

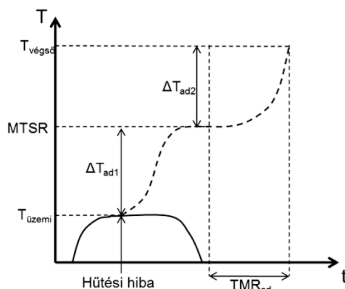
# Biztonságtechnikai szempontok a gyógyszeriparban: Egy tofisopam intermedier esete

FARKAS Ferenc,<sup>a,\*</sup> DANCSÓ András,<sup>a</sup> MARKOVITS Imre,<sup>a</sup> MADARÁSZ János<sup>b</sup> és NYITRAI Izabella<sup>a</sup>

<sup>a</sup>EGIS Gyógyszergyár Zrt., Keresztúri út 30-38, 1106 Budapest, Magyarország <sup>b</sup>Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kar, Szervetlen és Analitikai Kémia Tanszék, Szent Gellért tér 4, 1111 Budapest, Magyarország <sup>c</sup>Pannon Egyetem, Mérnöki Kar, Vegyészmérnöki és Folyamatmérnöki Intézet, Vegyipari Művelési Intézeti Tanszék, Egyetem utca 10, 8200, Veszprém, Magyarország

## 1. Bevezetés

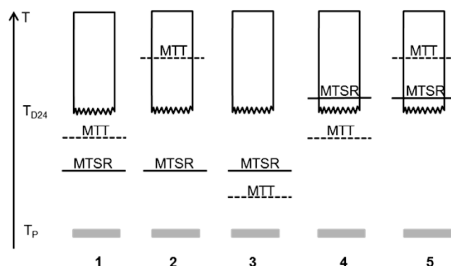
A szerves kémiai reakciók jelentős része exoterm, nagy energiáfelszabadulás esetén biztonságtechnikai kockázattal járnak. Egy Nagy-Britanniában elvégzett vizsgálat szerint minden hatodik robbanással járó vegyipari baleset valamilyen exoterm reakció biztonságtechnikai kockázatértékelésének elmulasztása miatt következik be.<sup>1</sup> Az utóbbi évtizedekben a modern termoanalitikai módszereknek köszönhetően lehetőségünk nyílt a vegyipari folyamatok során felszabaduló hő meghatározására, így a pontos kockázatbecslésre is. Az EGIS-ben a svájci SWISSI biztonságtechnikai intézet által kidolgozott módszert alkalmazzuk a reakciók veszélyességének meghatározására.<sup>2</sup> A kockázatértékelés során feltételezzük, hogy az exoterm reakció kivitelezésekor hűtési vagy keverési hiba lép fel (1. ábra).



1. Ábra. Egy reakció hőmérsékletének alakulása hűtési hiba bekövetkezése után.

Ekkor a reaktor, elég nagy méret esetén, kvázi adiabatikus módon viselkedik, így a reaktor hőmérséklete a reakcióhőből számítható adiabatikus hőmérsékletemelkedés mértékével ( $\Delta T_{ad}$ ) nő. Ilyenkor a reakcióelegy hőmérséklete eléri a kívánt reakció által elérhető maximális hőmérsékletet (MTSR, maximum temperature of the synthesis reaction). Magasabb hőmérsékleten nagyobb eséllyel valósulhatnak meg bomlási reakciók, melyek jellemzően nagy energiával járnak, ezáltal robbanást okozhatnak. Azt az időt, mely alatt adott hőmérsékleten, a bomlási reakció eléri a maximális sebességét,  $TMR_{ad}$ -al [time to maximum rate under adiabatic conditions] jelölik. A  $\Delta T_{ad}$  a baleset súlyosságát, a  $TMR_{ad}$  a baleset bekövetkezésének valószínűségét jellemzi kvantitatív módon. A kívánt kémiai reakció vizsgálatára reakció kaloriméter, a bomlási reakció vizsgálatára

