

# Непрерывные проточные реакторы

Татарстан первым в России берет на вооружение технологию непрерывных проточных реакторов для химической и фармацевтической промышленности

Рафинат Яруллин, генеральный директор ОАО «Татнефтехиминвест-Холдинг»  
Александр Гербст, д. х. н., Wingspeed AG (Швейцария)

**Х**имическая промышленность для Татарстана является традиционной и основополагающей. На территории республики находятся предприятия органического и нефтехимического синтеза, занимающие по многим видам химической и нефтехимической продукции ведущее место в РФ.

ОАО «Татнефтехиминвест-Холдинг», выполняя функции координационно-экспертного центра, внимательно следит за развитием современных прогрессивных технологий с целью эффективного использования научно-технического потенциала новейших разработок и формирует все необходимые предпосылки для организации эффективной инновационной инфраструктуры Татарстана. Одним из инновационных направлений в области химии является технология непрерывных проточных реакций швейцарской компании Wingspeed AG.

## Лаборатория будущего

Еще со времен алхимии для проведения экспериментов в химических лабораториях используют колбы и пробирки. Химики начинают исследования в масштабах от миллилитра до нескольких литров, затрачивая массу времени и энергии на поиск оптимальных условий реакций. Далее возникают сложности, связанные с масштабированием процессов — со-

зданием пилотных и промышленных установок. Комплексное решение классических проблем химического синтеза связано с развитием новой технологии — технологии непрерывных проточных реакторов компании Wingspeed AG.

Можно прогнозировать, что в самом ближайшем будущем картина в лабораториях — как химических, так и фармацевтических и биологических — изменится радикальным образом в сторону значительного улучшения продуктивности и эффективности процессов синтеза при существенной миниатюризации приборов и аппаратов.

Столь привычные химикам колбы и пробирки, холодильники и дистилляторы заменят компактными, полностью автоматизированными системами, сердцем которых станут реакторы величиной с компьютерные микрочипы. По аналогии с лабораторией принципиально изменится пилотное и промышленное оборудование. Огромные энергоемкие аппараты будут вытеснены компактными экономичными, с высокой степенью автоматизации установками, многократно превышающими производительность стандартного химического оборудования.

## Как все начиналось

Первые исследования, результатом которых стало детальное описание так называемых микроструктурированных

реакторов, датируются 1986 годом, однако теоретические выкладки ученых бывшей ГДР не были реализованы практически. Первые микрореакторы, подтвердившие огромный потенциал нового подхода, были сконструированы и введены в эксплуатацию только в 1989 году в Карлсруэ (Германия). Старт широкому развитию технологии был положен в 1995 году после научной конференции в Майнце (Германия), а с 1997 года регулярно стали проводиться конференции по изучению и внедрению технологии микрореакторов. В 2001 году немецкими учеными была создана платформа по изучению и продвижению технологии непрерывных реакторов в промышленном масштабе (MicroChemTec), развитие новой технологии активно поддерживается и финансируется правительством Германии.

За последние годы накоплен огромный научно-исследовательский опыт в данной области. Помимо разработок по исполнению и дизайну микрореакторов, центральное внимание уделяется точности дозирования. В связи с качественным скачком техники дозирования, развитие технологии непрерывных реакций в последние 3–4 года получило мощный импульс: непрерывные реакторы стали широко применяться в химических и фармацевтических компаниях Западной Европы и США как в лабораторном, так и в производственном масштабе.

Контроль давления, температуры, времени реакции и скорости потоков в реакторах с небольшим объемом осуществляется намного проще и эффективнее. Отсюда вытекают основные неоспоримые преимущества микросистем — безопасность проведения сильно экзотермических реакций и работы с токсичными или взрывоопасными реагентами, проведение реакций при сверхкритических условиях, в целом существенно сокращая затраты на исследование, внедрение и масштабирование химических процессов.

