

# Mikroreaktorok alkalmazása szerves kémiai reakciókban

VÖRÖS Attila<sup>a,b</sup>, BAÁN Zoltán<sup>a</sup>, HERMECZ István<sup>a</sup>, MIZSEY Péter<sup>b</sup> és FINTA Zoltán<sup>a\*</sup>

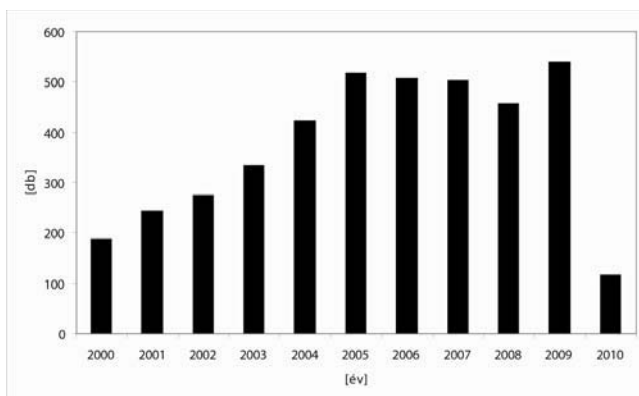
<sup>a</sup>Sanofi-aventis/Chinoin K+F, Tó u. 1-5., 1045, Budapest, Magyarország

<sup>b</sup>BME Kémiai és Környezeti Folyamatmérnöki Tanszék, Budafoki út 8., 1111, Budapest, Magyarország

## 1. Bevezetés

Az átfolyó cellás mikroreaktorok alkalmazása számos új lehetőséget tár fel a szintetikus kémikus számára is. Alkalmazásuk jelentősen csökkentheti a fejlesztési időt a reakció optimális reakciókörülményeinek megtalálására. Exoterm reakciók és veszélyes reaktánsok alkalmazása a kis mennyiségek egyidejű jelenléte miatt biztonságosabb és jobban kontrollálható körülmények között valósítható meg, jobb termeléssel rövidebb idő alatt, mint hagyományos reaktorban. Emellett lehetőséget biztosít multi-g-os mennyiségek gyors előállítására is.

A mikroreaktor technikák alkalmazása a finom- és gyógyszeriparban is elősegítheti olyan környezetbarát technológiák kidolgozását, amelyek a korábban alkalmazott eljárásoknál kevesebb energia felhasználását igénylik és kevesebb mellékterméket eredményeznek.



1. Ábra. A mikroreaktor alkalmazása iránt megnyilvánuló érdeklődést jól szemlélteti 2000-től az évenként megjelenő közlemények száma.

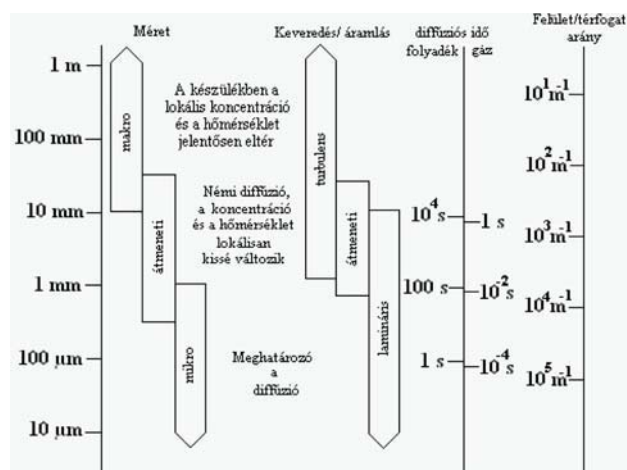
Közleményünk áttekintést ad a mikroreaktorok működési jellegzetességeiről, a különféle reaktor típusokról. A közleményt néhány alkalmazási példa ismertetésével zárjuk. E témakörben, a mikroreaktorok speciális alkalmazásáról, mikrohullámmal kombinált változatáról a közelmúltban jelent meg egy magyar nyelvű közlemény.<sup>2</sup>

## 2. Mikroreaktorok jellemző tulajdonságai

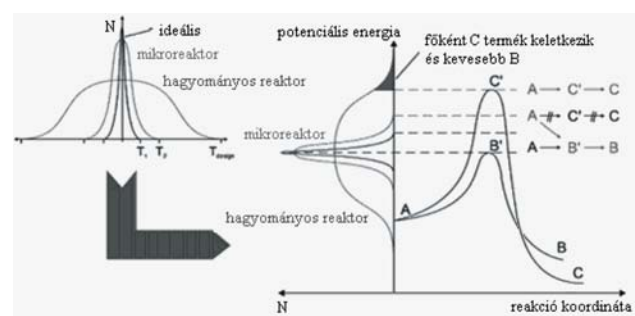
A 2. ábra a mikroreaktorok néhány sajátosságát hasonlítja össze a hagyományos és az átmeneti készülékekkel.

A mikroreaktorok jellemző mérettartománya 10 μm-től az 1 mm átmérőig terjed. E tartományt általában lamináris áramlás és diffúziókontrollált keveredés jellemez, eltérően a nagyobb átmérőjű csőreaktoroktól. Kiemelkedő jelentőségű

a reakciók hűtésénél/fűtésénél az igen kedvező felület/térfogat arány. Míg egy 100 μm átmérőjű mikroreaktor felület/térfogat aránya 200 cm<sup>2</sup>/cm<sup>3</sup>, addig egy 100 ml-es lombiké 1 cm<sup>2</sup>/cm<sup>3</sup>, egy 1 m<sup>3</sup>-es tartálnál ez mindössze 0,06 cm<sup>2</sup>/cm<sup>3</sup>.<sup>4</sup> A nagy felületből adódóan a hőátadás/hőelvonás gyorsabb és hatékonyabb. Így erősen exoterm reakciók is biztonságosabban, jobban szabályozhatók. Mivel a reaktortérben egy időben tartózkodó anyag mennyisége csak néhány 100 μl, így elvégezhető benne olyan robbanásveszélyes, illetve mérgező anyagokkal is reakciók, amelyek kivitelezése biztonságtechnikai szempontból kockázatos a hagyományos reaktorokban.



2. Ábra. A hagyományos-, az átmeneti- és mikroreaktorok jellemző tulajdonságai.<sup>3</sup>



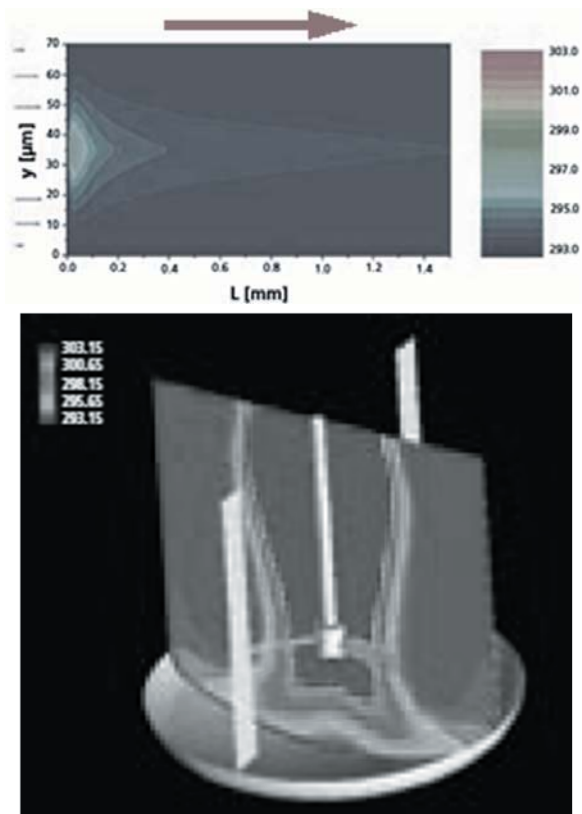
3. Ábra. Az ideális, a mikroreaktor, és a hagyományos reaktor hőmérsékleteloszlása; a mikroreaktor szűkebb hőmérséklettartományában kizárólag a B termék keletkezik, míg a hagyományos reaktornál a C termék.

A hőmérséklet fontos paraméter. Egyes reakcióknál a reakció hőmérsékletétől és idejétől függően kinetikus (B termék) és termodinamikus kontroll (C termék) is érvényesülhet.

