

Untersuchungen zum Einfluss des Gegenenantiomers bei der enantioselektiven Kristallisation aus Lösungen

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktoringenieurin
(Dr.-Ing.)**

von: Dipl.-Ing. (FH) Anett Perlberg

geb. am: 26.01.1977

in: Burg b. Magdeburg

genehmigt durch die Fakultät für Verfahrens- und Systemtechnik
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Gutachter: Prof. Dr.-Ing. habil. Andreas Seidel-Morgenstern
Prof. Dr. rer. nat. habil. Axel König

eingereicht am: 08. März 2006

Promotionskolloquium am: 09. November 2006

Danksagung

Die vorliegende Dissertation entstand während meiner Tätigkeit in der Arbeitsgruppe *Physikalisch-chemische Grundlagen der Prozesstechnik* am Max-Planck-Institut für Dynamik komplexer technischer Systeme in Magdeburg in den Jahren 2001 bis 2005.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr.-Ing. habil. Andreas Seidel-Morgenstern für die Anregung zu dieser Arbeit, die Übernahme der Betreuung seitens der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg sowie für die vielen anregenden Diskussionen und die stete Unterstützung und Betreuung.

Außerdem danke ich Herrn Prof. Dr. rer. nat. habil. Axel König von der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg für die Bereitschaft als Gutachter zu wirken.

An dieser Stelle möchte ich auch Frau PD Dr. rer. nat. Heike Lorenz für die vielfältige Unterstützung in wissenschaftlichen und nichtwissenschaftlichen Fragen, für die wertvollen Anregungen sowie die engagierte Betreuung danken, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Für ihre Hilfsbereitschaft in wissenschaftlichen und experimentellen Fragen sowie für die freundliche Arbeitsatmosphäre danke ich außerdem allen ehemaligen und augenblicklichen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Max-Planck-Instituts Magdeburg, insbesondere:

Luise Borchert, Dr. Arnaud Grandeury, Jacqueline Kaufmann, Dr. Alan Mahoney, Daniel Polenske, Jan Protzmann, Dr. Heiner Sann, Dragomir Sapoundjiev, Axel Seebach sowie allen weiteren Mitarbeitern der Arbeitsgruppe Phys.-chem. Grundlagen der Prozesstechnik

Den Mitarbeitern der mechanischen und elektrischen Werkstatt am MPI Magdeburg möchte ich für ihre stete Hilfsbereitschaft in technischen Fragestellungen ebenfalls herzlich danken.

Prof. Allan S. Myerson und den ehemaligen Kolleginnen und Kollegen des Department of Chemical and Environmental Engineering am Illinois Institute of Technology in Chicago (U.S.A.) danke ich für die freundliche Aufnahme und die Möglichkeit der Mitarbeit in ihrer Arbeitsgruppe sowie den wissenschaftlich und privat anregenden Aufenthalt.

Außerdem gilt mein Dank Herrn Dr. André Krtschil vom Mikrostrukturzentrum der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg für die Ermöglichung der AFM-Aufnahmen von Mandelsäure.

INHALTSVERZEICHNIS

| | |
|---|-----------|
| INHALTSVERZEICHNIS | I |
| SYMBOLS UND INDICES | III |
| 1 EINLEITUNG UND MOTIVATION | 1 |
| 2 STAND DES WISSENS UND ZIELSTELLUNG | 3 |
| 2.1 CHIRALITÄT UND IHRE BEDEUTUNG FÜR DIE CHEMISCHE UND PHARMAZEUTISCHE INDUSTRIE | 3 |
| 2.2 KRISTALLINE STOFFE | 5 |
| 2.3 PHASENDIAGRAMME UND LÖSLICHKEITSDATEN CHIRALER SYSTEME | 7 |
| 2.4 KRISTALLISATIONSVERFAHREN | 11 |
| 2.4.1 Direkte Kristallisation aus nichtracemischen Lösungen | 13 |
| 2.4.2 Bevorzugte Kristallisation („preferential crystallization“) | 14 |
| 2.4.3 Diastereomerenkristallisation | 16 |
| 2.5 TRIEBKRAFT DER KRISTALLISATION UND METASTABILER ÜBERSÄTTIGUNGSBEREICH | 17 |
| 2.5.1 Triebkraft der Kristallisation | 17 |
| 2.5.2 Der metastabile Übersättigungsbereich | 19 |
| 2.6 KRISTALLISATIONSKINETIK | 23 |
| 2.6.1 Keimbildung | 23 |
| 2.6.2 Kristallwachstum | 28 |
| 2.6.3 Die Bedeutung der Impfkristalle für den Kristallisationsprozess | 35 |
| 2.7 DAS KRISTALLWACHSTUM IN GEGENWART VON FREMDSTOFFEN | 36 |
| 2.7.1 Allgemeine Betrachtungen | 36 |
| 2.7.2 Untersuchungen zum Fremdstoffeinfluss bei der Kristallisation chiraler Stoffe | 40 |
| 2.8 MODELLIERUNG DER KRISTALLISATION ALS GESAMTPROZESS UND AUF MOLEKULARER EBENE | 43 |
| 2.8.1 Populationsbilanz und Momentenmethode | 43 |
| 2.8.2 Molecular Modeling Methoden in der Kristallisation | 48 |
| 2.9 EXPERIMENTELLE BESTIMMUNG DER KRISTALLWACHSTUMSKINETIK | 50 |
| 2.9.1 Experimentelle Methoden | 51 |
| 2.9.2 Überblick über spezielle Messtechniken zur Verfolgung des Kristallwachstums | 54 |
| 2.10 SCHLUSSFOLGERUNG UND ZIELSTELLUNG | 55 |
| 3 EXPERIMENTELLER AUFBAU/VERSUCHSPLANUNG | 59 |
| 3.1 CHEMIKALIEN | 59 |
| 3.1.1 Mandelsäure | 59 |
| 3.1.2 Threonin | 63 |
| 3.2 KRISTALLISATIONSANLAGEN | 65 |
| 3.2.1 Bestimmung der Breite des metastabilen Bereichs | 65 |
| 3.2.2 Bewertung der Messtechnik und wachstumskinetische Versuche | 66 |
| 3.3 MESSTECHNIK UND ANALYTISCHE GRUNDLAGEN | 67 |
| 3.3.1 Dichtemessung | 67 |
| 3.3.2 Viskosimetrie | 67 |
| 3.3.3 Messung der Ultraschallgeschwindigkeit | 68 |
| 3.3.4 Refraktometrie | 70 |
| 3.3.5 Polarimetrie | 70 |
| 3.3.6 Faseroptische Sonden | 71 |
| 3.3.7 Mikroskopie | 73 |
| 3.3.8 Laserdiffraktometrie | 74 |
| 3.3.9 HPLC | 75 |
| 3.4 VERSUCHSPLANUNG, -DURCHFÜHRUNG UND -AUSWERTUNG | 77 |
| 3.4.1 Bestimmung der Breite des metastabilen Bereichs | 77 |
| 3.4.2 Wichtige Parameter bei der enantioselektiven Lösungskristallisation | 80 |
| 3.4.3 Löslichkeitsbestimmung für Enantiomergemische | 82 |
| 3.4.4 Kühlungskristallisationsversuche | 83 |
| 3.4.5 Isotherme Wachstumsversuche zur Kinetikbestimmung (Reaktoren R1-R4) | 90 |

| | | |
|----------|--|------------|
| 4 | GRUNDLEGENDE STOFFDATEN ZUR PLANUNG UND DURCHFÜHRUNG ENANTIOSELEKTIVER KRISTALLISATIONSVERSUCHE | 97 |
| 4.1 | FLUIDMECHANISCHE EIGENSCHAFTEN DER EINGESETZTEN LÖSUNGEN | 97 |
| 4.1.1 | <i>Lösungsdichte</i> | 97 |
| 4.1.2 | <i>Viskosität und Reynoldszahl</i> | 100 |
| 4.1.3 | <i>Schallgeschwindigkeit</i> | 102 |
| 4.2 | OPTISCHE LÖSUNGSEIGENSCHAFTEN..... | 107 |
| 4.2.1 | <i>Refraktometrie</i> | 107 |
| 4.2.2 | <i>Polarimetrie</i> | 109 |
| 4.3 | BREITE DES METASTABILEN BEREICHS | 111 |
| 4.3.1 | <i>Mandelsäure (Sekundärkeimbildung)</i> | 111 |
| 4.3.2 | <i>Mandelsäure (Primärkeimbildung)</i> | 115 |
| 4.3.3 | <i>Threonin (Primär- und Sekundärkeimbildung)</i> | 118 |
| 4.4 | BEWERTUNG AUSGEWÄHLTER METHODEN ZUR BEOBACHTUNG ISOTHERMER KRISTALLWACHSTUMSVERSUCHE..... | 119 |
| 4.4.1 | <i>Bestimmung der Lösungskonzentration</i> | 120 |
| 4.4.2 | <i>Analyse der Partikelpopulation mittels FBRM-Sonde</i> | 124 |
| 4.5 | VERFOLGUNG DER ENANTIOSELEKTIVEN KÜHLUNGSKRISTALLISATION IN WÄSSRIGEN MANDELSÄURELÖSUNGEN..... | 127 |
| 4.5.1 | <i>Kühlungskristallisation 1</i> | 127 |
| 4.5.2 | <i>Kühlungskristallisation 2</i> | 130 |
| 5 | ERGEBNISSE UND DISKUSSION WACHSTUMSKINETISCHER UNTERSUCHUNGEN..... | 137 |
| 5.1 | ERGÄNZUNG DES LÖSLICHKEITSDATENSATZES | 137 |
| 5.1.1 | <i>Mandelsäure/Wasser</i> | 137 |
| 5.1.2 | <i>Threonin/Wasser</i> | 140 |
| 5.2 | REPRODUZIERBARKEIT U. AUSWERTUNG DER ÜBERSÄTTIGUNGSABBAUKURVEN | 140 |
| 5.2.1 | <i>Reproduzierbarkeit am Beispiel der Mandelsäure/Wasser-Versuche</i> | 140 |
| 5.2.2 | <i>Auswertung der Übersättigungsabbaukurven</i> | 141 |
| 5.2.3 | <i>Kurvenanpassung und ODE-Solver</i> | 144 |
| 5.3 | ERGEBNISSE ZUR WACHSTUMSKINETIK MANDELSÄURE/WASSER..... | 145 |
| 5.3.1 | <i>Auswertung mit des Übersättigungsabbaus mit zwei Anpassungsparametern: k_{eff} und g</i> | 145 |
| 5.3.2 | <i>Auswertung mit einem freien Anpassungsparameter: k_{eff}</i> | 149 |
| 5.3.3 | <i>Kristallisatreinheit</i> | 161 |
| 5.3.4 | <i>Mikroskopische Einzelkristallbetrachtungen</i> | 166 |
| 5.3.5 | <i>Simulation der Kristallformentwicklung - Parameterstudie</i> | 175 |
| 5.3.6 | <i>Molecular Modeling – Das Gegenenantiomere im Kristallgitter des Zielenantiomers</i> | 180 |
| 5.3.7 | <i>Zusammenfassung der Ergebnisse zu den Mandelsäure/Wasser-Versuchen</i> | 185 |
| 5.4 | VERGLEICHVERSUCHE IM SYSTEM THREONIN/WASSER..... | 186 |
| 5.4.1 | <i>Qualitativer Vergleich der ermittelten Übersättigungsabbaukurven</i> | 187 |
| 5.4.2 | <i>Auswertung mit zwei Anpassungsparametern: k_{eff} und g</i> | 189 |
| 5.4.3 | <i>Auswertung mit einem freien Anpassungsparameter: k_{eff}</i> | 191 |
| 5.4.4 | <i>Kristallreinheit und Kristallhabitus</i> | 192 |
| 5.4.5 | <i>Zusammenfassung der Ergebnisse zu den Threonin/Wasser-Versuchen</i> | 193 |
| 5.5 | ABSCHLIEBENDE BETRACHTUNG ZUM EINFLUSS DES GEGENENANTIOMERS AUF DAS KRISTALLWACHSTUM IN DEN UNTERSUCHTEN MODELLSYSTEMEN | 194 |
| 6 | ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK | 197 |
| 7 | LITERATURVERZEICHNIS | 203 |
| | ANHANG A: EXPERIMENTELLE DATEN UND ABGELEITETE ERGEBNISSE..... | 215 |
| | ANHANG B: BERECHNUNG DER OPTIMALEN PARAMETER ZUR ENANTIOSELEKTIVEN KÜHLUNGSKRISTALLISATION FÜR VERBINDUNGSBILDENDE CHIRALE SYSTEME..... | 237 |
| | ANHANG C: MATLAB PROGRAMMCODES..... | 241 |
| | LEBENS LAUF | 247 |

SYMBOLS AND INDICES

Symbole

| | | |
|--------------------------|--|---|
| A^* | präexponentieller Faktor (Gleichung 2-19; Gleichung 2-22) präexponentieller Faktor (Gleichung 5-10) | [1/m ³ s] [kg/m ² s] |
| A | Oberfläche | [m ²] |
| a | Aktivität | [-] |
| B | Keimbildungsrate | [#/m ³ s] |
| b | Keimbildungsordnung | [-] |
| c | Konzentration | [Ma.-%] |
| c_r | Löslichkeit von Clustern mit dem Radius r | [mol/m ³] |
| C | Anzahl chemischer Komponenten | [-] |
| C_P | absolute Wärmekapazität (isobar) | [J/K] |
| c_p | Wärmekapazität (isobar) | [J/(mol·K)] |
| D_{AB} | binärer Diffusionskoeffizient | [m/s] |
| D | Diffusionskoeffizient (allg.) | [m/s] |
| d | Durchmesser, Partikelgröße | [m] |
| d_{32} | Sauterdurchmesser | [m] |
| ee | enantiomerer Exzess | [-] |
| E_A | Aktivierungsenergie | [J/mol, J/kg] |
| E | Effektivitätsfaktor | [-] |
| E | Energiebetrag zusätzlich zur effektiven Aktivierungsenergie | [J/mol, J/kg] |
| f | Keimbildungsfaktor d. heterogenen Keimbildung | [-] |
| F | Anzahl der Freiheitsgrade | [-] |
| G | freie Enthalpie | [J] bzw. [J/mol] |
| G | Wachstumsgeschwindigkeit bezügl. charakt. Kristalldimension | [m/s] |
| g | Kristallwachstumsordnung | [-] |
| $\Delta_c H$ | Kristallisationsenthalpie | [J/kg] |
| $\Delta_{fus} H$ | Schmelzenthalpie | [J/mol] |
| $\Delta_{sol, \infty} H$ | Lösungsenthalpie bei unendlicher Verdünnung | [J/mol] |
| HC | Hagenbach-Couette Korrektur (Viskosimetrie) | [s] |
| J | massebezogene Diffusionsgeschwindigkeit | [kg/(m ² s)] |
| k | Boltzmann-Konstante = $1,381 \cdot 10^{-23}$ | [J/K] |
| K | Konstante(n) | variabel |
| Vk | Verteilungskoeffizient | [-] |
| k | Geschwindigkeitskonstante (allg.) | variabel |
| L | Löslichkeit | [Ma.-%] |
| L | charakteristische Kristalldimension | [m] |
| l | Länge | [m] |
| M | Molare Masse | [kg/mol] |
| MZW | Metastable Zone Width – Breite des metastabilen Bereichs | |
| m_T | Suspensionsdichte | [kg/m ³] |
| m | Masse | [kg] |
| n | Stoffmenge | [mol] |
| n | Brechungsindex (relativ bezogen auf Luft) | [-] |
| \tilde{n} | Anzahldichte der Kristalle | [#/m ⁴] |
| N | Rührerdrehzahl | [upm] |
| N | Anzahl der Kristalle (gesamt) | [#] |
| N_V | Anzahl der Kristalle pro Volumenelement | [#/m ³] |
| N_A | Avogadrokonstante = $6,02252 \cdot 10^{26}$ | [1/mol] |
| p | Druck | [Pa] |
| P | Anzahl der Phasen | [-] |
| Q | Wärme | [J] |
| $q_{0,log}$ | transformierte Verteilungsdichte bezügl. Anzahl für die logarithmische Darstellung (siehe Kapitel 3.3.7) | [-] |

| | | |
|--------------|---|-------------------------------------|
| $q_{3,\log}$ | transformierte Verteilungsdichte bezüglich Volumen/Masse für die logarithmische Darstellung (siehe Kapitel 3.3.7) | [-] |
| r | Radius | [m] |
| R | allgemeine Gaskonstante = 8,314 | [J/(mol·K)] |
| R^2 | Bestimmtheitsmaß | [-] |
| R_G | Wachstumsgeschwindigkeit bezügl. Masse und Kristalloberfläche | [kg/(m ² s)] |
| $R_{therm.}$ | Wärmewiderstand (allg.) | [K/W] |
| R, S | R-Enantiomer, S-Enantiomer | |
| R1-R4, MM | Reaktortypen in Kapitel 3.2 | |
| RSC | relative Lösemittelzusammensetzung (<u>r</u> elative <u>s</u> olvent <u>c</u> omposition) | [-] |
| S | Entropie | [J/K] bzw. [J/(mol·K)] |
| S | Übersättigung | [-] |
| s | Standardabweichung für eine Stichprobe bestehend aus mehreren Werten aus einer Grundgesamtheit | |
| s | Dicke einer ebenen einschichtigen Wand (Wärmeleitung) | [m] |
| T | Temperatur | [K] |
| t | Zeit | [h] |
| u | Strömungsgeschwindigkeit | [m/s] |
| V | Volumen, Volumenelement | [m ³] |
| \tilde{V} | molares Volumen | [m ³ /mol] |
| v | Geschwindigkeit (allgemein) | [m/s] |
| v | Schallgeschwindigkeit | [m/s] |
| v | relative Stufenwachstumsgeschwindigkeit | [m/s] |
| v_{hkl} | individuelle Flächenwachstumsgeschwindigkeit (Verschiebung in Richtung der Flächennormalen) | [m/s] |
| w | Massenanteil | [-] |
| x | Stoffmengenanteil | [-] |
| x | allg. unabhängiger Wert (bezügl. Wertepaar x,y mit y=f(x)) | |
| y | allg. abhängiger Wert (bezügl. Wertepaar x,y mit y=f(x)) | |
| Y | Beladung der Lösung mit der kristallisierenden Hauptkomponente | [g _H /g _{Lm} *] |
| Z | Anzahl Formeleinheiten pro Elementarzelle | [-] |
| ZF | Zielfunktion | |

Griechische Symbole

| | | |
|----------------------------------|--|-------------------------|
| α | optischer Drehwinkel | [°] |
| α | Volumenformfaktor ($V=\alpha \cdot L^3$) | [-] |
| $\alpha_{innen}, \alpha_{außen}$ | Wärmeübergangskoeffizient | [W/(m ² ·K)] |
| β | Kompressibilität | [1/Pa] |
| β | Oberflächenformfaktor ($A=\beta \cdot L^2$) | [-] |
| χ | Trennfaktor | [-] |
| δ | Effektivitätsfaktor der Verunreinigung | [-] |
| ε | Dicke der Diffusionsgrenzschicht an der Kristalloberfläche | [m] |
| ϕ | Kontaktwinkel | [rad] bzw. [°] |
| γ | Grenzflächenspannung zwischen Kristall und Fluid | [J/m ²] |
| η | dynamische Viskosität | [Pa·s] |
| φ | Volumenanteil der Kristalle in Suspension | [-] |
| φ_{het} | Heterogenitätsfaktor | [-] |
| ϑ | Temperatur | [°C] |
| λ | Wellenlänge | [nm] |
| λ | Wärmeleitfähigkeit | [W/(m·K)] |
| μ | chem. Potential | [J/mol] |
| μ_0 | Anzahlanteil an der Gesamtpartikelanzahl des Partikelkollektivs | [-] |
| μ_3 | Massen- o. Volumenanteil an der Gesamtmasse des Partikelkollektivs | [-] |
| ν | kinematische Viskosität | [m ² /s] |

| | | |
|------------------|---|-----------------------|
| θ | Bedeckungsgrad der Oberfläche durch adsorbierte Fremdstoffe | [-] |
| ρ | Dichte | [kg/m ³] |
| $\tilde{\rho}_c$ | molare Dichte der Kristalle | [mol/m ³] |
| σ | relative Übersättigung | [-] |
| τ | Verweilzeit | [s] |

Indices

| | |
|-------------------|--|
| 0 | Standardzustand/-bedingung, auch Startwert |
| →0 | Extrapolation auf den Abszissenwert null |
| 50 | Median, 50%-Quantil |
| <i>A</i> | Oberfläche |
| <i>ad</i> | adiabatisch |
| <i>binär, X-Y</i> | Anteil von x in binärem Gemisch X+Y |
| <i>brutto</i> | brutto, mit Impfkristallen |
| <i>bulk</i> | Bulkphase, Lösungsphase |
| <i>c</i> | Kristallisation |
| <i>D-Thr</i> | D-Threonin |
| <i>diff</i> | Diffusion |
| <i>E</i> | Exzessgröße |
| <i>eff</i> | effektiv |
| <i>Ek</i> | Einzelkristall |
| <i>eut</i> | eutektische Zusammensetzung beider Enantiomere |
| <i>exp</i> | experimentell bestimmter Wert |
| <i>F</i> | Fremdstoff, Verunreinigung, unerwünschte Komponente, Gegenenantiomere |
| <i>fit</i> | mittels Modellgleichung angepasster Wert |
| <i>final</i> | Endwert bei Versuchsende |
| <i>G</i> | Kristallwachstum |
| <i>GG</i> | im Gleichgewicht, bei Sättigung |
| <i>H</i> | Hauptkomponente, gezielt zu kristallisierende(s) Komponente (Enantiomer) in Lösung |
| <i>het</i> | heterogene Keimbildung |
| <i>hkl</i> | Millersche Indizes zur Beschreibung einzelner Netzebenen im Kristallgitter bzw. von Kristallflächen |
| <i>hom</i> | homogene Keimbildung |
| <i>I</i> | Phasengrenzfläche („interface“) |
| <i>i, j, k</i> | Laufzahlen |
| <i>ideal</i> | ideales Verhalten |
| <i>impf</i> | Impfkristalle |
| <i>innen</i> | innen |
| <i>int</i> | Integration, Einbau |
| <i>K</i> | Keim |
| <i>KB</i> | Keimbildung |
| <i>Kr</i> | Kristallisator |
| <i>krit</i> | kritischer Wert |
| <i>Kt</i> | Kristallisat |
| <i>L-Thr</i> | L-Threonin |
| <i>l</i> | liquid/flüssige Phase |
| <i>Lm</i> | Lösemittel allg. |
| <i>Lm*</i> | Lösemittelgemisch, Summe alle nichtkristallisierenden Komponenten im Versuch (F+Lm, d. h. Gegenenantiomere+Wasser) |
| <i>Lösung</i> | Lösung |
| <i>max</i> | maximal, Maximum |
| <i>melt</i> | Schmelze |
| <i>min</i> | minimal, Minimum |
| <i>mittel</i> | Mittelwert |
| <i>mol</i> | molekular |
| <i>MS</i> | Mandelsäure ohne nähere Spezifikation des Enantiomerenverhältnisses, Gesamtmenge |

| | |
|---------------|--|
| | Mandelsäure |
| <i>netto</i> | netto, ohne Impfkristalle |
| <i>rac</i> | racemische Zusammensetzung beider Enantiomere (1:1) |
| <i>real</i> | reales Verhalten |
| <i>R-MS</i> | R-Mandelsäure |
| <i>s</i> | solid/feste Phase |
| <i>sek</i> | sekundäre Keimbildung |
| <i>S-MS</i> | S-Mandelsäure |
| <i>solute</i> | gelöster Stoff |
| <i>surf</i> | Keimbildung auf arteigenen Oberflächen |
| <i>t</i> | zum Zeitpunkt t |
| <i>Thr</i> | Threonin ohne nähere Spezifikation des Enantiomerenverhältnisses, Gesamtmenge Threonin |
| <i>total</i> | gesamt, total, summiert über gesamte Population |
| <i>U</i> | Umgebung |
| <i>V</i> | Volumen |
| <i>visk</i> | viskos, Viskosität |
| <i>Wasser</i> | Wasser |

Sonderzahlenformate

Bsp.: **2E-3** entspricht **2·10⁻³**

1 EINLEITUNG UND MOTIVATION

Sowohl in der chemischen als auch in der pharmazeutischen Industrie stellt die Kristallisation ein bewährtes Verfahren zur Produktaufreinigung und Produktgestaltung dar. Produkteigenschaften wie die Reinheit des Kristallisats, die Kristallgrößenverteilung und der Kristallhabitus werden dabei wesentlich durch den Kristallwachstumsvorgang geprägt.

Sehr häufig enthält die Mischung, aus der die Kristallisation der Zielkomponente erfolgt, neben dem evtl. genutzten Lösemittel noch weitere Fremdstoffe. Unter dem Begriff „Fremdstoff“ werden in diesem Zusammenhang sowohl Verunreinigungen aus vorausgegangenen Prozessen als auch absichtlich zugefügte Beimengungen (Additive) zusammengefasst.

Das Kristallwachstum in Gegenwart von Fremdstoffen ist schon seit mehreren Jahrzehnten ein wichtiges Thema in der Kristallisationsforschung. Zahlreiche Untersuchungen beschäftigen sich mit anorganischen Kristallisationsprodukten. Bezüglich organischer Kristallisate sind in der Literatur weitaus weniger Daten zu finden. Die detailliertesten Studien findet man zu großtechnischen Produkten wie Saccharose und Adipinsäure [Nyv95, Mul01].

Die Wirkung von Fremdstoffen auf das Kristallwachstum kann vielfältig sein. Es ist bekannt, daß sie die Wachstumsgeschwindigkeiten einzelner Kristallflächen selektiv und individuell ändern können und damit auch die Wachstumsgeschwindigkeit des gesamten Kristalls sowie dessen Kristallhabitus beeinflussen. Sie können außerdem durch Einschluss oder Einbau in das Kristallgitter integriert werden. Diese Wirkungen können eine Veränderung wichtiger Produkteigenschaften wie z. B. der Reinheit des Kristallisats, der Kristallgrößenverteilung, der Schüttdichte oder der Formulierbarkeit zur Folge haben. Die Wirkung eines spezifischen Fremdstoffs auf den Kristallwachstumsprozess der Zielkomponente kann in ihrer Ausprägung eine große Schwankungsbreite besitzen und die exakte theoretische Vorhersage dieser Effekte ist immer noch schwierig. Experimentelle Studien sind daher unerlässlich.

In der Medizin ist seit längerer Zeit bekannt, daß zwei enantiomere Formen einer chiralen Verbindung völlig unterschiedliche pharmakologische Wirkungen bei der Verabreichung an lebende Organismen hervorrufen können. Häufig besitzt das Enantiomer mit dem gewünschten physiologischen Effekt ein „Spiegelbild“ mit keiner oder möglicherweise sogar einer schädlichen Auswirkung. Für pharmazeutische Produkte werden daher immer häufiger Enantiomere mit hoher Reinheit [Tha96] benötigt, um den gewünschten medizinischen Effekt zu erzielen und unerwünschte Nebenwirkungen zu minimieren. Deshalb wurde das Forschungsinteresse in der Vergangenheit verstärkt auf die Produktion reiner Enantiomere gelenkt. Diese kann z. B. über die Synthese nur einer der zwei enantiomeren Formen (z. B. biotechnologisch mittels Fermentation oder enzymatischer Katalyse) oder aber durch die Trennung bzw. Aufreinigung von racemischen oder nichtracemischen Gemischen (aus der

chemischen Synthese als Haupt- oder Nebenprodukte bzw. aus Stoffgemischen tierischen oder pflanzlichen Ursprungs) realisiert werden [Col92, Col97].

Bei der Enantiomerentrennung mittels enantioselektiver Kristallisation agiert das nicht kristallisierende Gegenenantomer als eine unerwünschte Verunreinigung, die in einer dem Zielenantiomer vergleichbaren Menge vorliegen kann. Die starke Ähnlichkeit beider Enantiomere auf molekularer Ebene und mögliche heterochirale Wechselwirkungen zwischen beiden Isomeren (speziell bei verbindungs bildenden chiralen Systemen) machen diesen Prozess zu einem Sonderfall der Kristallisation in Gegenwart von Fremdstoffen.

Trotz der stetig zunehmenden Anzahl an Veröffentlichungen bezüglich des Einflusses strukturverwandter Fremdstoffe in der Kristallisation (z. B. zu „tailor-made additives“) wurde der Spezialfall der enantioselektiven Kristallisation bisher jedoch nur wenig untersucht. Besonders zur Kristallwachstumskinetik sowie zu Kristallisationsraten und möglichen Kristallhabitusänderungen in Gegenwart des Gegenenantomers fehlen quantitative Daten und allgemeine übertragbare Modellvorstellungen. Diese Daten würden jedoch in Verbindung mit der Kenntnis thermodynamischer Daten eine optimale Auslegung und Steuerung enantioselektiver Kristallisationsprozesse unter den Gesichtspunkten Produktivität und Produktqualität erlauben.

Durch diese Wissenslücke motiviert, war es daher Zielstellung dieser Arbeit, anhand geeigneter chiraler Modellsysteme und mit Hilfe gezielter enantioselektiver Kristallisationsversuche einen Beitrag zu dieser Thematik zu leisten.

Im folgenden Kapitel 2 wird das den hier vorgestellten Untersuchungen zugrunde liegende Basiswissen in einer Literaturübersicht zusammengefasst. Grundlagen zur Chiralität, zur Kristallisation allgemein und zu speziellen Kristallisationsverfahren zur Gewinnung reiner Enantiomere werden erläutert. Thermodynamische und kinetische Modellvorstellungen zur Kristallisation werden dargelegt. Dem Kristallwachstum in Gegenwart von Fremdstoffen sowie einer Literaturübersicht bezüglich Arbeiten zur enantioselektiven Kristallisation in chiralen Systemen unter dem Aspekt des Gegenenantomereinflusses wird ein gesonderter Abschnitt gewidmet. Anschließend wird auf die Modellierung der Kristallisation als Gesamtprozess mit Hilfe der Populationsbilanz sowie der Momentenmethode eingegangen, Molecular Modelling Methoden werden vorgestellt. Eine Übersicht über experimentelle Methoden zur Bestimmung der Kristallwachstumskinetik schließt das Kapitel ab. Basierend auf dem Stand des Wissens wird im Anschluss nochmals kurz die Zielstellung der hier vorliegenden Arbeit umrissen und erläutert.

Die Ergebnisse der durchgeführten Untersuchungen werden nach einer kurzen Erläuterung zum experimentellen Versuchsaufbau und zur Versuchsplanung (Kapitel 3) im Hauptteil der Arbeit (Kapitel 4 und 5) vorgestellt und diskutiert.

Als chirale Modellsysteme wurden Mandelsäure und Threonin genutzt, wobei der Hauptschwerpunkt der Arbeiten auf der Mandelsäure als verbindungs bildendem chiralen Modellsystem lag.

2 STAND DES WISSENS UND ZIELSTELLUNG

Viele chemische Verbindungen sind chiral, d. h. sie treten in zwei sich zueinander spiegelbildlich verhaltenden Molekülstrukturen auf¹, die als Enantiomere bezeichnet werden. Mischungen beider Formen im Verhältnis 1:1 werden racemische Gemische genannt.

