Wärmeerzeugung und Wärmeabführung gleich schnell sind. Selbst geringe Temperaturanstiege, etwa um 5°C, haben nachteilige Auswirkungen auf kinetische Messungen und Optimierungsstudien, da die beobachtete Reaktionsgeschwindigkeit in diesem Beispiel um ungefähr 20% höher sein kann als im isothermen Fall. Bei Synthesen, in denen Reagenszersetzungen und Nebenreaktionen auftreten, oder bei katalytischen Reaktionen mit mehreren Elementarschritten vergrößert sich dieser Fehler, da der Temperaturanstieg jeden Reaktionsschritt betrifft.

Bei einer Reaktion im Reaktionskolben bewirkt heftiges Rühren einen konvektiven Wärmetransport. Der konvektive Wärmetransportkoeffizient ( $h$ ) hängt mit den Fließgeschwindigkeiten zusammen und ist schwierig zu messen, kann aber mithilfe von Korrelationen abgeschätzt werden.<sup>[55]</sup> Mit Kenntnis dieses Parameters, der Reaktionswärme ( $\Delta H_{rxn}$ ), des adiabatischen Temperaturanstiegs ( $\Delta T_{ad}$ ) und der Reaktorabmessungen (Durchmesser,  $d_B$ ) können wir einen nützlichen Vergleich der Wärmeerzeugung und -abführung anstellen [Gl. (4)]:

$$\beta_B = \frac{\text{erzeugte Wärme}}{\text{abgeführte Wärme}} = \frac{-r\Delta H_{rxn} d_B}{6\Delta T_{ad} h} \quad (4)$$

Bei Strömungssystemen bildet die Wärmeleitung von der Kanalmitte zu den Reaktorwänden die Triebkraft für den Wärmeübergang. Damit kann das Verhältnis zwischen Wärmeerzeugung und Wärmeabführung durch Gleichung (5) abgeschätzt werden:

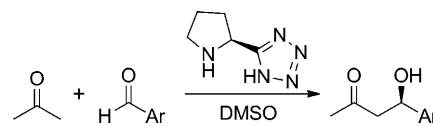
$$\beta_B = \frac{-r\Delta H_{rxn} d_F^2}{4\Delta T_{ad} \kappa} \quad (5)$$

$d_F$  ist der Durchmesser des Strömungskanals,  $\kappa$  die Wärmeleitfähigkeit des Reaktionsgemischs. Bei jeder Art von Reaktor ist die Wärmeabfuhr immer dann bedenklich, wenn der  $\beta$ -Wert kleiner 1 ist.

Eine genauere Betrachtung der  $\beta$ -Werte lässt erkennen, welche Vorteile die Verwendung von Mikroreaktoren für exotherme Reaktionen hat. Der thermische Widerstand für den Wärmeübergang im Reaktionsgemisch ist  $1/h$  bei Batch-Reaktoren und  $d_F/\kappa$  bei Mikroströmungsreaktoren. Für typische organische Reaktionen weisen ein 10-mm-Rundkolben, der mit einem bei 650 rpm drehenden Rührstab ausgerüstet ist, und ein Mikroreaktor mit  $400 \times 400 \mu\text{m}$  großen Kanälen ähnliche interne thermische Widerstände auf. Mit zunehmender Größe des Mikroreaktorkanals steigt der interne thermische Widerstand linear an. Beim Reaktionskolben dagegen ist diese Beziehung zwischen dem internen Widerstand und der Reaktorgröße schwer zu quantifizieren, weil der konvektive Wärmeübergang von der Kolbengröße, der Größe des Rührstabs, der Rührgeschwindigkeit und dem Flüssigkeitsniveau abhängt. Diese Unsicherheit in der Quantifizierung dieser Einflüsse illustriert, welche Schwierigkeiten bei der Skalierung von Batch-Reaktionen entstehen können.

Die Geschwindigkeit der Wärmeentwicklung,  $-r\Delta H_{rxn}$ , steht im Zähler des  $\beta$ -Wertes und ist abhängig von der spezifischen Reaktion und den spezifischen Reaktionsbedingungen. Üblicherweise kontrollieren wir diese Wärmeentwicklung, indem wir chemische Reaktionen bei niedrigen Temperaturen, niedrigen Reagenskonzentrationen oder im Semibatchbetrieb (langsame Zugabe eines der Reagentien zum Reaktionsgemisch) durchführen. Statt sich aber damit zufriedenzugeben, dass wir die Geschwindigkeit der Wärmeentwicklung kontrollieren können, indem wir eine Reaktion ineffizient ausführen, könnte es sinnvoller sein, nach neuartigen Techniken zu suchen, die eine Reaktionsführung unter aggressiveren Bedingungen ermöglichen.

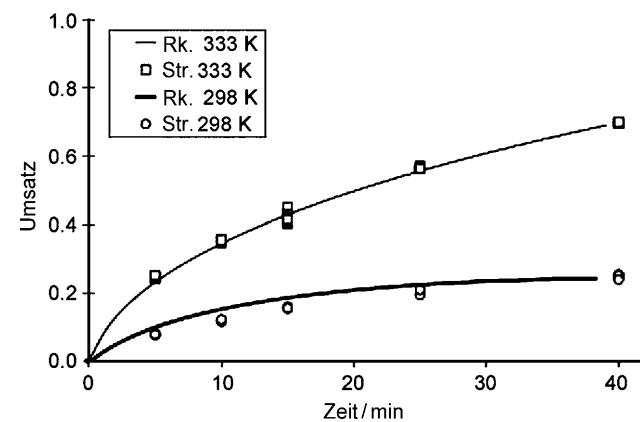
Allerdings ist es nicht bei allen Reaktionen notwendig, Wärmeübergangsgeschwindigkeiten durch Anwendung von Strömungsmethoden zu erhöhen. Betrachten wir mithilfe unserer  $\beta$ -Werte beispielsweise die in Schema 2 gezeigte organokatalytische Aldolreaktion nach Seeberger et al.,<sup>[56]</sup> die



**Schema 2.** Aldolreaktion, durchgeführt in einem Mikroströmungsreaktor und im Reaktionskolben.<sup>[2]</sup>

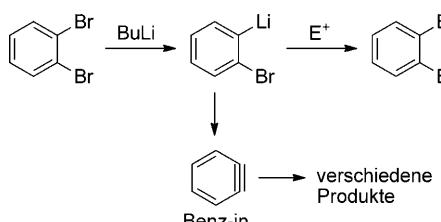
in einem kürzlich publizierten Essay diskutiert wurde.<sup>[2]</sup> Diese Reaktion weist eine geringe Reaktionswärme  $\Delta H_{rxn}$  auf und wurde bei 0.1M ausgeführt. Für typische Laborausstattungen beträgt der  $\beta_B$ -Wert dieser Reaktion ungefähr  $1 \times 10^{-2}$  – im Vergleich zu einem  $\beta_r$ -Wert von  $4 \times 10^{-4}$  für die Reaktionsführung in einem Mikroreaktor. Da beide  $\beta$ -Werte viel kleiner sind als 1, würden wir nicht erwarten, dass der Wärmeübergang eine dominierende Rolle bei dieser Reaktion spielt. Dieses wurde durch Valera et al. experimentell verifiziert (Abbildung 6).

Anders stellt sich die Situation bei schnellen Reaktionen dar. Lithiierungen z. B. sind schnelle, hoch exotherme Reak-



**Abbildung 6.** Langsame, mild exotherme Reaktionen, wie die in Schema 2 gezeigte Aldolreaktion, nehmen in Mikroströmungs- (Str.) und Batch-Reaktoren (Rk.) einen ähnlichen Verlauf.<sup>[2]</sup>

tionen, die häufig in pharmazeutischen Synthesen eingesetzt werden. Eine Kontrolle der Geschwindigkeiten der Wärmeerzeugung und -abführung ist bei diesen Reaktionen besonders wichtig, weil ein Temperaturanstieg Abbaureaktionen und die Bildung von Nebenprodukten begünstigt. Die selektive Lithiierung von 1,2-Dibrombenzol mit anschließender elektrophiler Addition (Schema 3) nach Yoshida et al. dient

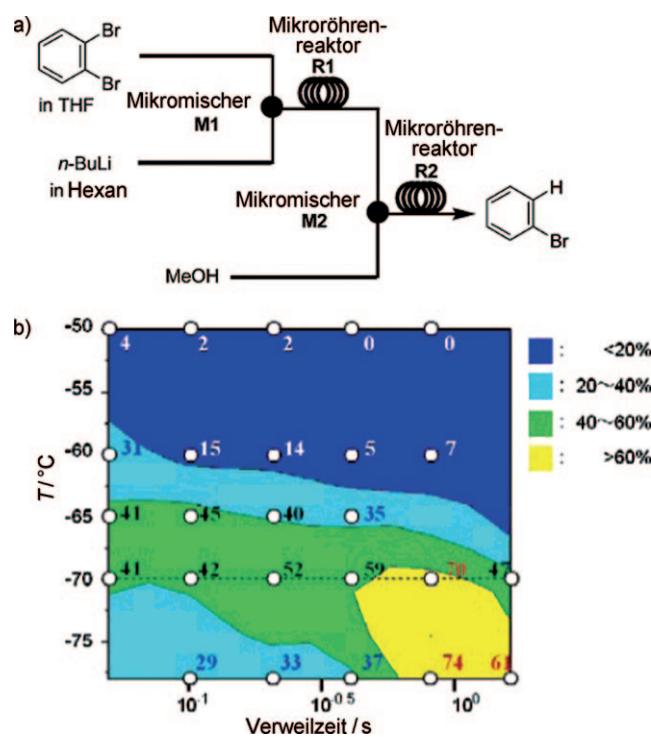


**Schema 3.** Selektive Lithiierung in einem Mikroströmungsreaktorsystem aus Edelstahl.<sup>[9b]</sup>

als ein gutes Beispiel für unsere Diskussion.<sup>[9b]</sup> Überträgt man die Reaktionsbedingungen auf einen 10-mL-Kolben, ergibt sich ein  $\beta_B$ -Wert von 6.3, was darauf hindeutet, dass die Wärmeabführung aus dem Reaktionskolben problematisch ist und es Vorteile bringt, die Reaktion in einem Mikroreaktor durchzuführen ( $\beta_F=0.2$ ). Während die Reaktion normalerweise bei  $-100^{\circ}\text{C}$  durchgeführt wird, wurde in dieser Studie die Anwendung höherer Temperaturen erforscht, wobei ein Mikroströmungssystem aus Edelstahl zum Einsatz kam (Abbildung 7a). Nach Kartierung des Reaktionsraums (Abbildung 7b) wurde eine maximale Ausbeute an Brombenzol von 75% bei Verweilzeiten unter einer Sekunde identifiziert.