adiabatikus kalorimétert vagy DSC-t [differential scanning calorimeter] alkalmazhatunk. A reakciók SWISSI által javasolt veszélyességi osztályba sorolásához (2. ábra)<sup>3</sup> be kell vezetnünk a  $T_{D24}$  fogalmát: ez az a hőmérséklet, melyen a reakcióelegyben a bomlási reakció 24 óra után éri el a maximális sebességét. Ismernünk kell a maximálisan elérhető technológiai hőmérsékletet [MTT, maximum temperature for technical reasons], ilyen pl. az oldószer forráspontja, ugyanis a reflux gátja lesz a hőmérséklet emelésének. A  $T_p$  pedig azt a hőmérsékletet jelenti, melyen végre akarják hajtani a reakciót, ezen a hőmérsékleten következik be a hűtési hiba is.



2. Ábra. Veszélyességi osztályok.

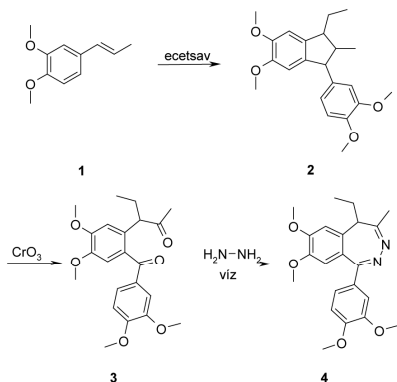
Az 1.-2. osztályba sorolt reakciók csak különleges körülmények között, pl. nagymennyiségű gázfelszabadulás esetén lehetnek veszélyesek. A 3.-4. osztályba tartozó reakcióknál van egy technikai gát, pl. reflux, amely megakadályozza, hogy elérjük azt a hőmérsékletet, ahol bekövetkezik a bomlás. Ebben az esetben igazolni kell, hogy a technikai gát méretezése, pl. reflux rendszer, megfelelő-e. Az 5. osztályba sorolt reakcióknál a nagyenergiájú bomlási folyamat túl nagy eséllyel valósul meg, ezért a technológia biztonságosabbá alakítása szükséges.

E munkában egy energia felszabadulásával járó reakció példáján mutatjuk be, milyen mérések és számítások végzünk el az EGIS-ben a biztonságtechnikai kockázatértékelés céljából. Kiemelt figyelmet szentelünk a kívánt reakció során bekövetkező termikus akkumuláció pontos meghatározásának. Egy autokatalitikus mechanizmusú bomlási reakció bekövetkezésének valószínűségét is vizsgáljuk.

\* e-mail: Ferenc.Farkas@egis.hu

## 2. Tofisopam intermedier előállításának vizsgálata

A tofisopam (**4**), a Grandaxin® hatóanyaga, egy anxiolitikus hatású, Magyarországon fejlesztett originális EGIS gyógyszer. A **3** tofisopam intermediert metil-izoeugenolból (**1**) állítjuk elő. A reakció első részében ecetsavas közegben a **2** dimer képződése zajlik le. A nem izolált intermedierből feleslegben adagolt krómsav anhidrid oldattal végzett oxidáció segítségével alakítjuk ki a **3** diketon származékot.



### 2.1. Reakcióhő meghatározása

A diketon metil-izoeugenolból történő előállítása során felszabaduló hőmennyiséget viszonylag gyorsan és olcsón meghatározhatjuk számítási módszerrel a képződéshők felhasználásával ( $\Delta H_f^0$ ). A képződéshők egy része megtalálható kézikönyvekben,<sup>4</sup> a többi kvantumkémiai úton számolhatjuk, mi ez utóbbi célra a HyperChem<sup>5</sup> programot használtuk, az összehasonlítás kedvéért három különböző módszerrel: AM1, RM1 és PM3 (szemiempirikus NDDO, vagyis neglect of diatomic differential overlap módszerek STO, vagyis Slater type orbital bázissal). Először MM+ molekulamechanikával optimalizáltuk a szerkezeteket, majd az adott módszerrel kiszámítottuk a képződéshőt. Az adatokat az 1. táblázatban foglaltuk össze, a számított és mért reakcióhőket pedig a 2. táblázatban hasonlítottuk össze.

