

2019 • 2020  
Faculteit Industriële ingenieurswetenschappen  
master in de industriële wetenschappen: chemie

**Masterthesis**  
Optimalisatie van reacties voor continue synthese

PROMOTOR :  
Prof. dr. ir. Leen THOMASSEN  
BEGELEIDER :  
ing. Joris CLAES

**Olaf Janssens**  
Scriptie ingediend tot het behalen van de graad van master in de industriële wetenschappen: chemie

Gezamenlijke opleiding UHasselt en KU Leuven



2019 • 2020

Faculteit Industriële ingenieurswetenschappen  
master in de industriële wetenschappen: chemie

## **Masterthesis**

Optimalisatie van reacties voor continue synthese

**PROMOTOR :**

Prof. dr. ir. Leen THOMASSEN

**BEGELEIDER :**

ing. Joris CLAES

### **Olaf Janssens**

Scriptie ingediend tot het behalen van de graad van master in de industriële wetenschappen: chemie



**KU LEUVEN**



*Deze masterproef werd geschreven tijdens de COVID-19 crisis in 2020. Deze wereldwijde gezondheids crisis heeft mogelijk een impact gehad op de opdracht, de onderzoekshandelingen en de onderzoeksresultaten.*



## Woord vooraf

---

Deze thesis betekent het einde van mijn opleiding tot industrieel ingenieur. Tijdens deze opleiding heb ik enorm veel geleerd en nu ben ik klaar om de volgende stap in mijn carrière te zetten.

Als eerste wil ik prof. dr. ir. Leen Thomassen bedanken voor me te begeleiden en gemotiveerd te houden in deze toch wel uitzonderlijke periode. Als tweede wil ik ing. Joris Claes bedanken voor de fijne begeleiding en om altijd klaar te staan om mijn vragen te beantwoorden, ondanks dat deze vaak aan de late kant waren. Daarnaast wil ik ook mevrouw Marleen Segers bedanken voor de hulp en de aangename sfeer in het labo.

Mijn ouders wil ik bedanken voor me de kans te geven om verder te studeren en me hierin te steunen. Tot slot wil ik ook mijn vriendin bedanken voor de steun en de vele vieruurtjes die ze me gebracht heeft tijdens het schrijven van deze thesis.



# Inhoudsopgave

---

Woord vooraf.....	3
Lijst van tabellen.....	7
Lijst van figuren.....	9
Abstract.....	11
Abstract in English.....	13
1 Inleiding.....	15
2 Literatuurstudie.....	19
2.1 Reactoren.....	19
2.1.1 Batchreactoren.....	19
2.1.2 Milliflowreactoren.....	22
2.2 Uitdagingen in milliflowreactoren.....	27
2.2.1 Vast-vloeistof heterogene reactiemengsels.....	27
2.2.2 Viskeuze en niet mengbare vloeistoffen.....	29
2.2.3 Verblijftijdsspreiding.....	30
2.3 Aminolysereactie.....	35
2.4 Besluit literatuurstudie.....	37
3 Probleemstelling.....	39
4 Doelstellingen.....	41
5 Materialen en methode.....	43
5.1 Microgolfreactor.....	43
5.2 Invloed concentratie uitgangproduct.....	44
5.3 Invloed van water.....	45
5.4 Analysemethode.....	46
6 Resultaten en discussie.....	49
6.1 Druk bij variërende concentratie uitgangproduct.....	49
6.2 Opbrengst bij variërende concentratie uitgangproduct.....	52
6.3 Invloed van water op de druk.....	53
6.4 Invloed van water op de opbrengst.....	55
6.5 Invloed van water op homogeniteit van het reactiemengsel.....	57
7 Besluit resultaten.....	59





## Lijst van tabellen

---

Tabel 1: Instellingen microgolfreactor .....	44
Tabel 2: Gegevens voor de experimenten in de 10 ml proefbuis.....	45
Tabel 3: Gegevens voor de experimenten in de 4 ml proefbuizen .....	45
Tabel 4: Volumes bij experimenten met 0,25 mol/l uitgangspuuct in de 10 ml proefbuis ...	46
Tabel 5: Volumes bij experimenten met 1,0 mol/l uitgangspuuct in de 4 ml proefbuis .....	46
Tabel 6: Eluenssamenstelling in functie van de tijd .....	46
Tabel 7: Reactietemperaturen bij verschillende volumepercentages water bij de reactie vertrekkende van 0,25 mol/l in 5 ml reactievolumen .....	54
Tabel 8: Reactietemperaturen bij verschillende volumepercentages water bij de reactie vertrekkende van 1,0 mol/l in 1 ml reactievolumen .....	55
Tabel 9: Invloed van water op de homogeniteit bij aminolysereactie op 265°C met 0,25 mol/l uitgangspuuct en 3 equivalenten ammoniak in 5 ml reactievolumen.....	57
Tabel 10: Invloed van water op de homogeniteit bij aminolysereactie op 250°C met 1,0 mol/l uitgangspuuct en 3 equivalenten ammoniak in 1 ml reactievolumen.....	58



## Lijst van figuren

---

Figuur 1: Vereenvoudigde weergaven van de aminolysereactie .....	16
Figuur 2: Eenvoudige voorstelling van een batchreactor .....	20
Figuur 3: PFA-tubing met verschillende diameters .....	22
Figuur 4: Spoelvorming reactor.....	22
Figuur 5: Stromingsprofiel laminaire en turbulente stroming.....	24
Figuur 6: Gedrag van vaste deeltjes in flow .....	27
Figuur 7: Laagsgewijze aangroei van deeltjes.....	28
Figuur 8: Snelheidsprofiel van de ideale PFR .....	30
Figuur 9: Links: snelheidsprofiel laminaire stroming. Rechts: Snelheidsprofiel turbulente stroming.....	31
Figuur 10: Overzicht van wanneer welk model gebruikt moet worden op basis van stromingsregime en geometrie van de reactor.....	32
Figuur 11: Links: puls input van de tracer. Rechts: Stap input van de tracer.....	33
Figuur 12: Curve van de verblijftijdsspreiding.....	33
Figuur 13: Dimensieloze E-curve. ....	34
Figuur 14: Aminolysereactie .....	35
Figuur 15: Additie-eliminatie mechanisme met vorming van Meisenheimer complex.....	36
Figuur 16: Behandelde aminolysereactie volgens het additie-eliminatie mechanisme.....	36
Figuur 17: Resultaten Design Of Experiments: invloed van verblijftijd en temperatuur op de opbrengst bij 0,10 mol/l beginproduct en 3 equivalenten waterig ammoniak. Zwart = opbrengst, Blauw = maximale opbrengst.....	37
Figuur 18: Anton Paar Monowave 300 microgolfreactor .....	43
Figuur 19: Links de 10 ml proefbuis en rechts de 4 ml proefbuis.....	44
Figuur 20: Reproduceerbaarheid van de analysemethode door acht keer hetzelfde staal te analyseren.....	47
Figuur 21: Herhaalbaarheid van de methode door eenzelfde experiment 11 keer te herhalen op verschillende dagen.....	48
Figuur 22: Maximumdruk in het systeem bij aminolysereactie op 265°C met 3 equivalenten ammoniak in 5 ml reactievolume in de 10 ml proefbuis .....	49
Figuur 23: Maximumdruk in het systeem bij aminolysereactie op 250°C met 3 equivalenten ammoniak in 1 ml reactievolume in de 4 ml proefbuis .....	50
Figuur 24: Invloed van de temperatuur op de druk bij reacties vertrekkende van 0,50 mol/l en 1,0 mol/l. Grijs: 190°C, groen: 210°C, oranje 230°C en rood 250°C.....	51
Figuur 25: Invloed van de concentratie uitgangproduct op de opbrengst van de reactie .....	52
Figuur 26: Invloed van water op de maximumdruk in het systeem bij aminolysereactie op 265°C met 3 equivalenten ammoniak en uitgangconcentratie 0,25 mol/l in 5 ml totaalvolume .....	53

Figuur 27: Invloed van water op de maximumdruk in het systeem bij aminolysereactie op 250°C met 3 equivalenten ammoniak en uitgangskoncentratie 1,0 mol/l in 1 ml totaalvolume .....	54
Figuur 28: Opbrengst bij verschillende volumepercentages water voor de reactie vertrekkende van 0,25 mol/l en 3 equivalenten ammoniak in 5 ml reactievolume na een reactietijd van 15 minuten.....	56
Figuur 29: Opbrengst bij verschillende volumepercentages water voor de reactie vertrekkende van 1,0 mol/l en 3 equivalenten ammoniak in 1 ml reactievolume.....	57

## Abstract

---

Janssen Pharmaceutica wil overstappen van batch reactoren naar continue flowreactoren met als doel de productiecapaciteit te verhogen en de kosten te drukken. De uitdaging bij deze overstap is het behandelen van vast-vloeistof heterogene reactiemengsels die de reactor kunnen verstoppen. Daarnaast moet er bij continue reactoren ook rekening gehouden worden met verblijftijdsspreiding. In deze masterproef wordt een aminolysereactie behandeld waarbij het eindproduct en ammoniumchloride neerslaan. Het Centrum voor Industriële Procesttechnologie, een onderzoeksgroep van de KU Leuven, ontwerpt een pilotschaalflowreactor voor heterogene reacties. Deze masterproef heeft als doel de optimale reactieomstandigheden voor in de flowreactor te bepalen, zodat deze niet verstopt geraakt.

De invloed van de concentratie aan beginproduct en de temperatuur op de opbrengst van de reactie werd onderzocht in een microgolfreactor. Een opbrengst van 90% werd gehaald in 15 minuten op 265°C met een concentratie aan beginproduct van 0,25 mol/l. Bij 1,0 mol/l beginproduct werd dezelfde opbrengst bekomen bij slechts 250°C.

Daarnaast werd de invloed van water op de opbrengst, druk en homogeniteit onderzocht. Water heeft geen negatieve invloed op de opbrengst, maar zorgt wel voor een drukstijging. Bij 0,25 mol/l beginproduct verliep de reactie volledig homogeen vanaf 12 vol% water.

Verder onderzoek naar een minimale temperatuur en verblijftijd om 90% opbrengst te halen is nodig om de druk in het systeem te beperken en de productiecapaciteit te maximaliseren.



## Abstract in English

---

Janssen Pharmaceutica wants to switch from batch reactors to continuous flow reactors to increase production capacity and reduce costs. The challenge with this switch is the treatment of solid-liquid heterogeneous reaction mixtures that can clog the reactor. In addition, in the case of continuous reactors, residence time distribution must also be factored in. In this master thesis, an aminolysis reaction in which the final product and ammonium chloride precipitate is studied. The Centre for Industrial Process Technology, a KU Leuven research group, is designing a pilot-scale flow reactor for heterogeneous reactions. The aim of this master thesis is to determine the optimal reaction conditions for the flow reactor so that it does not become clogged.

The influence of the concentration of the starting product and the temperature on the yield of the reaction was investigated in a microwave reactor. A yield of 90% was achieved in 15 minutes at 265°C with a concentration of 0.25 mol/litre of the starting product. With 1.0 mol/l starting product the same yield was obtained at only 250°C.

In addition, the influence of water on yield, pressure and homogeneity was investigated. Water does not have a negative influence on the yield, but it does cause an increase in pressure. For 0.25 mol/l starting product the reaction was completely homogeneous from 12 vol% water.

Further research into a minimum temperature and residence time to achieve 90% yield is necessary to limit the pressure in the system and maximize the production capacity.





# 1 Inleiding

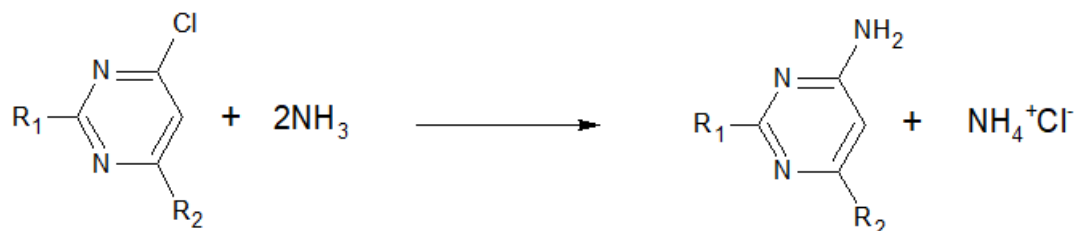
---

De productie van actieve farmaceutische ingrediënten (API's) wordt tot de dag van vandaag nog voornamelijk gerealiseerd in batchreactoren [1]–[5]. Batchreactoren zijn geroerde vaten die in volume kunnen variëren van enkele milliliter op laboschaal tot 15000 liter voor productie op industriële schaal [3]. Productie in batchreactoren is geen continu proces aangezien er tijdens de reactie geen aan- of afvoer van reagentia plaatsvindt. Er wordt dus batch per batch geproduceerd. Producieren in batchreactoren is echter niet altijd ideaal. Om te beginnen zijn grotere batchreactoren vaak sterk gelimiteerd in werkingsdruk en -temperatuur, waardoor de optimale reactieomstandigheden niet altijd gehaald kunnen worden [6]–[9]. Daarnaast is deze manier van produceren zeer arbeidsintensief en is er risico op batch-to-batch variaties doordat en batch per batch gewerkt wordt [4], [10].

Een overstap naar continue flowprocessen voor de productie van API's kan veel voordelen bieden ten opzichte van de traditionele productiemethode. Zo is het onder andere mogelijk kosteneffectiever te werken doordat tijd, materiaal en energie efficiënter gebruikt worden [1], [4]–[8]. Daarnaast is het mogelijk de belangrijke procesparameters, zoals temperatuur, druk, menging en verblijftijd preciezer te regelen; dit maakt het mogelijk de opbrengst en de kwaliteit van het eindproduct te verhogen. Tot slot is de productie in continue reactoren over het algemeen veiliger dan in batchreactoren. Vanwege de vele voordelen die continue flowprocessen bieden, is de afgelopen jaren de interesse vanuit de farmaceutische industrie gegroeid [7], [11], [12], wat geleid heeft tot een toename in onderzoeksinspanningen op het vlak van continue verwerking [2], [6]. Er zijn echter nog wat uitdagingen die de overstap naar continue flowprocessen in de weg staan. De grootste uitdaging is het behandelen van heterogene vast-vloeistof reactiemengsels, waarbij problemen zoals sedimentatie en agglomeratie van deeltjes optreden. Deze leiden tot *fouling* en eventueel tot verstopping van het systeem [13]–[15].

Deze masterproef focust op de optimalisatie van de synthese van een intermediair farmaceutisch ingrediënt in een milliflowreactor. Momenteel gebeurt deze synthese bij Janssen Pharmaceutica in een batchreactor. Janssen Pharmaceutica is een farmaceutisch bedrijf dat onderdeel uitmaakt van de Johnson & Johnson bedrijvengroep. Janssen onderzoekt, ontwikkelt, produceert en verkoopt geneesmiddelen [16] en is voor de productie van enkele van hun producten reeds overgestapt naar continue productietechnieken, met als gevolg dat er efficiënter en duurzamer geproduceerd wordt [5]. De optimalisatie van de synthese wordt onderzocht door het Centrum voor Industriële Procestechologie (CIPT), een onderzoeksgroep van KU Leuven. Het CIPT onderzoekt de verbetering van bestaande industriële processen/technologieën met oog op efficiëntie en duurzaamheid. Eén van de onderzoeksdomeinen van het CIPT is flowchemie, waarbinnen deze masterproef gekaderd is [17].

De synthese bestaat uit een aminolyse van een chloropyrimidinederivaat. In aminolysereacties wordt een functionele groep, in dit geval de chloorgroep, gesubstitueerd door een aminegroep. Er is hier sprake van een nucleofiele aromatische substitutie: ammoniak treedt op als nucleofiel en de uittredende chloorgroep bevindt zich op een aromatisch substraat. Na reactie wordt een derivaat van aminopyrimidine bekomen, alsook een molecule ammoniumchloride. Zowel het begin- als het eindproduct is een farmaceutisch intermediair ingrediënt. Figuur 1 stelt de reactie vereenvoudigd voor.



Figuur 1: Vereenvoudigde weergaven van de aminolysereactie

De synthese wordt momenteel bij Janssen uitgevoerd in een batchreactor bij een temperatuur van 145°C. Ammoniakgas wordt als reagens doorheen de oplossing geborrelt. Het solvent is samengesteld uit meer dan 90% N-methylpyrrolidone (NMP) en de reactietijd bedraagt meer dan 6 h. Het gevormde ammoniumchloride is niet oplosbaar in NMP. Hierdoor ontstaat er na reactie weer een heterogeen reactiemengsel bij kamertemperatuur. Het eindproduct wordt na reactie uitgekristalliseerd door water toe te voegen. Ammoniumchloride lost op in deze stap. De opbrengst na kristallisatie bedraagt ongeveer 86% [18].

Aangezien NMP een sterk polair DAS-solvent is, is het zeer geschikt om de nucleofiele aromatische substitutie in uit te voeren. DAS-solventen solvateren negatieve ladingen slecht, waardoor het aanvallende nucleofiel reactief zal zijn. Dit solvent is echter toxisch voor reproductie en is recent toegevoegd aan de REACH-lijst van zeer zorgwekkende stoffen. Het wordt in deze masterproef vervangen door het groene solvent N-butylpyrrolidinone (NBP). NBP is net zoals NMP een DAS-solvent. Uit vooronderzoek door het CIPT blijkt dat de aminolysereactie met een hoge selectiviteit en snelheid verloopt in NBP en dat de oplosbaarheid van beginproduct in het solvent minstens 150 g/l bedraagt.

In het voorgaand onderzoek door het CIPT werd de invloed van de temperatuur, de overmaat ammoniak en de verblijftijd op het omzettingsrendement onderzocht. Dit gebeurde in de microgolfreactor met NBP als solvent, waterig ammoniak en bij lage concentraties uitgangproduct. Vervolgens werd een flowreactor op laboschaal gebouwd om de resultaten van de microgolfreactor te verifiëren. In de microgolfreactor is een omzettingsrendement van 92% haalbaar na 15 minuten bij een temperatuur van 265°C, 3 equivalenten ammoniak en 0,1 mol/l uitgangproduct. De vergelijking tussen de microgolfreactor en de laboschaalflowreactor gebeurde aan de hand van een reactie op 265°C met 3 equivalenten ammoniak en 0,05 mol/l uitgangproduct. De opbrengst in de flowreactor is 10% hoger dan in

de microgolfreactor bij eenzelfde verblijftijd. Aangezien goede resultaten bekomen worden met waterig ammoniak zal het in deze masterproef ook gebruikt worden.

*Vanwege de COVID-19 crisis heeft het labowerk niet kunnen plaatsvinden. Ter vervanging van het labowerk werd een artikel geschreven over de ontwikkeling van een continue flow opstelling voor het uitvoeren van de Vilsmeier-Haack reactie. Het artikel is achteraan toegevoegd.*



## 2 Literatuurstudie

---

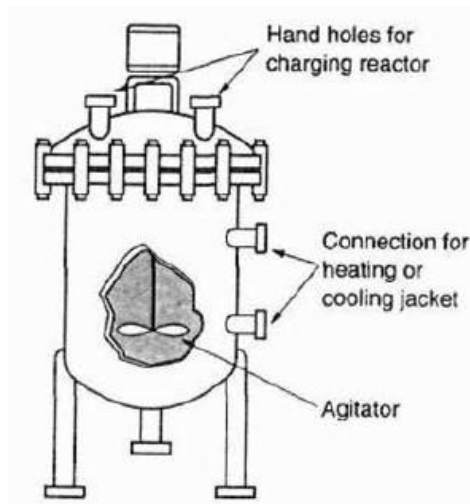
In deze literatuurstudie worden eerst de kenmerken, toepassingen en de voor- en nadelen van batchreactoren en milliflowreactoren overlopen. Vervolgens wordt besproken welke voordelen het gebruik van milliflowreactoren kan bieden ten opzichte van de traditionele batchreactor voor de productie van onder andere geneesmiddelen. Vooraleer de overstap naar continue flowprocessen gemaakt kan worden, moeten er nog enkele uitdagingen overwonnen worden. Deze uitdagingen zullen ook aangehaald worden. Ten slotte wordt het reactiemechanisme van de aminolysereactie die in deze masterproef behandeld wordt kort uitgelegd.

### 2.1 Reactoren

Batchreactoren worden gebruikt voor de productie van een grote variatie aan producten zoals kleurstoffen, polymeren, specialty en fijne chemicaliën. Specialty chemicaliën zijn de uitgangspunten voor een breed scala aan producten zoals adhesieven, verf, lijm, smeermiddelen en coatings. Ook de productie van actieve farmaceutisch ingrediënten (API's) in de farmaceutische industrie gebeurt tot op heden voornamelijk in batchreactoren. Batchgewijze productie is echter een arbeids- en tijdsintensief proces. In de farmaceutische industrie wordt daarom veel onderzoek gedaan naar het ontwikkelen van snellere en meer kostenefficiënte productiemethoden voor de productie van API's. Uit onderzoek blijkt dat continue flowprocessen het mogelijk maken om veiliger, sneller, kostenefficiënter én duurzamer te produceren. Deze continue flowprocessen zijn echter niet nieuw, zo worden ze al lange tijd gebruikt in onder meer de voedingsindustrie en de (petro)chemische industrie. De voornaamste drijfveren voor de ontwikkeling van continue flowprocessen voor de farmaceutische industrie zijn de mogelijkheid om kosten te drukken en de beperkingen van de traditionele batchreactor te overkomen. De voornaamste beperkingen zijn de beperkte werkingsdruk en opbrengst alsook overmatig materiaalverbruik [1]–[5], [19]–[26].

#### 2.1.1 Batchreactoren

Een typische batchreactor bestaat uit een vat, een roersysteem en een geïntegreerd verwarmings- en koelsysteem, zoals te zien in Figuur 2. Het verwarmings- en koelsysteem is de mantel van de reactor en de temperatuur van de reactor wordt geregeld door middel van warmteoverdracht met een vloeistof of stoom in de mantel. In het deksel van de reactor zijn openingen voorzien waarlangs de reactor gevuld wordt. Onderaan de reactor is een leiding voorzien voor het legen van de reactor. Het reactorvat kan in volume variëren van enkele milliliter op laboschaal tot wel 15000 liter voor productie op industriële schaal. De batchreactor wordt onder meer gebruikt voor productie van kleine hoeveelheden en het uitvoeren van processen die moeilijk op continue wijze gerealiseerd kunnen worden. Oplossen van vaste stoffen, kristallisaties en het uitvoeren van chemische en polymerisatiereacties zijn enkele voorbeelden van processen die in batchreactoren uitgevoerd worden [3], [27]–[29].