Die Autoren führten 25 Screeningläufe durch, um die optimale Verweilzeit und Temperatur zu ermitteln. Selbst wenn es möglich wäre, die Reaktion bei diesen kurzen Reaktionszeiten in einem Rundkolben durchzuführen, wäre der erforderliche Aufwand für die Ermittlung der optimalen Reaktionsparameter außerordentlich hoch. Zunächst muss der Kolben mit Lösungsmittel und Substrat gefüllt und auf tiefe Temperaturen abgekühlt werden. Nach Erreichen des thermischen Gleichgewichts wird *n*BuLi tropfenweise zugefügt, um Temperaturspitzen zu vermeiden. Nach großzügiger Wartezeit für die Lithiierung wird das Elektrophil ebenfalls tropfenweise zugesetzt, bevor die Temperatur erhöht wird, um die elektrophile Addition auszulösen. Diese Prozedur wird für jedes Experiment wiederholt. Alternativ dazu lässt sich durch den Einsatz eines Mikroreaktors die Experimentierzeit beträchtlich verkürzen, da nach einmaligem Befüllen der Reagenzien in die Pumpe viele sequenzielle Experimente mit wechselnden Verweilzeiten und Reaktionstemperaturen durchgeführt werden können. Darüber hinaus entfallen die Wartephänen zwischen einzelnen Zugabeschritten, denn der schnelle Wärmeübergang in Mikroströmungsreaktoren gewährleistet, dass die Reagenzien stets auf der richtigen Temperatur sind.

Die oben beschriebenen Vorteile von Mikroreaktoren für den Prozess des Wärmeübergangs gelten auch bei anderen schnellen, exothermen Reaktionen, einschließlich Grignard-



**Abbildung 7.** a) Mikroströmungsreaktor für die in Schema 3 gezeigte Reaktion. b) Ausbeuten an Brombenzol bei unterschiedlichen Reaktionstemperaturen und Verweilzeiten. (Wiedergabe mit Genehmigung aus Lit. [9b]. Copyright 2007 American Chemical Society.)

Reaktionen,<sup>[57]</sup> Alkylierungen<sup>[58]</sup> und radikalischen Reaktionen.<sup>[9e]</sup> Besonders markant sind diese Vorteile bei Mehrphasenreaktionen, wo der erhöhte Wärmeübergang durch Strömungsreaktoren die Bildung lokaler Wärmespitzen (Hot-Spots) verhindert. Demzufolge resultierten höhere Selektivitäten, wenn exotherme mehrphasige Reaktionen wie Nitrierungen<sup>[49]</sup> oder direkte Fluorierungen<sup>[46]</sup> in einem Mikroreaktor durchgeführt wurden. Weitere Beispiele, bei denen eine Erhöhung der Wärmeübergangsgeschwindigkeiten zu verbesserten Reaktionsverläufen führte, sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Wie unser obiges Beispiel zeigt, ist der Wärmeübergang bei langsamem, gering exothermen Reaktionen normalerweise kein Problem. Dies kann sich allerdings ändern, wenn solche Reaktionen unter unkonventionellen Bedingungen ausgeführt werden und die Reaktionsgeschwindigkeiten steigen. Zum Beispiel ermöglicht der schnelle Wärmeübergang in Mikroreaktoren eine „grüne“ Reaktionsführung in dem Sinne, dass die Reaktion ohne die Verwendung eines Lösungsmittels durchgeführt wird.<sup>[59]</sup> Reaktionen können auch durch die Anwendung von erhöhten Temperaturen und Drücken beschleunigt werden, wie es z.B. für katalytische Hydrierungen<sup>[21a,c,47]</sup> und Aza-Diels-Alder-Reaktionen<sup>[60]</sup> gezeigt wurde. Dank schnellem Wärmeübergang und Temperaturkontrolle ist es auch möglich, Reaktionen in überkritischen Lösungsmitteln in Mikroreaktoren zu untersuchen. Anwendungen finden sich in der Synthese von Nanopartikeln,<sup>[61]</sup> die mit sehr einheitlicher Form erhalten werden können, in Veresterungen<sup>[62]</sup> und in katalysatorfreien Umes-

**Tabelle 3:** Beispiele chemischer Reaktionen, bei denen ein erhöhter Wärmeübergang im Mikroströmungsreaktor unmittelbar das Reaktionsergebnis beeinflusste.

Reaktionstyp	Beispiel <sup>[a]</sup>	Vorteil des Mikroströmungsreaktors	Besonderheit	Lit.
Diazotierung aromatischer Amine (z. B. Sandmeyer-Reaktion)		Wärmeabführung verhinderte Produktzersetzung	Kinetische Studie konnte zur Skalierung genutzt werden (bis auf 2.8 g h <sup>-1</sup> )	[43] <sup>[i]</sup>
Elektrophile Substitution von Arenen (z. B. Halogenierungen, Friedel-Crafts-Aminoalkylierungen, Nitrierungen)		Wärmeabführung ermöglicht sicherere Handhabung von Hydroxylamin	Verbesserte Hydroxamsäure-Synthese mit diversen Substraten	[64]
Oxidationen		Erhöhter Wärmeübergang verringert Nebenproduktbildung	96 % Ausbeute bei 70°C; in Batch-Reaktoren sind -78°C typisch	[65]
Metallorganische Reaktionen (z. B. Lithiierungen, Grignard)		Schnelle Gleichgewichtseinstellung und zügige sequenzielle Versuchsführung dank schnellem Wärmeübergang	Kinetische und thermodynamische Untersuchung von <i>o</i> -, <i>m</i> - und <i>p</i> -Nitrophenyllithium-reagentien	[66]
		Verhinderung unkontrollierter Reaktionen und genaue Steuerung des Reaktionsverlaufs	97 % Ausbeute an Pentafluorbenzol in 5 s; Batch-Reaktion schwer kontrollierbar	[57b]
Paal-Knorr-Reaktion		Saubere Reaktionsführung durch schnellere Wärmeübergang	Produktionsrate von 136 g h <sup>-1</sup>	[67]
Reduktionen		Stabilisierung metallorganischer Zwischenstufen durch schnellen Wärmeübergang	Ähnliche Ergebnisse wie in Batch-Experimenten, aber bei 20°C höherer Temperatur	[68]

[a] DIAE = Ethyldiisopropylamin; dibal-H = Diisopropylaluminiumhydrid.

terungen.<sup>[63]</sup> Ähnlich wie bei den oben beschriebenen Prozessen verlangt die Auswahl der geeigneten Reaktorkonfiguration für solche beschleunigten Reaktionen eine Analyse der  $\beta$ -Werte sowohl der Batch- als auch der Mikroreaktoren unter diesen aggressiven Bedingungen.

### 3.1. Die Rolle des Reaktormaterials

Bei unserer obigen Diskussion der Vorteile von Strömungsreaktoren für den Wärmeübergang haben wir lediglich den inneren thermischen Widerstand betrachtet. Unter bestimmten Umständen kann jedoch auch die Wärmeleitung durch die Reaktorwand den insgesamten Wärmeübergang limitieren. Die Wärmeleitfähigkeit hängt vom Reaktormaterial ab, und typische Werte gängiger Strömungsreaktoren sind

in Tabelle 4 angegeben. Die unterschiedlichen Wärmeflüsse an der Reaktorwand gehen in die Biot-Zahl  $Bi$  ein, die das Verhältnis zwischen innerem und äußerem thermischem Widerstand beschreibt [Gl. (6)].

$$Bi = \frac{\kappa_{rxn}}{\kappa_{wall}} \left( 1 - \frac{d_i}{d_o} \right) \quad (6)$$

**Tabelle 4:** Wärmeleitfähigkeiten gängiger Materialien für Mikroströmungsreaktoren.

Reaktormaterial	Leitfähigkeit [W m K <sup>-1</sup> ]
Teflon	0.1
Edelstahl	10
Silicium	150

$k_{rxn}$  und  $k_{wall}$  sind die thermischen Leitfähigkeiten des Reaktionsgemischs bzw. der Reaktorwand,  $d_i$  und  $d_o$  sind der Innen- bzw. Außendurchmesser des Reaktorkanals. Bei schnellen exothermen Reaktionen sollte dieses Verhältnis ungefähr 1 oder weniger betragen. Wie aus der Form von Gleichung (6) abzulesen ist, können solche Werte erreicht werden, indem man ein Reaktormaterial mit hoher Wärmeleitfähigkeit wählt ( $\kappa_{rxn} \ll \kappa_{wall}$ ) oder einen Reaktor mit dünnen Kanalwänden entwirft. Allerdings haben Teflon- und Edelstahlreaktoren herstellerbedingt feste Außendurchmesser  $d_o$ , sodass im letzteren Fall das Reaktordesign nur über die Vergrößerung des Innendurchmessers  $d_i$  modifizierbar ist, was zu unerwünschten Effekten führen kann.

