

УДК 66.023.2

Перспективы интенсификации гетерогенных процессов в микрореакторах

Е. С. Боровинская, В. П. Решетиловский

ЕКАТЕРИНА СЕРГЕЕВНА БОРОВИНСКАЯ — кандидат технических наук, научный сотрудник кафедры математического моделирования и оптимизации химико-технологических систем Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета). Область научных интересов: микросистемная техника, математическое моделирование и оптимизация процессов в микроструктурированных реакторах, методы анализа чувствительности, интервальный анализ.
E-mail Ekaterina.Borovinskaya@daad-alumni.de

ВЛАДИМИР ПЕТРОВИЧ РЕШЕТИЛОВСКИЙ — доктор химических наук, профессор, директор Института технической химии Технического университета г. Дрездена (Германия). Область научных интересов: гетерогенный катализ, микросистемная техника, возобновляемые ресурсы, биотехнологии, нанотехнологии.
E-mail Wladimir.Reschetilowski@chemie.tu-dresden.de

190013 Санкт-Петербург, Московский просп., 26, Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет).

Technische Universität Dresden, Professur für Technische Chemie, 01062 Dresden.

Введение

В последние десятилетия микроструктурированные реакторы (микрореакторы) стали одним из наиболее активно изучаемых объектов реакционной техники с акцентом на интенсификацию химических процессов и повышение их безопасности. Благодаря миниатюрным размерам микрореакторов удается достичь экономии материала при их изготовлении, а также сырья и энергии при эксплуатации. Более того, производительность установок с микрореакторами в ряде случаев значительно выше производительности применяемых в промышленности классических реакторов периодического действия.

Кроме того, микрореакторы обладают целым рядом достоинств.

Вследствие миниатюризации реакционной системы в микрореакторах значительно увеличиваются движущие силы массо- и теплопереноса или диффузионного потока на единицу объема или единицу поверхности [1]. Ширина микроканалов для материальных и тепловых потоков обычно находится в интервале 50—500 мкм, а стенка между каналом для проведения реакции и каналом теплопереноса может быть уменьшена до 20—50 мкм, в результате чего коэффициент переноса тепла в микрореакторе возрастает до 25000 Вт/(м²·К), что по крайней мере на один порядок превышает значения, характерные для стандартных теплообменных аппара-

тов. Более того, вследствие миниатюризации удельная поверхность каналов микрореактора превышает поверхность стандартных реакторов более чем в 50 раз. Удельная поверхность раздела фаз в микрореакторах лежит в интервале 5000—30000 м²/м³.

Течения потока в микроканалах в основном ламинарные, направленные и очень симметричные [1]. В случае многофазных реакционных систем обеспечивается вторичное циркуляционное перемешивание внутри капелек жидкости за счет трения сегментированной жидкости о стенки микроканалов — реализуется так называемое тейлоровское течение (*slug flow*) [2], способствующем интенсификации процессов тепло- и массопереноса.

Повышение производительности достигается не за счет увеличения линейных размеров микрореакторов, а за счет увеличения количества установок [3, 4], что в значительной степени гарантирует сохранение желаемых рабочих характеристик при повышении общей пропускной мощности системы. К тому же это дает возможность отключать или подключать микрореакционные модули в нужном количестве и модифицировать установку применительно к процессам, разным по своим типам.

С развитием микрореакционной техники появилась возможность трансформировать периодические процессы в процессы непрерывного действия, что также способствует их интенсификации [5].

Малый объем реакционной системы в микрореакторах позволяет гораздо проще контролировать параметры процесса (температуру, давление, время пребывания и др.). Реакции с выделением большого количества тепла или с использованием химически опасных реактивов протекают в микрореакторах более безопасно. Известны примеры применения микрореакторов, демонстрирующие работу в условиях взрывоопасных режимов [6].

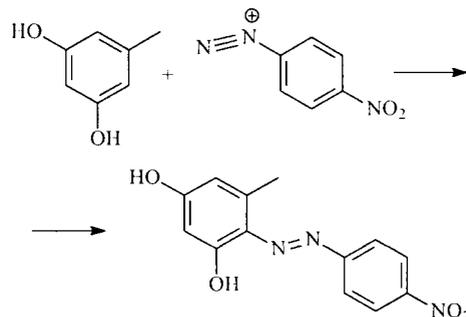
Показано [7—9], что с использованием микрореакционной техники удастся достичь наибольшей интенсификации жидкофазных реакций и процессов, протекающих в гетерогенных многофазных системах. В развитии микрореакционной техники больше всего заинтересованы фирмы, реализующие малотоннажные производства, задействованные в изготовлении фармацевтической продукции, и лаборатории по синтезу чистых веществ [10]. Из всех процессов малотоннажных производств 70% приходится на реакции, протекающие в гомогенных и гетерогенных системах жидкость/жидкость [11].