Figuur 2: Eenvoudige voorstelling van een batchreactor [29]

Een cyclus van een chemische synthese in een batchreactor is simpel. De nodige reagentia worden in het reactorvat gebracht en er wordt geroerd tot een homogeen reactiemengsel ontstaat. Vervolgens kan de chemische reactie plaatsvinden. In het geval van een endotherme reactie wordt het reactiemengsel eerst opgewarmd tot de gewenste temperatuur. Dit gebeurt door bijvoorbeeld stoom door de mantel te sturen. Bij exotherme reacties moet de warmte die vrijkomt afgevoerd worden, hiervoor kan een koelvloeistof door de mantel gestuurd worden. De verblijftijd is afhankelijk van de gewenste conversie; hoge conversies zijn haalbaar door de reactie gedurende lange tijd door te laten gaan. Wanneer de conversie bereikt is, wordt er gekoeld om de reactie stop te zetten. Vervolgens kan het gevormde product uit de reactor gehaald worden of kan er direct een andere bewerking uitgevoerd worden. Er kan bijvoorbeeld van solvent gewisseld worden of het product kan opgezuiverd worden. Het is ook mogelijk om het gevormde product te gebruiken als uitgangspunt voor een volgende synthesesreactie en deze direct te starten. Zo kan er met batchreactoren een hele reeks bewerkingen achter elkaar uitgevoerd worden zonder de reactor te moeten openen. Hierdoor blijft blootstelling aan eventueel schadelijke chemicaliën beperkt. Na legen en reinigen van de reactor kan de volgende cyclus gestart worden. Er wordt dus batch per batch geproduceerd. Aangezien er tijdens reactie geen aan- of afvoer van reagentia plaatsvindt is productie in batchreactoren geen continu proces. Een variante van het batchproces is de semi-batch operatie waarbij er een continue toevoer van reagens plaatsvindt tijdens reactie. Een voordeel van semi-batch operatie is de mogelijkheid de reagentia te doseren aan de hand van het debiet van de reagensstroom. In het geval van een sterk exotherme reactie kan zo de generatie van warmte gecontroleerd worden, zodat het risico op *runaway* reacties geminimaliseerd wordt. Het is ook mogelijk om de concentratie van het reagens laag te houden om de vorming van nevenproducten te beperken [3], [22], [23], [27].

Het grote voordeel van batchreactoren is dat ze veel flexibeler zijn dan continue reactoren. Zo is het bijvoorbeeld mogelijk om in eenzelfde reactor een grote variatie aan producten met verschillende eigenschappen te produceren. Hierdoor zijn batchreactoren in staat om te antwoorden op de fluctuerende vraag van de markt. Vanwege deze flexibiliteit worden ze ingezet voor de productie van onder andere fijne chemicaliën, geneesmiddelen, polymeren en bio-producten. Andere voordelen zijn de lage investerings- en onderhoudskosten alsook de eenvoud van onderhoud. Een nadeel verbonden aan deze flexibiliteit is de nood aan meetinstrumenten, zoals temperatuur- en druksensoren, met een breed meetgebied [19], [23]–[26].

Producteren in batchreactoren is echter niet altijd ideaal. Een van de traditionele beperkingen van deze productiemethode is dat het een arbeids- en tijdsintensief proces is. Het manueel vullen en legen van de reactor tussen batches is veel werk en neemt daardoor veel tijd in beslag. Dit tijdsintensief proces gaat gepaard met hoge arbeidskosten. Indien mogelijk kan het vullen en legen van de reactor geautomatiseerd met behulp van computersturing om zo de arbeidskosten te drukken [23]. De hold-up time tussen batches zorgt er ook voor dat de totale cyclustijd toeneemt. Een ander nadeel van batchgewijs produceren is het risico op *batch-to-batch* variaties [4], [10].

Daarnaast is de warmteoverdracht in batchreactoren niet efficiënt. De efficiëntie van de warmteoverdracht wordt uitgedrukt aan de hand van de ratio warmtewisselend oppervlak tot volume. Deze ratio is afhankelijk van de dimensies van de reactor, hoe groter het volume, hoe kleiner deze ratio. Een kleine ratio betekent dat warmte niet efficiënt uitgewisseld wordt. In grotere reactoren zal de warmte die vrijkomt bij exotherme reacties dus moeilijker afgevoerd worden, met gevaar voor temperatuurstijgingen en eventuele runaway als gevolg. Dit zorgt voor problemen bij het opschalen van batchreactoren. Men kan in additie tot het roersysteem baffels inbouwen in de reactor om voor een betere menging te zorgen. De warmteoverdracht zal hierdoor ook bevorderd worden [6], [23], [28].

Tenslotte is het vanwege ontwerpvereisten moeilijk om batchreactoren onder druk te zetten. Zo zijn bijvoorbeeld de koppelingen tussen apparatuur slechts tegen relatief lage drukken bestand. Om bij hogere druk te kunnen werken zijn meer geavanceerde apparatuur en overdrukbeveiligingen nodig. Dit brengt extra kosten met zich mee. Hierdoor zijn batchreactoren vaak sterk gelimiteerd in werkingsdruk en -temperatuur. Een druk van 10 bar is in industriële batchreactoren al zeer hoog. De maximumtemperatuur bedraagt over het algemeen zo'n 180°C. Deze beperkingen zorgen ervoor dat de optimale reactieomstandigheden niet altijd gehaald worden [6]–[9]. Wanneer de reactie niet bij optimale omstandigheden uitgevoerd kan worden, is er risico op vorming van nevenproducten en zal een langere verblijftijd nodig zijn om de gewenste conversie te behalen. Wanneer de cyclustijd toeneemt zal er binnen een bepaalde tijd minder geproduceerd worden, wat een nadelig effect heeft op de omzet. Het is belangrijk de reactie zo optimaal mogelijk te laten verlopen om een



hoge opbrengst en productkwaliteit te bekomen, met een maximale omzet als gevolg [10], [19], [23], [29].

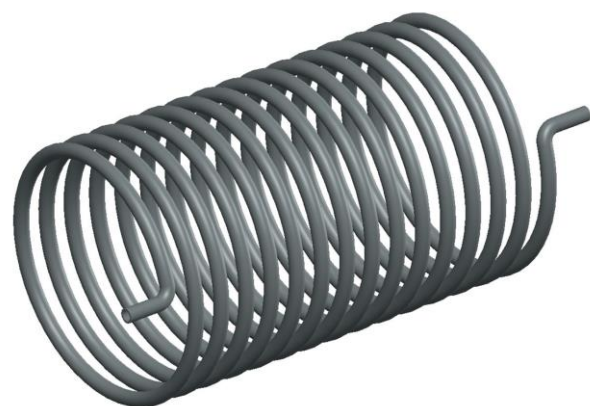
### 2.1.2 Milliflowreactoren

In tegenstelling tot batchreactoren wordt er bij continue reactoren wel continu aan- en afgevoerd. Er zijn verschillende soorten continue reactoren zoals de CSTR en de PFR. De PFR is een ideale reactor die als basis gebruikt wordt voor de ontwikkeling van industriële tubulaire reactoren, zoals de milliflowreactor. Vaak worden een aantal CSTR's in serie geplaatst om PFR gedrag te benaderen. Milliflowreactoren worden gekenmerkt door leidingdiameters tot enkele millimeters [30]. Voor de leidingen wordt vaak gebruik gemaakt van PFA-, FEP- of PTFE-tubing. De druklimiet van deze materialen is afhankelijk van de wanddikte en temperatuur en bedraagt in het uiterste geval zo'n 30 bar. De werkingsdruk kan verhoogd worden door te werken met de roestvast stalen tubing. Figuur 3 toont een PFA-tubing met verschillende diameters.

Een milliflowreactor opstelling bestaat over het algemeen uit volumetrische pompen die continu twee of meer reagensstromen verpompen naar een mengpunt. Volumetrische pompen zijn geschikt voor het verpompen van lage debieten bij hoge drukken en zijn ook in staat viskeuze vloeistoffen te verpompen. Centrifugaalpompen daarentegen zijn beter geschikt voor het verpompen van weinig viskeuze vloeistoffen aan hoge debieten. In flowreactoren wordt er bij zeer hoge drukken gewerkt, waardoor er geopteerd wordt voor volumetrische pompen. Vervolgens passeert de gecombineerde stroom door de reactor; dit is meestal een tubing die opgerold wordt tot een spoel zoals weergegeven in Figuur 4. De kleine dimensies van de tubing hebben een zeer goede warmteoverdracht tot gevolg, waardoor de temperatuur van de reactor zeer snel geregeld kan worden. Er zijn verschillende manieren om de reactor op temperatuur te brengen. Zo kan de reactor bijvoorbeeld in een oven of een warme vloeistof geplaatst worden of kan er gebruik gemaakt worden van infraroodstralers [31]. De output wordt continu afgevoerd en geïncubated [11], [13], [31], [32].



Figuur 3: PFA-tubing met verschillende diameters [33]



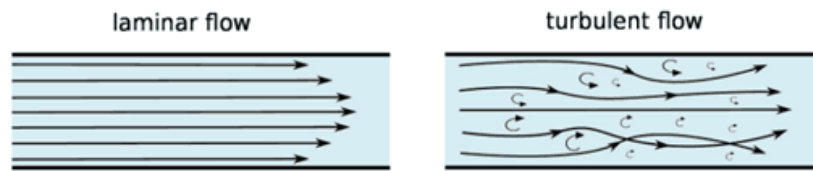
Figuur 4: Spoelvorming reactor [34]

Er wordt al gedurende lange tijd gebruik gemaakt van continue flowprocessen in onder meer de olie, voeding, (petro)chemische en polymeerindustrie. De introductie in de farmaceutische sector liet echter op zich wachten tot begin jaren 2000. Een van de hoofdredenen voor deze vertraging heeft te maken met regelgevingen. Aangezien het grootste deel van de productie in de farmaceutische industrie in batchreactoren gebeurt, is de regelgeving omtrent productie hoofdzakelijk afgesteld op dit type reactoren. Er heerste onzekerheid of geneesmiddelen, geproduceerd via continue flowprocessen, wel zouden voldoen aan alle voorschriften [35], [36]. Daarnaast betekent een overstap naar continue productie ook dat een volledig aangepaste procedure voor kwaliteitscontrole ontwikkeld moet worden. De vele voordelen van de continue productiemethode werden echter wel erkend waardoor de afgelopen 20 jaar onderzoek naar het toepassen van de techniek sterk is toegenomen. Enkele voordelen van milliflowreactoren ten opzichte van traditionele batchreactoren worden hieronder besproken. Deze voordelen zijn voornamelijk te danken aan de kleine dimensies van de reactor [1], [4], [6]–[8].

Om te beginnen is de warmteoverdracht veel efficiënter [4], [9], [13]. Dit is een gevolg van de grotere ratio warmtewisselend oppervlak tot volume; deze kan tot wel 1000x hoger zijn dan bij batchreactoren [32]. Aangezien de warmteoverdracht zeer efficiënt is en er steeds slechts kleine volumes aanwezig zijn in de reactor, is er minder energie nodig om de inhoud van de reactor op te warmen. Daarnaast nemen de opwarm- en afkoelfase veel minder tijd in beslag vergeleken met batchreactoren, waardoor de totale cyclustijd ingekort wordt. De kleine dimensies van de tubing en efficiënte warmteoverdracht zorgen er namelijk voor dat er geen verschil in temperatuur is tussen de inhoud van de reactor en de reactor zelf. Hierdoor verandert de temperatuur van de inhoud in functie van de tijd tijdens opwarmen en afkoelen. Dit in tegenstelling tot de batchreactor, waarbij de temperatuur van de inhoud geregeld wordt aan de hand van de temperatuur van de mantel. De mantel zal eerst opgewarmd of afgekoeld moeten worden vooraleer de inhoud kan opwarmen of afkoelen, wat vanwege de grotere omvang en minder efficiënte warmteoverdracht meer tijd in beslag neemt. Ten slotte is het ook veiliger om sterk exotherme reacties in milliflowreactoren uit te voeren [32]. De geproduceerde warmte wordt efficiënt afgevoerd en het is eenvoudiger het proces te ontwerpen om het *worst-case scenario* te vermijden. Het worst-case scenario is wanneer alle reagentia enorm snel omzetten en de hoeveelheid warmte die vrijkomt maximaal is. Het systeem moet in staat zijn deze warmte af te voeren of de accumulatie ervan te minimaliseren. Dit is eenvoudiger te realiseren dankzij de efficiënte warmteoverdracht.

Een ander voordeel van continue reactoren kan een efficiëntere menging en massatransfer zijn [4], [13]. De efficiëntie is afhankelijk van de dimensies van de reactor. Menging en massatransfer zijn het meest efficiënt bij turbulente stroming en minder efficiënt naarmate de stroming laminair gedrag benadert. In Figuur 5 is te zien dat een fluïdum bij laminaire stroming in parallelle lagen stroomt, terwijl het fluïdum bij turbulente stroming zeer onregelmatig stroomt. Bij laminaire stroming vindt er zeer weinig menging tussen

vloeistoflagen plaats terwijl de onregelmatige stroming bij een turbulent regime zorgt voor een zeer hoge graad van menging tussen de verschillende vloeistoflagen. Er ontstaan twee verschillende snelheidsprofielen. In het geval van laminaire stroming is het snelheidsprofiel parabolisch, terwijl het bij een turbulente stroming eerder vlak is [37]. Beide snelheidsprofielen staan weergegeven in Figuur 9 onder 2.2.3.



Figuur 5: Stromingsprofiel laminaire en turbulente stroming [37]

Aan de hand van het dimensieloze Reynoldsgetal (1) wordt bepaald of een stroming turbulent of laminair is. Het Reynoldsgetal is de verhouding van de traagheidskrachten tot de viskeuze krachten. De traagheidskrachten zijn een gevolg van het momentum van het fluïdum. De viskeuze krachten zijn de wrijvingskrachten tussen de verschillende fluïdumlagen. Bij lage Reynoldsgetallen overheersen de wrijvingskrachten tussen de fluïdumlagen, waardoor de lagen parallel blijven stromen. Bij hoge Reynoldsgetallen is het momentum van het fluïdum voldoende om de wrijvingskrachten te overwinnen, waardoor turbulentie optreedt. Er is sprake van laminaire stroming bij Reynoldsgetallen kleiner dan 2300 en vanaf 4000 is er sprake van turbulente stroming. De stroming bevindt zich in het transitiegebied voor Reynoldsgetallen tussen 2300 en 4000 [38]–[40].

$$\text{Re} = \frac{v * L}{\nu} \quad (1)$$

De karakteristieke lengte,  $L$ , van leidingen met cirkelvormige doorsnede, zoals de tubing, is de diameter van de leiding. Hieruit volgt de vergelijking (2) voor het Reynoldsgetal bij stroming in de tubing.

$$\text{Re} = \frac{v * D}{\nu} \quad (2)$$

Met:

- $v$  = snelheid van het fluïdum [m/s]
- $L$  = karakteristieke lengte [m]
- $\nu$  = kinematische viscositeit van het fluïdum [m<sup>2</sup>/s]
- $D$  = diameter van de tubing [m]

Zoals reeds vermeld is menging en massatransfer het meest efficiënt bij turbulente stroming. De stroming in flowreactoren is echter laminair, waardoor menging tussen vloeistoflagen moet gebeuren via moleculaire diffusie. De snelheidsgradiënt bij laminaire stroming zorgt ervoor dat er een grote concentratiegradiënt in zowel de stromingsrichting als loodrecht op de stromingsrichting ontstaat. Ten gevolge van deze concentratiegradiënt zal moleculaire diffusie

optreden in beide richtingen. In microflowreactoren is menging door moleculaire diffusie efficiënt vanwege de zeer kleine dimensies. Microflowreactoren worden namelijk gekenmerkt door leidingdiameters kleiner dan één millimeter [30]. In milliflowreactoren zal menging door diffusie minder efficiënt zijn dan in microflowreactoren als gevolg van de grotere leidingdiameters. Naast menging heeft het stromingsregime ook een invloed op de verblijftijdsspreiding. Dit wordt verder besproken in 2.2 Uitdagingen in milliflowreactoren.

Daarnaast is het eenvoudiger om deze reactoren onder druk te brengen, waardoor reactieomstandigheden haalbaar zijn die niet mogelijk zijn in traditionele batchreactoren. De verhoogde druk laat toe om solventen/reagentia boven hun kookpunt te gebruiken, waardoor reacties bij een hogere temperatuur uitgevoerd kunnen worden. Uit de vergelijking van Antoine (3) volgt dat de dampdruk toeneemt naarmate de temperatuur toeneemt.

$$\log_{10} p = A - \frac{B}{C + T} \quad (3)$$

Met:

- $p$  = dampdruk [Pa]
- $T$  = temperatuur [K]
- $A, B$  &  $C$  = constanten afhankelijk van de vloeistof

Door een tegendruk hoger dan de dampdruk aan te leggen, wordt er voorkomen dat de reagentia/solventen verdampen, waardoor de reactie dus op hogere temperatuur uitgevoerd kan worden. De verbeterde reactieomstandigheden en de uitstekende controle over de temperatuur maken het mogelijk de vorming van nevenproducten te minimaliseren om zo een hogere productkwaliteit en opbrengst te bekomen. Verder zijn ook hogere reactiesnelheden mogelijk in de milliflowreactor. Uit de vergelijking van Arrhenius (4) volgt namelijk dat de reactiesnelheid hoger is bij hogere temperaturen.

$$k = A e^{-\frac{E_a}{RT}} \quad (4)$$

Met:

- $k$  = reactiesnelheidsconstante [ $s^{-1}$ ]
- $A$  = pre-exponentiële factor (specifiek voor iedere reactie) [ $s^{-1}$ ]
- $E_a$  = activatie energie van de reactie [kJ/mol]
- $R$  = universele gasconstante [J/mol\*K]
- $T$  = temperatuur [K]

Een vierde voordeel is de snelle en eenvoudige aanpassing van de belangrijke parameters zoals verblijftijd, temperatuur en verhoudingen van de reagentia [7], [11]. Hierdoor is het mogelijk om in éénzelfde run een groot aantal condities te screenen, terwijl condities in batchreactoren experiment per experiment ingesteld en gescreend moeten worden [13]. Staalname op bepaalde tijdstippen is bij batchreactoren wel veel makkelijker. De snellere

screening zorgt voor een veel snellere optimalisatie van het proces tijdens ontwikkelingsfase, met lager verbruik en minder afval tot gevolg.

Het opschalen van milliflowreactoren is veel eenvoudiger dan het opschalen van batchreactoren. Er zijn verschillende mogelijkheden voor het opschalen van flowreactoren. Men kan langere tubing of grotere tubingdiameters gebruiken of eenzelfde flowreactor in parallel schakelen [1], [4], [6]. Indien een identieke flowreactor gebruikt wordt, veranderen de fysische eigenschappen van de reactor niet en zal er geen screening gedaan moeten worden naar nieuwe optimale condities. Wanneer men opschaalt aan de hand van grotere leidingdiameters geldt dat, om hetzelfde stromingsregime te behouden, de diameter met dezelfde factor moet toenemen als de productiehoeveelheid. Dit kan aangetoond worden door het volumetrische debiet (5) in te brengen in vergelijking (2). Het volumetrisch debiet is het product van de snelheid van het fluïdum en de oppervlakte van de dwarsdoorsnede van de tubing.

$$Q = v * A = v * \frac{\pi * D^2}{4} \quad (5)$$

Met:

- $Q$  = volumetrisch debiet [ $\text{m}^3/\text{s}$ ]
- $A$  = oppervlakte dwarsdoorsnede [ $\text{m}^2$ ]

$$\text{Re} = \frac{4 * Q}{D * v * \pi} \quad (6)$$

Uit vergelijking (6) volgt dan dat bij opschaling de verhouding  $\frac{Q}{D}$  hetzelfde moet gehouden worden om hetzelfde Reynoldsgetal te behouden. Het is dus zeer belangrijk om rekening te houden met deze verhouding bij het opschalen aan de hand van de leidingdiameter. Wanneer men op deze manier opschaalt moet er ook rekening gehouden worden met een afname van het ratio warmtewisselend oppervlak tot volume, met een minder efficiënte warmteoverdracht als gevolg.

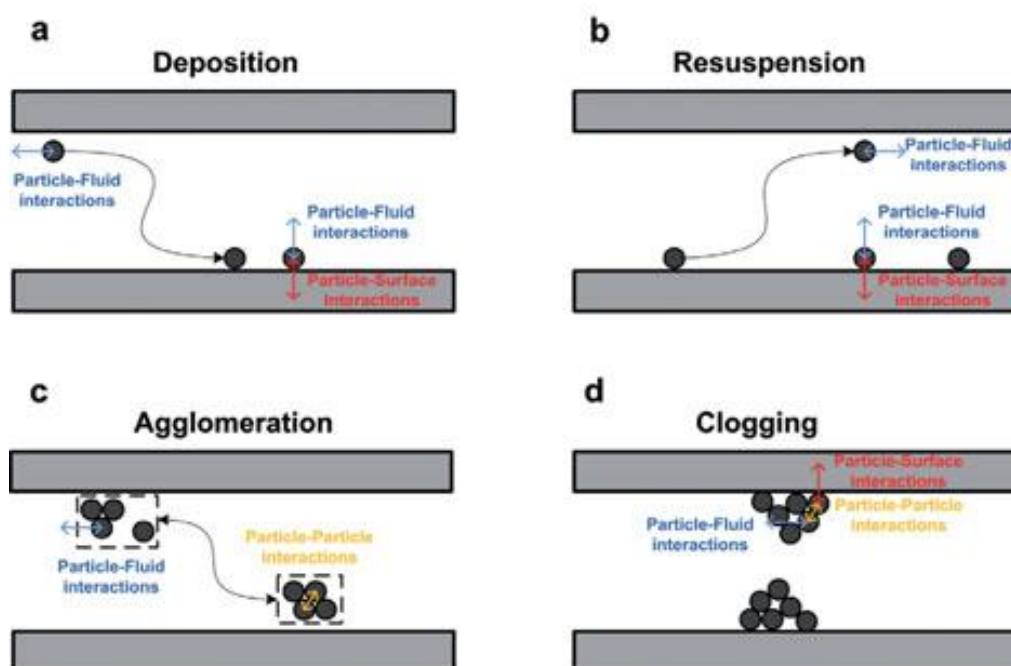
Het laatste voordeel dat besproken wordt, is de mogelijkheid om in-line analysetoestellen, zoals FTIR spectrometers en refractometers, te integreren in de opstelling [9], [13], [32]. Hierdoor kan de reactie in realtime opgevolgd worden door identificatie en kwantificatie van de componenten in het reactiemengsel. Samen met de eenvoud van automatisatie draagt dit ook bij aan de snelle optimalisatie van processen. Daarnaast worden de gevolgen voor downstream processen geminimaliseerd doordat er snel op afwijkingen gereageerd kan worden. Een ander voordeel is dat er niet manueel geanalyseerd moet worden zodat er minder blootstelling aan chemicaliën is [7].