Um zu demonstrieren, welche Rolle das Reaktormaterial spielen kann, kehren wir nochmals zu unserem Beispiel der Lithiierungsreaktion zurück (Schema 3). Das Temperaturprofil dieser Reaktion kann als Funktion der Reaktorlänge für verschiedene Reaktormaterialien und -abmessungen aufgetragen werden (Abbildung 8). Wie aus der Auftragung

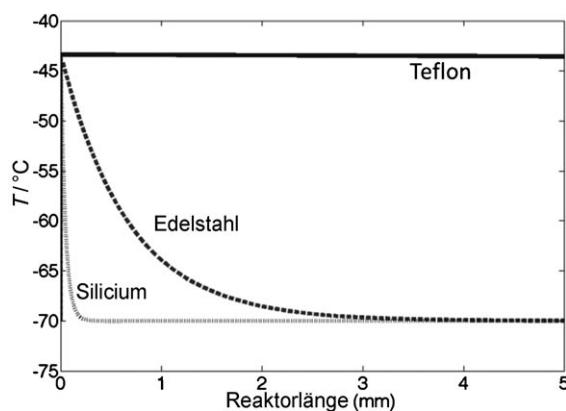


Abbildung 8. Temperaturprofil der in Schema 3 gezeigten Reaktion ( $\Delta H_{rxn} = 155 \text{ kJ mol}^{-1}$ ) in Teflon-, Edelstahl- und Silicium-Strömungsreaktoren mit Innendurchmesser 1 mm.<sup>[69]</sup>

zu erkennen ist, spielen das Reaktormaterial und die Wanddicke eine wichtige Rolle für den wirksamen Wärmeübergang. Beispielsweise scheint Teflon kein geeignetes Reaktormaterial für den Lithium-Halogen-Austausch zu sein. Edelstahl und Silicium „verspüren“ die Reaktionswärme dieser nahezu augenblicklich ablaufenden Reaktion, verteilen die Wärme dann aber sehr rasch.

Reaktoren mit höheren Wärmeleitfähigkeiten ermöglichen auch eine bessere Kontrolle über die Reaktionsbedingungen. Um eine Reaktion im Rundkolben bei höheren Temperaturen durchzuführen, muss das Lösungsmittel auf die gewünschte Temperatur erhitzt werden, bevor die Reaktionslösungen zugegeben werden. Die Zugabe der Reaktionslösungen „in einem Schuss“ führt nicht nur zu Konzentrationsgradienten, sondern beeinflusst auch die Temperatur. Folglich wird die Anfangsgeschwindigkeit der Reaktion unter unbekannten, nicht einheitlichen Bedingungen untersucht.

Die hohe Leitfähigkeit metallischer Mikroströmungsreaktoren ermöglicht eine isotherme Reaktionsführung, sodass diese Unsicherheit wegfällt. In einem Siliciumreaktor mit Aussparung (Abbildung 9)<sup>[70]</sup> kann das Reaktionsgemisch

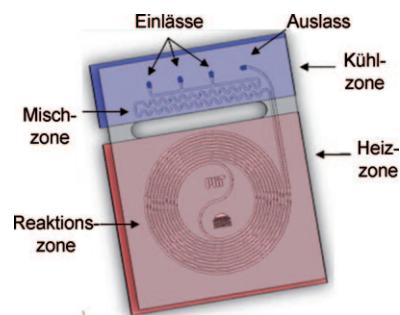


Abbildung 9. Halo-Etch-Reaktor, der in einer Aminolysereaktion zur einheitlichen Durchmischung bei kühleren Temperaturen und zur eigentlichen Umsetzung bei der gewünschten Reaktionstemperatur genutzt wurde.<sup>[70]</sup>

zwei unterschiedliche Temperaturzonen erfahren. Im gekühlten Abschnitt werden die Reaktionsströme zu einer einheitlichen Lösung gemischt und reagieren dann bei der gewünschten Temperatur in der Heizzone. Für die meisten organischen Synthesen gewährleisten die kleine Längenskala des Reaktors und die hohe Wärmeleitfähigkeit des Siliciums, dass das Erhitzen der Reaktionslösung auf die gewünschte Temperatur in weniger als einer Sekunde erfolgt. Dieser Reaktortyp, der für chemische Synthesen bei erhöhten Temperaturen und Drücken<sup>[70,71]</sup> sowie zur Herstellung von Quantenpunkten bei überkritischen Bedingungen genutzt wurde,<sup>[61,72]</sup> ermöglicht es, eine Reaktion unter wohldefinierten Bedingungen zu untersuchen, was präzisere kinetische Daten zugänglich macht und eine verlässlichere Skalierung ermöglicht.

#### 4. Gewinnung kinetischer Daten

Viele verfahrenstechnische Aufgaben wie Reaktionsoptimierung, erfolgreiche Skalierung und verbesserte Prozesskontrolle lassen sich leichter lösen, wenn Informationen zur Reaktionskinetik vorhanden sind. Solche Daten sind aber nur dann von Wert, wenn die intrinsische Kinetik erfasst wird – diejenigen Reaktionsparameter also, die die Reaktionsgeschwindigkeit ohne Stoff- und Wärmeübergangslimitierungen beschreiben. Wie oben diskutiert wurde, beeinflussen unvollständiges Mischen oder ein träger Wärmeübergang die beobachtete Reaktionsgeschwindigkeit und führen zu irre-führenden kinetischen Informationen. Im Laborexperiment mag es ein akzeptables Vorgehen sein, Transportphänomene und Reaktionskinetiken als „beobachtete“ kinetische Parameter zusammenzufassen, allerdings lassen sich aus diesen Daten keine Vorhersagen für andere Reaktorkonfigurationen ableiten. Die Gewinnung intrinsischer kinetischer Daten im Labor kann indes schwierig sein, falls keine ausreichenden Reagensmengen verfügbar sind oder keine informationsreichen Reaktionsbedingungen realisiert werden können. Bei der Entscheidung, einen Reaktionskolben oder einen Mikroströmungsreaktor für kinetische Untersuchungen einzusetzen, sollten deshalb zwei Fragen berücksichtigt werden:

- Wird der Mikroströmungsreaktor genauere Ergebnisse liefern als ein Reaktionskolben?

- Lassen sich die kinetischen Informationen effizienter im Mikroströmungsreaktor oder im Reaktionskolben gewinnen?

Aus unserer vorigen Diskussion zur Bedeutung des Mischens ist offensichtlich, dass Mikroströmungsreaktoren ideale Instrumente für die Untersuchung von schnellen Reaktionen sind (die nach ungefähr 1 s vollständigen Umsatz erreichen). Die Reaktionskinetik und die Produktverteilung für diese schnellen Reaktionen hängen vom Grad der Miskomischung im gesamten Reaktor ab.<sup>[45]</sup> Interdigitale Mikromischer wie der IMM-Mischer<sup>[73]</sup> haben charakteristische Mischzeitkonstanten von ungefähr 10 ms und bewirken somit eine einheitliche Durchmischung schon beim Einsetzen der Reaktion. Diese Mikromischer wurden bei kinetischen Untersuchungen zahlreicher Reaktionen genutzt, bei denen eine schnelle Durchmischung zwingend geboten ist (Michael-Additionen,<sup>[74]</sup> Nitrierungen,<sup>[75]</sup> Oligosaccharid-Synthesen<sup>[53]</sup>). Das schnelle Durchmischen in Mikroströmungssystemen bietet auch bei Reaktionen mit energiereichen Intermediaten Vorteile,<sup>[76]</sup> wie dies kürzlich mit der kinetischen Studie einer Tetrazolsynthese über ein intermediäres Diazoniumsalz illustriert wurde.<sup>[43]</sup> Darüber hinaus vereinfacht der schnelle Wärmetübergang in Mikroreaktoren die kinetische Untersuchung hoch exothermer Reaktionen, indem z. B. Nebenreaktionen unterdrückt werden. Dies ist insbesondere bei Grignard-Reaktionen und Oxidationen bedeutsam.<sup>[9d, 77]</sup>

Auf der anderen Seite weisen langsamere und weniger energiereiche Reaktionen Misch- und Wärmeübergangsskalen auf, die schneller sind als die Reaktionszeit. Dies hat dann zur Folge, dass eine kinetische Untersuchung in einem Mikroreaktor genauso akkurate Informationen liefert wie die Messung in einem Reaktionskolben. Ein Beispiel für diese Gleichartigkeit liefert abermals die in Schema 2 gezeigte organokatalytische Aldolreaktion. Hier wurden die Reaktionskinetiken in einem Reaktionskolben und einem Mikroreaktor bei Bedingungen von 0.5 M und 60 °C gemessen, wobei ein Umsatz von ungefähr 70 % in 40 min erhalten wurde. Würde man die Reaktion bei aggressiveren Bedingungen untersuchen, etwa bei höheren Temperaturen und höheren Reagenskonzentrationen, würde sich die Reaktionszeit allmählich den Misch- und Wärmeübergangszeiten annähern. Bei der Wahl des Reaktortyps für eine kinetische Untersuchung ist es deshalb wichtig, die Reaktionsbedingungen zu analysieren, statt einfach nur auf der Basis des Reaktionstyps zu entscheiden.

