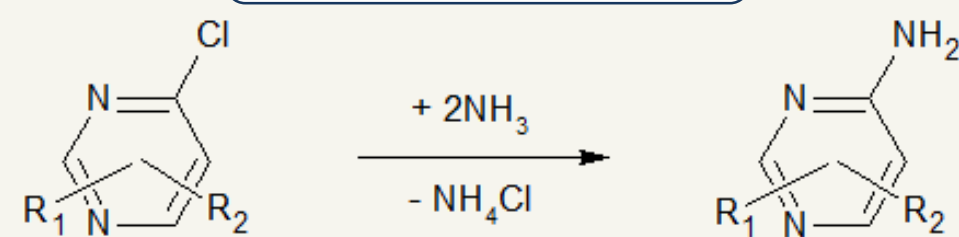


# Optimalisatie van een aminolysereactie voor continue synthese

Olaf Janssens

Master IIW Chemie

## Situering

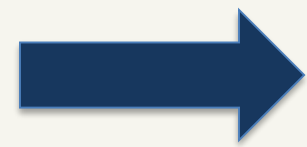


Figuur 1: Aminolysereactie met ammoniak als nucleofiel en chloor als uitredende groep

Janssens Pharmaceutica wil de overstap van batch reactor naar een continue flowreactor maken voor bovenstaande aminolysereactie. Deze reactie is onderdeel van de synthese van een actief farmaceutisch ingrediënt. De overstap naar een continu flowproces maakt het mogelijk kosteneffectiever, duurzamer en efficiënter te produceren. Het Centrum voor Industriële Procestechnologie ontwerpt een pilotschaalflowreactor in samenwerking met Janssens Pharmaceutica.

## Probleemstelling

Heterogene voeding & Neerslagvorming NH<sub>4</sub>Cl



Verblijftijdsspreiding & Verstopping reactor

## Doelstellingen

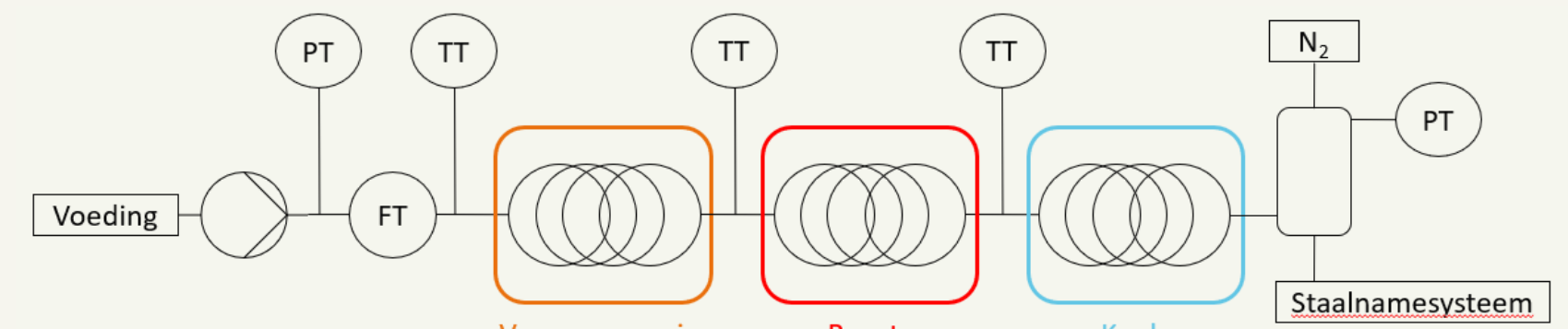
- Optimale reactiecondities flowreactor bepalen
  - Opbrengst
  - Druk
- Verstopping van de reactor voorkomen
  - Neerslagvorming NH<sub>4</sub>Cl voorkomen
  - Reactiemengsel homogeen krijgen na reactie

## Materialen en methode

Alle experimenten werden uitgevoerd in de Anton Paar Monowave 300 microgolffreactor. De parameters die gevarieerd werden zijn:

- Temperatuur: 250 - 265°C
- Concentratie beginproduct: 0,10 - 1,0 mol/l
- Volumepercentage water: 4 - 16 vol%

Uit de testen in de microgolffreactor worden de optimale reactiecondities bepaald voor in onderstaande pilotschaalflowreactor.