## Преимущества микросистем

Основное отличие капиллярных реакторов от объемных заключается в ламинарности движения потоков флюидов (жидкость и газы). Ламинарность определяется безразмерной величиной — числом Рейнольдса, прямо пропорциональной диаметру капилляра, скорости потока и плотности жидкости и обратно пропорциональной вязкости. Опытные данные показывают, что при работе с флюидами, имеющими стандартные значения плотности и вязкости, возможно использование капилляров диаметром до 4 мм без превышения критического значения Рейнольдса в 2300. Исходя из этого, использование капилляров предопределяет практически идеальное смешение реагентов, обусловленное диффузией (см. рис. 2).

В отличие от турбулентного смешения реагентов в объемном режиме, смешение в ламинарном потоке практически полностью исключает образование градиентов концентраций и температуры в объеме и времени. Идеальное диффузионное смешение предопределяет высокую избирательность и чистоту реакции, и, как следствие, значительное снижение образования побочных и промежуточных продуктов. В некоторых случаях применяются микросмесители со специальными структурами, гаранти-

Рис. 1. Эволюция лабораторного и производственного оборудования



рующие при смешении даже гетерогенных фаз идеальный результат.

Наиболее важным параметром, влияющим на кинетику и качественные характеристики продуктов реакции, является температура. Теоретическая температура реакции в объеме далеко не всегда соответствует реальной. Отклонение от оптимальной температуры влечет за собой неконтролируемое изменение скорости реакции, негативно влияя на селективность химических процессов. Точный контроль температуры, и как следствие теплообмена, является центральным фактором соблюдения оптимальных параметров процесса.

Именно эффективный контроль теплообменных процессов предопределяют микроразмеры капиллярных реакторов. Соотношение площади контакта к объему реакционной смеси микрореакторов во много раз превышает площадь контакта в объемных реакторах. Удельная

поверхность микроструктурных реакторов — от 10 000 до 50 000 м<sup>2</sup>/м<sup>3</sup>, в то время как традиционных реакторов достигает только 100 м<sup>2</sup>/м<sup>3</sup>.

Скорость теплообмена прямо пропорциональна площади поверхности, поэтому для микроструктурных реакторов она на несколько порядков выше, чем для обычных. Отвод теплоты реакций, особенно быстротекающих или сильно экзотермических, является самой серьезной проблемой при масштабировании процессов. Так как коэффициент теплообмена обратно пропорционален диаметру канала, в микроструктурных реакторах он достигает значений до 10 Вт/м<sup>2</sup>·К, которые намного выше, чем в традиционных теплообменниках. Максимально эффективный теплообмен позволяет производить мгновенное нагревание и охлаждение реакционных смесей, поддерживая изотермические условия реакции во всех точках системы.

