



Schlussbericht zum Forschungsvorhaben

**Kombinatorische Methoden zur effizienteren Entwicklung von  
Katalysatoren  
Teilprojekt Automation**

Zuwendungsempfänger: Universität Rostock, Institut für Automatisierungstechnik

Förderkennzeichen: 03C0304B

Laufzeit: 01.04.2000 – 31.03.2003

Kooperationspartner  
Institut für Organische Katalyseforschung e.V.  
Aventis Research and Technologies GmbH & Co.KG  
Degussa-Hüls AG  
SKW Trostberg AG

## Kurzfassung

Die zum Projektstart auf dem Markt erhältlichen technischen Lösungen für eine effiziente Forschung auf dem Gebiet der Entwicklung neuer Katalysatoren, welche auf Reaktionen mit Gasen beruhen, basierten in der Regel auf herkömmlichen Autoklaventechnologien. Einige Firmen, wie z.B. Argonaut oder Bohdan versuchten sich auf kombinatorische Lösungsansätze vorzubereiten und ermöglichten mitunter bereits eine parallele Reaktionsführung, wobei aber noch nicht in die Bereiche mit hohen Drücken und Temperaturen vorgedrungen werden konnte. Des weiteren war ein Trend zur Miniaturisierung der Reaktionstechnik zu beobachten, wobei der Schwerpunkt auf der Sicherstellung äquivalenter Ergebnisse beim späteren „upscaling“ lag.

Ziel des Projektes war deshalb die Entwicklung eines Systems, das sich durch die Automatisierung der gesamten Prozesskette, von der Dosierung der an katalytischen Reaktionen beteiligten Reaktanden, über die eigentliche Reaktionsführung und die Probenvorbereitung, bis hin zur abschließenden Analytik auszeichnet. Die Ansatzvolumina sollten dabei 2 bis 3 ml Volumen betragen und multiparallel bei Reaktionsgasdrücken bis 200 bar und Temperaturen bis 200 °C bearbeitet werden. Hier lag auch eine entscheidende Verwertungschance für die reaktionstechnische Komponente des Vorhabens. Die angestrebte Möglichkeit, neben einer real-time Gasverbrauchsmessung eine automatisierte, problembezogene Hochleistungsanalytik durchzuführen und die gewonnenen Daten im Ensemble, inklusive unterschiedlicher Datenreduktionsphilosophien zu verarbeiten, qualifizierte die Gesamtanlage über den Stand der Forschung und alle zum Zeitpunkt des Projektstarts am Markt befindlichen Systeme.

Für die Dosierung der Reagenzien wurden Methoden für die druckbeaufschlagte und die drucklose Dosierung untersucht. Dabei handelte es sich u.a. um Flüssigkeitshandling durch entsprechende Roboter sowie um die direkte Zugabe von Reagenzien mittels einer adaptierten Schraubspritze. Zur Gewährleistung einer automatisierten Probenaufbereitung und Analyse der Reaktionsprodukte wurden entsprechende Entwicklungen zur Einbindung von Liquid-Handling- und Analysesystemen realisiert. Weiterhin liegen Ergebnisse zur Steuerung der Einzelkomponenten mittels eines Prozessleitsystems vor, welches neben der Kontrolle der Prozesskomponenten auch eine Versuchsplanung unterstützt. Die während des gesamten Prozesses gewonnenen Daten können zentral archiviert und flexibel weiterverarbeitet werden. Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass zum Abschluss des Projektes eine multiparallele Reaktoranlage bereit steht, die es erlaubt, unter Gewährleistung einer Homogenisierung des Reaktionsgemisches chemische Reaktionen miniaturisiert bis zu einem Druck von 150 bar und einer Temperatur von bis zu 150 °C durchzuführen. Mehrere Exemplare der in dem Projekt entwickelten hard- und softwaretechnischen Lösungen sind bei den Industriepartnern in Betrieb und beweisen im alltäglichen Einsatz ihre Leistungsfähigkeit und Robustheit.