Поскольку основная часть научно-исследовательской работы в области микрореакционной техники направлена на дальнейшее повышение интенсификации и безопасности процессов в микрореакторах, что приносит экономическую выгоду и обеспечивает экологическую чистоту производства, то в настоящее время большой интерес вызывает возможность применения микрореакторов для проведения гетерогенных многофазных процессов. В данной статье рассмотрены последние достижения в области применения микрореакционной техники, в частности, касающиеся интенсивного ведения гетерогенных процессов, таких как жидкофазные реакции, протекающие на границе раздела фаз, биокаталитические реакции и реакции осаждения для синтеза наночастиц.

Жидкофазные реакции, протекающие на границе раздела фаз

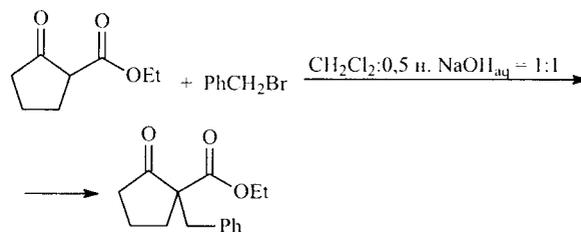
На начальном этапе развития микрореакционной техники, когда главной целью была демонстрация ее основных достоинств и возможности проведения химических реакций в новых устройствах, исследовались в основном гомогенные жидкофазные процессы [12, 13]. Впоследствии микрореакционную технику стали применять для интенсификации жидкофазных реакций, протекающих на границе раздела фаз либо в присутствии жидкого катализатора, находящегося в другой фазе в отличие от реагентов. Проблему эффективного ведения таких процессов с участием несмешивающихся жидкостей удалось решить в 1951 году [14]: нужный эффект достигался добавлением в реакционную систему небольшого количества каталитически активной соли четвертичного аммония. С тех пор катализ на границе раздела фаз и межфазный катализ являются основой одного из самых эффективных методов синтеза чистых органических веществ [15, 16], полимеров [17] и медико-фармацевтических препаратов [18].

Возможность проведения реакции данного типа в микрореакторе впервые исследовали Хизамото и др. [19] на примере межфазной реакции диазотирования для получения азосоединения (смешивали органическую фазу, содержащую этилацетат и 5-метилрезорцин, и водную фазу, содержащую тетрафторборат диазо-4-нитробензола):



Установлена зависимость скорости реакции и конверсии от интенсивности перемешивания и изменения границы раздела фаз. Кроме того, выявлено, что увеличение поверхности раздела фаз и быстрая молекулярная диффузия, достигаемые с применением микрореакционной техники в данной реакции, оказывают значительное влияние на перенос основного продукта реакции из водной фазы в органическую, что уменьшает вероятность образования побочных продуктов.

Уэно и др. [20] исследовали реакцию бензилирования этилового эфира 2-оксоциклопентанкарбоновой кислоты с использованием тетрабутиламмонийбромида (5% мол.) в качестве катализатора, протекающую на границе раздела фаз:



Исходные вещества не перемешивая направляли на вход микрореактора. В данной реакции 100%-ный выход целевого продукта достигался через одинаковое время и в микрореакторе (размер микроканала 200 мкм), и в традиционном реакторе смешения, но в последнем случае только при интенсивном перемешивании (частота вращения мешалки 1350 об/мин).

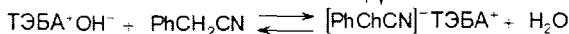
Особый интерес с точки зрения интенсификации процессов представляют исследования микрореакторов с разным размером микроканалов. Оказалось, что при уменьшении размера от 200 до 100 мкм скорость реакции возрастает примерно в два раза за счет увеличения площади поверхности раздела между водной и органической фазами.

Одной из практически важных реакций межфазного катализа является алкилирование фенилацетонитрила и

Органическая фаза



Пограничная область



Водная фаза



Рис. 1. Схема протекания реакции межфазного катализа алкилирования фенилацетонитрила в присутствии гидроксида триэтилбензиламмония (ТЭБА⁺ОН⁻)

его производных в присутствии гидроксида триэтилбензиламмония в качестве катализатора (рис. 1). Эта реакция детально исследована в работах Макоши [22—25]. Маммидж [26] впервые показал возможность интенсификации этой реакции при проведении ее с использованием микросмесителя и микроструктурированного реактора (фирма «BTS Ehrfeld GmbH») (рис. 2) [27].