Beide Formen der jeweiligen Substanz unterscheiden sich kaum voneinander. Enantiomere besitzen beispielsweise den gleichen Schmelz- und Siedepunkt sowie die gleiche Dichte. In nicht-chiralen Lösemitteln haben sie auch gleiche Löslichkeiten. Ihre Ungleichheit tritt nur in zwei Eigenschaften zu Tage:

- beide Enantiomere drehen die Ebene polarisierten Lichtes in entgegengesetzte Richtungen, dieses Verhalten wird als optische Aktivität bezeichnet und
- bei Wechselwirkung mit chiralen Reaktionspartnern und Medien.

Die optische Aktivität wurde erstmals 1815 von J. B. Biot bei einigen organischen Verbindungen, wie Terpentin, Zitronenöl oder Campher entdeckt. Er war es auch, der Louis Pasteur veranlasste, die allererste Zerlegung einer chiral auftretenden Substanz – der Weinsäure - in seinem Labor am Collège de France zu wiederholen [Jac94, Bru99].

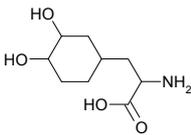
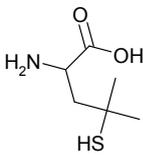
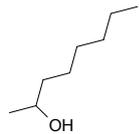
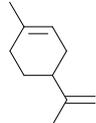
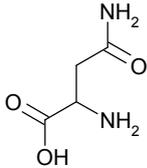
2.1 Chiralität und ihre Bedeutung für die chemische und pharmazeutische Industrie

Die unterschiedliche Wechselwirkung mit chiralen Reaktionspartnern und Medien ist in vielen Bereichen der Chemie/Biologie/Pharmazie von zentraler Bedeutung, eine entscheidende Rolle kommt ihr besonders im Stoffwechsel von Lebewesen zu. Sind chirale Verbindungen am Metabolismus beteiligt, dann sind dies in der Regel nur Moleküle einer enantiomeren Form. Diese Einheitlichkeit in der Natur ist von bedeutender Konsequenz: kann ein im Organismus benötigtes Enantiomer der jeweiligen Verbindung nicht im Stoffwechsel innerhalb des Organismus erzeugt werden, so muss es in der Regel in der „richtigen“ Molekülform zugeführt werden. Dieses Prinzip gilt genauso auch für chirale Pharmazeutika, Herbizide, Insektizide und Fungizide. In vielen Fällen ist die erwünschte Wirkung einer chiralen Substanz nur auf eines der möglichen Enantiomere zurückzuführen [Kna89, Fas93, Tha96]. Eine weitere Unterscheidungsmöglichkeit basiert auf der unterschiedlichen Geruchs- und Geschmackswahrnehmung verschiedener Enantiomere durch den Organismus. Diese Wirkung findet häufig Anwendung in der Kosmetik- und Lebensmittelindustrie [Bre03]. Tabelle 2-1 gibt Beispiele für die vorgenannten Effekte unterschiedlicher Enantiomere. In diesem Zusammenhang sei grundsätzlich erwähnt, daß die Nomenklatur chiraler

¹ Stereoisomerie bezüglich der absoluten Konfiguration am Chiralitätszentrum

Verbindungen in der vorliegenden Arbeit anhand des von Cahn, Ingold und Prelog 1956 vorgeschlagenen Systems (CIP-System: R-Form (von lat. *rectus* - richtig) und S-Form (von lat. *sinister* – links, verkehrt)) vorgenommen wurde [Wün93].

Tabelle 2-1: Beispiele für die unterschiedliche Wirkung zweier Enantiomere einer chiralen Verbindung.

| Substanz | S-Form | R-Form | Quelle |
|---|--|------------------------------|---------|
| L-Dopa  | Medikament zur Behandlung von Parkinsonscher Krankheit | verursacht Nebenwirkungen | [Tha96] |
| Penicillamin  | Medikament zur Behandlung von Kupfervergiftung | giftig | [Tha96] |
| 2-Octanol  | Geruch nach Pilzen, Weintrauben, ölig | Geruch säuerlich, nach Gurke | [Bre03] |
| Limonen  | Geruch nach Terpentin | Geruch nach Orange | [Bre03] |
| Asparagin  | bitterer Geschmack | süßer Geschmack | [Bru99] |

Die Gewinnung reiner Enantiomere im industriellen Maßstab ist notwendig [Mai01] und erfolgt auf verschiedenen Wegen. Einige chirale Verbindungen, wie z. B. Aminosäuren oder Zucker können aus Naturprodukten direkt in enantiomerenreiner Form isoliert werden. Ist dies nicht der Fall, kann man auf eine selektive chemische oder biologische Herstellung zurückgreifen (asymmetrische Synthesemethoden, biologische Fermentation). Trotz der großen Anzahl an bekannten selektiven Herstellungsmethoden finden diese bisher jedoch aufgrund hoher Kosten für die Prozessentwicklung und -führung, oft limitierter Katalysatorstabilität (bei asymmetrischer Synthese) und vorhandenem Patentschutz industriell nur in Maßen Anwendung.

Alternativ und weitaus häufiger werden reine Enantiomere durch Trennung zuvor unselektiv synthetisierter Enantiomergemische z. B. mittels Chromatographie oder spezieller Kristallisationsverfahren gewonnen. Dies ist hinsichtlich der vorangegangenen unselektiven chemischen Synthese (nur 50% der Ausgangsstoffe werden bestenfalls in das gewünschte Enantiomer umgewandelt) häufig nicht die kostengünstigste Methode. Sie zeichnet sich jedoch meist durch gute Skalierbarkeit auf größere Produktionsmaßstäbe und die Möglichkeit einer schnellen Gewinnung qualitativer Mengen an reinem Enantiomer aus. Daher nehmen diese Verfahren in der chemischen und pharmazeutischen Industrie noch immer eine Hauptrolle bei der Enantiomergewinnung ein [Age99, Sub01, Coq03]. Das unerwünschte Gegenenantomer tritt in diesen Prozessen als abzutrennende Verunreinigung auf, deren Menge und physikalisch-chemische Eigenschaften die Effizienz des Trennprozesses wesentlich bestimmen.

2.2 Kristalline Stoffe

Der feste Aggregatzustand der Materie ist entweder von amorpher oder kristalliner Natur. Amorphe Stoffe sind durch eine unsystematische Anordnung ihrer Strukturbausteine (Atome, Ionen, Moleküle) gekennzeichnet und weisen wenn, dann nur im Nahbereich geordnete Strukturen auf. Kristalline Stoffe hingegen zeigen eine regelmäßige Anordnung der Strukturbausteine, welche sich auch auf den Fernbereich erstreckt und sich bis ins Unendliche fortsetzen kann. Die kleinste wiederkehrende Einheit dieser Kristallstruktur ist die Elementarzelle, ein gedachtes Parallelepiped, das die Grundeinheit des translatorisch wiederholten Musters im Kristallgitter enthält [Atk96, Mul01]. Sie ist durch die Länge der Achsen a , b und c sowie die Größe der Winkel α , β und γ charakterisiert (siehe Abbildung 2.1).

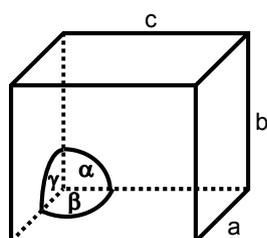


Abbildung 2.1: Elementarzelle mit kristallographischen Achsen und Winkeln, die das Kristallsystem charakterisieren.

Während amorphe Stoffe als isotrop hinsichtlich ihrer physikalischen Eigenschaften betrachtet werden, kann bei kristallinen Stoffen auch anisotropes Verhalten gefunden werden. Man unterscheidet zwischen sieben Grundtypen von Elementarzellen bzw. Kristallsystemen: monoklin, triklin, orthorhombisch, kubisch, rhomboedrisch (trigonal), tetragonal und hexagonal. Diese können nach Bravais [Atk96] nochmals in primitive (P), innen- (I), flächen-

(F) und basisflächenzentrierte (C) sowie trigonale (R) Gitter unterteilt werden (siehe Abbildung 2.2).

Die makroskopische Kristallform wird primär durch die Art des Kristallsystems bzw. der Elementarzelle bestimmt. Individuell sehr verschiedene Wachstumsgeschwindigkeiten einzelner Flächen limitieren jedoch die Ausbildung und Größe der letztendlich vorliegenden Kristallflächen und führen somit zu abweichenden transienten Kristallgeometrien.

Die individuelle Wachstumsgeschwindigkeit einzelner Kristallflächen wird einerseits durch die Kristallstruktur und vorhandene Kristallgitterdefekte auf der Oberfläche bedingt. Faktoren wie die Temperatur, die Übersättigung, das Lösemittel, Verunreinigungen (bzw. Additive), die Menge an eingebrachter Bewegungsenergie und die hydrodynamischen Bedingungen in der umgebenden fluiden Phase haben jedoch häufig ebenfalls einen signifikanten Einfluss auf die Kristallform [Mul01].

Makroskopisch unterscheidet man zwischen plättchenförmiger, nadeliger, dendritischer, prismatischer und isometrischer (gleichmäßig in alle Raumrichtung wachsender) Kristallform [Mer95].

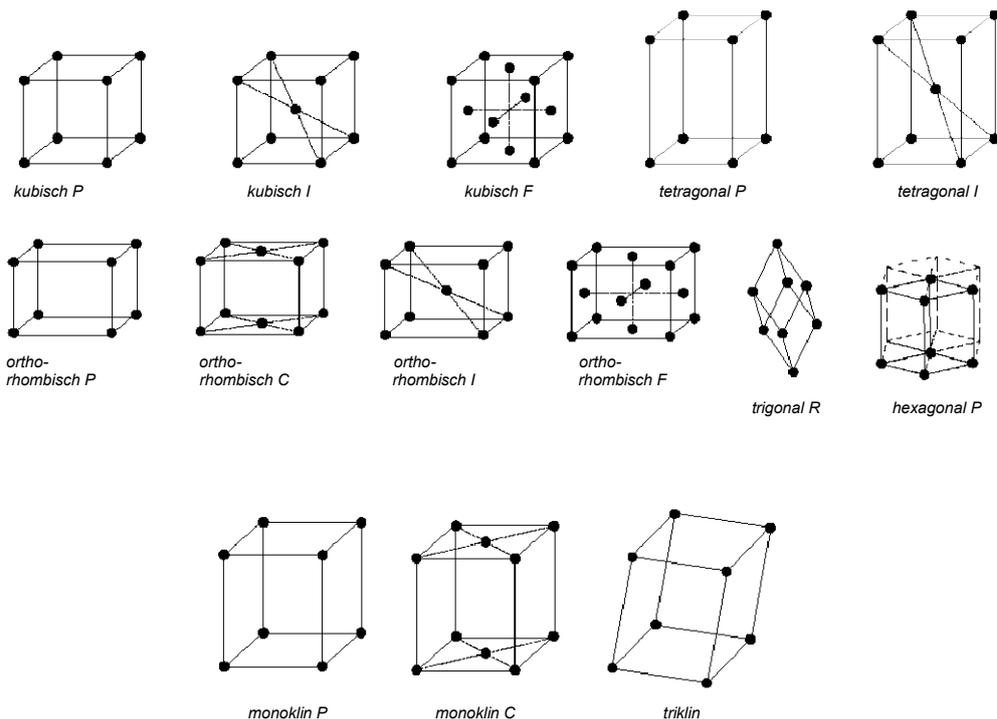


Abbildung 2.2: Die 14 Bravais-Gitter. Die Punkte sind Gitterpunkte an denen nicht unbedingt Atome, Ionen oder Moleküle sitzen müssen.

2.3 Phasendiagramme und Löslichkeitsdaten chiraler Systeme

Der Kristallisationsprozess ist der Übergang eines Stoffes vom ungeordneten (gasförmig, flüssig, fest-amorph) Zustand in den festen Aggregatzustand zur Einstellung des thermodynamischen Gleichgewichts unter Neuordnung seiner Strukturbausteine und der Bildung eines Kristallgitters. Daher sind Phasendiagramme für Ein- und Mehrkomponentensysteme, welche Gleichgewichtszustände charakterisieren, von elementarer Bedeutung für das Verständnis und die Auslegung von Kristallisationsprozessen [Dye95, Wib04]. Für jeden Punkt in einem Phasendiagramm findet die Gibbs'sche Phasenregel mit der Anzahl an Phasen P , der Anzahl chemischer Komponenten C und der Anzahl an Freiheitsgraden F Anwendung [Mul01]:

Gleichung 2-1

$$P = C + 2 - F$$

Bei der Betrachtung von heterogenen Mehrkomponentensystemen im Gleichgewicht gilt, daß Temperatur und Druck in allen Phasen übereinstimmen und das chemische Potential μ einer Einzelkomponente in allen Phasen gleich ist [Hur93a]. Innerhalb einer Phase kann sich das chemische Potential der darin vorhandenen Einzelkomponenten jedoch unterscheiden. Das chemische Potential μ_j der Komponente j ist dabei definiert als:

Gleichung 2-2

$$\mu_j = \left(\partial G / \partial n_j \right)_{T, p, n_{k \neq j}} = \mu_{j,0} + RT \ln a_j$$

Außerdem müssen folgende Gleichgewichtsbedingungen berücksichtigt werden:

Gleichung 2-3

$$G = \sum_{i=1}^P G^i = \min. \quad S = \sum_{i=1}^P S^i = \text{const.} \quad V = \sum_{i=1}^P V^i = \text{const.} \quad n_j = \sum_{i=1}^P n_j^i = \text{const.}$$

Auf die tiefere theoretische Betrachtung der Abhängigkeit der freien Enthalpie G , der Enthalpie H und der Entropie S von Druck, Temperatur und chemischer Zusammensetzung im Gleichgewicht soll an dieser Stelle verzichtet werden, da es den Rahmen der Arbeit überschreiten würde. Eine allgemeine Einleitung in diese Thematik geben beispielsweise [Wil88, Hur93a].

Die für chirale Systeme relevanten Typen von Phasendiagrammen (und dort speziell fest/flüssig-Phasendiagramme) sollen kurz vorgestellt und näher erläutert werden. Im einfachsten Fall² bilden chirale Verbindungen binäre Systeme, bestehend aus den beiden Enantiomeren bzw. ternäre Systeme unter Berücksichtigung eines Lösemittels. Alle

² unter Vernachlässigung chiraler Verbindungen mit mehr als einem asymmetrischen Zentrum in der Molekülstruktur

Phasendiagramme können hierbei entlang der Linie equimolarer Zusammensetzung beider Enantiomere in zwei spiegelsymmetrische Hälften geteilt werden³.

Je nach Beschaffenheit des racemischen Kristallisats, also der 1:1 Mischung beider Enantiomere nach (Re-)Kristallisation im festen Aggregatzustand, wird zwischen drei Grundtypen von chiralen Systemen unterschieden. Die in Abbildung 2.3 dargestellten binären Schmelzpunktdiagramme unter isobaren Bedingungen sollen den Unterschied zwischen *konglomeratbildenden*, *verbindungsbildenden* und *mischkristallbildenden* chiralen Systemen verdeutlichen. Unterhalb der Liquiduslinie (fett) existieren je nach System verschiedene Mehrphasengebiete.

Abbildung 2.4 illustriert die drei grundlegenden Typen chiraler Systeme mittels ternärer Löslichkeitsdiagramme ($p = \text{const.}$).

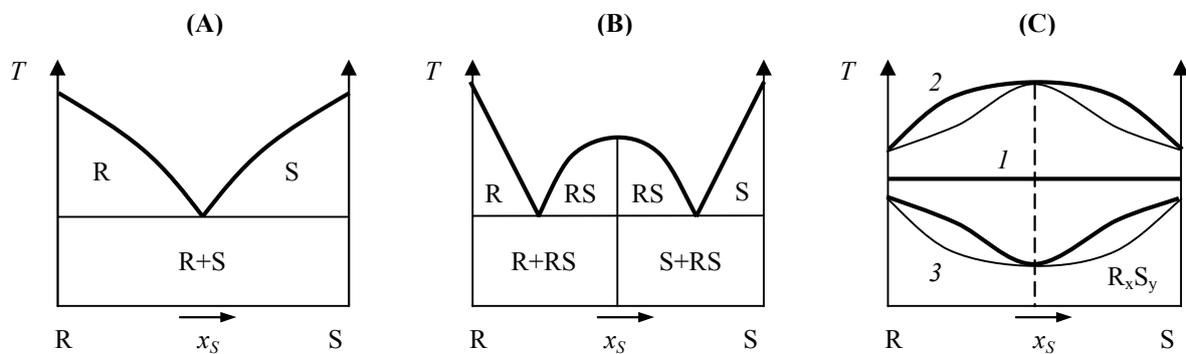


Abbildung 2.3: Verdeutlichung der drei grundlegenden Typen kristalliner Racemate mittels binärer fest/flüssig-Phasendiagramme ($p = \text{const.}$). (A)-konglomeratbildendes System, (B)-verbindungsbildendes System, (C)-mischkristallbildendes System (1-ideal, 2-mit Maximum, 3-mit Minimum, R_xS_y : Mischkristall mit variablem R/S-Verhältnis), fett: Liquiduslinie, dünn: Soliduslinie, gestrichelt: Pseudoracemat ($x=y$).

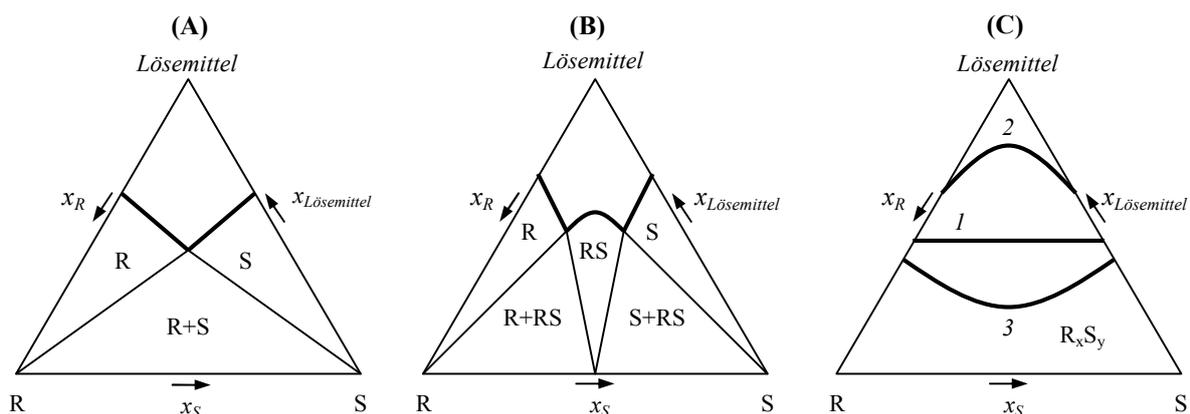


Abbildung 2.4: Verdeutlichung der drei grundlegenden Typen kristalliner Racemate mittels ternärer Löslichkeitsdiagramme ($p = \text{const.}$). (A)-konglomeratbildendes System, (B)-verbindungsbildendes System, (C)-mischkristallbildendes System (1-ideal, 2-mit Maximum, 3-mit Minimum, R_xS_y : Mischkristall mit variablem R/S-Verhältnis), fett: Löslichkeitskurve.

³ ausgenommen des Falles chiraler Lösemittel im ternären Fall [Jac94]

Auch hier befinden sich analog zu Abbildung 2.3 unterhalb der Löslichkeitsisothermen (fett) je nach System verschiedene 2- und/oder 3-Phasengebiete. In den Mehrphasengebieten unterhalb der Liquiduslinie/Löslichkeitsisotherme (fett) sind die jeweiligen stabilen kristallinen Phasen indiziert. Eckpunkte im ternären Phasendiagramm entsprechen den reinen Komponenten R-Enantiomer (R), S-Enantiomer (S) und Lösemittel. Punkte auf den Seitenkanten der Dreiecksdarstellung geben die binären Gemische S-Lösemittel, R-Lösemittel und R-S-Mischung wieder. Punkte im Inneren des jeweiligen Dreiecks stellen ternäre Mischungen dar. Für die Stoffmengenanteile gilt Gleichung 2-4.

Gleichung 2-4

$$x_R + x_S + x_{\text{Lösemittel}} = 1$$

Oberhalb der Löslichkeitsisotherme liegt in allen Diagrammen beider Abbildungen das 1-Phasengebiet, in dem die vorhandene Lösung ungesättigt hinsichtlich beider Teilkomponenten R- und S-Enantiomer im Lösemittel ist. Eine charakteristische Größe zur Beschreibung des Mischungsverhältnisses beider Enantiomeren einer chiralen Verbindung ist der Enantiomerenexzess *ee* (Gleichung 2-5). Der Mol- oder Massenanteil *x* des in einer binären Mischung beider Enantiomere im Überschuss vorliegenden Enantiomers liegt zwischen 0,5 und 1.

Gleichung 2-5

$$ee = 2 \cdot x - 1$$

Bei konglomeratbildenden Systemen (A) besteht das racemische Kristallisat aus einer equimolaren mechanischen Mischung beider kristalliner Enantiomere (R+S). Das Racemat verhält sich beim Schmelzen wie eine reine Substanz und erfüllt daher die Definition einer eutektischen Mischung. Verbindungsbildende Systeme (B) zeichnen sich durch die Bildung einer racemischen Verbindung (RS) im kristallinen Zustand aus. Eine Elementarzelle des Kristallgitters enthält hier beide Enantiomere in equimolarem Verhältnis. Außerdem ist dem Phasendiagramm zu entnehmen, daß zwei eutektische Mischungsverhältnisse der beiden Enantiomere R und S existieren. Im Fall mischkristallbildender chiraler Systeme (C) werden beide Enantiomere unabhängig vom Mischungsverhältnis gleichzeitig in das Kristallgitter integriert (R_xS_y). Equimolare Mischungen beider Enantiomere im kristallinen Zustand werden als Pseudoracemate bezeichnet. Es treten sowohl ideale Systeme (1), Systeme mit einem Schmelzpunkt-Maximum (2) als auch Systeme mit einem Schmelzpunkt-Minimum (3) auf. Bei der Einordnung bisher untersuchter chiraler Verbindungen können diese am häufigsten den verbindungsbildenden Systemen zugeordnet werden. Konglomerat- und mischkristallbildende Systeme treten weitaus seltener auf [Jac94].

Detaillierte Löslichkeitsdaten für Mischungen beider Enantiomere einer chiralen Verbindung sind nur für wenige ausgewählte Systeme in der Literatur verfügbar. Besonders zu erwähnen ist hier die Veröffentlichung von Jacques et al. [Jac94], welche für eine Vielzahl chiraler

Systeme Löslichkeitsdaten aus Primärpublikationen zusammenfasst und bereitstellt. In neueren Veröffentlichungen findet man z. B. für Mandelsäure und Threonin [Sap00, Pro00, Lor02], Propranolol-hydrochlorid [Wan02], für die Tröger'sche Base [Wor04] sowie N-Methylephedrin [Wan03] detaillierte Daten. Für einen Großteil chiraler Spezialchemikalien und chiraler pharmazeutischer Wirkstoffe, wie sie in der chemischen und pharmazeutischen Industrie zwar in großer Anzahl aber in kleinen Mengen produziert werden, besteht jedoch noch immer ein Mangel an ternären Löslichkeitsdaten. Eine kurze allgemeine Einführung zur experimentellen Ermittlung dieser Daten geben Jacques et al. [Jac94]. Sapoundjiev [Sap00] untersuchte und bewertet die isotherme Methode zur experimentellen Bestimmung von Löslichkeiten anhand verschiedener chiraler Beispielsysteme im Detail. Löslichkeitsdaten verschiedener chiraler und achiraler Systeme wurden mittels einer polythermen Methode (DSC-Methode) von Mohan et al. gemessen [Moh02].

Die experimentelle Bestimmung detaillierter Löslichkeitsdaten für Mehrkomponentensysteme ist jedoch meist sehr zeit- und arbeitsaufwändig. Daher gibt es schon seit längerem das Bestreben, Löslichkeitsdaten theoretisch vorauszuberechnen. Die entsprechenden Ansätze variieren stark in ihrer Komplexität und es sollen an dieser Stelle nur einige Beispiele erwähnt werden.

Die einfachste Methode ist die Interpolation von Werten aus bereits vorhandenen experimentellen Datenpunkten. Je nach Komplexität des betrachteten Systems (Anzahl der Komponenten im System, Anzahl bereits vorhandener Datenpunkte im relevanten Bereich, Kenntnisgrad des Phasen-/Polymorphieverhaltens) können diese empirischen Abschätzungen jedoch stark fehlerbehaftet sein.

Außerdem existieren verschiedene thermodynamische Ansätze zur Löslichkeitsvorhersage. Für wässrige Elektrolytlösungen können basierend auf den Debye-Hückel-Gleichungen aus den Aktivitätskoeffizienten, der Lösungsenthalpie, der Lösungsentropie und den spezifischen Wärmekapazitäten Löslichkeitsdaten mehr oder minder genau berechnet werden [Mul01].

Basierend auf der van't Hoff'schen Gleichung (Gleichung 2-6) wurden verschiedene Modelle zur Löslichkeitsberechnung organischer Verbindungen in einem Lösemittel entwickelt (z. B. Schröder-van-Laar-Gleichung, Prigogine-Defay-Gleichung). Mit Hilfe dieser Gleichungen sowie der Schmelztemperatur T^f und Schmelzenthalpie ΔH_i^f des gelösten Stoffes i sowie dessen Aktivitätskoeffizienten γ_i kann unter vereinfachenden Annahmen die Löslichkeit der jeweiligen Komponente (x_i - Molenbruch der Komponente i in der Lösung) als Funktion der Temperatur T in einem Lösemittel abgeschätzt werden.

Gleichung 2-6

$$\ln(x_i^f \gamma_i) = \int_{T^f}^T \frac{\Delta H_i^f}{RT^2} dT$$

Zur Abschätzung des Aktivitätskoeffizienten werden heute neben einfacheren Ansätzen von Margules und van Laar für Binärsysteme sowie dem Wilsonmodell und dem NRTL-Ansatz

basierend auf der Vorstellung lokaler Zusammensetzungen in Lösungen häufig Gruppenbeitragsmethoden herangezogen (UNIFAC, ASOG). Hierbei wird die flüssige Mischung nicht als eine Mischung von Molekülen sondern als Gemisch von Strukturgruppen betrachtet. Bei der häufiger verwendeten UNIFAC-Methode wird dabei jedes Strukturinkrement durch Gruppenwechselwirkungsparameter sowie das relative van der Waalssche Gruppenvolumen und die relative van der Waalssche Gruppenoberfläche charakterisiert. Aus diesen Größen und der Anzahl der jeweiligen Strukturgruppen können die Aktivitätskoeffizienten der einzelnen Komponenten einer gegebenen Mischung berechnet und zur Löslichkeitsvorhersage herangezogen werden. Die Löslichkeit einfacher organischer Verbindungen in Lösemitteln lässt sich mittels dieser Methode hinreichend genau berechnen [Gme92]. Für größere organische Moleküle (Makromoleküle: Proteine, Zucker etc.) und chirale Substanzen bzw. Enantiomergemische ist die Anwendung von Gruppenbeitragsmethoden zur Löslichkeitsberechnung jedoch nicht zufriedenstellend. Der unterschiedlichen intramolekularen Anordnung einzelner Strukturgruppen wird hier, im Gegensatz zur Realität, kein Einfluss auf die Löslichkeit zugemessen. Eine experimentelle Bestimmung von Löslichkeitsdaten ist hier noch immer unerlässlich.

Nach diesem kurzen Überblick zu Phasendiagrammen und der Ermittlung von Löslichkeitsdaten soll im nächsten Abschnitt allgemein auf Kristallisationsverfahren und speziell auf Kristallisationsverfahren zur Enantiomertrennung chiraler Verbindungen eingegangen werden.

2.4 Kristallisationsverfahren

Kristallisationsprozesse werden industriell mit mehreren möglichen Zielstellungen angewandt. Einerseits dienen sie der Produktaufreinigung, welche z. B. durch Kristallisation aus der Schmelze erfolgen kann. Andererseits spielt auch der Aspekt der Produktgestaltung hinsichtlich Kristallmorphologie (Polymorphie und Kristallhabitus) und Kristallgrößenverteilung eine große Rolle. Beides hat Auswirkung auf die Möglichkeiten der Weiterverarbeitung des Kristallisats (z. B. Filtrierbarkeit, Staubneigung bei der Verpackung, Eignung für spezielle Formulierungen bei pharmazeutischen Wirkstoffen) [Mul01].

Man unterscheidet in der Kristallisation generell zwischen Einkristallzuchtverfahren, der Suspensionskristallisation und der Schichtkristallisation [Wil88, Mer95, Mul01, Mye02]. Kristallisationsverfahren können außerdem nach der Art des Phasenübergangs und der Erzeugung der Triebkraft in verschiedene Kategorien eingeteilt werden (siehe Abbildung 2.5). Die Schmelzkristallisation umfasst die Kristallisation ohne Nutzung eines Hilfsstoffs (Lösemittel) aus einer Schmelze die mehrere Komponenten enthalten kann. Sie ist jedoch nur für Substanzen anwendbar, welche sich in der Schmelze bzw. beim vorhergehenden Schmelzvorgang nicht zersetzen. Für viele Spezialchemikalien und pharmazeutische Wirkstoffe trifft dies aufgrund komplexer Molekülstrukturen und hoher Temperatur-

empfindlichkeit nicht zu. Einen aktuellen Überblick zum Stand der Technik auf diesem Gebiet geben Ulrich und Glade [Ulr03].

Bei der Sublimation/Desublimation (häufig nur als Sublimation bezeichnet), dem Kristallwachstum direkt aus der Gasphase, unterscheidet man zwischen einfacher Sublimation, Vakuumsublimation und Sublimation mit Hilfe eines inerten Trägergases. Anwendung findet dieses Verfahren beispielsweise in der Einkristallzucht zur Gewinnung schlierenfreier Kristalle [Mul01] sowie zur Produktaufreinigung. Typische Produkte sind Salicylsäure, Benzoesäure, Naphtalin und diverse Pharmazeutika [Mul01, Rao01].

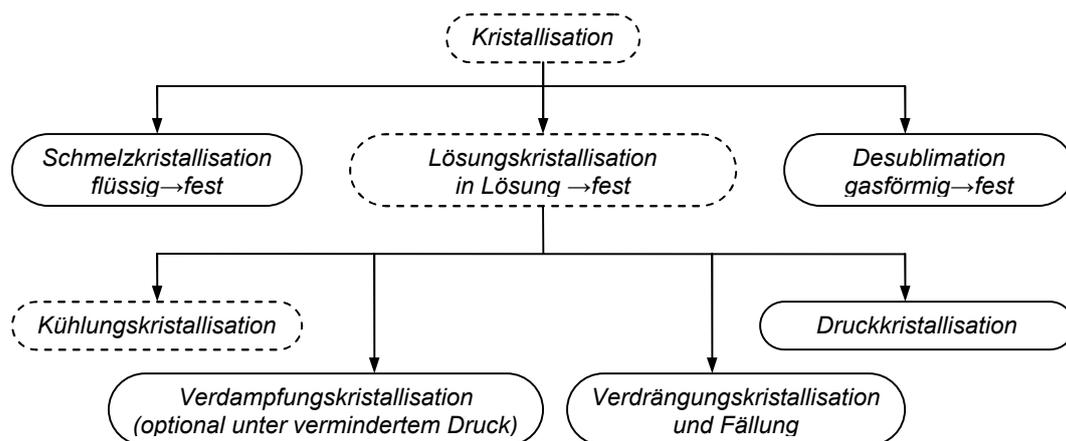


Abbildung 2.5: Kristallisationsverfahren im Überblick unter Einordnung der in dieser Arbeit genauer betrachteten Kühlungskristallisation.