A 2. táblázatban a kísérleti és számított értékek közti nagy eltérés (2x) oka, hogy a számítással meghatározott érték elsősorban tájékozódásra és nagyságrendi becslésre szolgál, mivel sok tényezőt elhanyagolunk: vákuumban izolált molekulák számolunk képződéshőket, pedig a reakciók kevés kivétellel kondenzált fázisban zajlanak, továbbá nem vesszük figyelembe az oldáshőket és a mellékreakciókat. Az EGIS-ben alkalmazott reakció kaloriméter nem alkalmas extrém magas vagy alacsony hőmérsékleten és nyomás alatt végrehajtott reakciók vizsgálatára. Ilyen esetekben a számított reakcióhő az egyetlen támpont a kockázatbecsléshez. A konkrét esetben a számított érték a mért eredménynek 51–63 %-a, számítási módszertől függően (pl. 2. táblázat).

1. Táblázat. Képződéshők ( $\Delta H_f^0$ ) kJ/mol-ban

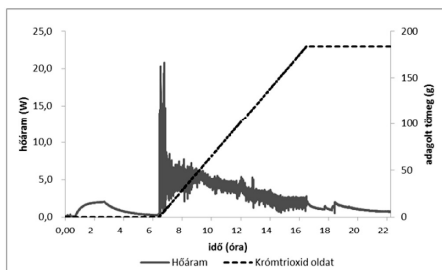
Vegyvület	Irodalmi <sup>3</sup>	Számított		
		AM1	RM1	PM3
CrO <sub>3</sub>	-589,9			
Cr <sup>2+</sup> aq	-143,6			
H <sup>+</sup> aq	0			
H <sub>2</sub> O	-286,0			
CO <sub>2</sub>	-393,4			
<b>1</b>	NA <sup>a</sup>	-137,6	-136,7	-133,5
<b>2</b>	NA	-563,9	-640,3	-583,0

<sup>a</sup> Nincs adat.

2. Táblázat. Számított és mért reakcióhők ( $\Delta H$ ) kJ/mol-ban

	AM1	RM1	PM3	Kísérleti
	-334,3	-412,5	-361,6	-651

A reakcióhő kísérleti úton való meghatározásának számos előnye van a számítási módszerekhez képest: ugyanazt a folyamatot mérhetjük, amely az üzemi reaktorban lezajlik, mérjük a fázisátalakulásból származó energiaváltozást is, valamint a reakció kinetikájáról is információt kapunk. Ilyen célra a Mettler Toledo RC-1 típusú kaloriméterét használjuk az EGIS-ben. A készülék érdekessége a reaktor hőátadó közeg felé eső falán elhelyezett, termoelemekből álló RT-Cal szenzor, mely a reaktor falán áthaladó hőáramot méri bizonyos időközönként. A reakció hőáram görbéjéről (3. ábra) leolvasható, hogy a dimer képződés és az oxidáció két külön folyamat, valamint hogy nagyobb hőfejlesztéssel az oxidáció jár. A hőáramgörbe integrálja a reakcióhő. Fontos adat a maximális hőáram is, hiszen ennek ismeretében kiszámíthatjuk a biztonságos adagolási időt és, hogy a reakció szabályozásához mekkora üzemi hűtőteljesítményre van szükség.



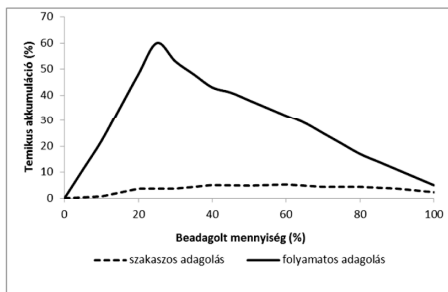
3. Ábra. A 2. vegyvület előállításának hőáram görbéje.