Эксперименты показали, что применение микрореактора за счет интенсивного микросмешивания не только значительно уменьшает время реакции по сравнению с процессом в традиционном реакторе смешения, но и повышает конверсию фенилацетонитрила и выход целевого продукта без ухудшения селективности. Установлено, что для достижения конверсии более 80% в микрореакторе требуется всего 10 мин, тогда как минимальное время для достижения такого же уровня конверсии в реакторе смешения почти в три раза больше (рис. 3). Такие результаты объясняются гораздо большей поверхностью раздела фаз, обеспечиваемой особыми свойствами как микросмесителя, так и самого микрореактора.

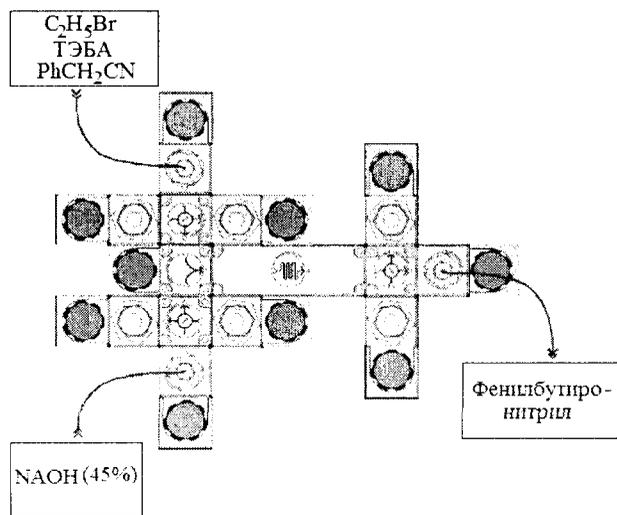


Рис. 2. Схема микрореакционной установки Ehrfeld

Существенное влияние на скорость реакции в межфазном катализе оказывает площадь поверхности раздела фаз при увеличении объема водной фазы реакционной системы по отношению к органической фазе. Соответствующее исследование на примере реакции алкилирования фенилацетонитрила, которую проводили при варьировании соотношения органической и водной фаз в широких пределах — от 1:3 до 1:10, показало, что конверсия фенилацетонитрила и выход целевого продукта возрастают с увеличением объема водной фазы в микрореакторе, что объясняется уменьшением размера капель органической фазы и их интенсивным распределением в межфазной области, ведущим к повышению производительности микрореактора (см. таблицу).

Таблица

Показатели реакции алкилирования фенилацетонитрила, проводимой в микрореакторе, в зависимости от соотношения органической и водной фаз.

Условия проведения реакции: 1%(мол.) катализатора, T=305 К, время реакции 4 мин

Соотношение фаз	1:3	1:5	1:8	1:10
Конверсия, %	38,5	54,0	62,9	73,8
Выход, %	31,5	51,3	57,6	70,5
Селективность, %	81,9	95,1	91,6	95,3

Важно отметить, что в отличие от других работ, посвященных исследованию влияния размера микроканала на скорость реакции [18], в работе [26] была принята более выгодная с экономической точки зрения

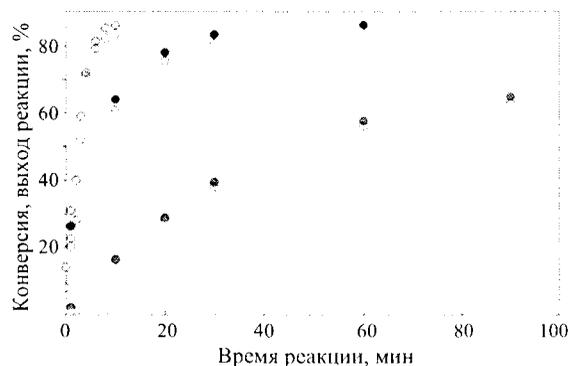


Рис. 3. Сравнение времени реакции, конверсии фенилацетонитрила и выхода целевого продукта в реакторе смешения и микрореакторе.

Условия реакции: 3%(мол.) катализатора, T=305 К, соотношение органической и водной фаз 1:10. Результаты реакции: о — выход продукта, ● — конверсия

попытка оптимизировать количественные показатели реакции за счет увеличения поверхности раздела фаз путем увеличения объема водной фазы в системе без изменения размера микроканала.

Биокаталитические реакции

Из-за особенностей протекания биохимических реакций их интенсификация сопряжена с рядом трудностей. Как правило, биохимические реакции протекают достаточно медленно и не всегда дают высокий выход целевого продукта.