Ungeachtet der Misch- und Wärmeübergangsgeschwindigkeiten in einem Reaktor haben kinetische Untersuchungen in Mikroströmungsreaktoren mit der Möglichkeit einer Online-Analyse eine geringere experimentelle Streuung als typische Batch-Reaktoren. Zum Beispiel wird die Bestimmung der Geschwindigkeitskonstante kompliziert, wenn ein flüchtiges Reagens beteiligt ist oder die Reaktion unter Rückfluss durchgeführt wird, da eine Unsicherheit hinsichtlich der Reagensverteilung in der Flüssigphase und der Dampfphase besteht.<sup>[70]</sup> Diese Unsicherheit ist bei einem Strömungsreaktor normalerweise nicht vorhanden. Bei moderat schnellen Reaktionen können Proben nach der Entnahme aus dem Reaktionskolben weiterreagieren oder sich

z. B. zersetzen. Zur Vermeidung können spektroskopische<sup>[78]</sup> oder kalorimetrische<sup>[79]</sup> In-situ-Methoden angewendet werden, allerdings können Konzentrations- und Temperaturgradienten sowie niedrige Messgeschwindigkeiten auch bei solchen Methoden die kinetischen Ergebnisse verschleieren. Bei speziellen Mikroreaktoren mit separater Zuführung von Quenchreagentien und spektrokopischer Online-Überwachung, z. B. durch UV/Vis/NIR,<sup>[80]</sup> ATR-FTIR,<sup>[81]</sup> Raman,<sup>[82]</sup> XAS<sup>[83]</sup> und NMR,<sup>[84]</sup> sind solche Komplikationen abgemildert. Für die präzise Quantifizierung der hoch funktionellen Verbindungen in der pharmazeutischen und Feinchemikalienindustrie werden spektroskopische Messungen allein wohl nicht den Vorzug erhalten gegenüber HPLC, GC-MS oder LCMS.<sup>[85]</sup> Diese chromatographischen Techniken können leicht in Mikroströmungssysteme integriert werden, z. B. durch die Verwendung eines 6-Wege-Ventils<sup>[86]</sup> oder mit einer geeigneten Injektionsmethode.<sup>[87]</sup> Online-Analysetechniken für Mikroreaktoren und die damit verbundenen Vorteile wurden in einem Übersichtsartikel ausführlich diskutiert.<sup>[88]</sup>

Betrachten wir den Kompromiss zwischen Genauigkeit und Effizienz bei kinetischen Messungen in Mikroströmungsreaktoren und in Reaktionskolben: Komplexe Reaktionsmechanismen haben es an sich, dass unterschiedliche Geschwindigkeitsmodelle über eine Bandbreite von Bedingungen ähnlich aussehen. Bedenkt man die experimentelle Streuung, könnten z. B. eine irreversible Reaktion erster Ordnung, eine irreversible Reaktion zweiter Ordnung und eine reversible Reaktion erster Ordnung ähnliche experimentelle Resultate ergeben. Um den notwendigen Einblick in eine Reaktion zu erhalten, müssen Experimente bei einer Vielzahl von Bedingungen durchgeführt werden, um zwischen den möglichen Reaktionsmodellen unterscheiden zu können. Im Batchbetrieb besteht die Möglichkeit, z. B. durch Verwendung von Mikrotiterplatten eine große Zahl von Experimenten parallel durchzuführen. Die Planung solcher Experimente ist allerdings schwierig, und es besteht eine relativ große Gefahr ineffizienter Versuche. Ein nachweislich effektiver Ansatz zur Modellierung von Reaktionen mit minimalem experimentellem Aufwand ist das sequenzielle Vorgehen mit Rückinformation – Daten eines Experiments werden gesammelt, analysiert und verwendet, um den nächsten Satz experimenteller Bedingungen auszuwählen.<sup>[3b, 89]</sup> Dieses Vorgehen wäre im Batchbetrieb sehr mühsam, ist mit Strömungssystemen aber leicht realisierbar. Mit dem geeigneten statistischen Algorithmus können auch die verschiedenen Parameter eines Reaktionsmodells, wie der präexponentielle Faktor, die Aktivierungsenergie und der Stoffübergangskoeffizient, in relativ wenigen sequenziellen Experimenten erhalten werden. Einige wenige intelligenter gewählte Experimente in einem Strömungssystem können deshalb besseren Einblick in die Reaktionskinetik bieten als die Fülle von Daten, die durch parallele Reaktionen oder In-situ-Messung in einem Reaktionskolben gesammelt werden.

Ein mögliches Problem bei der Verwendung von Mikroreaktoren für kinetische Messungen oder für Skalierungsstudien ist die Verweilzeitverteilung. Die laminare Strömung in einem Mikroreaktor erzeugt ein parabolisches Strömungsprofil, d. h., Material in der Mitte des Reaktorkanals

fließt schneller als das Material in Wandnähe. Dies hat zur Folge, dass die Verweilzeit von Reagentien im Reaktor streut. Die Verweilzeitverteilung kann durch Indikatormethoden gemessen<sup>[90]</sup> oder mithilfe von Strömungsmodellen abgeschätzt werden.<sup>[41, 90]</sup> Diese Daten können genutzt werden, um zu bewerten, ob Materialdispersion eine wichtige Rolle in einem Strömungssystem spielt, und um die geeigneten Betriebsbedingungen größerer Reaktoren für eine erfolgreiche Reaktorskaliierung vorherzusagen.

Falls keine axiale Dispersion erkennbar ist, spricht man von einem idealen Propfenströmungsreaktor (PFR; plug-flow reactor; nicht zu verwechseln mit der Schwallströmung (slug flow)).<sup>[11e]</sup> Da die Reaktorlänge des Strömungsreaktors äquivalent zum Parameter Zeit im Fall des Reaktionskolbens ist, sind die kinetischen Ergebnisse für Reaktionskolben und Mikroströmungsreaktoren identisch, wenn die Damköhler-Zahlen und  $\beta$ -Werte kleiner 1 sind. Der Grad der axialen Dispersion wird durch die Bodenstein-Zahl  $Bo$  abgeschätzt, die die axialen Konvektivkräfte aufgrund der Strömung mit der Rückvermischung aufgrund der axialen Dispersion in Beziehung setzt [Gl. (7)]:

$$Bo = \frac{UL}{D^*} \quad (7)$$

$U$  ist die mittlere Geschwindigkeit der Reaktionsströmung,  $L$  ist die Länge des Reaktors,  $D^*$  ist der Dispersionskoeffizient. Kleine  $Bo$ -Werte zeigen eine starke Abweichung von der Propfenströmung an; allerdings bedeuten kleine  $Bo$ -Werte nicht zwingend, dass es eine große Abweichung von den Ergebnissen gibt, die man in einem Propfenströmungsreaktor erhalten würde. Um diese Abschätzung treffen zu können, müssen wir die Zeitskala der Kinetik und die Verweilzeit mit einbeziehen. Für Reaktionskinetiken erster Ordnung beim Umsatz  $X$  nimmt die Abweichung von der Propfenströmung den Wert  $\ln(1-X)^2/Bo$  an;<sup>[91]</sup> deshalb sollten die Reaktorabmessungen und Bedingungen so gewählt werden, dass die Beziehung  $\ln(1-X)^2/Bo \ll 1$  gilt, um sicherzustellen, dass die kinetischen Daten für die Reaktionsoptimierung und Skalierungsanwendungen genau sind. Vergleiche von Propfenströmungsreaktoren und Dispersionsmodellen für Kinetiken verschiedener Ordnungen wurden in früheren Arbeiten zusammengefasst.<sup>[92]</sup> Eine andere Größe, die gelegentlich für solche Analysen herangezogen wird, ist die Pécel-Zahl  $Pe$  [Gl. (8)], die den molekularen Diffusionskoeffizienten  $D_{AB}$  zur Charakterisierung der radialen Diffusion enthält.

$$Pe = \frac{UL}{D_{AB}} \quad (8)$$

Da  $D^*$  typischerweise viel größer ist als  $D_{AB}$ , sollten die verschiedenen Korrelationen und Formeln, die zur Charakterisierung der axialen Dispersion in Gebrauch sind, mit Vorsicht betrachtet werden.<sup>[41]</sup>

Eine andere Möglichkeit zur Bestimmung von Reaktionskinetiken ohne Dispersionseffekte beruht auf der Verwendung einer nicht-mischbaren Flüssigkeit zur Erzeugung von „Reaktionströpfchen“. Dieser Ansatz wurde verwendet, um die in Millisekunden ablaufende Kinetik der RNase-A-

Reaktion zu messen.<sup>[93]</sup> Die Effizienz dieser Studie wurde zusätzlich verbessert, indem Fluoreszenzmessungen an verschiedenen Stellen entlang dem Mikroreaktor vorgenommen wurden, um auf diese Weise den zeitlichen Verlauf eines einzelnen Reaktionströpfchens aufzuzeichnen. Die Anwendung einer Inertgasphase zur Erzeugung einer Schwallströmung ist ebenfalls eine Methode zur Verkleinerung von Verweilzeitverteilungen,<sup>[20a, 22]</sup> d.h. zur Verringerung von Dispersion.

Auch wenn sich Mikroströmungsreaktoren und Reaktionskolben unter bestimmten Bedingungen ähnlich verhalten, ist mit Strömungsreaktoren stets besser reproduzierbar, wie einzelne Faktoren der Reaktorkonfiguration Mischvorgänge und Wärmeübergangsgeschwindigkeiten beeinflussen. Dies ist deshalb so, weil die Geschwindigkeiten, mit denen Diffusionsvorgänge und Wärmeleitung in Strömungsreaktoren ablaufen, gut beschreibbar sind, während sich die Konvektionskräfte (Mischungseffekte) in Batch-Reaktoren schlecht charakterisieren lassen. Diese präzisen Transportgeschwindigkeiten in Verbindung mit der Kenntnis der intrinsischen Reaktionskinetiken können genutzt werden, um die optimalen Reaktionsbedingungen zu finden und den Reaktor zu skalieren. Zum Beispiel wurde für eine Sonogashira-Reaktion im 100-g-Maßstab nachgewiesen, dass die Transport- und Reaktionsgeschwindigkeiten bei der Skalierung um einen Faktor 10 konstant bleiben.<sup>[94]</sup>

## 5. Entscheidungsfindung

Mikroströmungsreaktoren sind kein Allheilmittel gegen jegliche Art von schlecht verlaufenden Reaktionen. Wie wir gezeigt haben, gibt es bestimmte Situationen, in denen die Durchführung einer Reaktion in einem Strömungsreaktor bessere Ergebnisse bringt als in einem Reaktionskolben. In anderen Situationen, wenn die Reaktion deutlich langsamer ist als der Mischvorgang oder der Wärmeübergang, ergeben Strömungsreaktor und Reaktionskolben identische Resultate. Es wäre daher eine unbesonnene Empfehlung, Reaktionskolben grundsätzlich zu verwerfen und jegliche Reaktionen ausschließlich in Mikroströmungsreaktoren zu untersuchen. Vielmehr ist die Entscheidung, eine Reaktion in einem Reaktionskolben oder einem Strömungsreaktor durchzuführen, das Ergebnis eines natürlichen Gedankengangs. Obwohl Merkmale der chemischen Reaktion wie Stoffabscheidung, Löslichkeitsgrenzen und Materialverträglichkeit teilweise berücksichtigt werden sollten, um ein erfolgreiches Strömungsverfahren zu gewährleisten, basiert diese Analyse in erster Linie auf den relevanten Reaktionszeitskalen. Ein Fließdiagramm für diesen Prozess ist in Abbildung 10 gezeigt, wobei die gestellten Fragen mit den oben diskutierten Konzepten verknüpft sind.