Рис. 2. Смешение в ламинарном потоке

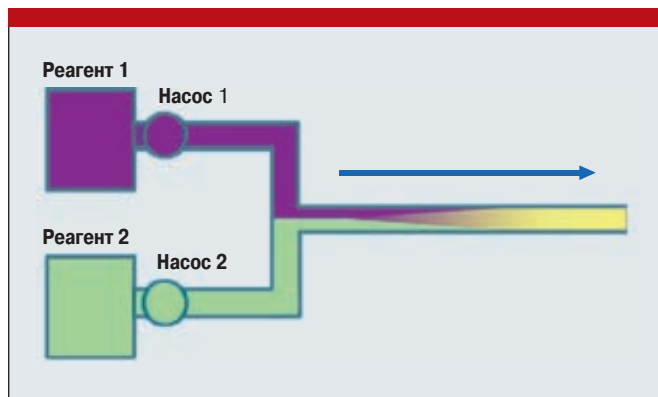


Рис. 3. Примеры микросмесителей для трудносмешивающихся компонентов

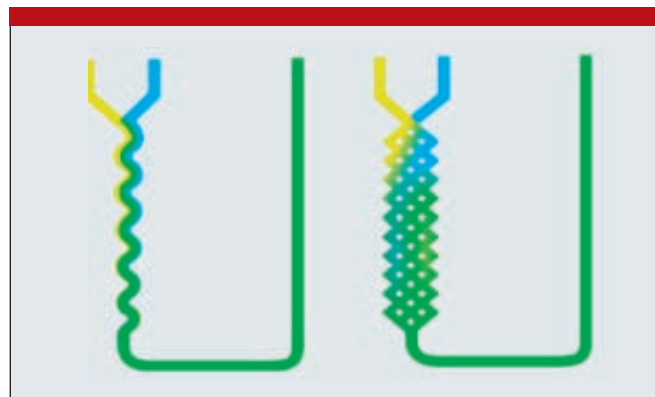
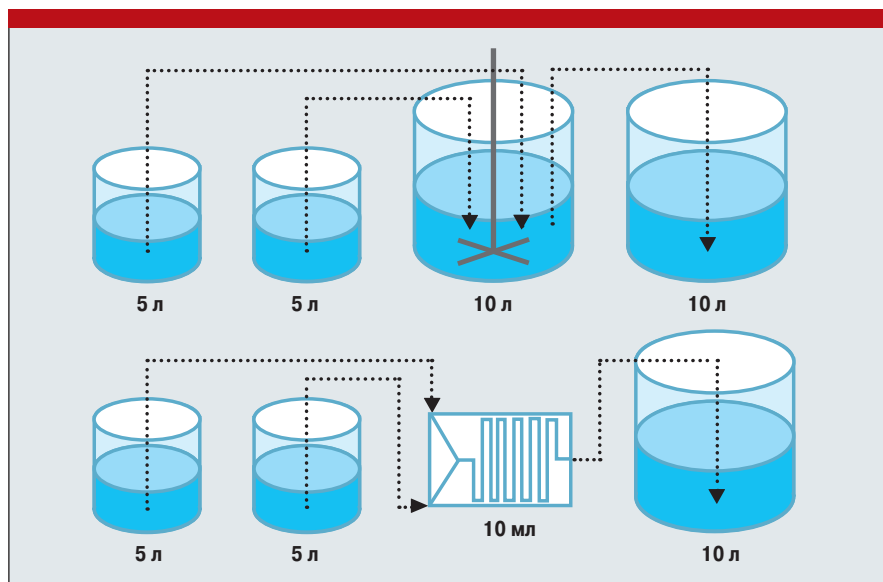


Рис. 4. Соотношение объемов реакционной смеси в объемном и проточном реакторах



Другой важный параметр химической реакции — давление. В случае цилиндрических сосудов максимально допустимое давление обратно пропорционально диаметру капилляра. Таким образом, микроразмеры капилляров дают возможность использовать такие реакторы для работы под высоким давлением. Несмотря на реализуемые давления от 400 бар и выше, проведение реакций в микрореакторах гораздо более безопасно,

**Капиллярные системы являются идеальными реакторами для проведения реакций в сверхкритических условиях.**

чем в стандартных объемных реакторах. В случае применения проточных непрерывных реакторов отпадает необходимость сертификации капиллярных реакторов как сосудов, работающих под давлением. Учитывая высокие температуры и давления, капиллярные системы являются идеальными реакторами для проведения реакций в сверхкритических условиях.

Все вышеперечисленное: площадь контакта, теплообмен, температура, давление, определяют кинетику реакции. Преимущества микроструктурных реакторов позволяют значительно сократить время реакций и увеличить производительность по сравнению с традиционными объемными реакторами.

**Безопасность и экологичность**

Один из главных аспектов современной химии — безопасность при протекании процессов. Нетрудно посчитать, что при равном количестве исходных веществ и конечного продукта и при одинако-

вой производительности, объем реакционной смеси в прерывистом (batch) реакторе на несколько порядков выше, чем в непрерывном (flow). Минимальное количество реакционной смеси в реакторе сводит к минимуму взрывоопасность термически самых сложных реакций. Взрыв или разгерметизация систем непрерывных реакторов при проведении экспериментов с взрывоопасными или токсичными веществами,

приводит лишь к незначительным техническим проблемам или минимальной утечке химикатов, несравнимыми с масштабами взрывов или утечек в стандартных объемных аппаратах.