A hőáram görbe azt is megmutatja, hogy a dimer képződése az összes hőfelszabadulás kisebb részét, mindössze 13 %-át teszi ki. A króm-trioxid oldat adagolás és hőáram viszonyának vizsgálatával pedig az akkumulációról kapunk információt. Az akkumuláció alatt azt értjük, amikor a reagens nem reagál el azonnal az adagolást követően, hanem a koncentrációja folyamatosan növekszik és csak

bizonyos idő elteltével lép reakcióba. Az akkumuláció reakció kaloriméterrel vizsgálható, ugyanis a konverzió jól helyettesíthető a termikus konverzióval. Ennek az a jelentősége, hogy az (1) képlet alapján az MTSR a termikus akkumuláció mértékével változik.

$$MTSR = T_r + X_{T,max} \Delta T_{ad} m_{rf} / m_{r,Tmax} \quad (1)$$

ahol:  $T_r$  a reakció hőmérséklete,  $X_{T,max}$  a maximális termikus akkumuláció,  $m_{rf}$  a reakcióelegy tömege az adagolás végén,  $m_{r,Tmax}$  a reakcióelegy tömege a maximális termikus akkumuláció időpontjában. Az adiabatikus hőmérsékletemelkedés a reakcióhő és a fajlagos hőkapacitás hányadosa. A fajlagos hőkapacitást a reakcióhő mérés során határozzuk meg a készülék kalibrálásakor. Egyszerű másodrendű reakciók esetén a termikus akkumuláció a stöchiometrikus mennyiség beadagolásakor éri el maximumát, a reakció kaloriméter iSafety (Mettler Toledo iControl RC1e 5.0 része) szoftvere is így módon számítja az MTSR-t. Ez alapján a maximális termikus akkumuláció jelen esetben 60 %, az MTSR 177 °C. Bonyolultabb mechanizmusú reakcióra, mint a krómsavas oxidáció, valójában ez nem érvényes, a termikus akkumulációt ilyenkor, folyamatos adagolás helyett (3. ábra), szakaszos adagolással határozzuk meg. A króm-trioxid oldatot 10 részletben adtuk a reakcióelegyhez, az adagolások közt várakoztunk és mértük a felszabaduló hő nagyságát. Ekkor a termikus akkumuláció az adagolás végétől a következő adagolás kezdetéig keletkező hő és a reakcióhő hányadosa. A 10 mérési pontból szerkesztett termikus akkumuláció görbét a 4. ábrán hasonlítottuk össze az iSafety szoftver segítségével folyamatos adagolás során meghatározottal.



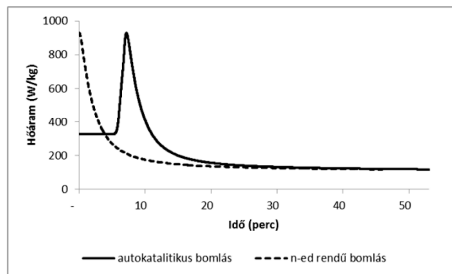
4. Ábra. Akkumuláció alakulása folyamatos és szakaszos adagolás esetén.

Szakaszos adagolás segítségével sikerült pontosabban meghatározni a termikus akkumulációt, mely jelentősen kisebb az iSafety szoftverrel számítottnál. A maximális termikus akkumuláció 5,1 %-ra, az MTSR pedig 35 °C-ra csökkent. Ennek a veszélyességi osztályba sorolásnál van jelentősége, hiszen minél kisebb az MTSR, a reakció annál biztonságosabb.

## 2.2. Bomlási reakció vizsgálata

A magasabb hőmérsékleten lejátszódó bomlási reakciók jellemzően nagy energiafelszabadulással járnak. Ezeket a reakciókat DSC-vel vizsgáljuk, a méréseket a BMGE Szervetlen és Analitikai Kémia Tanszékén végezték. A