## 2.2 Uitdagingen in milliflowreactoren

Ondanks de vele voordelen die continue flowchemie biedt, zijn er nog hindernissen die de toepassing ervan voor de productie van geneesmiddelen, fijne en specialty chemicaliën in de weg staan. Zo treden er moeilijkheden op bij het omgaan met vaste deeltjes en viskeuze en niet-mengbare vloeistoffen. Daarnaast treedt er verblijftijdsspreiding op bij het gebruik van continue processen, wat enkele nadelige gevolgen heeft.

### 2.2.1 Vast-vloeistof heterogene reactiemengsels

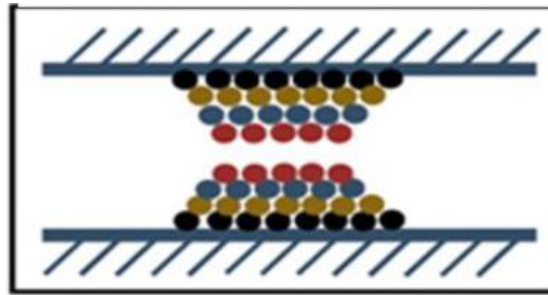
De grootste uitdaging is het uitvoeren van chemische syntheses waarbij vaste deeltjes aanwezig zijn in het reactiemengsel. De vaste deeltjes kunnen afkomstig zijn van een heterogene voeding, tijdens reactie gevormd worden of als katalysator toegevoegd zijn. Milliflowreactoren zijn vanwege de kleine tubingdiameters namelijk zeer gevoelig voor verstopping. Indien het systeem verstopt geraakt, moet het proces vroegtijdig stopgezet worden en wordt er eventueel schade aan de opstelling aangericht. Verstopping van het systeem moet dus vermeden worden. Bij het behandelen van vaste deeltjes in flow treden een aantal verschijnselen op die mogelijk tot verstoppingen leiden. Deze worden weergegeven in Figuur 6 [14], [15].



Figuur 6: Gedrag van vaste deeltjes in flow [14]

Om te beginnen kunnen deeltjes zich afzetten op de reactorwand. Of dit gebeurt is afhankelijk van interacties tussen het deeltje en het fluïdum enerzijds en interacties tussen het deeltje en de wand anderzijds. Vervolgens kan het deeltje van de wand loskomen ten gevolge van de kracht uitgeoefend door het fluïdum. Indien het deeltje niet loskomt kan er na verloop van tijd een laagsgewijze opbouw van deeltjes aan de wand plaatsvinden, zoals weergegeven in Figuur 7. Dit verschijnsel noemt men fouling. De gevolgen van fouling zijn een verhoogde druk, een minder efficiënte stroming en warmteoverdracht en uiteindelijk kan het leiden tot

verstopping van het systeem. Het afzetten en terug loskomen van deeltjes zorgt voor een spreiding op de verblijftijd.



Figuur 7: Laagsgewijze aangroei van deeltjes [15]

Daarnaast kunnen interacties tussen deeltjes er ook voor zorgen dat deeltjes agglomereren. De gevormde agglomeraten zijn groter en zwaarder dan afzonderlijke deeltjes en vertonen daardoor een ander stromingsgedrag. Zo zullen agglomeraten vanwege hun traagheid eerder in contact komen met de wand, waar ze net zoals afzonderlijke deeltjes kunnen afzetten. Tenslotte kunnen deeltjes, en zeker agglomeraten, uitzakken naar de bodem indien de lineaire snelheid van het fluïdum niet voldoende hoog is. De snelheid waarmee een sferisch deeltje sedimenteert in een stilstaande vloeistof wordt gegeven door de wet van Stokes (7). In flowreactoren bevinden de deeltjes zich natuurlijk niet in een stilstaande vloeistof. De stromende vloeistof oefent een opwaartse draagkracht uit op de deeltjes. Als de snelheid van de vloeistof voldoende hoog is, zal de draagkracht groot genoeg zijn om sedimentatie van de deeltjes te voorkomen.

$$v_b = \frac{g}{18} * (\rho_d - \rho) \frac{d^2}{\eta} \quad (7)$$

Met:

- $v_b$  = sedimentatiesnelheid van het deeltje [m/s]
- $d$  = diameter van het deeltje [m]
- $g$  = valversnelling [m/s<sup>2</sup>]
- $\rho_d$  = dichtheid van het deeltje [kg/m<sup>3</sup>]
- $\rho$  = dichtheid van het fluïdum [kg/m<sup>3</sup>]
- $\eta$  = de viscositeit van het fluïdum [kg/m\*s]

Uit (7) volgt dat de sedimentatiesnelheid toeneemt met de diameter van het deeltje. Agglomeraten zijn groter dan afzonderlijke deeltjes, met als gevolg een hogere sedimentatiesnelheid. In een laminaire stroming, zoals weergegeven in Figuur 9, zullen agglomeraten eerder terechtkomen in de zone onderaan de leiding waar de stromingssnelheid lager is. Zowel agglomeratie als sedimentatie leiden tot een spreiding op de verblijftijd (zie 2.2.3) en mogelijk tot fouling.

Er zijn verschillende manieren om het optreden van deze verschijnselen te beperken en zo de gevolgen ervan te minimaliseren. De meest efficiënte methode hiervoor is de hoeveelheid vaste deeltjes minimaliseren of het voorkomen van vaste deeltjes volledig vermijden. Men kan bijvoorbeeld met sterk verdunde oplossingen werken [13], [14]. Dit zal echter een nadelig effect hebben op de productiviteit van het proces, wat natuurlijk niet gewenst is. Een andere mogelijkheid is het toevoegen van of overschakelen naar een ander solvent waarin de oplosbaarheid van de deeltjes hoger is. Bij reacties waar vaste producten gevormd worden is het in sommige gevallen mogelijk de synthesesweg aan te passen om zo de vorming van vaste deeltjes te vermijden. Aanpassen van de synthesesweg is echter in de meeste gevallen onmogelijk. Een derde methode om verstopping te voorkomen is gebruik maken van tubing met een grotere diameter [13]. Hierbij is het belangrijk dat het volumetrisch debiet met dezelfde factor opgevoerd wordt als de diameter. Dit werd reeds aangetoond aan de hand van vergelijking (6). Indien het debiet met een kleinere factor toeneemt, zal de lineaire snelheid van het fluïdum afnemen, waardoor er een kleinere draagkracht uitgeoefend wordt op de deeltjes en deze sneller sedimenteren. Daarnaast leidt een grotere tubingdiameter tot een minder efficiënte warmteoverdracht en menging, wat een negatieve invloed heeft op de kwaliteit van de producten, de opbrengst van het proces en de verblijftijdsspreiding. Sedimentatie en verblijftijdsspreiding kunnen beperkt worden door een pulserende of gesegmenteerde stroming te gebruiken. Tot slot kan er ook gebruik gemaakt worden van ultrasone golven om afzetting en agglomeratie van deeltjes te minimaliseren [13], [14], [41], [42].

### 2.2.2 Viskeuze en niet mengbare vloeistoffen

Uit vergelijking (2) volgt dat de viscositeit van het fluïdum bepalend is voor het Reynoldsgetal en dus voor het stromingsgedrag van het fluïdum. Hoe viskeuzer de vloeistof, hoe lager het Reynoldsgetal. Zoals eerder besproken zal de stroming bij een laag Reynoldsgetal laminair gedrag vertonen, waardoor menging minder efficiënt verloopt. Daarnaast zijn viskeuze vloeistoffen moeilijker te verpompen en moet er eventueel een andere type pomp gebruikt worden.

Bij het behandelen van niet mengbare vloeistoffen is de massatransfer afhankelijk van het stromingspatroon van de vloeistoffen. Bij lage stromingssnelheden stromen de vloeistoffen als twee parallelle lagen doorheen de leidingen. Naarmate de snelheid toeneemt treedt er steeds meer emulsie van de vloeistoffen op. In het geval van twee parallelle lagen is het totale contactoppervlak tussen de vloeistoffen veel kleiner dan bij gedispergeerde stroming, waardoor de efficiëntie van de massatransfer lager is. Daarnaast blijft het contactoppervlak tussen de vloeistoffen constant en is de efficiëntie van massatransfer tussen de lagen enkel afhankelijk van de contacttijd. Dit leidt tot lange verblijftijden om de gewenste efficiëntie te bereiken [43]. Bij het uitvoeren van reacties in niet mengbare vloeistoffen is de efficiëntie van de reactie dus afhankelijk van het stromingspatroon. Aangezien er naast de stromingssnelheid nog andere parameters, zoals de grensvlakspanning, zijn die een invloed hebben op het



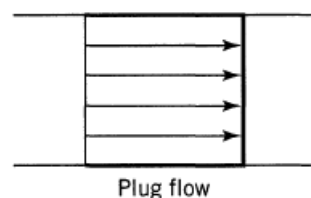
stromingspatroon, is het niet voor alle reacties mogelijk een optimaal stromingspatroon te realiseren.

### 2.2.3 Verbliftijdsspreiding

Bij het uitvoeren van chemische reacties verblijft het reactiemengsel gedurende een welbepaalde tijd in de reactor om de gewenste conversie te bereiken. In batchreactoren, waar geen aan- en afvoer van producten plaatsvindt tijdens de reactie, zal ieder molecuul even lang in de reactor verblijven. In continue processen daarentegen, waarbij wél aan- en afvoer van producten plaatsvindt tijdens reactie, is het mogelijk dat niet alle moleculen even lang in de reactor verblijven. Sommige moleculen zullen de reactor eerder verlaten, terwijl andere gedurende een langere periode in de reactor verblijven. Hierdoor ontstaat er een spreiding op de verblijftijd.

Voor moleculen die gedurende verschillende tijdsperioden in de reactor verblijven zal de reactietijd ook verschillen. Zo zal de reactietijd voor moleculen die minder lang in de reactor verblijven mogelijk onvoldoende zijn om de gewenste conversie te behalen. Voor moleculen die langer dan nodig in de reactor verblijven, neemt het risico op vorming van nevenproducten toe; zeker bij hoge temperaturen. Dit heeft een negatieve invloed op de kwaliteit van het product en de opbrengst van het proces. Het is daarom belangrijk om de spreiding op de verblijftijd te kennen. Wanneer de overstap van batchreactor naar milliflowreactor gemaakt wordt, moet er dus rekening gehouden worden met het feit dat verblijftijdsspreiding zal optreden tijdens het uitvoeren van de reactie. De spreiding zal het grootst zijn bij laminaire stroming en kleiner worden naarmate de stroming turbulenter wordt. De verklaring hiervoor ligt in de mate waarin afgeweken wordt van ideaal PFR gedrag.

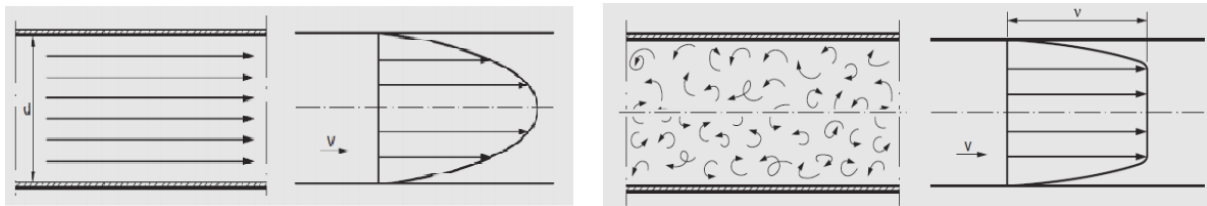
In het geval van ideaal PFR gedrag wordt de snelheid van het fluïdum uniform beschouwd over de hele leiding en treedt er geen menging tussen fluïdumelementen in de stromingsrichting op. Dit heeft tot gevolg dat er geen verblijftijdsspreiding optreedt; ieder fluïdumelement, en elk molecuul, verlaat de reactor na exact dezelfde tijd. Het snelheidsprofiel van het fluïdum bij ideaal PFR gedrag wordt weergegeven in Figuur 8.



Figuur 8: Snelheidsprofiel van de ideale PFR [44]

In praktijk wordt er echter afgeweken van dit ideale gedrag, met een spreiding op de verblijftijd als gevolg. De snelheid van het fluïdum zal niet uniform zijn vanwege wrijvingskrachten met de wand, dit resulteert in de snelheidsprofielen voor respectievelijk laminaire en turbulente stroming zoals weergegeven in Figuur 9. Daarnaast treedt er ook

menging tussen fluïdumelementen in de stromingsrichting op als gevolg van de snelheidsgradiënt en moleculaire diffusie.



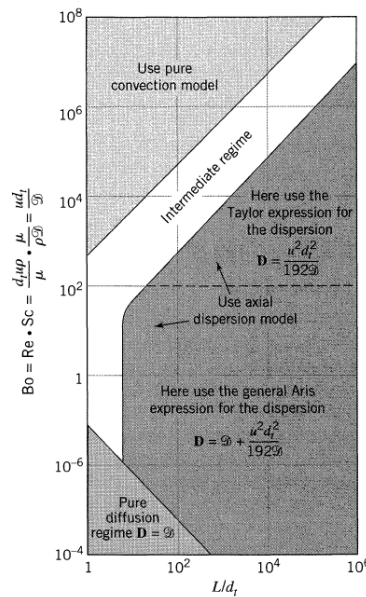
Figuur 9: Links: snelheidsprofiel laminaire stroming. Rechts: Snelheidsprofiel turbulente stroming [45]

Zoals reeds vermeld zal de spreiding op de verblijftijd het grootst zijn bij laminaire stroming. In het snelheidsprofiel is te zien dat de moleculen die zich in het centrum van de leiding bevinden veel sneller bewegen in de stromingsrichting dan moleculen die zich dicht bij de wand bevinden. Moleculen aan de wand bewegen helemaal niet. De moleculen bewegen dus aan verschillende snelheden doorheen de leiding en zullen dus op verschillende tijdstippen de reactor verlaten. Het snelheidsprofiel bij turbulente stroming is veel vlakker. Het benadert het snelheidsprofiel van ideaal PFR gedrag, met een kleinere spreiding op de verblijftijd als gevolg.

De voornaamste oorzaak van verblijftijdsspreiding in tubulaire reactoren met turbulente stroming is axiale dispersie; dit is het verschijnsel waarbij er menging tussen fluïdumelementen in de stromingsrichting optreedt. Axiale dispersie is voornamelijk een gevolg van de snelheidsgradiënt van het fluïdum en zal daardoor ook het grootst zijn in het geval van laminaire stroming. Daarnaast zorgt ook moleculaire diffusie voor menging tussen verschillende de fluïdumelementen. Menging door moleculaire diffusie is het grootst bij laminaire stroming, aangezien hier de concentratiegradiënt in beide richtingen het grootst is. Radiale menging daarentegen bevordert PFR gedrag, waardoor de spreiding op de verblijftijd afneemt.

Er bestaan verschillende modellen voor het beschrijven van de stroming bij afwijking van het ideale PFR gedrag. Bij kleine afwijkingen van ideaal PFR gedrag zijn het dispersiemodel en het tanks-in-serie model geschikt. Dit is bijvoorbeeld het geval bij turbulente stroming of laminaire stroming in zeer lange leidingen. Voor laminaire stroming in korte leidingen of bij zeer viskeuze vloeistoffen wordt het pure convectie model toegepast. Figuur 10 toont welk model gebruikt moet worden, gebaseerd op de geometrie van de reactor, het stromingsregime en het gebruikte fluïdum. In deze masterproef zal het dispersiemodel of het convectiemodel gebruikt worden, afhankelijk van de dispersiecoëfficiënt, welke experimenteel bepaald moet worden. De verhouding van de lengte van de reactor tot de diameter zal een waarde van ongeveer 4000 of 8000 hebben, afhankelijk van de gebruikte reactor. Het Reynoldsgetal zal, afhankelijk van het debiet, een waarde van ongeveer 50 of 100 hebben. Bij een hoge waarde voor de dispersiecoëfficiënt is het Bodenstein getal ( $Bo$ ) laag en zal er voor het dispersiemodel geselecteerd worden. Bij een lage dispersiecoëfficiënt zal er voor het convectiemodel gekozen

worden. Aangezien de stroming in de reactor laminair is, wordt er een hoge waarde voor de dispersiecoëfficiënt verwacht. Er kan echter niet met zekerheid gezegd worden welk model er gebruikt zal worden zonder experimentele bepaling van de dispersiecoëfficiënt.



Figuur 10: Overzicht van wanneer welk model gebruikt moet worden op basis van stromingsregime en geometrie van de reactor [44]

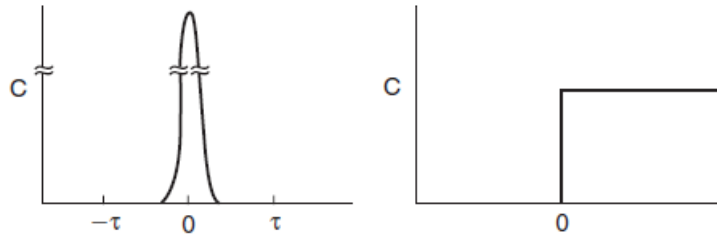
De mate waarin axiale dispersie optreedt wordt aangeduid met het dispersiegetal van de reactor uit vergelijking (8). Het dispersiegetal houdt rekening met menging ten gevolge van de snelheidsgradiënt en menging door moleculaire diffusie. Wanneer het dispersiegetal gelijk is aan nul zal de axiale dispersie verwaarloosbaar zijn en wordt ideaal PFR gedrag benadert. Naarmate het dispersiegetal toeneemt, treedt er meer axiale dispersie op.

$$\frac{D}{uL} \tag{8}$$

Met:

- $D$  = axiale dispersiecoëfficiënt [ $m^2/s$ ]
- $u$  = Snelheid van het fluïdum [ $m/s$ ]
- $L$  = karakteristieke lengte van de leiding [ $m$ ]

De verblijftijdsspreiding kan bepaald worden door aan de ingang van de reactor een tracer te injecteren en de concentratie van de tracer aan de uitgang te meten als functie van de tijd. Op basis hiervan wordt de E-curve opgesteld. Deze curve geeft de spreiding op de verblijftijd weer. Er zijn twee mogelijkheden voor het inbrengen van de tracer. In een puls experiment wordt de *tracer* in een zo kort mogelijke tijd in de voedingsstroom gebracht. Bij een stap experiment wordt de tracer in het systeem gebracht en blijft de concentratie van de tracer constant in functie van de tijd. Figuur 11 toont het verschil tussen beide methodes. Hier wordt besproken hoe een puls experiment verloopt [46].



Figuur 11: Links: puls input van de tracer. Rechts: Stap input van de tracer [44]

Vergelijking (9) geeft de hoeveelheid tracer die de reactor verlaat tussen tijdstip  $t$  en  $t + \Delta t$ .

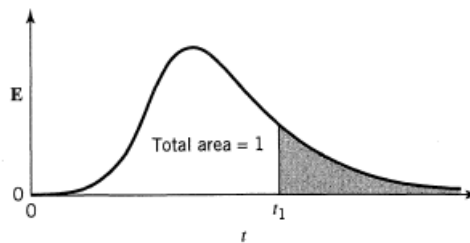
$$\Delta N = C(t) * v * \Delta t \quad (9)$$

Met:

- $N$  = hoeveelheid tracer [g]
- $C(t)$  = concentratie tracer op tijdstip  $t$  [g/m<sup>3</sup>]
- $v$  = volumetrisch debiet van het fluidum [m<sup>3</sup>/s]

Om te achterhalen welke fractie van de tracer een bepaalde verblijftijd heeft, wordt vergelijking (9) gedeeld door de totale hoeveelheid geïnjecteerde tracer  $N_0$ . Hieruit volgt vergelijking (10), waarin  $E(t)\Delta t$  de fractie van de tracer is die gedurende  $t$  en  $t + \Delta t$  in de reactor verbleven is [46].

$$\frac{\Delta N}{N_0} = \frac{C(t) * v}{N_0} \Delta t = E(t)\Delta t \quad (10)$$



Figuur 12: Curve van de verblijftijdsspreiding [44]

Aan de hand van deze curve kan bepaald worden welke fractie van de tracer een bepaalde verblijftijd heeft in de reactor. Met vergelijking (11) wordt de fractie van de tracer die een verblijftijd heeft tussen tijdstip  $t_1$  en  $t_2$  bepaald. Zo is bijvoorbeeld de oppervlakte van het grijze deel in bovenstaande figuur de fractie van de tracer met een verblijftijd langer dan  $t_1$ .

$$\int_{t_1}^{t_2} E(t) dt \quad (11)$$

Het dispersiegetal wordt geëvalueerd aan de hand van de vorm van de E-curve. Hiervoor moet de E-curve uit Figuur 12 omgezet worden naar een dimensieloze  $E_\theta$ -curve zoals weergegeven in Figuur 13. De omzetting naar de dimensieloze curve gebeurt door eerst  $\theta$  uit

te zetten op de x-as in plaats van de tijd.  $\theta$  wordt gedefinieerd als de tijd over de gemiddelde verblijftijd zoals weergegeven in vergelijking (12).

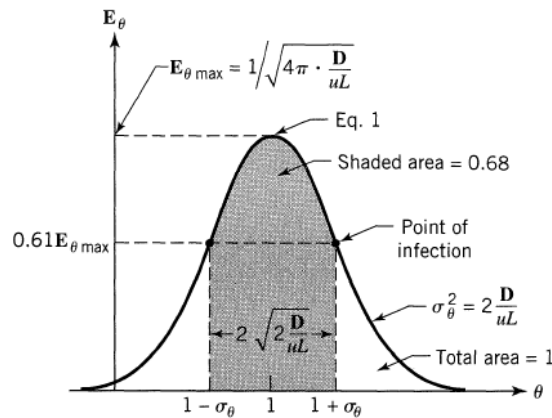
$$\theta = \frac{t}{\bar{t}} \quad (12)$$

Met:

- $t$  = tijd [s]
- $\bar{t}$  = gemiddelde verblijftijd [s]

Daarna wordt de dimensieloze functie  $E(\theta)$  als volgt gedefinieerd (13)

$$E(\theta) = \bar{t} * E(t) \quad (13)$$



Figuur 13: Dimensieloze E-curve [44].

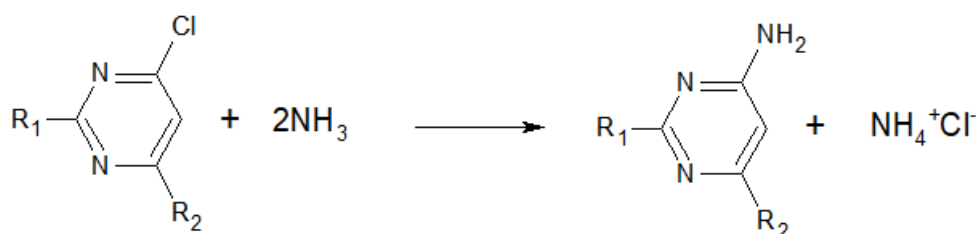
Aan de hand van deze curve kan nu het dispersiegetal van de reactor bepaald worden via de maximale  $E_\theta$ -waarde. Uit de figuur volgt dat het dispersiegetal groter is naarmate de curve breder is. Bij zeer smalle curves is het dispersiegetal zeer klein en is de menging door axiale diffusie verwaarloosbaar. Daarnaast maakt de overstap naar dimensieloze getallen het ook mogelijk om verschillende reactoren met elkaar te vergelijken. De gemiddelde verblijftijd zal namelijk voor iedere reactor op  $\theta = 1$  liggen [46].