## Inhaltsverzeichnis

|       |                                                                                                                                             |    |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1     | Einleitung und Aufgabenstellung .....                                                                                                       | 4  |
| 1.1   | Einleitung.....                                                                                                                             | 4  |
| 1.2   | Aufgabenstellung.....                                                                                                                       | 5  |
| 1.3   | Gliederung des Vorhabens in Arbeitspakete .....                                                                                             | 6  |
| 2     | Voraussetzungen.....                                                                                                                        | 7  |
| 3     | Stand der Technik zum Zeitpunkt des Projektstarts .....                                                                                     | 8  |
| 3.1   | Reaktionstechnik .....                                                                                                                      | 8  |
| 3.2   | Probenvorbereitung / Analytik .....                                                                                                         | 9  |
| 3.3   | Zusammenfassung .....                                                                                                                       | 10 |
| 4     | Ergebnisse der Arbeitspakete 1 und 2: Entwicklung eines geeigneten Reaktorarrays;<br>Mess- und Steuerungstechnik für das Reaktorarray ..... | 11 |
| 4.1   | Zielstellung und Einordnung in das Gesamtsystem .....                                                                                       | 11 |
| 4.2   | Darstellung des abschließenden Standes der reaktionstechnischen Entwicklung ....                                                            | 12 |
| 4.2.1 | Der Hardwarebereich.....                                                                                                                    | 12 |
| 4.2.2 | Das Steuerungssystem .....                                                                                                                  | 14 |
| 4.2.3 | Der Softwarebereich .....                                                                                                                   | 16 |
| 4.3   | Zusammenfassung .....                                                                                                                       | 19 |
| 5     | Ergebnisse des Arbeitspaketes 3: Entwicklung globaler und lokaler Prozessleitsysteme                                                        | 20 |
| 5.1   | Das globale Prozessleitsystem.....                                                                                                          | 20 |
| 5.2   | Anbindung einer externen Datenbank an das globale Prozessleitsystem.....                                                                    | 22 |
| 5.3   | Das lokale Prozessleitsystem.....                                                                                                           | 22 |
| 5.3.1 | Die Leitsoftware zur Steuerung eines dezentralen Systems .....                                                                              | 23 |
| 5.3.2 | Der realisierte Server zur Steuerung der Präprozessorbaugruppen .....                                                                       | 23 |
| 5.3.3 | Der Client als komfortable Benutzeroberfläche für chemische Reaktoren .....                                                                 | 24 |
| 6     | Ergebnisse des Arbeitspaketes 4: Dosierung der Reaktanden.....                                                                              | 26 |
| 6.1   | Dosierung der Reaktanden mit Hilfe eines CTC-Roboters .....                                                                                 | 26 |
| 6.2   | Injizieren durch ein Septum.....                                                                                                            | 27 |
| 6.2.1 | Auswahl geeigneter Mikroliterspritzen .....                                                                                                 | 27 |
| 6.2.2 | Konstruktion des Septumadapters .....                                                                                                       | 27 |
| 6.2.3 | Auswahl geeigneter Septen .....                                                                                                             | 28 |
| 6.2.4 | Testergebnisse .....                                                                                                                        | 28 |
| 6.3   | Injizieren mit Hilfe einer Schraubspritze.....                                                                                              | 29 |
| 6.3.1 | Die Konstruktion der Schraubspritze .....                                                                                                   | 29 |
| 6.3.2 | Handhabung der Schraubspritze.....                                                                                                          | 30 |
| 6.3.3 | Testergebnisse bei Verwendung der Schraubspritze .....                                                                                      | 30 |
| 7     | Ergebnisse des Arbeitspaketes 5: Initiales Screening und Prozessanalytik .....                                                              | 34 |
| 8     | Ergebnisse der Arbeitspakete 6 und 7: Probenvorbereitung und automatisierte Analytik...                                                     | 34 |
| 9     | Ergebnisse des Arbeitspaketes 8: Datenauswertung und –visualisierung .....                                                                  | 36 |
| 10    | Verwertbarkeit der Ergebnisse .....                                                                                                         | 36 |
| 10.1  | Verwertbarkeit der Ergebnisse aus den Arbeitspakete 1 bis 3 .....                                                                           | 36 |
| 10.2  | Verwertbarkeit der Ergebnisse aus dem Arbeitspaket 4.....                                                                                   | 37 |
| 10.3  | Verwertbarkeit der Ergebnisse aus dem Arbeitspaket 5.....                                                                                   | 37 |
| 10.4  | Verwertbarkeit der Ergebnisse aus dem Arbeitspaketen 6 und 7 .....                                                                          | 37 |
| 10.5  | Verwertbarkeit der Ergebnisse aus dem Arbeitspaket 8.....                                                                                   | 38 |
| 11    | Technischer Fortschritt bei anderen Stellen .....                                                                                           | 38 |
| 12    | Veröffentlichungen .....                                                                                                                    | 38 |