Die Lösungskristallisation, d. h. die Kristallisation eines Stoffes aus einem beliebig zusammengesetzten Lösemittel, gliedert sich abhängig von der Art der Triebkrafterzeugung in weitere Unterkategorien auf. Die Löslichkeit des zu kristallisierenden Stoffes wird, je nach Löslichkeitsverhalten des zu kristallisierenden Stoffes, durch Änderung der Temperatur (z. B. Kühlungskristallisation), des Systemdrucks (Druckkristallisation), der Systemzusammensetzung (Lösemittelentzug durch Verdampfungskristallisation, Verdrängungskristallisation durch Zugabe eines Antisolvents, Fällung durch Änderung des Ionenprodukts) oder eine Kombination der vorgenannten Maßnahmen verringert [Mul01, Mer95].

Bei der Trennung chiraler Verbindungen in ihre einzelnen Enantiomere ist die Kristallisation in Kombination mit anderen Verfahren oder als Einzelprozess ein noch immer sehr häufig eingesetztes Verfahren [Coq03]. Die Enantiomerentrennung durch Kristallisation erfolgt meist aus Lösungen und wird nach heutigem Stand der Technik mittels dreier Techniken durchgeführt [Wil77, Col99]:

- der direkte Kristallisation aus nichtracemischen Lösungen,
- der bevorzugte Kristallisation („preferential crystallization“) und
- der Diastereomerenkristallisation.

2.4.1 Direkte Kristallisation aus nichtracemischen Lösungen

Die Analyse der ternären Löslichkeitsdiagramme in Abbildung 2.4 zeigt, daß in den Phasendiagrammen verbindungs- und konglomeratbildender Systeme bestimmte Gebiete existieren, in denen enantioselektiv kristallisiert werden kann. Abbildung 2.6 verdeutlicht dies schematisch für verbindungsbildende Systeme.

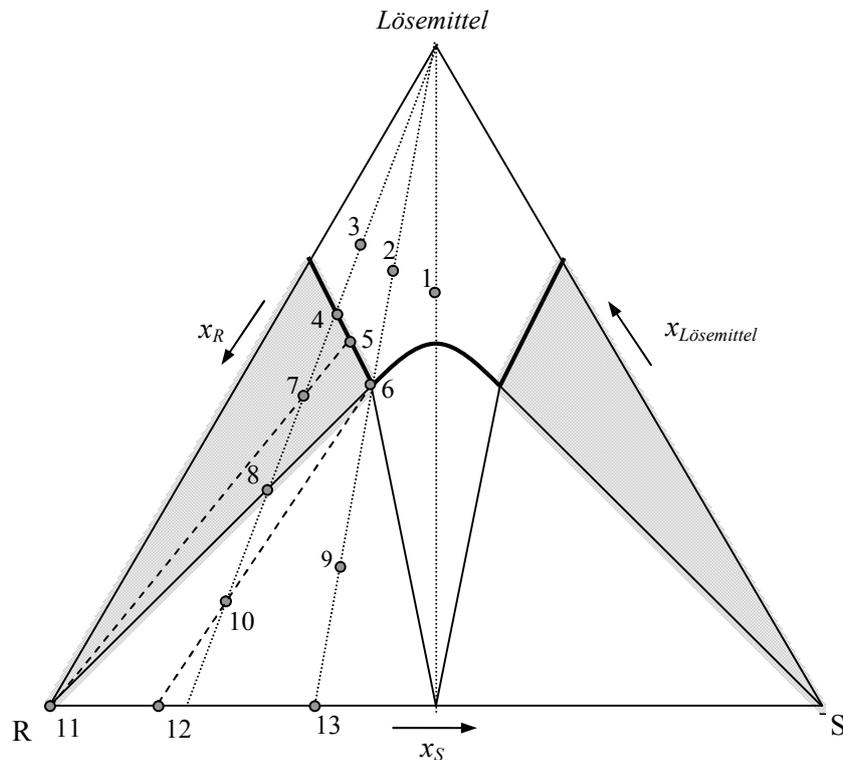


Abbildung 2.6: Direkte Kristallisation aus nichtracemischen Lösungen, mögliche Prozesswege und Kristallisate (siehe Text).

Ist eine aus der Produktion stammende Lösung nicht bereits angereichert so wird diese, ausgehend von einer racemischen Mischung in Punkt 1, durch ein zweites Verfahren wie z. B. chirale Chromatographie vorangereichert. Meist ist dies mit einer Lösungsverdünnung verbunden (1 → 2 bzw. 3). Eine Kristallisation der racemischen Lösung führt immer zu racemischem Kristallisat.

Wird ein Verhältnis beider Enantiomere entsprechend der eutektischen Zusammensetzung in der Lösung erreicht (1 → 2) und die Lösung eingedampft (2 → 6 → 9), so wird in Punkt 6 die Löslichkeitsisotherme überschritten und die Lösung ist bei weiterem Lösungsmittelentzug übersättigt. Bei Initiierung der Kristallisation in Punkt 9 erhält man eine Lösungszusammensetzung entsprechend Punkt 6 sowie ein Kristallisat entsprechend der Verlängerungslinie (6-9) welches sowohl reine R-Enantiomerkristalle als auch Kristalle der racemischen Verbindung enthält (13). Wird das eutektische Mischungsverhältnis beider Enantiomere in der Lösung jedoch überschritten (3) und die erhaltene Lösung eingedampft, so

ist die Lösung bei Erreichen von Punkt 4 im Gleichgewicht und bei weiterer Eindampfung übersättigt.

Je nach Übersättigungsgrad, d. h. Abstand von der Löslichkeitsisotherme, entstehen bei Einsetzen der Kristallisation unterschiedliche Kristallisate (4 → 7, 8, 10). In Punkt 7 wird reines R-Enantiomer (11) in kristalliner Form und eine Lösungszusammensetzung entsprechend Punkt 5 erhalten. In Punkt 8 erhält man ebenfalls reines R-Enantiomer (11) sowie eine Lösung mit eutektischem Mischungsverhältnis beider Enantiomere (6). Hier ist die Ausbeute an reinem kristallinem R-Enantiomer maximal. Punkt 10 liegt wieder im 3-Phasengebiet und man erhält (ähnlich wie in Punkt 9) eine Lösung beider Enantiomere mit eutektischem Mischungsverhältnis (6) sowie ein Kristallisat entsprechend der Verlängerungslinie (6-10), welches sowohl reine R-Enantiomerkristalle als auch Kristalle der racemischen Verbindung enthält (12). Alle beschriebenen Schritte können spiegelsymmetrisch auch in der anderen Hälfte des Phasendiagramms zur Gewinnung des S-Enantiomers ablaufen.

Die Positionierung der Lösungszusammensetzung im übersättigten Gebiet muss nicht unbedingt durch Lösemittelentzug erfolgen. Auch eine Kühlungskristallisation ist möglich: die betreffende Lösung wird unter ihre Gleichgewichtstemperatur gekühlt, ihre Zusammensetzung liegt damit unterhalb der bei der aktuellen Temperatur gültigen Löslichkeitsisothermen⁴.

Zur direkten Abtrennung reiner Enantiomere aus nichtracemischen Lösungen ist also eine Kristallisation im 2-Phasengebiet enantioselektiver Kristallisation notwendig (in Abbildung 2.6 grau unterlegt, z. B. Punkt 7). Häufig wird die fraktionierte Kristallisation angewandt, bei der die verbleibende Mutterlauge als neue, bereits angereicherte Ausgangslösung genutzt wird. Die genaue Kenntnis ternärer Löslichkeitsdaten und der eutektischen Zusammensetzung in Abhängigkeit von Prozessparametern wie Druck, Temperatur und Lösemittel sowie der aktuellen Lösungszusammensetzung sind für die erfolgreiche und optimale Prozessführung zwingend notwendig.

Prozessstudien und Anwendungen zu diesem Verfahren gekoppelt mit einer chromatographischen Voranreicherung findet man beispielsweise bei Lim et al. [Lim95], Lorenz et al. [Lor01] sowie Ströhlein et al. [Str03]. Collet [Col99] nennt weiterhin die finale Aufreinigung von Produkten aus der asymmetrischen Synthese oder von flüssigen Substraten aus biochemischen Reaktionen⁵ als Anwendungsbeispiele.

2.4.2 Bevorzugte Kristallisation („preferential crystallization“)

Die bevorzugte Kristallisation wird im 3-Phasengebiet konglomeratbildender Systeme durchgeführt (siehe Abbildung 2.7) und beruht auf der bevorzugten Kristallisation eines Enantiomers in einer racemischen Lösung bei Anwesenheit von Kristallen dieses Enantiomers

⁴ vorausgesetzt wird eine Löslichkeitsabnahme mit sinkender Temperatur

⁵ z. B. Fermentation, enzymatische Synthese chiraler Verbindungen

in der übersättigten Lösung. Abbildung 2.7 illustriert schematisch den Prozess im ternären Löslichkeitsphasendiagramm. Eine racemische Lösung (1) wird hier durch Eindampfen/Lösemittelentzug (auch Kühlung ist möglich) in das Übersättigungsgebiet überführt (1 → 2).

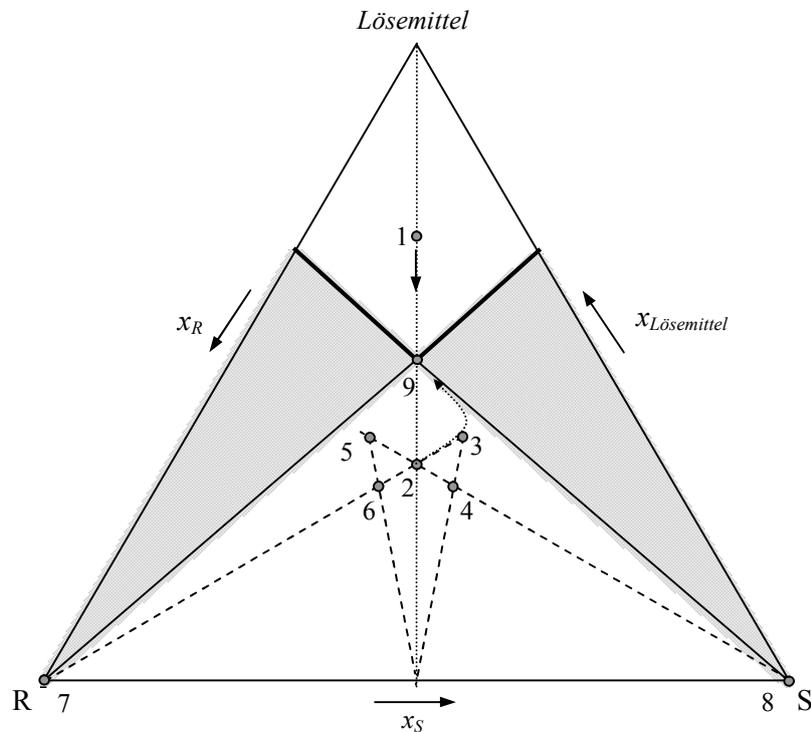


Abbildung 2.7: Prozessschema der bevorzugten Kristallisation im ternären Phasendiagramm (siehe Text). Im 2-Phasengebiet (grau) kann auch eine direkte Kristallisation zur Produktion der reinen Enantiomeren erfolgen.

Bei Zugabe von reinen Kristallen des R-Enantiomers kristallisiert dieses bevorzugt aus und man erhält reines R-Enantiomer (7). Die Kristallisation des S-Enantiomers ist hier gehemmt, da ihm (im Gegensatz zum R-Enantiomer) keine Oberfläche zur Verfügung gestellt wird und somit noch zusätzliche Kristallkeimbildungsarbeit verrichtet werden muss, um S-Enantiomerkristalle zu bilden. Bei fortschreitendem Prozess und zunehmender Annäherung der Lösungszusammensetzung an den Rand des 3-Phasengebietes würde jedoch auch die S-Enantiomerkristallisation durch eine steigende Übersättigung unvermeidbar eintreten und man erhielte eine racemische Lösung entsprechend Punkt 9 sowie Kristallisat mit racemischer Zusammensetzung. Dies wird jedoch durch rechtzeitigen Prozessabbruch (fest/flüssig-Trennung) vermieden (z. B. in Punkt 3).

Durch Zugabe und Lösen einer definierten Menge Racemat in Punkt 3 gelangt man zu Punkt 4. Nun kann man in umgekehrter Weise durch Zugabe reiner Impfkristalle des S-Enantiomers die Kristallisation desselben initiieren (8), wobei die Lösungszusammensetzung der Trajektorie 4 → 2 → 5 folgt. Auch hier wird die Kristallisation des R-Enantiomers durch die Barriere der zu verrichtenden Kristallkeimbildungsarbeit temporär gehemmt. Durch erneute

Zugabe und Lösen von Racematkristallen erhält man eine Lösung der Zusammensetzung entsprechend Punkt 6 und kann den zyklischen Prozess durch Zugabe von R-Enantiomerkristallen erneut beginnen.

Auch eine kontinuierliche und gleichzeitig stattfindende Kristallisation in getrennten Kristallisatoren zur Durchführung der Schritte 4 → 5 und 6 → 3 wird angewandt, bei der die Enantiomere räumlich getrennt kristallisieren und die beiden Mutterlaugen anschließend gemischt und recycelt werden [Col99].

Die Anzahl konglomeratbildender Systeme unter den chiralen Verbindungen ist gering, daher kann der Prozess (mit oder ohne zyklische Fahrweise) nur selten angewandt werden.

Collet [Col99] nennt beispielsweise die Produktion einer L- α -Methyldopa-Vorstufe durch *Merck*, die Gewinnung von (-)-Menthol durch *Haarmann & Reimer* oder die Produktion enantiomerenreinen Chloramphenicols bzw. Thiamphenicols durch *Roussel-Uclaf* und *Zambon* als Anwendungsbeispiel.

2.4.3 Diastereomerenkristallisation

Die Diastereomerenkristallisation (auch als „klassische Trennung“ bekannt) ist die am häufigsten genutzte Methode zur Enantiomerentrennung durch Kristallisation. Sie basiert auf der Bildung von Diastereoisomeren aus dem zu trennenden Racemat und einer anderen optisch aktiven Verbindung („resolving agent“). Meist handelt es sich bei den entstehenden Diastereoisomeren um Salze, gelegentlich werden jedoch auch Ester, Amide etc. gebildet. Es gilt⁶:

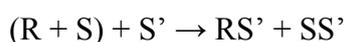


Abbildung 2.8 verdeutlicht das zugrunde liegende Prinzip beispielhaft. Die linke Seite zeigt schematisch das ternäre Löslichkeitsdiagramm einer konglomeratbildenden chiralen Substanz. Die Abtrennung eines reinen Enantiomers aus der racemischen Lösung (Punkt 1) wird angestrebt, die direkte Kristallisation ohne Impfung mit einem der Enantiomere würde jedoch zu einem racemischen Kristallinat führen. Nach Zugabe des „resolving agents“ ist das ternäre Löslichkeitsdiagramm beider gebildeten Diastereoisomeren RS' und SS' im Lösemittel nicht mehr spiegelsymmetrisch (Abbildung 2.8, rechts). Die Lösungszusammensetzung (Punkt 1) sollte nun günstigerweise in einem 2-Phasengebiet liegen, in dem nur eines der beiden Diastereoisomeren auskristallisiert werden kann (siehe z. B. Abbildung 2.8, rechts: Kristallisation von RS').

Der Erfolg dieser Methode ist stark von der Wahl des passenden „resolving agent“ abhängig, da das resultierende Löslichkeitsverhalten der beiden gebildeten Diastereoisomeren (oder

⁶ oder alternativ: $(R + S) + R' \rightarrow RR' + SR'$

auch das Schmelzverhalten im binären Fall) die Anwendbarkeit und Ausbeute des Prozesses limitiert. Ein resultierendes eutektisches Phasendiagramm ist zwingend notwendig. Der Prozess wird beispielsweise von *DSM* zur Trennung von para-Hydroxyphenylglycin genutzt [Kap02]. Die *Degussa AG* wendet dieses Verfahren erfolgreich zur Gewinnung von optisch aktivem Penicillamin sowie Prolin an [Dra02].

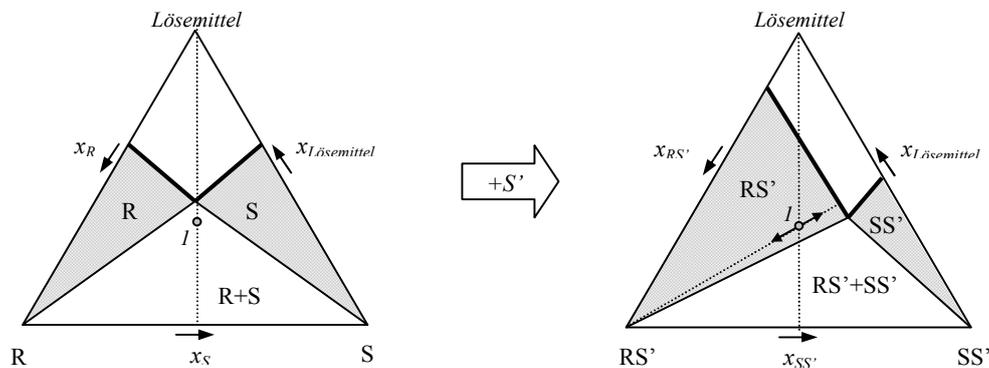


Abbildung 2.8: Schematische Darstellung einer erfolgreichen Diastereomerenkristallisation (für den Fall eines „resolving agents“ in S-Form).

Nach dieser kurzen Einführung in spezielle Kristallisationsverfahren zur Enantiomeren-trennung chiraler Verbindungen soll im nächsten Abschnitt näher auf die Triebkraft der Kristallisation und den metastabilen Übersättigungsbereich eingegangen werden (Kapitel 2.5). Anschließend werden weithin anerkannte Modellvorstellungen zur Kinetik von Kristallisationsprozessen näher erläutert (Kapitel 2.6). Dabei stehen speziell Kristallkeimbildungs- und Kristallwachstumsprozesse im Mittelpunkt der Betrachtungen. Alle Ausführungen und Modelle beziehen sich auf Kristallisationsprozesse im Allgemeinen und sind unabhängig von der Art der kristallisierenden Spezies. Die vorgestellten Modelle lassen sich folglich auch auf enantioselektive Kristallisationsprozesse chiraler Verbindungen anwenden. Der Bedeutung von Impfkristallen für Kristallisationsprozesse wird ein gesonderter Abschnitt gewidmet (Kapitel 2.6.3).

2.5 Triebkraft der Kristallisation und metastabiler Übersättigungsbereich

2.5.1 Triebkraft der Kristallisation

Wie bereits beschrieben, ist der Kristallisationsprozess in Lösungen durch den Übergang eines Stoffes vom ungeordneten, gelösten Zustand in den festen Aggregatzustand zur Einstellung des thermodynamischen Gleichgewichts unter Neuordnung seiner Strukturbausteine und der Bildung eines Kristallgitters definiert. Löslichkeitsdaten bzw. Phasendiagramme beschreiben dabei thermodynamische Gleichgewichtszustände. Lösungen deren Konzentration höher als die Gleichgewichtskonzentration unter den vorliegenden Bedingungen (T, p) ist, werden als übersättigte Lösungen bezeichnet. Sie können durch Kristallisation wieder ins Gleichgewicht gebracht werden. Triebkraft der Kristallisation ist

dabei die vorliegende Übersättigung in der Lösung bzw., thermodynamisch formuliert, die Differenz zwischen dem chemischen Potential μ der kristallisierenden Komponente i in der übersättigten Lösung und im kristallinen Feststoff.

Gleichung 2-7

$$\Delta\mu_i = \mu_{i,l} - \mu_{i,s}$$

Unter Berücksichtigung von Gleichung 2-2 ergibt sich Gleichung 2-8. Bei eingestelltem Gleichgewicht bzw. im Sättigungszustand gilt $a_{i,s} = 1$. Mit $\mu_{i,s,0} = \mu_{i,l,0} + RT \ln(a_{i,l,GG})$ folgt weiterhin Gleichung 2-9.

Gleichung 2-8

$$\Delta\mu_i = \Delta\mu_{i,l,0} - \Delta\mu_{i,s,0} + RT \ln\left(\frac{a_{i,l}}{a_{i,s}}\right)$$

Gleichung 2-9

$$\Delta\mu_i = RT \ln\left(\frac{a_{i,l}}{a_{i,l,GG}}\right)$$

Aus thermodynamischer Sicht ist die Differenz des chemischen Potentials die korrekte Größe zur Beschreibung der Kristallisationstriebe. Vereinfacht kann $\Delta\mu_i$ durch den Aktivitätsbruch $\ln(a_{i,l}/a_{i,l,GG})$ ersetzt werden. Obwohl es mittlerweile Anstrengungen zur Ermittlung von Aktivitätsdaten $a_{i,l}$ gelöster Stoffe in übersättigten Lösungen gibt [Kim96, Boh97, Moh02a], wird bei der Beschreibung der Übersättigung in industriellen Kristallisationsprozessen die Variation des Aktivitätskoeffizienten meist vernachlässigt. Statt der Aktivität wird vereinfachend der Molanteil x [mol/mol_{Lösung}] oder die Konzentration c [Ma.-%, mol/m³ oder kg/m³] genutzt, um eine Übersättigung S des kristallisierenden Systems zu beschreiben (Gleichung 2-10 bzw. Gleichung 2-11). In vielen Fällen werden die relative Übersättigung oder die absolute Konzentrationsdifferenz (Gleichung 2-12 und Gleichung 2-13) zur Triebkraftbeschreibung herangezogen.

Gleichung 2-10

$$\ln S = \ln\left(\frac{x_{i,l}}{x_{i,l,GG}}\right)$$

Gleichung 2-11

$$\ln S = \ln\left(\frac{c_{i,l}}{c_{i,l,GG}}\right)$$

Gleichung 2-12

$$\sigma = \frac{c_{i,l} - c_{i,l,GG}}{c_{i,l,GG}} = S - 1 \text{ (relative Übersättigung)}$$

Gleichung 2-13

$$\Delta c = c_{i,l} - c_{i,l,GG} = \sigma \cdot c_{i,l,GG} \text{ (absolute Konzentrationsdifferenz)}$$

Mitunter nutzt man auch die Lösungsbeladung Y [$\text{kg}_{\text{gelösterStoff}}/\text{kg}_{\text{Lösungsmittel}}$] statt der Konzentration c in diesen Gleichungen oder beschreibt die Übersättigung alternativ durch die aufgeprägte Unterkühlung des Systems (Gleichung 2-14) [Nyv85, Gar90, Mer95, Mul01, Mye02]. Die einzelnen Triebkraftdefinitionen beschreiben denselben Sachverhalt, ergeben jedoch numerisch unterschiedliche Werte, die jedoch mittels der aufgeführten Gleichungen ineinander umgewandelt werden können. Eine umfassende Übersicht zu Umrechnungsfaktoren zwischen einzelnen spezifisch definierten Übersättigungen gibt Mullin [Mul01].

Gleichung 2-14

$$\Delta T = T_{GG} - T$$

2.5.2 Der metastabile Übersättigungsbereich

Übersättigte Lösungen zeichnen sich durch einen Überschuss an gelöster Substanz im Vergleich zum thermodynamischen Gleichgewicht aus. Abbildung 2.9 verdeutlicht dies anhand eines einfachen Löslichkeitsdiagramms ($c_{GG} = f(T)_{p=\text{const.}}$).

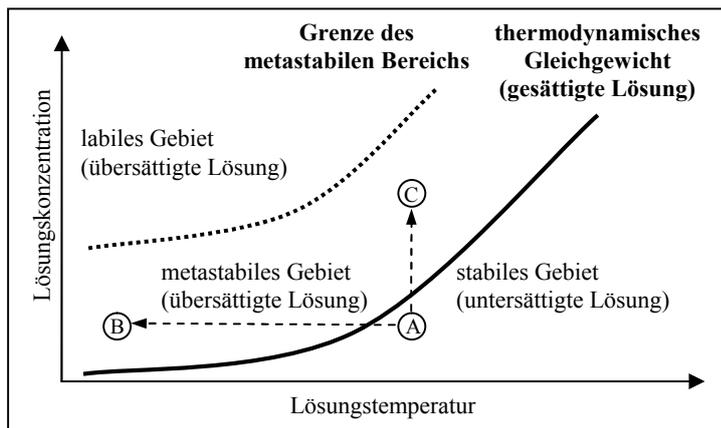


Abbildung 2.9: Schematische Darstellung des Gebietes der Überlöslichkeit (unterteilt in labilen und metastabilen Bereich) in Relation zur Löslichkeitskurve und Möglichkeiten des Übersättigungsaufbau durch Kühlung (A→B) oder Lösemittelentzug (A→C) nach [Mul01].

Das Gebiet der „Überlöslichkeit“ befindet sich oberhalb der Löslichkeitskurve und kann ausgehend von einer untersättigten Lösung (Punkt A) beispielsweise durch Kühlung (A→B) oder Abdampfen des Lösemittels (A→C) jeweils unter Überschreitung der Gleichgewichtskurve erreicht werden. Für den Kristallisationsprozess ist die Übersättigung eine zwingende Voraussetzung. Sie allein führt jedoch nicht notwendigerweise zur Initiierung der Kristallisation. Das Gebiet der Überlöslichkeit wurde erstmals von Ostwald (1897) weiter in einen labilen und metastabilen Bereich unterteilt. Spätere Arbeiten von Miers und Isaac (1906/07) bestätigten diese Erkenntnis und führten zur Vorstellung einer Grenze zwischen beiden Gebieten, der sogenannte Überlöslichkeitskurve, die ebenfalls in Abbildung 2.9 als

Grenze des metastabilen Bereichs angedeutet ist. Die drei resultierenden Bereiche lassen sich wie folgt charakterisieren [Nyv85, Mul01]:

- stabiles Gebiet: Die Lösung ist untersättigt bzw. gesättigt und Kristallisation ist unmöglich.
- metastabiles Gebiet: Die Lösung ist übersättigt, unkontrollierte spontane Kristallisation durch Bildung neuer Kristallkeime wäre möglich, ist aber unwahrscheinlich. Die Übersättigung kann durch mäßige Kristallkeimbildung bzw. bei Anwesenheit von Kristallen durch Kristallwachstum abgebaut werden.
- labiles Gebiet: Die Lösung ist stark übersättigt, eine spontane Kristallisation mit starkem Keimbildungsschauer tritt unkontrollierbar und unvermeidbar ein.

In neueren Publikationen wird heute, z. B. aufbauend auf die Arbeiten von Ting und McCabe [Tin34] zwischen drei Bereichen im metastabilen Übersättigungsgebiet unterschieden (Abbildung 2.10).

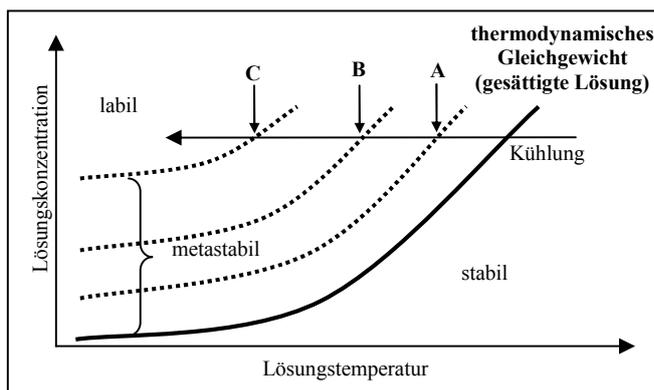


Abbildung 2.10: Verdeutlichung des aktuellen Verständnisses des metastabilen Übersättigungsbereichs mit den Grenzkurven bei denen A- sekundäre Keimbildung, B- heterogene Primärkeimbildung und C- homogene Primärkeimbildung einsetzt [Mer95].

Betrachtet man eine homogene Lösung die z. B. durch Kühlung vom stabilen Gebiet in den Übersättigungsbereich überführt wird, so kann bis zum Erreichen von Grenzkurve A Kristallisation nur durch Kristallwachstum auf bereits vorhandenen Kristallen erfolgen. Bei Erreichen der Grenzkurve A ist in Anwesenheit arteigener Kristalle mit Sekundärkeimbildung zu rechnen. Sekundäre Keime sind dabei Kristallisationskeime, die z. B. durch Abrieb, Bruch, oder Scherung an bereits vorhandenen arteigenen Impfkristallen entstehen. Sind keine arteigenen Kristalle in der Lösung vorhanden und die Grenzkurve B wird überschritten, ist mit Keimbildung auch bei Abwesenheit arteigener Kristalle zu rechnen. Dieser Typ der Keimbildung wird auch als Primärkeimbildung bezeichnet und gliedert sich nochmals in die primäre heterogene Keimbildung (Grenzkurve B) und die primäre homogene Keimbildung (Grenzkurve C). Während bei Erreichen von Grenzkurve B durch die unterstützende

Beteiligung artfremder Oberflächen (wie Reaktorwandungen, Staubpartikel und Verunreinigungen der Lösung) trotz vergleichsweise geringer Übersättigung die Keimbildung initiiert wird, tritt bei Überschreiten der Grenzkurve C durch die nun starke Übersättigung, d. h. die extreme Abweichung vom Löslichkeitsgleichgewicht, spontane Kristallkeimbildung direkt in der Lösung auf (vgl. Kapitel 2.6.1).

Im nun erreichten labilen Übersättigungsgebiet setzt entweder Keimbildung nach so kurzer Zeit und in einem solchen Maße ein, daß der Kristallisationsprozess unkontrollierbar wird und die Produktanforderungen (Kristallgröße) und die Anforderungen an die Betriebssicherheit industrieller Kristallisatoren (Verkrustung) meist nicht mehr erfüllt werden können [Nyv85] oder die Lösung ist mittlerweile so viskos geworden, daß sie ohne Einsetzen der Kristallisation in einen glasartigen (amorphen) Zustand übergeht [Mul01]. Das metastabile Gebiet ist daher der relevante Arbeitsbereich für eine Vielzahl halbtechnischer und industrieller Kristallisationsprozesse, da hier von einer kontrollierbaren Kristallisation ausgegangen wird. Die Lage der einzelnen Grenzkurven im metastabilen Gebiet ist unter anderem abhängig von [Tin34, Mer95, Mul01]:

- Stoffeigenschaften (Systemzusammensetzung, Löslichkeit, Viskosität),
- der Geschwindigkeit der Übersättigungserzeugung (z. B. Kühlrate),
- den hydrodynamischen Bedingungen im Reaktor (Reaktor-/Rührergeometrie, Rührgeschwindigkeit),
- der Menge und Größe möglicherweise anwesender Impfkristalle,
- der Anwesenheit von gelösten Fremdstoffen und artfremden Oberflächen und
- der thermischen Vergangenheit der Lösung.

Experimentell lassen sich Daten zur Charakterisierung des metastabilen Gebietes mittels zweier Methoden ermitteln [Nyv85]. Bei der isothermen Methode werden übersättigte Lösungen bei konstanter Temperatur über einen längeren Zeitraum beobachtet. Die Zeit bis zum Einsetzen des Keimbildungsschauers (Induktionszeit) wird abhängig von der voreingestellten konstanten Übersättigung detektiert (stationäre Methode). Aus dem gefundenen funktionalen Zusammenhang lassen sich Aussagen über die Kristallkeimbildungsgrenze unter den gewählten experimentellen Bedingungen treffen. Bei der polythermen Methode wird durch ein gesteuertes Temperaturprogramm die Übersättigung einer Lösung kontinuierlich bis zum Einsetzen der Keimbildung erhöht (instationäre Methode). Die maximal erreichbare Übersättigung unter den gewählten experimentellen Bedingungen wird hier aus der Keimbildungstemperatur und der Sättigungstemperatur der Lösung bzw. den korrespondierenden Gleichgewichtskonzentrationen berechnet. Bei beiden Methoden können die ermittelten Daten abhängig vom Messaufbau/Reaktor und der Messmethode zur Keimbildungsdetektion stark variieren [Nyv85, Gar02].