Om nu te controleren hoe goed de experimenteel bekomen  $E_\theta$ -curve overeenkomt met het model, wordt het bekomen dispersiegetal ingevuld in de theoretische vergelijking van de  $E_\theta$ -curve (14) [44].

$$E_\theta = \bar{t} * E = \frac{1}{\sqrt{4\pi \left(\frac{D}{uL}\right)}} \exp \left[ -\frac{(1 - \theta)^2}{4 \left(\frac{D}{uL}\right)} \right] \quad (14)$$

### 2.3 Aminolysereactie

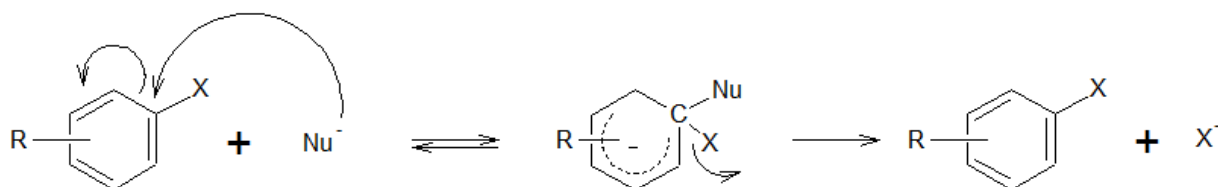
De aminolysereactie, behandeld in dit onderzoek, is een nucleofiele substitutiereactie. In nucleofiele substitutiereacties wordt een uittredende groep afgesplitst onder invloed van een nucleofiel, waarop het nucleofiel de plaats van de uittredende groep op het substraat inneemt. Wanneer de uittredende groep zich op een aromatische ring bevindt, is er sprake van een nucleofiele aromatische substitutiereactie, zoals hier het geval is. De aminolysereactie, behandeld in deze masterproef, verloopt het beste in sterk polaire DAS-solventen. DAS-solventen bezitten namelijk een partieel negatieve lading waardoor ze het nucleofiel niet solvateren en de reactiviteit van het nucleofiel niet vermindert [18]. Figuur 14 geeft een vereenvoudigde weergave van de aminolysereactie. Chloor is de uittredende groep en ammoniak wordt als nucleofiel gebruikt. Het chloropyrimidinederivaat/beginproduct reageert met twee equivalenten ammoniak tot het aminopyrimidinederivaat/eindproduct. Hierbij wordt ook één equivalent van het zout ammoniumchloride gevormd.



Figuur 14: Aminolysereactie

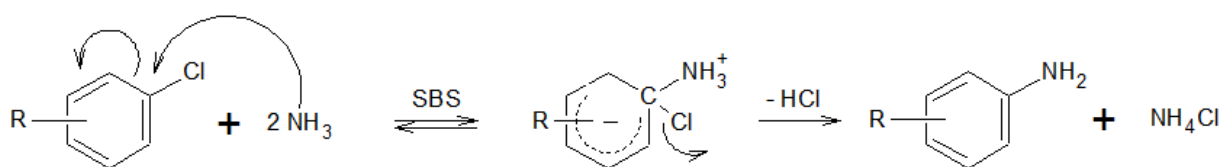
Over het algemeen kan deze reactie enkel plaatsvinden indien er elektronenzuigende groepen aanwezig zijn op het substraat, zodat deze elektronenarm is. Indien het nucleofiel echter een zeer sterke base is, kan de reactie ook plaatsvinden zonder de aanwezigheid van deze elektronenzuigende groepen [47]. Nucleofiele aromatische substitutiereacties kunnen via verschillende reactiemechanismen verlopen, waarvan het additie-eliminatie mechanisme het meest voorkomende is en hier besproken zal worden [48].

Het additie-eliminatie mechanisme bestaat uit twee stappen zoals weergegeven in Figuur 15, met X de uittredende groep en R een elektronenzuigende groep ter activatie. In de eerste stap valt het negatief geladen nucleofiel de elektronenarme aromatische ring aan en bindt het op de ring. Het nucleofiel zal altijd aanvallen op het koolstofatoom waar de uittredende groep zich bevindt. Hierbij gaat de aromaticiteit van de ring verloren en er ontstaat een zogenaamd Meisenheimer complex [48], [49]. Dit negatief geladen intermediair wordt gestabiliseerd door de elektronenzuigende groep op de ring. De aanwezigheid van zulke groepen, voornamelijk in de ortho- en parapositie ten opzichte van de uittredende groep, verhogen hierdoor de reactiesnelheid aanzienlijk. Hoe meer elektronenzuigende groepen, hoe sneller de reactie. In de tweede stap wordt de uittredende groep afgesplitst en wordt de aromatische structuur van de ring hersteld.



Figuur 15: Additie-eliminatie mechanisme met vorming van Meisenheimer complex

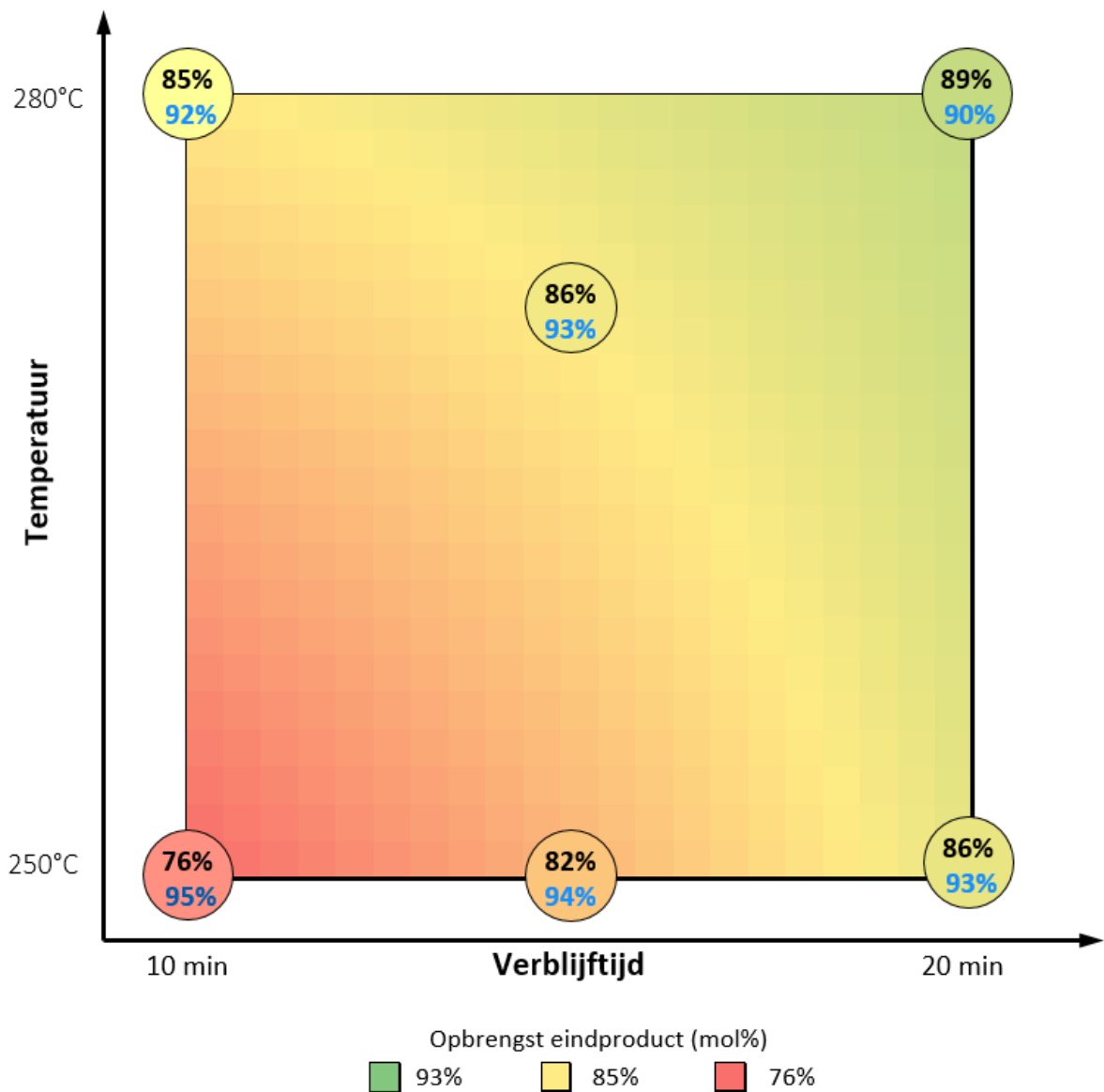
Wanneer een neutraal nucleofiel, zoals ammoniak, gebruikt wordt, ontstaat na de eerste stap een zwitterion. In een zwitterion zijn een gelijk aantal positief en negatief geladen functionele groepen aanwezig; de nettolading van het ion is neutraal. Na additie van het nucleofiel kan ofwel eerst het proton afsplitsten, ofwel eerst de uittredende groep. De volgorde heeft geen invloed op het eindproduct. Figuur 16 geeft een vereenvoudigde weergave van het additie-eliminatie mechanisme toegepast op de behandelde aminolysereactie, met ammoniak als nucleofiel.



Figuur 16: Behandelde aminolysereactie volgens het additie-eliminatie mechanisme

Aangezien tijdens de additie van het nucleofiel aan het substraat de aromaticiteit verloren gaat en ammoniak een relatief zwak nucleofiel is, zal dit de snelheidsbepalende stap zijn [50]. Chloor is een goed uittredende groep, waardoor de tweede stap snel verloopt. Daarnaast is deze stap zo goed als irreversibel aangezien de aminegroep een slecht uittredende groep is en chloor een slecht nucleofiel. De reactiesnelheid is afhankelijk van de concentratie van het beginproduct en het nucleofiel. Uit onderzoek blijkt dat de exponent van de ammoniakconcentratie in de reactiesnelheidsvergelijking afhankelijk is van het gebruikte solvent [51].

Figuur 17 geeft een overzicht van enkele resultaten bekomen in een voorgaand onderzoek naar de optimale reactieparameters voor de aminolysereactie die in deze masterproef behandeld wordt [18]. Uit het onderzoek is gebleken dat de reactiesnelheid verhoogd kan worden door de temperatuur te verhogen (tot 265°C), de concentratie uitgangsubstantie te verhogen en een grotere overmaat waterig ammoniak te gebruiken. Een verhoging van deze parameters veroorzaakt echter ook een verhoging van de druk, waardoor de parameters gelimiteerd zijn. Na een verblijftijd van 15 minuten op 265°C met een concentratie uitgangsubstantie van 0,10 mol/l en 3 equivalenten waterig ammoniak, werd een opbrengst van 86% gehaald. Voor deze masterproef zal er vertrokken worden van deze reactieparameters. Een hogere concentratie uitgangsubstantie zal gebruikt worden om de reactiesnelheid te verhogen om zo mogelijk de reactietemperatuur en -duur te beperken.



Figuur 17: Resultaten Design Of Experiments: invloed van verblijftijd en temperatuur op de opbrengst bij 0,10 mol/l beginproduct en 3 equivalenten waterig ammoniak [18]. Zwart = opbrengst, Blauw = maximale opbrengst

## 2.4 Besluit literatuurstudie

Uit de literatuurstudie werd duidelijk dat een overstap naar een continue flowprocessen enorm veel voordelen kan bieden. De twee grootste beperkingen van batchreactoren kunnen namelijk overkomen worden. De hogere druk laat verbeterde reactieomstandigheden toe. Met als gevolg een verhoogde opbrengst en productkwaliteit en een verkorte cyclusduur. De eenvoud van automatisatie zorgt ervoor dat productie aan de hand van continue processen geen arbeidsintensief proces is. Daarnaast is productie aan de hand van continue flowprocessen duurzamer en kostenefficiënter. Er zijn echter nog enkele uitdagingen die overwonnen moeten worden. Waarvan het behandelen van vaste deeltjes de voornaamste is voor deze masterproef. De reactiesnelheid van de aminolysereactie is afhankelijk van de concentratie uitgangproduct. De invloed van de concentratie uitgangproduct op de opbrengst wordt onderzocht in deze masterproef.





### 3 Probleemstelling

---

Momenteel wordt de aminolysereactie in de batchreactor bij slechts 145°C uitgevoerd in NMP als solvent en de reactieduur bedraagt 6 h. De reactie kan versnellen door de temperatuur te verhogen. Dit heeft echter een verhoging van de druk als gevolg en zoals reeds vermeld zijn batchreactoren gelimiteerd in druk. Eén van de grote voordelen van flowsystemen is dat deze veel makkelijker onder verhoogde druk gebracht kunnen worden. Dit betekent dat er in flowreactoren bij hogere temperaturen gewerkt kan worden en dat de reactieduur ingekort kan worden. Vandaar dat de overstap naar de flowreactor onderzocht wordt.

De gewenste concentratie uitgangproduct in de milliflowreactor moet dezelfde zijn als de concentratie bij productie in batch, met name 2 mol/l. Bij deze concentratie wordt de oplosbaarheid van zowel begin- als eindproduct echter overschreden, waardoor het reactiemengsel heterogeen is bij kamertemperatuur. Het behandelen van slurries in milliflowreactoren brengt uitdagingen met zich mee. Om te beginnen kunnen er problemen optreden bij het verpompen van de slurry. De pilotschaalflowreactor van het CIPT is in staat om heterogene suspensies te verpompen, waardoor dit probleem zich niet zal voordoen. Daarnaast is er een risico op verstopping van het systeem, waardoor de reactie vroegtijdig stopgezet moet worden. Verstopping kan een gevolg zijn van deeltjes die agglomereren en/of sedimenteren. Een andere mogelijke oorzaak voor verstopping is de vorming van ammoniumchloride tijdens de reactie. Ammoniumchloride lost namelijk niet op in NBP en aangezien er slechts een kleine hoeveelheid water aanwezig is, zal het reactiemengsel tijdens reactie ook heterogeen zijn. Het gevormde ammoniumchloride kan fouling veroorzaken waardoor het systeem mogelijk verstopt geraakt. Een mogelijke oplossing voor dit probleem is het aandeel water in het solvent verhogen zodat ammoniumchloride oplost. Aangezien dit zorgt voor een lagere oplosbaarheid van begin- en eindproduct en voor een stijging in druk, zal eerst onderzocht moeten worden of dit mogelijk is. Andere mogelijke oplossingen zijn het toepassen van ultrasone trillingen of gepulste flow [12], [52].



## 4 Doelstellingen

---

Het hoofddoel van deze masterproef is de aminolysereactie met een minimum rendement van 90% te laten verlopen in de milliflowreactor, zonder dat deze verstopt geraakt ten gevolge van ammoniumchloridevorming.

Aan de hand van onderstaand stappenplan wordt getracht het hoofddoel te behalen.

Om te beginnen wordt er onderzocht of het mogelijk is de reactie homogeen te laten verlopen door water toe te voegen aan het reactiemengsel, om zo de problemen die optreden bij heterogene processen in flow te vermijden.

Vervolgens wordt in de microgolfreactor de minimale verblijftijd bepaald die nodig is om een opbrengst van 85% te behalen. Deze verblijftijd zal het vertrekpunt zijn voor de optimalisatie in de flowreactor. In de flowreactor zal de opbrengst hoger zijn vanwege de hogere beginconcentratie en efficiëntere massa- en warmteoverdracht. Aangezien het behouden van dezelfde productiecapaciteit als in batch belangrijk is, is een minimale verblijftijd nodig. De verblijftijd in een flowreactor wordt bepaald door het debiet en de lengte van de reactor. Wanneer bij eenzelfde debiet een langere verblijftijd vereist is, moet de reactor langer gemaakt worden. Dit zal in grote installaties echter niet altijd mogelijk zijn.

Wanneer overgestapt wordt naar de pilotschaalflowreactor wordt als eerste de U-waarde van de infraroodstraler en de oven bepaald. Deze waarde, die aangeeft hoe efficiënt warmte uitgewisseld wordt, is nodig om het temperatuurprofiel over de reactor op te stellen. Aan de hand van temperatuurprofielen kunnen eventuele verschillen tussen batch en flowreactor verklaard worden. Wanneer de U-waarden gekend zijn, is het ook mogelijk het temperatuurverloop te voorspellen wanneer er andere solventen gebruikt worden.

Hieruit volgen de doelstellingen:

- reactie homogeen laten verlopen,
- minimale verblijftijd voor opbrengst van 85% bepalen,
- U-waarde van oven en infraroodstralers bepalen,
- reactie optimaliseren in flow.



## 5 Materialen en methode

---

In een eerste reeks experimenten werd de aminolysereactie uitgevoerd met verschillende concentraties van het uitgangproduct. Daarna werd in een tweede reeks experimenten de invloed van water op de reactie onderzocht door verschillende hoeveelheden water aan het reactiemengsel toe te voegen. In beide gevallen werd de druk continue opgemeten. Alle experimenten in deze masterproef werden uitgevoerd in een microgolfreactor. Deze wordt als eerste kort aangehaald.

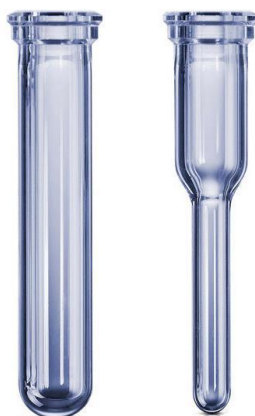
### 5.1 Microgolfreactor

De microgolfreactor gebruikt voor de experimenten in deze masterproef is de Anton Paar Monowave 300 weergegeven in Figuur 18. Het maximum vermogen van de microgolfreactor bedraagt 850W. Voor de experimenten werd de microgolf telkens ingesteld om het reactiemengsel zo snel mogelijk op te warmen bij een maximaal vermogen van 50W. Na reactie wordt er snel afgekoeld met behulp van perslucht. De limiet van werkingsdruk en -temperatuur ligt op 30 bar en 300°C. De temperatuur wordt geregeld via de ingebouwde IR-sensor en een hydraulisch systeem zorgt voor snelle en nauwkeurige regeling van de druk. Verder is de reactor uitgerust met een high performance magnetisch roersysteem met een maximale roersnelheid van 1200 rpm. Hierdoor is een homogene verdeling van het reactiemengsel verzekerd. De goede warmteoverdracht en menging in combinatie met de hoge limieten van de werkingsdruk en -temperatuur maken van deze microgolfreactor een geschikt toestel voor veilige screening van procescondities binnen een ruim werkingsgebied [53], [54].



Figuur 18: Anton Paar Monowave 300 microgolfreactor [55]

Voor de experimenten zijn de twee soorten proefbuizen uit Figuur 19, vervaardigd uit borosilicaatglas, beschikbaar. Een grote variant met een totaal volume van 10 ml en een kleine variant met een totaalvolume van 4 ml. De grote reactor moet minstens voor 2 ml gevuld worden en mag maximaal tot 6 ml gevuld worden. De kleine reactor zal voor minstens 0,5 ml gevuld moeten worden en het maximum volume bedraagt 2 ml. De temperatuurlimiet voor de grote reactor bedraagt 300°C, terwijl de kleine reactor slechts tot 250°C gebruikt kan worden. De proefbuizen worden afgesloten met een siliconen septum voorzien van een teflon coating [56], [57].



Figuur 19: Links de 10 ml proefbuis en rechts de 4 ml proefbuis [18]

## 5.2 Invloed concentratie uitgangproduct

In de eerste reeks testen werd de aminolysereactie uitgevoerd vertrekkende van vier verschillende concentraties van het uitgangproduct. Er werd in eerste instantie in de 10 ml proefbuizen gewerkt met een reactievolume van 5 ml. Wanneer de druk te hoog opliep werd overgeschakeld naar de 4 ml proefbuizen en een reactievolume van 1 ml. Tabel 1 toont de instellingen van de microgolfreactor voor de experimenten. Zoals reeds vermeld is de kleinere proefbuis niet bestand tegen temperaturen hoger dan 250°C. De andere instellingen zijn onafhankelijk van het type proefbuis.

Tabel 1: Instellingen microgolfreactor

	10 ml proefbuis	4 ml proefbuis
Reactietemperatuur [°C]	265	250
Vermogen opwarmfase [Watt]	50	
Roersnelheid [rpm]	600	
Verblijftijd [minuten]	15	
Eindtemperatuur [°C]	30	

In Tabel 2 en Tabel 3 hieronder worden de concentraties en volumes van de reagentia gebruikt voor de experimenten in respectievelijk de 10 ml en 4 ml proefbuizen weergegeven.

Tabel 2: Gegevens voor de experimenten in de 10 ml proefbuis

	Experiment 1	Experiment 2
Reactievolume [ml]	5,00	5,00
Equivalenten ammoniak	3	3
Concentratie uitgangproduct [mol/l]	0,10	0,25
Volume waterig ammoniak [ $\mu$ l]	115	289
Volume NBP [ml]	4,88	4,71

Tabel 3: Gegevens voor de experimenten in de 4 ml proefbuizen

	Experiment 1	Experiment 2	Experiment 3
Reactievolume [ml]	1,00	1,00	1,00
Equivalenten ammoniak	3	3	3
Concentratie uitgangproduct [mol/l]	0,50	1,0	2,0
Volume waterig ammoniak [ $\mu$ l]	115	231	462
Volume NBP [ml]	885	769	538

Het reactiemengsel werd bereid door eerst de nodige hoeveelheid beginproduct (Janssens Pharmaceutica, zuiverheid onbekend) af te wegen in de geschikte proefbuis. Voor het afwegen werd gebruik gemaakt van de Mettler Toledo XS205DU balans met een meetnauwkeurigheid van 0,0001 g. Vervolgens werd de nodige hoeveelheid NBP (Janssens Pharmaceutica, zuiverheid onbekend) toegevoegd met een 5 ml spuit en werd er een roerstaafje in de proefbuis geplaatst. Ten slotte werd de gepaste hoeveelheid waterig ammoniak (Merck, 99%) toegevoegd met een 100  $\mu$ l spuit. Het waterig ammoniak bestaat voor 25% gewichtsprocent uit ammoniak. Om te vermijden dat ammoniak naar de omgeving ontsnapt werd de proefbuis direct afgesloten en in de microgolfreactor geplaatst.