használt differenciális pásztázó kaloriméter Modulated DSC 2920 (TA Instruments, New Castle, DE, USA) típusú hőáram (heat flux) mérőcellával rendelkező készülék volt. A mérések során nyomásálló tégeleket alkalmaztunk állandó nitrogénöblítéssel, hogy a tégelekből esetlegesen kiszabaduló gázok a szenzort ne károsítsák. Általában először egy dinamikus DSC mérést végzünk, a mintát szobahőmérsékletről 5 °C/min fűtési sebességgel melegítjük 300 °C-ig. Amennyiben exoterm folyamatra utaló csúcsot kapunk, az onset hőmérsékletének környékén néhány 10 °C különbséggel izoterm mérést végzünk. Izoterm DSC-mérés során szobahőmérsékletéről a kívánt hőmérsékletre 50 °C/min sebességgel fűtjük fel a mintát általában 4-5 perc alatt, amely a kívánt hőmérsékletet elérve izoterm hőmérsékleti körülmények közé kerül. Ebben az állapotban legalább 60 percig nyomon követjük a termikus viselkedését. A dinamikus mérés során kapott hőfelszabadulásból a bomlási reakció hevességét tudjuk megbecsülni, az izoterm méréssel meghatározott maximális hőáramból a  $T_{D24}$ -et. A DSC görbe alakjából a bomlás kinetikájára is következtethetünk<sup>6</sup> (5. ábra). Ha a reakció nem 2. rendű, az izoterm mérés során a hőáram az idő előrehaladtával monoton csökken. Autokatalitikus mechanizmus esetén a reakció az idő előrehaladtával gyorsul, majd a maximális sebesség elérése után csökkenni kezd. Másképp fogalmazva, a maximális hőáramot indukciós idő után éri el. Az autokatalitikus és n-ed rendű bomlási reakciók esetében a  $T_{D24}$  meghatározása eltérő módon történik.



5. Ábra. Autokatalitikus (oxidációs) reakcióelegy, 216 °C) és n-ed rendű bomlás izoterm DSC felvételei.

A reakcióelegyet az oxidáció lezajlása után DSC-vel vizsgáltuk, és a dinamikus DSC mérés során 220 °C-on jelentős hőfelszabadulást tapasztaltunk ( $\Delta T_{ad}=100$  °C). Ezután izoterm méréseket végeztünk 216, 246 és 261 °C-on. A görbék alakjából (5. ábra) megállapítottuk, hogy a bomlás autokatalitikus módon megy végbe.

Az autokatalitikus reakciók nagy részét jól jellemzi a Benito-Perez modell.<sup>7</sup> A modell során külön figyelembe vesszük az iniciáló reakciót, mikor A kiindulási anyag B bomlási terméké alakul autokatalízis nélkül, valamint azt a folyamatot is, mikor B már katalizálja az A→B átalakulást. Tömegtartás-kinetikát feltételezve az egyszerűsített Benito-Perez modellt a következőképp írhatjuk fel:



$$-r_A = k_1 C_A + k_2 C_A C_B \quad (4)$$

ahol  $r_A$  a reakciósebesség,  $k$  a sebességi állandó és  $C$  a koncentráció. Ez alapján az autokatalitikus reakció hő- (5) és tömegmérlegét (6) a következő egyenletekkel határozhatjuk meg:

$$q' = \frac{dx}{dt} Q \quad (5)$$

$$\frac{dx}{dt} = \frac{Q}{c} k_{10} e^{-\frac{E_1}{RT}} (1-x) + \frac{Q}{c} C_{A0} k_{20} e^{-\frac{E_2}{RT}} x(1-x) \quad (6)$$

Az egyenletrendszer független változója a  $t$  idő, két függő változóval ( $x$ : konverzió,  $T$ : hőmérséklet) és hét paraméterrel rendelkezik, ez utóbbiak jelölését és az oxidáció utáni bomlásra meghatározott értékeit a 3. táblázatban összegeztük.

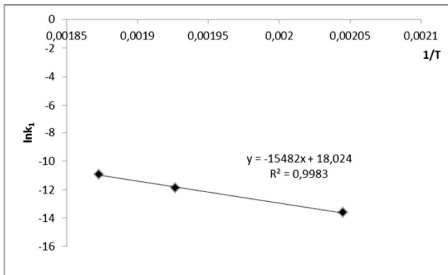
3. Táblázat. Az (5) és (6) egyenlet paraméterei a vizsgált reakció esetén