\*Vörös Attila Tel.: 505-1184 ; e-mail: attila-ext.voros@sanofi-aventis.com, vorosattila85@gmail.com

Egy reakció megvalósításának ideális hőmérsékletprofilja és egy mikroreaktor hőmérsékletprofilja között sokkal kisebb a különbség, mint a hagyományos reaktoroknál, ezért a mikroreaktornál könnyebben biztosítható a kinetikai kontroll esetén a B termék keletkezése (3. ábra).

A hagyományos reaktoroknál tapasztalható kevésbé precíz hőmérsékletkontroll (4. ábra), illetve a fellépő koncentráció, és hőmérséklet gradiensek miatt csökkenhet a szelektivitás illetve a termelés.<sup>6</sup>



4.Ábra. Hőmérsékleteloszlás mikroreaktorban (felül) és hagyományos reaktorban (alul) HCl és NaOH semlegesítési reakciója során.<sup>7</sup>

Fontos, hogy a reakcióelegy a reakció során végig homogén legyen, azaz ne legyen anyagkiválás, mert az duguláshoz vezethet. Míg a keveredés hagyományos reaktoroknál hosszabb időt vesz igénybe, addig ez a mikroreaktorok kis méretei miatt gyorsan:  $\mu\text{s}$ -ok alatt végbemehet.<sup>5</sup> A nem megfelelő keveredés a hagyományos reaktoroknál inhomogenitást okoz, a koncentráció gradiens hosszabb ideig is fennmaradhat, rossz hőátadást idézve elő, amely lokális túlmelegedéshez vezet.



5. Ábra. Áramlási profilok különböző geometriájú csőszakaszoknál.

A mikroreaktoroknál a megfelelő keveredéshez különböző geometriájú csőszakaszt építenek be, például Y-elágazást (A), vagy T-elágazást (B), de bonyolultabb formák is elő-

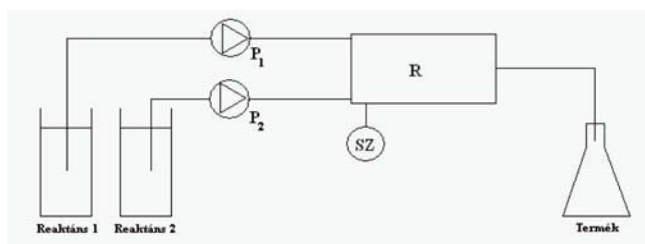
fordulnak (5. ábra).<sup>8</sup> Készítettek olyan lamellákból álló csőszakaszt (C) is, ahol a keveredés ideje  $100 \mu\text{s}$  alatti.<sup>9,10</sup>

Az áramlást mikroreaktoroknál hidrodinamikus vagy elektrokinetikus technikával biztosíthatják. A hidrodinamikus áramlásnál a csatorna eleje és vége között fellépő nyomáskülönbség hatására áramlik a folyadék. Általában túlnyomást alkalmaznak, hiszen a cső vége a légtérre nyitott. A hidrodinamikus technikánál fecskendő, perisztaltikus, vagy HPLC pumpát használnak leggyakrabban. Utóbbiaknál problémát okozhat, hogy alacsony áramlási sebességnél a folyadék pulzál. Előnye viszont, hogy szinte bármilyen folyadéknál használható. (Ügyelni kell viszont arra, hogy az ne károsítsa a reaktort, illetve a pumpát.) A csövek átmérőjének csökkenésével exponenciálisan nő az ellenállás, így kis csőátmérőnél csak kis áramlási sebesség alkalmazható. A folyadék áramlásprofilja parabolikus lesz, ennek megfelelően a fal mentén a folyadék lassabban mozog, mint a cső közepén. Ez a sebességkülönbség a szelektivitás, illetve a konverzió csökkenéséhez vezethet.

Az elektrokinetikus áramlásnál a mikroreaktor két vége között potenciálkülönbséget hoznak létre. E típusú áramlás két különböző tulajdonságból adódik: az egyik az ionok közvetlen mozgása az ellentétes töltés felé, mint a gélelektroforézisnél, a másik az elektroosztatikus áramlás, amely a töltéssel rendelkező kapilláris falakon kialakuló elektromos kettősréteg következtében alakul ki. Amikor elektromos potenciálkülönbség lép fel a végpontok között, a pozitív ionok vándorolni kezdenek a negatív elektród felé. Az elektroosztatikus áramlás sebessége egyenesen arányos a feszültséggel.<sup>11</sup> A sebességprofil közel egyenes. A módszer hátránya, hogy csak poláros oldószerek használhatók ( $\text{H}_2\text{O}$ , MeOH, MeCN, DMFA, THF).<sup>12</sup>

A mikroreaktorok további előnye, hogy segítségükkel a reakciók gyorsabban optimalizálhatók, mint a hagyományos reaktorokkal, hiszen a paramétereket (T, p, c, q) gyorsabban lehet változtatni. Az optimalás akkor igazán előnyös, ha "valós idejű" (on-line) analitikai technikákat alkalmazunk. Általában GC-t, HPLC-t és elektroforézist használnak, de az *in situ* UV/vis vagy az IR felvételek alkalmazása előnyösebb. Jensen és munkatársai fotokémiai reakciók vizsgálatához a közvetlen UV detektálást alkalmazták.<sup>13</sup>

A mikroreaktorok tulajdonságai egyediek. Méretnövelés a reaktorok párhuzamos kapcsolásával valósítható meg, eltérően a hagyományos reaktoroktól. A reaktorok sorba kapcsolásával, vagy a reakcióelegy recirkulálásával a tartózkodási idő növelhető.



6. Ábra. Egy mikroreaktor általános felépítése: pumpák (P), nyomás-, illetve hőmérséklet szabályozók (SZ), reaktortér (R).

Egy mikroreaktor lehetséges felépítését a 6. ábra szemlélteti. A mikroreaktorok fémből (saválló acél, réz), kerámiából,

szilikonból, polimerekből (pl. PDMS-ből, polidimetil-sziloxán) illetve üvegből készülnek általában.<sup>14</sup>

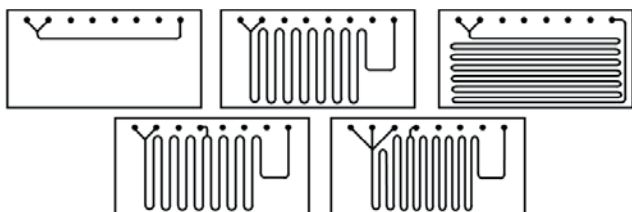
### 3. Mikroreaktorok

A mikroreaktor gyártó cégek közül a jelentősebbeket mutatjuk be. A magyar ThalesNano ZRt. hidrogénező (H-Cube, H-Cube Midi), ózonizáló (O-Cube), és egyéb reakciókra alkalmas reaktorokat (X-Cube, X-Cube Flash) fejlesztett ki.<sup>15</sup> A reaktorok HPLC alkatrészekkel működnek. Az áramlást HPLC pumpák biztosítják, a kapillárisok méretei a HPLC-nél alkalmazottakkal megegyezők. Ezek poli(éter-éter-ke-ton), vagy saválló acélcsövek. A reaktorok érintőképernyőn vezérelhetők, illetve itt lehet figyelemmel követni a reakcióparamétereket. A készülékekben a hidrogént elektrolitikus vízbontással nyerik, amely a reakcióelegybe keverve áramlik át a fűthető katalizátorágyon. Így kiküszöbölhető gázpalack alkalmazása, és a jelenlévő csekély  $H_2$  mennyisége miatt a reakció biztonságttechnikai szempontból is előnyös. Az H-Cube készülék 100 °C-ig, és 100 bar nyomásig, a nagyobb méretű Midi készülék 150 °C-ig, és 100 bar nyomásig üzemeltethető. Oxidáláshoz az O-Cube reaktorban zártrendszerben fejlesztett  $O_3$ -t használnak, biztonságosan -20 °C és szobahőmérséklet között. Az X-Cube reaktorban szintén katalizátorágyon keresztül áramlik át a reakcióelegy. E reaktornál maximálisan 200 °C, és 150 bar nyomás érhető el. Az X-Cube Flash reaktort 350 °C-ig, és 180 barig lehet üzemeltetni, a tartózkodási idő pedig cserélhető 4, 8, 16 ml-es, azonos átmérőjű (pl. 1 mm), de különböző hosszúságú feltekereselt reaktorterek alkalmazásával, és az áramlási sebesség módosításával széles tartományban változtatható.

