

Chimia 53 (1999) 287–290  
© Neue Schweizerische Chemische Gesellschaft  
ISSN 0009–4293

# Reaktionsoptimierung mit *LabMax*<sup>®</sup> und STAVEX

Heiner G. Bührer\* und David Hofstetter<sup>a)</sup>

## Optimisation of a Chemical Reaction by Means of *LabMax*<sup>®</sup> and STAVEX

**Abstract.** For the optimisation of a chemical reaction, STAVEX, an expert system for process optimisation and validation, was tested in combination with the automatic laboratory reactor *LabMax*<sup>®</sup>. The high reproducibility and the unproblematic operation of the latter were particularly appreciated. Thanks to the simple-to-use expert software, a reduction of the number of influential factors, a maximization of the yield of product as well as a model equation for the yield were obtained.

### Einführung

Optimierungsaufgaben gehören zur Routine des präparativ arbeitenden Chemikers. Sehr häufig handelt es sich dabei um die Maximierung einer Zielgrösse wie Umsatz, Ausbeute oder Selektivität. Dabei können nebst den üblichen Einflussfaktoren Temperatur, Druck und Konzentration auch Parameter wie Katalysatortyp und -konzentration, Lösungsmittelart und -menge, Rührertyp, Art der Dosierung *etc.* variiert werden. Der Zusammenhang zwischen Einflussfaktoren und Zielgrössen ist meist sehr komplex und muss deshalb empirisch bestimmt werden. Oft stellt sich nachträglich heraus, dass vermutete Einflussfaktoren hätten vernachlässigt werden können, oder – schlimmer – dass zur Reduktion der Versuchszahl wichtige Faktoren nicht in den Plan aufgenommen wurden. Die statistische Versuchsplanung identifiziert deshalb zunächst die relevanten Einflussgrössen und beschreibt anschliessend den Zusammenhang mit den Zielgrössen in einem mathematischen Modell (Modellgleichung).