Крайне важна и экологическая составляющая химических процессов и технологий. Проточные непрерывные реакторы все чаще называют глобальным решением экологических проблем (green chemistry), связанных в первую очередь с химическими производствами. Помимо безопасности процессов серьезную роль играет значительное уменьшение количества реагентов, как в процессе лабораторного изучения реакций, так и при масштабировании и в самом производстве. Более точное ведение реакций в непрерывном проточном модуле минимизирует количество побочных продуктов.

Одним из ключевых моментов в новой технологии является точность масштабирования (scale up). Геометрия капиллярных реакторов, а в результате и эффективность теплообмена, при переводе процессов из лабораторного

в пилотный и производственный масштаб не меняется. Лишь диаметр капилляров может незначительно увеличиться, оставаясь при этом в пределах ламинарности потока. Наряду с масштабированием эффективным способом увеличения производительности в непрерывном модуле является так называемое размножение (numbering up) непрерывных реакторных систем. В таком случае серия непрерывных реакторов включается параллельно, в результате отпадает необходимость пилотной ступени масштабирования.

Скорость и точность изменения параметров реакций (температура, давление, скорости потоков, соотношение реагентов, применение катализаторов и т. д.) делает микрореакторные системы идеальным инструментом для эффективной и быстрой оптимизации реакций. Полная автоматизация таких систем, сопряженная с использованием интегрированных аналитических приборов в режиме реального времени (online analytic), позволяет получать полноценную информацию по оптимальным параметрам даже сложных многоступенчатых реакций за считанные часы.

**Учиться и научиться**

Чтобы широко и эффективно использовать потенциал инновационной технологии, необходимо обеспечить обучение технике работы на непрерывных реакторах в высших и средних специальных учебных заведениях химического профиля. С этой целью ОАО «Татнефтехиминвест-Холдинг» и компания Wingspeed AG (Швейцария) подготовили специальную лабораторную установку непрерывного действия MR-Lab с практическим учебным пособием и полным описанием ряда реакций в лабораторных условиях.

Набор для обучения MR-Lab включает в себя 4 микрореактора и 2 насоса непрерывного действия. Из четырех микрореакторов два являются микросмесителями с двумя различными геометриями для экспериментального изучения зависимости условий микросмешения на протекание реакций. Два змеевика дополняют микросмесители в качестве капилляров для проведения реакции после смешения. И в данном случае две различные геометрии капилляров дают возможность изучать влияние микрофлюидных процессов на течение реакций.

Для соблюдения абсолютной точности постоянного непрерывного дозирования реагентов должна отсутствовать даже незначительная пульсация насосов, подающих исходные вещества — иначе будет нарушена стехиометрия реакций. Применяемые насосы MR-Lab соответствуют жестким требованиям, предъявляемым к насосам непрерывного действия для технологии непрерывных реакторов.

Широкий диапазон реализуемой скорости потока позволяет проводить эксперименты по изучению влияния параметров техники непрерывного синтеза в микрореакторах в максимально приближенных к практическим условиям. Каждый из насосов работает в паре со шприцами, прокачивающими реагенты в перекрестном режиме для обеспечения беспереывного и беспульсационного потока. В точке перехода закачивающий шприц замедляет свою подачу, в то время как второй заполненный шприц начинает прокачку, увеличивая скорость по мере замедления первого. Суммарный поток в точке перехода остается постоянным. Насосы работают в автоматическом программируемом режиме. В комплект набора MR-Lab входит учебное пособие, специально разработанное для проведения практических экспериментов в непрерывном модуле. Данное пособие по практике технологии непрерывных реакторов включает 14 реакций с полным описанием их проведения.