Die theoretische Vorausberechnung der maximalen Übersättigung, bei der ein bestimmter Keimbildungsmechanismus unausweichlich einsetzt, ist aufgrund der vielen Einflussfaktoren noch immer mit Schwierigkeiten verbunden. Auch das Verständnis der Natur des metastabilen Gebietes ist aus wissenschaftlicher Sicht noch immer unvollständig. Nyvlt et al. [Nyv85] geben eine Übersicht über mehrere halbempirische Ansätze zur Berechnung des Breites des metastabilen Bereichs. Diese sind jedoch nicht universell anwendbar, da sie aus experimentell gefundenen Daten abgeleitet wurden und damit abhängig von der Messmethode sind. Mersmann und Bartosch [Mer98] stellen ein vereinfachtes Modell zur Vorhersage des Keimbildungspunktes bei linearer Abkühlung und Anwesenheit von Impfkristallen ausgehend von der Bildungsgeschwindigkeit von Oberflächenkeimen und deren Wachstum bis auf eine detektierbare Größe vor. Auch Lacmann et al. [Her01] entwickelten eine alternative Gleichung für diesen Typ der Keimbildung.

Basierend auf diesen Überlegungen veröffentlichten Kim und Mersmann [Kim01] ein detailliertes Modell zur Berechnung der maximal notwendigen relativen Übersättigung σ_{\max} für die homogene und heterogene Primärkeimbildung sowie die Keimbildung an arteigenen Oberflächen. Auch hier wurden Kinetikansätze zur Beschreibung der jeweiligen Keimbildungsrate berücksichtigt. Für eine Vielzahl von Systemen sind wichtige Parameter dieser Gleichungen⁷ jedoch nur unzureichend verfügbar, können nur idealisiert abgeschätzt werden oder sind selbst Gegenstand geplanter Untersuchungen. Thermodynamische Zusammenhänge wie die Änderung der Lösungsviskosität und des Diffusionskoeffizienten der gelösten Stoffe mit dem Übersättigungsgrad der Lösung bleiben in diesem Modell unberücksichtigt. Auf die Einbeziehung von Aktivitätskoeffizienten in die zugrunde liegenden Kristallkeimbildungskinetiken [Hur93a, Mye02] wurde verzichtet und andere Sekundärkeimbildungsmechanismen (Abrieb, Bruch, „needle breeding“ etc.) wurden vernachlässigt. Wie die Gegenrechnung mit ca. 150 Beispielen aus der Literatur zeigt [Kim01], ermöglichen die abgeleiteten Gleichungen trotz der vorgenannten Vereinfachungen zumindest eine grobe Abschätzung der maximal notwendigen Übersättigung in Abhängigkeit vom Typ der Keimbildung (und damit der Grenzlinien im metastabilen Übersättigungsgebiet). Um Kristallisationsprozesse optimal planen und steuern zu können, sind experimentelle Messdaten trotzdem noch immer unerlässlich. Speziell für chirale Systeme sind jedoch nur wenige experimentelle Daten publiziert. Mittels der isothermen Methode wurde beispielsweise von Rajendran et al. [Raj03] die primäre Keimbildungsgrenze in wässrigen L-Histidintetrafluoroborat-Lösungen bestimmt. Wang et al. [Wan02, Wan03] nutzten die polytherme Methode zur Bestimmung der primären Keimbildungsgrenze für N-Methylephedrin-Lösungen mit unterschiedlichem Enantiomerenexzess und racemische Lösungen von Propranolol-hydrochlorid. Polenske [Pol03] untersuchte sowohl den Bereich der Primärkeimbildung als auch der Sekundärkeimbildung in wässrigen racemischen Threoninlösungen unter Nutzung der polythermen Methode.

⁷ z. B. Keimbildungsordnung, Diffusionskoeffizienten in übersättigter Lösung, Heterogenitäts-, Effizienz- und Formfaktoren

2.6 Kristallisationskinetik

Der Geschwindigkeit der Festphasenbildung und -entwicklung wird mit Hilfe der Kristallisationskinetik beschrieben. Teilprozesse, die zur Festphasenbildung und -entwicklung beitragen sind die Kristallkeimbildung und das Kristallwachstum. Die Kristallgrößenverteilung der resultierenden Kristallpopulation kann jedoch durch Reifungs- bzw. Alterungserscheinungen und mechanische Vorgänge wie Abrieb, Bruch und/oder Agglomeration weiter beeinflusst werden (Abbildung 2.11). Detaillierte Übersichten zu den einzelnen genannten Prozessen geben u. a. Nývlt [Nyv85], Mersmann [Mer95], Tavaré [Tav95], Mullin [Mul01], Myerson [Mye02] und Hurle [Hur93a, Hur93b]. Kristallkeimbildung und Kristallwachstum sollen hier hinsichtlich ihrer Kinetik näher erläutert werden.

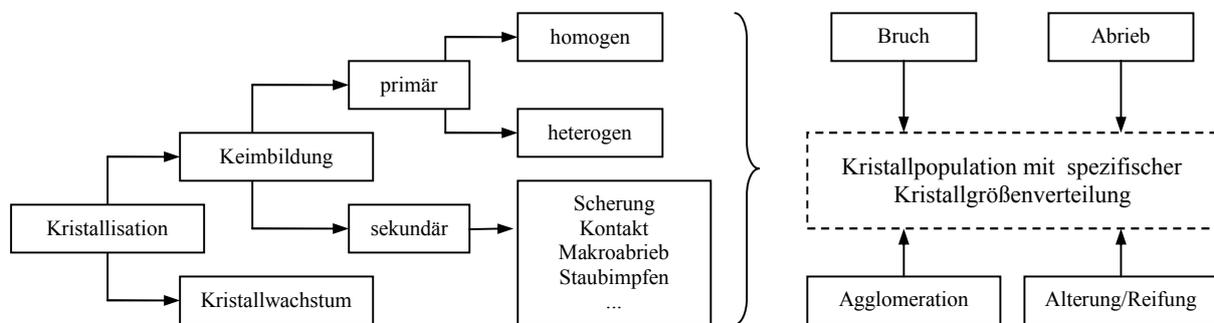


Abbildung 2.11: Teilprozesse der Kristallisation, die zur Bildung einer Kristallpopulation mit spezifischer Kristallgrößenverteilung beitragen.

2.6.1 Keimbildung

Der Vorgang der Erzeugung neuer Kristalle aus einer übersättigten Lösung wird auch als Keimbildung bezeichnet. Es wird zwischen verschiedenen Keimbildungsmechanismen unterschieden (Abbildung 2.11). Sekundärkeimbildung tritt in Anwesenheit arteigener Kristalle auf und gliedert sich nochmals in verschiedene Typen, wie z. B. Keimbildung durch Scherung, Kontakt oder Staubimpfen. Bei der Primärkeimbildung sind keine arteigenen Kristalle notwendig um den Keimbildungsvorgang auszulösen. Heterogene Primärkeimbildung wird durch die unterstützende Beteiligung artfremder Oberflächen induziert. Bei der homogenen Primärkeimbildung ist die Übersättigung in der Lösung so stark, daß sich spontan Kristallkeime direkt aus der Lösung bilden.

Homogene Primärkeimbildung: Laut klassischer Keimbildungstheorie [Vol39, Hur93a, Mer95, Mul01] basiert dieser Keimbildungsmechanismus auf der sukzessiven stochastischen Aneinanderlagerung von Elementarbausteinen bei ausreichend hoher Übersättigung einer Lösung. Überschreitet die Menge aneingelagerter Bausteine einen kritischen Wert ist die Ausbildung einer Fernordnung innerhalb dieser „Cluster“ möglich und damit die Grundlage zur Entstehung einer kristallinen Phase geschaffen.

Die Änderung der freien Enthalpie ΔG_{hom} während des Keimbildungsprozesses ergibt sich aus der Kombination der Zunahme der freien Oberflächenenthalpie ΔG_A (Schaffung einer neuen Phasengrenzfläche) und der Abnahme der freien Volumenenthalpie ΔG_V (Volumenbildung) abhängig vom Keimradius im System (Abbildung 2.12).

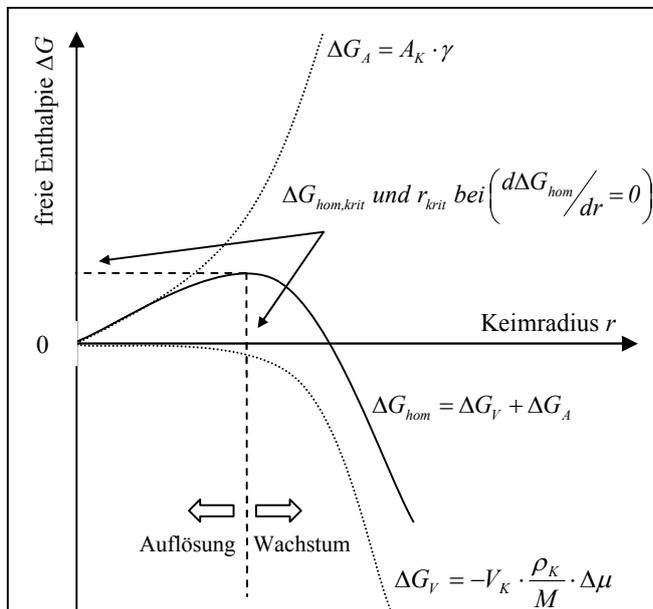


Abbildung 2.12: Verlauf der freien Enthalpie ΔG_{hom} bei der homogenen Keimbildung unter Einbeziehung des volumen- und des oberflächenbezogenen Beitrags (ΔG_V , ΔG_A) und Kennzeichnung der kritischen Keimgröße r_{krit} und der kritischen freien Enthalpie $\Delta G_{hom,krit}$ [Hur93a, Mer95, Mul01].

Es ist zu erkennen, daß ΔG_{hom} im Verlauf zunehmender Keimgröße an der Stelle des kritischen Keimradius r_{krit} ein Maximum durchläuft. Keime mit kleinerem Radius als r_{krit} lösen sich wieder auf, während größere Keime wachsen. Ursache ist die Minimierung von ΔG_{hom} zur Erreichung des thermodynamischen Gleichgewichts. Unter der idealisierenden Annahme kugelförmiger Keime (Gleichung 2-15) lässt sich der kritische Keimradius r_{krit} über die erste Ableitung der freien Enthalpieänderung ΔG_{hom} entsprechend Gleichung 2-16 ermitteln und kann durch Gleichung 2-17 beschrieben werden.

Gleichung 2-15

$$\Delta G_{hom} = 4 \cdot \pi \cdot \gamma \cdot r^2 - \frac{4 \cdot \pi \cdot \Delta \mu \cdot \rho_K}{3 \cdot M} \cdot r^3$$

Gleichung 2-16

$$\frac{d\Delta G_{hom}}{dr} = 4 \cdot \pi \cdot r \cdot \left(2 \cdot \gamma - \frac{\rho_K}{M} \cdot \Delta \mu \cdot r \right) = 0$$

Gleichung 2-17

$$r_{krit} = \frac{2 \cdot \gamma \cdot M}{\rho_K \cdot \Delta \mu}$$

Durch Umstellen nach $\Delta\mu$ und Einsetzen in Gleichung 2-15 ergibt sich der kritische Wert der freien Enthalpieänderung $\Delta G_{hom,krit}$ nach Gleichung 2-18.

Gleichung 2-18

$$\Delta G_{hom,krit} = \frac{4 \cdot \pi \cdot \gamma \cdot r_{krit}^3}{3}$$

Aus Gleichung 2-17 folgt, daß der kritische Keimradius r_{krit} mit steigender Übersättigung $\Delta\mu$ sinkt. Die Keimbildungsrate B_{hom} , d. h. die Anzahl gebildeter Keime pro Zeit- und Volumeneinheit, wird durch einen Arrhenius-Ansatz beschrieben (Gleichung 2-19). A^* ist dabei ein präexponentieller Faktor, der nach Myerson [Mye02] mit 10^{36} Keimen/m³s angenommen wird. Es ist ersichtlich, daß $\Delta G_{hom,krit}$ ein Maß für die Keimbildungsarbeit darstellt und als Analogon einer Aktivierungsenergie angesehen werden kann.

Gleichung 2-19

$$B_{hom} = A^* \cdot e^{\Delta G_{hom,krit} / (k \cdot T)}$$

Die Gibbs-Thomson-Beziehung⁸ (Gleichung 2-20), stellt mit der Löslichkeit von Clustern der Größe r , c_r , dem Molekularvolumen, V_{mol} und der Sättigungskonzentration, c_{GG} , einen Zusammenhang zwischen Keimgröße und Clusterlöslichkeit her. Durch Einsetzen von r_{krit} statt r in Gleichung 2-20 und Kombination mit Gleichung 2-18 und Gleichung 2-19 ergibt sich für die homogene Keimbildungsrate Gleichung 2-21.

Gleichung 2-20

$$\ln\left(\frac{c_r}{c_{GG}}\right) = \ln S = \frac{2 \cdot \gamma \cdot V_{mol}}{k \cdot T \cdot r}$$

Gleichung 2-21

$$B_{hom} = A^* \cdot e^{\frac{16 \cdot \pi \cdot \gamma^3 \cdot V_{mol}^2}{3 \cdot k^3 \cdot T^3 \cdot (\ln S)^2}}$$

Aus dieser Gleichung wird ersichtlich, daß die homogene Keimbildung eine Funktion der Lösungstemperatur T , die vorliegende Übersättigung S und die Grenzflächenspannung γ an der fest/flüssig Phasengrenze (Kristalloberfläche/Lösung) ist und bei Überschreiten der kritischen Übersättigung exponentiell zunehmen sollte. In der Realität wirkt die Abnahme der Lösungsviskosität und die damit verbundene verlangsamte molekulare Bewegung unterhalb einer bestimmten Temperatur jedoch der Keimbildung entgegen. Dies konnte unter anderem für Lösungen von Zitronensäure und mehrerer organischer Salze experimentell gezeigt werden. Der von Turnbull eingeführte „Viskositätsterm“, der dem Übersättigungsterm entgegen wirkt, (Gleichung 2-22) soll diesem Verhalten Rechnung tragen [Mul02]. ΔG_{visk} ist dabei als Aktivierungsenergie für die Selbstdiffusion der Teilchen durch die Mutterlauge und die Anlagerung an den Keim anzusehen.

⁸ auch bekannt als Ostwald-Freundlich-Gleichung

$$B_{hom} = A^* \cdot e^{\frac{16 \cdot \pi \cdot \gamma^3 \cdot V_{mol}^2}{3 \cdot k^3 \cdot T^3 \cdot (\ln S)^2} + \frac{\Delta G_{visk}}{k \cdot T}}$$

In der Praxis ist die homogene Primärkeimbildung nur sehr schwer zu beobachten, da die Anwesenheit gelöster Verunreinigungen, Staub in der Lösung und der Kontakt mit Reaktorwandungen, Rührer etc. schon bei geringerer Übersättigung heterogene Primärkeimbildung auslöst.

Heterogene Primärkeimbildung: Mit der Lösung in Kontakt tretende Fremdstoffe bzw. Oberflächen (Staub, artfremde Feststoffe, Reaktorwandungen, Rührer) setzen in der Regel die für die Kristallkeimbildung notwendige freie Enthalpie ΔG bzw. die notwendige Triebkraft S herab. Bei Einbeziehung des Kontaktwinkels zwischen Cluster und Fremdoberfläche ϕ können jedoch die Gleichungen zur Beschreibung der homogenen Keimbildungskinetik auch hier angewandt werden. Aus Gleichung 2-23 folgt, daß die homogene freie Keimbildungsenthalpie ΔG_{hom} um den Faktor φ_{het} herabgesetzt wird. Dabei ist φ_{het} eine Funktion des Kontaktwinkels ϕ und besitzt einen Wert zwischen null und eins (Gleichung 2-24) [Mul01, Mer95].

$$\Delta G_{het} = \varphi_{het} \cdot \Delta G_{hom}$$

$$\varphi_{het} = \frac{1}{4} \cdot (2 + \cos \phi) \cdot (1 - \cos \phi)^2 = \{0 \dots 1\}$$

Die beiden theoretisch möglichen Extremfälle sollen kurz erläutert werden. Ist der Heterogenitätsfaktor null (d. h. $\phi = 0^\circ$, komplette Benetzung) so besteht totale Affinität zwischen Cluster und Fremdoberfläche. Die benötigte freie Enthalpie der Keimbildung ist null und entsprechende Fremdpartikel wachsen aufgrund ihrer passenden Mikrostruktur Oberfläche (auf molekularer Ebene) in der übersättigten Lösung als wären sie arteigene Kristalle der kristallisierenden Komponente. Auch für den Fall der zweidimensionalen Oberflächenkeimbildung auf arteigenen Kristallen mit sauberer Kristalloberfläche (sekundärer Keimbildungstyp) besitzt φ_{het} den Wert null. Beträgt der Heterogenitätsfaktor eins (d. h. $\phi = 180^\circ$), so besteht keinerlei Affinität zwischen Cluster und Fremdoberfläche. Die notwendige freie Enthalpie zur Keimbildung entspricht ΔG_{hom} [Mul01].

Sekundärkeimbildung: Aus der Praxis ist bekannt, daß in Anwesenheit von Kristallen des zu kristallisierenden Stoffes die Kristallkeimbildung schon bei relativ geringen Übersättigungen einsetzen kann. Dieser Typ der Keimbildung wird auch als Sekundärkeimbildung bezeichnet.

Man unterscheidet theoretisch, wie bereits in Abbildung 2.11 angedeutet, zwischen den in Tabelle 2-2 aufgeführten Mechanismen, welche einzeln oder in Kombination auftreten können. Dies erschwert (neben der großen Anzahl an möglichen zu berücksichtigenden

Einflussfaktoren) die theoretische Beschreibung der Sekundärkeimbildung erheblich. Obwohl mittlerweile einige Untersuchungen zu dieser Thematik veröffentlicht wurden, z. B. [Ulr81, Gah97, Yok99], existieren noch immer Verständnisprobleme hinsichtlich des Gesamtprozesses bzw. seiner Kinetik, da die experimentelle Bestimmung des Ursprungs sekundärer Keime meist mit Schwierigkeiten verbunden ist.

Tabelle 2-2: Spezifische Mechanismen der Sekundärkeimbildung unter Erläuterung der zugrunde liegenden Modellvorstellung nach [Mye02].

| Mechanismus | Erläuterung |
|---|--|
| <i>scheinbare Keimbildung durch:</i> | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Kristallstaubeintrag | → <i>Keime sind direkt auf die vorhandenen Impfkristalle zurückzuführen.</i> → unbeabsichtigter Eintrag von anhaftendem Kristallstaub (Quelle: Keimbildung auf Impfkristalloberfläche bei Herstellung und Trocknung, Abrieb bei Lagerung der Impfkristalle). |
| <ul style="list-style-type: none"> • Bildung von Nadeln, Dendriten oder polykristallinen Aggregaten | → Auswüchse an der Impfkristalloberfläche werden durch Scherkräfte an der Grenzfläche Kristall/Lösung abgebrochen und fungieren als Keime |
| <ul style="list-style-type: none"> • Makroabrieb (Kollision) | → Keimbildung durch Kollisionen zwischen Kristall/Kristall, Kristall/Rührer oder Kristall/Reaktor(-einbauten) unter Bildung von Makrofragmenten und Abrundung von Impfkristallkanten |
| <ul style="list-style-type: none"> • Mikroabrieb (Kontakt) | → Keimbildung durch Kontakte zwischen Kristall/Kristall, Kristall/Rührer oder Kristall/Reaktor(-einbauten) und daraus resultierendem Mikroabrieb bzw. durch Abrieb der bereits auf dem Impfkristall adsorbierten Schicht noch nicht kristallisierten Stoffes. |
| <i>reale Keimbildung durch:</i> | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Gradienten der Fremdstoffkonzentration an der Grenzfläche Kristall/Lösung | → In der Lösung vorhandene Fremdstoffe, welche die Keimbildung in der Bulkphase behindern, werden unter Bildung eines Konzentrationsgradienten beim Impfkristallwachstum mit in das Kristallgitter integriert. Nahe der Impfkristalloberfläche ist ihre Lösungskonzentration daher geringer und die Keimbildung aus der übersättigten Lösung wahrscheinlicher bzw. begünstigt. |
| <ul style="list-style-type: none"> • Scherkräfte | → Quelle neuer Keime ist die Grenzschicht zwischen Kristall und übersättigter Lösung. Gelöster Stoff und Lösung weisen dort, anders als in der Bulkphase, eine lockere Ordnung auf. Durch ausreichende Scherwirkung der flüssigen Phase werden Schichten adsorbierter Moleküle in die Lösung überführt und wirken dort als Keime. |

Zu den Einflussfaktoren auf die Sekundärkeimbildungskinetik zählen (unter Betrachtung der in Tabelle 2-2 genannten Mechanismen) die aktuelle Übersättigung, die Konzentration möglicher Fremdstoffe, die Charakteristik der Impfkristalle (Sauberkeit, Menge, Größe, Härte), hydrodynamische Bedingungen im Reaktor (Rührgeschwindigkeit, Durchmischung, Reaktortyp, Strömungsverhältnisse), Härte und Oberflächenbeschaffenheit der verwendeten Reaktormaterialien sowie die Kristallisationstemperatur [Mye02]. In der Praxis finden häufig empirische Ansätze zur Beschreibung experimentell gefundener Sekundärkeimbildungsraten B_{sek} Anwendung. Gleichung 2-25 berücksichtigt beispielsweise neben der Keimbildungs-

ordnung b und einer Geschwindigkeitskonstante k_{sek} die Suspensionsdichte m_T sowie die Rührerdrehzahl N mit verschiedener Wichtung (Potenzen j und k) [Gar02].

Gleichung 2-25

$$B_{sek} = k_{sek} \cdot m_T^j \cdot N^k \cdot \Delta c^b$$

2.6.2 Kristallwachstum

Sind Kristalle entweder durch Impfung oder Keimbildungsprozesse in der übersättigten Lösung vorhanden, so wird die Übersättigung parallel zur evtl. noch stattfindenden Keimbildung durch Kristallwachstum abgebaut. Der Wachstumsprozess kann dabei nach Elwell und Scheel (1975) (in [Wil88, Dir91]) in folgende Teilschritte untergliedert werden (vgl. Abbildung 2.13):

- I. Transport der molekularen/ionischen Bausteine aus der Fluidphase zur Phasengrenze,
- II. Adsorption auf einer atomar glatten Terasse mit möglicher 1. Desolvatation,
- III. Transport zur Stufe (Oberflächendiffusion),
- IV. Anlagerung an eine Stufe mit möglicher 2. Desolvatation,
- V. Transport entlang der Stufe (Stufendiffusion),
- VI. Einbau in (andere) Stufe mit möglicher 3. Desolvatation.

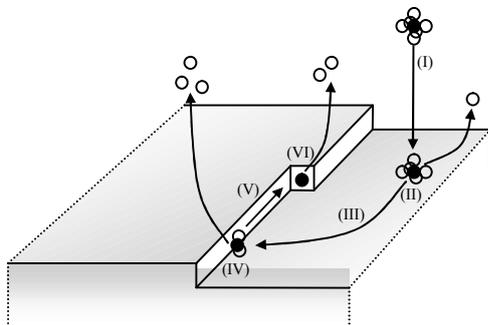


Abbildung 2.13: Einzelne Teilschritte des Kristallwachstums auf molekularer Ebene nach Elwell und Scheel (in [Wil88, Dir91])

Die Kristallwachstumsgeschwindigkeit kann (ähnlich wie die Übersättigung) unter verschiedenen Gesichtspunkten definiert werden [Gar02]:

1) als individuelle Flächenwachstumsgeschwindigkeit v_{hkl} [m/s], d. h. die Verschiebungsgeschwindigkeit einzelner Phasengrenzflächen Kristall/Lösung in Richtung ihrer Normalen. Nur diese Wachstumsgeschwindigkeit kann auf die grundlegenden Modellvorstellungen zum Kristallwuchs basierend auf der mechanistischen Beschreibung des Wachstumsprozesses (Abbildung 2.13) zurückgeführt werden. Das von Burton, Cabrera und Frank vorgeschlagene Modell (BCF) [Bur51], das „nuclei on nuclei (NON)“- bzw. das „birth and spread (B+S)“-Modell [Oha73, Van78] sind Beispiele für diese grundlegenden Beschreibungen. Um die

individuellen Wachstumsgeschwindigkeiten einzelner Kristallflächen zu messen, sind in der Regel Einkristallwachstumsversuche notwendig.

2) als massen- und oberflächenbezogene Gesamtwachstumsgeschwindigkeit R_G [kg/m²s], die den Gesamtmassenfluss zur Kristalloberfläche darstellt. Für ein Einzelkristall Ek ist R_G gemäß Gleichung 2-26 definiert. R_G kann mit den individuellen Flächenwachstumsgeschwindigkeiten v_{hkl} über die Größe der Einzelflächen A_{hkl} , die Kristalldichte ρ_s und die Gesamtoberfläche des Einzelkristalls A_{Ek} in Beziehung gesetzt werden (Gleichung 2-27). Besonders zur Kalkulation von Ausbeuten und zur Auslegung von Kristallisatoren stellt R_G , häufig gemittelt über die gesamte Kristallpopulation, eine wichtige Größe dar.

Gleichung 2-26

$$R_G = \frac{1}{A_{Ek}} \cdot \frac{dm_{Ek}}{dt}$$

Gleichung 2-27

$$R_G = \frac{\rho_s}{A_{Ek}} \cdot \sum (v_{hkl} \cdot A_{hkl})$$

3) sowie als lineare Wachstumsgeschwindigkeit G [m/s], welche die Zunahme einer charakteristischen Kristalldimension L mit der Zeit beschreibt (Gleichung 2-28). In diesem Zusammenhang hat die benutzte Dimension L direkten Einfluss auf den Wert der linearen Wachstumsgeschwindigkeit, ihre vorherige Definition ist daher unerlässlich zur Interpretation von G . Der Zusammenhang zwischen G und R_G wird durch Gleichung 2-29 verdeutlicht. Wichtige Parameter dieser Gleichung sind der Volumenformfaktor α , und der Oberflächenformfaktor β der betrachteten Kristalle.

Gleichung 2-28

$$G = \frac{dL}{dt}$$

Gleichung 2-29

$$R_G = \frac{1}{A_{Ek}} \cdot \frac{dm_{Ek}}{dt} = \frac{1}{\beta \cdot L^2} \cdot \frac{d(\alpha \cdot \rho_s \cdot L^3)}{dt} = \frac{3 \cdot \alpha \cdot \rho_s}{\beta} \cdot \frac{dL}{dt} = \frac{3 \cdot \alpha}{\beta} \cdot \rho_s \cdot G$$

Mathematische Ansätze zur Beschreibung der Kristallwachstumskinetik stellen in der Regel einen Zusammenhang zwischen der Übersättigung in der Lösung und der Wachstumsgeschwindigkeit der Kristalle her. Durch die Variabilität in der Darstellung der Wachstumsgeschwindigkeit und der Übersättigung sowie Variationen im Vereinfachungsgrad der zugrunde liegenden Modelle existieren eine Vielzahl von Gleichungen zur Beschreibung des Kristallwachstums. Detaillierte Übersichten zu einzelnen Modellvorstellungen und Theorien geben z. B. Nývlt [Nyv85], Mersmann [Mer95], Mullin [Mul01] oder Myerson [Mye02]. Die Adsorptionsschichttheorie (a), der „birth and spread“-Ansatz (b), eine empirische Modellgleichung (c) und die Anwendung der Diffusions-Reaktionstheorie, die in

der industriellen Praxis sehr häufig genutzt wird (d), sollen im weiteren Verlauf kurz näher erläutert werden.

Adsorptionsschichtmodelle: Ausgehend von der thermodynamisch basierten Gibbs-Volmer'schen Theorie [Vol39] wird der gelöste Stoff in einem ersten Schritt auf der Kristalloberfläche reversibel adsorbiert und danach im laufenden Wachstumsprozess in das Kristallgitter integriert. Die Adsorptionsschicht (manchmal auch als „dritte Phase“ bezeichnet) hat eine Schichtdicke von 1-10 nm. Kristallgitterbausteine⁹ werden an „aktiven Zentren“ (z. B. Stufen, Lücken, Fehlstellen) in das Kristallgitter eingebaut und bilden unter idealen Bedingungen eine komplette neue Ebene auf einer Kristallfläche. Um den Aufbau der nachfolgenden Ebene zu initiieren, ist eine zweidimensionale Oberflächenkeimbildung auf der nun idealen planaren Kristalloberfläche notwendig. Kossel [Kos34] schlug vor, die scheinbar glatte Kristalloberfläche als eine Überlagerung mehrere gleichzeitig wachsender Schichten (Stufen) monoatomarer Höhe anzusehen, welche Fehlstellen und Lücken aufweisen. Auch hier wurde zweidimensionale Oberflächenkeimbildung als Initiator neuer Schichten/Stufen angesehen. Die zweidimensionale Oberflächenkeimbildung setzt jedoch einen gewissen Übersättigungsgrad voraus. Da Kristalle jedoch auch bei sehr geringen Übersättigungen wachsen, haben diese Modelle Schwachstellen.

Burton, Cabrera und Frank [Bur51] entwickelten daraufhin eine kinetische Theorie (BCF-Modell), welche Schraubenversetzungen auf der Kristalloberfläche voraussetzt, an deren Stufen sich immer wieder neue Gitterbausteine anlagern und somit zur Ausbreitung der spiralförmig überlagerten Schichten beitragen (Abbildung 2.14). Unter Berücksichtigung der Spiralkrümmung nahe ihrem Zentrum, der einzelnen Stufenhöhen und -abstände, der vorliegenden relativen Übersättigung σ und der Oberflächendiffusion als essentiellen Prozessbestandteil gelangt man durch Annahme einer Boltzmann-Verteilung für die Voraussage von Fehlstellen/Lücken an der Kristalloberfläche zu Gleichung 2-30. Für diesen Ansatz ist eine Oberflächenkeimbildung nicht zwingend notwendig. K_1 und K_2 sind komplexe temperaturabhängige Konstanten. Bei niedrigen Übersättigungen gilt $v \sim \sigma^2$, während bei hohen Übersättigungen $v \sim \sigma$ angenommen werden kann.

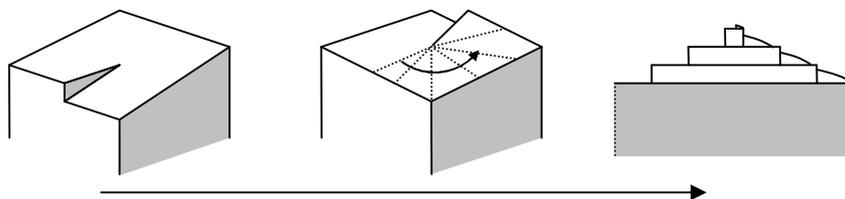


Abbildung 2.14: Entstehung einer Wachstumsspirale aus einer Schraubenversetzung an der Kristalloberfläche.