Wie kann eine solche Aufgabe mit einem vernünftigen Aufwand an Zeit und

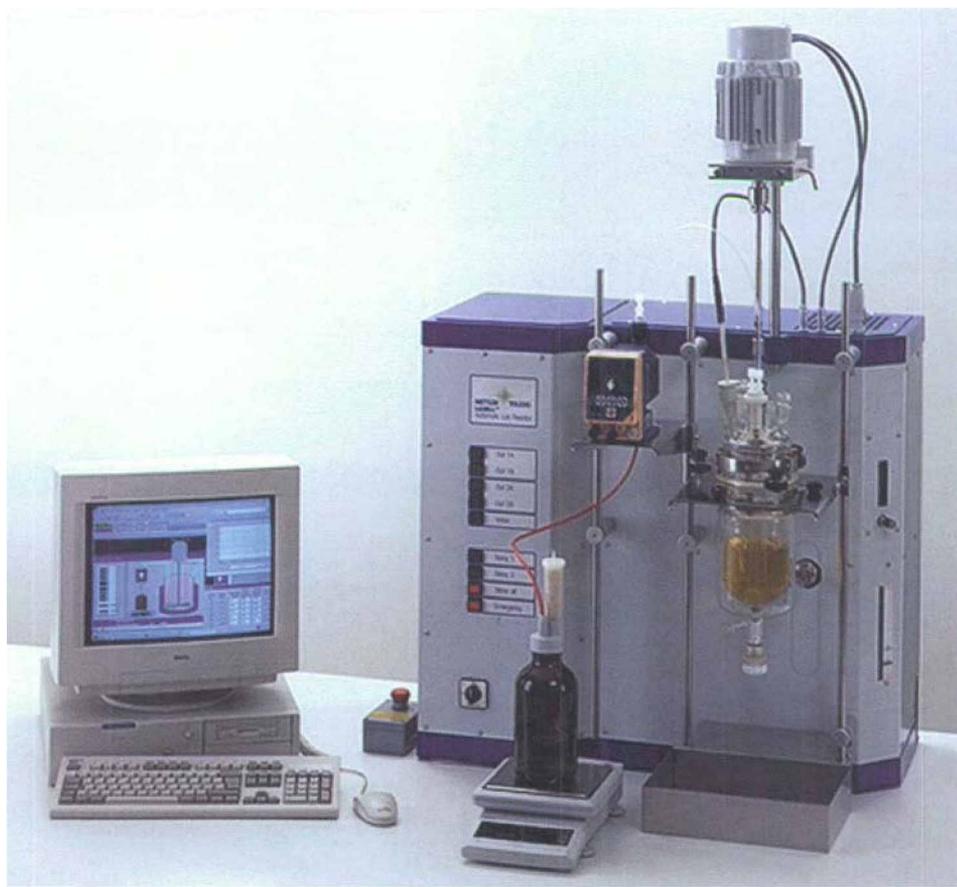


Abb. 1. *LabMax*<sup>®</sup>

\*Korrespondenz: Prof. Dr. H. Bührer  
Departement Chemie  
Zürcher Hochschule Winterthur ZHW  
Postfach 805  
CH-8401 Winterthur  
E-Mail: Heinrich.Buehrer@zhwin.ch

<sup>a)</sup> Gekürzte und bearbeitete Fassung der Diplomarbeit von D. Hofstetter im Industriell-Chemischen Laboratorium des Departements Chemie der ZHW

Material gelöst werden [1]? Eine erste Möglichkeit ist die sog. 'One Factor at a Time'-Methode. Dabei wird jeweils nur ein Einflussfaktor variiert, bis die Zielgrösse ihr Maximum erreicht hat. Anschliessend wird dieser Faktor konstant gehalten und mit den andern Parametern gleich verfahren. Eine solche Methode

braucht allerdings viele Versuche und führt meist nicht zum globalen Maximum.

In der einschlägigen Literatur [2] ist beschrieben, wie man mittels eigener Versuchspläne zu einem systematischen Vorgehen findet. Allerdings ist hierbei die Gefahr, dass ein falscher Plan ausgewählt wird, für den mathematisch und statistisch

wenig vorgebildeten Chemiker gross. Auch bereitet die Auswertung beträchtliche Schwierigkeiten.

Eine weitere Möglichkeit zur Ermittlung des Maximums bieten die verschiedenen Simplex-Verfahren (auch Black-Box-Verfahren genannt). Hier handelt es sich im wesentlichen um die Ermittlung des steilsten Anstiegs der Zielgrösse in Richtung Maximum. Es werden immer nur die nächsten Versuchsparameter vorgeschlagen, und es wird auch keine Modellgleichung erhalten.

Das hier verwendete Expertensystem STAVEX [3] unterstützt und leitet den Chemiker in allen Phasen der Optimierung, nämlich bei der Faktorenreduktion, der Ermittlung der Modellgleichung und der Maximierung. Dank der bedienerfreundlichen Oberfläche und der detaillierten Kommentare kann auf die Mitwirkung eines Statistikers verzichtet werden.

Jedes der hier erwähnten Verfahren ist auf eine hohe Reproduzierbarkeit des eigentlichen Versuchs, des Syntheseschritts

inkl. allfälliger Aufarbeitungsschritte, angewiesen. Auch muss die Zielgrösse, z.B. die Ausbeute, mit einer möglichst hohen Genauigkeit ermittelt werden können. Die Ansprüche an die experimentelle Durchführung der Reaktion sind sehr hoch, weshalb für solche Aufgaben mit Vorteil ein automatischer Laborreaktor wie *LabMax*<sup>®</sup> eingesetzt wird.

**Arbeiten mit *LabMax*<sup>®</sup>**

Beim *LabMax*<sup>®</sup> der Firma *Mettler-Toledo GmbH* handelt es sich um einen kompakten, computergesteuerten, automatischen Laborreaktor für den Einsatz im chemischen Forschungs-, Entwicklungs- und Kilolabor (*Abb. 1*). Ganze chemische Synthesen oder einzelne Schritte davon werden automatisch durchgeführt, überwacht, gespeichert und protokolliert. Die Vorteile gegenüber der konventionellen Arbeitsweise liegen besonders bei der guten Reproduzierbarkeit, der erhöhten

Sicherheit am Arbeitsplatz durch automatisches Dosieren, der Steigerung der Laborkapazität durch automatischen und unbeaufsichtigten Betrieb während der Nacht und über das Wochenende sowie bei der Versuchsdokumentation.