Jelölés	Jelentés	Érték
Q	bomlás során felszabadult hő	2·10 <sup>6</sup> kJ/kg
c	fajlagos hőkapacitás	2,05 kJ/kgK
k <sub>10</sub>	iniciáló reakció preexponenciális tényezője	6,64·10 <sup>7</sup> 1/s
E <sub>1</sub>	iniciáló reakció aktiválási energiája	128 kJ
k <sub>20</sub> C <sub>A0</sub>	az autokatalitikus reakció preexponenciális tényezőjének és az A komponens kezdeti koncentrációjának szorzata	1791 1/s
E <sub>2</sub>	autokatalitikus reakció aktiválási energiája	47 kJ

A bomlás során felszabaduló hőmennyiséget mind a dinamikus, mind az izoterm DSC görbéből megkapjuk. A reakcióelegy fajlagos hőkapacitását a reakcióhő mérés során meghatároztuk reakció kaloriméterrel. Az iniciáló reakció preexponenciális tényezőjét megkapjuk, ha a sebességi állandót különböző hőmérsékleteken meghatározzuk (216, 246 és 261 °C) a (7) egyenlet alapján, majd a kapott eredményeket 1/T-lnk<sub>1</sub> diagramon ábrázoljuk.

$$k_1 = \frac{q'_0}{Q} \quad (7)$$

ahol  $q'_0$  az izoterm DSC mérés során az exoterm csúcs kezdetén jelentkező hőáram. Az iniciáló reakcióra kapott Arrhenius diagramot a 6. ábrán mutatjuk be. A preexponenciális tényezőt az egyenes tengelymetszete adja, az egyenes meredeksége pedig az aktiválási energia és az egyenes gázállandó hányadosa.

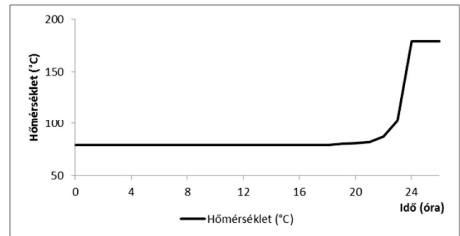


6. Ábra. Az iniciáló reakció Arrhenius diagramja.

Az autokatalitikus reakciónál is hasonlóképp határozuk meg a preexponenciális tényezőt, csak a sebességi állandó számításánál az izoterm mérés során fellépő maximális hőáramot ( $q'_{max}$ ) vesszük figyelembe a következő egyenlet szerint:

$$k_2 C_{A0} = \frac{4q'_{max}}{Q} \quad (8)$$

A paraméterek ismeretében az (5)-(6) differenciálegyenlet-rendszert numerikusan oldottuk meg a saját fejlesztésű Kinetika szabadszoftver<sup>8</sup> segítségével. A kezdeti hőmérséklet változtatásával, iterálással kaptuk meg a  $T_{D24}$  értéket (79 °C). Az egyenlet megoldását grafikusán is ábrázoljuk (7. ábra), így a bomlási reakció által, adiabatikus körülmények között létrehozott hőmérsékletváltozáshoz jutottunk.



7. Ábra. A bomlási reakció hőmérséklet lefutása 79°C kezdeti hőmérséklet esetén.

### 3. Értékelés

Munkánk során a tofisopam egyik intermedierének előállítását vizsgáltuk biztonságtechnikai szempontból, A szintézis során felszabaduló hő meghatározottuk kétféle módon: reakció kaloriméter, valamint HyperChem program segítségével. A reakcióhő szoftveres úton történő becslése, pontatlansága miatt, csak akkor ajánlott, ha a kaloriméteres vizsgálat valamilyen ok miatt nem kivitelezhető. Megállapítottuk, hogy a termikus akkumulációt, a reagens nagy feleslegben történő adagolása esetén, több részletben történő szakaszos adagolással pontosabban mérhetjük. Ennek az MTSR számítása, ezáltal a veszélyességi osztályba sorolás során van jelentősége. A bomlási reakcióról a DSC mérések alapján feltételeztük, hogy autokatalitikus mechanizmusú. A reakció hő- és anyagmérlegét a Benito-Perez modell segítségével írtuk fel. Az egyenletrendszer megoldásával, melyet egy saját fejlesztésű szoftverrel végeztünk, határoztuk meg reakció veszélyességi osztályba sorolásához szükséges  $T_{D24}$  értéket.