A Vapourtec mikroreaktoroknál 250 °C-ig 4 különböző hőmérséklet zóna állítható.<sup>16</sup> Nemrég megoldották a hűtést is -70 °C-ig. Maximálisan 50 bar nyomás érhető el. A reaktortér anyaga saválló acél, de ez rézre is cserélhető. A vezérlés újabban itt is már érintőképernyővel történik.

Mikroreaktorokat nemcsak csövek feltekerésével, hanem üveg lemezekbe 100  $\mu$ m szélességű csatornák maratásával is előállítanak. Így még nagyobb felület/térfogat arány és még gyorsabb hőátadás érhető el. Ilyen a Sigma-Aldrich reaktora, amely -70 és 150 °C között maximálisan 6,5 bar nyomáson működtethető.<sup>17</sup>

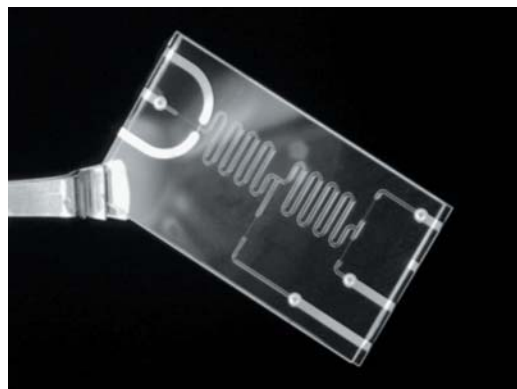
A mikroreaktor technológia további jelentős képviselője a Chemtrix, amelynek többféle méretű készüléke létezik.<sup>18</sup> Legkisebb az üvegből készült Labtrix, amely 1, 5, 10  $\mu$ l térfogatú csatornakialakításokkal kaphatók (7., 8. ábrák).



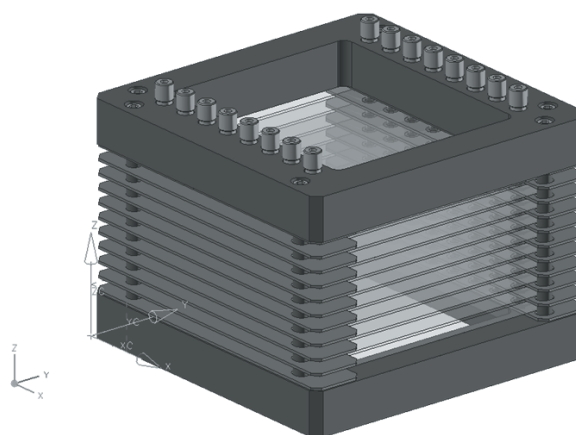
7. Ábra. Különböző kialakítású Labtrix reaktorok.

Létezik olyan üvegreaktoruk is, ahol a felszuszpendált katalizátort erre a célra kialakított részre kell adagolni. Az

áramlást fecskendő pumpákkal biztosítják. A reaktor -10 és 180 °C-os hőmérséklettartományban használható.



8. Ábra. Labtrix üvegreaktor.



9. Ábra. Sorba kapcsolt Plantrix reaktor.

Nagyobb méretű Protrix készülékük maximálisan 25 baron -40 és 200 °C között működtethető. 1-32 reaktort lehet párhuzamosan összekötni. A Labtrixhez hasonlóan a Protrixnél is fecskendő pumpával adagolnak. A legnagyobb Plantrix készülékükénél a reaktortest térfogata a reaktáns kivezetésétől függően már 1,39-5,56 ml között lehet. A reaktortesteket a 9. ábrán látható módon lehet összekapcsolni. Az áramlást HPLC pumpák biztosítják. -40 és 200 °C közötti hőmérsékleten maximálisan 10 bar nyomás érhető el.

A Syrris készülékcsalád négy változata különböző felszereltséggel és reaktortípussal kapható.<sup>19</sup> Ebben található feltekereselt reaktor (hasonlóan a Vapourtechez illetve X-Cube Flash reaktorokhoz), és az előbbieken bemutatott üveg mikroreaktor is. Az üveg mikroreaktorok -10 és 200 °C között HPLC pumpákkal használhatóak.

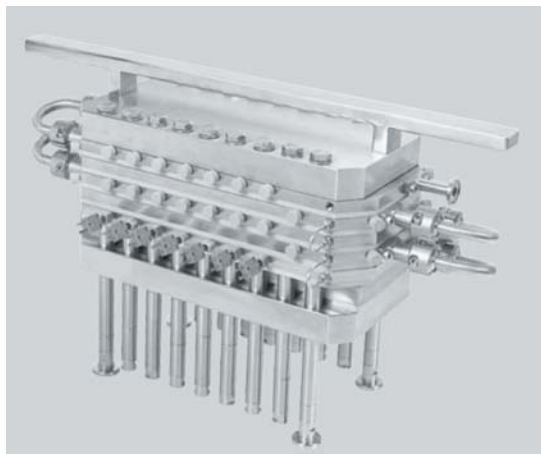
A Uniqsis készülékénél is több cserélhető reaktortípus található.<sup>20</sup> A feltekereselt reaktorok többféle anyagból (perfluoropolimer, saválló acél, Hastelloy) készülhetnek, ettől függően maximálisan 100-260 °C-on alkalmazhatók. A 0,27 és 2 ml térfogatú üveg mikroreaktorok -40 és 150 °C hőmérséklettartományban 70 barig használhatóak.

A Corning az előzőeknél nagyobb méretű és különböző csatornakialakítású reaktorokat készít.<sup>21</sup> Ezek széles hőmér-



10. Ábra. Corning reaktorok párhuzamos elrendezése.

séklet tartományban (-60 – 230 °C) 18 barig használhatóak. A térfogatuk néhány ml-től 23 ml-ig terjed. A reaktorok párhuzamosan kötését a 10. ábrán látható módon oldották meg, amellyel nagy mennyiségben lehet gyártani a kívánt anyagot. A folyadékáram a kisebb reaktorban vízre megadva 100 ml/perc, a nagyobbban pedig 450 ml/perc, amely jelentősen nagyobb kapacitás az előzőekben említettekhez képest. A Corning 4 és 5 reaktortestből álló laborméretű készülékét 2010. áprilisában mutatta be. A 4 reaktoros elrendezésnél a reaktortesteket sorba kötik, az 5 reaktoros elrendezésnél a 4 sorba kötött reaktor elé helyezett ötödiket előmelegítésre használják. A reaktorsorok térfogata 2,0 illetve 2,5 ml. Maximálisan 10 ml/perc folyadékáram érhető el, a -25 - 200 °C hőmérséklettartományban a nyomás 9 barig terjedhet. A Corning reaktorai gáz bevezetésére is alkalmasak.



11. Ábra. PR37-es reaktor

A svéd Alfa Laval cég szétszedhető, könnyen tisztítható reaktorai fémből készülnek, ezért a hőátadás sebessége (20-30 °C/s) jobb, mint az üvegreaktoroknál.<sup>22</sup> Egy-egy reaktorcsoportot sorba, vagy párhuzamosan kötnek, és ezek mellé egy hőátadó lemezpárt tesznek. A Plate Reactor 37 (PR37, 11. és 12. ábra) egy reaktortestének térfogata 3,2 ml, a maximális áramlás 40 l/óra, nyomás 20 bar, és a hőmérséklettartomány -40-200 °C-ig terjed.

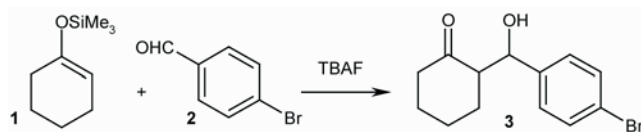
Nagyobb reaktoruk a Plate Reactor 49 (PR49), ahol az áramlási sebesség 500 l/óra is lehet -60 és 200 °C hőmérséklettartományban 20 bar nyomásig.