Mittels *LabMax*<sup>®</sup> können die gebräuchlichsten Arbeitstechniken der präparativen Chemie automatisiert durchgeführt werden. Dies betrifft insbesondere die folgenden Punkte:

- Temperaturkontrolle für Reaktormantel, Reaktionsmasse, Kristallisation, Destillation und Rückfluss ( $\pm 1^\circ$  im Bereich von  $-45$  bis  $200^\circ$ )
- Rührgeschwindigkeit (30 bis 2500  $\text{min}^{-1}$ )
- Gravimetrisches Dosieren von Flüssigkeiten
- Dosieren von Gasen
- pH-Regulation
- Druckregulation (Vakuum bis Überdruck).

Das Vorgehen mit *LabMax*<sup>®</sup> sieht folgendermassen aus: Ausgehend von der Arbeitsanleitung, dem 'Rezept', werden die einzelnen Phasen des Versuchs auf dem Personal Computer in der *Windows*-basierten Software definiert. Die verschiedenen möglichen Phasentypen sind: Reaktionsmasse oder Reaktormantel temperieren, rückflussieren, abdestillieren oder kristallisieren. Die Parameter einer Phase sind deren Dauer und Endtemperatur, die gewünschte Rührgeschwindigkeit und die Aktivierung von Dosierungen, pH- und Druck-Regelkreisen oder auch weiteren Kontrollelementen, wie Ventilen und Relais. Durch das Aneinanderfügen verschiedener Phasen entsteht ein automatisch ausführbares Rezept, das später beliebig modifiziert werden kann.

Wenn die Chemikalien vorgelegt bzw. die zu dosierenden Chemikalien bereitgestellt worden sind, kann der Versuch gestartet werden. Von jetzt ab läuft der Prozess automatisch. Die aktuellen Messwerte aller wichtigen Syntheseparameter können auf dem Bildschirm abgelesen werden, parallel dazu werden alle gemessenen Daten auf der Festplatte abgespeichert.

**Das Expertensystem STAVEX**

STAVEX (Statistische Versuchsplanung mit Expertensystem) ist ein Expertensystem für die statistische Versuchsplanung und -auswertung bei der Prozessoptimierung oder -validierung im Labor oder in der Pilotierung [3]. Es wurde seinerzeit von den ehemaligen *CIBA Information Services* (Basel) entwickelt und ist

Tab. 1. Stufen des Vorgehens für STAVEX

Stufe	Screening	Modellierung	Optimierung
Anzahl der Faktoren F	> 8	4 - 8	< 4
Modell	linear	linear mit Interaktionen	quadratisch
Analyse	Halbnormalplot	Regression	Regression, Optimierung
Ziel	Faktorreduktion	Faktorreduktion	Optimierung

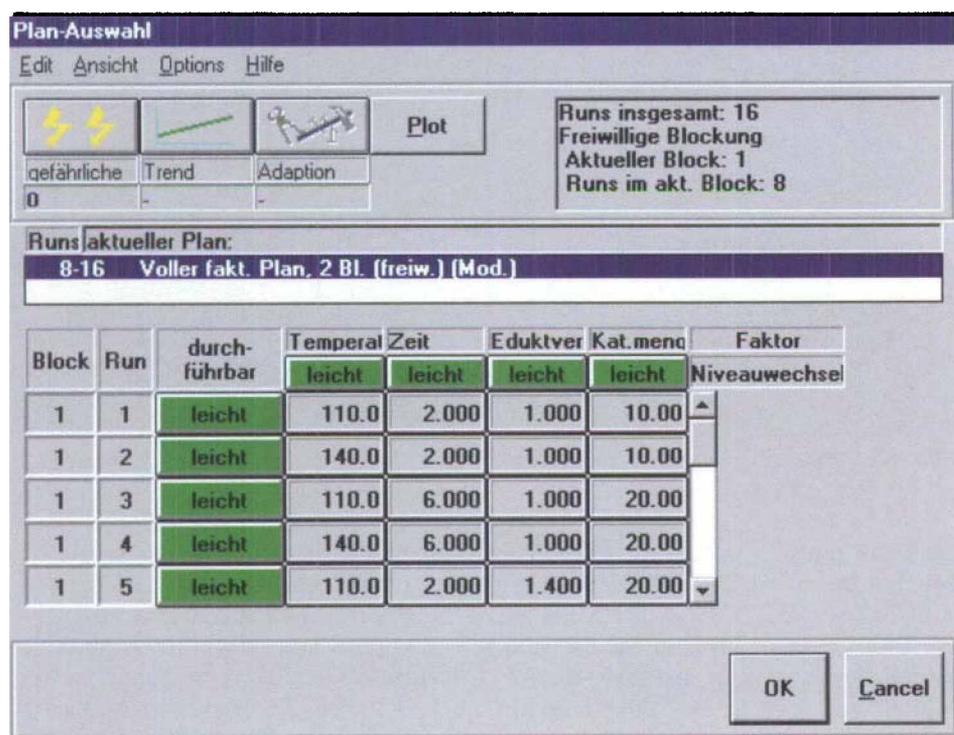
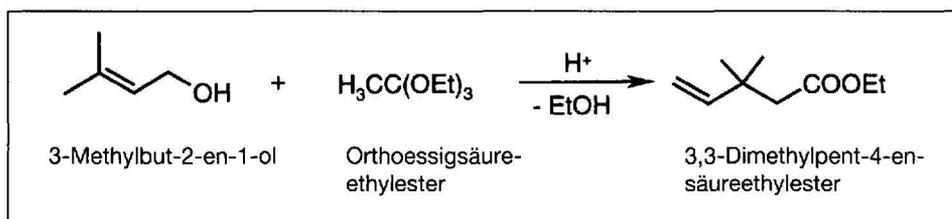