Для вузов с углубленным изучением химии и химической технологии для фундаментальных исследований, как в области фармацевтики, так и в области химии и нефтехимии, используется автоматизированная установка модульного типа Qmix. Концепция обучения предусматривает оборудование каждого учебного места в химических классах системой MR-Lab и одной автоматизированной установкой Qmix. Абсолютная безопасность работы с микрореакторными системами не требует дополнительных усилий и вложений для организации таких учебных мест. Необходимые для проведения экспериментальных работ стандартным объемом методом вытяжные шкафы и всевозможные системы безопасности отпадают.

После обсуждения предлагаемого подхода по внедрению технологии непрерывных проточных реакторов на совете директоров ОАО «Татнефтехиминвест-Холдинг» в конце 2011 года президент РТ Рустам Минниханов дал распоряжение организовать обучение принципам работы на непрерывных проточных реакторах в Казанском (Приволжском) федеральном университете и Казанском национальном технологическом университете.

### Автоматизированная система Qmix

Qmix представляет собой полностью автоматизированную компактную систему непрерывных проточных реакторов. Модульный принцип придает системе высокую степень универсальности, позволяя в то же время индивидуально конструировать установку в соответствии с поставленной задачей. Высоко-технологичные модули Qmix, включая

Рис. 5. Оборудование учебного места в химических классах



интегрированные аналитические приборы, разработаны и адаптированы для проведения реакций в непрерывном режиме. На сегодняшний день существует следующий выбор модулей и их модификаций:

- Модуль блок питания neMESYS.
- Насосные модули neMESYS для генерирования непрерывных потоков. Диапазон действия насосов от 60 нл/мин до 100 мл/мин.
- Реакторный модуль Qmix Q+, включая микросмеситель и микрореактор (или капиллярный реактор). Рабочий диапазон: давление до 200 бар, температура от 25 до 250 °С.
- Реакторный модуль Qmix Q- на элементах Пельтье, включая микросмеситель и микрореактор (или капиллярный реактор). Рабочий диапазон: давление до 200 бар, температура от -30 до 100 °С.
- Qmix Q+ и Qmix Q- имеют соответственно по две термостатируемые зоны для различных типов реакторов. Дополнительно предусмотрена функция внесения пробы непосредственно перед реакторами.

- Модуль контроля обратного давления системы Qmix p для двух потоков.
- Модуль регулировки обратного давления системы Qmix r.
- Модуль Qmix λ, включающий в себя высокоточный спектрофотометр, работающий в режиме реального времени с настройкой длины волны во время эксперимента. Модификации спектрофотометров:
  - UV/VIS от 200 до 850 нм.
  - UV/VIS от 350 до 800 нм.
  - NIR от 650 до 1100 нм.
- Модуль позиционирования rotAXYS, модификации:
  - Для автоматического отбора исходных реактивов.
  - Для автоматического сбора конечных проб.
- Вентильный модуль Qmix V, позволяющий проводить одновременно серию реакций с помощью переключения каналов, модификации:
  - Рабочее давление до 7 бар.
  - Рабочее давление до 400 бар.
- Модуль автоматизации Qmix I/O, дающий возможность интегрировать любые лабораторные приборы, имеющие цифровой или аналоговый интерфейс. ▶

Рис. 6. Набор модулей и их модификаций



Рис. 7. Гетерогенные реакции в системе



Таблица 1. Реакции, проводимые в непрерывных проточных реакторах

Класс реакции	Наименование реакций
Синтез	Гидрирование Оксидирование Окисление Алкализация Разложение спиртов Реакции замещения Нуклеофильное ароматическое замещение Реакция Бородина Реакция Шоттена-Баумана Реакция Мицунобу Реакция Виттига
Нефтехимия	Получение смазывающих веществ (реакция омыления) Получение биодизельного топлива
Химия полимеров	Получение полимеров Получение полимерных суспензий Модификация и усиление полимеров
Биохимия	Синтез пептидов Конъюгация протеинов
Гетерогенный катализ	Получение оксида пропилена Получение винилацетата
Гомогенный катализ	Реакция Судзуки Реакция Хека Катализ Груббса
Мультикомпонентные реакции	Реакция Пассерини Реакция Бигинелли Реакция Уги
Химия защитных групп	N-третбутоксикарбонил (т-БОК) Метоксиметил (МОМ)
Реакции циклизации	Реакция Груббса Реакция Уги (бензимидазол) Реакция Дильса-Адлера Циклизация 1,3,4-оксадиазола Реакция Фишера (синтез индола) Циклизация 1,3-триазола Циклизация пиразола
Реакции окисления / восстановления	Восстановление бороводородов Восстановительное аминирование Окисление спиртов по Дессу-Мартину
Фотохимические реакции	
Химия кремниевых соединений	Получение силиказололей Получение силикагелей