Gleichung 2-30

$$v = K_1 \cdot \sigma^2 \tanh\left(\frac{K_2}{\sigma}\right)$$

⁹ Moleküle, Ionen oder Atome

Das BCF-Modell wurde ursprünglich für die Kristallisation aus der Gasphase entwickelt, sollte jedoch für die Lösungskristallisation ebenfalls zutreffen. Die Komplexität des Kristallisationsvorganges aus Lösungen (höhere konzentrationsabhängige Viskositäten und niedrigere konzentrationsabhängige Diffusionskoeffizienten im Vergleich zur Gasphase, Solvatations- und Dissoziationseffekte, etc.) verkomplizieren jedoch die Anwendung des Modells.

„Birth and spread“-Modelle (B+S): Diese Theorie, entwickelt von O’Hara und Reid [Oha73] sowie Van der Eerden, Bennema und Cherepanova [Van78], basiert auf zweidimensionaler Keimbildung auf der Kristalloberfläche und anschließender Ausbreitung der neugebildeten Monoschicht über diese Oberfläche (Abbildung 2.15) bei hinreichend großer Übersättigung.

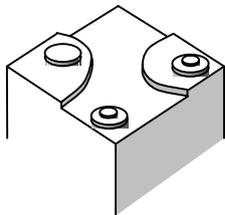


Abbildung 2.15: Kristallwachstum durch den „birth and spread“-Mechanismus.

Neben dem Ausdruck „birth and spread“ findet man häufig auch die Bezeichnungen „nuclei on nuclei“ oder polynukleares Wachstum für diesen Typ des Kristallwachstumsverhaltens. Der B+S Ansatz kann durch Gleichung 2-31 zufriedenstellend beschrieben werden. K_3 , K_4 und K_5 sind dabei systembezogene Konstanten. Der Exponent K_5 kann je nach Mechanismus unterschiedliche Werte annehmen.

Gleichung 2-31

$$v = K_3 \cdot \sigma^{K_5} \cdot e^{-\left(\frac{K_4}{\sigma}\right)}$$

Im theoretischen Grenzfall mononuklearen Wachstums (ein Oberflächenkeim breitet sich mit unendlicher Geschwindigkeit aus, die Bildung eines Oberflächenkeims ist geschwindigkeitsbestimmend) beträgt der Exponent $K_5 = 0,5$. Für den entgegengesetzten Extremfall polynuklearen Wachstums (zweidimensionale Keime breiten sich nicht weiter aus, sondern bilden bei ausreichender Anzahl eine neue Schicht) ist $K_5 = 1,5$. Liegt der Exponent zwischen 1,5 und 0,5 so spricht man vom „birth and spread“-Verhalten und die Ausbreitungsgeschwindigkeit der gebildeten Monoschichten ist endlich.

Zweidimensionale Oberflächenkeime können sich überall auf der Oberfläche bilden, also auch auf unvollständigen Schichten. Die Wachstumsgeschwindigkeit der Kristallfläche steigt mit zunehmender Übersättigung und Temperatur. Allerdings ist bei geringen Übersättigungen auch mit diesem Modell die Anpassung experimentell ermittelter Werte unzufriedenstellend.

Empirische Gleichungen: Die am stärksten vereinfachte Beschreibung des Zusammenhangs zwischen Wachstumsgeschwindigkeit und Übersättigung, welche auch in der industriellen Praxis häufig Anwendung findet, gibt Gleichung 2-32 wieder. Statt der Übersättigung S kann, wie bereits beschrieben, auch die relative Übersättigung σ , die Konzentrationsdifferenz zum Gleichgewicht Δc oder ein anderer Ausdruck der Triebkraftbeschreibung eingesetzt werden. Für die Flächenwachstumsgeschwindigkeit v und die lineare Wachstumsrate G werden analoge Gleichungen genutzt.

Gleichung 2-32

$$R_G = k_G \cdot S^g$$

Die Wachstumsordnung g und die effektive Geschwindigkeitskonstante k_G werden aus der Anpassung an experimentelle Werte ermittelt. Letztere ist dabei eine Funktion der Temperatur, der hydrodynamischen Bedingungen im Reaktor und der eventuellen Anwesenheit von Fremdstoffen bzw. Verunreinigungen.

Diffusions-Reaktionsmodell (Filmtheorie): Aus dem Bereich der chemischen Reaktionstechnik wird häufig das Diffusions-Reaktionsmodell entlehnt, um den Kristallwachstumsprozess zu beschreiben. Das Diffusions-Reaktionsmodell beschreibt den Kristallwachstumsprozess als Kombination eines Diffusionsschritts (Transport der Gitterbausteine aus der Bulkphase an die Phasengrenzfläche Kristall/Lösung durch Diffusion und Konvektion) und eines Einbauschriffs der Kristallgitterbausteine in das Kristallgitter (analog einem Reaktionsschritt). Beide Schritte laufen in Reihe ab und besitzen unterschiedliche Triebkräfte aufgrund der Lösungskonzentration an der Phasengrenzfläche, c_I , welche sich von der Konzentration in der Bulkphase c_{bulk} und der Gleichgewichtskonzentration c_{GG} unterscheidet. Die Grenzflächenkonzentration c_I ist dabei abhängig vom Verhältnis der Geschwindigkeiten beider Teilschritte. Abbildung 2.16 verdeutlicht die zugrunde liegende Modellvorstellung nahe der Kristalloberfläche sowie die unterschiedlichen Triebkräfte.

Der zweistufige Prozess kann (z. B. unter Nutzung der Konzentration c hier in $[\text{kg}/\text{m}^3]$) durch Gleichung 2-33 und Gleichung 2-34 beschrieben werden. Die Geschwindigkeitskonstante des Diffusionsprozesses k_{diff} $[\text{m}/\text{s}]$ entspricht dabei dem konventionellem Stofftransportkoeffizienten und k_{int} ist die Geschwindigkeitskonstante für den Oberflächeneinbau. Der Stofftransportkoeffizient ist eine Funktion des Diffusionskoeffizienten D_{AB} sowie der Diffusionsgrenzschichtdicke ε (Gleichung 2-35).

Aus der Kombination von Gleichung 2-33 und Gleichung 2-35 sowie der Annahme, daß R_G auch als massenbezogene Diffusionsgeschwindigkeit J $[\text{kg}/\text{m}^2\text{s}]$ angesehen werden kann, ergibt sich das 1. Fick'sche Diffusionsgesetz (Gleichung 2-36). R_G ist somit ebenfalls abhängig von der Grenzschichtdicke ε und vom Diffusionskoeffizienten D_{AB} . Die Grenzschichtdicke ε ist wiederum eine Funktion der Strömungsgeschwindigkeit u der das Kristall umgebenden Lösung.

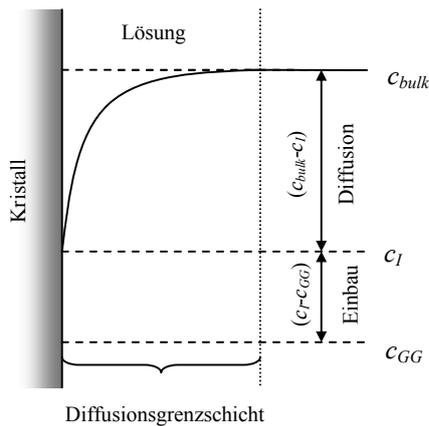


Abbildung 2.16: Konzentrationsgradienten nahe der Kristalloberfläche, Diffusions- und Einbauschnitt sowie zugehörige Triebkrafterläuterung.

$$\text{Diffusion: } R_G = k_{diff} \cdot (c_{bulk} - c_I) \quad \text{Gleichung 2-33}$$

$$\text{Einbau: } R_G = k_{int} \cdot (c_I - c_{GG})^g \quad \text{Gleichung 2-34}$$

$$k_{diff} = \frac{D_{AB}}{\varepsilon} \quad \text{Gleichung 2-35}$$

$$J = \frac{D_{AB}}{\varepsilon} \cdot (c_{bulk} - c_I) \quad \text{Gleichung 2-36}$$

Diese Abhängigkeit kann mittels dimensionsloser Kennzahlen verallgemeinert charakterisiert bzw. dargestellt werden. Anhand der Reynolds-Zahl Re (Gleichung 2-37) wird die fluiddynamische Ähnlichkeit bei erzwungener Strömung festgelegt (turbulentes oder laminares Verhalten). Die Schmidt-Zahl Sc (Gleichung 2-38) charakterisiert die physikalische Beschaffenheit der flüssigen Phase indem sie den Impulstransport im Strömungsfeld (über die kinematische Viskosität ν) und den Stofftransport im Konzentrationsfeld (über den Diffusionskoeffizienten D_{AB}) miteinander vergleicht. Die Sherwood-Zahl Sh (Gleichung 2-39) stellt die tatsächliche Stoffstromdichte ins Verhältnis zur Stoffstromdichte der reinen Diffusion.

$$Re = \frac{u \cdot l}{\nu} \quad \text{Gleichung 2-37}$$

$$Sc = \frac{\nu}{D_{AB}} \quad \text{Gleichung 2-38}$$

Gleichung 2-39

$$Sh = \frac{k_{diff} \cdot l}{D_{AB}}$$

Eine Kombination von Gleichung 2-33 und Gleichung 2-34 durch Eliminierung der unbekanntes Grenzflächenkonzentration c_I ergibt Gleichung 2-40. Diese Gleichung ist nur für die beiden Grenzfälle $g = 1$ (Gleichung 2-41) und $g = 2$ (Gleichung 2-42) analytisch nach R_G auflösbar. Für $k_{diff} \ll k_{int}$ limitiert der Diffusionsschritt, für $k_{int} \ll k_{diff}$ der Einbauschritt die Gesamtkristallwachstumsgeschwindigkeit.

Gleichung 2-40

$$R_G = k_{int} \cdot \left(c_{bulk} - c_{GG} - \frac{R_G}{k_{diff}} \right)^g$$

Gleichung 2-41

$$R_G = k_G \cdot (c_{bulk} - c_{GG}) \quad (\text{für } g = 1 \text{ mit } \frac{1}{k_G} = \frac{1}{k_{diff}} + \frac{1}{k_{int}})$$

Gleichung 2-42

$$R_G = k_{diff} \cdot \Delta c + \frac{k_{diff}^2}{2 \cdot k_{int}} - \sqrt{\frac{k_{diff}^4}{4 \cdot k_{int}^2} + \frac{k_{diff}^3 \cdot \Delta c}{k_{int}}} \quad (\text{für } g = 2 \text{ mit } \Delta c = (c_{bulk} - c_{GG}))$$

Beide Teilschritte sind temperaturabhängig, die Geschwindigkeitskonstanten können über einen Arrhenius-Ansatz mit der jeweiligen Aktivierungsenergie E_A verknüpft werden (Gleichung 2-43). Die Aktivierungsenergie für den Diffusionsprozess beträgt typischerweise 10-20 kJ/mol, während sie für den Oberflächeneinbauschritt häufig zwischen 40-60 kJ/mol liegt [Mul01]. Für einige Systeme wurden mitunter auch höhere Werte für $E_{A,int}$ gefunden, so beispielsweise für Ammoniumpentaborat/Wasser 215 kJ/mol [Sah03], für Saccharose/Wasser 86 kJ/mol [Sch71, Sch76] oder für Stearinsäure/Hexan bis zu 190 kJ/mol [Rau91]. Es folgt, daß die Einbaugeschwindigkeit bei Temperaturerhöhung viel stärker zunimmt als die Diffusionsgeschwindigkeit. Mit zunehmender Temperatur sollte der Kristallwachstumsvorgang daher vom einbaulimitierten zum diffusionslimitierten Prozess übergehen.

Gleichung 2-43

$$k_{diff} = k_{diff,0} \cdot e^{-\frac{E_{A,diff}}{R \cdot T}} \quad \text{bzw.} \quad k_{int} = k_{int,0} \cdot e^{-\frac{E_{A,int}}{R \cdot T}}$$

2.6.3 Die Bedeutung der Impfkristalle für den Kristallisationsprozess

Eine Vielzahl von Untersuchungen hat gezeigt, daß Kristallisationsprozesse durch die Zugabe von Impfkristallen stabiler und kontrollierbarer durchgeführt werden können [z. B. Hef99, Bec00, Gen00, Kub02]. Wichtige Zielstellungen, die durch das Impfen in der industriellen Praxis angestrebt werden, sind:

- die gesteuerte Initiierung des Kristallisationsprozesses (Keimbildung und Wachstum),
- die Vermeidung von Verkrustungen im Kristallisator durch spontane Keimbildung,
- das verbesserte Anfahrverhalten kontinuierlich betriebener Kristallisatoren (kürzere Anfahrzeit, gedämpftes Einschwingverhalten)
- die Beeinflussung der Produktkristallgrößenverteilung z. B. für die spätere Weiterverarbeitung: Filtration, Formulierung etc.,
- die Vermeidung amorpher Produkte,
- die Beeinflussung der polymorphen Form des Kristallisats und
- die selektive Kristallisation reiner Enantiomere in konglomeratbildenden chiralen Systemen („preferential crystallization“).

Der Impfvorgang wirft jedoch auch eine Reihe von Problemen auf. Wie erfolgt die einfache und reproduzierbare Herstellung von Impfkristallen? Wie realisiert man den Transport und die Dosierung der Impfkristalle, in trockener Form oder als Slurry? Ist die Einhaltung von GMP-Richtlinien¹⁰ gegeben? Sind Design und Durchführung des Impfprozesses ökonomisch im Vergleich zu den durch das Impfen erzielten Vorteilen? Wie werden Produktionsausfälle bei falschem Impfen behandelt? Wurden Nebeneffekte wie induzierte Keimbildung oder Staubimpfung berücksichtigt?

Sind im Idealfall Keimbildung, Wachstumsgeschwindigkeitsdispersion und Kristallbruch bzw. -abrieb vernachlässigbar, so kann unter der Annahme größenunabhängiger konstanter Formfaktoren für einen absatzweise betriebenen Kristallisator über Gleichung 2-44 aus der zu erzielenden Kristallisatmasse m_{final} (netto, ohne Impfkristalle), der gewünschten Kristallisatgröße L_{final} und der verfügbaren Impfkristallfraktion L_{impf} die benötigte Impfkristallmasse m_{impf} berechnet werden. Heffels und Kind [Hef99] geben für eine optimale Prozessführung eine Impfkristallmasse von ca. 0,1 bis 3 % der zu erwartenden Kristallisatmasse bzw. eine Seedgröße von 10-30 % der gewünschten Produktgröße an. Beckmann [Bec00] erwähnt eine typische Seedmasse von weniger als 10 % der zu erwartenden Kristallisatmasse.

Gleichung 2-44

$$m_{impf} = \frac{m_{final} \cdot L_{impf}^3}{(L_{final}^3 - L_{impf}^3)}$$

¹⁰ „Good Manufacturing Practice“

2.7 Das Kristallwachstum in Gegenwart von Fremdstoffen

Produkteigenschaften wie die Reinheit des Kristallisats, die Kristallgrößenverteilung und der Kristallhabitus werden im Wesentlichen durch den Kristallwachstumsvorgang geprägt. In der chemischen und pharmazeutischen Industrie treten in der Realität jedoch häufig NebenkompONENTEN auf, welche den Kristallisationsprozess der Zielkomponente auf verschiedenartige und schwer vorherzusehende Weise beeinflussen können.

In den folgenden Abschnitten soll daher der Stand des Wissens zur Wirkung von Fremdstoffen auf das Kristallwachstum im Allgemeinen betrachtet werden. Im Hinblick auf die Thematik der vorliegenden Arbeit wird in einem gesonderten Teil anschließend eine Literaturübersicht zum Fremdstoffeinfluss bei der Kristallisation chiraler Substanzen gegeben.

2.7.1 Allgemeine Betrachtungen

Jede Substanz, die sich zusätzlich neben dem zu kristallisierenden Stoff im System befindet, also auch das Lösemittel, kann theoretisch als Verunreinigung mit möglichem Einfluss auf den Kristallisationsprozess angesehen werden.

In der Praxis ist es jedoch sinnvoll, neben dem Spezialfall des Lösemittels, der hier nicht betrachtet werden soll, zwischen bewusst beigemengten Fremdstoffen, also Additiven, und „unbewusst beigemengten“ Fremdstoffen, also wahren Verunreinigungen, zu unterscheiden. Man differenziert außerdem zwischen Mikrobeimengungen, deren Konzentration im Vergleich zum kristallisierenden Stoff sehr gering ist (Spurenverunreinigungen < 1% der kristallisierenden Hauptkomponente), und Makrobeimengungen, die in vergleichbarer Menge zum kristallisierenden Stoff vorliegen. Manche dieser Fremdstoffe wirken bereits im ppm-Bereich auf das Kristallisationsverhalten der zu gewinnenden Hauptkomponente, andere erst bei Zugabe vergleichsweise großer Mengen [Nyv95, Mul01].

Zur Untersuchung des Einflusses von Fremdstoffen auf die Kristallisation fand man bereits 1995 mehr als 2000 Publikationen in der Literatur [Nyv95]. Es sei hier nur beispielhaft auf Publikationen von Davey [Dav76], König [Kön85], Weissbuch et al. [Wei91], Nývlt und Ulrich [Nyv95], Veintemillas-Verdaguer [Vei96], Sangwal [San96], Mullin [Mul01] oder Myerson [Mye02] verwiesen.

Neben der bereits diskutierten Wirkung von Fremdstoffen und artfremden Oberflächen auf Keimbildungsprozesse (Kapitel 2.6.1) besteht die Möglichkeit der Beeinflussung von Kristallwachstumsvorgängen durch FremdsUBSTANZEN im kristallisierenden System. Dabei können Fremdstoffe:

- eine Änderung der Lösungseigenschaften (Löslichkeitsgleichgewichte und damit Übersättigungen, Diffusionskoeffizienten, Möglichkeit der Komplexbildung),
- eine Änderung der Charakteristik der Adsorptionsschicht an der Kristalloberfläche und
- eine Veränderung der Einbaugeschwindigkeit von Kristallgitterbausteinen in die Kristalloberfläche verursachen.

Sie können außerdem im Kristallinat eingeschlossen werden und/oder sogar in das Kristallgitter integriert werden (Mischkristallbildung), insbesondere wenn sich die Kristallgitterstrukturen des kristallisierenden Stoffes und der Verunreinigung sehr ähneln. Diese Wirkungen können sich makroskopisch in einer Habitusveränderung durch Hemmung oder Beschleunigung des Wachstums einzelner Kristallflächen, der Veränderung der effektiven Kristallwachstumsgeschwindigkeit gemittelt über alle Flächen (positiv oder negativ, auch absolute Hemmung ist möglich) und/oder der Kristallreinheit äußern, führen jedoch nicht zwangsläufig zu einem oder mehreren dieser Ergebnisse [Mul01].

Wirkung auf den Kristallwachstumsprozess. Lösungseigenschaften werden meist nur durch Makrobeimengungen beeinflusst, da Mikrobeimengungen nicht ausreichen, um die Lösungsstruktur signifikant zu ändern [Dav76]. Oberflächenprozesse (Adsorption und Kristallgittereinbau) hingegen können sowohl durch Makro- als auch durch Mikrobeimengungen beeinflusst werden. Die Wirkung von Fremdstoffen auf Oberflächenprozesse soll näher erläutert werden. Der Fremdstoff kann sowohl auf glatten Terrassen, an Stufen oder in Lücken/Versetzungen adsorbieren und behindert damit die Adsorption bzw. den Einbau von Kristallgitterbausteinen des kristallisierenden Stoffes (Abbildung 2.17).

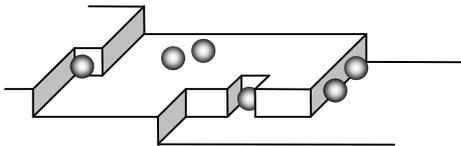


Abbildung 2.17: Adsorptionsplätze von Verunreinigungen am wachsenden Kristall basierend auf Kossels Modellvorstellungen (nach [Mul01]).

Eine selektive Adsorption an bestimmten Kristallflächen, eine spezifische Hemmung ihres Wachstums und damit eine Habitusmodifikation von Kristallen ist möglich [Mul01]. Die Blockade bestimmter aktiver Zentren auf der Kristalloberfläche kann beispielsweise über eine Langmuir-Adsorptionsisotherme mit der Lösungskonzentration verknüpft werden. Diese Theorie wurde in einer Reihe von Modellen integriert [Dav76, Bla86, Mye02] und von Kubota und Mullin [Kub95] hinsichtlich eines Effektivitätsfaktors der Verunreinigung erweitert. Das Verhältnis der relativen Stufengeschwindigkeit v in Anwesenheit eines Fremdstoffs zur Stufengeschwindigkeit ohne Fremdstoff v_0 kann danach mittels Gleichung 2-45 durch den Fremdstoffbedeckungsgrad der Kristalloberfläche im Gleichgewicht θ_{GG} und den Fremstoffeffektivitätsfaktor δ beschrieben werden. Letzterer ist von den stereochemische Gegebenheiten abhängig und sinkt mit steigender Übersättigung.

Gleichung 2-45

$$\frac{v}{v_0} = 1 - \delta \theta_{GG}$$

Folgende Sonderfälle lassen sich unterscheiden:

- $\delta = 1$ und $\theta_{GG} = 1$ » Komplette Oberflächenbedeckung des Kristalls durch den Fremdstoff, kein Wachstum, $v = 0$,
- $\delta > 1$ und $\theta_{GG} < 1$ » unvollständige Oberflächenbedeckung des Kristalls durch den Fremdstoff, Wachstum ist verlangsamt, $v \rightarrow 0$ und
- $\delta < 1$ » Wachstum ist auch bei $\theta_{GG} = 1$ (komplette Bedeckung) niemals vollständig gehemmt.

Durch Kombination mit der Langmuir-Adsorptionsisothermen (mit der Langmuirkonstanten K und der Fremdstoffkonzentration in der Lösung c) sowie der Annahme, daß die lineare Wachstumsgeschwindigkeit G proportional der Stufengeschwindigkeit v ist, ergibt sich Gleichung 2-46. Diese Gleichung gilt für den Fall sofortiger Einstellung des Adsorptionsgleichgewichts auf der Kristalloberfläche. Ist das Adsorptionsgleichgewicht noch nicht erreicht, so muss statt des Gleichgewichtsbedeckungsgrades θ_{GG} der aktuelle Bedeckungsgrad θ in Gleichung 2-45 berücksichtigt werden. Die Netto-Adsorptionsgeschwindigkeit kann mit Hilfe der beiden Geschwindigkeitskonstanten K_1 und K_2 durch Gleichung 2-47 beschrieben werden.

Gleichung 2-46

$$\frac{G}{G_0} = 1 - \frac{\delta \cdot K \cdot c}{(1 + K \cdot c)}$$

Gleichung 2-47

$$\frac{d\theta}{dt} = K_1 \cdot (1 - \theta) \cdot c - K_2 \cdot \theta$$

Unter der Annahme einer nahezu konstanten Fremdstoffkonzentration c sowie $\theta = 0$ für $t = 0$ erhält man bei Integration von Gleichung 2-47 mit der Zeitkonstanten $K_3 = (K_1 + K_2)^{-1}$ Gleichung 2-48 und damit in Analogie zu Gleichung 2-46 eine Beschreibung des Verhältnisses der Wachstumsgeschwindigkeiten mit und ohne Fremdstoff nach Gleichung 2-49. Diese Gleichung gilt allgemein für „schwache“ Fremdstoffe ($\delta \leq 1$) und, solange die lineare Wachstumsgeschwindigkeit G nicht den Wert null erreicht, auch für „starke“ Fremdstoffe ($\delta > 1$).

Gleichung 2-48

$$\theta = \theta_{GG} \cdot (1 - e^{-t/K_3})$$

Gleichung 2-49

$$\frac{G}{G_0} = 1 - \frac{\delta \cdot K \cdot c}{(1 + K \cdot c)} \cdot (1 - e^{-t/K_3})$$

Mittels des vorgeschlagenen Modells konnten Kubota und Mullin [Kub95] eine Anzahl verschiedener experimenteller Datensätze theoretisch nachbilden, welche zuvor nicht mit einem allgemeinen einheitlichen Modell beschreibbar waren.

Fremdstoffe und Kristallreinheit. Wie bereits erwähnt, kann nicht nur die Kinetik der Kristallkeimbildung und des Kristallwachstums durch Fremdstoffe verändert werden. Auch die Kristallreinheit ist eine wichtige Prozessgröße, die durch Fremdstoffe maßgeblich beeinflusst wird. Für viele industrielle Produkte ist eine Reinheit von 95 % ausreichend um als „rein“ zu gelten [Mul01]. Für Spezialchemikalien sind mitunter Reinheiten größer 99 % erforderlich. Reinheiten größer 99,9 % werden üblicherweise als „ultra- oder hochrein“ bezeichnet. Für viele chirale Produkte ist oft eine Reinheit von 98 % akzeptabel, da die verbleibenden 2 % Gegenantiomer einen vernachlässigbaren Effekt auf die Aktivität des Produktes haben. Die Kristallreinheit wird vermindert durch:

- (A) Einbau bzw. Einlagerung von Fremdstoffen im Kristallgitter (auch auf Zwischengitterplätzen), d.h. Mischkristallbildung
- (B) flüssige Einschlüsse im Kristall (Lösungseinschlüsse),
- (C) Restanhaftungen der Mutterlauge nach der fest/flüssig-Trennung sowie
- (D) flüssige Einschlüsse zwischen verschiedenen Kristallen (siehe Abbildung 2.18).

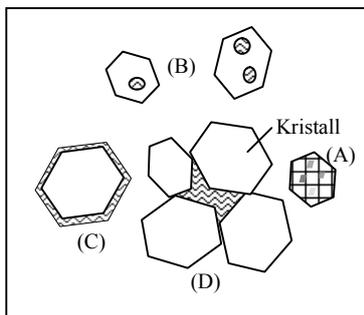


Abbildung 2.18: Schematische Darstellung möglicher Quellen für die Reduktion der Kristallreinheit.

Das Ausmaß der Integration von Fremdstoffen in das Kristallgitter und die Menge an Lösungseinschlüssen im Kristall hängen von den Kristallisationsbedingungen (Wachstumsgeschwindigkeit, Fremdstoffkonzentration etc.) sowie der Strukturähnlichkeit zwischen Fremdstoff und eigentlichem Kristallat ab. Restanhaftungen auf der Kristalloberfläche und interkristalline Lösungseinschlüsse können durch eine geeignete fest/flüssig-Trennung minimiert werden.

In der industriellen Praxis nutzt man häufig Verteilungskoeffizienten, V_k , und Trennfaktoren, χ_F , um die Effektivität der Kristallisation als Aufreinigungsprozess zu charakterisieren. Verteilungskoeffizienten (V_k) beschreiben das Verhältnis des Gehalts einer bestimmten Komponente i im Kristall zum Gehalt in der Ausgangsphase. Je nach Prozessgegebenheiten und Betrachtungsweise werden sie auf verschiedener Basis berechnet.

Verteilungskoeffizienten können als Gleichgewichtsverteilungskoeffizienten (Gleichung 2-50), kinetische (Gleichung 2-51) und effektive Verteilungskoeffizienten (Gleichung 2-52) bestimmt werden [Wil88].

$$VK_i^{GG} = (x_{i,s}/x_{i,l})_{GG}$$

Gleichung 2-50

$$VK_i^{kin} = (x_{i,s}/x_{i,l})_I$$

Gleichung 2-51

$$VK_i^{eff} = x_{i,s,l}/x_{i,l,bulk} = f(VK_i^{GG}, v, D, \varepsilon)$$

Gleichung 2-52

Während der Gleichgewichtsverteilungskoeffizient thermodynamisch basiert ist, sind der kinetische und der effektive Verteilungskoeffizient zusätzlich von den aktuellen Prozessbedingungen und dem Prozessfortschritt abhängig. Man unterscheidet daher auch zwischen differentiellen und integralen Verteilungskoeffizienten [Wil88].

Trennfaktoren in der Lösungskristallisation (χ_F) können allgemein durch Gleichung 2-53 definiert werden. Der Wert R stellt dabei das Verhältnis der Stoffmengenanteile des Fremdstoffes F und der kristallisierenden Hauptkomponente H in der flüssigen (l) und der festen Phase (s) dar [Mye02]. Unter der Annahme $x_{H,s} \approx 1$ folgt Gleichung 2-54. Auch der Trennfaktor ist eine vom Kristallisationsfortschritt und den Kristallisationsbedingungen beeinflusste Größe. Beträgt der Trennfaktor $\chi_F = 1$ so ist keine Aufreinigung der Hauptkomponente durch die Kristallisation erreichbar. Bei einem Trennfaktor $\chi_F < 1$ erfolgt eine Aufreinigung der Hauptkomponente durch Kristallisation, bei $\chi_F > 1$ wird der Fremdstoff im Kristallinat angereichert. Mitunter wird die Effektivität der Kristallisation auch anders beschrieben. Zumstein [Zum90] ersetzte beispielsweise in Gleichung 2-53 die Stoffmengenanteile x durch absolute Stoffmengen, um den Aufreinigungsfortschritt zu quantifizieren.

$$\chi_F = \frac{R_s}{R_l} \text{ mit } R = \frac{x_F}{x_H}$$

Gleichung 2-53

$$\chi_F = \frac{x_{F,s} \cdot x_{H,l}}{x_{F,l}}$$

Gleichung 2-54

2.7.2 Untersuchungen zum Fremdstoffeinfluss bei der Kristallisation chiraler Stoffe

Bei der enantioselektiven Kristallisation chiraler Verbindungen aus Lösungen oder Schmelzen beider Enantiomere kann das nicht kristallisierende Gegenenantomer als unerwünschter Zusatzkomponente oder Verunreinigung betrachtet werden. Gleiches gilt für das Gegenenantomer bei der bevorzugten Kristallisation („preferential crystallization“) sowie den eventuellen Überschuss eines Enantiomers bei der Kristallisation des Racemats in

verbindungsbildenden Systemen. Auch hier handelt es sich um Kristallisationen in Anwesenheit unerwünschter Zusatzkomponenten („Fremdstoffe“), die fast immer als eine Makrobeimengung vorliegen. Nur bei stark angereicherten Lösungen mit einem Enantiomerenexzess ee nahe 1 (z. B. $ee > 0,99$) könnte das Gegenenantiomer als Mikrobeimengung betrachtet werden.

Durch die starke Ähnlichkeit des „Fremdstoffes“ mit der kristallisierenden Spezies und der möglichen Wechselwirkung zwischen beiden nimmt die Kristallisation in chiralen Systemen eine Sonderstellung bei der Betrachtung von Kristallisationsprozessen in Anwesenheit von Fremdstoffen ein. Obwohl Mischkristallbildung, d. h. der Einbau dieser „Fremdstoffe“ in das Kristallgitter des kristallisierenden Stoffes bei chiralen Systemen sehr selten auftritt, ist eine Wirkung dieser „Fremdstoffe“ auf die Kristallisationskinetik entsprechend den Ausführungen in Kapitel 2.7.1, ihr Einschluss in das Kristallisat oder sogar der Kristallgittereinbau (d. h. Mischkristallbildung durch Einlagerung oder Substitution) in der Realität nicht auszuschließen.

Trotz der stetig zunehmenden Anzahl an Veröffentlichungen bezüglich des Einflusses strukturverwandter Fremdstoffe in der Kristallisation (z. B. zu „tailor-made additives“) wurde der Spezialfall der enantioselektiven Kristallisation bisher jedoch nur wenig untersucht. Diesbezüglich publizierte Arbeiten konzentrieren sich auf folgende Schwerpunkte:

- die Kristalleigenschaften des erhaltenen Kristallisats bei geringem „Fremdstoff“-Anteil (Reinheit, Störung der Gitterstruktur durch Einbau, Bildung von Mischkristallen, Habitusänderung, etc.),
- das Verständnis der Vorgänge bei der bevorzugten Kristallisation („preferential crystallization“) sowie
- die Beeinflussung der Kristallisationskinetik in racemischen Lösungen durch Anwesenheit strukturähnlicher optisch aktiver Verbindungen (z. B. Initiierung einer temporär bevorzugten Kristallisation, „preferential nucleation“, kinetische Hemmung).