12. Ábra. PR37 mikroreaktor egy reakciótere.

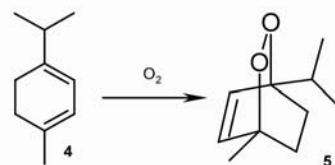
#### 4. Mikroreaktorok alkalmazása kémiai átalakításoknál

*Addíció:* Egy reakció ideje jelentősen különbözhet mikroreaktorban és hagyományos reaktorokban.<sup>23</sup> Az **1** szilil-enoléter és a **2** aldehyd Bu<sub>4</sub>NF jelenlétében hagyományos reaktorban 24 óra reakcióidő alatt, míg mikroreaktorban 20 perc tartózkodási idővel (100%-os konverzióval) szolgáltatva a **3** alkoholt (13. ábra).<sup>24</sup>



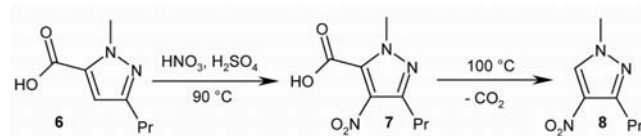
13. Ábra.

Oxigén fotokémiai addícióját a **4** α-terpénre hagyományos reaktorban nagy mennyiségű oldószer és nagy intenzitású fény besugárzásával végezték. Mikroreaktor használatakor a termelés 67%-ról 85%-ra javult (14. ábra).<sup>25</sup>



14. Ábra.

*Nitrálás:* Exoterm reakciónál robbanásveszélyes melléktermékek is keletkezhetnek. Fenol mononitrálásakor 1 literes hagyományos reaktorban nagy hőmérséklet ugrást figyeltek meg, amely során a reakció hőmérséklete 55 °C-kal emelkedett, míg mikroreaktorban ez 5 °C alatt maradt. A pontosabb hőmérséklettartás miatt a hozam 55%-ról 75%-ra, a termék tisztasága 56%-ról 78%-ra nőtt, és a polimerizációs melléktermékek mennyisége is csökkent.<sup>26</sup>



15. Ábra.

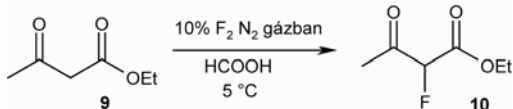
A sildenafilil intermedier **6** nitrálását hagyományos reaktorban 50 °C-on közel 10 órán át végezték (8 óra reakcióidő és 2 óra kevertetés), ügyelve arra, hogy a hőmérséklet ne emelkedjen 100 °C fölé, mert dekarboxileződés indul be (15. ábra). Így 96%-os termelést értek el. Mikroreaktorban, optimálás nélkül, 90 °C-on 73%-os termelés érhető el, 35 perces reakcióidővel és 5,5 g/órás anyagárammal reaktoronként.<sup>27</sup>

A 4-nitro-3-metil-pirazol 3-metil-pirazolból egy lépésben megkapható Syrris mikroreaktorban 65 °C-on, 88%-os hozammal.<sup>28a</sup> Korábban e terméket két lépésben kapták. Előbb 1-nitro származékot állították elő szobahőmérsékleten HNO<sub>3</sub>/Ac<sub>2</sub>O reagenssel, amely anizolban 145 °C-on melegítve átrendeződött a 3-metil-4-nitro terméké.<sup>28b</sup>

Benzaldehid (BA) nitrálásakor a szokásos 4:1 *meta/orto* arány eltér a keverés, a HNO<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> nitrálásav összetétel, a HNO<sub>3</sub>/BA arány, és a reakcióidő függvényében. A reakciót előkeverővel ellátott mikroreaktorban 1,65; 2,5 és 3,5-ös HNO<sub>3</sub>/BA mólarányokkal végezve a legjobb *meta/orto* arányt, (5:1) a 3,5-ös aránynál kapták. A következő kísérleteket ezzel a mólarányval végezve 5, 10 és 15 perc tartózkodási időknél vizsgálták a nitráló sav összetételének hatását. A legjobb eredményt 0,3 értéknél kapták. A hőmérséklet hatását vizsgálva a reakciókat 5, 15 és 25 °C-on végezve megállapították a hőmérséklet növelésével a *meta/orto* termék aránya csökken.<sup>29</sup>

**Halogénezés:** A nitrálásán kívül más exoterm, vagy autokatalitikus reakciókat is végeztek mikroreaktorban, mint pl. a fluorozást elemi fluorral, valamint polimerizációs reakciókat. A hagyományos reaktoroknál a reakció során egyszerre nagy mennyiségben keletkeznek veszélyes melléktermékek, mint pl. fluorozásnál HF, amely mikroreaktoroknál nem okoz problémát.

Elemi fluorozás nagyobb méretű készülékben nem végezhető a nagy exotermicitás és a rossz szelektivitás miatt.<sup>30</sup> A β-dikarbonil vegyületek és szulfidok fluorozását és perfluorozását poli-klór-trifluoretén bevonatú, nikkelt mikroreaktorban végezték. Az áramlást fecskendő pumpákkal biztosították. A F<sub>2</sub> gázt N<sub>2</sub> gázzal hígították. Az acetecetészter (9) fluorozásakor a 10 terméket 73%-os termeléssel, 99%-os konverzióval kapták (16. ábra).<sup>31</sup>

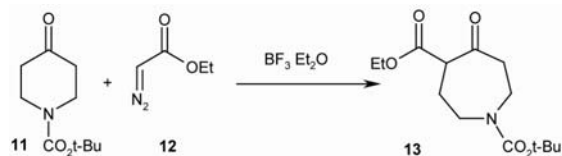


16. Ábra.

Az imidazo[1,2-a]piridin bromozása N-brom-szukcinimidet, nem várt erőteljes hőeffektus miatt nem bizonyult méretnövelhetőnek reflux hőmérsékleten CCl<sub>4</sub>-ban. A bromozást biztonságosan végezték mikroreaktorban dimetilformamidban 70 °C-on, 30 másodperces tartózkodási idővel, 10 ml/perces folyadékárammal 70%-os termeléssel és 99%-os tisztasággal 60 g/órás mennyiségben.<sup>28a</sup>

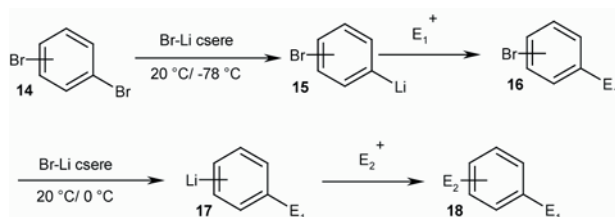
**Reakció diazovegyületekkel:** A reakciók nagy mennyiségű N<sub>2</sub> gáz fejlődéssel, valamint nagy exotermicitással játszódnak le. Hagyományos reaktorban a 11 4-piperidont 12 diazoacetáttal reagáltatva -25 °C-on 90%-os termelést értek el (17. ábra). Az exoterm reakció biztonságosan kis méretű készülékben végezhető el, mert a hőmérséklet gyorsan emelkedhet, ami 45 °C felett nem kontrollálható N<sub>2</sub> gáz fejlődéshez vezet. Mikroreaktorban a reakció 89%-os termeléssel 1,8 perc tartózkodási idővel és 91 g/óra áramlási sebesség alkalmazásával valósították meg.<sup>32</sup>

**Reakciók butil-lítiummal:** A 14 *o*-, *m*-, *p*-dibrómbenzolok kétszeres Li-elektrofil cseréjét vizsgálva mikroreaktorban a



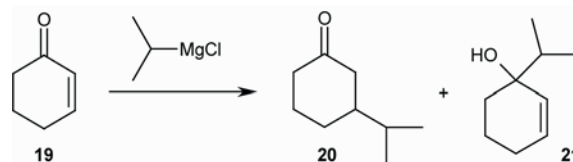
17. Ábra.