Abb. 2. Screenshot der STAVEX-Benutzeroberfläche

Tab. 2. Resultate der Modellierungsphase

Versuch	Temperatur [°C]	Reaktionszeit [h]	Eduktverhältnis [mol/mol]	Katalysatorkonz. [mol-%]	Ausbeute an Produkt [mol-%]	Umsatz an 3-Methylbut-2-en-1-ol [mol-%]
1	110	2	1	10	1,1	94,0
2	140	2	1	10	12,4	100
3	110	6	1	20	1,4	100
4	140	6	1	20	22,0	100
5	110	2	1,4	20	2,3	96,5
6	140	2	1,4	20	47,4	100
7	110	6	1,4	10	5,1	96,0
8	140	6	1,4	10	75,1	100



heute ein Produkt der AICOS Technologies AG. Es wird durch die Mettler-Toledo GmbH und ihre Partnerorganisationen vertrieben. STAVEX läuft unter dem Windows-Betriebssystem. Tab. 1 zeigt das grundsätzliche Vorgehen für STAVEX mit den Stufen Screening, Modellierung und Optimierung. Der Benutzer wird am Bildschirm interaktiv durch die verschiedenen Stufen geführt (Abb. 2).

In der Screening-Phase sind oft sehr viele Faktoren vorhanden, die man vor der eigentlichen Optimierung erkennen und eliminieren möchte. STAVEX verwendet hierzu ein lineares Modell, das Interaktionen ignoriert. Die darauf folgende Modellierung ermöglicht es, Interaktionen in das Modell einzubeziehen. Auch hier ist eine weitere Faktorenreduktion möglich. Wenn so die Anzahl der Faktoren auf unter vier gesunken ist, kann durch die Optimierung das Maximum bzw. Minimum bestimmt werden. Die Auswertungen werden mit Hilfe von verschiedenen graphischen Darstellungen illustriert.

## Reaktion

Bei der ausgewählten Reaktion [4] handelt es sich um die Herstellung von 3,3-Dimethylpent-4-ensäureethylester aus 3-Methylbut-2-en-1-ol (Prenol) und Orthoessigsäureethylester. Als wichtigste Zielgrösse wurde die Ausbeute an 3,3-Dimethylpent-4-ensäureethylester (Lit. [4]: 77%) definiert. Andere, weniger wichtige Zielgrössen könnten der Umsatz an oder die Selektivität bzgl. 3-Methylbut-2-en-1-ol bzw. die Raum-Zeit-Ausbeute sein.

Aus Lit. [4] wurden die folgenden Faktoren entnommen:

- Temperatur: 135 bis 140°. Die Temperatur darf dabei nicht unter 80° fallen (Siedepunkt des abgespaltenen Ethanols) und nicht wesentlich über 140° steigen (Siedepunkte der Edukte)
- Reaktionszeit: 10 h
- Molares Eduktverhältnis: 1,2:1; wobei Orthoessigsäureethylester im Überschuss vorhanden sein muss
- Katalysator: 15 mol-% Phenol.