Tabelle 2-3 gibt einige typische Beispielpublikationen zu diesen Gebieten. Dabei sind insbesondere die Untersuchungen von Ottens et al. [Ott04] hervorzuheben, in denen der Einfluss strukturverwandter chiraler Verbindungen auf die Kinetik von Kristallkeimbildung und Kristallwachstum quantitativ erfasst worden ist. Ein signifikanter hemmender Effekt der Fremdstoffe auf die Kristallisationskinetik (Keimbildung und Wachstum) des gewünschten Produktes konnte festgestellt werden. Die gewonnenen Ergebnisse sind wegweisend für die Fragestellung möglicher „Konkurrenzeinflüsse“ durch das nichtkristallisierende Gegenenantiomer auf die Kinetik auch bei der enantioselektiven Kristallisation. Nach Kenntnis der Autorin wurden bisher keine quantitativen Studien zur Untersuchung der Beeinflussung des Kristallwachstums durch das nicht kristallisierende Gegenenantiomer bei der enantioselektiven Kristallisation publiziert. Besonders zur Kristallwachstumskinetik sowie

zu Kristallisatreinheiten und möglichen Kristallhabitusänderungen in Gegenwart des Gegenenantomers fehlen quantitative Daten und allgemeine übertragbare Modellvorstellungen.

Tabelle 2-3: Beispielpublikationen zur Untersuchung der Kristallisation in chiralen Systemen.

| Autoren [Quelle]: chirale Verbindung <i>chirales System</i> | Untersuchungsbedingungen | Fragestellung |
|--|---|--|
| Duddu et al. [Dud93], Li et al. [Li96]: (±)-Ephedrin-2-Naphtalensulfonat <i>verbindungsbildend</i> | Kristallisation aus Lösungen mit ee > 0,9 bzw. ee < 0,1 | Kristalleigenschaften (optische Reinheit, Störung der Gitterstruktur durch Einbau, Mischkristallbildung) |
| Duddu et al. [Dud96]: (SS)-(+)-Pseudoephedrinsalicylat <i>konglomeratbildend</i> | Kristallisation aus Lösungen mit ee > 0,9 | Kristalleigenschaften (optische Reinheit, Störung der Gitterstruktur durch Einbau) |
| Beilles et al. [Bei01]: 5-Ethyl-5-Methylhydantoin, Profir und Matsuoka [Pro00]: Threonin <i>konglomeratbildend</i> | „Bevorzugte Kristallisation“ | Prozessverständnis, optische Reinheit des Produkts |
| Addadi et al. [Add82]: verschiedene Aminosäuren in racemischer Zusammensetzung <i>konglomeratbildend</i> | Kristallisation in Anwesenheit geringer Mengen anderer R- bzw. S- Aminosäuren in gelöster Form | Enantiomerentrennung durch temporäre enantioselektive Hemmung der Kristallisation eines Enantiomers |
| Lim et al. [Lim95]: Praziquantel <i>mischkristallbildend</i> | enantioselektive Kristallisation in Anwesenheit des Gegenenantomers im Fall eines Systems mit vollständiger Mischbarkeit | Enantiomerentrennung durch enantioselektive Kristallisation aus optisch angereicherter Lösung (ee ≠ 0), optische Reinheit des Produktes |
| Kondepudi et al. [Kon98], Buhse et al. [Buh99]: racemische Glutaminsäure <i>konglomeratbildend</i> | Kristallisation in Anwesenheit geringer Mengen R- bzw. S-Lysin in gelöster Form | temporär bevorzugte Kristallisation von R- bzw. S-Glutaminsäure |
| Shiraiwa et al. [Shi02]: <i>allo</i> -Threonin <i>konglomeratbildend</i> | Kristallisation in Anwesenheit von R- bzw. S-Alanin in gelöster Form | temporär bevorzugte Kristallisation von S- bzw. R- <i>allo</i> -Threonin |
| Kim et al. [Kim04] L-Threonin <i>konglomeratbildend</i> | Kristallisation in Anwesenheit von L-Glutaminsäure | Kristallhabitus, Kristallgittereinbau |
| Ottens et al. [Ott04] Ampicillin <i>keine Angabe</i> | Kristallisationskinetik (Keimbildung- Induktionszeitmethode, Wachstum) in Anwesenheit strukturverwandter chiraler „building blocks“ und Zersetzungsprodukte, ee = 1 | Hemmender Effekt der Verunreinigungen auf Keimbildung und Wachstum (quantitative Untersuchung) |

2.8 Modellierung der Kristallisation als Gesamtprozess und auf molekularer Ebene

Die nächsten beiden Abschnitte dieses Kapitels beschäftigen sich mit der theoretischen Modellierung der Kristallisation als Gesamtprozess mit Hilfe der Populationsbilanz und der Momentenmethode (Kapitel 2.8.1) sowie mit Molecular Modeling Methoden in der Kristallisation (Kapitel 2.8.2). Auf eine vertiefte Betrachtung beider Themen im Hinblick auf chirale Systeme wurde verzichtet, da es sich um allgemeingültige und vereinfachte Modellvorstellungen unabhängig von der Art der kristallisierenden Spezies handelt, welche ebenso bei der Kristallisation chiraler Substanzen angewendet werden können.

2.8.1 Populationsbilanz und Momentenmethode

Die Modellierung der Kristallisation als Gesamtprozess ermöglicht ein vertieftes Verständnis des Zusammenspiels der einzelnen Teilprozesse, welche bereits in Abbildung 2.11 illustriert wurden. Um die komplexe Verkopplung aller dargestellten Prozesse, die auf die Eigenschaften der sich entwickelnden Kristallpopulation Einfluss nehmen, zu beschreiben, bieten sich Populationsbilanzen an [Mer95, Ran88]. Diese Modellierung fand zwar in der vorliegenden Arbeit keine Anwendung soll jedoch aus Gründen der Vollständigkeit kurz erläutert werden. Mit einer Populationsbilanz kann die Teilchenzahl in einem Längenintervall L bis $L+\Delta L$ innerhalb eines Volumenelementes im kristallisierenden System als Funktion der Kristallkeimbildung, der Kristallauflösung, des Kristallwachstums, des Kristallabriebs bzw. -bruchs, des Produktabzugs und des Feedstroms beschrieben werden (siehe Abbildung 2.19). Die Anzahldichte \tilde{n} ist durch Gleichung 2-55 definiert. Gleichung 2-56 gibt die allgemeine Form der Populationsbilanz für die Teilchenanzahldichte \tilde{n} im Volumenelement V wieder.

$$\tilde{n} = \lim_{\Delta L \rightarrow 0} \frac{\Delta N_V}{\Delta L} = \frac{dN_V}{dL}$$

Gleichung 2-55

$$\frac{\partial \tilde{n}}{\partial t} + \frac{\partial(G \cdot \tilde{n})}{\partial L} + \tilde{n} \cdot \frac{\partial V}{V \cdot \partial t} + D(L) - B(L) + \sum_k \frac{\dot{V}_i \cdot \tilde{n}_i}{V} = 0$$

Gleichung 2-56

Der erste Term $\partial \tilde{n} / \partial t$ stellt die Änderung der Anzahldichte mit der Zeit für absatzweise betriebene Kristallisatoren dar und entfällt für kontinuierlich arbeitende Prozesse (bzw. im „steady state“). Der Ausdruck $\partial(G \cdot \tilde{n}) / \partial L$ beschreibt die Änderung der Anzahldichte aufgrund von Kristallwachstum in das Längenintervall ΔL hinein und daraus heraus. Eine zeitliche Änderung des Volumens (z. B. durch Lösemittelentzug bei absatzweiser Verdampfungskristallisation) wird durch den Term $\tilde{n}(\partial V / V \partial t)$ berücksichtigt.

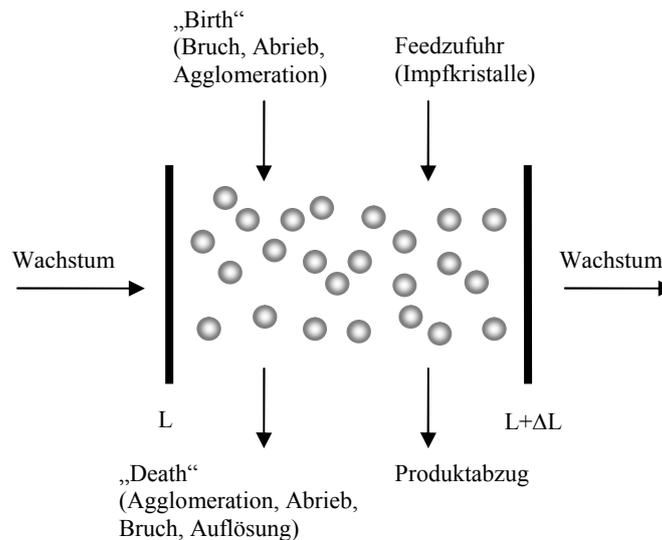


Abbildung 2.19: Änderung der Teilchenzahl in einem Volumenelement und Längenintervall L bis $L+\Delta L$, frei nach [Mer95].

Die beiden Ausdrücke $B(L)$ und $D(L)$ stellen die Geburts- bzw. Sterberate („birth“ und „death“) von Kristallen im Längenintervall ΔL dar, welche aus Keimbildungs-, Abriebs-, Bruch-, Agglomerations- und Auflöserevorgängen resultiert. Alle Kristallpopulationen, die zusätzlich in das Volumenelement V eingebracht werden (z. B. Impfkristalle im Feedstrom) oder es verlassen (z. B. durch Produktabzug) werden unter $\sum_k (\dot{V}_i \cdot \tilde{n}_i / V)$ zusammengefasst.

Die Betrachtung für ein Volumenelement V kann bei idealer Kristallisatordurchmischung auch auf das Gesamtvolumen des Kristallisators V_{Kr} übertragen werden [Mer95, Ran88].

Zur Beschreibung eines **kontinuierlich betriebenen MSMPR-Kristallisators im „steady state“** können alle Terme, die eine zeitliche Änderung beschreiben, gleich null gesetzt werden. Unter der Annahme vernachlässigbarer Abriebs-, Bruch-, Agglomerations- und Auflöserevorgänge ($B(L)$ und $D(L) = 0$) vereinfacht sich Gleichung 2-56 zu Gleichung 2-57.

Gleichung 2-57

$$\frac{\partial(G \cdot \tilde{n})}{\partial L} + \sum_k \frac{\dot{V}_i \cdot \tilde{n}_i}{V_{Kr}} = 0 \quad \text{mit} \quad \frac{\dot{V}_i}{V_{Kr}} = \frac{1}{\tau}$$

Für den **absatzweisen Betrieb** („batch“, keine zusätzlichen Ein- und Austragsströme von Kristallen) kann Gleichung 2-56 zu Gleichung 2-58 vereinfacht werden, wenn ideale Durchmischung, konstantes Suspensionsvolumen (keine Verdampfungskristallisation) sowie vernachlässigbare Abriebs-, Bruch-, Agglomerations- und Auflöserevorgänge ($B(L)$ und $D(L) = 0$) als gegeben angenommen werden. Gleichung 2-58 kann (im Gegensatz zu Gleichung 2-57) nicht analytisch gelöst werden.

Gleichung 2-58

$$\frac{\partial \tilde{n}}{\partial t} + \frac{\partial(G \cdot \tilde{n})}{\partial L} = 0$$

Eine elegante Beschreibung des Batch-Prozesses ist jedoch unter Nutzung der Momentenmethode möglich [Ran88]. Zum Zeitpunkt t kann ein beliebiges i -tes Moment, m_i , einer gegebenen Anzahldichteverteilung \tilde{n} (bezüglich einer spezifischen charakteristischen Kristallgröße L) über Gleichung 2-59 berechnet werden.

Gleichung 2-59

$$m_i = \int_{L=0}^{\infty} \tilde{n}(L) \cdot L^i \cdot dL \quad \text{für } i = 0, 1, 2, 3 \dots$$

Die so definierten Momente entsprechen „kumulativen“ Parametern, welche die vorliegende Kristallpopulation charakterisieren. Die Zuordnung einzelner Momente zu den die Kristallpopulation beschreibenden „kumulativen“ Größen ist exemplarisch für die ersten vier Momente in Tabelle 2-4 gegeben.

Tabelle 2-4: Zuordnung der ersten vier Momente der Anzahldichteverteilung zu den die Kristallpopulation beschreibenden „kumulativen“ Parametern.

| <i>i</i> -tes Moment der Anzahldichteverteilung $\tilde{n}(L)$ | entspricht Parameter: |
|--|--------------------------------------|
| m_0 | Gesamtkristallanzahl N_{total} |
| m_1 | Gesamtkristalllänge L_{total} |
| m_2 | Gesamtkristalloberfläche A_{total} |
| m_3 | Gesamtkristallmasse $m_{s,total}$ |

Differenziert man die ersten vier Momente (m_0, m_1, m_2, m_3) nach der Zeit, so kann die zeitliche Veränderung der Kristallpopulation im Batch-Prozess unter den oben genannten Bedingungen für das Kristallisorvolumen V_{Kr} (Suspensionsvolumen) mit Hilfe des durch Gleichung 2-60 bis Gleichung 2-63 beschriebenen gekoppelten Differentialgleichungssystems beschrieben werden.

Gleichung 2-60

Änderung der Gesamtkristallanzahl $\frac{dN_{total}}{dt} = V_{Kr} \cdot B$

Gleichung 2-61

Änderung der Gesamtkristalllänge $\frac{dL_{total}}{dt} = N_{total} \cdot G$

Gleichung 2-62

Änderung der Gesamtkristalloberfläche $\frac{dA_{total}}{dt} = 2 \cdot \beta \cdot L_{total} \cdot G$

Gleichung 2-63

Änderung der Gesamtkristallmasse $\frac{dm_s}{dt} = 3 \cdot \rho_s \cdot \frac{\alpha}{\beta} \cdot A_{total} \cdot G$

Ist zusätzlich die Keimbildungsrate vernachlässigbar ($B \approx 0$ /m³s) und erfolgt eine Impfung mit einer bekannten Kristallpopulation $\tilde{n}_0(L)$ zum Zeitpunkt null (Kristallisation nur durch Kristallwachstum), so entfällt Gleichung 2-60 und die Gesamtkristallanzahl N_{total} entspricht der Kristallanzahl der Impfpopulation, welche beispielsweise nach Gleichung 2-64 aus der Gesamtmasse der Impfkristalle m_{impf} , einer charakteristischen Impfkristallgröße L_{impf} , der Dichte der Impfkristalle ρ_s sowie eines Volumenformfaktors α abgeschätzt werden kann.

Gleichung 2-64

$$N_{total} = \frac{m_{impf}}{\alpha \cdot L_{impf}^3 \cdot \rho_s}$$

Gleichung 2-63 kann mit Hilfe von Gleichung 2-29 auch als Funktion der massen- und oberflächenbezogene Gesamtwachstumsgeschwindigkeit R_G dargestellt werden (Gleichung 2-65).

Gleichung 2-65

$$\frac{dm_s}{dt} = A_{total} \cdot R_G$$

Berücksichtigt man die bereits erwähnte Randbedingung einer konstanten Systemmasse (keine Ein- und Ausgangsmassenströme jeglicher Art in den Reaktor hinein bzw. daraus heraus, Gleichung 2-66) so kann aus der zeitlichen Veränderung der Gesamtkristallmasse m_s auf die Veränderung der Masse des noch gelösten Stoffes m_{solute} und damit auf die Lösungskonzentrationsveränderung c_{solute} zurückgeschlossen werden (Gleichung 2-67).

Gleichung 2-66

$$\frac{dm_s}{dt} + \frac{dm_{solute}}{dt} = 0$$

Gleichung 2-67

$$\frac{dm_s}{dt} = -\frac{dm_{solute}}{dt} \rightarrow \frac{dc_{solute}}{dt}$$

Für eine energetische Bilanzierung des Batch-Kristallisationsprozesses ist einerseits die aus der Kristallisation resultierende Wärme Q_c zu berücksichtigen, welche über die Kristallisationsenthalpie $\Delta_c H$ und die Änderung der Kristallisationsmasse dm_s/dt zugänglich ist (Gleichung 2-68).

Gleichung 2-68

$$\frac{dQ_c}{dt} = \frac{dm_s}{dt} \cdot \Delta_c H$$

Außerdem muss der Wärmeaustausch mit der Umgebung bzw. mit einem Kühlmedium in die Bilanz miteinbezogen werden. Gleichung 2-69 beschreibt den aus einer von der

Reaktortemperatur T abweichenden Umgebungstemperatur T_U resultierenden Austauschwärmebeitrag Q_U in allgemeiner Form unter Nutzung eines Wärmewiderstands $R_{therm.}$.

Gleichung 2-69

$$\frac{dQ_U}{dt} = \frac{(T - T_U)}{R_{therm.}} \text{ mit } R_{therm.} = \frac{\frac{1}{\alpha_{innen}} + \frac{s}{\lambda} + \frac{1}{\alpha_{au\beta en}}}{A}$$

Der Wärmewiderstand wurde hier exemplarisch als Reihenschaltung verschiedener Widerstände (Wärmeübergang und Wärmeleitung) an einer ebenen einschichtigen Wand der Dicke s mit der Wärmeaustauschfläche A definiert, T_U stellt in diesem Beispiel die Temperatur des Kühlmediums dar. Die Bilanz kann jedoch unter Berücksichtigung weiterer Wärmewiderstände bis zur Raumtemperatur, T_U , erweitert werden. Neben den vorgenannten beiden Wärmebeiträgen kann auch der Energieeintrag durch den Rührer, $W_{Rührer}$, zusätzlich zur Wärmebilanz beitragen (Gleichung 2-70). Die absolute isobare Wärmekapazität C_p des gesamten Kristallisator (einschließlich Inhalt) beinhaltet die massengewichteten Anteile der spezifischen Wärmekapazitäten des Kristallisats, der umgebenden Lösung und der Reaktormaterialien.

Gleichung 2-70

$$\frac{dQ_{total}}{dt} = \frac{dQ_c}{dt} - \frac{dQ_u}{dt} + W_{Rührer} = C_p \cdot \frac{dT}{dt}$$

Kombiniert man Gleichung 2-68 bis Gleichung 2-70 kann zusätzlich zu den Massenbilanzen die Änderung der Lösungstemperatur T berechnet werden (Gleichung 2-71).

Gleichung 2-71

$$\frac{dT}{dt} = \frac{1}{C_p} \cdot \left(\frac{dm_{s,total}}{dt} \cdot \Delta_c H - \frac{T - T_U}{R_{therm.}} + W_{Rührer} \right)$$

Die Umgebungstemperatur T_U kann z. B. durch einen vorhandenen Doppelmantel über einen Thermostaten zeitabhängig gesteuert werden. Die aktuelle Systemtemperatur T bestimmt in Verbindung mit der aktuellen Lösungskonzentration c und dem temperaturabhängigen Verhalten der Löslichkeit dc_{GG}/dT die aktuell vorliegende Übersättigung im System. Die Übersättigung wiederum fließt als Triebkraft des Prozesses in die Keimbildungsrate B und die Wachstumsgeschwindigkeit G ein.

Abschließend kann zusammengefasst werden, daß eine numerische Lösung der Massen- und Energiebilanz und damit die vollständige Beschreibung des Batch-Prozesses unter den vorgenannten Bedingungen bei Kenntnis der Anfangsbedingungen ($t=0$, $\tilde{n}_0(L)$), systemspezifischer Konstanten (α , β , ρ_s , C_p , $R_{therm.}$, $\Delta_c H$, ...) sowie der Keimbildungs- und Wachstumskinetik (B , G bzw. R_G , siehe Kapitel 2.6.1 und 2.6.2) möglich ist. Das Bilanzgleichungssystem kann jedoch auch zur Quantifizierung der Kinetiken der

Kristallkeimbildung und des Kristallwachstums genutzt werden. Wie aus Gleichung 2-60 bis Gleichung 2-71 ersichtlich wird, genügt die Kenntnis systemspezifischer Konstanten (α , β , ρ_s , C_p , $R_{therm.}$, ΔCH , ...) sowie die experimentelle Ermittlung der Änderung:

- der Anzahldichteverteilung der Kristallpopulation,
- der Kristallisatmasse **oder**
- der Lösungskonzentration

über der Zeit unter definierten Bedingungen, um auf die Kristallisationskinetik zurückschließen zu können. Eine weitere Möglichkeit besteht in der Auswertung thermischer Daten, welche während des Kristallisationsprozesses aufgezeichnet wurden (siehe z. B. Mohan et al. [Moh00]). Auf den Aspekt der experimentellen Bestimmung der Kristallisationskinetik und hier speziell der Kristallwachstumskinetik soll im letzten Abschnitt dieses Kapitels näher eingegangen werden.

2.8.2 *Molecular Modeling Methoden in der Kristallisation*

Molecular Modeling Methoden finden seit geraumer Zeit neben der Anwendung in Gebieten wie der Materialforschung (z. B. Polymere) oder der Biochemie (z. B. Proteinforschung) auch Anwendung in der Kristallisation [Mye99, Höl03]. Unter anderem ist dabei die Vorausberechnung des Kristallhabitus unter Wirkung verschiedener Einflussparameter eines der Hauptziele der Forschung. Neben der Berücksichtigung der individuellen Molekülstruktur und zwischenmolekularer Wechselwirkungen im Kristallgitter finden auch Wechselwirkungen mit dem umgebenden Lösemittel und mit darin enthaltenen Fremdstoffe (Additive/Verunreinigungen) sowie die in der umgebenden Lösung vorliegende Übersättigung Eingang in aktuelle Berechnungsmodelle [Lu05, Lu03, Hor02, Giv98, Lin98]. Grundlage zur Erstellung dieser Modelle sind Überlegungen zur Vorhersage des Kristallhabitus reiner Stoffe. An dieser Stelle soll kurz auf drei wesentliche Theorien eingegangen werden.

Als frühester Versuch zur Beschreibung des Zusammenhang zwischen äußerem Kristallhabitus und Kristallgitteraufbau für reine Stoffe ist das Gesetz von Bravais zu nennen [Bra66]: Makroskopisch ausgebildete Kristallflächen verlaufen immer parallel zu definierten Netzebenen des Kristallgitters, je dichter diese Netzebenen jedoch mit Kristallgitterpunkten (Atome, Moleküle, Ionen etc.) besetzt und je größer der Abstand zwischen parallel verlaufenden Netzebenen ist, desto wahrscheinlicher ist die Ausbildung einer makroskopisch sichtbaren Fläche parallel zu dieser Netzebene. Grund dafür ist die Annahme, daß die Höhe der Oberflächenenergie und damit die Wachstumsgeschwindigkeit von Flächen umgekehrt proportional zur Besetzungsdichte der zugehörigen Netzebene ist. Dieses Gesetz ist später noch von Donnay und Harker im Hinblick auf die Raumgruppenklassifizierung von Kristallgittern in einer allgemeineren Form formuliert worden (BFDH-Modell) [Don37]. Der

Charakter der Bindungen zwischen einzelnen Kristallgitterbausteinen wird in diesem Modell nicht berücksichtigt.

Die später entwickelte Theorie zur Kristallmorphologie von Hartman und Perdok (1955) berücksichtigt die Bindungsenergie, welche bei der Integration von Kristallgitterbausteinen in das Kristallgitter involviert ist [Har55]. Eine hohe Kristallwachstumsgeschwindigkeit erfordert ihrer Ansicht nach die Ausbildung starker Bindungen zwischen dem bestehenden Kristallgitter und sich anlagernden Kristallgitterbausteinen. Eine ununterbrochene Kette besonders starker Bindungen wird als „periodische Bindungsverkettung“ („periodic bond chain“, PBC-Modell) bezeichnet. Flächen werden entsprechend des Verlaufs periodischer Bindungsverkettungen klassifiziert. F-Flächen (flat faces) enthalten zwei oder mehrere PBC's innerhalb der parallel verlaufenden Netzebene. S-Flächen (stepped faces) enthalten nur eine PBC innerhalb der parallel verlaufenden Netzebene. K-Flächen (kinked faces) enthalten keine PBC innerhalb der parallel verlaufenden Netzebene. Die Stärke der makroskopischen Ausprägung dieser Flächen sinkt in der Reihenfolge $F \rightarrow S \rightarrow K$.

Das Anlagerungsenergie-Modell („attachment energy“, AE-Modell) baut auf der PBC-Theorie auf [Har80]. Die Anlagerungsenergie wird hierbei als die Energie definiert, welche bei der Anlagerung eines Kristallgitterbausteins an ein bestehendes Kristallgitter pro Molekül/Atom/etc. freigesetzt wird. Je stärker die zu knüpfenden intermolekularen Bindungen sind, desto höher ist die freiwerdende Anlagerungsenergie. Werden bei der schichtweisen Ausbildung von Kristallflächen (Aufbau von Kristallgitternetzebenen) starke intermolekulare Bindungen aufgebaut (hohe Anlagerungsenergie PBC verläuft entlang der Flächennormalen), so wächst diese Fläche schneller und hat eine geringere Relevanz für die makroskopische Kristallform. Im Gegensatz dazu wachsen Flächen unter Ausbildung nur schwacher intermolekularer Bindungen (geringe Anlagerungsenergie, PBC verläuft parallel zur Fläche) mit niedrigerer Geschwindigkeit und haben daher eine höhere Bedeutung für die makroskopische Kristallform. Das Modell setzt einige unrealistische Annahmen voraus, so zum Beispiel die Annahme, daß die Struktur der Lösung an der Kristalloberfläche exakt der Lösungsstruktur in der Bulkphase entspricht [Has96]. Es konnte jedoch gezeigt werden, daß mit Hilfe des Anlagerungsenergie-Modells eine Vielzahl von Systemen hinreichend beschrieben werden können (z. B. [Doc88, Wan97]). Daher ist es heute eines der Standardmodelle welches zur Vorausberechnung von Kristallmorphologien reiner Stoffe genutzt wird.

Die drei vorgenannten Modelle (BFDH-, PBC- und AE-Modell) basieren nur auf der internen Kristallstruktur, externe Einflüsse wie Übersättigung, Temperatur und Zusammensetzung der umgebenden Lösung werden vernachlässigt. Daher ist ihre Anwendbarkeit begrenzt. Sie sind generell nicht in der Lage, die Wirkung kristallwachstumsbeeinflussender Fremdstoffe (Lösemittel, Verunreinigungen, Additive) zu berücksichtigen.

Aufbauend auf dem AE-Modell wurden jedoch verschiedene Methoden entwickelt, um auch die Wirkung kristallwachstumsbeeinflussender Fremdstoffe mit in die Modellierung des sich entwickelnden Kristallhabitus einzubeziehen. Der „Surface-Docking“-Ansatz und der „Build-In“-Ansatz sollen hier exemplarisch kurz näher erläutert werden.

Beim sogenannten „Surface-Docking“-Ansatz [Mat99, Lu03] wird das Fremdstoffmolekül zentral auf einer gegebenen Kristalloberfläche angelagert und dessen Interaktion mit dieser spezifischen Oberfläche mit Hilfe der Bindungsenergie zwischen Additiv und Oberfläche untersucht. Je stärkere Wechselwirkungen auftreten umso langsamer ist das Kristallwachstum dieser Fläche und umso mehr steigt ihre Relevanz bei der makroskopischen Kristallhabitusausprägung.

Eine weitere Möglichkeit, den Einfluss von Fremdstoffen auf das Kristallwachstum zu untersuchen, bietet der „Build-In“-Ansatz [Nie97, Lu03]. Ausgangspunkt der Untersuchung ist die Elementarzelle des zu untersuchenden Reinstoffs. Die Symmetrie des zu untersuchenden Kristallgitters wird auf die Raumgruppe P1 reduziert (alle Moleküle in der Elementarzelle werden unabhängig). Anschließend werden Moleküle des Reinstoffs auf spezifischen Symmetriepositionen in der Elementarzelle nacheinander durch Additivmoleküle ersetzt (Host-Guest-Ansatz). Mit Hilfe des AE-Modells wird die Anlagerungsenergie für alle möglichen Elementarzellen mit Fremdmolekülen auf den möglichen Symmetrieposition berechnet und über die jeweilige individuelle Kristallfläche gemittelt. Die so berechnete Anlagerungsenergie wird zur Ermittlung des neuen Kristallhabitus in Anwesenheit des Fremdstoffes herangezogen.

Verschiedene frei und kommerziell erhältliche Softwarepakete (z. B. Material Studio und Cerius² von Accelrys [Acc05]) ermöglichen unter Anwendung verschiedener Kraftfeldmodelle (z. B. COMPASS, DREIDING, CHARMM) die Simulation und Untersuchung individueller molekularer Umgebungen und Kristallstrukturen und damit auch die Berechnung des Kristallhabitus unter Fremdstoffeinfluss unter Nutzung der vorgenannten Modelle.

Da die theoretische Modellierung des Fremdstoffeinflusses auf den Kristallhabitus mittels Molecular Modeling Methoden nicht Hauptthema der hier vorgelegten Arbeit ist, wird für weiterführende Informationen beispielsweise auf die Publikationen von Myerson [Mye99] und Hölting [Höl03] sowie Arbeiten von Bennema et al. [Liu94, Liu96, Doc91], Doherty et al. [Win98, Win00], Clydesdale et al. [Cly94a, Cly94b] und der Gruppe um Ulrich [Mat99, Nie97, Lu03, Lu05] verwiesen.

2.9 Experimentelle Bestimmung der Kristallwachstumskinetik

In den folgenden beiden Abschnitten soll auf praktische Aspekte der Bestimmung von Kristallwachstumskinetiken eingegangen werden. Möglichkeiten der experimentelle Bestimmung kristallwachstumskinetischer Daten erläutert (Kapitel 2.9.1). Außerdem wird ein Überblick über spezielle Messtechniken zur Verfolgung des Kristallwachstums gegeben

(Kapitel 2.9.2). Beide Themen spielten bei der Planung und Auslegung des im späteren Verlauf der Arbeit vorgestellten Versuchsprogramms zur Untersuchung des Gegenenantiomereinflusses auf das enantioselektive Kristallwachstum aus Lösungen eine wichtige Rolle.

2.9.1 Experimentelle Methoden

Die Bestimmung kristallisationskinetischer Daten im Labormaßstab unter zur industriellen/großtechnischen Anwendung vergleichbaren Bedingungen ermöglicht die Übertragung der gewonnenen Ergebnisse auf den Produktionsmaßstab. Einen detaillierten Überblick über mögliche Methoden zur Bestimmung kinetischer Parameter der Kristallkeimbildung und des Wachstums geben beispielsweise Nývlt et al. [Nyv85], Garside et al. [Gar90, Gar02], Tavare [Tav95] oder Myerson [Mye02].

Speziell die experimentelle Bestimmung von Kristallwachstumskinetiken durch Batch-Kristallisationsversuche in Suspensionen soll im folgenden Abschnitt näher erläutert werden. Die in diesen Experimenten gemessenen Daten liefern einen über eine größere Kristallpopulation gemittelten Zusammenhang zwischen Übersättigung und Kristallwachstumsgeschwindigkeit und sind daher unabhängig von individuellen Kristalleigenschaften, wie einer geringfügig vom Durchschnitt abweichenden Kristallform oder der individuellen Anzahl von Fehlstellen/Versetzungen auf der Kristalloberfläche. Die ermittelten kinetischen Parameter ermöglichen die Quantifizierung effektiver Stofftransportgeschwindigkeiten in einer kontrollierten Umgebung und damit eine optimale Kristallisatorauslegung. Batch-Kristallisationsversuche in Suspensionen können anhand von in Tabelle 2-5 genannten Differenzierungskriterien nochmals näher charakterisiert werden [Gar90, Gar02].