*m*- és *p*-dibrómbenzolnál a Br-Li és Li-elektrofil cseréket 20 °C-on valósították meg (18. ábra). A *m*-dibrómbenzolnál 67-93%-os, a *p*-dibrómbenzolnál 35-88%-os termeléseket kaptak. Az *o*-dibrómbenzol reakcióinál az első Br-Li és az első Li-elektrofil cserét -78 °C-on, a másodikat 0 °C-on valósították meg, mert ezek a reakciók a szomszédos helyzetű Br és Li miatt érzékenyebbek, mint a *m*- és *p*-származékoknál, mert egy LiBr molekula könnyedén ki tud lépni. Ebben az esetben 53-74%-os termeléseket értek el.<sup>33</sup>



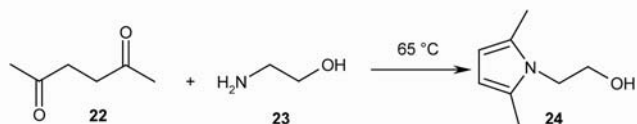
18. Ábra.

**Grignard reakció:** A ciklohexenon és az izopropilmagnézium-klorid reakcióját mikroreaktor alkalmazásával optimalták.<sup>4</sup> A kezdeti 49%-os termelés 78%-ra, míg a 20:21 termékarány 65:35-ről 95:5-re nőtt (19. ábra). Az optimalást 6 óra alatt, 14 különböző reakcióparaméter vizsgálatával végezték.



19. Ábra.

**Oldószermentes reakciók:** Szemben a hagyományos reaktorokkal a folyékony reaktánsoknál és a termékeknél az oldószermentes reakciók megvalósítása könnyebb mikroreaktorban. A 24 1-(2-hidroxiethyl)-pirrol szintézisét mikroreaktorban 65 °C-on 98%-os termeléssel valósították meg (20. ábra).<sup>4</sup>

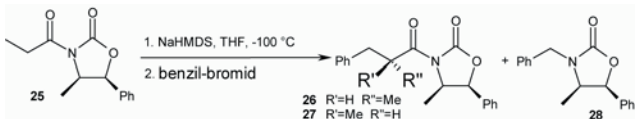


20. Ábra.

Mikroreaktorban BuBr és N-metil-imidazol oldószer nélküli reakciójával butil-metil-imidazólium-bromid ionos folyadékot állították elő.<sup>34</sup> A kiindulási anyagokat vortex típusú mikromixerben összekeverve táplálták a mikroreaktor sorba: 85 °C-on 38 perc tartózkodási idővel 95%-os, 48 perc esetén pedig 97%-os termelést értek el. A reakció hőmérsékletét 105 °C-ra emelve a tartózkodási idő 10 perc alá csökkenthető változatlan termeléssel. Így a tartózkodási idő majd ötödére csökkent, míg az anyagáram ötszörösére

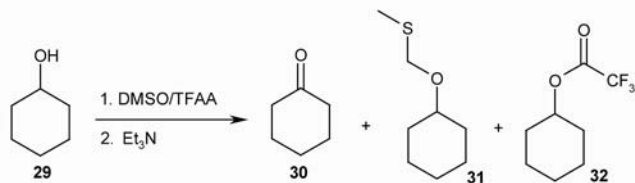
nőtt. Hagyományos reaktorban 97%-os termelést 19 óra alatt 48 °C-on értek el. A termék tisztasága mindkét esetben 99%-os volt. A reakció nagyon exoterm. Ha a mikroreaktor falának hőmérséklete 106 °C-ra (!) emelkedik, a reakció elszabadul. Ez az esemény a hagyományos reaktornál 49 °C-on következik be, ezért utóbbi esetben a reakciót oldószerben célszerű végezni.

**Alkilezés:** Összehasonlították egy enolát alkilezését mikroreaktorban és hagyományos reaktorban (21. ábra). A hagyományos reaktorban a reakciót -100 °C-on végezve az enolát gyors bomlása miatt csak 31%-os termelés, és 85:15 diasztereomer arány volt elérhető. Mikroreaktorban optimalizálás nélkül 41%-ot, és 91:9 diasztereomer arányt kaptak melléktermék képződése nélkül.<sup>35</sup>



21. Ábra.

**Oxidáció:** Több anyag Swern oxidációját elvégezték -20, 0 és 20 °C-on hagyományos és mikroreaktorban. Az 1. táblázat a ciklohexanol oxidációját mutatja be (22. ábra). Mikroreaktorban még -20 °C-on is jobb kemoszelektivitást értek el, mint hagyományos készülékben -70 °C-on.<sup>36</sup>

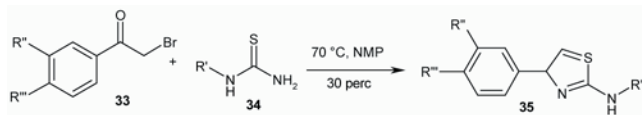


22. Ábra.

1. Táblázat. Ciklohexanol Swern oxidációja.

Reaktortípus	Hőmérséklet (°C)	Konverzió (%)	30 (%)	31, 32 (%)
Mikroreaktor	-20	88	88	6 5
	0	90	89	7 1
	20	81	88	5 2
Hagyományos reaktor	-20	86	19	2 70
	-70	88	83	10 5

A 2-aminotiazolok (35) Hantzsch-reakcióit mikroreaktorban elektroosztatikus áramlással (EOF) végezve különböző áramerősségeken jobb konverziók érhetők el, mint hagyományos reaktorokban (23. ábra, 2. táblázat).<sup>37</sup>



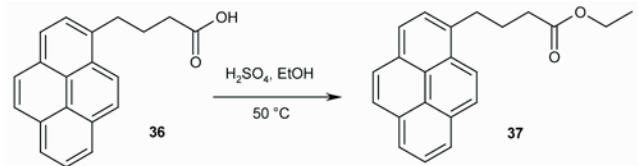
23. Ábra.

2. Táblázat A 2-aminotiazolok Hantzsch-reakciója.

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Mikroreaktor konverzió (%)			Hagyományos reaktor konverzió (%)
				300 V	400 V	500 V	
1	Acetil	-H	-H	42	63	14	44
2	Acetil	-H	-OMe	53	58	14	53
3	Acetil	-H	-Me	74	77	72	59
4	Acetil	-Br	-H	91	95	99	83
5	Acetil	-NO <sub>2</sub>	-H	99	99	99	96
6	Feniletill	-H	-H	99	99	99	99

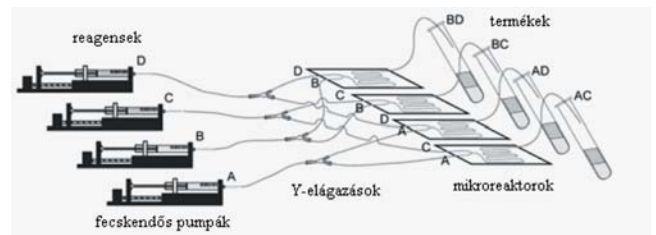
A 36 9-pirén-butánsav Fischer-féle észterezése üveg

mikroreaktorban 40 perc tartózkodási idővel 83%-os termeléssel ment végbe (24. ábra). Hasonló körülmények között hagyományos reaktorban csak 15% termelést lehetett elérni. A szerzők szerint az üveg mikroreaktor SiOH csoportjai katalizálják a reakciót.<sup>38</sup>

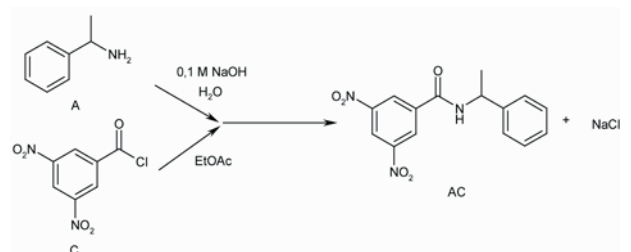


24. Ábra.