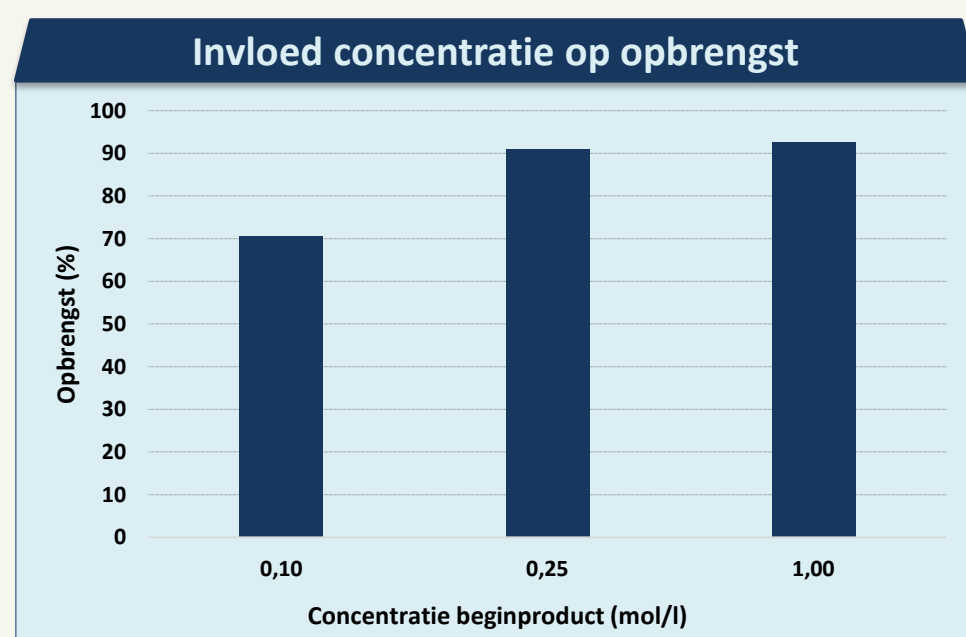


Figuur 2: Schematische weergave van de pilotschaalflowreactor

- Werkingsdruk: 60 bar
- Temperatuur: 245 - 265°C
- Concentratie beginproduct: 2,0 mol/l
- Maximale verblijftijd: 15 min
- Debiet: 20 - 40 ml/min
- Tubingdiameter: 4,572 mm

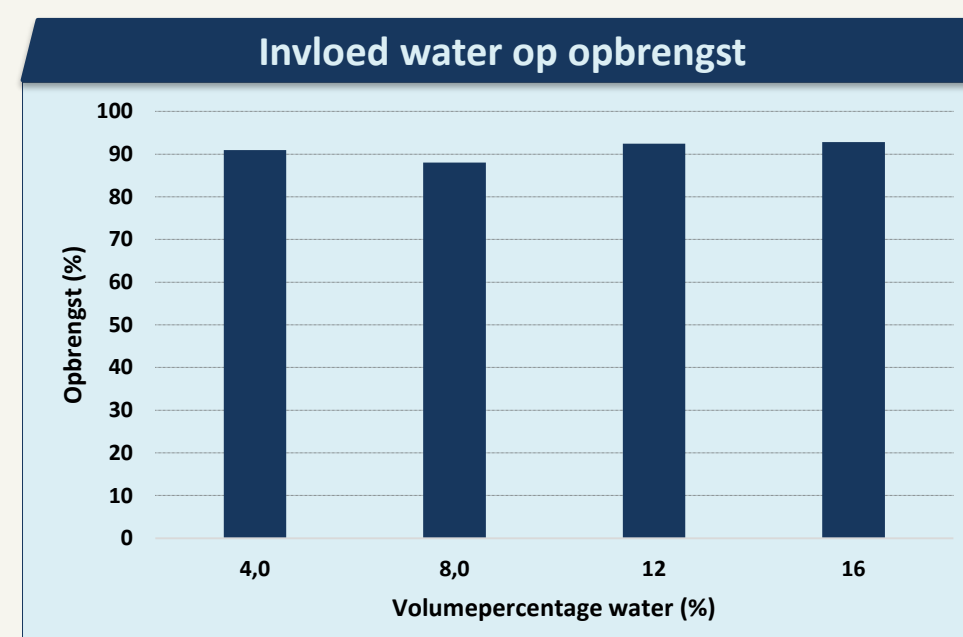
Alle stalen werden geanalyseerd met de Agilent serie 1100 HPLC gebruikmakend van een Eclipse XDB-C18 kolom. De scheiding van de componenten gebeurde aan de hand van *reversed phase* gradiënt elutie. De opbrengst van de reactie werd bepaald aan de hand van de relatieve piekoppervlakten.