Для достижения высокой производительности биореакторы должны иметь очень большой объем, но с увеличением объема возрастает вероятность бактериального загрязнения. Кроме того, следует учитывать, что биохимические реакции, как правило, экзотермические, а оптимальная рабочая температура в биореакторах не должна превышать 33 °С, поэтому важно обеспечение эффективного отвода тепла [28]. Биохимические процессы, в которых в качестве катализатора используются мало растворимые в воде иммобилизованные ферменты, относятся к гетерогенным процессам [29]. В таких системах, содержащих водную и органическую фазы, реакция проходит либо на границе раздела фаз, либо на поверхности фермента, т.е. лимитирующей стадией процесса может быть диффузия [30]. Все вышперечисленные трудности могут быть преодолены с помощью микрореакционной техники, обладающей огромным потенциалом для интенсификации гетерогенных биопроцессов. Ее применение позволяет не только уменьшить расходы используемых ферментов, но и достичь значительного увеличения поверхности раздела фаз для стимуляции процессов тепло- и массопереноса. К сожалению, несмотря на неоспоримые достоинства, микрореакционная техника еще очень редко используется для проведения биокаталитических реакций. Среди биопроцессов, реализованных в микрореакторах, известны в основном гидролитические реакции, представляющие особый интерес для проведения анализа или скрининга [31, 32] и в редких случаях синтеза [33].

Значительное преимущество микрореакционной техники перед традиционными реакторами показали Фрелих и Бертау [34] на примере реакции функционализации силоксанов, катализируемой ферментами. Фермент липазу СА растворяли в воде и активировали под действием гидрофобных веществ [35] для улучшения доступа превращаемых силоксанов к каталитическому центру фермента. При достаточно коротком времени пребывания в микрореакторе удавалось достичь увеличения конверсии силоксанов за счет ускорения диффузии и быстрого отвода из реакционной зоны метанола (формиата), который образуется в ходе реакции, редифундирует на поверхности раздела фаз и замедляет процессы массопереноса, в результате чего равновесие реакции смещается в сторону образования продуктов реакции. Авторы работы [35] пришли к выводу, что существующие на сегодняшний день методы интенсификации биохимических процессов, такие как добавле-

ние вспомогательных селективных растворителей или поверхностных активаторов, а также повышение скорости перемешивания реакционной системы в реакторе смешения приводят к незначительному увеличению конверсии, а в некоторых случаях даже снижают активность фермента. Только применение мультиламинарного диффузионного микросмесителя в процессе функционализации силоксанов способствовало значительному повышению конверсии исходных веществ и уменьшению времени реакции по сравнению с процессом в реакторе смешения.

Интерес к биокаталитическим процессам в микрореакторах особенно возрос после того, как стало известно, что для их реализации в качестве ферментов можно использовать целые клетки, не прибегая к трудоемкой операции получения изолированных ферментов [36]. Применение целых клеток [37] позволяет расширить спектр биопроцессов, проводимых в микрореакторах.

Клише и др. [38] исследовали процесс биокаталитического восстановления этилового эфира 2-оксоциклогексанкарбоновой кислоты в присутствии *Saccharomyces cerevisiae* в этиловый эфир (1*R*,2*S*)-*цис*-2-гидроксициклогексанкарбоновой кислоты (побочные продукты реакции — (1*S*, 2*S*)-*транс*- и (1*S*, 2*R*)-*цис*-изомеры):



Реакцию проводили в микрореакторе непрерывного действия (фирма «Syntics GmbH») [38]. Перед началом эксперимента все компоненты обрабатывали в потоке инертного газа для создания анаэробных условий. С помощью дополнительного насоса, установленного на выходе из микрореактора, удалось достичь равномерного движения потока реакционной системы в микроканале и избежать нарушения его однородности, которое возникает вследствие активного образования углекислого газа в ходе реакции (рис.4).

Выход целевого *цис*-продукта в микрореакторе, а также в реакторе смешения, находился на уровне 25%, что значительно меньше по сравнению с результатами

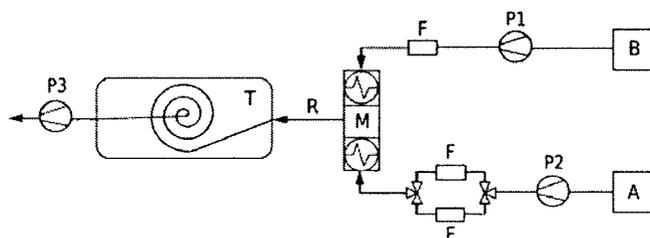


Рис.4. Установка для проведения реакций с целыми клетками:

А — клеточная суспензия, В — раствор реагента, P1, P2, P3 — насосы, F — фильтр, М — микросмеситель, R — реакционная смесь, Т — термостатируемый микрореактор

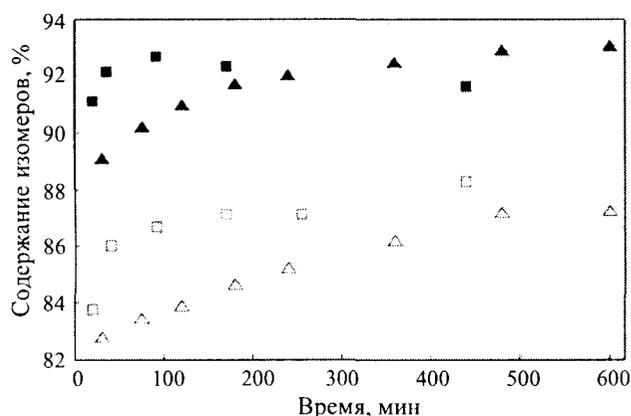


Рис. 5. Изменение содержания энантиомеров (светлые фигуры) и диастереомеров (темные фигуры) в ходе реакции восстановления этилового спирта 2-оксоциклогексанкарбоновой кислоты [38].