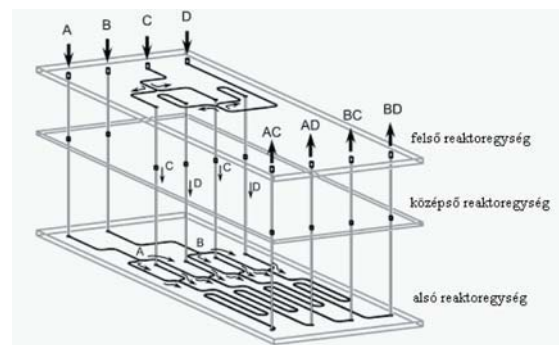
**Kombinatorikus kémia:** Mikroreaktor egységekkel könnyedén végezhető kombinatorikus kémiai kísérletek is. Kitamori kutatócsoportja Schotten-Baumann reakcióban négy féle amidot állított elő (26. ábra). A kétfázisú reakció vizes fázisa tartalmazza az amint [1-fenil-etilamin (A), 4-amino-1-benzilpiperidin (B)], és a NaOH-ot, a szerves fázisa pedig a savkloridot [3,5-dinitrobenzoil-klorid (C), 3-nitrobenzoil-klorid (D)]. A reakció végén könnyen elválasztható szerves fázis tartalmazza a terméket, a vizes pedig a só mellékterméket, és a reagálatlan amint. Vizsgálták két amin és két savklorid reakcióját párhuzamosan kötött mikroreaktorokban (25. ábra). Készítettek egy három rétegből álló mikroreaktor egységet (27. ábra), amelyben szintén véghezvitték az acilezést. A 3. táblázat tartalmazza a kétféle eljárás eredményeit. Példaként az 1-fenil-etilamin és a 3,5-dibenzoil-klorid reakcióját mutatjuk be.<sup>39</sup>



25. Ábra. Párhuzamos reakciók



26. Ábra.

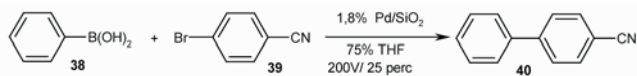


27. Ábra.

**3. Táblázat.** A kombinatorikus és párhuzamos szintézisút összehasonlítása.

	Kombinatorikus szintézisút (%)	Párhuzamos szintézisút (%)
AC	93	89
AD	89	83
BC	90	98
BD	82	90

**Katalitikus reakciók:** Katalizátorral töltött mikroreaktorban elektroosztatikus áramlással megvalósították **38** és 4-brómbenzonitril (**39**) Suzuki kapcsolását (28. ábra). A reakció 20 °C-on bázis nélkül 1,8%-os Pd/SiO<sub>2</sub> katalizátorral 68%-os termeléssel ment végbe. Hagyományos reaktorban bázis jelenlétében a hozam csak 10% volt. A szerzők szerint a mikroreaktorban feszültség hatására szabad hidroxidionok keletkeznek a Pd felületén, ezért nincs szükség bázisra.<sup>40</sup>



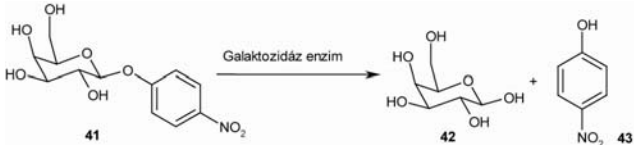
28. Ábra.

**Hidrogénezés, deuterálás:** A 4-ciano-benzaldehid hidrogénezése Pd/C katalizátor felett 25 °C-on mikroreaktorban 72%-os, míg hagyományos reaktorban 51%-os hozammal adta a 4-hidroxi-metil-benzonitrilt MeOH-ban. 90 °C-on a nitrilcsoport is redukálódott 4-amino-benzil-alkohollá (hozam 71%) 2 perces tartózkodási idővel.<sup>41</sup>

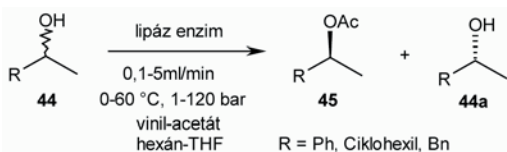
(S)-1-Benziloxikarbonil-2-(5-tetrazolil)-pirrolidin benzilkarbamát védőcsoportját H-Cube reaktorban 10%-os Pd/C-nel töltött katalizátorágyon EtOH-EtOAc-AcOH (1:1:1) oldószerkeverékben távolították el. 98%-os konverzió eléréséhez hagyományos reaktorban 3 nap a reakcióidő, míg mikroreaktorban csak 3,5 óra a tartózkodási idő.<sup>42</sup>

A H-Cube készülékben H<sub>2</sub>O helyett D<sub>2</sub>O-t alkalmazva deuterálási reakciók is végrehajthatók. Fülöp és munkatársai telítetlen C=C kötések telítését 95-99%-os termeléssel valósították meg, aromás nitrilcsoportokat 70-85%-os hozammal alakították CD<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> csoporttá. Katalizátorként 10% Pd/C-et és 5% Pd/BaSO<sub>4</sub>-ot, oldószerként metanolt, és etil-acetátot használtak.<sup>43</sup>

**Enzimek alkalmazása:** A p-nitrofenil-β-D-galaktopiranozid hidrolízisét β-galaktoszidáz enzimmel 8-as pH-jú foszfát puffer oldatban mikroreaktorban végezve jobb termelést, és ötször kisebb reakcióidőt értek el, mint a hagyományos reaktorban (29. ábra).<sup>44</sup>



29. Ábra.

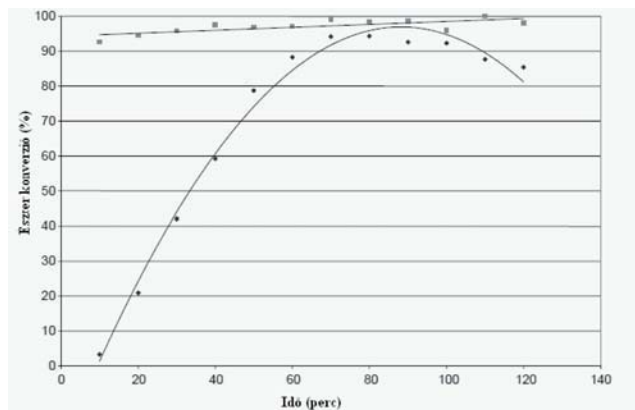


30. Ábra.

Poppe és csoportja sikeres kísérleteket végzett immobilizált enzimes reakciókra X-Cube készülékben (30. ábra). Többféle enzim enantiomer szelektivitását vizsgálták hidroxilcsoport észterezésében vinil-acetáttal. Leggyakrabban *Candida antarctica* lipase B (CaLB) enzimet használtak.

A reakciókat hasonló körülmények között végezték hagyományos reaktorban is. Az *R*-acetát képződése 1-feniletanolból már 1 óra reakcióidő után teljes volt mikroreaktorban, míg hagyományos reaktorban ezt csak 24 óra után érték el.<sup>45</sup>

Watts csoportja savak észterezését hajtotta végre alkoholokkal enzimatis úton mikroreaktorban. Az enzimes észterezésnél fontos paraméter a sav/alkohol arány. Míg 1:40 sav/alkohol aránynál maximálisan 15%, addig 1:1 aránynál 92% észter konverzió érhető el. Fontos paraméter a koncentráció is. Megfigyelték, hogy 0,05 M-os keverék koncentrációnál csak 52%-os konverzió érhető el, míg 0,2 M-nál 99%-nál nagyobb. A harmadik vizsgált paraméter a folyadékáram. 25 μl/perc áramlási sebességnél 10 perc után mindössze 46,5%, míg 1 μl/percnél 95,9% konverzió volt elérhető. A 31. ábrán látható, hogy 10 perc reakcióidő után a butil-hexanoát konverziója a hagyományos reaktornál csak 3,3%, míg 92,7% a mikroreaktorban. A hagyományos reaktornál a konverzió az idővel monoton nő, míg a mikroreaktornál alig változik. Hosszabb reagáltatáskor a klasszikus reaktornál az átalakulás csökkenni kezd.<sup>46</sup>

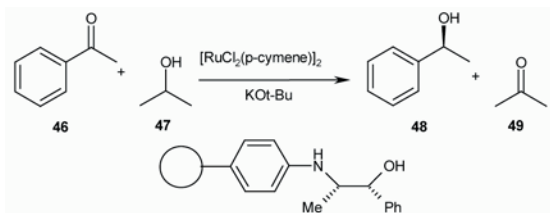


31. Ábra. A hagyományos és a mikroreaktor konverzióinak változása.