Eine detaillierte Beschreibung aller daraus resultierenden möglichen experimentellen Vorgehensweisen würde an dieser Stelle zu weit führen. In der vorliegenden Arbeit wurde die Methode der isothermen Verfolgung der Übersättigungsabbaukurve in gerührter Suspension unter Verwendung einer annähernd monodispersen Impfkristallfraktion genutzt. Diese Methode soll daher näher erläutert werden. Eine Lösung bekannter Zusammensetzung und Konzentration wird im untersättigte Zustand homogenisiert und danach auf die zu untersuchende Wachstumstemperatur temperiert, d. h. durch Über- bzw. Unterschreiten¹¹ der Gleichgewichtstemperatur in den übersättigten Zustand überführt. Hat sich die Temperatur der Lösung konstant eingestellt, werden Impfkristalle einer bestimmten Größe und Masse hinzugegeben. Diese wachsen bis die vorliegende Übersättigung vollständig abgebaut wurde und die umgebende Lösung sich unter den eingestellten Umgebungsbedingungen (Wachstumstemperatur, Umgebungsdruck) wieder im thermodynamischen Gleichgewicht befindet.

¹¹ abhängig vom Verlauf der Löslichkeitskurve als Funktion der Temperatur

Tabelle 2-5: Differenzierung der Batch-Kristallisationsversuche in Suspension nach Garside et al. [Gar90, Gar02].

| Differenzierungskriterium | Mögliche Variationen |
|--|--|
| Kristallgrößenverteilung der Impfkristalle | <ul style="list-style-type: none"> • monodisperse Systeme • polydisperse Systeme |
| Hydrodynamische Bedingungen | <ul style="list-style-type: none"> • Fließbettmethoden • gerührte Suspensionskristallisation |
| Temperaturführung | <ul style="list-style-type: none"> • isotherme bzw. quasi-isotherme Methoden • polytherme Methoden |
| Messmethode/Messdatenerfassung | <ul style="list-style-type: none"> • pseudo-differentielle Methoden • integrale Methode |
| Messdaten, die zur Auswertung genutzt werden | <ul style="list-style-type: none"> • direkte Messung der Kristallmasse oder -größe • indirekte Messung lösungsspezifischer Daten |

Der Kristallwachstumsprozess wird entweder durch direkte Bestimmung der Kristallmasse bzw. -größe oder über eine Messung lösungsspezifischer Größen (indirekte Methode) wie Lösungsdichte, Lösungsbrechungsindex, etc., welche mit der Lösungskonzentration und -temperatur verknüpft sind, verfolgt. Kristallwachstumsgeschwindigkeit und sich abbauende Übersättigung können über eines der vorgenannten Kristallwachstumsmodelle miteinander korreliert werden. Zur Ermittlung temperaturabhängiger wachstumskinetischer Parameter erfolgt eine Anpassung der theoretischen Gleichung an die experimentell gefundenen Daten. Die Vorteile dieser Methode bestehen darin, daß mit *einem* Versuch die Wachstumsgeschwindigkeit als Funktion der Übersättigung für eine Temperatur vollständig erfasst werden kann und daß diese Methode eine Messung unter Bedingungen ähnlich denen in industriellen Kristallisatoren erlaubt.

Die Methode hat jedoch auch Nachteile. Die Löslichkeitsfunktion im relevanten Temperaturbereich zur Berechnung der aktuell vorliegenden Übersättigung muss ebenso bekannt sein wie die Breite des metastabilen Bereichs der Sekundärkeimbildung um zusätzliche Keimbildungsprozesse zu vermeiden.

Bei Nutzung der linearen Wachstumsgeschwindigkeit G ist die klare Definition der zu verfolgenden charakteristischen Kristallgröße notwendig. Weiterhin ist bei Verwendung der massenbezogenen Kristallwachstumsgeschwindigkeit R_G die möglichst genaue Kenntnis der Kristalloberfläche im Versuch zwingend notwendig, die entweder direkt gemessen oder aus der Impfkristallmasse, -größe und -form sowie der Größenzunahme über der Zeit (unter Berücksichtigung von Formfaktoren) abgeschätzt werden kann. Eine sehr einfache und häufig genutzte Methode der Auswertung von Übersättigungsabbaukurven, die das Problem der Berücksichtigung einer wachsenden Kristalloberfläche umgeht, ist die „initial derivative“-

Methode. Hier geht lediglich die Impfkristalloberfläche zu Beginn des Versuchs in die Auswertung der Daten ein. An die ermittelte Übersättigungsabbaukurve als Funktion der Zeit wird ein Polynom 2. Ordnung angepasst (siehe Gleichung 2-72).

Gleichung 2-72

$$S = S_{t=0} + \dot{S}_{t=0} \cdot t + \ddot{S}_{t=0} \cdot t^2$$

Die drei Anpassungsparameter des Polynoms $S_{t=0}$, $\dot{S}_{t=0}$ und $\ddot{S}_{t=0}$ (Ableitungen zum Zeitpunkt der Impfung, Versuchsstart) werden zur Berechnung der kinetischen Parameter k_G und g im bereits vorgestellten empirischen wachstumskinetischen Modell (siehe Gleichung 2-32, Kapitel 2.6.2) herangezogen. Neben der bereits genannten Impfkristalloberfläche gehen als weitere Parameter die charakteristische Impfkristallgröße, Formfaktoren sowie die Feststoffdichte in die Berechnung beider kinetischer Parameter ein (siehe z. B. [Tav95, Ily02])¹².

Bei der Messung kristallwachstumskinetischer Daten mittels der Methode der isothermen Verfolgung der Übersättigungsabbaukurve in gerührter Suspension sollten Bruch und Abriebsprozesse apparativ so vermindert werden, daß sie als vernachlässigbar betrachtet werden können. Sie würden sonst die für das Kristallwachstum zur Verfügung stehende Oberfläche unkontrollierbar vergrößern und zur Bildung neuer Impfkristalle beitragen. Die Geschwindigkeit des Übersättigungsabbaus erhöht sich durch diese Prozesse.

Das Auftreten von Wachstumsgeschwindigkeitsdispersion bzw. größenabhängiger Wachstumsgeschwindigkeit sowie variabler Formfaktoren ist möglich und verkompliziert die Auswertung der erhaltenen Daten [Ulr89, Tul94, Tan96, Mat02, Gar02].

Außerdem, und dies ist nicht zu unterschätzen, muss eine geeignete Messmethode zur Verfolgung des Kristallwachstums und des Übersättigungsabbaus gefunden werden.

Die simultane Messung der Lösungskonzentration sowie der Kristallmasse/-größe ist wünschenswert, da bei einer alleinigen Messung der Lösungskonzentration unerwünschte Keimbildungsprozesse übersehen werden können. Nur die Beobachtung der sich ändernden Kristallgrößenverteilung oder zumindest einer mittleren Kristallgröße über der Zeit ermöglicht den Nachweis von Bruchfragmenten oder Kristallkeimen.

Leider ist die direkte Messung von Kristallgrößen und Größenverteilungen aufgrund des jeweiligen Messprinzips immer mit diversen Annahme und Vereinfachungen verbunden. So wird z. B. bei der Auswertung laserdiffraktometrischer Ergebnisse in der Regel von kugelförmigen Teilchen ausgegangen, die Methode ist nur bei geringen Suspensionsdichten und nicht inline anwendbar. Eine Siebanalyse ergibt immer die zweitgrößte Dimension der vermessenen Teilchen unabhängig von der eigentlichen Form (z. B. nadelförmig oder

¹² Die stark vereinfachende „initial derivative“-Methode wurde hinsichtlich der Auswertung der in dieser Arbeit ermittelten Übersättigungsabbaukurven getestet. Bei mehreren Modellversuchen erwies sich bereits die Qualität der Anpassung eines Polynoms 2. Ordnung an die Übersättigungsabbaukurve als überaus schlecht. Die Möglichkeit der Auswertung mittels dieser Methode wurde daher verworfen.

plättchenförmig) und ist immer mit einer Probenahme und fest/flüssig-Trennung verbunden, welche das Messergebnis beeinflussen kann. Das Inline-Prinzip der FBRM-Technik (**Focussed Beam Reflectance Measurement**) wiederum basiert beispielsweise auf der Messung einer Kristallsehnenlängenverteilung, die eine Funktion von Kristallgröße, Brechungsindizes von Lösung und Kristall sowie hydrodynamischen Bedingungen im Reaktor ist.

Zur Kristallgrößenbestimmung sind nur wenige Inline-Geräte basierend auf sehr unterschiedlichen Messprinzipien verfügbar, eine Offline-Messung ist jedoch meist mit einer Störung des Systems durch Probenahme verbunden. Hier besteht noch immer Forschungsbedarf [All99].

Die Verfolgung lösungsbasierter Größen wie der Dichte oder des Brechungsindex der Lösung ist einfacher und die Ergebnisse sind bei Kenntnis der gelösten Komponenten im System sowie vorheriger Kalibrierung meist eindeutig hinsichtlich der Lösungskonzentration auswertbar.

2.9.2 Überblick über spezielle Messtechniken zur Verfolgung des Kristallwachstums

Zur Verfolgung von Kristallisationsprozessen allgemein und Kristallwachstumsvorgängen speziell kann, wie bereits erwähnt der Verlauf lösungsseitiger Größen (Konzentration, Übersättigung) und/oder feststoffspezifischer Größen (Kristallanzahl, -größe, Suspensionsdichte) über der Zeit gemessen werden. In der Literatur findet man eine Vielzahl verschiedener Messtechniken zur Verfolgung von Kristallisationsprozessen, welche entweder oben genannte Parameter direkt oder indirekt über Messgrößen, wie z. B. Wärmeeffekte oder die Änderung akustischer und optischer Eigenschaften, zugänglich machen.

Myerson [Mye02] schlägt zur Ermittlung von Lösungskonzentrationen in übersättigten Lösungen ein Online-Dichtemessgerät mit vorgeschaltetem keramischen Filter vor. Makina [Mak97] und Marholz [Mar00] geben an, die Lösungskonzentration während der Kristallisation mittels Inline-Refraktometrie bestimmt zu haben. Mohan [Moh00] schlägt vor, die Kristallwachstumskinetik über die entstehende Kristallisationswärme mittels DSC (Differential Scanning Calorimetry) zu bestimmen. Ein Nachteil dieser Methode ist die Messung im geschlossenen DSC-Tiegel. Ein Homogenisieren der Lösung oder Suspension durch Rühren ist unmöglich und führt zur Phasentrennung im Tiegel während der Kristallisation (Feststoff sedimentiert oder kristallisiert nur in Bodennähe und an den Wandungen). Dies kann in Verbindung mit der technischen Gestaltung der Wärmezufuhr in den Tiegel zu Inhomogenitäten in der Wärmeverteilung im Tiegel führen.

In den letzten Jahren finden auch mehr und mehr akustisch arbeitende Messgeräte Anwendung zur Verfolgung von Kristallisationsprozessen. Omar und Ulrich [Oma99, Oma99a] beschreiben die Nutzung der Schallgeschwindigkeitsmessung im kristallisierenden Medium zur Verfolgung der Lösungskonzentration in anorganischen Systemen. Auch zur Ermittlung von Partikelgrößenverteilungen in flüssigen Medien werden seit einiger Zeit

schallbasierte Messsysteme von verschiedenen Firmen angeboten (z. B. Ultrasizer von Malvern Instruments, Großbritannien und Opus-System der Sympatec GmbH, Deutschland). Optische Methoden zur Inline-Bestimmung von Kristallgrößenverteilung wurden von Abbas et al. [Abb02] hinsichtlich ihrer Anwendbarkeit in verschiedenen chemischen Systemen verglichen. Laserdiffraktometrie, die FBRM-Sonde (FBRM, Lasentec[®], USA), die Anwendung multipler Lichtstreuung (Turbiscan[®], Formulaction, France) und quasi-elastische Lichtstreuung (FOQELS, Brookhaven Instruments Corporation, USA) waren Gegenstand seiner Untersuchungen.

Einige Publikationen beinhalten auch die simultane Anwendung und Kombination von Messtechniken zur Ermittlung lösungsbezogener und feststoffbezogener Parameter. Monier et al. [Mon95] verbanden eine Inline-Bestimmung der Partikelgrößenverteilung mit der Messung von Wärmeeffekten mittels eines Mettler RC1-Kalorimeters (Mettler-Toledo GmbH, Deutschland) zur Bestimmung der Lösungskonzentration. Sessieq et al. [Ses00] kombinierten eine Inline-Trübungsmessung zur Charakterisierung der Kristalle mit einer Inline-Leitfähigkeitsmessung zur Ermittlung der Lösungskonzentration. Die Kristallisation von Paracetamol wurde von Granberg et al. [Gra99] in verschiedenen Lösemitteln über Offline-Analytik mittels klassischer Probenahme und Filtration untersucht. Die Lösungskonzentration wurde gravimetrisch durch Eindampfen des Filtrats bestimmt. Die Kristallgrößenverteilung wurde mittels eines Coulter Counters (Beckham Coulter, Inc., U.S.A.) ermittelt. Bei der Anwendung von Offline-Methoden ist die schnelle Abtrennung des Kristallisats von der umgebenden Lösung von größter Bedeutung, um den Zustand der Probe hinsichtlich der Lösungskonzentration und Kristallgröße und -menge zum Zeitpunkt der Probenahme zu erhalten. Sind feste und flüssige Phase getrennt, so kann deren Analyse mittels einer Vielzahl klassischer analytischer Methoden erfolgen (z. B. Laserdiffraktometrie, Mikroskopie, Chromatographie).

Wie dieser kurze und sicher nicht vollständige Überblick zeigt, gibt es eine Vielzahl verschiedener Messtechniken, welche einzeln für sich oder in Kombination miteinander zur Verfolgung von Kristallisationsprozessen angewandt werden.

2.10 Schlussfolgerung und Zielstellung

Wie die Übersicht in den vorangegangenen Abschnitten von Kapitel 2 zeigt, existiert bereits eine sehr breite Wissensbasis bezüglich der Kristallisation als Prozess zur Produktaufreinigung und Produktgestaltung. Im Idealfall lässt sich die Kristallisation eines reinen Stoffes nach heutigem Stand des Wissens bei Kenntnis der zugrunde liegenden physikalisch-chemische Stoffeigenschaften sowie der notwendigen thermodynamischen und kinetischen Daten gezielt planen und durchführen. Diese Aussage kann allgemein auch für die Kristallisation chiraler Substanzen getroffen werden. Für eine Vielzahl von Produkten der chemischen und pharmazeutischen Industrie werden diese zunehmend in enantiomerenreiner

Form benötigt und unter anderem durch enantioselektive Kristallisation aus Enantiomergemischen gewonnen (Kapitel 2.1).

Nebenkomponten bzw. Verunreinigungen können den Kristallisationsprozess der Zielkomponente jedoch auf verschiedenartige und auf den ersten Blick schwer vorhersehbare Weise beeinflussen. Auf dem Gebiet der Kristallisation in Anwesenheit von Fremdstoffen werden bereits seit mehreren Jahrzehnten Forschungsarbeiten durchgeführt. Produkteigenschaften wie die Reinheit des Kristallisats, die Kristallgrößenverteilung und der Kristallhabitus werden im Wesentlichen durch den Kristallwachstumsvorgang geprägt. Daher bildet der Fremdstoffeinfluss auf das Kristallwachstum einen der Untersuchungsschwerpunkte der aktuellen Forschungsarbeit (Kapitel 2.7). Wie aus Kapitel 2.4 hervorgeht, ist es bei der Aufreinigung chiraler Substanzen mittels enantioselektiver Kristallisation aus Lösungen oder Schmelzen beider Enantiomere das nicht kristallisierende Gegenenantomer, welches als unerwünschte Nebenkomponten auftreten kann. Oft liegt es in vergleichbarer Menge zum Zielenantiomer vor. Trotz der stetig zunehmenden Anzahl an Veröffentlichungen bezüglich des Fremdstoffeinflusses auf das Kristallwachstum (vgl. Kapitel 2.7) wurde der Spezialfall der enantioselektiven Kristallisation chiraler Verbindungen bisher jedoch nur wenig untersucht. Zum Einfluss des Gegenenantomers auf die Kristallwachstumskinetik, Kristallisatreinheiten und Kristallhabitus ist kaum etwas bekannt. Quantitative Daten und allgemeine übertragbare Modellvorstellungen fehlen (vgl. Kapitel 2.7.2). Diese Daten würden jedoch eine optimale Auslegung und Steuerung enantioselektiver Kristallisationsprozesse unter den Gesichtspunkten Produktivität und Produktqualität erlauben.

Zielstellung dieser Arbeit war es daher, anhand systematischer Untersuchungen mit geeigneten chiralen Modellsystemen und mit Hilfe gezielter enantioselektiver Kristallisationsversuche einen Beitrag zur Verbesserung des Kenntnisstandes auf dem umrissenen Gebiet zu leisten. Der qualitative und quantitative Einfluss des Gegenenantomers auf die Kristallisation des Zielenantiomers in Bezug auf Breite des metastabilen Bereichs, die Kristallwachstumskinetik, Kristallisatreinheiten und Kristallhabitus stand dabei im Mittelpunkt des Forschungsinteresses. Zur Ermittlung dieser Daten war jedoch zuvor die Bestimmung (bzw. Ergänzung bekannter) grundlegender Stoffsystemdaten für die untersuchten chiralen Modellsubstanzen sowie die Evaluierung geeigneter Messtechniken zur Verfolgung des enantioselektiven Kristallisationsprozesses notwendig.

Die vorgestellte systematische Studie zum Einfluss des Gegenenantomers bei der enantioselektiven Kristallisation aus Lösungen wurde an den chiralen Modellsubstanzen Mandelsäure und Threonin vorgenommen. Diese beiden Verbindungen sind zwei unterschiedlichen Phasendiagrammtypen zuzuordnen. Das Hauptaugenmerk der durchgeführten Arbeiten lag dabei auf der Mandelsäure als verbindungsbildendem System (vgl. Kapitel 2.3), da auf Grund der zu erwartenden signifikanten heterochiralen Wechselwirkungen interessante Einblicke zum Einfluss des Gegenenantomers auf die

enantioselektive Kristallisation erwartet wurden. Mit Threonin als konglomeratbildendem System (vgl. Kapitel 2.3) wurden einige gezielte Vergleichsversuche vorgenommen, um die Übertragbarkeit der gefundenen Erkenntnisse auch auf andere chirale Verbindungen und Typen chiraler Systeme zu prüfen.

In Kapitel 3 folgt eine kurze Übersicht zu bereits bekannten Eigenschaften beider untersuchter Stoffsysteme in kompakter Form, zum experimentellen Versuchsaufbau und den zugrunde liegenden Messprinzipien sowie detaillierte Ausführungen zur Versuchsplanung. Anschließend werden die Ergebnisse der vorgenommenen Untersuchung im Hauptteil der Arbeit in zwei Kapiteln vorgestellt und diskutiert.

Das erste Kapitel des Ergebnisteils (Kapitel 4) beschäftigt sich mit der Ermittlung grundlegender physikalisch-chemischer Stoffdaten für beide Modellsysteme, welche zur Planung und Auslegung enantioselektiver Kristallisationsversuche notwendig sind. Dazu zählen fluidmechanische und optische Eigenschaften von Lösungen beider Modellsubstanzen sowie unter verschiedenen Versuchsbedingungen ermittelte Daten zur Breite des metastabilen Bereichs. Außerdem werden ausgewählte Messtechniken zur Verfolgung der enantioselektiven Kristallisation und speziell des Kristallwachstums anhand experimenteller Versuchsdaten evaluiert.

Kapitel 5 enthält, aufbauend auf den Ergebnissen aus Kapitel 4, die Hauptergebnisse der Arbeit. Die zuvor gewonnenen Daten für beide Modellsysteme werden zur Durchführung, Verfolgung und Auswertung isothermer enantioselektiver Kristallwachstumsversuche genutzt. Erstmals werden umfassende und systematische Untersuchungen zum enantioselektiven Kristallwachstum in Anwesenheit des Gegenenantiomers für die beiden chiralen Modellsysteme Mandelsäure und Threonin vorgestellt. Quantitative Daten zur Wirkung des Gegenenantiomers auf die Kristallwachstumskinetik, die Kristallisatreinheit und den Kristallhabitus des Zielenantiomers werden gezeigt und diskutiert. Die Ergebnisse beider Modellsysteme werden miteinander verglichen.

Eine Zusammenfassung der vorgenommenen Untersuchungen und erzielten Ergebnisse sowie ein Ausblick schließen die Arbeit ab (Kapitel 6).

3 EXPERIMENTELLER AUFBAU/VERSUCHSPLANUNG

In diesem Kapitel wird ein Überblick über bereits aus der Literatur bekannte physikalisch-chemische Eigenschaften der untersuchten chiralen Modellsysteme Mandelsäure und Threonin gegeben. Der experimentelle Versuchsaufbau und Grundlagen der verwendeten Messtechniken werden näher erläutert. In einem gesonderten letzten Abschnitt erfolgt die detaillierte Darstellung von Überlegungen zur Versuchsplanung, -durchführung und -auswertung.

3.1 Chemikalien

3.1.1 Mandelsäure

Die unter dem Namen Mandelsäure bekannte α -Hydroxyphenylelessigsäure (Abbildung 3.1) ist eine chirale Verbindung, welche bei Zimmertemperatur in Form farbloser Kristalle vorliegt. Sie besitzt eine Molmasse von 152,15 g/mol und dissoziiert teilweise in Wasser ($pK_A^{25^\circ C} = 3,4$ [Kli78]). Die Licht- und Temperaturempfindlichkeit der Mandelsäure in kristalliner oder gelöster Form ist seit längerem bekannt [Fri04, Hur33]. Bei Lichteinwirkung und/oder Wärmezufuhr entsteht als Zersetzungsprodukt unter anderem Benzaldehyd, welches am charakteristischen Bittermandelgeruch zu identifizieren ist. Lösung bzw. Feststoff entwickeln außerdem eine gelbbraune Färbung. Schmelzpunkt und Schmelzenthalpie der Mandelsäure sind nur schwer analytisch zugänglich (z. B. über DSC-Differential Scanning Calorimetry). Die Zersetzung unter Hitzeeinwirkung stört hier deutlich das Messergebnis [Hur33, Lor02].

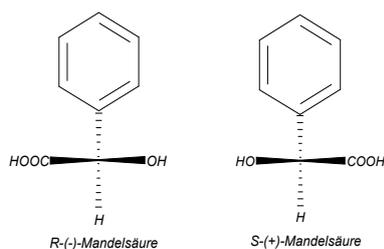


Abbildung 3.1: Molekülstruktur beider Mandelsäureenantiomere.

Im in Abbildung 3.2 dargestellten ternären s/l-Phasendiagramm (Löslichkeitsdiagramm) des Systems Mandelsäure/Wasser wird die Zugehörigkeit zur Gruppe der verbindungs bildenden chiralen Systeme deutlich. Außerdem erkennt man zwei temperaturunabhängige charakteristische Mischungsverhältnisse beider Enantiomere (0,69 : 0,31 und vice versa), welche zur Ausbildung von Eutektika im festen Aggregatzustand führen (S-Mandelsäure/racemische Mandelsäure bzw. R-Mandelsäure/racemische Mandelsäure) [Lor02]. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollen diese charakteristischen Enantiomerenverhältnisse daher als eutektische Mischungen bzw. eutektische Zusammensetzungen

bezeichnet werden, sie besitzen die höchste Löslichkeit im System Mandelsäure/Wasser und den niedrigsten Schmelzpunkt (114-116 °C, [Lor02]).

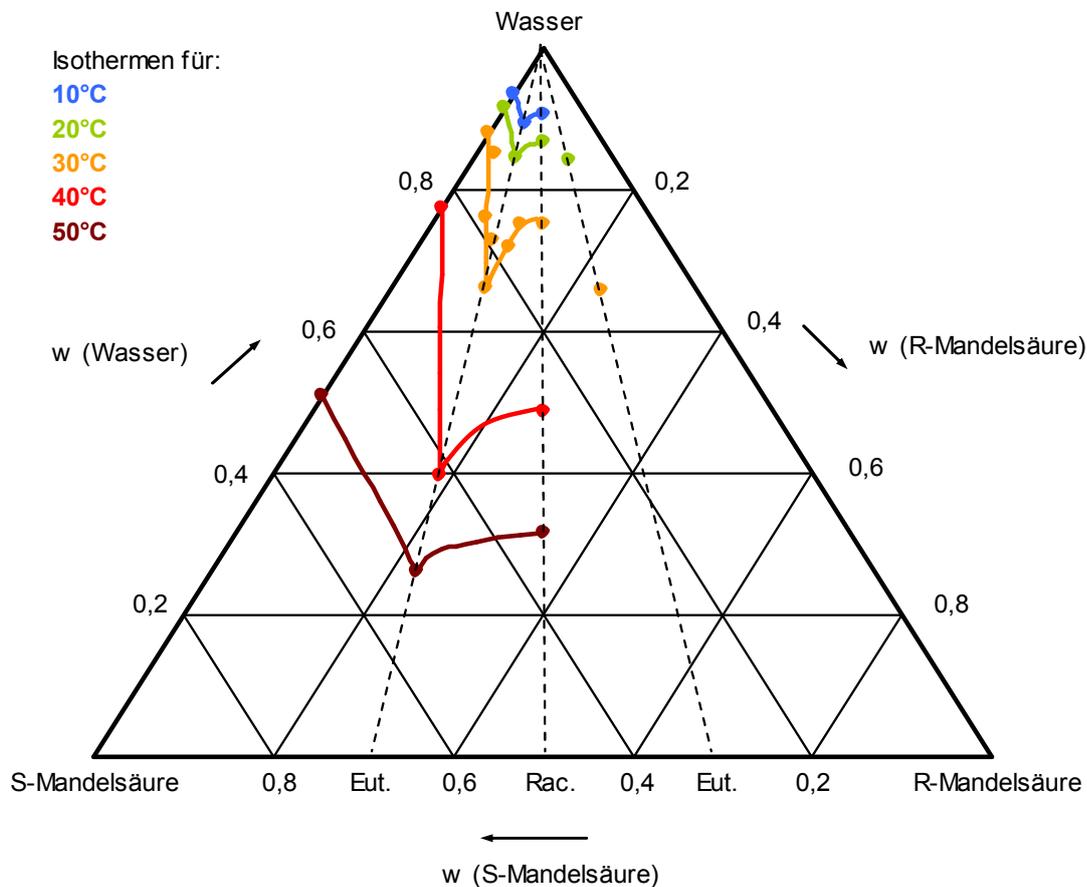


Abbildung 3.2: Ternäres s/l-Phasendiagramm (Löslichkeitsdiagramm) des Systems Mandelsäure/Wasser mit experimentellen Löslichkeitsdaten (Punkte) für den Temperaturbereich 10 bis 50 °C (Linien dienen der Verdeutlichung der Isothermen, Eut.-Eutektikum, Rac.-Racemat) [Lor02].

Löslichkeiten der Mandelsäure für die aufgeführten Temperaturen mit anderem Enantiomerenverhältnis (z. B. $w_{S-MS} : w_{R-MS} = 0,8 : 0,2$) wurden entweder direkt graphisch aus dem ternären Phasendiagramm abgeleitet, mittels des in [Sap00] genutzten Wichtungsmodells abgeschätzt oder durch Löslichkeitsmessungen bestimmt. Löslichkeiten der drei genannten Enantiomerenmischungen bei anderen Temperaturen (z. B. 27 °C) wurden entweder graphisch interpoliert oder mittels des von Lorenz et al. [Lor02] vorgeschlagenen Aktivitätskoeffizientenmodells berechnet. Tabelle 3-1 enthält ausgewählte Löslichkeitsdaten der Publikation von Lorenz et al. [Lor02]. In der vorliegenden Arbeit wurde zur Herstellung von Mandelsäurelösungen grundsätzlich deionisiertes Wasser verwendet. Zur Verdünnung flüssiger und zur Lösung fester Proben für die HPLC-Untersuchung wurde HPLC-geeignetes Wasser benutzt. Thermische Eigenschaften sowie weitere Spezifikationen der in dieser Arbeit verwendeten Mandelsäure sind in Tabelle 3-2 und Tabelle 3-3 zusammengefasst.

Tabelle 3-1: Löslichkeiten des S-Enantiomers, des Racemats und der eutektischen Mischung ($w_{S-MS} : w_{R-MS} = 0,69 : 0,31$) von Mandelsäure in Wasser [Lor02].

| Temperatur [°C] | Löslichkeit von Mandelsäure in Wasser [Ma.-%] | | |
|-----------------|---|---------|----------------------|
| | S-Mandelsäure | Racemat | eutektische Mischung |
| 10 | 6,30 | 9,32 | 10,81 |
| 15 | 7,40 | 10,70 | 13,30 |
| 20 | 8,44 | 13,30 | 15,63 |
| 25 | 9,94 | 17,20 | 22,20 |
| 30 | 11,90 | 24,79 | 33,90 |
| 35 | 15,83 | 36,20 | 48,50 |
| 40 | 22,56 | 51,33 | 60,18 |
| 50 | 49,19 | 68,47 | 73,76 |

Tabelle 3-2: Thermische Daten zur Mandelsäure.

| | S-Mandelsäure | racem. Verbindung | eutekt. Mischung |
|---|--|--|------------------|
| Schmelzenthalpie $\Delta_{fus}H$ [kJ/mol] ¹³ | 24,5 | 25,6 | 24,9 |
| Lösungsenthalpie $\Delta_{sol,\infty}H$ [kJ/mol] | 11,73 ¹⁴ | 13,21 ¹⁵ | keine Angabe |
| Wärmekapazität $c_{p,s}$ [kJ/(mol·K)] ¹⁶ | 0,230 ¹⁷ /0,239 ¹⁸ | 0,216 ¹⁷ /0,222 ¹⁸ | keine Angabe |
| Wärmekapazität $c_{p,melt}$ [kJ/(mol·K)] ¹⁶ | 0,344 ¹⁹ | 0,344 ¹⁹ | keine Angabe |

Tabelle 3-3: Spezifikation der experimentell eingesetzten Mandelsäure.

| | S-Mandelsäure | racemische Mandelsäure |
|------------------------------------|--|--|
| Handelsname | (S)-(+)-Mandelsäure (zur Racematspaltung zur Synthese) | DL-Mandelsäure (zur Synthese) |
| Hersteller | MERCK-Schuchard 85662 Hohenbrunn, Deutschland | MERCK-Schuchard 85662 Hohenbrunn, Deutschland |
| Gehalt lt. Hersteller [%] | > 99 | > 99 |
| Schmelzbereich lt. Hersteller [°C] | 131-134 | 117-120 |

¹³ [Lor02]

¹⁴ [Lan76]

¹⁵ Messungen am MPI Magdeburg

¹⁶ [Jac94] Ablesung aus Diagramm

¹⁷ 90 °C

¹⁸ 100 °C

¹⁹ 140 °C

Rose [Ros52] fand neben der hier bisher beschriebenen stabilen Modifikation der racemischen Verbindung der Mandelsäure (siehe Tabelle 3-1) auch eine metastabile Modifikation, welche in jüngster Zeit genauer charakterisiert werden konnte [Fis03, Lor04, Pro04]. Die beiden Modifikationen der racemischen Verbindung der Mandelsäure bilden ein monotropes polymorphes System [Lor04]. In Tabelle 3-4 werden kristallographische Eigenschaften sowie Schmelzpunkte beider Modifikation der racemischen Verbindung der Mandelsäure sowie der reinen S-Mandelsäure gegenübergestellt. Abbildung 3.3 zeigt zusätzlich einige Mikroskopaufnahmen der einzelner Kristalle zur Verdeutlichung der individuellen Kristallform (Polymorphie im Fall der racemischen Verbindung) bzw. des Kristallhabitus (S-Mandelsäure).