Треугольники — реакция в реакторе смешения; квадраты — реакция в микрореакторе

других исследователей [39, 40]. Очевидно, что при проведении реакции в анаэробных условиях клетки *S. cerevisiae* страдают от дефицита питательных веществ и начинают вырабатывать биотензиды, которые адсорбируются на оболочке клетки и препятствуют образованию целевого продукта [41—43].

При проведении реакции в присутствии *Saccharomyces cerevisiae* в микрореакторе наблюдалось улучшение стереоселективности по отношению к *цис*-продукту (рис. 5). Предполагается, что более высокая стереоселективность обусловлена оптимальным перемешиванием реакционной системы в микросмесителе, что препятствует возникновению градиента концентрации и химического стресса клетки. Отметим, что при длительном времени протекания реакции стереоселективность после достижения определенного значения остается практически постоянной. Данный эффект может быть связан с возрастающей концентрацией углекислого газа в микроканале и, как следствие, с повышением давления, что оказывает влияние не только на выход *цис*-изомера, но и на стереоселективность.

Трудности, вызванные неоднородностью потока в микроканале и «нежеланием» клеток работать в анаэробном режиме, а также невысокий выход *цис*-продукта указывают на то, что интенсификация исследуемой реакции в микрореакторе не достигается в полной мере. Однако, принимая во внимание возможность непрерывного проведения реакции в микрореакторе и улучшение энантиоселективности, все-таки можно говорить о преимуществе микрореакционной техники. Немаловажно, что при проведении биохимических реакций в микрореакторе снижается потребление дорогостоящих ферментов. Кроме того, уменьшается химический стресс на клетку, а также становится возможным проведение оптимизации процесса при точном контроле параметров системы.

Синтез наночастиц

Одним из бурно развивающихся направлений химической технологии является нанотехнология [44—46].

Среди способов получения наночастиц наиболее распространенный основан на реакции осаждения из пересыщенных растворов. Возможности этого способа были неоднократно продемонстрированы на примере осаждения сульфата бария. Качество получаемых таким образом наночастиц в значительной степени зависит от скорости нуклеации и роста частиц [47]. Более однородные наночастицы образуются, если реакцию проводить без стабилизирующих добавок [48], но для обеспечения стабильности осажденных наночастиц [49] необходимо использовать диспергирующие вещества, такие как полиакриловая кислота [50] или MclPers 0030 (водный раствор полиэтилкарбоксилата) [51]. Возможный путь решения указанной проблемы — проведение процесса осаждения $BaSO_4$ в реакторе непрерывного действия при контроле за размером и дисперсностью образовавшихся частиц. Решающим фактором в данном случае является быстрое и интенсивное перемешивание исходных компонентов для достижения максимальной скорости образования зародышей частиц. Действительно, в работе [52] показано, что при использовании эффективного микросмесителя и электростатической стабилизации частиц путем поверхностной адсорбции избытка ионов бария удается получать частицы сульфата бария размером менее 100 нм. Дальнейшее усовершенствование микросмесителя было реализовано в так называемом MicroJet-реакторе (фирма «Synthesechemie»), в котором в соответствии с Impinging-Jet-принципом исходные компоненты подаются через форсунки (размер 50—350 мкм) и сталкиваются фронтально при движении под давлением (рис. 6). Реакционная смесь транспортируется к выходу из реактора под действием потока инертного газа или воздуха. Преимущество данного микросмесителя состоит в том, что он практически не

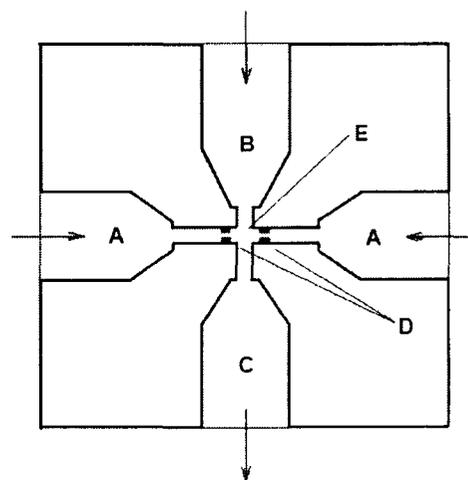


Рис. 6. Схематическое устройство MicroJet-реактора:

А — зона поступления реагентов, В — зона поступления газа, С — выход из реактора, D — форсунки, Е — зона реакции

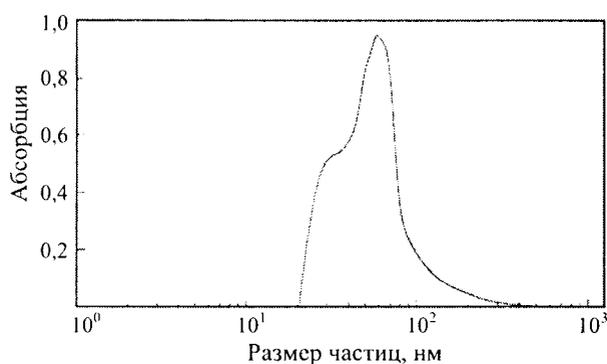


Рис. 7. Бимодальное распределение размера наночастиц сульфата бария, синтезированных в MicroJet-реакторе [54]

подвергается засорению, которое имеет место в микроструктурированных каналах [53].

Систематические исследования реакции осаждения сульфата бария в MicroJet-реакторе непрерывного действия провели Рюфер и др. [54]. Особый интерес с точки зрения воспроизводимости синтеза наночастиц представляет процедура стабилизации, препятствующая агломерации. Для отслеживания влияния параметров процесса на размер наночастиц было проведено специальное планирование эксперимента, по результатам которого для оптимизации размеров кристаллов, образующихся в реакции осаждения, выбрали параметры процесса, которые охватывают наибольшие интервалы варьирования: концентрацию, объемный расход, давление газа, массовую долю стабилизатора по отношению к массовой доле продукта. В MicroJet-реакторе удалось синтезировать наночастицы сульфата бария с бимодаль-

ным распределением размера частиц с максимумами при 25 и 65 нм, определенными методом динамического рассеяния света (рис. 7). Микрофотографии, полученные с помощью электронной микроскопии (рис. 8), показывают равномерное распределение наночастиц сульфата бария, размер которых согласуется со средними размерами наночастиц, измеренными с помощью метода динамического рассеяния света.

Параллельно с опытами в MicroJet-реакторе проводили опыты в традиционном реакторе смешения, где получали наночастицы сульфата бария размером 300 ± 30 нм, что на порядок больше, чем размеры частиц, образуемых в микрореакторе.

Очевидно, что интенсивное перемешивание реагентов в микрореакторе положительно действует на скорость образования зародышей частиц и обеспечивает меньший средний размер получаемых наночастиц. К сожалению, до настоящего времени не удалось найти идеального средства для полного предотвращения их агломерации. Так, даже при увеличении количества стабилизатора на 10% средний размер наночастиц возрастает в два-три раза. Для процесса, проводимого в микрореакторе, функционирующего в непрерывном режиме, удалось найти оптимальный набор рабочих параметров, при котором получили стабильные наночастицы размером 60—150 нм.

Таким образом, приведенный пример осаждения сульфата бария в MicroJet-реакторе показывает эффективность применения микрореакционной техники для синтеза наночастиц. В микрореакторе благодаря интенсивному перемешиванию реагентов практически отсутствуют градиенты концентраций и, как следствие, достигается большая скорость нуклеации при сильном перенасыщении.