Реакторы, как капиллярные, так и микрочипы, выполняются из таких материалов как специальные стали, боросиликатное стекло, латунь, никель-молибденовый сплав Хастеллой (Hastelloy) с особо высокой химической инертностью, керамика, полимеры (полиэфирэфиркетон, политетрафторэтилен, тефлон, полипропилен).

Для проведения каталитических реакций применяют реакторы с нанесенным на внутренние стенки слоем катализатора. Тип катализатора и толщина наносимого слоя варьируются в зависимости от процесса, а также материала и структуры микрореактора и капилляра.

Все модули работают от общего блока питания и соединяются между собой в любом составе и последовательности. В зависимости от задачи возможно исполнение и интеграция целого ряда других функциональных системных блок-модулей (модуль капиллярного электрофореза, жидкостной или газовой хроматограф и т. д.). Установка работает в полном автоматическом режиме, управляется собственным программным обеспечением.

## Технология в лабораторном масштабе

По оценкам экспертов в области химического синтеза, до 70% всех химических реакций предпочтительнее проводить в непрерывном процессе в микроструктурных реакторах. Сегодня имеется достаточно солидный багаж экспериментальных данных. Так, изучены гомогенные реакции в системе жидкость-жидкость, наиболее простые для проведения в микрореакторах. Все более интенсивно изучаются и находят практическое применение гетерогенные реакции в системе, как жидкость-жидкость, так и газ-жидкость.

Группой английских ученых под руководством профессора Стивена Лей (Кембриджский университет) разработан специальный тип реактора «капилляр в капилляре» для непрерывного синтеза в системе газ-жидкость. Поток жидкой фазы движется по внутреннему капилляру из полупроницаемой полимерной мембраны, поток газовой фазы направляется по внешнему капилляру, равномерно реагируя с жидкостью во внутреннем капилляре.

Особое значение придается каталитическим процессам, так как они доминируют в химической технологии. Существует целый ряд практических решений, наибольшее распространение среди которых получило напыление стенок микрореакторов и капилляров катализатором.

В настоящее время изучается возможность работы в непрерывных проточных реакторах с твердофазными (порошкообразными) веществами. Состоятельность непрерывного синтеза с участием твердых тел доказывают прототипы дозировочных аппаратов, действие которых основано на поочередном высокоточном «проталкивании» и последующем смешении реагентов реакции.

Реакции, наиболее часто проводимые в условиях непрерывного проточного синтеза, в том числе на оборудовании компании Wingspeed AG представлены в таблице 1.

## Промышленная реализация

В настоящее время целый ряд известных европейских и американских химических и фармацевтических концернов и компаний активно внедряет новую передовую технологию в промышленность. Объем инвестиций, как в разработку, так и в производство, неуклонно растет.

Примеры многотоннажного производства показывают полную состоятельность и высокую экономическую эффективность технологии непрерывных проточных реакций. Некоторые уже известные компании организовали промышленные производства с использованием данной технологии:

- Degussa, Германия, (оксид пропилена, до 50 тыс. т/год).
- Eurodyn GmbH, Германия, (нитроглицерин, до 16 тыс. т/год).
- Xi'an Huian Chemical, Китай, (нитроглицерин для медицины, 120 тонн/год).
- Siemens Axiva, Германия, (полиакрилат, 2 тыс. т/год).
- DSM Fine Chemicals, Австрия, (витамин D, 100 тонн/год).
- Synthacon GmbH, Германия, (ряд продуктов тонкого органического синтеза, до 200 тонн/год).
- Sigma Aldrich GmbH, Швейцария, (ряд продуктов тонкого органического синтеза, до 20 тонн/год).
- Clariant, Германия, (пигменты, 10 тонн/год).