An erster Stelle des Entscheidungsprozesses steht das Identifizieren des Ziels eines Experiments. Wir unterteilen die meisten Experimente, die in einem Syntheselabor durchgeführt werden, in Discovery-Experimente und Verfahrenschemie. Bei einem Discovery-Experiment werden kombinatorische chemische Ansätze genutzt, um halbquantitative Daten zu gewinnen und um zu bestimmen, welche

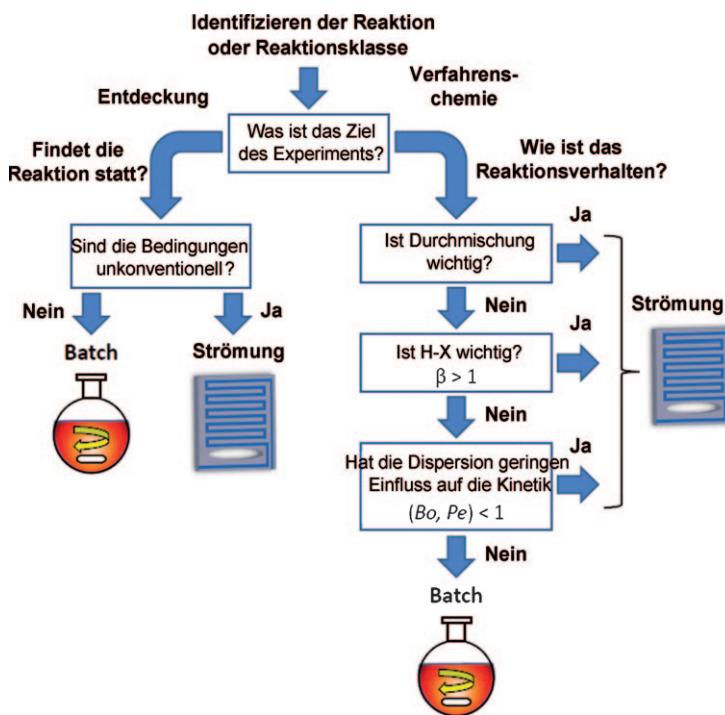


Abbildung 10. Fließschema für die Wahl des Reaktortyps. H-X steht für Wärmeübergang.

chemischen Spezies aus einer Reaktion hervorgehen. Für die meisten dieser Anwendungen sind ideale Durchmischung und exzenter Wärmeübergang nicht von allergrößter Bedeutung: Die Ergebnisse dienen nur zur Überprüfung, ob gewünschte Produkte gebildet werden oder nicht – sie dienen nicht dazu, eine Reaktionsgeschwindigkeit zu quantifizieren. Discovery-Experimente profitieren von Hochdurchsatzmethoden, und 96er Mikrotiterplatten mit automatisiertem Pipettierer sind eine ausgezeichnete Ausrüstung für diese Anwendungen. Falls bei diesen Discovery-Experimenten die Zeitkonstanten des Mischvorgangs und des Wärmeübergangs in der gleichen Größenordnung liegen wie die Reaktionszeitkonstante ( $Da_F \approx \beta \approx 1$ ), so kann die Verwendung eines Mikroreaktorsystems dennoch sinnvoll sein.<sup>[95]</sup> In Discovery-Experimenten bietet ein Mikroströmungssystem auch dann Vorteile gegenüber einer Mikrotiterplatte, wenn außer den Reagentien auch Prozessbedingungen wie die Temperatur und Verweilzeit variiert werden.<sup>[96]</sup> Weitere Verbesserungen von Mikroreaktorsystemen ergeben sich durch die Integration von Inline-Analysen und Rückinformationsmechanismen.<sup>[97]</sup>

Auf der anderen Seite besteht das Ziel verfahrenschemischer Experimente darin, die Reaktion innerhalb einer Bandbreite von Betriebsbedingungen zu charakterisieren und zu optimieren. Bei diesen Untersuchungen ist es deshalb zwingend geboten, die Reaktionsgeschwindigkeit von den Misch- und Wärmeübergangsgeschwindigkeiten zu entkoppeln. Eine Serie von Fragen muss beantwortet werden, um zu ermitteln, ob bessere Ergebnisse in einem Mikroreaktor oder einem Reaktionskolben erhalten werden. Ist zu erwarten, dass die Mischgeschwindigkeit wichtig ist in Relation zur Reaktionsgeschwindigkeit? In anderen Worten: Welcher

$Da_B$ -Werte ergäbe sich, falls die Reaktion in einem spezifizierten Reaktionskolben durchgeführt würde? Eine Abschätzung kann vorgenommen werden, indem man die Zeitskala des Mischvorgangs mit Gleichung (4) ermittelt (für  $100 < Re < 1000$ ) und die kinetische Geschwindigkeitskonstante aus vorher gemessenen Daten oder aus Informationen einer ähnlichen Reaktion ableitet. Für Werte  $Da_B \gg 1$  ist die Verwendung eines Mikroreaktorsystems gerechtfertigt. Die nächste Frage lautet, wie die Geschwindigkeit der Wärmeerzeugung aus der Reaktion im Verhältnis zur Wärmeabführung des Reaktionskolbens ist. Im Fall  $\beta_B \ll 1$  gibt es keinen Grund, einen Mikroreaktor zum Zwecke eines erhöhten Wärmeübergangs zu verwenden. Im Fall  $\beta_B \gg 1$  wird es dagegen Vorteile bringen, die Reaktion in einem Mikroreaktor auszuführen. Falls diese Berechnungen schließlich nahelegen, dass ein besseres Reaktionsverhalten in einem Mikroreaktor erzielt werden kann, sollte der Reaktor in der Weise entworfen werden, dass axiale Dispersion bei den untersuchten Bedingungen vermieden wird. Dieser Ansatz der Entscheidungsfindung ist komplexer als ein striktes Festlegen auf Strömungsverfahren, und eine sorgfältige Berücksichtigung der Wechselbeziehung zwischen Reaktion und Reaktoreigenschaften ist die vielversprechendste Methode, um die gewünschten Reaktionsergebnisse zu erhalten.

## 6. Herausforderungen und Chancen

Wir haben unsere Diskussion auf die Wahl des geeigneten Reaktors für eine einzelne Reaktion beschränkt, tatsächlich kommen Synthesen aber selten mit einem Schritt aus. Die vielleicht hervorstechendste Eigenschaft des Reaktionskolbens ist seine flexible Verwendung für mehrstufige Synthesen. Ein und derselbe Kolben dient als Reaktor, Extraktor, Destilliereinheit und Kristallisator. Diese Vielseitigkeit macht den Reaktionskolben zu einem geeigneten Reaktor für mehrstufige Synthesen, allerdings muss eine beträchtliche Menge Zeit für die Vorbereitung und Durchführung der Einzelschritte aufgewendet werden. Mikroreaktortechnologien werden fortwährend verfeinert, um diese Aufarbeitungsprozesse in kontinuierlichen Verfahren zu beschleunigen.<sup>[98]</sup> Die Kombination von Mikroreaktoren mit Trenneinheiten liefert ein mikrochemisches System,<sup>[99]</sup> das die gesamte Synthese von den kleineren Längenskalen profitieren lässt. Neuartige Designelemente und Kontrollstrategien, die robuste Verfahrensweisen ermöglichen und die potenziell langen Verzögerungszeiten und Materialverluste, wie sie mit den Prozessdynamiken einhergehen, minimieren, werden wichtig sein, um mikrochemische Systeme als Standardinstrumente in Forschungslaboren etablieren zu können. Verschachtelte Stufen werden weitere Fortschritte für Herstellungsprozesse bringen, allerdings erfordern solche Ein- und Auskopplungen ein tieferes Verständnis der im Labor gewohnten Geschwindigkeitsmodelle, kinetischen Parameter und Selektivitäten. Die Fähigkeit, mikrochemische Systeme unter

aggressiven Bedingungen betreiben zu können, wird zur Entdeckung von Syntheserouten führen, die zuvor als unrealistisch galten. Darüber hinaus wird es nötig sein, kontinuierliche Strömungstechniken dahingehen weiterzuentwickeln, dass Mikroströmungsreaktionen mit der Bildung unlöslicher Produkte kompatibel sind.<sup>[100]</sup>

Normalerweise ist das Reaktionsverhalten das entscheidende Kriterium bei der Wahl der Reaktorkonfiguration – gelegentlich kann aber das Tempo, mit dem Ergebnisse erhalten werden, vorrangig wichtig sein. Mikroströmungsreaktoren, die mit nachgeschalteten Analyseinstrumenten und Rückinformationsalgorithmen gekoppelt sind, können Informationen zur Reaktion effizienter liefern als Reaktionskolben, allerdings kann das Sammeln dieser Informationen langsamer vonstatten gehen als mithilfe einfacher Parallelexperimente in Reaktionskolben. Die Anwendung von In-situ-Nachweistechniken, die den gesamten Strömungskanal analysieren, ist ein vielversprechendes Vorgehen, um rasch Informationen über die Reaktion zu gewinnen. Die Entwicklung kostengünstiger, verlässlicher, einfach zu bedienender Peripherieinstrumente wie Pumpen und Detektoren wird ebenfalls die parallele Versuchsführung in Mikroströmungsreaktoren praktikabel machen. Die Entwicklung dieser Technologien wird sich auch auf die Anwendung mikrochemischer Systeme auswirken.