Das LabMax®-System bestand aus folgenden Elementen: 0,5-Liter-Reaktor mit Propellerrührer, Dosiersystem mit Pumpe und Waage, Thermofühler sowie einem Aufsatz mit Kühler zur kontinuierlichen Abdestillation des freigesetzten Ethanols.

Eine typische Reaktionsdurchführung sah folgendermassen aus: Im LabMax® wurden die entsprechenden Mengen Orthoessigsäureethylester und Phenol vorgelegt. Die Rührerdrehzahl wurde konstant auf 150 min<sup>-1</sup> gehalten. Während die Mischung auf eine Reaktionsmasstemperatur von 50° aufgeheizt wurde, wurden 51,7 g (0,6 mol) 3-Methylbut-2-en-1-ol zudosiert. Anschliessend wurde innerhalb von 15 min auf die Solltemperatur aufgeheizt. Nach Erreichen dieser Temperatur wurde während der vorgeschriebenen Zeit bei konstanter Temperatur gerührt. Abschliessend wurde innert 20 min auf 25° abgekühlt. Der abgekühlten Reaktionslösung wurde eine Probe entnommen und diese mittels Gaschromatographie (5% Carbowax 1540 auf Chromosorb W-AW, 2 m, FID, temperaturprogrammiert) analysiert. Als innerer Standard wurde Butan-2-ol verwendet, die Identifikation von Pro-

dukt und Nebenprodukten (es traten vier Nebenprodukte in einer Gesamtmenge von ca. 10–15% auf) erfolgte durch Massenspektrometrie.

## Optimierung

Andere mögliche Faktoren wie Katalysatortyp oder Art der Dosierung ausser den oben erwähnten (Temperatur, Reaktionszeit, molares Eduktverhältnis, Katalysatormenge) wurden hier nicht aufgenommen. Entsprechend konnte die Screening-Stufe übersprungen und direkt mit der Modellierung begonnen werden.

In den Modellierungsplan wurden also vier Faktoren mit folgenden Niveaus aufgenommen:

- Temperatur: 110 und 140°
- Reaktionszeit: 2 und 6 h
- Molares Eduktverhältnis: 1:1 und 1,4:1
- Katalysatormenge: 10 und 20 mol-% Phenol.

Für diese Grössen wurde in STAVEX folgender Plan für den Modellierungsschritt definiert: Voll faktorieller Plan mit einer Gesamtzahl von 16 Versuchen, wobei in einem ersten Block 8 Versuche durchgeführt werden müssen. Alle möglichen Interaktionen zwischen zwei Faktoren wurden zugelassen.

In der Modellierungsphase lieferte der erste Block, d.h. die ersten 8 Versuche, bereits aussagekräftige Ergebnisse. Der zweite Block musste nicht durchgeführt werden. Tab. 2 zeigt die Ergebnisse.

Die Katalysatormenge konnte als unwichtiger Faktor eliminiert werden. STAVEX schlug für die Modellgleichung der Ausbeute eine Transformation vor:

$$\log(\text{Ausbeute in \%}) = -13,54 + 0,09209 \cdot T + 0,1314 \cdot t + 2,974 \cdot E \quad (1)$$

(T = Temperatur in °C, t = Reaktionszeit in h, E = Eduktverhältnis in mol/mol)

Tab. 3. Resultate der Optimierungsphase

Versuch	Temperatur [°C]	Reaktionszeit [h]	Eduktverhältnis [mol/mol]	Ausbeute an Produkt [mol-%]	Umsatz an Orthoessigsäureethylester [mol-%]
1	130	6	1,1	32,1	82,0
2	140	6	1,1	56,4	84,8
3	130	12	1,1	27,0	88,8
4	140	12	1,1	47,8	87,5
5	130	6	1,5	50,8	67,4
6	140	6	1,5	75,3	68,5
7	130	12	1,5	58,9	69,6
8	140	12	1,5	64,8	76,3
9	135	9	1,3	58,0	75,1
10	131	9	1,3	43,0	77,6
11	139	9	1,3	62,6	76,4
12	135	6,5	1,3	62,1	74,7
13	135	11,6	1,3	54,2	78,7
14	135	9	1,2	55,2	74,7
15	135	9	1,4	61,9	72,4

Da der Umsatz an 3-Methylbut-2-en-1-ol fast 100% betrug, wurde für das weitere Vorgehen die Ausbeute an 3,3-Dimethylpent-4-ensäureethylester als einzige Zielgrösse beibehalten. Mit den Ergebnissen der Modellierung und chemischen Argumenten wurden neu folgende Faktorbereiche definiert:

- Temperatur: 130–140°
- Reaktionszeit: 6–12 h
- Molares Eduktverhältnis: 1,1:1 bis 1,5:1.