### 5.3 Invloed van water

De invloed van water op de druk, opbrengst en de homogeniteit van de reactie werd onderzocht door verschillende hoeveelheden water aan het reactiemengsel toe te voegen. Er werd met twee verschillende concentraties uitgangproduct gewerkt, namelijk 0,25 mol/l en 1,0 mol/l. De experimenten met 0,25 mol/l beginproduct worden uitgevoerd in de 10 ml proefbuizen en de experimenten met 1,0 mol/l worden uitgevoerd in de 4 ml proefbuizen.

Net zoals bij de eerste reeks experimenten werd eerst de nodige hoeveelheid beginproduct afgewogen in de proefbuis. Vervolgens werden NBP, de roerstaaf en een bepaalde hoeveelheid water toegevoegd. Het water werd toegevoegd met een instelbare micropipet. Ten slotte werd het waterig ammoniak toegevoegd en werd de proefbuis afgesloten en in de reactor geplaatst. In deze testen wordt ook weer met 3 equivalenten waterig ammoniak gewerkt.



Tabel 4 toont de gebruikte volumes NBP, waterig ammoniak en water alsook het totale reactievolume bij de experimenten met 0,25 mol/l uitgangproduct. Daarnaast wordt ook het procentuele aandeel van water in het reactiemengsel vermeld. Tabel 5 geeft deze gegevens weer voor de experimenten vertrekkende van 1,0 mol/l eindproduct.

Tabel 4: Volumes bij experimenten met 0,25 mol/l uitgangproduct in de 10 ml proefbuis

NBP [ml]	Waterig ammoniak [ml]	water [ml]	Totaal [ml]	Water [vol.-%]
4,71	0,289	0,00	5,00	4,0
4,51	0,289	0,20	5,00	8,0
4,31	0,289	0,40	5,00	12
4,11	0,289	0,60	5,00	16

Tabel 5: Volumes bij experimenten met 1,0 mol/l uitgangproduct in de 4 ml proefbuis

NBP [ $\mu$ l]	Waterig ammoniak [ $\mu$ l]	water [ $\mu$ l]	Totaal [ $\mu$ l]	Water [%]
769	231	0	1000	16
729	231	40	1000	20
689	231	80	1000	24

#### 5.4 Analysemethode

Na ieder experiment werd een staal genomen. Deze stalen werden geanalyseerd met de Agilent serie 1100 HPLC. Deze is uitgerust met een G1311A quaternaire pomp, een G1316A autosampler, een G1316A kolomcompartiment en een G13158 *diode array* detector. De analyse gebeurde volgens een reeds beschikbare methode [18].

De scheiding van de componenten gebeurde in een Eclipse XDB-C18 kolom via *reversed phase* gradiënt elutie aan een eluensdebiet van 0,7 ml/min. Het eluens bestaat uit acetonitrile, methanol en een azijnzuur-ammoniumacetaat buffer. De buffer werd bereid door 2 ml azijnzuur en  $0,8 \pm 0,05$  g ammoniumacetaat op te lossen in 1 l ultrazuiver water. De eluenssamenstelling in functie van de tijd wordt weergegeven in Tabel 6.

Tabel 6: Eluenssamenstelling in functie van de tijd [18]

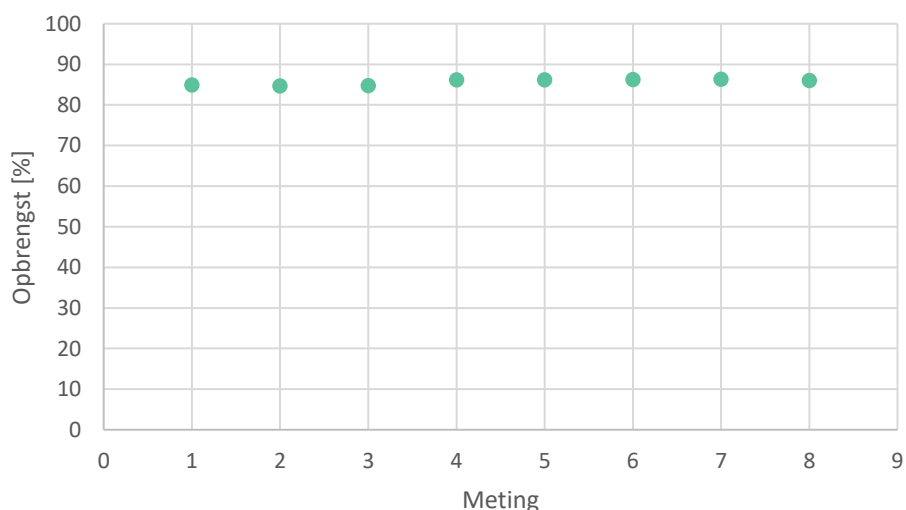
Tijdstip	0 min	10 min	12 min	15 min
Acetonitrile	27,5%	42,5%	27,5%	27,5%
Methanol	27,5%	42,5%	27,5%	27,5%
Buffer	45%	5%	45%	45%

Vooraleer de stalen geanalyseerd konden worden, dienden ze verdund te worden tot een concentratie van 0,2 mmol eindproduct. Hiervoor werd eerst het volledige reactiemengsel na reactie kwantitatief overgebracht in een 25 ml maatkolf. Indien er ammoniumchloride neerslag aanwezig was in het reactiemengsel werd een kleine hoeveelheid, maximaal 2 ml, water toegevoegd om dit op te lossen. Wanneer het reactiemengsel homogeen was, werd er

aangelengd tot 25 ml met NBP. Van deze eerste verdunning werd een staal genomen voor eventuele latere analyses. Vervolgens werd de nodige hoeveelheid, om een concentratie van 0,2 mmol eindproduct te verkrijgen, overgebracht naar een 10 ml maatkolf met behulp van een 100  $\mu$ l spuit. Er werd aangelengd met acetonitrile tot 10 ml. Deze bekomen oplossing werd geanalyseerd. Verder zijn ook blanco analyses van het solvent NBP uitgevoerd.

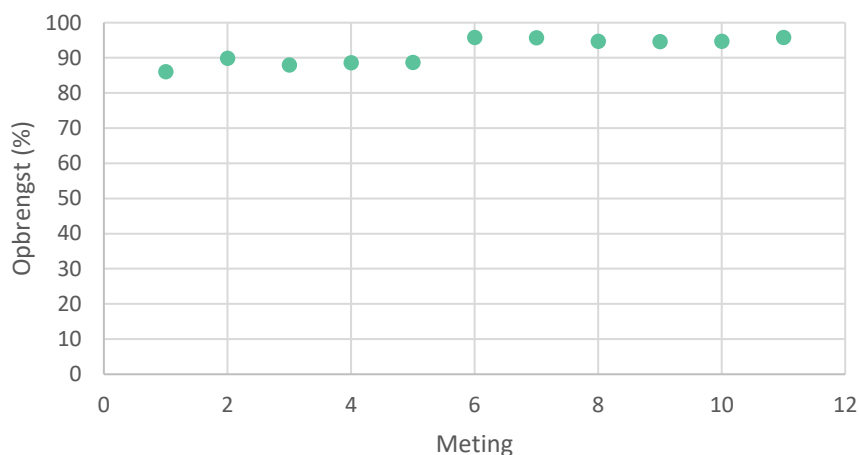
De golflengte waarop gemeten werd is 305 nm. Aan de hand van de bekomen chromatogrammen werd de opbrengst van de aminolysereactie bepaald en de eventuele vorming van nevenproducten aangetoond. De opbrengst werd bepaald via de relatieve piekoppervlakten. De fractie van een component in het mengsel werd bepaald door de piekoppervlakte van deze component te delen door de som van alle piekoppervlakten.

De reproduceerbaarheid van de analysemethode werd achterhaald door eenzelfde staal acht keer achter elkaar te analyseren. Er wordt een lage standaardafwijking van 0,73% op de opbrengst bekomen, waaruit volgt dat de reproduceerbaarheid van de analysemethode goed is. Figuur 20 toont de resultaten van de acht metingen.



Figuur 20: Reproduceerbaarheid van de analysemethode door acht keer hetzelfde staal te analyseren

De herhaalbaarheid van de methode werd bepaald door elf keer hetzelfde experiment uit te voeren op twee verschillende dagen. De eerste vijf experimenten en de laatste zes experimenten werden op verschillende dagen uitgevoerd. De standaardafwijking op de opbrengst bedroeg 3,79%. Het experiment werd uitgevoerd in de 10 ml proefbuis bij 265°C, 3 equivalenten ammoniak en 0,25 mol/l uitgangconcentratie. In Figuur 21 zijn de opbrengsten van de elf experimenten uitgezet.



Figuur 21: Herhaalbaarheid van de methode door eenzelfde experiment 11 keer te herhalen op verschillende dagen

Er valt op dat er een verschil in opbrengst is tussen de experimenten die op de verschillende dagen zijn uitgevoerd, terwijl het verschil tussen experimenten die op dezelfde dag uitgevoerd zijn kleiner is. Dit zorgt ervoor dat de standaardafwijking op de opbrengst voor alle experimenten wat groter is, maar ondanks het verschil tussen de twee dagen bedraagt de standaardafwijking slechts 3,79%, wat duidt op een goede herhaalbaarheid.

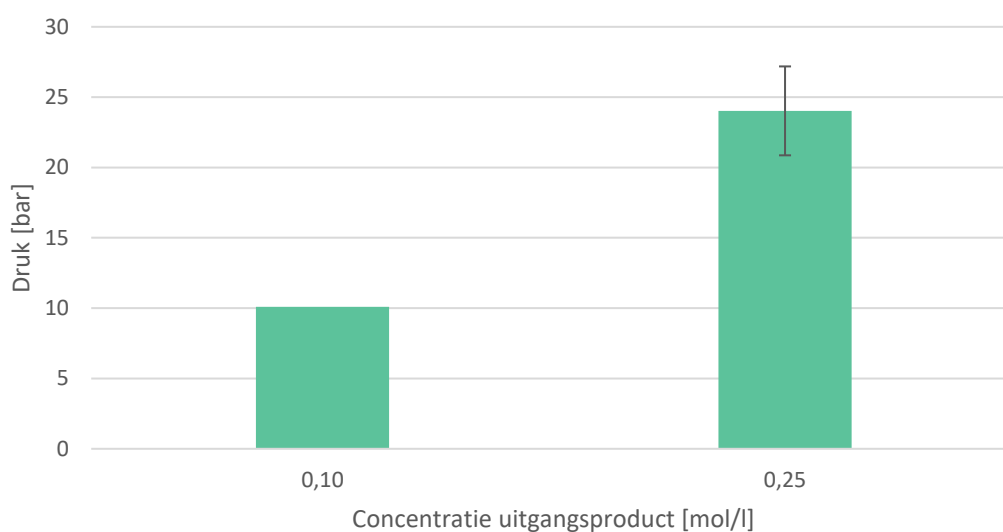
## 6 Resultaten en discussie

---

Om te beginnen zal de invloed van de concentratie uitgangproduct op de druk in het systeem besproken worden. De druk is een zeer belangrijke parameter aangezien de milliflowreactor werkt op één ingestelde tegendruk. Om ervoor te zorgen dat alle reagentia in de vloeistoffase blijven, moet deze tegendruk voldoende hoog zijn. Daarom is het belangrijk om een idee te hebben van de druk bij reactiecondities. De experimenten in de microgolffreactor geven hier een eerste beeld van. Vervolgens wordt de invloed van de concentratie uitgangproduct op de opbrengst van de aminolysereactie besproken. Daarna wordt de invloed van water op de druk in het systeem en opbrengst van de reactie aangehaald. Tot slot wordt ook de invloed van het water op de homogeniteit van de reactie besproken.

### 6.1 Druk bij variërende concentratie uitgangproduct

Figuur 22 toont de maximumdruk die optreedt tijdens de reactie vertrekkende van respectievelijk 0,10 mol/l en 0,25 mol/l uitgangproduct. De reactie is slechts éénmaal uitgevoerd vertrekkende van 0,10 mol/l, waardoor er geen spreiding op de druk gekend is. De spreiding op de druk bij 0,25 mol/l is relatief groot met een standaardafwijking van 3,16 bar.



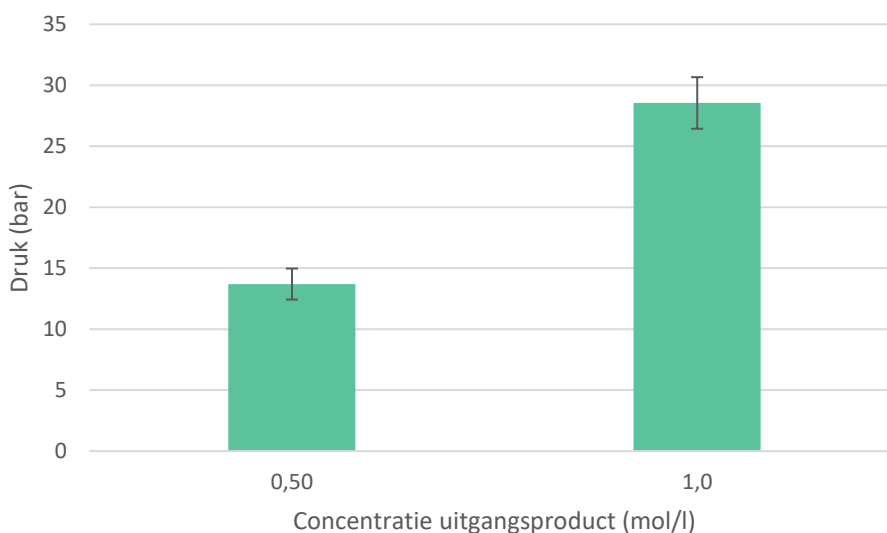
Figuur 22: Maximumdruk in het systeem bij aminolysereactie op 265°C met 3 equivalenten ammoniak in 5 ml reactievolume in de 10 ml proefbuis

De druk in het systeem is afhankelijk van de verschillende componenten in het reactiemengsel. De bijdrage van ammoniak aan de totale druk is zeer beperkt. Dit volgt uit het feit dat het totale reactiemengsel slechts voor respectievelijk 0,7% en 1,8% uit ammoniak bestaat en dat er slechts een zeer geringe drukdaling waargenomen wordt naarmate de reactie vordert wanneer ammoniak weg reageert. De bijdrage van NBP is ook beperkt, ondanks het feit dat NBP het grootste deel van het reactiemengsel uitmaakt. Dit is het gevolg van de hoge kooktemperatuur, met name 241°C. De component met het grootste aandeel in de druk is water. Water is voornamelijk afkomstig van het waterig ammoniak dat voor 75 gew% uit water bestaat. Uit

bovenstaande figuur volgt dat de druk met quasi dezelfde factor toeneemt als de concentratie beginproduct. Er wordt steeds met drie equivalenten waterig ammoniak gewerkt, wat betekent dat de hoeveelheid water in het reactiemengsel met dezelfde factor toeneemt als de concentratie aan uitgangproduct. Aangezien ammoniak slechts een zeer beperkte invloed heeft op de druk en de hoeveelheid NBP afneemt wanneer de concentratie uitgangproduct verhoogd wordt, is de drukstijging een gevolg van de verhoogde hoeveelheid water in het reactiemengsel. De druk is dus sterk afhankelijk van de hoeveelheid water in het reactiemengsel.

Kleine drukverschillen kunnen een gevolg zijn van de manier waarop het waterig ammoniak toegevoegd werd. Dit gebeurde aan de hand van een 100  $\mu\text{l}$  spuit. Aangezien er 289  $\mu\text{l}$  toegevoegd moest worden, werd dit altijd in drie keer gedaan. Hierdoor kan het zijn dat er niet altijd exact evenveel waterig ammoniak toegevoegd werd en de hoeveelheid water lichtjes varieert. Mogelijk is de grote spreiding te wijten aan de staat van de septa waarmee de proefbuizen afgesloten werden. De septa waren na reactie sterk ingedrukt door de tegendruk geleverd door de microgolffreactor. Het is mogelijk dat deze vervorming de goede werking van de druksensor verhindert, waardoor er variatie op de meting kan optreden.

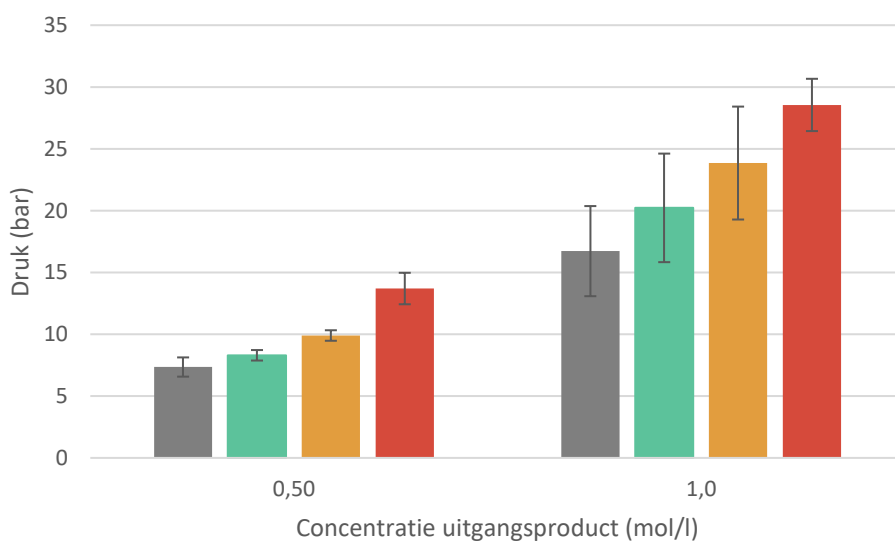
In Figuur 23 wordt de maximumdruk die optreedt tijdens de reactie vertrekkende van respectievelijk 0,50 mol/l en 1,0 mol/l uitgangconcentratie weergegeven. De standaardafwijking op de druk bij de experimenten bij 0,50 mol/l bedraagt 1,27 bar en bij de experimenten vertrekkende van 1,0 mol/l bedraagt deze 2,11 bar. De spreiding is in beide gevallen kleiner dan het geval is wanneer de reactie wordt uitgevoerd vertrekkende van 0,25 mol/l. Er zijn echter minder experimenten uitgevoerd bij deze reactiecondities, waardoor er een minder nauwkeurig beeld van de spreiding op de druk bekomen wordt.



Figuur 23: Maximumdruk in het systeem bij aminolysereactie op 250°C met 3 equivalenten ammoniak in 1 ml reactievolume in de 4 ml proefbuis

Ook hier neemt de druk toe met quasi dezelfde factor als de uitgangskoncentratie. Dit bevestigt dat de druk zeer sterk afhankelijk is van de hoeveelheid water in het reactiemengsel. Ondanks het feit dat hier met veel hogere concentraties gewerkt wordt dan bij de voorgaande experimenten, ligt de druk hier slechts iets hoger. Dit is een gevolg van het kleinere reactievolume en de lagere reactietemperatuur.

Zoals reeds aangehaald in 2.1.2 volgt uit de vergelijking van Antoine (3) dat de dampdruk toeneemt met de temperatuur. Een daling in temperatuur betekent dan een lagere dampdruk. Om de invloed van de temperatuur op de druk te achterhalen wordt de druk bij verschillende temperaturen uitgezet in Figuur 24. Er wordt vergeleken tussen 190°C, 210°C, 230°C en 250°C. De spreiding op de druk bij de experimenten met 1,0 mol/l uitgangsubstantie is zeer groot met standaardafwijkingen tussen 2,1 en 4,6 bar.

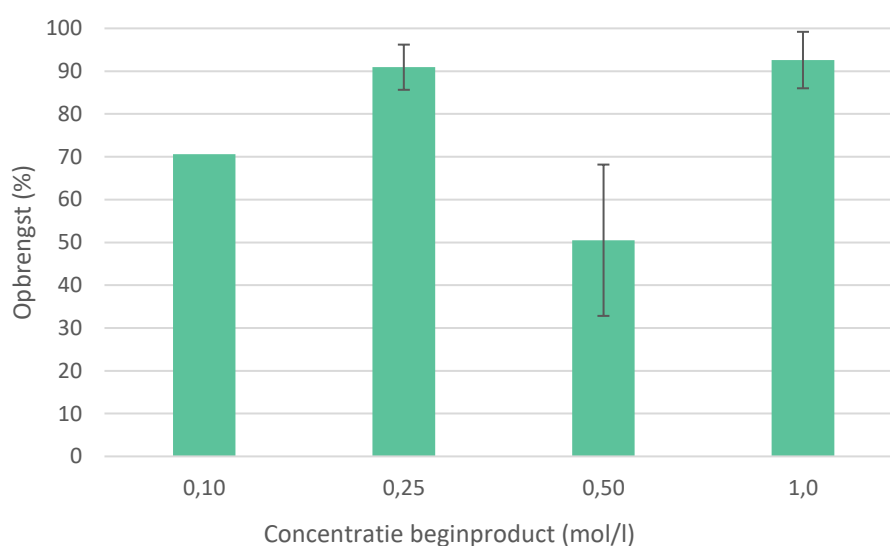


Figuur 24: Invloed van de temperatuur op de druk bij reacties vertrekkende van 0,50 mol/l en 1,0 mol/l. Grijs: 190°C, groen: 210°C, oranje 230°C en rood 250°C

De figuur toont, in het experiment met 0,50 mol/l, duidelijk de exponentieel stijgende trend die verwacht wordt volgens de wet van Antoine. Een temperatuurtoename van 60°C (van 190 tot 250°C) bij het experiment met 0,50 mol/l doet de druk met maar liefst 86% stijgen. Bij het experiment met 1,0 mol/l zorgt de temperatuurtoename voor een drukstijging van 71%. Door de grote spreiding op de druk in het experiment bij 1,0 mol/l lijkt de druk eerder lineair te stijgen en zijn er meer metingen bij hogere temperaturen nodig om het exponentieel verband weer te geven.

## 6.2 Opbrengst bij variërende concentratie uitgangproduct

De voornaamste parameters die invloed hebben op de reactiesnelheid zijn de concentratie uitgangproduct, de concentratie ammoniak en de reactietemperatuur. In Figuur 25 wordt de opbrengst van de reactie uitgezet in functie van de concentratie uitgangproduct. De experimenten met 0,10 mol/l en 0,25 mol/l werden uitgevoerd bij 265°C en de experimenten met 0,50 mol/l en 1,0 mol/l bij 250°C. Zoals reeds vermeld is er slechts één experiment uitgevoerd bij 0,10 mol/l uitgangconcentratie, waardoor de spreiding op de opbrengst niet gekend is. De aminolysereactie is slechts tweemaal uitgevoerd vertrekkende van 0,50 mol/l uitgangproduct en hierbij is een zeer grote standaardafwijking (18%) bekomen.



Figuur 25: Invloed van de concentratie uitgangproduct op de opbrengst van de reactie

Om te beginnen zijn de resultaten van de experimenten bij 0,50 mol/l weinig betrouwbaar. Aangezien de concentratie uitgangproduct en ammoniak hier dubbel zo hoog is als bij de experimenten bij 0,25 mol/l uitgangconcentratie en de andere experimenten een duidelijk stijgende trend vertonen, wordt hier op zijn minst een opbrengst van 90% verwacht. Aangezien er in het chromatogram geen nevenproducten waargenomen worden, moet hier een fout gemaakt zijn bij de staalbereiding of de analyse. Het experiment met een concentratie uitgangproduct van 0,50 mol/l moet dus herhaald worden.