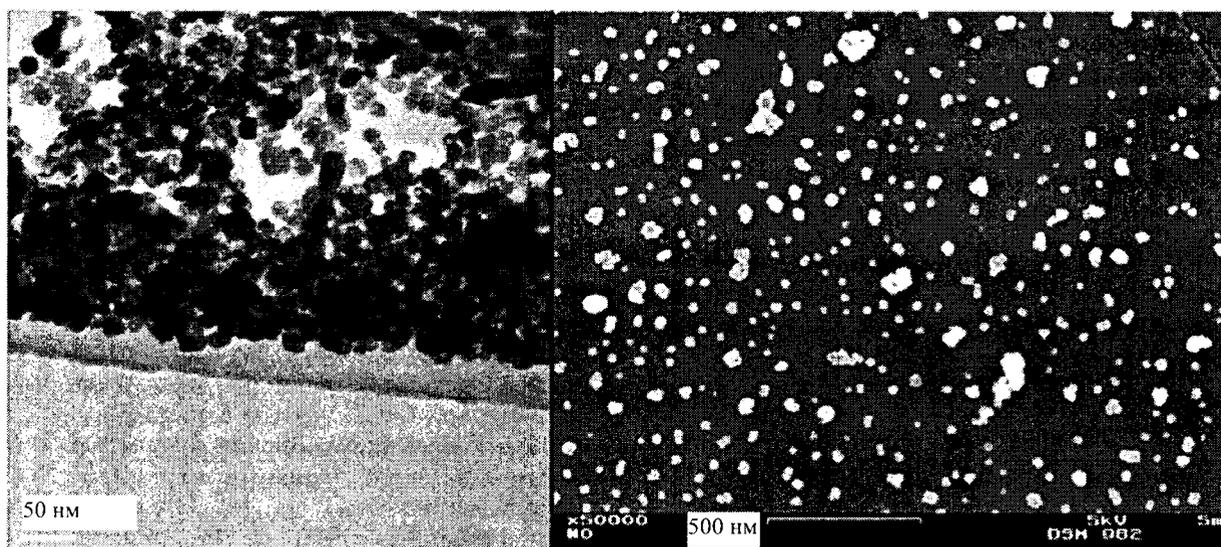


Рис. 8. Микрофотографии наночастиц сульфата бария, полученные при оптимальных условиях проведения процесса осаждения в микрореакторе [54].

Метод регистрации: слева — просвечивающая электронная микроскопия; справа — сканирующая электронная микроскопия

Заключение

В настоящее время активно ведутся исследовательские работы в области микрореакционной техники и появляется все больше примеров ее промышленного внедрения. Интенсивность этих работ продиктована в первую очередь тем, что применение микрореакционной техники соответствует требованиям ресурсосберегающих технологий. Именно экологические и экономические преимущества микрореакционной техники в сравнении с классическими реакторами открывают широкие возможности для их практического использования в химической промышленности.

Благодаря особым свойствам микрореакторы позволяют не только интенсифицировать процессы на молекулярном уровне, но и перевести их из периодического режима действия в непрерывный. Таким образом, перспектива применения микрореакционной техники в химической технологии обоснована возможностью значительной интенсификации химических процессов.