**Enantioszelektív szintézisek:** Főleg nagyobb átmérőjű folyamatos készülékekben értek el jobb enantioszelektivitású szintéziseket. De Bellefon és munkatársai kisebb készülékekben dolgoztak, de 48%-nál nagyobb ee-t nem értek el.<sup>47</sup> Rendkívül jó eredményeket értek el Fülöp és Bartók munkatársaikkal. Megvalósították aktivált ketonok enantioszelektív hidrogénezését H-Cube reaktorban cinkonával módosított Pt/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> katalizátorral. Metilbenzoilformiát, ketopantolaktont, 2-oxo-propionaldehid-dimetil-acetál hidrogénezési reakcióit 10 illetve 20 °C-on 1 ml/perces áramlással 40-80 baron 9:1 toluol/ecetsav elegyben végezték. Vizsgálták a különböző cinkona módosított katalizátorokat, valamint a Pt/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> katalizátor állásidejének hatását, és újbóli felhasználását. A termékeket 30-90%-os enantiomer felesleg és 18-95%-os konverzióval állították elő.<sup>48</sup> A nyomás hatását 20-80 bar között vizsgálva etil-piruvát hidrogénezésénél 10 °C-on 1 ml/perces áramlással 9:1 MePh/MeCO<sub>2</sub>H eluensben a

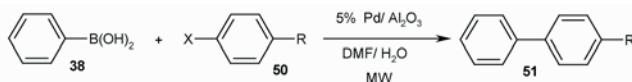
legjobb eredményt 80 baron cinkonidinnel érték el: 85% körüli ee-vel és konverzióval.<sup>49</sup> Az (*E*)-2-metil-2-buténsav, (*E*)-2-metil-2-hexénsav, (*E*)-2,3-difenil-propénsav, és 2-metilén-borostyánkősav hidrogénezését H-Cube reaktorban cinkonidinnel módosított Pd/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> katalizátor jelenlétében végezve megfigyelték, hogy benzilamint adva a reakcióelegyhez javul az enantiomer felesleg. Karbonsavaktól, cinkonidin és benzilamin mennyiségétől függően 5-70 %-os enantiomer felesleg érhető el.<sup>50</sup>

Reek, van Leeuwen és munkatársaik királis Ru katalizátorral magasabb enantiomer tisztaságot és termelést érték el, mint a hagyományos reaktorokban (32. ábra).<sup>51</sup>



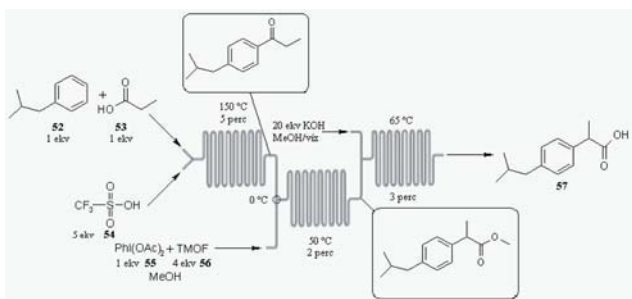
32. Ábra.

**Mikrohullámú reakciók:** Jód-, és brómbenzol-származékok Suzuki reakcióját mikrohullámban, 10-15 nm arany réteg belső borítású mikroreaktorban végezték (33. ábra). Az áramlást fecskendő pumpával biztosították. Katalizátorként 5%-os Pd/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-ot használtak. A szubsztitúciós csoportoktól függően 58-99% közötti termeléseket értek el. A 4-brómbenzonitrilnél 99%-os hozamot kaptak az előző oldalon említett 68%-kal szemben.<sup>40</sup> A hasonló eredményeket értek el 4%-os Pd-polisztirol, és Pd/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> esetében is.<sup>52</sup>



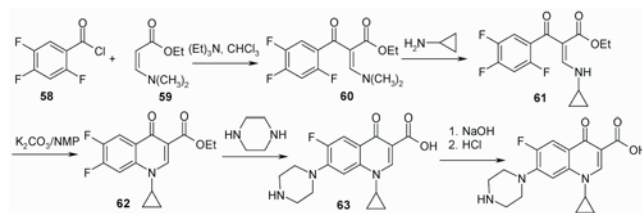
33. Ábra.

**Gyógyszeripari példák:** Néhány gyógyszermolekula (ibuprofen, ciprofloxacín) előállítását mikroreaktorban is elvégezték. Ibuprofent három lépésben állították elő (34. ábra). Először Friedel-Crafts acilezés során *i*-BuPh-t propionsavval reagáltatták CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H jelenlétében 150 °C-on 91%-os konverzióval. A következő lépést, amely egy 1,2-aryl vándorlás, MeOH-ban CH(OMe)<sub>3</sub> és PhI(OAc)<sub>2</sub> jelenlétében végezték. A befejező észterhidrolízist 65 °C-on 5 M-os KOH oldattal végezték. A nagy felület/térfogat arány miatt ez kisebb hőmérsékletemelkedéssel ment végbe, mint azt várták. A nyersterméket 68%-os, az átkristályosított ibuprofent 51%-s hozammal, 99% tisztaságban kapták.<sup>53</sup>



34. Ábra. Ibuprofen előállítása mikroreaktorban.

Schwalbe és munkatársai mikroreaktor technikát alkalmazva a ciprofloxacín és származékai öt lépéses szintézisét valósították meg. Optimalizálás nélkül a ciprofloxacint 57%-os termeléssel és 99%-os tisztasággal kapták (35. ábra).<sup>54</sup>



35. Ábra. Ciprofloxacín előállítása mikroreaktorban.

## 5. Összefoglalás

Mikroreaktorokban a pontosabb hőmérsékletkontroll és a nagy felület/térfogat arány elősegíti, hogy a reakciókat rövidebb idő alatt, jobb hozammal és szelektivitással valósítsuk meg kevesebb melléktermék keletkezésével, mint hagyományos reaktorban. A mikroreaktor kapillárisaiban az áramlás lamináris, a reakciópartnerek keveredését a reaktorterek kialakításával biztosítják. Fontos, hogy a reakcióelegy végig homogén legyen. Az anyagkiválás dugulást eredményezhet. Méretnövelés a mikroreaktorok párhuzamosan kapcsolásával valósítható meg. Használatuk biztonságtechnikai szempontból is előnyös. Az egyszerre jelenlévő anyagmennyiség csak néhány 100 µl, így robbanásveszélyes, és mérgező anyagokkal is biztonságosan végezhető el reakciók. A mikroreaktorok reakciók gyors optimalizálását teszik lehetővé, amely akkor előnyös, ha valós idejű (on-line) analitikai technikákkal kombináljuk. Közleményünkben ismertettük a kereskedelemben kapható reaktortípusokat, és alkalmazásukat szerves kémiai átalakítások során.

Az átfolyó cellás mikroreaktorok alkalmazása iránt érdeklődő olvasónak javasoljuk e tárgykörben a közelmúltban megjelent összefoglalókat és könyveket.<sup>55-60</sup>

## Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetet mondanak Dr. Tungler Antalnak a szakmai megbeszélésekért. A szerzők közül Vörös Attila PhD hallgató köszönetet mond a Pro Progresszió Alapítványnak és a Varga József Alapítványnak az anyagi támogatásáért és a sanofi-aventis-nak a PhD ösztöndíj biztosításáért, amelyek segítettek jelen összefoglaló elkészítését.

## Hivatkozások

- Sheldon, R. A. *J. Chem. Technol. Biotechnol.*, **1997**, *68*, 381-388.
- Keglevich, Gy.; Sallay, P.; Greiner, I. *Magy. Kém. Lapja* **2008**, *63*, 278-283.
- Klais, O.; Westphal, F.; Benaißa, W.; Carson, D. *Chem. Eng. Technol.* **2009**, *32*, 1831-1844.
- Taghavi-Moghadam, S.; Kleemann, A.; Golbig, K. G. *Org. Process Res. Dev.* **2001**, *5*, 652-658.
- Jähnisch, K.; Hessel, V.; Lowe, H.; Baerns, M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 406-446.