Daarnaast is de opbrengst bij uitgangconcentratie 0,10 mol/l laag vergeleken met de andere resultaten. Aangezien de reactiesnelheid afhankelijk is van de concentratie van het uitgangproduct, is het mogelijk dat de reactiesnelheid bij deze concentratie onvoldoende is om een hogere conversie te behalen bij de ingestelde verblijftijd. De reactiesnelheid is ook afhankelijk van de ammoniakconcentratie en ammoniak verdampst naar de *headspace* van de reactor. Hierdoor neemt de ammoniakconcentratie in het reactiemengsel af, wat resulteert in een lagere reactiesnelheid. Bij hogere concentraties ammoniak heeft het verdampen een minder grote invloed op de reactiesnelheid aangezien er een even grote hoeveelheid verdampst, maar er meer overblijft in het reactiemengsel.

De opbrengst bij 1,0 mol/l en 0,25 mol/l is quasi hetzelfde, namelijk 90%. Dit ondanks het feit dat de reactie bij 1,0 mol/l bij een lagere temperatuur verloopt. Het is dus mogelijk om een opbrengst van 90% te halen bij een lagere reactietemperatuur door een hogere uitgangskonzentratie te gebruiken. Naast de hogere concentratie uitgangproduct spelen ook de kleinere headspace en lagere temperatuur hier een rol. Beide zaken zorgen ervoor dat er minder ammoniak verdampt naar de gasfase. De wet van Henry (15) zegt namelijk dat de oplosbaarheid van een gas afhankelijk is van de partiële druk van de component. Aangezien in een gesloten vat de partiële druk van een component groter is bij een hogere temperatuur, neemt de oplosbaarheid van de component toe bij hogere temperatuur. Een hogere partiële druk zorgt ervoor dat ammoniak beter in de vloeistoffase blijft. Hierdoor is de ammoniakconcentratie in het reactiemengsel hoger, wat een positieve invloed op de reactiesnelheid heeft.

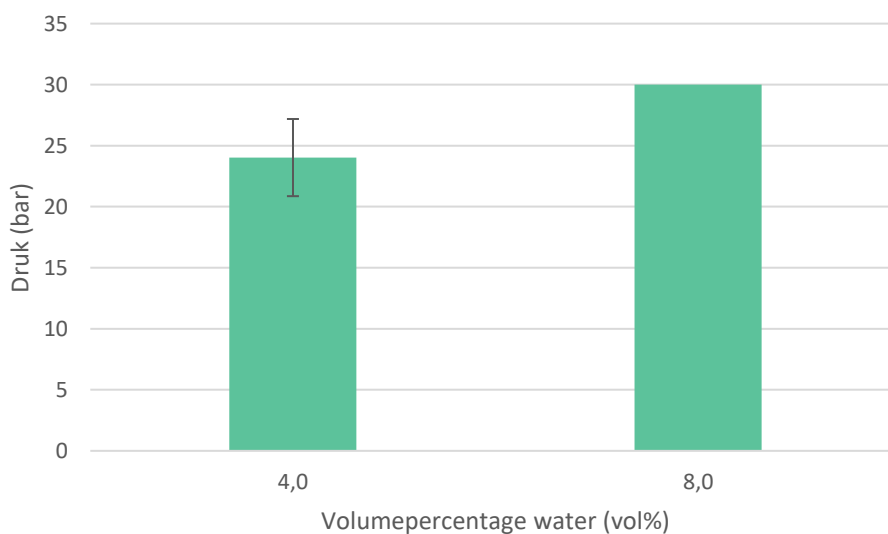
$$p_a = H_a * C_a \quad (15)$$

Met:

- $p_a$  = partiële druk component a [Pa]
- $H_a$  = Henry-constante component a [ $\text{Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$ ]
- $C_a$  = concentratie van component a [ $\text{mol}/\text{m}^3$ ]

### 6.3 Invloed van water op de druk

Figuur 26 toont de verandering van de druk na toevoegen van 0,20 ml water aan het reactiemengsel in de 10 ml proefbuis. De hoeveelheid water afkomstig van waterig ammoniak bedraagt 4,0 vol% van het reactiemengsel. Na toevoegen van 0,20 ml water neemt het volumepercentage water toe tot 8,0%. Het experiment waarbij 0,20 ml water toegevoegd werd, werd slechts eenmaal uitgevoerd waardoor de spreiding op de druk niet gekend is.

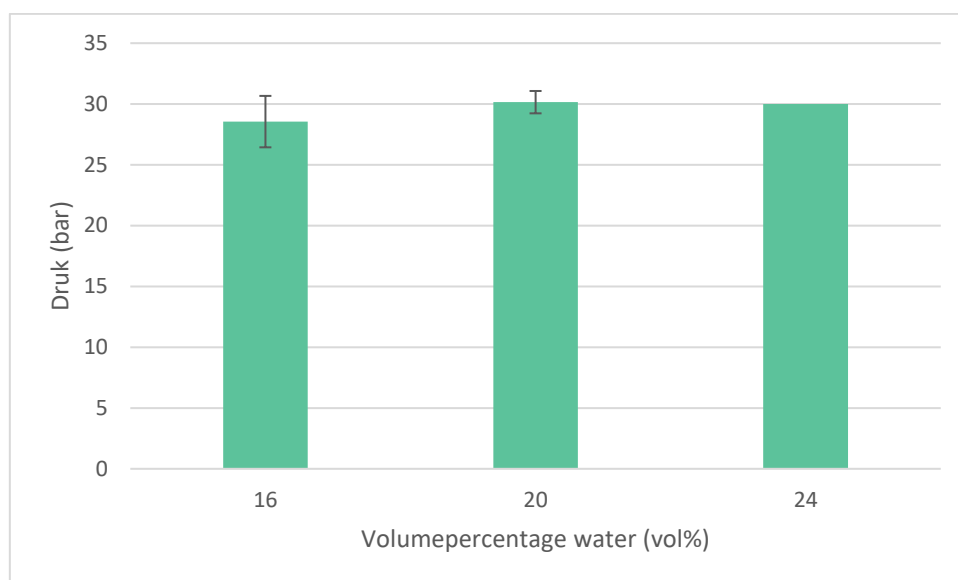


Figuur 26: Invloed van water op de maximumdruk in het systeem bij aminolysereactie op 265°C met 3 equivalenten ammoniak en uitgangskonzentratie 0,25 mol/l in 5 ml totaalvolume



In 6.2 werd reeds vastgesteld dat de druk sterk afhankelijk is van de hoeveelheid water aanwezig in het reactiemengsel. Een verdubbeling van het volumepercentage water zorgt voor een drukstijging van ongeveer 5 bar, waardoor de maximale werkingsdruk van de microgolffreactor bereikt werd.

Figuur 27 toont de invloed van de druk na toevoegen van respectievelijk 40  $\mu\text{l}$  en 80  $\mu\text{l}$  water aan het reactiemengsel in de 4 ml proefbuis. De hoeveelheid water afkomstig van waterig ammoniak bedraagt 16 vol% van het reactiemengsel.



Figuur 27: Invloed van water op de maximumdruk in het systeem bij aminolysereactie op 250°C met 3 equivalenten ammoniak en uitgangconcentratie 1,0 mol/l in 1 ml totaalvolume

Na toevoegen van 40  $\mu\text{l}$  werd de maximale werkingsdruk van de microgolffreactor bereikt. Het volumepercentage water werd hierbij verhoogd van 16 vol% naar 20 vol%.

Wanneer de druk in de microgolffreactor de limiet van 30 bar overschrijdt, verlaagt de microgolffreactor automatisch het vermogen om te koelen en zo de drukopbouw te stoppen. De reactie verloopt hierdoor bij een lagere temperatuur. In alle experimenten waarbij water werd toegevoegd aan het reactiemengsel werd deze limiet bereikt. En hoe groter de hoeveelheid water, hoe hoger de druk en hoe lager de finale reactietemperatuur. Tabel 7 hieronder geeft de temperaturen weer waarbij de reacties in de 10 ml proefbuis verlopen zijn.

Tabel 7: Reactietemperaturen bij verschillende volumepercentages water bij de reactie vertrekkende van 0,25 mol/l in 5 ml reactievolume

Volumepercentage water [%]	Reactietemperatuur [°C]
4,0	265
8,0	265
12	255
16	247

In de experimenten tot een volumepercentage water van 8 vol% wordt de ingestelde reactietemperatuur van 265°C nog bereikt. Boven 8 vol% loopt de druk echter te hoog op en verloopt de reactie bij een lagere temperatuur.

Tabel 8 hieronder geeft de temperaturen weer waarbij de reacties in de 4 ml proefbuis verlopen zijn.

Tabel 8: Reactietemperaturen bij verschillende volumepercentages water bij de reactie vertrekkende van 1,0 mol/l in 1 ml reactievolume

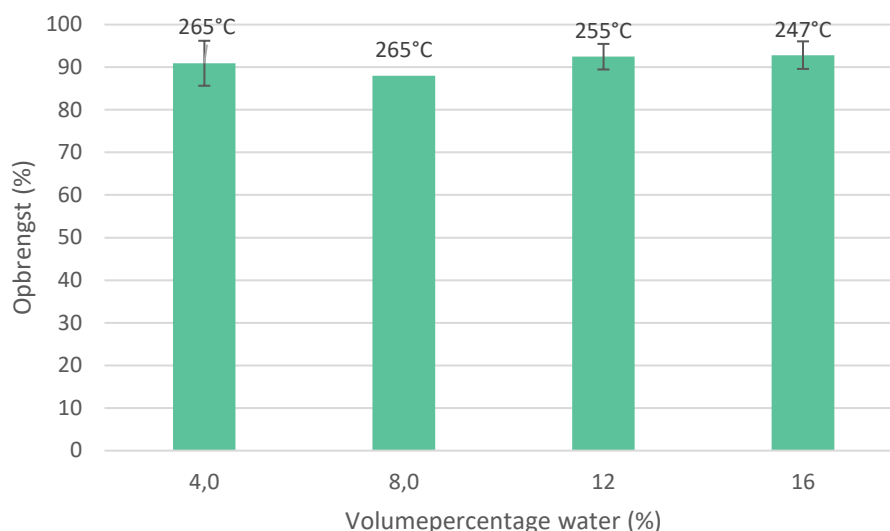
Volumepercentage water [%]	Reactietemperatuur [°C]
16	250
20	250
24	242

In de experimenten in 1 ml reactievolume in de 4 ml proefbuis wordt de ingestelde temperatuur van 250°C bereikt tot een volumepercentage water van 20 vol%. Bij hogere volumepercentages verloopt de reactie op 242°C in plaats van 250°C.

#### 6.4 Invloed van water op de opbrengst

Uit 6.3 volgt dat in al de experimenten waar water toegevoegd werd aan het reactiemengsel de limietdruk van de microgolfreactor bereikt werd. De reacties in de 10 ml proefbuis verliepen bij een lagere temperatuur vanaf een volumepercentage water van 12 vol%. De reacties in de 4 ml proefbuis verliepen bij een lagere temperatuur vanaf een volumepercentage water van 24 vol%. Het is belangrijk om dit in het achterhoofd te houden wanneer er naar de opbrengst gekeken wordt.

In Figuur 28 is de opbrengst uitgezet in functie van het volumepercentage water. Het water afkomstig van waterig ammoniak bedraagt 4,0 vol% van het reactiemengsel. Het experiment met volumepercentage water 8,0 vol% werd slechts één keer uitgevoerd waardoor er geen spreiding bekend is. Aangezien de experimenten met volumepercentages water van 12 vol% en 16 vol% slechts drie keer uitgevoerd zijn, is de waarde bekomen voor de spreiding mogelijk onnauwkeurig.

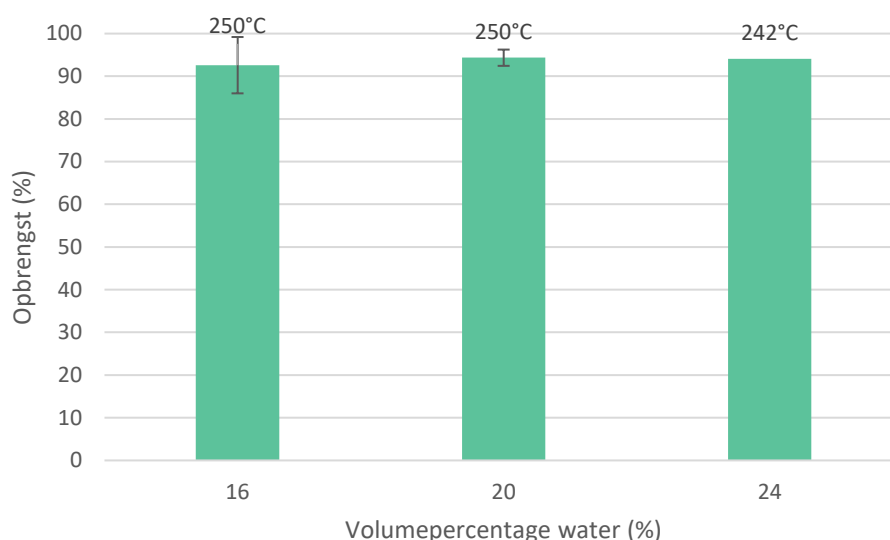


Figuur 28: Opbrengst bij verschillende volumepercentages water voor de reactie vertrekkende van 0,25 mol/l en 3 equivalenten ammoniak in 5 ml reactievolume na een reactietijd van 15 minuten

Uit bovenstaande figuur volgt dat de opbrengst bij een volumepercentage water van 8,0 vol% iets lager ligt, maar aangezien er slechts één meting bij deze condities is uitgevoerd kan hier niets over besloten worden. De opbrengst bij 12 vol% en 16 vol% is minstens even hoog als de opbrengst bij 4 vol%. In de chromatogrammen werden geen nevenproducten waargenomen. Hieruit kan afgeleid worden dat water tot 16 vol% geen significante invloed op de reactie heeft.

Zoals weergegeven in tabel 7 ligt de reactietemperatuur bij 12 vol% en 16 vol% onder de ingestelde temperatuur. De temperatuur bij 12 vol% bedraagt 255°C en bij 16 vol% bedraagt de temperatuur nog slechts 247°C. Bij lagere temperaturen wordt een lagere reactiesnelheid verwacht, maar aangezien de opbrengst even hoog is als bij de experimenten op 265°C, heeft de temperatuur hier geen invloed op de opbrengst. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat de reactie zeer snel verloopt. Bij de lagere temperatuur verloopt deze wat trager, maar nog steeds voldoende snel om binnen de verblijftijd van 15 minuten dezelfde conversie te halen. Hieruit volgt dan ook dat een kortere verblijftijd dan 15 minuten mogelijk voldoende is om een opbrengst van 90% te halen.

In Figuur 29 is de opbrengst uitgezet in functie van het volumepercentage water voor de experimenten in de 4 ml proefbuis. De spreiding op de opbrengst bij het experiment met 20 vol% water is onnauwkeurig aangezien het experiment slechts twee keer uitgevoerd is. De spreiding op de opbrengst bij 24 vol% is onbekend aangezien het experiment slechts éénmaal uitgevoerd is.



Figuur 29: Opbrengst bij verschillende volumepercentages water voor de reactie vertrekkende van 1,0 mol/l en 3 equivalenten ammoniak in 1 ml reactievolume

De reactie bij 24 vol% water verliep op een lagere temperatuur dan de reactie bij 16 vol% en 20 vol%, met name 242°C in plaats van 250°C. De opbrengst is echter hetzelfde voor alle drie de volumepercentages water. Hieruit volgt dat water tot 24 vol% geen significante invloed heeft op de reactie en dat ook hier de temperatuur de opbrengst niet beïnvloedt. Hier geldt dezelfde redenering als hierboven omtrent de reactiesnelheid en reactieduur.

### 6.5 Invloed van water op homogeniteit van het reactiemengsel

De invloed van water op de homogeniteit werd onderzocht in experimenten bij twee verschillende uitgangskoncentraties, namelijk 0,25 mol/l en 1,0 mol/l. Na reactie werd het reactiemengsel afgekoeld tot kamertemperatuur en werd er gecontroleerd of het homogeen was. Tabel 9 toont de resultaten van de experimenten bij uitgangskoncentratie 0,25 mol/l.

Tabel 9: Invloed van water op de homogeniteit bij aminolysereactie op 265°C met 0,25 mol/l uitgangskoncentratie en 3 equivalenten ammoniak in 5 ml reactievolume

Volumepercentage water (vol%)	4,0	8,0	12	16
Volumepercentage NBP (vol%)	94	90	86	82
Homogeen voor reactie	Ja	Ja	Ja	Ja
Homogeen na reactie	Neen	Neen	Ja	Ja

De reactie verliep volledig homogeen vanaf een volumepercentage water van 12 vol% bij deze experimenten. Na reactie en afkoelen werd een volledig homogeen reactiemengsel bekomen. Uit deze experimenten volgt dus dat het mogelijk is de reactie volledig homogeen te laten verlopen door het aandeel van water in het reactiemengsel te verhogen.

Tabel 10 hieronder toont het resultaat van de experimenten bij uitgangskoncentratie 1,0 mol/l.

Tabel 10: Invloed van water op de homogeniteit bij aminolysereactie op 250°C met 1,0 mol/l uitgangskoncentratie en 3 equivalenten ammoniak in 1 ml reactievolume

Volumepercentage water (vol%)	16	20	24
Volumepercentage NBP (vol%)	77	73	69
Homogeen voor reactie	Neen	Neen	Neen
Homogeen na reactie	Neen	Neen	Neen

Bij de experimenten met een volumepercentage water van 20 vol% werd nog een zeer kleine hoeveelheid neerslag waargenomen in het reactiemengsel na afkoelen. Deze loste echter op na schudden. Het experiment bij 24 vol% water leverde een zeer troebel, viskeus en donkerkleurig reactiemengsel op na reactie. Dit is mogelijk een teken dat de oplosbaarheid van het eindproduct overschreden werd. Het eindproduct lost namelijk op in NBP, maar niet in water. Bij 16 vol% water bestaat het reactiemengsel voor 77 vol% uit NBP. Wanneer het reactiemengsel voor 24 vol% uit water bestaat, zal het nog slechts voor 69 vol% uit NBP bestaan. Aangezien de opbrengst hetzelfde blijft, er minder NBP aanwezig is en er een zeer troebele, viskeuze oplossing bekomen wordt, lijkt het dat de oplosbaarheid van het eindproduct overschreden werd.

## 7 Besluit resultaten

---

Uit de resultaten blijkt dat een opbrengst van 90% mogelijk is bij een verblijftijd van 15 minuten. Deze opbrengst wordt zowel op 265°C met 0,25 mol/l als op 250°C met 1,0 mol/l uitgangproduct gehaald.

Daarnaast is het mogelijk om de reactie volledig homogeen te laten verlopen door water toe te voegen aan het reactiemengsel. Hierbij moet wel rekening gehouden worden met de oplosbaarheid van begin- en eindproduct. Er moet voldoende NBP aanwezig zijn in het reactiemengsel om te voorkomen dat de oplosbaarheid van het eindproduct overschreden wordt. In de experimenten bij 1,0 mol/l uitgangconcentratie wordt een zeer viskeuze, troebele suspensie bekomen na reactie bij een volumepercentage NBP van 69 vol%. Het lijkt erop dat de oplosbaarheid van het eindproduct overschreden wordt wanneer het volumepercentage nog maar NBP 69 vol% bedraagt.

De druk in het systeem wordt bepaald door de temperatuur en de hoeveelheid water aanwezig in het reactiemengsel. Water is afkomstig van waterig ammoniak en de hoeveelheid wordt dus bepaald door de concentratie uitgangproduct. Indien men de reactie homogeen wil laten verlopen, moet er meer water aan het reactiemengsel toegevoegd worden. Hieruit volgt dat wanneer men bij een hogere concentratie uitgangproduct homogeen wil werken, het volumepercentage water zal toenemen, met als gevolg een sterke stijging van de druk. In de milliflowreactor zal gewerkt worden bij een maximale concentratie uitgangproduct van 2 mol/l. Als men uitgaat van de resultaten in 6.1, zal een verdubbeling van 1,0 mol/l naar 2,0 mol/l een druk van ongeveer 60 bar veroorzaken. Dit ligt al zeer dicht bij de limiet van de flowreactor. Als er nog water aan het reactiemengsel toegevoegd wordt om de reactie homogeen te laten verlopen, zal de druk de limiet waarschijnlijk overschrijden. Hierbij moet er rekening mee gehouden worden dat de oplosbaarheid van het eindproduct niet overschreden wordt. Om de druk te beperken kan de temperatuur verlaagd worden. Uit de resultaten kan namelijk afgeleid worden dat de opbrengst bij een hogere uitgangconcentratie en een lagere temperatuur nog steeds 90% bedraagt. Het is daarom belangrijk om onderzoek te doen naar de minimale temperatuur waarbij een hoge conversie bereikt wordt.

Zoals reeds vermeld in de doelstellingen is het belangrijk dat dezelfde productiecapaciteit als in batch behouden blijft voor de flowreactor. Hiervoor is een minimale verblijftijd aan een hoog debiet nodig. De resultaten besproken in 6.4 wijzen erop dat een verblijftijd van 15 minuten mogelijk niet nodig is. Aangezien een verblijftijd van 15 minuten in de flowreactor het maximum is, is het belangrijk dat er onderzoek gedaan wordt naar de minimale verblijftijd die nodig is om een rendement van 90% te behalen.