ЛИТЕРАТУРА

- Hessel V. e. a. Proc. 4-th Int. Conf. on Microreaction Tech., IMRET 4, Atlanta, 2000, p. 174—187.
- Coleman J.W., Garimella S. Int. J. Multiphase Flow, 1997, v. 23, p. 1147—1170.
- Schubert K. e. a. Proc. 2-nd Int. Conf. on Microreaction Tech., IMRET 2. Eds. W. Ehrfeld, I.H. Rinard, R.S. Wegeng. New Orleans, 1998, p. 88—95.
- Ehrfeld W., Hessel V., Haverkamp V. Ullmann's Encyclopædia of Industrial Chemistry. Wiley-VCH: Weinheim, 1999, 583 p.
- Hessel V. Proc. 3-rd Int. Conf. on Microreaction Tech., IMRET 3. Eds. M. Matlosz, W. Ehrfeld, J.P. Baselt. Berlin: Springer-Verlag, 2000, p. 526—540.
- Ehrfeld W., Hessel V., Löwe H. Proc. 4-th Int. Conf. on Microreaction Tech., IMRET 4, Atlanta, 2000.
- Jähnisch K., Hessel V., Löwe H., Baerns M. Angew. Chem. Int. Ed., 2004, v. 43, № 4, p. 406—446.
- Kashid M.N., Kimi-Minsker L. Ind. Eng. Chem. Res., 2009, v. 48, № 14, p. 6465—6485.
- Borovinskaya E.S., Reshetilovskii V.P. Russian Journal of Applied Chemistry, 2008, т. 81, № 12, с. 2211—2231.
- Roberge D.M., Zimmermann B., e.a. Organic Process Research & Development, 2008, v. 12, № 5, p. 905—910.
- Schmalz D., Häberl M., Oldenburg N., Grund M., Muntermann H., Kunz U. Chem. Ing. Tech., 2005, v. 77, № 7, p. 859—856.
- Fukuyama T., Rahman Md T., Ryu I. In: Organic Synthesis and Catalysis: Organic chemistry in microreactors. Ed. T. Wirth. Weinheim: Wiley, 2008, p. 59.
- Watts P. Chem. Ing. Tech., 2004, v. 76, № 5, p. 555—600.
- Jarrouse J.C.R. Hebd. Scanes Acad. Sci., Ser. C., 1951, v. 232, p. 1424.
- Freeman H.H. Pure Appl. Chem., 1986, v. 58, p. 857—868.
- Starks C.M. Am. Chem. Soc. Symp. Ser., 1985, v. 326, p. 1—7.
- Ford W.T., Tomoi M. Advances in Polymer Sciences, v. 55, Berlin-Heidelberg—New York—Tokyo: Springer-Verlag, 1984, 163 p.
- Cocagne P., Elguero J., Gallo R. Heterocycles, 1983, v. 20, № 7, p. 1379—1406.
- Hisamoto H. e. a. Chem. Commun., 2001, p. 2662—2663.
- Ueno M., Hisamoto H., Kitamorib T., Kobayashi S. Chem. Commun., 2003, p. 936—937.
- Rieu J.-P., Boucherie A., Cousse H., Mouzin G. Tetrahedron, 1986, v. 42, № 15, p. 4095—4131.
- Makosza M., Serafin B. Roczn. Chem., 1965, v. 39, p. 1223—1230.
- Makosza M., Serafin B. Ibid., 1965, v. 39, p. 1401—1408.
- Makosza M., Serafin B. Ibid., 1965, v. 39, p. 1595—1602.
- Makosza M., Serafin B. Ibid., 1965, v. 39, p. 1799—1803.
- Mammitzsch L. Untersuchung zum Einsatz von modularen Mikroreaktionsanlagen am Beispiel der Alkylierung von Phenylacetonitril unter Phasentransferbedingungen. Dresden: TU Dresden, 2006.
- Borovinskaya E.S., Mammitzsch L., Uvarov V.M., Schael F., Reschetilowski W.P. Chem. Eng. Technol., 2009, v. 32, № 6, p. 919—925.
- Storhas W. Bioreaktoren und periphere Einrichtungen. Vierweg & Sohn, 1994, p. 6.
- Illanes A., Altamirano C., Wilson L. In: Enzym Biocatalysis. Principles and Applications: Homogeneous Enzyme Kinetics. Ed. A. Illanes. Springer, 2008, p.107.
- Koch K., Rutjes P.J.T., van Hest J.C.M. In: Organic chemistry in microreactors: Bioorganic reactions. Ed. T. Wirth. Wiley: Weinheim, 2008, p. 183.
- Belter D. Anal. Bioanal. Chem., 2006, v. 385, p. 416—418.
- Koch K. e. a. Biotechnol. Bioeng., 2008, v. 99, № 4, p. 1028.
- Miyazaki M., Maeda H. TRENDS in Biotechnology, 2006, v. 24, № 10, p. 463—470.
- Fröhlich P., Bertau M. Chem. Ing. Tech., 2010, v. 82, № 1-2, p. 51.
- Jaeger K.-E. e.a. FEMS Microbiol. Rev., 1994, v. 15, p. 29.
- Neuberg C., Hirsch J. Biochem. Z., 1921, Bd. 115, S. 282.
- Bertau M. Prinzipien der Ganzzell-Biokatalyse mit *Saccharomyces cerevisiae*. Dresden: TU Dresden, 2005, S. 12.
- Kliche S., Rächle K., Bertau M., Reschetilowski W. Chem. Ing. Tech., 2009, v. 81, № 3, p. 343—347.
- Bohn M., Leppchen K., Katzberg M., Steingroewer J., Weber J., Bley T., Bertau M. Org. Biomol. Chem., 2007, v. 5, p. 3456—3463.
- Yadav J.S. e. a. J. Org. Chem. 2002, v. 67, p. 3900—3903.
- Wösten H.A.B., Willey J.M. Microbiology, 2000, v. 146, p. 767.
- Chin-Joe I. e. a. Biotechnol. Bioeng., 2000, v. 69, № 4, p. 370.
- Chin-Joe I. e. a. Enzyme Microbiol. Technol., 2002, v. 31, № 5, p. 665—672.
- Parak W.J., Manna L., Simmel F.C., Gerion D., Alivisatos P. Nanoparticles. From theory to application. Ed. G. Schmid. Weinheim: Wiley-Verlag, 2004, p. 4—49.
- Баранчиков А.Е., Иванов В.К., Третьяков Ю.Д. Успехи химии, 2007, т. 76, № 2, с. 147—168.
- Shchukin D., Sukhorukov G.B. Adv. Mat., 2004, v. 16, № 8, p. 671.
- Vicum L., Mazzotti M., Baldyga J. Chem. Eng. Tech., 2003, v. 26, № 3, p. 325—333.
- Baldyga J., Pdgorska W., Pohorecki R. Chem. Eng. Sci., 1995, v. 50 № 8, p. 1281—1300.
- Verwey E.J.W., Overbeck J.T.G. Theory of the Stability of Lyophobic Colloids. New York: Elsevier Science Publishers, 1948, 205 p.
- Yokota M. e. a. Chem. Eng. Sci., 2000, v. 55, № 19, p. 4379—4382.
- Petrova A., Hintz W., Thomas J. Chem. Ing. Tech., 2008, v. 80, №3, p. 359—363.
- Schwarzer H.-C., Peukert W. Chem. Eng. Tech., 2002, v. 25, № 6, p. 657—661.
- Patent DE 102005048201 A1, 2005.
- Rüfer A., Rächle K., Krahl F., Reschetilowski W. Chem. Ing. Tech., 2009, v. 81, № 12, p. 1949—1954.