## Abbildungsverzeichnis

|                                                                        |    |
|------------------------------------------------------------------------|----|
| Abbildung 1: Globales Automatisierungskonzept.....                     | 5  |
| Abbildung 2: Reaktionstechnik im Rahmen des Gesamtkonzeptes .....      | 11 |
| Abbildung 3: Reaktorversion G3A.....                                   | 12 |
| Abbildung 4: Aufbau Einzelreaktor .....                                | 13 |
| Abbildung 5: Drucksensorintegration .....                              | 14 |
| Abbildung 6: Temperierbaugruppe .....                                  | 15 |
| Abbildung 7: Rührerbaugruppe .....                                     | 15 |
| Abbildung 8: Baugruppe Reaktorsteuerung .....                          | 15 |
| Abbildung 9: Steuerungssystem .....                                    | 16 |
| Abbildung 10: Reaktorgenerationen.....                                 | 20 |
| Abbildung 11: Systemkonzept.....                                       | 20 |
| Abbildung 12: Beispielansicht eines Experimentes (Planungsphase).....  | 22 |
| Abbildung 13: Aufgabenverteilung im dezentralen Messsystem.....        | 23 |
| Abbildung 14: Oberfläche der Leitsoftware.....                         | 24 |
| Abbildung 15: Planung eines Reaktorversuches in der Datenbank.....     | 25 |
| Abbildung 16: Ergebnisse eines Reaktorversuches in der Datenbank ..... | 25 |
| Abbildung 17: Teilansicht der Methodendatei (*.tim) .....              | 26 |
| Abbildung 18: Darstellung des Adapters zur Aufnahme eines Septums..... | 27 |
| Abbildung 19: Darstellung einer Schraubspritze.....                    | 29 |
| Abbildung 20: Foto der Schraubspritze.....                             | 29 |
| Abbildung 21: Reaktorblock mit eingeschraubter Schraubspritze .....    | 30 |
| Abbildung 22: Formelschema .....                                       | 32 |

## Tabellenverzeichnis

|                                                                             |    |
|-----------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabelle 1: Kommandostruktur.....                                            | 17 |
| Tabelle 2: Detektierbare Fehler .....                                       | 18 |
| Tabelle 3: Druckfestigkeit der Spritzen.....                                | 27 |
| Tabelle 4: Ergebnisse der Einstichversuche .....                            | 28 |
| Tabelle 5: Theoretische Grenzwerte für zu injizierende Volumina .....       | 29 |
| Tabelle 6: Ergebnisse der 5 Spüldurchgänge der Spritze .....                | 30 |
| Tabelle 7: Volumentest mit Wasser.....                                      | 31 |
| Tabelle 8: Ergebnisse der Untersuchungen unter Verwendung der Spritze ..... | 33 |