A reakció kaloriméterrel és DSC-vel meghatározott adatok ( $T_p=20$  °C,  $MTSR=35$  °C,  $T_{D24}=79$  °C,  $MIT=100$  °C) ismeretében megállapíthatjuk, hogy a tofisopam szintézisében alkalmazott reakció a második veszélyességi osztályba tartozik (2. ábra), megfelelő adagolási sebesség mellett. Ez azt jelenti, hogy üzemi méretben bekövetkező hűtési hiba esetén, ha leállítjuk az adagolást, a reakcióelegy csak 15 °C-al melegszik. Ezen a hőmérsékleten csekély esélye van a nagy energiájú bomlási folyamatok bekövetkezésének, így a reakció termikus szempontból biztonságosan megvalósítható. Vegyük észre, hogy ha a szoftver által meghatározott MTSR értéket vettük volna figyelembe, az

oxidáció az 5. veszélyességi osztályba tartozna, mivel az MTSR meghaladná a  $T_{D24}$  értéket. Ez akkora biztonsági kockázatot jelentene, hogy a technológiát mindenképpen át kellene dolgozni.

A bemutatott reakció jó példa annak demonstrálására, hogy a pontos kockázatbecsléshez milyen sokrétű és körültekintő vizsgálatokra van szükség.

### Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozunk Lukács Gyulának és Százdí Lászlónak, hogy támogatásukkal segítették a biztonságtechnikai labor létrejöttét.

### Hivatkozások

- Madison, N.; Rogers, R. L. *Chem. Technol. Eur.* **1994**, 28-31.
- Gygax, R. *Chem. Eng. Sci.* **1988**, 43, 1759-1771.
- Nanchen A.; Steinkrauss M.; Stoessel F. *Forsch. Ingenieurwes.* **2009**, 73, 3-10.
- CRC Handbook of Chemistry and Physics*, 67th ed., CRC Press, Boca Raton, **1986-87**.
- HyperChem 8.0.9*, HyperCube Inc.
- Stoessel, F. *Thermal Safety of Chemical Processes*, Wiley-VCH: Weinheim, **2011**, pp 281-334.
- Dien, J.M.; Fierz, H.; Stoessel, F.; Killé, G. *Chimia* **1994**, 48, 542-550.
- Kinetika szabadszoftver, [http://dancso\\_andras.nanoweb.hu](http://dancso_andras.nanoweb.hu)

### Safety investigations in pharmaceutical industry: case study of tofisopam intermediate

The manufacturing of chemical products using exothermic reactions may represent various hazards<sup>1,2</sup> (Fig. 1, Fig. 2). The thermal behaviour of the exothermic reactions can be predicted based on the method of SWISSP. During risk assessment cooling or mixing failure is assumed while performing the reaction. In this case the reactor behaves adiabatically, the temperature rises with adiabatic temperature increase ( $\Delta T_{ad}$ ). Temperature of reaction mixture might reach the maximum temperature of the synthesis reaction (MTSR). At higher temperatures the decomposition reactions are more probable, which cause high energy evolution, thus explosion may happen.  $T_{D24}$  is the temperature at which time to maximum decomposition rate under adiabatic conditions ( $TMR_{ad}$ ) is 24 hours.  $\Delta T_{ad}$  refers to how serious the accident is,  $TMR_{ad}$  describes the probability of the accident. MTT is the maximum temperature for technical reasons (for example the boiling point of solvent).  $T_p$  is the initial temperature of cooling failure scenario. These four temperature levels ( $T_p$ , MTSR, MTT,  $T_{D24}$ ) classify the reactions into five different classes, ranging from the least critical to the most critical. The reactions in 1-2. classes are dangerous only in particular conditions (for example huge amount of gas release). Reactions in 3-4. criticality classes have a technical limit, for example the reflux, which prevents reaching the MTSR. The decomposition reaction in 5. criticality class reactions has too high probability, so the technology needs safety development. In the present paper we investigate a reaction with high energy release, demonstrate measurements and calculations required for risk assessment.