## Resultaten



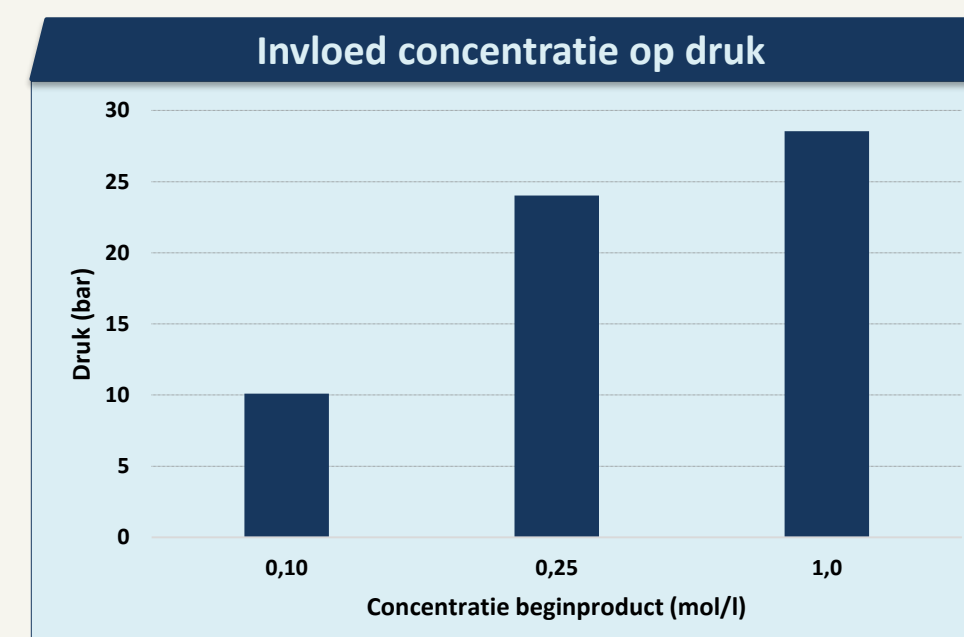
Figuur 3: Reactietemperatuur bij 0,10 en 0,25 mol/l 265°C en bij 1,0 mol/l 250°C

De concentratie aan beginproduct heeft een positieve invloed op de opbrengst van de reactie. Een opbrengst van 90% werd gehaald bij zowel 0,25 mol/l als bij 1,0 mol/l, terwijl het experiment bij 1,0 mol/l op een lagere temperatuur verliep.