Unsere Diskussion von kontinuierlichen Strömungsreaktoren hat sich auf röhrenförmige Reaktoren oder Mikroreaktoren beschränkt, weil die Verweilzeit in diesen Instrumenten analog zur Reaktionszeit in einem Batch-Reaktor ist. Ein weiterer Typ von kontinuierlichem Strömungsreaktor, der für die Entwicklung pharmazeutischer Reaktionen nützlich ist, ist der kontinuierliche Rührkessel (CSTR), der mit einem Einlass und einem Auslass ausgestattet ist.<sup>[101]</sup> Da bei diesem Reaktortyp die Rückvermischung am stärksten ist, sind Reaktionen positiver Reaktionsordnung in CSTRs inhärent langsamer als in Reaktionskolben oder Mikroreaktoren. Trotz dieser inhärenten Ineffizienz erfreuen sich CSTRs immer größerer Beliebtheit, da sie mit unlöslichen Niederschlägen besser umgehen.<sup>[102]</sup> In dem Maße, wie Chemiker und Ingenieure mit den Möglichkeiten und Einschränkungen kontinuierlicher Strömungsreaktoren in der Forschung und Entwicklung von Pharmazeutika und Feinchemikalien vertraut werden, wird es interessant sein zu sehen, welche Reaktionsparameter sich als am wichtigsten für die Entscheidung zwischen Strömungsreaktoren, Rührkesseln oder hintereinandergeschalteten Batch-Reaktoren erweisen.

Aus Sicht der Verfahrenschemie könnte argumentiert werden, dass das Ziel eines Laborexperiments darin besteht, hinreichende Informationen für die Übertragung der Reaktion auf eine größere Skala zu sammeln. Während die Skalierung vom Reaktionskolben auf große Batch-Reaktoren bekannt schwierig ist,<sup>[7]</sup> wird gemutmaßt, dass die Skalierung von kleinen auf große Strömungsreaktoren einfach gelingen wird. Beispiele für solche Skalierungen sind bislang jedoch selten. Die Identifizierung, Validierung und Demonstration geeigneter Skalierungsmethoden wird nötig sein, um die Verwendung von kontinuierlichen Strömungsreaktoren in chemischen Synthesen unterschiedlicher Größenskalen, insbesondere für Mehrphasenreaktionen, zu validieren. Mithilfe

der akkurate Menge an Informationen aus Mikroreaktorstudien, einschließlich der intrinsischen chemischen Kinetiken, werden Verfahrenschemiker und Ingenieure in der Lage sein, den optimalen Großreaktor zu entwerfen – sei es nun ein Batch-Reaktor oder ein kontinuierlicher Strömungsreaktor.

*Die Autoren danken der Novartis AG und den NIH (P50 GM067041) für Unterstützung sowie Christine Preston für Hilfe bei der Erstellung des Vortitels.*

Eingegangen am 28. Juli 2010  
Online veröffentlicht am 27. Juni 2011

Übersetzt von Dr. Frank Maaß, Weinheim

- [1] a) D. Webb, T. F. Jamison, *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 675–680; b) T. Wirth, *Micoreactors in Organic Synthesis and Catalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2008**; c) R. L. Hartman, K. F. Jensen, *Lab Chip* **2009**, *9*, 2495; d) B. P. Mason, K. E. Price, J. L. Steinbacher, A. R. Bogdan, D. T. McQuade, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2300–2318; e) K. Geyer, T. Gustavson, P. H. Seeberger, *Synlett* **2009**, 2382; f) A. Kirschning, W. Solodenko, K. Mennecke, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5972; g) P. Watts, C. Wiles, *Chem. Commun.* **2007**, 443–467; h) I. R. Baxendale, S. V. Ley, A. C. Mansfield, C. D. Smith, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 4077–4081; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4017–4021; i) W. Ehrfeld, V. Hessel, H. Löwe, *Micoreactors: New Technology for Modern Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**; j) K. F. Jensen, *Chem. Eng. Sci.* **2001**, *56*, 293–303; k) P. D. I. Fletcher, S. J. Haswell, E. Pombo-Villar, B. H. Warrington, P. Watts, S. Y. F. Wong, X. L. Zhang, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4735–4757; l) H. Pennemann, P. Watts, S. J. Haswell, V. Hessel, H. Lowe, *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 422–439; m) K. Jähnisch, V. Hessel, H. Löwe, M. Baerns, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 410–451; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 406–446; n) V. Hessel, H. Löwe, *Chem. Eng. Technol.* **2005**, *28*, 267–284; o) D. M. Roberge, L. Ducry, N. Bieler, P. Cretton, B. Zimmermann, *Chem. Eng. Technol.* **2005**, *28*, 318–323; p) N. Kockmann, M. Gottsponer, B. Zimmermann, Dominique M. Roberge, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7470–7477; q) P. H. Seeberger, T. Blume, *New Avenues to Efficient Chemical Synthesis: Emerging Technologies*, Springer, New York, **2007**, S. 240; r) J.-i. Yoshida, A. Nagaki, T. Yamada, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7450–7459.
- [2] F. E. Valera, M. Quaranta, A. Moran, J. Blacker, A. Armstrong, J. T. Cabral, D. G. Blackmond, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 2530–2537; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2478–2485.
- [3] a) J. P. McMullen, K. F. Jensen, *Annu. Rev. Anal. Chem.* **2010**, *3*, 19–42; b) J. P. McMullen, K. F. Jensen, *Org. Proc. Res. Dev.* **2010**, DOI: 10.1021/op100300p; c) N. Zaborenko, M. W. Bedore, T. F. Jamison, K. F. Jensen, *Org. Proc. Res. Dev.* **2011**, *15*, 131–139.
- [4] D. M. Roberge, B. Zimmermann, F. Rainone, M. Gottsponer, M. Eyholzer, N. Kockmann, *Org. Process Res. Dev.* **2008**, *12*, 905–910.
- [5] Lit. [1h].
- [6] a) D. M. Roberge, N. Bieler, M. Mathier, M. Eyholzer, B. Zimmermann, P. Barthe, C. Guermeur, O. Lobet, M. Moreno, P. Woehl, *Chem. Eng. Technol.* **2008**, *31*, 1155–1161; b) V. Hessel, *Chem. Eng. Technol.* **2009**, *32*, 1655–1681.
- [7] G. Caygill, M. Zanfir, A. Gavriilidis, *Org. Process Res. Dev.* **2006**, *10*, 539–552.
- [8] a) H. Aref, *J. Fluid Mech.* **1984**, *143*, 1–21; b) J. M. Ottino, S. Wiggins, *Philos. Trans. R. Soc. London Ser. A* **2004**, *362*, 923–935.