Tofisopam is the drug substance of Grandaxin®, which is an anxiolytic original EGIS drug. The investigated tofisopam intermediate is produced from methyl isoeugenol. The first part of the reaction is the formation of dimer in acetic acid. The diketone derivative is formed with oxidation by chromic acid anhydride solution excess.

The reaction enthalpy can be calculated from heats of formation ( $\Delta H_f^\circ$ ). Heat of formation data was collected from handbooks<sup>3</sup> and calculated by quantum-chemical methods (AM1, RM1 and PM3)<sup>4</sup>. The reaction enthalpy was also measured by a reaction calorimeter (Table 1, Table 2.). The experimental determination of reaction enthalpy has a lot of advantages compared to calculation methods. The energy of phase transition is measured and information about the kinetics of reaction can be collected. The measurement was carried out on a Mettler Toledo RC-1 instrument with iC Safety software (Fig. 3). The equipment has a RT-Cal sensor in the wall of the reactor, which measures the heat flow through the reactor wall at stated intervals. It could be deduced from the reaction heat flow curve that the reaction consists of two parts, at first the dimer formation takes place then the oxidation follows. The dimer formation represents only 13 % of the total reaction enthalpy. The required dosing time and cooling power in plant can be calculated from the maximal heat flow. The relation between chromium (VI) oxide addition rate and heat flow was examined, thus information about thermal accumulation was collected. During accumulation the reagent does not react immediately after addition, but its concentration increases and reacts after a certain time. Thermal accumulation can be examined with reaction calorimeter (Eq. 1). Value of 60 % thermal accumulation (MTSR = 177 °C) was calculated in case of continuous addition by iC Safety software. The thermal accumulation estimation by the iC Safety software based on the reaction follows an irreversible second-order kinetics. If the reaction is complex, as in this case, an indirect method has to be used to determine thermal accumulation. Another method is to stop the feed during an experimental run in a reaction calorimeter and to measure the heat evolved after the interruption: it is proportional to the accumulation. In the experiment chromium (VI) oxide solution was added in 10 portions. Value of 5.1 % thermal accumulation (MTSR = 35 °C) was calculated using this method (Fig. 4). The measured MTSR value is important to classify the reaction by criticality.

Decomposition reactions at elevated temperatures have typically high reaction enthalpies. These were investigated with a TA Instruments Modulated DSC 2920 device (Fig. 5). At first a dynamic DSC measurement is performed: the sample is heated to 300 °C with 5 °C/min heating rate. If peaks referring to exothermic processes appear, isothermal measurements are performed around the onset temperature: the sample is heated to the required temperature with 50 °C/min heating rate in 4-5 minutes, and the thermal behaviour is examined for at least 60 minutes. Severity of the reaction can be estimated from the heat evolution during dynamic measurement,  $T_{D24}$  can be calculated from the maximal heat flow during isothermal measurement. The kinetics of the decomposition can be concluded from the form of the DSC curve (Fig. 5). In case of n-th order reaction the heat flow during isothermal measurement decreases in time. In case of autocatalytic reaction the heat flow increases, and after reaching the maximum rate it decreases. The tested reaction proved to be rather autocatalytic than n-th order. At first a dynamic DSC was recorded where at 220 °C a remarkable heat release was observed,  $DT_{ad} = 100$  °C. In the second step, three isothermal measurements were carried out at 216, 246, and 261 °C, respectively, and the Arrhenius parameters were determined (Fig. 6.). The autocatalytic reactions can be described by Benito-Perez model<sup>7</sup> (Eqs. 2-6, Table 3.), which takes into consideration the initiation reaction (without autocatalysis) and the reaction where the product catalyses the transformation. Using the Benito-Perez model, the decomposition reaction was numerically simulated<sup>8</sup> (Fig. 7.) and the value  $T_{D24}=79$  °C was obtained.

Taking the four temperature levels into account ( $T_p=20$  °C, MTSR=35 °C,  $T_{D24}=79$  °C, MTT=100 °C) measured by reaction calorimeter and DSC, the reaction is in 2. criticality class (Fig. 2) if the addition rate is appropriate. In case of cooling failure in plant, if addition is stopped, the temperature of reaction mixture increases with 15 °C. The risk of this oxidation reaction is acceptable.