## Bibliografie

---

- [1] "Continuous Flow for APIs & Intermediates (Part 1)". [Online]. Beschikbaar op: <https://www.dcatvci.org/5853-continuous-flow-for-apis-intermediates-part-1>. [Geraadpleegd: 16-mrt-2020].
- [2] "Industrial platform for flow chemistry (ATOM) – Lab4U". [Online]. Beschikbaar op: <https://iiw.kuleuven.be/onderzoek/lab4U/procesintensificatie/atom>. [Geraadpleegd: 16-mrt-2020].
- [3] S. Liu, "Batch Reactor", in *Bioprocess Engineering Kinetics, Sustainability, and Reactor Design*, 2de ed., Elsevier, 2017, pp. 139–178.
- [4] "Flow Chemistry: Pathway for Continuous API Manufacturing". [Online]. Beschikbaar op: <https://www.pharmasalmanac.com/articles/flow-chemistry-pathway-for-continuous-api-manufacturing>. [Geraadpleegd: 16-mrt-2020].
- [5] "Koploper op het vlak van innovatieve geneesmiddelenproductie | Janssen Pharmaceutica". [Online]. Beschikbaar op: <https://www.janssen.com/belgium/nl/continue-productie-een-verbeterd-productieproces>. [Geraadpleegd: 16-mrt-2020].
- [6] "Continuous Flow for APIs and Intermediates (Part 2)". [Online]. Beschikbaar op: <https://www.dcatvci.org/5863-continuous-flow-for-apis-and-intermediates-part-2>. [Geraadpleegd: 16-mrt-2020].
- [7] "Flow Chemistry | Benefits of Continuous Flow Chemistry". [Online]. Beschikbaar op: [https://www.mt.com/us/en/home/applications/L1\\_AutoChem\\_Applications/continuous.html?GLO\\_YT\\_Autochem\\_OTH\\_Youtube\\_Autochem](https://www.mt.com/us/en/home/applications/L1_AutoChem_Applications/continuous.html?GLO_YT_Autochem_OTH_Youtube_Autochem). [Geraadpleegd: 25-mrt-2020].
- [8] "Pros and Cons of Continuous Flow versus Batch Processing Systems". [Online]. Beschikbaar op: <https://www.labx.com/resources/pros-and-cons-of-continuous-flow-versus-batch-processing-systems/170>. [Geraadpleegd: 26-mrt-2020].
- [9] "Why perform your chemistry in continuous flow? - Syrris chemistry blog". [Online]. Beschikbaar op: <https://blog.syrris.com/2018/05/15/why-perform-your-chemistry-in-continuous-flow/>. [Geraadpleegd: 16-mrt-2020].
- [10] V. W. Weekman, "Laboratory reactors and their limitations", *AIChE J.*, vol. 20, nr. 5, pp. 833–840, 1974, doi: 10.1002/aic.690200502.
- [11] "Flow vs. batch chemistry: how the reactor design affects the reaction - Syrris chemistry blog". [Online]. Beschikbaar op: <https://blog.syrris.com/2018/04/21/flow-vs-batch-chemistry-how-the-reactor-design-affects-the-reaction/>. [Geraadpleegd: 16-mrt-2020].
- [12] J. Salaklang, V. Maes, M. Conradi, R. Dams, en T. Junkers, "Direct synthesis of acrylate monomers in heterogeneous continuous flow processes", *React. Chem. Eng.*, vol. 3, nr. 1, pp. 41–47, 2018, doi: 10.1039/c7re00120g.

- [13] F. M. Akwi en P. Watts, "Continuous flow chemistry: where are we now? Recent applications, challenges and limitations", *Chem. Commun.*, vol. 54, nr. 99, pp. 13894–13928, 2018, doi: 10.1039/c8cc07427e.
- [14] K. Wu en S. Kuhn, "Strategies for solids handling in microreactors", *Chim. Oggi/Chemistry Today*, vol. 32, nr. 3, pp. 62–66, 2014.
- [15] C. Caruyer, J.-P. Minier, M. Guingo, en C. Henry, "A Stochastic Model for Particle Deposition in Turbulent Flows and Clogging Effects", 2016, pp. 451–466.
- [16] "Over Janssen | Janssen België". [Online]. Beschikbaar op: <https://www.janssen.com/belgium/nl/discover-janssen>. [Geraadpleegd: 16-mrt-2020].
- [17] "Lab4U - (Bio-)chemische procestechnologie – Lab4U". [Online]. Beschikbaar op: <https://iiw.kuleuven.be/onderzoek/lab4U>. [Geraadpleegd: 17-mrt-2020].
- [18] L. Thomassen, J. Claes, L. Moens, en M. Segers, "Solventscreening en optimalisatie van een aminolysereactie", UHasselt.
- [19] M. Soroush en C. Kravaris, "Optimal Design and Operation of Batch Reactors. 1. Theoretical Framework", *Ind. Eng. Chem. Res.*, vol. 32, nr. 5, pp. 866–881, 1993, doi: 10.1021/ie00017a015.
- [20] Z. Louleh, M. Cabassud, en M. V. Le Lann, "A new strategy for temperature control of batch reactors: Experimental application", *Chem. Eng. J.*, vol. 75, nr. 1, pp. 11–20, 1999, doi: 10.1016/S1385-8947(99)00073-X.
- [21] Manufacturing Chemist, "Turn batch to continuous processing", 2010. [Online]. Beschikbaar op: [https://www.manufacturingchemist.com/news/article\\_page/Turn\\_batch\\_to\\_continuous\\_processing/54954](https://www.manufacturingchemist.com/news/article_page/Turn_batch_to_continuous_processing/54954). [Geraadpleegd: 03-apr-2020].
- [22] H. Baghli en M. Benyettou, "Modeling and Simulation of Thermal Transfer in Batch Reactor.pdf", *J. Appl. Sci.*, vol. 6, nr. 6, pp. 1327–1331, 2006, doi: 10.3923/jas.2006.1327.1331.
- [23] G. L. Foutch en A. H. Johannes, "Reactors in Process Engineering", *Encycl. Phys. Sci. Technol.*, pp. 23–43, 2003, doi: 10.1016/b0-12-227410-5/00654-2.
- [24] D. W. T. Rippin, "Batch process systems engineering: A retrospective and prospective review", *Comput. Chem. Eng.*, vol. 17, pp. S1–S13, 1993, doi: 10.1016/0098-1354(93)80201-W.
- [25] V. Reklaitis Ginraras, *Batch Processing Systems Engineering: Fundamentals and Applications for Chemical Engineering*, 143ste ed. Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 1996.
- [26] M. Friedrich en R. Perne, "Design and control of batch reactors", *Comput. Chem. Eng.*, vol. 19, nr. 95, pp. 357–368, 1995, doi: 10.1016/0098-1354(95)87063-6.
- [27] R. Smith, C. Peters, en H. Inomata, *Systems, devices and processes*, vol. 4. 2013.



- [28] L. Thomassen, “Ideale reactoren voor enkelvoudige reacties”, in *Reactorkunde en toegepaste regeltechniek*, Diepenbeek, 2018, p. 161.
- [29] H. S. Fogler, *Elements of Chemical Reaction Engineering*, 4de ed. 2006.
- [30] S. R. L. Gobert, S. Kuhn, L. Braeken, en L. C. J. Thomassen, “Characterization of Milli- and Microflow Reactors: Mixing Efficiency and Residence Time Distribution”, *Org. Process Res. Dev.*, vol. 21, nr. 4, pp. 531–542, 2017, doi: 10.1021/acs.oprd.6b00359.
- [31] J. Claes, B. Brabants, S. Kuhn, L. C. J. Thomassen, en M. E. Leblebici, “Comparative study of convective and radiative heat transfer in milliflow reactors”, *Chem. Eng. Trans.*, vol. 74, nr. November 2018, pp. 1333–1338, 2019, doi: 10.3303/CET1974223.
- [32] Syrris, “Flow Chemistry”. [Online]. Beschikbaar op: <https://syrris.com/applications/flow-chemistry-applications/>. [Geraadpleegd: 06-apr-2020].
- [33] Entegris, “Brochure FluoroLine Ultrapure PFA tubing”. .
- [34] V. Hessel, “Special Issue: Design and Engineering of Microreactor and Smart-Scaled Flow Processes”, *Processes*, vol. 3, nr. 1, p. 84, dec. 2015, doi: 10.3390/pr3010019.
- [35] Drug Discovery Online, “From batch to continuous production”. [Online]. Beschikbaar op: <https://kuleuven.sim2.be/batch-continuous-production/>.
- [36] D. J. am Ende, Red., *Chemical Engineering in the Pharmaceutical Industry*, 2de ed. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2010.
- [37] Nuclear Power, “Laminar vs Turbulent - Nusselt Number”. [Online]. Beschikbaar op: <https://www.nuclear-power.net/nuclear-engineering/heat-transfer/convection-convective-heat-transfer/laminar-vs-turbulent-nusselt-number/>. [Geraadpleegd: 13-apr-2020].
- [38] Engineering Toolbox, “Reynolds Number”, 2003. [Online]. Beschikbaar op: [https://www.engineeringtoolbox.com/reynolds-number-d\\_237.html](https://www.engineeringtoolbox.com/reynolds-number-d_237.html). [Geraadpleegd: 12-apr-2020].
- [39] Nuclear Power, “Reynolds Number”. [Online]. Beschikbaar op: <https://www.nuclear-power.net/nuclear-engineering/fluid-dynamics/reynolds-number/>. [Geraadpleegd: 13-apr-2020].
- [40] Simscale, “What is the Reynolds Number?”, 2017. [Online]. Beschikbaar op: <https://www.simscale.com/docs/content/simwiki/numerics/what-is-the-reynolds-number.html>. [Geraadpleegd: 13-apr-2020].
- [41] H. Müller-Steinhagen, M. R. Malayeri, en A. P. Watkinson, “Heat exchanger fouling: Mitigation and cleaning strategies”, *Heat Transf. Eng.*, vol. 32, nr. 3–4, pp. 189–196, 2011, doi: 10.1080/01457632.2010.503108.
- [42] I. I. Onyemelukwe, Z. K. Nagy, en C. D. Rielly, “Solid-liquid axial dispersion performance of a mesoscale continuous oscillatory flow crystalliser with smooth

- periodic constrictions using a non-invasive dual backlit imaging technique”, *Chem. Eng. J.*, vol. 382, nr. September, p. 122862, 2020, doi: 10.1016/j.cej.2019.122862.
- [43] A. Woitalka, S. Kuhn, en K. F. Jensen, “Scalability of mass transfer in liquid-liquid flow”, *Chem. Eng. Sci.*, vol. 116, pp. 1–8, 2014, doi: 10.1016/j.ces.2014.04.036.
- [44] O. Levenspiel, *Chemical reaction engineering*, 3de ed. John Wiley & Sons, 1998.
- [45] Vignesh, “What is Turbulent and Laminar Flow”, 2018. [Online]. Beschikbaar op: <https://instrumentationforum.com/t/what-is-turbulent-and-laminar-flow/5361>. [Geraadpleegd: 14-apr-2020].
- [46] H. S. Fogler, “Distributions of residence times for chemical reactors”, in *Elements of Chemical Reaction Engineering*, 2006, pp. 867–944.
- [47] F. Pietra, “Mechanisms for nucleophilic and photonucleophilic aromatic substitution reactions”, *Q. Rev. Chem. Soc.*, vol. 23, nr. 4, pp. 504–521, 1969, doi: 10.1039/qr9692300504.
- [48] M. B. Smith en J. March, *March’s Advanced Organic Chemistry*. 2006.
- [49] E. Anslyn en D. Dougherty, “Modern Physical Organic Chemistry”, 2006, pp. 611–617.
- [50] J. Ashenhurst, “Nucleophilic Aromatic Substitution: Introduction and Mechanism”. [Online]. Beschikbaar op: <https://www.masterorganicchemistry.com/2018/08/20/nucleophilic-aromatic-substitution-nas/>. [Geraadpleegd: 28-feb-2020].
- [51] C. E. S. Alvaro en N. S. Nudelman, “Unusual solvent effects in the reactions of 1-halo-2,4-dinitrobenzenes and aniline in aprotic and dipolar-protic solvents. Effects of aggregates”, *Arkivoc*, vol. 2003, nr. 10, pp. 95–106, 2003, doi: 10.3998/ark.5550190.0004.a11.
- [52] G. Giri, L. Yang, Y. Mo, en K. F. Jensen, “Adding Crystals to Minimize Clogging in Continuous Flow Synthesis”, *Cryst. Growth Des.*, vol. 19, nr. 1, pp. 98–105, 2019, doi: 10.1021/acs.cgd.8b00999.
- [53] J. Kremsner, “Product Information Monowave™ 300 – A valued Microwave Synthesis Reactor”. pp. 1–4.
- [54] Evisa, “Anton Paar GmbH - Monowave 300 (Microwave synthesis reactor)”. [Online]. Beschikbaar op: <http://www.speciation.net/Database/Instruments/Anton-Paar-GmbH/Monowave-300-Microwave-synthesis-reactor-;i3043>.
- [55] Copybook, “Monowave 300”. [Online]. Beschikbaar op: <https://www.copybook.com/companies/anton-paar/concentration-measurement-gallery/monowave300-01>.
- [56] A. Paar, *Monowave 300 Brochure*. .
- [57] J. Kremsner, *Monowave 300 Product Information*. .



# DEVELOPMENT OF A CONTINUOUS FLOW PROCESS FOR THE VILSMEIER-HAACK REACTION USING N-FORMYLMORPHOLINE AND CYCLOHEXANONE

Olaf Janssens<sup>1</sup>, Joris Claes<sup>2</sup>, Leen C.J. Thomassen<sup>2</sup>

<sup>1</sup> University Hasselt & University of Leuven, Faculty of Engineering Technology, Agoralaan Building B & H, B-3590 Diepenbeek, Belgium

<sup>2</sup> KU Leuven, Department of Chemical Engineering, Sustainable Chemical Process Technology TC, Diepenbeek Campus, Research unit CIPT, Agoralaan Building B box 8, B-3590 Diepenbeek, Belgium

## ABSTRACT

The Vilsmeier-Haack reaction is a well-known and very versatile reaction within organic synthesis, used for the formylation of a wide variety of substrates. However, due to the exothermic nature of the reaction, large-scale batch production requires precautions to be taken. Switching to a continuous flow process can mitigate the risk of runaway reactions and makes production more sustainable. In this article, different continuous flow setups were designed and compared with each other as well as with production in batch. In the batch experiments, a yield of 91% was achieved after 2 minutes at 70°C. The highest yield achieved in the continuous setups was 83% after 2 minutes at 90°C and 17 bar in a tubular reactor.

**Keywords:** *Vilsmeier-Haack, continuous process, flow chemistry, tubular reactor, CSTR.*

## Introduction

The Vilsmeier-Haack reaction is a well-known method for the formylation of electron rich aromatic compounds and is often used in organic synthesis [1]–[3]. Usually the Vilsmeier reagent is formed using *N,N*-dimethylformamide (DMF) and phosphorus oxychloride (POCl<sub>3</sub>). However, alternative reagents are also used. *N*-methylformamide is often used instead of DMF and phosgene or thionyl chloride can be used instead of POCl<sub>3</sub> [4]–[6]. In this study, POCl<sub>3</sub> and *N*-formylmorpholine (NFM) were used to produce the Vilsmeier reagent and cyclohexanone was used as a substrate as shown in Figure 1. NFM was chosen as replacement for DMF since it is toxic for reproduction and was therefore placed on the REACH-list as a substance of very high concern [7]. The Vilsmeier-Haack reaction has been performed using cyclohexanone as a substrate for various applications. Reynolds and Drexhage produced starting materials for the synthesis of polymethine dyes in a high-yield batch process using the Vilsmeier reagent formed from POCl<sub>3</sub> and DMF, and cyclohexanone as a substrate [8]. Žemlička and Arnold formylated cyclohexanone using the Vilsmeier reagent formed from DMF and phosgene with a yield of 69% [9].

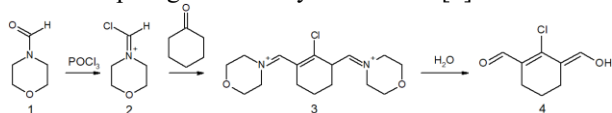


Figure 1: Vilsmeier-Haack reaction using NFM and POCl<sub>3</sub>

Due to the highly exothermic nature of the reaction, precautions must be taken when performing the reaction and problems arise when scaling up the reaction. Miyake et al. showed that formation and thermal decomposition of the Vilsmeier reagent are the maximum hazards during reaction and can lead to temperature rises and runaway reactions [4]. Therefore, the Vilsmeier reagent is usually formed at temperatures in the range of 0–25°C [3]. The reaction with the substrate takes place within the temperature range of 0–100°C and a temperature between 70–80°C is in general a good operating temperature [10]. Performing highly exothermic reactions on a large scale in batch reactors is dangerous due to the limited heat transfer and operating pressure. In case of a runaway reaction, the excess heat will be difficult to dissipate, and the risk of explosions is high. Lately, the transition from batch processes to continuous flow processes has been gaining interest due to its many advantages, which include improved operating conditions, better product quality and yield, cost savings and safer handling of hazardous reactions and products [11]–[13]. There are three main reasons for the improved safety when performing exothermic reactions in flow reactors. Firstly, these reactors are easier to pressurise, allowing higher operating pressures and higher temperatures to be achieved. Secondly, the high surface area to volume ratio ensures that excess heat is dissipated more efficiently. And thirdly, the quantity of reagents is kept at a minimal, reducing the amount of heat produced and minimizing the consequences in the worst-case scenario [14]. Performing the Vilsmeier-Haack reaction in a continuous flow process can mitigate

the risk of thermal runaway and allows for a safer scale-up compared to batch reactors [12], [15]. Pellegatti and Sedelmeier safely synthesized an intermediate product for Vildagliptin in a continuous flow setup with a yield of 79.4% and scaled up production, demonstrating the feasibility of the Vilsmeier-Haack reaction with a continuous flow set-up [16]. While a variety of  $\beta$ -chloroacrolein derivatives were safely produced by Pellegatti and Buchwald in a continuous flow process using in-situ prepared Vilsmeier reagent [12].

The aim of this article is to design a continuous flow setup to safely perform the Vilsmeier-Haack reaction using the Vilsmeier reagent formed from  $\text{POCl}_3$  and NFM, and with cyclohexanone as a substrate. To achieve this, different continuous configurations utilizing both CSTR's and tubular reactors, were compared with each other and a batch setup.

## Methodology

### Experimental materials

$\text{POCl}_3$  (Sigma-Aldrich, 99%) and NFM (Sigma-Aldrich, 99%) were used to form the Vilsmeier reagent and cyclohexanone (TCI, 99%) was used as substrate. The reaction shown in Figure 1 was carried out by adding 3 equivalents of  $\text{POCl}_3$  to a mixture of 8 equivalents NFM and 1 equivalent cyclohexanone. Hydrolysis of the intermediate product was always carried out batch wise in a separate vessel by adding an excess amount of water. The reagents and products will be referred to by placing the corresponding number from Figure 1 and Figure 6 in between parentheses.

### Batch experiments

Figure 2 shows the setup used for the batch experiments. Contents of both vessels were stirred continuously. The NFM-cyclohexanone mixture was preheated before adding the  $\text{POCl}_3$  and during the formation of the Vilsmeier reagent (2) and the reaction with the substrate, the temperature was regulated with a Lauda thermostat.

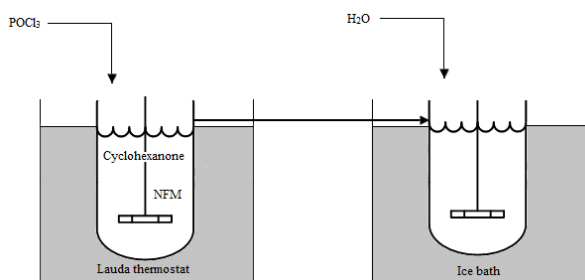


Figure 2: Setup for batch experiments

The reaction was carried out at three different temperatures, namely 30°C, 50°C and 70°C and the reaction time was varied between 1 and 30 minutes. The intermediate product (3) was synthesized by adding 1.17 ml  $\text{POCl}_3$  to 3.8 ml of the 8:1 NFM-cyclohexanone mixture. After the residence time had passed, the reaction vessel was transferred to the ice bath and 5 ml water was added to hydrolyze the intermediate product (3) to obtain the final product (4).

### Continuous flow experiments

After the batch experiments, two main continuous setups were researched and used in this article. Setup 1 in Figure 3 is the main setup with a tubular reactor and setup 5 in Figure 4 is the main setup with a CSTR as reaction vessel. Adjustments were made to the main setups to improve their performance.

#### Tubular reactor

The coil reactor had a volume of 9 ml and the internal diameter of the PFA tubing was 1.6 mm. The reactor was immersed in an oil bath to control the reaction temperature. The NFM-cyclohexanone mixture was pumped through the reactor using a high precision syringe pump (Teledyne ISCO) and the  $\text{POCl}_3$  stream was added via a syringe pump (Harvard) with Teflon syringes. The streams were mixed using a Y-connector (Y Assembly PEEK, ID 0.508 mm).

In a first set of experiments the reaction was performed at 70°C and the residence time was varied between 1-5 minutes. The reaction was performed in setup 1-3. In setup 2, the NFM-cyclohexanone mixture was preheated before addition to  $\text{POCl}_3$ . In setup 3, an ultrasonic probe with a frequency of 30 kHz was placed in between the coiled tubing at the entrance of the reactor to improve mixing.

Afterwards, the reaction was performed at a higher pressure and higher temperatures in setup 4. A back-pressure regulator (BPR) was installed to increase the reaction pressure to 17 bar and reaction temperature was increased to 90°C and 110°C. Reactor volume was increased to 9.67 ml for experiments with a residence time of 1 minute and to 21.667 ml for experiments with a residence time of 2 minutes. The  $\text{POCl}_3$  was pumped through the reactor using a loop and an ISCO pump filled with acetonitrile to avoid wetting the ISCO pump with  $\text{POCl}_3$ . The appropriate volume of  $\text{POCl}_3$  was placed in the loop connected to the ISCO pump and was displaced by the acetonitrile.

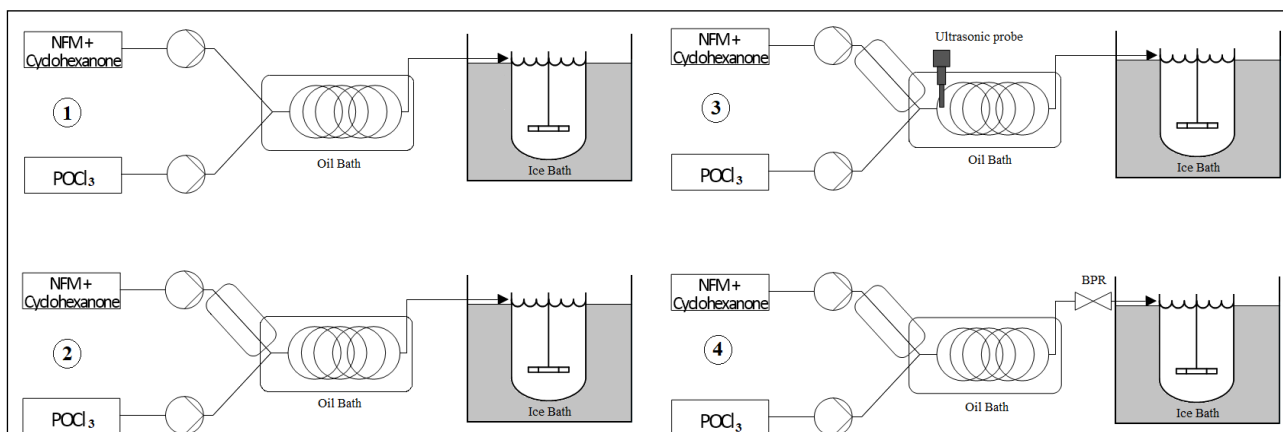


Figure 3: Tubular reactor setup without preheating (1). Tubular reactor setup with preheating of the NFM-cyclohexanone mixture (2). Tubular reactor setup with preheating of the NFM-cyclohexanone mixture and an ultrasonic probe (3). Tubular reactor setup with preheating of the NFM-cyclohexanone mixture and a back-pressure regulator (4)

## CSTR

The CSTR's used (fReactor Asynt) had a volume of 1.8 ml and both the NFM-cyclohexanone mixture and the  $\text{POCl}_3$  solution were pumped using Harvard syringe pumps with Teflon syringes. In setup 5 and 6 the temperature of the CSTR was placed on a calibrated hotplate stirrer to control the temperature. In setup 7, the first CSTR was placed in a water bath and the second CSTR was placed on a calibrated hotplate stirrer.