6. Schwalbe, T.; Autze, V.; Hohmann, M.; Stirner, W. *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 440-454.
7. Schwalbe, T.; Autze, V.; Wille, G. *Chimia* **2002**, *56*, 636-646.
8. Ehrfeld, W.; Hessel, V.; Lowe, H. *Microreactors*; Wiley-VCH: Weinheim, **2000**
9. Bayer, T.; Himmler, K. *Chem. Eng. Technol.*, **2005**, *28*, 285-289.
10. Mason, B. P.; Price, K. E.; Steinbacher, J. L.; Bogdan, A. R.; McQuade, D. T. *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 2300-2318.
11. Jorgenson, J. W.; Lukacs, K. D. *Anal. Chem.* **1981**, *53*, 1298-1302.
12. Haswell, S. J.; Middleton, R. J.; O'Sullivan, B.; Skelton, V.; Watts, P.; Styring, P. *Chem. Commun.* **2001**, 391-398.
13. Lu, H.; Schmidt, M. A.; Jensen, K. F. *Lab Chip* **2001**, *1*, 22-28.
14. Hartman, R. L.; Jensen, K. F. *Lab Chip* **2009**, *9*, 2495-2507.
15. <http://www.thalesnano.hu>
16. <http://www.vapourtec.co.uk>
17. <http://www.sigmaaldrich.com>
18. <http://www.chemtrix.com>
19. <http://www.syrris.com>
20. <http://uniqsis.com>
21. <http://corning.com>
22. <http://www.alfalaval.com>
23. Kockmann, N.; Gottsponer, M.; Zimmermann, B.; Roberge, D. M. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7470 - 7477.
24. Wiles, C.; Watts, P.; Haswell, S. J.; Pombo-Villar, E. *Lab Chip* **2001**, *1*, 100-101.
25. Wootton, R. C. R.; Fortt, R.; de Mello, A. J. *Org. Process Res. & Dev.* **2002**, *6*, 187-189.
26. Ducry, L.; Roberge, D. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7972-7975.
27. Panke, G.; Schwalbe, T.; Stirner, W.; Taghavi-Moghadam, S.; Wille, G. *Synthesis* **2003**, 2827-2830.
28. a) Pelleter, J.; Renaud F. *Org. Process Res. & Dev.* **2009**, *13*, 698-705. b) Janssen, J. W. A. M.; Habreken, C. L. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 3081-3084.
29. Kulkarni, A. A.; Kalyani, V. S.; Joshi, R. A.; Joshi R. R. *Org. Process Res. & Dev.* **2009**, *13*, 999-1002.
30. Jähnisch, K.; Baerns, M.; Hessel, V.; Ehrfeld, W.; Haverkamp, V.; Löve, H.; Wille, Ch.; Guber, A. *J. Fluorine Chem.* **2000**, *105*, 117-128.
31. Chambers, R. D.; Spink, R. C. H. *Chem. Commun.* **1999**, 883-884.
32. Zhang, X. N.; Stefanick, S.; Villani, F. J. *Org. Process Res. & Dev.* **2004**, *8*, 455-460.
33. Nagaki, A.; Tomida, Y.; Usutani, H.; Kim, H.; Takabayashi, N.; Nokami, T.; Okamoto, H.; Yoshida, J. *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 1513-1523.
34. Waterkamp, D. A.; Heiland, M.; Schlüter, M.; Sauvageau, J. C.; Beyersdorff, T.; Thöming, J. *Green Chem.*, **2007**, *9*, 1084-1090.
35. Wiles, C.; Watts, P.; Haswell, S. J.; Pombo-Villar, E. *Lab Chip* **2004**, *4*, 171-173.
36. Kawaguchi, T.; Miyata, H.; Ataka, K.; Mae, K.; Yoshida, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2413-2416.
37. Garcia-Edigo, E.; Wong, S. Y.F.; Warrington, B. H.; *Lab Chip* **2002**, *2*, 31-33.
38. Brivio, M.; Oosterbroek, R. E.; Verboom, W.; Goedbloed, M. H.; van den Berg, A.; Reinhoudt D.N.; *Chem. Commun.* **2004**, 1924-1925.
39. Kikutani, Y.; Horiuchi, T.; Uchiyama, K.; Hisamoto, H.; Tokeshi, M.; Kitamori, T. *Lab Chip* **2002**, *2*, 188-192.
40. Greenway, G. M.; Haswell, S. J.; Morgan D. O.; Skelton, V.; Styring, P. *Sens. Actuators* **2000**, *B 63*, 153-158.
41. Yoswathananont, N.; Nitta, K.; Nishiuchi, Y.; Sato, M. *Chem. Commun.* **2005**, 40-42.
42. Franckevicius, V.; Knudsen, K. R.; Ladlow, M.; Longbottom, D. A.; Ley, S. V. *Synlett* **2006**, 889-892.
43. Mándity, M. I.; Martinek T. A.; Darvas, F.; Fülöp, F. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4372-4374
44. Kanno, K.; Maeda, H.; Izumo, S.; Ikuno, M.; Takeshita, K.; Tashiro, A.; Fujii, M. *Lab Chip* **2002**, *2*, 15-18.
45. Csajági, Cs.; Szatzker, G.; Tóke, R. E.; Ürgé, L.; Darvas, F.; Poppe, L. *Tetrahedron: Asym.* **2008**, *19*, 237-246.
46. Woodcock, L. L.; Wiles, C.; Greenway, G. M.; Watts, P.; Wells, A.; Eyley, S. *Biocatal. Biotransform.* **2008**, *26*, 501-507.
47. de Bellefon, C.; Pestre, N.; Lamouille, T.; Grenouillet, P.; Hessel, V. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 190-193.
48. Szöllösi, Gy.; Cserényi, Sz.; Fülöp, F.; Bartók, M. *J. Catal.* **2008**, *260*, 245-253
49. Szöllösi, Gy.; Cserényi, Sz.; Blázsik, K.; Fülöp, F.; Bartók, M. *J. Mol. Cat. A* **2009**, *305*, 155-160
50. Hermán, B.; Szöllösi, Gy.; Fülöp, F.; Bartók, M. *Appl. Cat. A: General* **2007**, *331*, 39-43
51. Sandee, A. J.; Petra, D. G. I.; Reek, J. N. H.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1202-1208.
52. He, P.; Haswell S. J.; Fletcher Paul, D. I. *Lab Chip* **2004**, *4*, 38-41.
53. Bogdan, A. R.; Poe, S. L.; Kubis, D. C.; Broadwater, S. J.; McQuade, D. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8547-8550
54. Schwalbe, T.; Kadzimirsz, D.; Jas, G. *QSAR Comb. Sci.* **2005**, *24*, 758-768.
55. Ehrfeld W.; Hessel V.; Löwe, H. *Microreactors*, Wiley-VCH: Weinheim, **2000**.
56. Wirth, T. *Microreactors in Organic Synthesis and Catalysis*, Wiley-VCH: Weinheim, **2008**.
57. Luis, S. V.; Verdugo, E. G. *Chem. Reactions and Processes under flow conditions*, RSC Publ.: Cambridge, UK, **2010**.
58. McMullen, J. P.; Jensen, K. F. *Annu. Rev. Anal. Chem.* **2010**, *3*, 19-42.
59. Hessel, V. *Chem. Eng. Technol.* **2009**, *32*, 1655-1681.
60. Yoshida, J.; Nagaki, A.; Yamada, T.; *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7450-7459.

### Application of continuous flow microreactors in organic synthesis

In microreactors usually shorter reaction time and better selectivity and higher yield could be achieved than in batch reactors, due to the rapid, more homogeneous mixing of the reaction partners, the precise temperature control and the high surface-to-volume ratio. The flow is usually laminar in channels of microreactor. The reaction mixture must be homogeneous because precipitation may cause clogging. The small volumes (few 100 µl, or less) of the microreactors enable their safe usage for highly toxic or

explosive reactants. The properties of microreactors are unique, and scale-up of a reaction could be achieved only by the parallel connection of the microreactors. The microreactors afford a fast optimization possibility of the reaction parameters. This benefit is utilized a greater extent when the reactions could be followed by real-time analysis. The article discusses different commercially available microreactor types and reactions and presents examples for application of microtechnology flow chemistry in different organic reactions.