- [9] a) A. Nagaki, E. Takizawa, J. Yoshida, *Chem. Lett.* **2009**, 38, 486–487; b) H. Usutani, Y. Tomida, A. Nagaki, H. Okamoto, T. Nokami, J. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 3046–3047; c) A. Nagaki, M. Togai, S. Suga, N. Aoki, K. Mae, J. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 11666–11675; d) T. Kawaguchi, H. Miyata, K. Ataka, K. Mae, J. Yoshida, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 2465–2468; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 2413–2416; e) T. Iwasaki, J. Yoshida, *Macromolecules* **2005**, 38, 1159–1163.
- [10] a) R. W. Dugger, J. A. Ragan, D. H. B. Ripin, *Org. Process Res. Dev.* **2005**, 9, 253–258; b) J. S. Carey, D. Laffan, C. Thomson, M. T. Williams, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 2337–2347.
- [11] a) J. M. Ottino, S. Wiggins, *Philos. Trans. R. Soc. London Ser. A* **2004**, 362, 923–935; b) H. A. Stone, A. D. Stroock, A. Ajdari, *Annu. Rev. Fluid Mech.* **2004**, 36, 381–411; c) V. Hessel, H. Löwe, F. Schönfeld, *Chem. Eng. Sci.* **2005**, 60, 2479–2501; d) N. T. Nguyen, Z. G. Wu, *J. Micromech. Microeng.* **2005**, 15, R1–R16; e) H. Song, D. L. Chen, R. F. Ismagilov, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 7494–7516; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7336–7356; f) A. Gunther, K. F. Jensen, *Lab Chip* **2006**, 6, 1487–1503.
- [12] B. R. Bird, W. E. Stewart, E. N. Lightfoot, *Transport Phenomena*, 2. Aufl., Wiley, New York, **2002**.
- [13] V. Hessel, S. Hardt, H. Löwe, F. Schönfeld, *AICHE J.* **2003**, 49, 566–577.
- [14] H. Song, J. D. Tice, R. F. Ismagilov, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 792–796; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 768–772.
- [15] D. M. Ratner, E. R. Murphy, M. Jhunjhunwala, D. A. Snyder, K. F. Jensen, P. H. Seeberger, *Chem. Commun.* **2005**, 578–580.
- [16] A. Gunther, M. Jhunjhunwala, M. Thalmann, M. A. Schmidt, K. F. Jensen, *Langmuir* **2005**, 21, 1547–1555.
- [17] a) V. Hessel, H. Löwe, F. Schönfeld, *Chem. Eng. Sci.* **2005**, 60, 2479–2501; b) T. M. Floyd, M. A. Schmidt, K. F. Jensen, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2005**, 44, 2351–2358.
- [18] R. Schenk, V. Hessel, C. Hofmann, J. Kiss, H. Löwe, A. Ziogas, *Chem. Eng. J.* **2004**, 101, 421–429.
- [19] P. J. A. Kenis, R. F. Ismagilov, G. M. Whitesides, *Science* **1999**, 285, 83–85.
- [20] a) Lit. [11f]; b) A. Gunther, S. A. Khan, M. Thalmann, F. Trachsel, K. F. Jensen, *Lab Chip* **2004**, 4, 278–286.
- [21] a) M. W. Losey, R. J. Jackman, S. L. Firebaugh, M. A. Schmidt, K. F. Jensen, *J. Microelectromech. Syst.* **2002**, 11, 709–717; b) N. Srivastava, C. Din, A. Judson, N. C. MacDonald, C. D. Meinhart, *Lab Chip* **2010**, 10, 1148–1152; c) M. W. Losey, M. A. Schmidt, K. F. Jensen, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2001**, 40, 2555–2562; d) B. Manz, P. Alexander, L. F. Gladden, *Phys. Fluids* **1999**, 11, 259–267; e) H. J. Yang, G. W. Chu, J. W. Zhang, Z. G. Shen, J. F. Chen, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2005**, 44, 7730–7737.
- [22] M. T. Kreutzer, A. Gunther, K. F. Jensen, *Anal. Chem.* **2008**, 80, 1558–1567.
- [23] a) G. Taylor, *Proc. R. Soc. London Ser. A* **1953**, 219, 186–203; b) R. F. Ismagilov, A. D. Stroock, P. J. A. Kenis, G. Whitesides, H. A. Stone, *Appl. Phys. Lett.* **2000**, 76, 2376–2378; c) Lit. [11b]; d) M. Muradoglu, H. A. Stone, *Phys. Fluids* **2005**, 17, 9; e) V. van Steijn, M. T. Kreutzer, C. R. Kleijn, *Chem. Eng. J.* **2008**, 135, S159–S165.
- [24] a) H. Song, M. R. Bringer, J. D. Tice, C. J. Gerdts, R. F. Ismagilov, *Appl. Phys. Lett.* **2003**, 83, 4664–4666; b) J. Kobayashi, Y. Mori, K. Okamoto, R. Akiyama, M. Ueno, T. Kitamori, S. Kobayashi, *Science* **2004**, 304, 1305–1308; c) S. A. Khan, A. Gunther, M. A. Schmidt, K. F. Jensen, *Langmuir* **2004**, 20, 8604–8611; d) B. K. H. Yen, A. Gunther, M. A. Schmidt, K. F. Jensen, M. G. Bawendi, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 5583–5587; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 5447–5451; e) E. R. Murphy, J. R. Martinelli, N. Zaborenko, S. L. Buchwald, K. F. Jensen, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 1764–1767; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 1734–1737; f) S. A. Khan, K. F. Jensen, *Adv. Mater.* **2007**, 19, 2556–2560.
- [25] A. R. Bogdan, N. W. Sach, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 849–854.
- [26] J. E. Kreutz, A. Shukhaev, W. B. Du, S. Druskin, O. Daugulis, R. F. Ismagilov, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 3128–3132.
- [27] Z. Y. Zhang, N. Szita, P. Boccazzini, A. J. Sinskey, K. F. Jensen, *Biotechnol. Bioeng.* **2006**, 93, 286–296.
- [28] F. Bottausci, C. Cardonne, C. Meinhart, I. Mezic, *Lab Chip* **2007**, 7, 396–398.
- [29] a) C. C. Lee, G. D. Sui, A. Elizarov, C. Y. J. Shu, Y. S. Shin, A. N. Dooley, J. Huang, A. Daridon, P. Wyatt, D. Stout, H. C. Kolb, O. N. Witte, N. Satyamurthy, J. R. Heath, M. E. Phelps, S. R. Quake, H. R. Tseng, *Science* **2005**, 310, 1793–1796; b) M. A. Unger, H. P. Chou, T. Thorsen, A. Scherer, S. R. Quake, *Science* **2000**, 288, 113–116.
- [30] J. Liu, B. A. Williams, R. M. Gwirtz, B. J. Wold, S. Quake, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 3700–3705; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 3618–3623.
- [31] J. N. Lee, C. Park, G. M. Whitesides, *Anal. Chem.* **2003**, 75, 6544–6554.
- [32] a) M. Bengtsson, T. Laurell, *Anal. Bioanal. Chem.* **2004**, 378, 1716–1721; b) R. H. Liu, J. N. Yang, M. Z. Pindera, M. Athavale, P. Grodzinski, *Lab Chip* **2002**, 2, 151–157.
- [33] a) P. Paik, V. K. Pamula, M. G. Pollack, R. B. Fair, *Lab Chip* **2003**, 3, 28–33; b) P. Paik, V. K. Pamula, R. B. Fair, *Lab Chip* **2003**, 3, 253–259.
- [34] I. Glasgow, N. Aubry, *Lab Chip* **2003**, 3, 114–120.
- [35] E. L. Paul, V. A. Atiemo-Obeng, S. M. Kresta, *Handbook of Industrial Mixing: Science and Practice*, Wiley, Hoboken, **2004**, S. 1385.
- [36] a) P. N. Sharratt, *Handbook of Batch Process Design*, Chapman & Hall, New York, **1997**, S. 325; b) T. Post, *Chem. Eng. Prog.* **2010**, 106, 25–32.
- [37] a) J. M. Ottino, W. E. Ranz, C. W. Macosko, *AICHE J.* **1981**, 27, 565–577; b) J. M. Ottino, *Chem. Eng. Sci.* **1994**, 49, 4005–4027.
- [38] a) D. J. Lamberto, M. M. Alvarez, F. J. Muzzio, *Chem. Eng. Sci.* **2001**, 56, 4887–4899; b) M. M. Alvarez-Hernandez, T. Shinbrot, J. Zalc, F. J. Muzzio, *Chem. Eng. Sci.* **2002**, 57, 3749–3753; c) M. M. Alvarez, J. M. Zalc, T. Shinbrot, P. E. Arratia, F. J. Muzzio, *AICHE J.* **2002**, 48, 2135–2148; d) J. M. Zalc, E. S. Szalai, M. M. Alvarez, F. J. Muzzio, *AICHE J.* **2002**, 48, 2124–2134.
- [39] D. J. Lamberto, M. M. Alvarez, F. J. Muzzio, *Chem. Eng. Sci.* **1999**, 54, 919–942.
- [40] R. H. Perry, D. W. Green, *Perry's Chemical Engineers' Handbook*, 8. Aufl., McGraw-Hill, New York, **2008**, S. 18.11.20.
- [41] a) H. S. Fogler, *Elements of Chemical Reaction Engineering*, 4. Aufl., Prentice Hall, Upper Saddle River, **2005**; b) O. Levenspiel, *Chemical Reaction Engineering*, 3. Aufl., Wiley, New York, **1999**.
- [42] a) W. Ehrfeld, K. Golbig, V. Hessel, H. Löwe, T. Richter, *Ind. Eng. Chem. Res.* **1999**, 38, 1075–1082; b) B. K. Johnson, R. K. Prud'homme, *AICHE J.* **2003**, 49, 2264–2282; c) S. Panic, S. Loebbecke, T. Tuercke, J. Antes, D. Boskovic, *Chem. Eng. J.* **2004**, 101, 409–419; d) M. C. Fournier, L. Falk, J. Villermaux, *Chem. Eng. Sci.* **1996**, 51, 5053–5064; e) P. Guichardon, L. Falk, *Chem. Eng. Sci.* **2000**, 55, 4233–4243; f) P. Guichardon, L. Falk, J. Villermaux, *Chem. Eng. Sci.* **2000**, 55, 4245–4253.
- [43] N. Zaborenko, E. R. Murphy, J. G. Kralj, K. F. Jensen, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2010**, 49, 4132–4139.
- [44] L. Falk, J. M. Commenage, *Chem. Eng. Sci.* **2010**, 65, 405–411.
- [45] J. R. Bourne, *Org. Process Res. Dev.* **2003**, 7, 471–508.
- [46] a) R. D. Chambers, D. Holling, R. C. H. Spink, G. Sandford, *Lab Chip* **2001**, 1, 132–137; b) N. de Mas, A. Gunther, M. A. Schmidt, K. F. Jensen, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2003**, 42, 698–710; c) N. de Mas, A. Gunther, M. A. Schmidt, K. F. Jensen, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2009**, 48, 1428–1434.