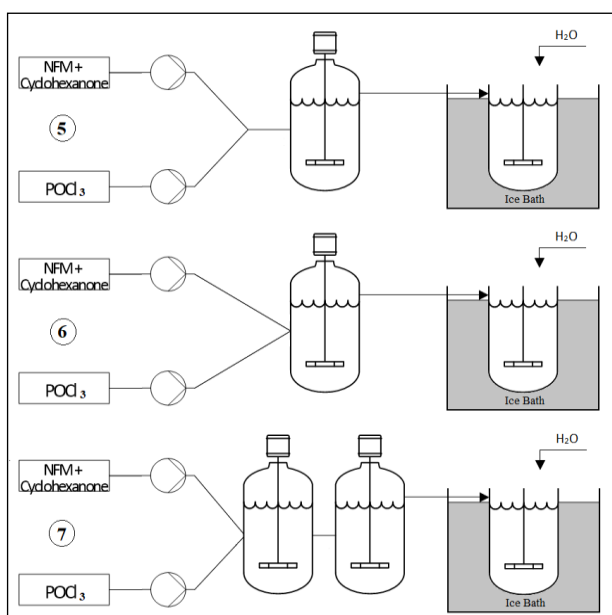


Figure 4: CSTR setup with Y-connector (5). CSTR setup with direct addition into the CSTR (5). CSTR setup with two CSTR's in series (7)

In setup 5, the  $\text{POCl}_3$  and NFM-cyclohexanone mixture are mixed at the Y-connector at room temperature and the CSTR was set to  $70^\circ\text{C}$ . Residence time was varied between 1 and 5 minutes. In setup 6, the two streams were fed directly into the reactor at  $70^\circ\text{C}$ . The reaction was also

carried out using two CSTR's in series as shown in setup 7. Both streams were fed directly into the first CSTR. The temperature of the second CSTR was set at  $70^\circ\text{C}$  and the temperature of the first CSTR was set to  $30^\circ\text{C}$  or  $50^\circ\text{C}$ . Total reactor volume in the experiments with the first reactor at  $30^\circ\text{C}$  was 4.08 ml and with the first reactor at  $50^\circ\text{C}$  the total reactor volume was 4.32 ml.

## Two-step reaction

The reaction was also performed in a two-step process using the setups shown in Figure 5. In the first step, NFM and  $\text{POCl}_3$  were mixed to form the Vilsmeier reagent (2). The reagents were mixed using a Y-connector and a CSTR, as shown in setups 8 and 9 respectively, and then the combined stream flowed through a first coil reactor. In the second step, cyclohexanone was mixed with the Vilsmeier reagent and the resulting stream was flowed through the second coil reactor. The first coil reactor had a volume of 8.67 ml and the second coil reactor had a volume of 9.5 ml. The CSTR had a volume of 1.8 ml. The CSTR, the Y-connector and the first coil reactor were kept at room temperature while the temperature of the second coil reactor was set to  $90^\circ\text{C}$ . The NFM solution was pumped with a piston pump (Knauer). The  $\text{POCl}_3$  solution and the cyclohexanone solution were both pumped with an ISCO pump. For the  $\text{POCl}_3$  a loop was used to avoid wetting of the ISCO pump.

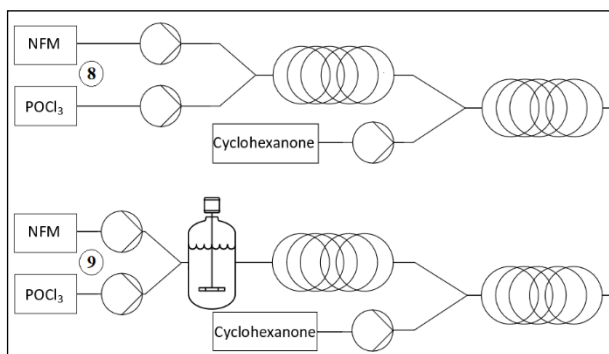


Figure 5: Setups two-step process

### Sample analysis

All samples were analysed using an Agilent 1100 series HPLC equipped with a G1311A quaternary pump, a G1316A autosampler and a G1316A column compartment.

A derivatisation of the reaction product (4) was necessary to form an UV detectable molecule to allow HPLC-analysis. The derivatised product (6) was measured at wavelengths 415 and 445 nm. Figure 6 shows the derivatisation reaction. The derivatisation reagent (5) was prepared by dissolving 0,5813 g aniline hydrochloride (99%) in 10 ml methanol (VWR Chemicals, 99.9%). After hydrolysis, a 1 ml sample was diluted to 10 ml with methanol. 2,5 ml reagent and 1 ml diluted sample (4) were mixed to form the derivatised product (6) and after 3 minutes the mixture was diluted to 20 ml using methanol. 1 ml derivatised sample and 10 µl HCl (37%) were diluted to 25 ml using acetonitrile (VWR Chemicals, 99.9%).

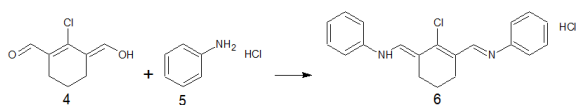


Figure 6: Derivatisation process

The derivatised product (6) can be analysed using reversed phase gradient elution or isocratic elution. The change in mobile phase composition over time used in the reversed phase gradient elution is shown in Table 1 and the eluent flow rate was 0.5 ml/min. The eluent used in the isocratic elution was a 10% ammonium acetate-methanol buffer and 90% acetonitrile mixture, and the eluent flow rate was 1.0 ml/min. The ammonium acetate-methanol buffer was prepared by dissolving 0.3830 g ammonium acetate in 450 ml ultrapure water and diluting to 500 ml with methanol. The reversed phase gradient elution method used a NUCLEODUR® C18 Pyramid column and the isocratic elution method used a Synergi™ Hydro-RP 80i column. Both methods used a calibration line of the derivatised product to calculate the reaction yield of the batch and flow experiments.

Table 1: Eluent composition over time

Time [min]	Ammonium acetate - methanol	Methanol
0	45%	55%
1.5	45%	55%
7	0%	100%
11	0%	100%
13	45%	55%
16	45%	55%

## RESULTS AND DISCUSSION

### Batch experiments

The formation of the Vilsmeier reagent is known to be a highly exothermic process and therefore the temperature was measured continuously during a batch experiment in a 50 ml vessel. An oil bath was used to dissipate the reaction heat and the contents of the reactor were stirred continuously. Figure 7 shows the change in temperature over time during the experiment.

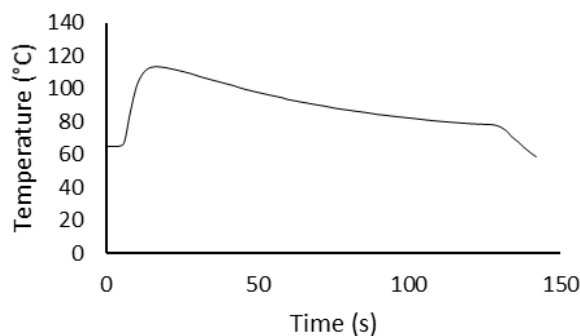


Figure 7: Change in temperature over time during batch experiment.

The change in temperature over time shows that the formation of the Vilsmeier reagent is a very fast and exothermic process. In just 12s after addition of the POCl<sub>3</sub> the temperature increased by 50°C to its maximum value and as soon as the maximum was reached, the temperature decreased again.

The influence of the temperature and reaction time on product yield was investigated and the results are shown in Figure 8.

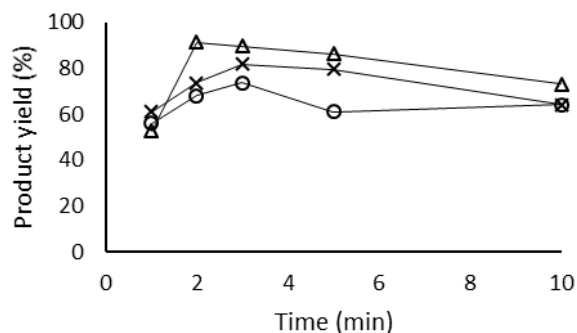


Figure 8: Results of the batch experiments. o = 20°C, x = 50°C and Δ = 70°C

At 70°C, a reaction time of 2 minutes resulted in the highest yield (91%) and a further extension of the reaction time caused the yield to decrease. Yields of 80% and 74% were achieved after 3 minutes at 50°C and 20°C respectively, and here too an extension of the residence time results in a decrease in yield. Formation of a byproduct was observed. The byproduct was formed through mono addition of the Vilsmeier reagent to cyclohexanone instead of bis-addition. The results show an increase in reaction yield and reaction rate as the temperature rises. The increase in reaction rate is in accordance with the Arrhenius equation which states that higher reaction rates are achieved at higher temperatures. The increase in yield may be due to increased selectivity for the intermediate product (3) at higher temperatures.

There are two possible explanations as to why the yield decreases. One is that instability of the product (4) at high concentrations and temperatures causes it to decompose. Alternatively, side reactions may occur, however, this has not been checked nor confirmed.

## Continuous flow experiments

### TUBULAR REACTOR

Figure 9 shows the product yield at different residence times when the reaction was carried out at 70°C in the coil reactor.

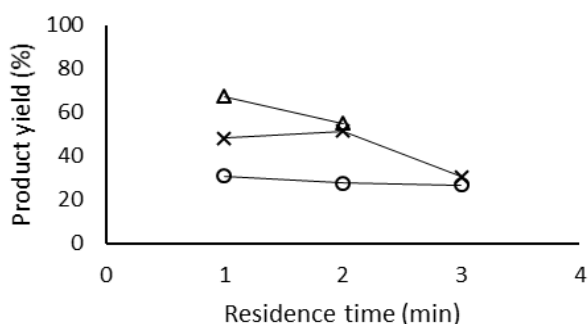


Figure 9: Product yield using the coil reactor at 70°C using different setups. o = setup 1, x = setup 2 and Δ = setup 3

In setup 1, a maximum yield of 31% was achieved after a residence time of 1 minute, without preheating of the NFM-cyclohexanone mixture and without the ultrasonic probe. Preheating the NFM-cyclohexanone mixture to 70°C increased the yield to 48% and 51% after a residence time of 1 minute and 2 minutes, respectively. Preheating results in a higher initial reaction temperature which results in a higher reaction rate as mentioned above. With the ultrasonic probe in setup 3, the yield after 1 minute increased to 67%. The ultrasonic probe improves mixing and mass transfer efficiency, improving reaction performance and increasing product yield.

With the BPR in setup 4, the reaction pressure was elevated to 17 bar. Figure 10 compares the product yield after a residence time of 1 minute at 70, 90 and 110°C. The reaction was only performed once at 70°C and twice at 110°C, so there is no accurate information about the standard variation on the yield obtained at these temperatures. At 90°C, the reaction was carried out five times. Backmixing of POCl<sub>3</sub> and acetonitrile in the loop, caused by the laminar flow regime, can cause incomplete addition of the POCl<sub>3</sub> and is suspected to be the cause of the experimental variation.

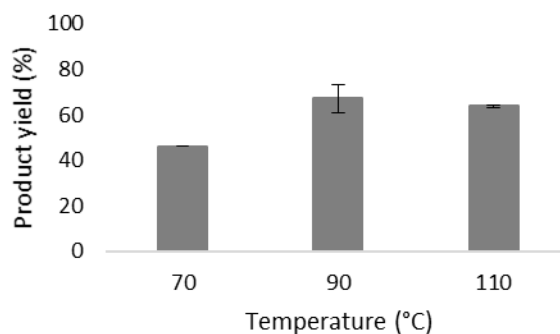


Figure 10: Product yield in the coil reactor at 90°C and 17 bar

The yield after 1 minute at 70°C and 17 bar is the same as the yield when the reaction is carried out without pressurizing the reactor, namely 46%. An average yield of 67% ± 6.2% was achieved after 1 minute at 90°C and at 110°C the average yield after 1 minute was 64% ± 0.70%. The optimal reaction temperature lies around 90°C since the yield does not increase further at 110°C. The average product yield at 90°C increased from 67% ± 6.2% after 1 minute to 83% ± 3%, after 2 minutes as shown in Figure 11. The experiment with a residence time of 2 minutes has only been performed twice so there is no accurate information about the variation on the yield. A slightly higher flow rate of 10.84 ml/min instead of 9.5 ml/min was set for the experiments with a residence time of 2 minutes as these were performed in a larger reactor. The higher flow rate results in a very slight increase of the Reynolds number, however its influence on the mixing efficiency will be negligible.



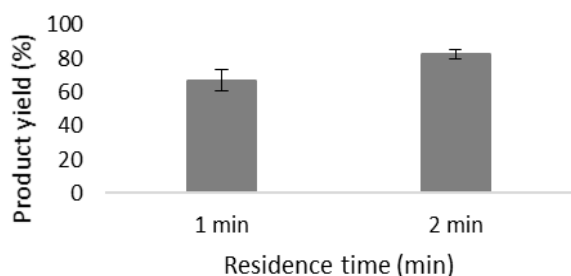


Figure 11: Product yield after 1 and 2 minutes in the coil reactor at 90°C and 17 bar

The results show an increase in yield with the residence time, similar to the results from the batch experiments in Figure 8. During reaction, it was observed that the reaction mixture became increasingly viscous as the residence time increased. Gas development was only observed during the experiments with a yield above 80%. The maximum yield achieved in experiments where no gas formation was observed, was 70%.

### CSTR

Mixing efficiency is not optimal in the tubular reactors due to the laminar flow regime. The CSTR's were employed to provide intenser mixing and improve reaction yield. It should be noted that these experiments were carried out only once and that gas formation during the experiments caused the effective reaction volume occupied by the reaction mixture to change. Consequently, the residence time in the reactor is overestimated, and a broad residence time distribution is presumed. Figure 12 compares the product yield obtained using CSTR setups 5, 6 and 7 as visualized in Figure 4.

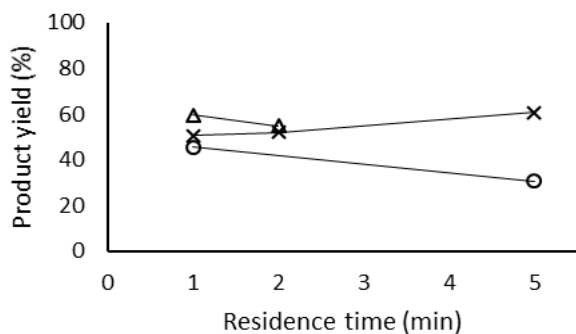


Figure 12: x = setup 5, Δ = setup 6 and o = setup 7 with the first CSTR at 50°C.

The highest yield obtained after a residence time of 1 minute (60%) was achieved in setup 6, in which both streams are fed directly into the CSTR at 70°C. Just like the ultrasonic probe in the batch experiments, the CSTR here ensures a better initial mixing and thus a more efficient reaction. A yield of 51% was achieved after a residence time of 1 minute in setup 5, in which the two streams were mixed at the Y-connector at room temperature before entering the CSTR at 70°C. Contrary to the yield in CSTR setup 6, the yield increases further after 1 minute and

reaches 61% after 5 minutes. In setup 7, two CSTR's were placed in series with the temperature of the second CSTR always set to 70°C. With the first CSTR at 50°C, a yield of 46% was achieved after a residence time of 1 minute. Afterwards the yield decreased to 31% after 5 minutes. The reaction was also performed with the first CSTR at 30°C and a yield of 46% was achieved after 1 minute. However, before reaching a reaction time of 5 minutes, the reactor clogged.

### TWO-STEP REACTION

Figure 13 shows the product yield obtained at different residence times in the two-step process. After a residence time of 1 minute, a yield of 25% is obtained in both setups. The intenser mixing provided by the CSTR compared to the Y-connector does not improve the reaction yield. The yield increases to 37% after two minutes in setup 8 and after 5 minutes in setup 9 the same yield is achieved.

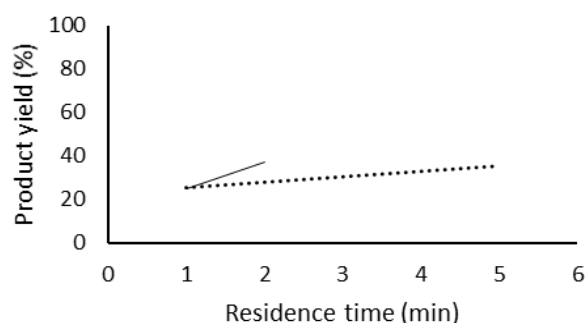


Figure 13: Product yield two-step reaction. Solid line = setup 8. Dotted line = setup 9

The Vilsmeier reagent (2) is formed at room temperature, while the reaction with the substrate is carried out at 90°C. The low yield in both setups indicates that the formation of the Vilsmeier reagent at room temperature is not efficient.

### CONCLUSION

This research resulted in two suitable continuous flow setups for the in-situ formation of the Vilsmeier reagent and the subsequent reaction with the substrate. The reaction was most efficient in the pressurized tubular reactor at 90°C with a yield of 83% after 2 minutes. In the CSTR setup with direct addition into the CSTR, the maximum yield achieved was 60% after 1 minute at 70°C. Compared to the tubular reactor, the CSTR provides better initial mixing. The positive effect of the ultrasonic probe on the mixing efficiency and yield has been demonstrated and its implementation in the pressurized tubular reactor could possibly improve the yield even further. Dividing the reaction into a two-step flow process offers no advantages and results in a lower reaction yield.

## ACKNOWLEDGMENTS

This research was funded by the Agency for Innovation and Entrepreneurship (VLAIO) and Catalisti grant number ATOM 2 HBC.2016.0498

## REFERENCES

- [1] TCI Chemicals, “Vilsmeier-Haack Reaction”. [Online]. Beschikbaar op: [https://www.tcichemicals.com/BE/nl/product/name\\_reaction/Vilsmeier-Haack\\_reaction](https://www.tcichemicals.com/BE/nl/product/name_reaction/Vilsmeier-Haack_reaction). [Geraadpleegd: 16-mei-2020].
- [2] O. Meth-Cohn en S. P. Stanforth, “The Vilsmeier–Haack Reaction”, in *Comprehensive Organic Synthesis*, nr. 1, Elsevier, 1991, pp. 777–794.
- [3] W. Su *e.a.*, “Recent progress in the use of Vilsmeier-type reagents”, *Org. Prep. Proced. Int.*, vol. 42, nr. 6, pp. 503–555, 2010, doi: 10.1080/00304948.2010.513911.
- [4] A. Miyake, M. Suzuki, M. Sumino, Y. Iizuka, en T. Ogawa, “Thermal hazard evaluation of Vilsmeier reaction with DMF and MFA”, *Org. Process Res. Dev.*, vol. 6, nr. 6, pp. 922–925, 2002, doi: 10.1021/op025576i.
- [5] Y. Kimura en D. Matsuura, “Novel Synthetic Method for the Vilsmeier-Haack Reagent and Green Routes to Acid Chlorides, Alkyl Formates, and Alkyl Chlorides”, *Int. J. Org. Chem.*, vol. 03, nr. 03, pp. 1–7, 2013, doi: 10.4236/ijoc.2013.33a001.
- [6] C. M. Marson en P. R. Giles, *Synthesis Using Vilsmeier Reagents*. CRC Press, 2018.
- [7] European Chemicals Agency, “Substance Infocard N,N-dimethylformamide”, 2012. [Online]. Beschikbaar op: <https://echa.europa.eu/nl/substance-information/-/substanceinfo/100.000.617>. [Geraadpleegd: 31-mei-2020].
- [8] G. A. Reynolds en K. H. Drexhage, “Stable heptamethine pyrylium dyes that absorb in the infrared”, *J. Org. Chem.*, vol. 42, nr. 5, pp. 885–888, mrt. 1977, doi: 10.1021/jo00425a027.
- [9] J. Žemlička en Z. Arnold, “Synthetic reactions of dimethylformamide. XI. Polyformylation of ketones of other types and the problem of the reaction course”, *Collect. Czechoslov. Chem. Commun.*, vol. 26, nr. 11, pp. 2852–2864, 1961, doi: 10.1135/cccc19612852.
- [10] O. Meth-Cohn en B. Tarnowski, “Cyclizations under Vilsmeier Conditions”, *Adv. Heterocycl. Chem.*, vol. 31, nr. C, pp. 207–236, 1982, doi: 10.1016/S0065-2725(08)60399-2.
- [11] M. Movsisyan, E. I. P. Delbeke, J. K. E. T. Berton, C. Battilocchio, S. V. Ley, en C. V. Stevens, “Taming hazardous chemistry by continuous flow technology”, *Chem. Soc. Rev.*, vol. 45, nr. 18, pp. 4892–4928, 2016, doi: 10.1039/c5cs00902b.
- [12] L. Pellegatti en S. L. Buchwald, “Continuous-Flow Preparation and Use of  $\beta$ -Chloro Enals Using the Vilsmeier Reagent”, *Org. Process Res. Dev.*, vol. 16, nr. 8, pp. 1442–1448, aug. 2012, doi: 10.1021/op300168z.
- [13] M. Bollyn, “Thermal Hazards of the Vilsmeier–Haack Reaction on N,N-Dimethylaniline”, *Org. Process Res. Dev.*, vol. 9, nr. 6, pp. 982–996, nov. 2005, doi: 10.1021/op0580116.
- [14] T. L. Laporte *e.a.*, “Development of a continuous plug flow process for preparation of a key intermediate for brivanib alaninate”, *Org. Process Res. Dev.*, vol. 18, nr. 11, pp. 1492–1502, 2014, doi: 10.1021/op500176z.
- [15] U. C. Dyer, D. A. Henderson, M. B. Mitchell, en P. D. Tiffin, “Scale-up of a Vilsmeier formylation reaction: Use of HEL Auto-MATE and simulation techniques for rapid and safe transfer to pilot plant from laboratory”, *Org. Process Res. Dev.*, vol. 6, nr. 3, pp. 311–316, 2002, doi: 10.1021/op0155211.
- [16] L. Pellegatti en J. Sedelmeier, “Synthesis of Vildagliptin Utilizing Continuous Flow and Batch Technologies”, *Org. Process Res. & Dev.*, vol. 19, nr. 4, pp. 551–554, mrt. 2015, doi: 10.1021/acs.oprd.5b00058.