# 1 Einleitung und Aufgabenstellung

## 1.1 Einleitung

Die fortschreitende Globalisierung der Märkte und die sich damit verschärfende Konkurrenzsituation fordert zur Erhaltung der Wettbewerbsfähigkeit von der in Europa ansässigen Industrie heute mehr denn je eine Weiterentwicklung der bestehenden technischen Methoden und Verfahren. Dies gilt insbesondere für die Bereiche der Forschung und Entwicklung, in denen die Grundlagen für die erfolgreiche Positionierung eines Produktes innerhalb des jeweiligen Marktsegmentes gelegt werden. Von entscheidender Bedeutung ist dabei die Zeitdauer, in der die notwendige Markt- und Serienreife erreicht werden kann. Nicht zuletzt trifft dies auf die chemische und pharmazeutische Industrie zu, in der die Entwicklungszeit einen entscheidenden Kostenfaktor ausmacht.

Um Verbesserungen in diesem Bereich zu erreichen, werden verschiedenste technische Ansätze verfolgt. Ein viel versprechendes Konzept bedient sich dabei der Prinzipien der Kombinatorik, um unter einer minimalen Aufwendung von Zeit zu aussagekräftigen Ergebnissen zu kommen. In der so genannten kombinatorischen Chemie werden aus einer Vielzahl von durchgeführten Experimenten die wenigen, bezüglich einer entsprechenden Aufgabenstellung erfolgreichen sondiert, um eine Weiterentwicklung der jeweiligen Testsubstanzen verstärkt zu verfolgen. Für die dabei angestrebten Größenordnungen von Versuchsreihen, deren Anzahl an Einzelproben oft im zwei- bis dreistelligen Bereich liegt, bietet sich eine automatisierte parallele Prozessführung geradezu an.

Die automatisierte kombinatorische Chemie ermöglicht so bei der Suche nach neuen Wirkstoffen die Synthese und Testung von 100 bis 1000 mal mehr Substanzen als auf dem konventionellen Weg der Einzelsubstanzsynthese. Der Einsatz dieser High-Throughput-Technik in der Katalysator- und Materialforschung könnte ebenso eine Effektivitätssteigerung bei der Herstellung und Testung von Katalysatoren und Funktionswerkstoffen für neue Verfahren und Produkte gewährleisten.

Auf Grund spezieller Anforderungen, insbesondere an die Testverfahren zur Quantifizierung der Katalysator- und Materialeigenschaften, konnten bisher die für die kombinatorische Chemie in der Wirkstoffforschung entwickelten Methoden und deren Automatisierung nicht direkt auf die Herstellung und Testung von Katalysatoren übertragen werden. Recherchen haben ergeben, dass die ab Mitte der 90er Jahre begonnenen weltweiten Entwicklungen auf dem Gebiet der Kombinatorischen Katalyse- und Materialforschung in Zukunft deutlich zunehmen und somit auch wirtschaftlich stark an Bedeutung gewinnen werden.

Bei der kombinatorischen Katalysatorforschung steht vor allem die Suche nach neuen katalytisch hochwirksamen Komplexen sowie deren Optimierung im Vordergrund. Die große Bedeutung der angewandten Katalyse zeigt sich besonders darin, dass heutzutage mehr als 70% aller industriellen chemischen Prozesse unter Mitwirkung von Katalysatoren durchgeführt werden. Bei der kombinatorischen Katalysatorforschung liegt ein Schwerpunkt auf der Realisierung von extremen Reaktionsbedingungen, welche an die Grenzen des derzeit technisch Machbaren und ökonomisch Sinnvollen stoßen.

Durch das Forschungsvorhaben „Kombinatorische Methoden zur effizienteren Entwicklung von Katalysatoren“ sollte die Forschung auf dem Gebiet der Entwicklung neuer Katalysatoren, welche auf Reaktionen mit Gasen beruhen intensiviert werden und die Entwicklung von Systemen im Soft- und Hardwarebereich bezüglich eines automatisierten Prozesses ermöglichen.