- [47] a) J. Kobayashi, Y. Mori, S. Kobayashi, *Chem. Commun.* **2005**, 2567–2568; b) F. Trachsel, C. Hutter, P. R. von Rohr, *Chem. Eng. J.* **2008**, 135, S309–S316.
- [48] A. R. Bogdan, S. L. Poe, D. C. Kubis, S. J. Broadwater, D. T. McQuade, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 8699–8702; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 8547–8550.
- [49] a) L. Ducry, D. M. Roberge, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 8186–8189; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 7972–7975; b) J. Pelleter, F. Renaud, *Org. Process Res. Dev.* **2009**, 13, 698–705.
- [50] a) C. Basheer, F. Shahitha, J. Hussain, H. K. Lee, S. Valiyaveettil, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 7297–7300; b) K. Mennecke, W. Solodenko, A. Kirschning, *Synthesis* **2008**, 1589–1599; c) M. T. Rahman, T. Fukuyama, N. Kamata, M. Sato, I. Ryu, *Chem. Commun.* **2006**, 2236–2238; d) B. K. Singh, N. Kaval, S. Tomar, E. Van der Eycken, V. S. Parmar, *Org. Process Res. Dev.* **2008**, 12, 468–474; e) D. A. Snyder, C. Noti, P. H. Seeberger, F. Schael, T. Bieber, G. Rimmel, W. Ehrfeld, *Helv. Chim. Acta* **2005**, 88, 1–9.
- [51] a) B. Chevalier, F. Schmidt, *Chim. Oggi* **2008**, 26, 6–7; b) X. L. Zhang, C. Wiles, S. L. Painter, P. Watts, S. J. Haswell, *Chim. Oggi* **2006**, 24, 43–45.
- [52] T. Razzaq, T. N. Glasnov, C. O. Kappe, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1321–1325.
- [53] K. Tanaka, K. Fukase, *Org. Process Res. Dev.* **2009**, 13, 983–990.
- [54] M. Baumann, I. R. Baxendale, L. J. Martin, S. V. Ley, *Tetrahedron* **2009**, 65, 6611–6625.
- [55] a) F. P. Incropera, D. P. DeWitt, *Fundamentals of Heat and Mass Transfer*, 5. Aufl., Wiley, New York, **2002**; b) W. Deen, *Analysis of Transport Phenomena*, Oxford University Press, Oxford, **1998**.
- [56] A. Odedra, P. H. Seeberger, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 2737–2740; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 2699–2702.
- [57] a) E. Riva, S. Gagliardi, M. Martinelli, D. Passarella, D. Vigo, A. Rencurosi, *Tetrahedron* **2010**, 66, 3242–3247; b) H. Wakami, J. Yoshida, *Org. Process Res. Dev.* **2005**, 9, 787–791.
- [58] D. Wilms, J. Klos, A. F. M. Kilbinger, H. Löwe, H. Frey, *Org. Process Res. Dev.* **2009**, 13, 961–964.
- [59] P. Löb, V. Hessel, H. Klefenz, H. Löwe, K. Mazanek, *Lett. Org. Chem.* **2005**, 2, 767–779.
- [60] F. Benito-Lopez, W. Verboom, M. Kakuta, J. G. E. Gardeniers, R. J. M. Egberink, E. R. Oosterbroek, A. van den Berg, D. N. Reinhoudt, *Chem. Commun.* **2005**, 2857–2859.
- [61] S. Marre, J. Park, J. Rempel, J. Guan, M. G. Bawendi, K. F. Jensen, *Adv. Mater.* **2008**, 20, 4830–4834.
- [62] F. Benito-Lopez, R. M. Tiggelaar, K. Salbut, J. Huskens, R. J. M. Egberink, D. N. Reinhoudt, H. J. G. E. Gardeniers, W. Verboom, *Lab Chip* **2007**, 7, 1345–1351.
- [63] Lit. [52].
- [64] E. Riva, S. Gagliardi, C. Mazzoni, D. Passarella, A. Rencurosi, D. Vigo, M. Martinelli, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 3540–3543.
- [65] P. J. Nieuwland, K. Koch, N. van Harskamp, R. Wehrens, J. C. M. van Hest, F. Rutjes, *Chem. Asian J.* **2010**, 5, 799–805.
- [66] A. Nagaki, H. Kim, J. Yoshida, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 8207–8209; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 8063–8065.
- [67] S. Taghavi-Moghadam, A. Kleemann, K. G. Golbig, *Org. Process Res. Dev.* **2001**, 5, 652–658.
- [68] L. Ducry, D. M. Roberge, *Org. Process Res. Dev.* **2008**, 12, 163–167.
- [69] M. R. Hickey, S. P. Allwein, T. D. Nelson, M. H. Kress, O. S. Sudah, A. J. Moment, S. D. Rodgers, M. Kaba, P. Fernandez, *Org. Process Res. Dev.* **2005**, 9, 764–767.
- [70] M. W. Bedore, N. Zaborenko, K. F. Jensen, T. F. Jamison, *Org. Process Res. Dev.* **2010**, 14, 432–440.
- [71] S. Marre, A. Adamo, S. Basak, C. Aymonier, K. F. Jensen, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2010**, 49, 11310–11320.
- [72] J. Baek, P. M. Allen, M. G. Bawendi, K. F. Jensen, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 653–656; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 627–630.
- [73] V. Hessel, C. Hofmann, P. Löb, J. Löhndorf, H. Löwe, A. Ziogas, *Org. Process Res. Dev.* **2005**, 9, 479–489.
- [74] H. Löwe, V. Hessel, P. Löb, S. Hubbard, *Org. Process Res. Dev.* **2006**, 10, 1144–1152.
- [75] J. Antes, D. Boskovic, H. Krause, S. Loebbecke, N. Lutz, T. Tuercke, W. Schweikert, *Chem. Eng. Res. Des.* **2003**, 81, 760–765.
- [76] a) R. Fortt, R. C. R. Wootton, A. J. de Mello, *Org. Process Res. Dev.* **2003**, 7, 762–768; b) R. C. R. Wootton, R. Fortt, A. J. de Mello, *Lab Chip* **2002**, 2, 5–7.
- [77] X. N. Zhang, S. Stefanick, F. J. Villani, *Org. Process Res. Dev.* **2004**, 8, 455–460.
- [78] D. J. am Ende, P. J. Clifford, D. M. DeAntonis, C. Santa Maria, S. J. Brenek, *Org. Process Res. Dev.* **1999**, 3, 319–329.
- [79] D. G. Blackmond, T. Rosner, A. Pfaltz, *Org. Process Res. Dev.* **1999**, 3, 275–280.
- [80] W. Ferstl, T. Klahn, W. Schweikert, G. Billeb, M. Schwarzer, S. Loebbecke, *Chem. Eng. Technol.* **2007**, 30, 370–380.
- [81] K. L. A. Chan, S. Gulati, J. B. Edel, A. J. deMello, S. G. Kazarian, *Lab Chip* **2009**, 9, 2909–2913.
- [82] S.-A. Leung, R. F. Winkle, R. C. R. Wootton, A. J. deMello, *Analyst* **2005**, 130, 46–51.
- [83] S. Hübner, U. Bentrup, U. Budde, K. Lovis, T. Dietrich, A. Freitag, L. Küpper, K. Jähnisch, *Org. Proc. Res. Dev.* **2009**, 13, 952–960.
- [84] Y. Maguire, I. L. Chuang, S. Zhang, N. Gershenfeld, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2007**, 104, 9198–9203.
- [85] K. Geyer, J. D. C. Codee, P. H. Seeberger, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 8434–8442.
- [86] J. P. McMullen, M. T. Stone, S. L. Buchwald, K. F. Jensen, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 7230–7234; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 7076–7080.
- [87] C. J. Welch, X. Gong, J. Cuff, S. Dolman, J. Nyrop, F. Lin, H. Rogers, *Org. Process Res. Dev.* **2009**, 13, 1022–1025.
- [88] P. S. Dittrich, K. Tachikawa, A. Manz, *Anal. Chem.* **2006**, 78, 3887–3907.
- [89] S. Krishnadasan, R. J. C. Brown, A. J. deMello, J. C. deMello, *Lab Chip* **2007**, 7, 1434–1441.
- [90] a) C. H. Hornung, M. R. Mackley, *Chem. Eng. Sci.* **2009**, 64, 3889–3902; b) S. Lohse, B. T. Kohnen, D. Janasek, P. S. Dittrich, J. Franzke, D. W. Agar, *Lab Chip* **2008**, 8, 431–438.
- [91] J. B. Butt, *Reaction Kinetics and Reactor Design*, 2. Aufl., Marcel Dekker, New York, **1999**.
- [92] L.-t. Fan, R. C. Bailie, *Chem. Eng. Sci.* **1960**, 13, 63–68.
- [93] H. Song, R. F. Ismagilov, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 14613–14619.
- [94] A. Sugimoto, T. Fukuyama, Y. Sumino, M. Takagi, I. Ryu, *Tetrahedron* **2009**, 65, 1593–1598.
- [95] a) A. B. Theberge, F. Courtois, Y. Schaerli, M. Fischlechner, C. Abell, F. Hollfelder, W. T. S. Huck, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 5982–6005; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 5846–5868; b) J. Y. Wang, G. D. Sui, V. P. Mocharla, R. J. Lin, M. E. Phelps, H. C. Kolb, H. R. Tseng, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 5402–5407; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 5276–5281.
- [96] a) J. R. Goodell, J. P. McMullen, N. Zaborenko, J. R. Maloney, C. X. Ho, K. F. Jensen, J. A. Porco, A. B. Beeler, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 6169–6180; b) J. L. Treece, J. R. Goodell, D. V. Velde, J. A. Porco, J. Aube, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 2028–2038.
- [97] J. E. Kreutz, A. Shukhaev, W. Du, S. Druskin, O. Daugulis, R. F. Ismagilov, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 3128–3132.
- [98] a) J. G. Kralj, H. R. Sahoo, K. F. Jensen, *Lab Chip* **2007**, 7, 256–263; b) R. L. Hartman, H. R. Sahoo, B. C. Yen, K. F. Jensen, *Lab Chip* **2009**, 9, 1843–1849; c) R. C. R. Wootton, A. J. deMello, *Chem. Commun.* **2004**, 266–267.

- [99] a) H. R. Sahoo, J. G. Kralj, K. F. Jensen, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 5806–5810; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5704–5708; b) R. L. Hartman, J. R. Naber, S. L. Buchwald, K. F. Jensen, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 911–915; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 899–903.
- [100] a) R. L. Hartman, J. R. Naber, N. Zaborenko, S. L. Buchwald, K. F. Jensen, *Org. Process Res. Dev.* **2010**, *14*, 1347–1357; b) S. L. Poe, M. A. Cummings, M. R. Haaf, D. T. McQuade, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1574–1578; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1544–1548; c) D. S. Surry, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6438–6461; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6338–6361; d) T. Horie, M. Sumino, T. Tanaka, Y. Matsushita, T. Ichimura, J. Yoshida, *Org. Process Res. Dev.* **2010**, *14*, 405–410.
- [101] a) J. G. Van Alsten, M. L. Jorgensen, D. J. am Ende, *Org. Process Res. Dev.* **2009**, *13*, 629–633; b) J. G. Van Alsten, L. M. Reeder, C. L. Stanchina, D. J. Knoechel, *Org. Process Res. Dev.* **2008**, *12*, 989–994.
- [102] T. M. Braden, M. A. Gonzalez, A. R. Jines, M. D. Johnson, W. Sun (Eli Lilly & Co.), **2009**.