STAVEX schlug mit diesen Angaben einen 'Zentral zusammengesetzten Plan' mit 15 Versuchen vor. Nach der Durchführung im *LabMax*<sup>®</sup> und der analytischen Auswertung erhielt man die in Tab. 3 zusammengestellten Resultate:

STAVEX liefert dazu folgende Modellgleichung mit sehr guter Anpassung:

$$\begin{aligned} \text{Ausbeute (in \%)} = & -7545,8156 + 108,1698 * T + 21,3981 * t + 67,4046 * \\ & E - 0,3786 * T^2 - 0,0845 * t^2 + 84,1996 * E^2 - 0,1750 * T * t - 1,8750 * \\ & T * E + 2,2917 * t * E \end{aligned} \quad (2)$$

(T = Temperatur in °C, t = Reaktionszeit in h, E = Eduktverhältnis in mol/mol)

sowie die folgenden Bedingungen für maximale Ausbeute:

- Temperatur: 138°
- Reaktionszeit: 6 h
- Molares Eduktverhältnis: 1,5:1.

Diese Resultate zeigten, dass die Reaktion mit Ausnahme des (teuren) Eduktüberschusses bereits optimiert war. Zwei Bestätigungsversuche unter den von STAVEX vorgeschlagenen optimalen Bedingungen ergaben eine analytische Ausbeute

von 78,9 bzw. 79,8%. Der Literaturwert wurde also nur knapp übertroffen.

### Wertung

Reaktionsoptimierung und -automatisierung gehören zu den wichtigen Aufgaben der modernen Chemie. Mit *LabMax*<sup>®</sup> und STAVEX erhält der Chemiker zwei Werkzeuge, die kombiniert eingesetzt ein beträchtliches Potential entfalten:

- Bei chemischen Optimierungsaufgaben kommt man häufig in einen Bereich, wo bereits kleine Parameterabweichungen einen grossen Einfluss auf die Zielgrösse hervorrufen. *LabMax*<sup>®</sup> besitzt die nötige Genauigkeit und Reproduzierbarkeit für solche Aufgaben.
- Optimierungsarbeiten sind immer zeit-

chemisches Verständnis, beispielsweise bei der Variablenelimination, einsetzen können. Beides trifft bei STAVEX zu.

- Auch unter Verwendung von STAVEX kommt man zu stattlichen Versuchszahlen, in diesem Beispiel zu 25 Versuchen. Allerdings hat man so die Gewähr, dass im untersuchten Parametergebiet das wirkliche Maximum – und nicht nur ein lokales – gefunden wird.
- Dadurch, dass der Einfluss aller Faktoren im Verlauf der Optimierung systematisch untersucht werden kann, kann eine hohe Aussagekraft der Resultate erreicht werden.

Die Autoren danken den Herren Prof. Dr. U. Michel, ZHW, U. Groth und M. Schwendimann, Mettler-Toledo GmbH, sowie Dr. W. Seewald und Dr. Y.-L. Grize, AICOS Technologies AG, für wertvolle Hinweise.

Eingegangen am 2. März 1999

- [1] C. Weihs, M. Berres, Y.-L. Grize, *Surv. Math. Ind.* **1995**(5), 49.
- [2] H. Peterson, 'Grundlagen der statistischen Versuchsplanung', ecomed, 1991.
- [3] Y.L. Grize, W. Seewald, 'Process Optimization and Process Robustness using Experimental Design: Proceedings FOCAP0 1998' (Foundation of Computer-Aided Process Operations), Snowbird, Utah, July 5–10, 1998.
- [4] Sagami Chemical Research Center, Tokio, D.O.S. 2539895, 18.3.1976, zitiert in L.-F. Tietze, T. Eicher, 'Reaktionen und Synthesen im organisch-chemischen Praktikum', G. Thieme, 1981, p. 205–206.