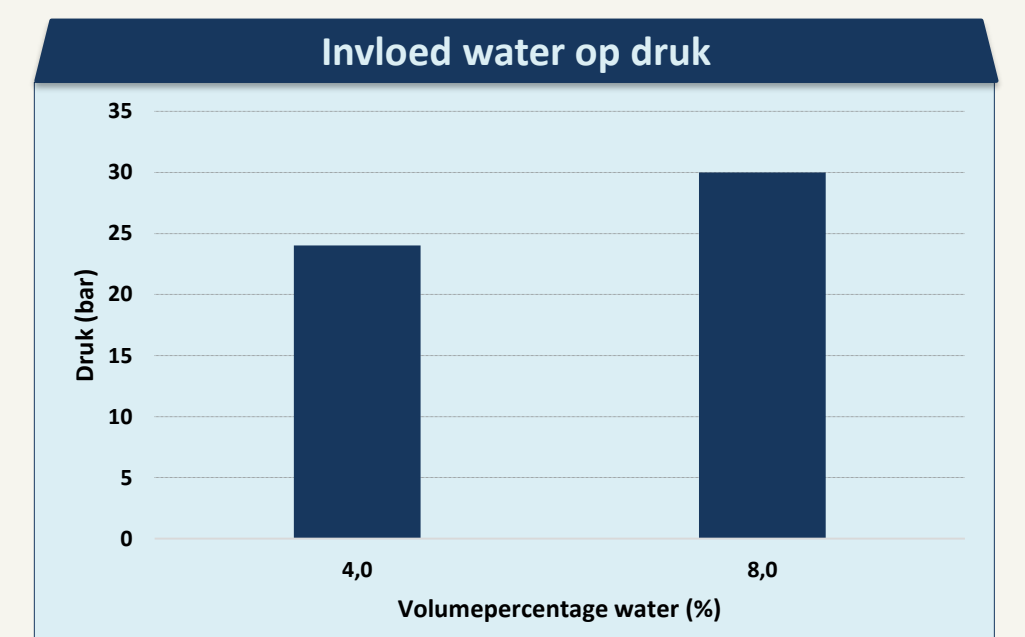
Figuur 4: Reactie met concentratie uitgangproduct 0,25 mol/l

Water heeft geen negatieve invloed op de opbrengst van de reactie. Het experiment met 0,25 mol/l beginproduct werd herhaald bij verschillende volumepercentages water en hierbij werd ook een opbrengst van 90% gehaald.



Figuur 5: Reactietemperatuur 265°C bij 0,10 en 0,25 mol/l en 250°C bij 1,0 mol/l.

De druk in de reactor wordt voornamelijk bepaald door de hoeveelheid water die aanwezig is in het systeem. De oorzaak van de drukstijging bij hogere concentraties aan beginproduct is een gevolg van de grotere hoeveelheid waterig ammoniak in het reactiemengsel. Bij hogere volumepercentages water werd de maximumdruk van de microgolffreactor bereikt waardoor de reactor de temperatuur verlaagde. De opbrengsten uit figuur 4 bij 12 vol% en 16 vol% werden gehaald bij een temperatuur van respectievelijk 255°C en 247°C. De reactie verliep volledig homogeen vertrekkende van 0,25 mol/l beginproduct in 5 ml reactiemengsel vanaf 12 vol% water.



Figuur 6: Reactie op 265°C met concentratie uitgangproduct 0,25 mol/l

## Conclusie

Het is mogelijk de reactie homogeen te laten verlopen door water toe te voegen aan het reactiemengsel. Er moet echter wel rekening gehouden worden met de werkingsdruk van de reactor. In de pilotschaalflowreactor zal er met een concentratie aan beginproduct van 2,0 mol/l gewerkt worden. Deze hogere concentratie leidt tot een hogere druk. Zoals in figuur 5 te zien is, neemt de druk met dezelfde factor toe als de concentratie aan beginproduct. Dit zou in de flowreactor een druk van 60 bar betekenen, wat de limiet is. Uit de resultaten volgt echter dat de reactie bij een lagere temperatuur uitgevoerd kan worden wanneer de concentratie aan beginproduct hoger ligt. Er moet zeker verder onderzoek gedaan worden naar de minimale temperatuur die nodig is om een opbrengst van 90% te halen. Daarnaast kan er uit de resultaten ook afgeleid worden dat de verblijftijd ingekort kan worden. Bij de experimenten die bij een lagere temperatuur verliepen, werd dezelfde opbrengst bekomen terwijl de reactiesnelheid lager is bij een lagere temperatuur. Om dezelfde productiecapaciteit als in de batch reactor te behouden, is een hoog debiet bij een minimale verblijftijd nodig. Er moet daarom zeker verder onderzoek gedaan worden naar de minimale verblijftijd die nodig is om een opbrengst van 90% te halen.

Promotoren / Copromotoren: Prof. Dr. Ir. Thomassen Leen  
Ing. Claes Joris