Наиболее интенсивно технология непрерывных проточных реакций внедряется фармацевтическими компаниями. Фармацевтические гиганты, такие как Novartis AG (Швейцария), F. Hoffmann-La Roche AG (Швейцария), Abbott (США), Nycomed (Дания), имеют в своих структурах лаборатории и отделы, задачей которых является перевод имеющихся процессов с объемных в непрерывные, а также разработка новых реакций и процессов с использованием технологии непрерывных проточных реакторов.

Wingspeed AG, совместно с DECHEMA, разработал и внедрил ряд пилотных и промышленных систем для непрерыв-

Рис. 8. Пилотные установки для непрерывного проточного синтеза



Установка для производства смазывающих материалов в непрерывном режиме производительностью до 100 л/час

### Основные характеристики:

- Размер 0,8 x 1,4 x 1,95 м
- Потребление электроэнергии 1,2 кВт
- Производительность 100 л/час
- Полная автоматизация
- Аналитика в режиме online
- Температура реакции от 0 до 300 °С
- Давление до 100 бар
- Numbering up



Установка для производства ионных жидкостей в непрерывном режиме производительностью до 10 л/час

### Основные характеристики:

- 0,8 x 1,0 x 1,95 м
- Потребление электроэнергии 3 кВт
- Производительность 10 л/час
- Полная автоматизация
- Аналитика в режиме online
- Температура реакции от 0 до 200 °С
- Давление до 100 бар
- Numbering up

ного проточного синтеза в многотоннажных производствах, примерами которых являются производства смазывающих материалов и ионных жидкостей.

## От наномасштаба до многотоннажного производства

Ученые РТ одними из первых в России начали изучать и применять технологию химического синтеза в непрерывном режиме. Планируется реализация серии проектов, в основе которых лежит инновационная технология. Так, компания Wingspeed AG совместно с ОАО «Татнефтехиминвест-Холдинг» реализует комплексное решение по внедрению технологии непрерывных проточных реакторов в рамках проектов:

- Разработка и производство систем непрерывных проточных реакторов для фармацевтического, органического и неорганического синтеза производительностью от 4 нл/мин до 500 мл/мин, включая полностью или частично автоматизированные лабораторные установки и их компоненты (насосы, микрореакторы, термостаты).
- Производство пилотных и производственных установок с различным уровнем автоматизации производительностью от 0,5 до 1000 л/час и выше.
- Разработка методики проточного синтеза для химических процессов

в лабораторных условиях, перевод в пилотный и промышленный масштаб (производительность до 1000 л/час и выше).

Весомый вклад в дальнейшее развитие технологии непрерывных проточных реакторов вносит тесное сотрудничество с группой ученых под руководством д. х. н. Лассе Грайнера, представляющего научно-производственный центр DECHEMA (г. Франкфурт).

В январе текущего года под руководством профессора Казанского национального исследовательского технологического университета Якова Самуилова взят старт стратегически важный проект, финансирование которого осуществляется компанией «Татнефть». Цель проекта — изучение реакции бесфосгенного метода получения диметилкарбоната с последующим масштабированием. Для исследования и определения оптимальных условий реакции используется принцип непрерывного проточного синтеза. Практическая сторона проекта решается с помощью автоматической установки Qmix, позволяющей в режиме непрерывных проточных реакций в сжатые сроки получить максимальный объем необходимой информации для оптимальных условий синтеза. На основании полученных данных рассматривается перевод процесса в пилотный и промышленный масштаб с использованием системы непрерывных проточных реакторов Wingspeed AG.