Tabelle 3-4: Vergleich einiger kristallographischer Daten und der Schmelzpunkte für S-Mandelsäure und die beiden bekannten Modifikationen der racemischen Verbindung der Mandelsäure.

| Eigenschaft | S-Mandelsäure ²⁰ | racemische Verbindung der Mandelsäure | |
|--|--|--|---|
| | | stabile Modifikation | metastabile Modifikation ²¹ |
| Dichte [g/cm ³] | 1,349 | 1,289 - 1,300 ^{22,23} | 1,356 |
| Kristallgitter | monoklin (P2 ₁ , Z = 4) | orthorhombisch ^{22,23} (Pbca, Z = 8) | monoklin (P2 ₁ /c, Z = 8) |
| charakt. Winkel [°] | $\beta = 102,76^\circ$ | $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$ ^{22,23} | $\beta = 92,1651^\circ$ |
| Zellparameter [Å] | a = 8,629 (1) b = 5,861 (1) c = 15,185 (2) | a = 9,669 (2) ²³ b = 16,183 (3) ²³ c = 9,953 (2) ²³ | a = 5,8468 (1) b = 29,2410 (4) c = 8,7228 (1) |
| Volumen der Elementarzelle [Å ³] | 749 | 1557,4 ²³ | 1490,24 |
| Schmelzpunkt [°C] | 136 ²⁰ /131,5 ²⁴ | 118-119 ²² /120,2 ²⁴ | 108,7 ²⁵ |

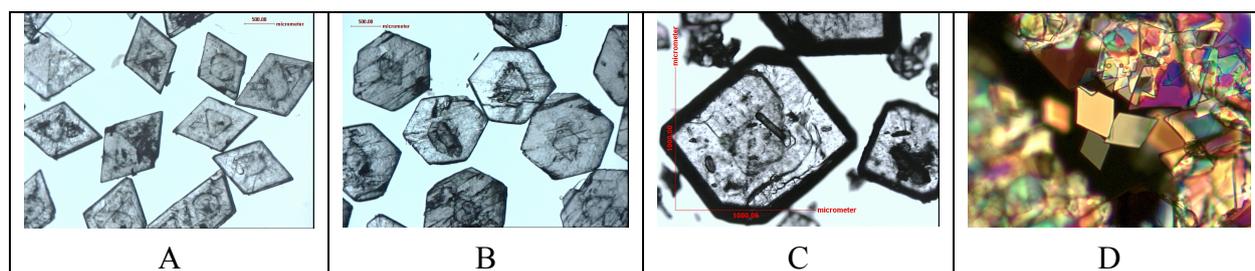


Abbildung 3.3: Mikroskopische Abbildungen (eigene Aufnahmen) der verschiedenen Kristallspezies aus Tabelle 3-4 (A und B: S-Mandelsäure mit rhombischem bzw. hexagonalem Kristallhabitus [Pat87], C: racemische Verbindung der Mandelsäure, stabile Modifikation, D: racemische Verbindung der Mandelsäure, metastabile Modifikation).

²⁰ [Pat87]

²¹ [Fis03]

²² [Ros52]

²³ [Wei77]

²⁴ [Lor02]

²⁵ [Lor04]

3.1.2 Threonin

Als zweite chirale Verbindung soll die Aminosäure Threonin (Molmasse 119,12 g/mol) und deren Kristallisation aus Wasser zum Vergleich betrachtet werden. Die Untersuchungen beschränken sich jedoch auf die beiden Enantiomere 2-(S), 3-(R)-Threonin sowie 2-(R), 3-(S)-Threonin, die *allo*-Formen bleiben bei der vorliegenden Untersuchung unberücksichtigt (Abbildung 3.4). Der Einfachheit und Übersichtlichkeit halber werden die beiden Spezies im Weiteren als L- und D-Threonin bezeichnet (siehe Abbildung 3.4). Abbildung 3.5 verdeutlicht mit Hilfe des ternären s/l-Phasendiagramm (Löslichkeitsdiagramm) von DL-Threonin/Wasser die Zugehörigkeit zur Gruppe der konglomeratbildenden chiralen Systeme.



Abbildung 3.4: Strukturformeln von L-Threonin und D-Threonin und ihre Benennung nach CIP-Nomenklatur.

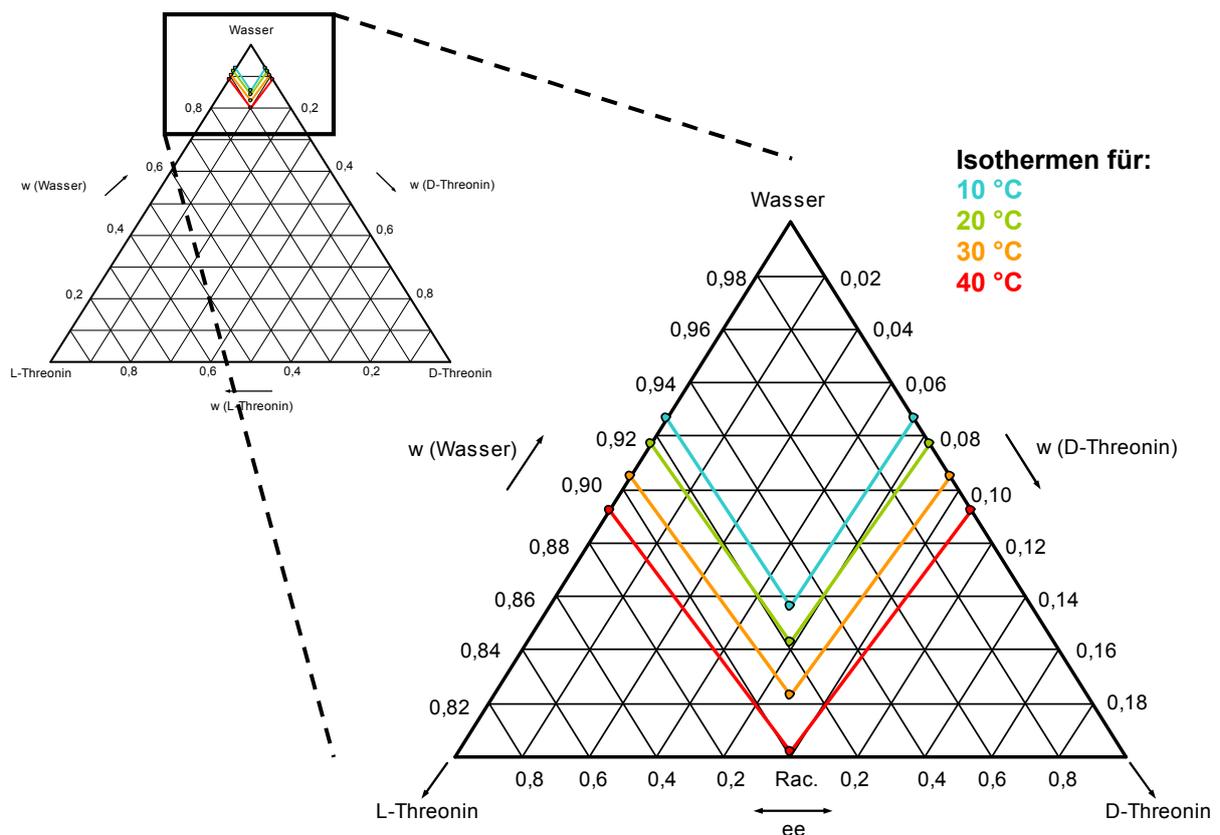


Abbildung 3.5: Ternäres s/l-Phasendiagramm (Löslichkeitsdiagramm) des Systems Threonin/Wasser mit experimentellen Löslichkeitsdaten (Punkte) für den Temperaturbereich 10 bis 40 °C (Linien dienen der Verdeutlichung der Isothermen, Rac.-Racemat, D-Threonin-Werte: experimentelle Daten für reines L-Threonin wurden gespiegelt) [Lor03, Sap03].

Tabelle 3-5 enthält ausgewählte Löslichkeitsdaten von DL-Threonin in Wasser. Das Racemat erfüllt die Bedingungen einer eutektischen Mischung und besitzt annähernd die doppelte Löslichkeit der reinen Enantiomere („Doppellöslichkeitsregel“). Das System Threonin/Wasser kann daher als nahezu ideales System betrachtet werden. Wie man erkennt, ist die Löslichkeit von Threonin unabhängig vom Enantiomerenexzess e_e in Wasser gering und steigt im betrachteten Temperaturbereich nur schwach an. Zugehörige Löslichkeitsdaten wurden in Tabelle 3-5 zusammengefasst [Lor03, Sap03].

Tabelle 3-5: Löslichkeiten des reinen L-Threonins und von racemischem DL-Threonin in Wasser [Lor03, Sap03].

| Temperatur [°C] | Löslichkeit in Wasser [Ma.-%] | |
|-----------------|-------------------------------|-------------------------|
| | L-Threonin | racemisches DL-Threonin |
| 10 | 7,34 | 14,34 |
| 20 | 8,31 | 15,69 |
| 30 | 9,49 | 17,7 |
| 40 | 10,76 | 19,83 |

Threonin dissoziiert in Wasser. Vestling und Warner [Ves42] geben folgende charakteristische Werte an:

- $pK_1^{25^\circ C} = 2,17$ (Carboxylgruppe),
- $pK_2^{25^\circ C} = 9,00$ (Ammoniumgruppe),
- isoelektrischer Punkt $pI = 5,59$.

L-Threonin kristallisiert aus Wasser in Stäbchenform und besitzt ein orthorhombisches Kristallgitter (Raumgruppe $P2_12_12_1/z = 4/\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$) mit folgenden Zellparametern: $a = 13,628$ (2) Å, $b = 7,618$ (1) Å, $c = 5,11$ (1) Å. Das Volumen der Elementarzelle beträgt $530,511$ (1) Å³ [Jan97].

Schmelzenthalpie $\Delta_{fus}H$ und Schmelztemperatur sind auch beim Threonin schwer zugänglich, da Aminosäuren bei höheren Temperaturen (250-300 °C) generell zur Zersetzung neigen. Kleemann et al. [Kle99] nennen für L-Threonin 253 °C bzw. für DL-Threonin 234-235 °C als Zersetzungstemperatur. Im D'Ans/Lax Taschenbuch für Chemiker und Physiker [Dan92b] wird für das reine L-Threonin eine Schmelz- bzw. Zersetzungstemperatur von 255-257°C und für racemisches DL-Threonin von 227-229°C angegeben. Für L-Threonin findet man in der Literatur eine Lösungsenthalpie in Wasser von $\Delta_{sol,\infty}H(25^\circ C) = 9,8 \pm 0,03$ kJ/mol [Abu82]. Weitere Spezifikationen des verwendeten Threonins sind in Tabelle 3-6 zusammengestellt. Den typischen Kristallhabitus von L-Threonin bei der Kristallisation aus wässrigen Lösungen zeigt Abbildung 3.6. Zur Herstellung von Lösungen von Threonin wurde ebenfalls

grundsätzlich deionisiertes Wasser verwendet. Zur Verdünnung flüssiger und zur Lösung fester Proben für die HPLC wurde HPLC-geeignetes Wasser benutzt.

Tabelle 3-6: Spezifikation des experimentell eingesetzten Threonins.

| | L-Threonin | racemisches DL-Threonin |
|---|--|---|
| Handelsname | L-Threonin für biochemische Zwecke | DL-Threonin (allo-free) |
| Hersteller | MERCK-Schuchard 85662 Hohenbrunn, Deutschland | Sigma-Aldrich Chemie GmbH 82024 Taufkirchen, Deutschland |
| Gehalt lt. Hersteller [%] | > 99 | > 99 |
| Schmelzpunkt/-bereich lt. Hersteller [°C] | 265-270 | 245 |
| Dichte [g/cm ³] | 1,45 ²⁶ | 1,45 ²⁶ (Konglomerat) |
| Kristallgitter | orthorhombisch (P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁) ^{26,27} | orthorhombisch (P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁) ^{26,27} (Konglomerat) |

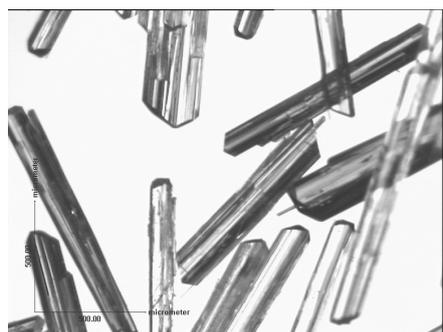


Abbildung 3.6: Mikroskopische Abbildungen (eigene Aufnahmen) von L-Threonin, kristallisiert aus wässriger Lösung.

3.2 Kristallisationsanlagen

3.2.1 Bestimmung der Breite des metastabilen Bereichs

Die Bestimmung der Breite des metastabilen Bereichs in Anwesenheit arteigener Kristalle erfolgte in einem doppelwandigen temperierbaren **500 ml-Glasreaktor (R1)** mit planem Boden ($d_{innen} = 7,5$ cm), welcher mittels eines Magnetrührers ($l = 4$ cm, $d = 0,8$ cm) gerührt wurde. Die Temperatur des Reaktorinhalts wurde mit einem Pt-100 Messfühler überwacht.

Daten zur primären Keimbildungsgrenze wurde in einem programmierbaren **MultimaxTM-System** (Mettler Toledo International Inc.) (**MM**) bestimmt. Die vier darin integrierten temperierbaren Glasreaktoren ($d_{innen} = 3,6$ cm) mit einem Volumen von je 50 ml wurden

²⁶ [Jan97]

²⁷ [Sho50]

mittels eines von oben eingeführten Schrägblattrührers ($d = 2,5 \text{ cm}$) gerührt. Die Temperaturüberwachung im Reaktorinneren erfolgte ebenfalls mittels Pt-100 Messfühlern (siehe Abbildung 3.7, Tabelle 3-7).

3.2.2 Bewertung der Messtechnik und wachstumskinetische Versuche

Für den Hauptteil der durchgeführten Untersuchungen wurde der bereits im vorigen Abschnitt beschriebene **500 ml-Glasreaktor (R1)** genutzt (siehe Abbildung 3.7). Zur Untersuchung von Upscaling-Effekten kamen außerdem ein **1 l- (R2)**, **2 l- (R3)** sowie ein **20 l-Glasreaktor (R4)** mit gewölbtem Boden, Bodenablass und Doppelmantel zur Temperierung zum Einsatz.



Abbildung 3.7: Eingesetzte Kristallisationsreaktoren, oben links - R1, oben rechts – R3, unten links - R4, unten rechts - MM, (R2 entspricht in der Bauart R3, der apparative Aufbau wurde nicht fotografisch festgehalten).

Alle wurden mittels eines von oben eingeführten passenden 3-flügligen Propellerrührers durchmischt, die Innentemperaturüberwachung erfolgte mittels eines Pt-100 Messfühlers (siehe Tabelle 3-7). Reaktor **R4** war zusätzlich mit einem Edelstahl-Leitrohr ($d = 19$ cm) sowie Stromstörern ausgerüstet. Alle Reaktoren wurden über Thermostaten der Firma LAUDA Dr. R. Wobser GmbH & Co. KG, Deutschland temperiert. Die Aufnahme und Speicherung relevanter Messdaten ist mittels Computer/Prozessleittechnik realisiert worden.

Tabelle 3-7: Technische Daten zu den eingesetzten Reaktoren.

| Reaktor | V [cm ³] | $d_{\text{Reaktor,innen}}$ [cm] | $d_{\text{Rührer}}$ [cm] | n [upm] |
|---------|------------------------|---------------------------------|--------------------------|-----------|
| MM | 50 | 3,6 | 2,5 | 300-500 |
| R1 | 500 | 7,5 | 4 | 250 |
| R2 | 1000 | 10 | 5 | 250 |
| R3 | 2000 | 15 | 6,5 | 350-400 |
| R4 | 20000 | 31,5 | 18 | 150-250 |

3.3 Messtechnik und analytische Grundlagen

3.3.1 Dichtemessung

Die Lösungsdichte ρ ist mit Hilfe eines Densitometers DE40 (Mettler Toledo GmbH, Deutschland) temperatur- und konzentrationsabhängig bestimmt worden. Zur Analyse von kristallfrei entnommenen Versuchsproben wurden zuvor Lösungen bekannter Konzentration bei unterschiedlichen Temperaturen vermessen. Die ermittelten Werte zur Erstellung von Kalibriergeraden herangezogen. Aufgrund der höheren Löslichkeit des Racemats für beide Stoffsysteme (Mandelsäure und Threonin) gegenüber dem reinen Enantiomer und der Unabhängigkeit der Lösungsdichte vom Enantiomerenexzess wurden racemische Lösungen zur Kalibrierung verwendet. Übersättigte Lösungsproben aus den Kristallisationsversuchen wurden vor der Messung definiert verdünnt, um die Messung im untersättigten Zustand durchzuführen. Mittels der sich ergebenden Verdünnungsfaktoren wurde vom Messwert auf die Originalkonzentration zurückgerechnet.

3.3.2 Viskosimetrie

Die kinematische Viskosität wässriger Mandelsäure- und Threoninlösungen wurde konzentrations- und temperaturabhängig mit einem Ubbelohde Viskosimeter (Kapillare 0c, Schott-Geräte GmbH, Deutschland) gemessen. Unter Berücksichtigung der Hagenbach-Couette Korrektur HC [s] ergibt sich die kinematische Viskosität ν [m²/s] unmittelbar aus der individuellen Kapillarkonstanten K [m²/s²] und der Durchflusszeit t [s] durch eine vom Hersteller charakterisierte Kapillare nach Gleichung 3-1. Die Durchflusszeit stellt die Zeit für die Passage zweier Ringmarken an der Kapillare durch den unteren Rand des Meniskus der

Probe dar und wird elektronisch über Lichtschranken detektiert, um subjektive Messfehler zu minimieren (ViscoClock, Schott-Geräte GmbH, Deutschland).

Gleichung 3-1

$$v = K \cdot (t - HC)$$

Es wurden mit jeder Lösung mindestens fünf Wiederholungsmessungen der Durchflusszeit durchgeführt, Ausreißer eliminiert und über die verbleibenden Werte gemittelt.

Da auch die Lösungsviskosität von Temperatur und Konzentration abhängt, jedoch unabhängig vom Enantiomerenexzess in der Lösung ist, wurden die Messungen jeweils mit der racemischen Mischung beider Enantiomere durchgeführt, um einen größeren Konzentrationsbereich zu überdecken.

3.3.3 Messung der Ultraschallgeschwindigkeit

Die Inline-Messung der Schallgeschwindigkeit v in der kristallisierenden Lösung diente der Keimbildungsdetektion sowie der Verfolgung der Gesamtlösungskonzentration beider Enantiomere im System Mandelsäure/Wasser. Abbildung 3.8 illustriert die Wirkungsweise der eingesetzten Ultraschallsonde (LiquiSonic-Labortauchsonde, SensoTech GmbH, Deutschland). Der Ultraschall erzeugt keine Kavitationen im umgebenden flüssigen Medium und der Leistungseintrag ist gering (Arbeitsfrequenz: 1,5 MHz). Ein Einfluss des Ultraschalls auf die Kristallkeimbildung und eine mechanische Beanspruchung der Kristalle im Medium kann daher vernachlässigt werden [Oma99].

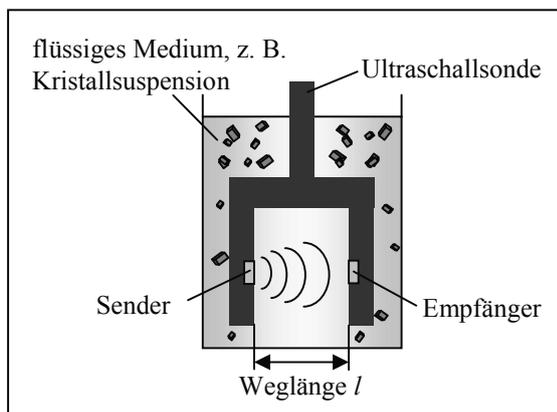


Abbildung 3.8: Prinzip der Ultraschallsonde zur Bestimmung der Schallgeschwindigkeit in Kristallisationsreaktoren (Frequenz: 1,5MHz).

Aus der Zeit t , die der Ultraschall benötigt, um den Messweg l zurückzulegen, wird die Schallgeschwindigkeit v ermittelt. Die Schallgeschwindigkeit ist nach Laplace in gasförmigen und flüssigen Medien frequenzunabhängig und eine Funktion der Dichte ρ sowie der adiabatischen Kompressibilität β_{ad} des Mediums (Gleichung 3-2). Bisweilen wird Gleichung 3-2 auch als Wood-Gleichung [Pov97] bezeichnet. In die Ultraschallsonde ist zusätzlich ein

Temperatursensor integriert. Sowohl ρ als auch β_{ad} zeigen in reinem Wasser und in wässrigen Lösungen eine stark nichtlineare Abhängigkeit von der Temperatur [Sta94, Sta98]. Beide Größen werden auch durch die Lösungszusammensetzung beeinflusst. Für die Abhängigkeit der Schallgeschwindigkeit von der Temperatur und Konzentration in wässriger Lösung ergibt sich daher ebenfalls ein nichtlinearer Zusammenhang.

Gleichung 3-2

$$v = \frac{1}{\sqrt{\rho \cdot \beta_{ad}}}$$

Eventuell vorhandene Partikel beeinflussen in Abhängigkeit von Menge, Größenverteilung und Material ebenfalls die gemessene Schallgeschwindigkeit [Uri48, Say02]. Dies ermöglicht unter anderem den Einsatz der Sonde zur Detektion spontaner Keimbildung in Kristallisationsversuchen, da sich hier einerseits die Lösungskonzentration plötzlich ändert und die neu gebildeten Kristalle ebenfalls einen Einfluss auf die Schallgeschwindigkeit ausüben.

Für reines Wasser kann die Schallgeschwindigkeit v nach Willard auch mittels Gleichung 3-3 als quadratische Funktion der Temperatur ϑ mit $v_{max} = 1557$ m/s, $T_{max} = 347,15$ K (74°C) und $K=0,0245$ m/(sK²) beschrieben werden. Für wässrige partikel-/kristallfreie Lösungen gilt diese Gleichung ebenfalls, der Maximalwert der Schallgeschwindigkeit v_{max} , die korrespondierende Temperatur ϑ_{max} und die Konstante K sind hier jedoch als Funktion der Lösungszusammensetzung/-konzentration zu berücksichtigen [Ber45]. Unter Annahme einfacher polynomischer Funktionen für die Abhängigkeit der drei Parameter von der Konzentration ergibt sich ein Polynom höherer Ordnung für den Zusammenhang $v = f(c, \vartheta)$.

Gleichung 3-3

$$v = v_{max} - K \cdot (T_{max} - T)^2$$

Zur Ermittlung der aktuellen Konzentration einer Lösung aus gemessener Schallgeschwindigkeit und Temperatur wurden in einer vorangehenden Kalibrierung Schallgeschwindigkeitsdaten in kristallfreier Lösung für den Temperaturbereich 15 bis 45 °C und den Konzentrationsbereich 0 bis 51,33 Ma.-% (racemische Mandelsäure) bzw. 22,56 Ma.-% (S-Mandelsäure) aufgezeichnet.

Während der wachstumskinetischen Kristallisationsversuche wurden Kristalle zwischen Sender und Empfänger durch die Ummantelung der Sonde mit einem Polypropylen-Siebewebe der Maschenweite 200 μm sowie durch Einsatz von Impfkristallen > 200 μm verhindert.

Für das System Threonin/Wasser wurden ebenfalls Kalibrierdaten in kristallfreier Lösung für den Temperaturbereich 15 bis 45 °C und im Konzentrationsbereich 0 bis 20 Ma.-% (DL-Threonin) gesammelt. Aufgrund der nadelförmigen Kristallform der Threoninenantimere war die Anwendung der Sonde analog zu den Mandelsäureversuchen jedoch im späteren

Verlauf nicht möglich. Die Kristalle wurden durch die Strömung im Reaktor während des Versuches in die Maschen der Polypropylen-Siebgebewes gedrückt, blieben dort stecken und störten das Messsignal.

3.3.4 Refraktometrie

Der Lösungsbrechungsindex n ($\lambda = 589,3$ nm) (relativer Brechungsindex der Lösung bezüglich Luft) ist mit Hilfe eines Refraktometers RE40 (Mettler Toledo GmbH, Deutschland) temperatur- und konzentrationsabhängig bestimmt worden. Zur Analyse von kristallfrei entnommenen Versuchsproben wurden zuvor Lösungen bekannter Konzentration bei unterschiedlichen Temperaturen vermessen und die ermittelten Werte zur Erstellung von Kalibriergeraden herangezogen. Aufgrund der höheren Löslichkeit des Racemats für beide Stoffsysteme (Mandelsäure und Threonin) gegenüber dem reinen Enantiomer und der Unabhängigkeit des Brechungsindex vom Enantiomerenexzess wurden racemische Lösungen zur Kalibrierung verwendet.

3.3.5 Polarimetrie

Zur Online-Verfolgung des optischen Drehwinkels $\alpha_{\lambda, \vartheta}$ der kristallisierenden Mandelsäurelösung wurde ein Online-Polarimeter (POLARmonitor, IBZ Messtechnik, Deutschland) über einen doppelwandigen und damit temperierbaren Bypass sowie eine Schlauchpumpe (PD5201, Heidolph, Deutschland) in den jeweiligen Versuchstand eingebunden. Die zu vermessende Lösung wurde über eine Glasfritte ($0,45 \mu\text{m}$) kristallfrei mit einer Flussrate von 3-6 ml/min aus dem Reaktor gepumpt, auf $40 \text{ }^\circ\text{C}$ erhitzt und anschließend in der ebenfalls auf $40 \text{ }^\circ\text{C}$ temperierten Messzelle ($l_{\text{Messzelle}} = 6 \text{ mm}$, $\lambda = 589 \text{ nm}$) analysiert. Nach Passieren des Pumpenkopfes gelangt die Lösung dann wieder zurück in den Reaktor. Die Abhängigkeit des optischen Drehwinkels $\alpha_{\lambda, \vartheta}$ bei der Wellenlänge λ und der Temperatur ϑ von der Konzentration gehorcht nach Biot dem Zusammenhang:

Gleichung 3-4

$$\alpha_{\lambda, \vartheta} = c \cdot l_{\text{Messzelle}} \cdot [\alpha]_{\lambda, \vartheta}$$

Hierbei ist c [g/cm^3] die Lösungskonzentration, $l_{\text{Messzelle}}$ [dm] die Länge der Messzelle und $[\alpha]_{\lambda, \vartheta}$ die spezifische Drehung der Probe. Die spezifische Drehung einer optisch aktiven Verbindung ist eine ebenso charakteristische Eigenschaft wie Schmelzpunkt, Siedepunkt, Dichte oder Brechungsindex. Sie ist numerisch gleich dem Drehwinkel bei einer Konzentration der optisch aktiven Substanz von $1 \text{ g}/\text{cm}^3$ und einer Schichtdicke von 1 dm und hängt von der Art des Lösemittels, der eingestrahnten Lichtwellenlänge und der Temperatur ab.

Ist im interessierenden Konzentrationsbereich die Dichte der Lösung annähernd konstant, so erhält man unter Zusammenfassung aller Konstanten mit der Konzentration c in [Ma.-%] und

der Lösungsdichte $\rho_{\text{Lösung}}$ [g/cm³] aus der ursprünglich quadratischen Gleichung den vereinfachten linearen Zusammenhang nach Gleichung 3-5.

Der optische Drehwinkel eignet sich jedoch nur zur direkten Bestimmung der Konzentration, wenn ausschließlich eines der beiden Enantiomere in der Lösung vorhanden ist. Zu diesem Zweck wurden Lösungen bekannter Konzentration von S-Mandelsäure in Wasser bei unterschiedlichen Temperaturen vermessen und zur Kalibriergeradenerstellung genutzt.

Gleichung 3-5

$$\alpha_{\lambda, g} = c \cdot K_{\alpha} \quad \text{mit} \quad K_{\alpha} = \frac{\rho_{\text{Lösung}} \cdot [\alpha]_{\lambda, g} \cdot l_{\text{Messzelle}}}{100}$$

Sind beide Enantiomere in der zu analysierenden Lösung vorhanden, so ist $\alpha_{\lambda, g}$ von der Differenz der Massenanteile beider Enantiomere abhängig. Durch Nutzung einer zweiten Messtechnik zur Bestimmung der Gesamtkonzentration beider Enantiomere kann $\alpha_{\lambda, g}$ jedoch zur Berechnung des Enantiomerenexzesses genutzt werden [Alv04].

3.3.6 Faseroptische Sonden

Zur Detektion der Keimbildung wurde neben der Ultraschallsonde simultan eine **faseroptische Sonde** (QR-Sonde, BASF AG, Deutschland) eingesetzt. Der Aufbau der faseroptischen Sonde (Abbildung 3.9) ermöglicht die Inline-Messung der Menge an zurückgestreutem Licht (Akzeptanzwinkel 25°), welches von im Reaktor vorhandenen Partikeln bzw. Kristallen reflektiert wird.

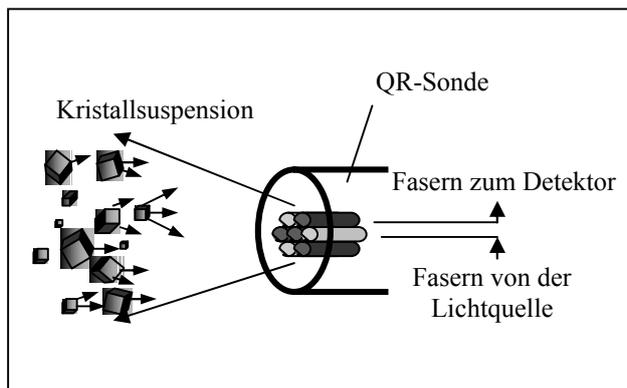


Abbildung 3.9: Prinzip der faseroptischen Sonde zur Bestimmung der direkt zurückgestreuten Menge an eingestrahltm Licht in Kristallisationsreaktoren (Stufenindexfasern, Kern/Mantel: Quarzglas, Primärbeschichtung Polyimid, Lichtquelle: Halogenlampe).

Es sollte jedoch berücksichtigt werden, daß je nach Versuchsaufbau (Glasreaktor, Position der Sonde, Standort, optische Eigenschaften der untersuchten Lösung/Suspension) auch der Tag/Nacht-Wechsel oder die Raumbelichtung Einfluss auf das Messsignal haben können.

Die Verfolgung der Änderung von Kristallgröße- und -anzahl im Reaktor erfolgte durch eine **FBRM-Sonde** (FBRM D600L, Lasentec[®] (Mettler Toledo), U.S.A.). Das Messprinzip dieser

Inline-Sonde (Abbildung 3.10) basiert auf der Reflexion eines fokussierten, auf einer Kreisbahn rotierenden Laserstrahls an den im Reaktor befindlichen Kristallen und der Erfassung der daraus resultierenden Reflexionszeit.

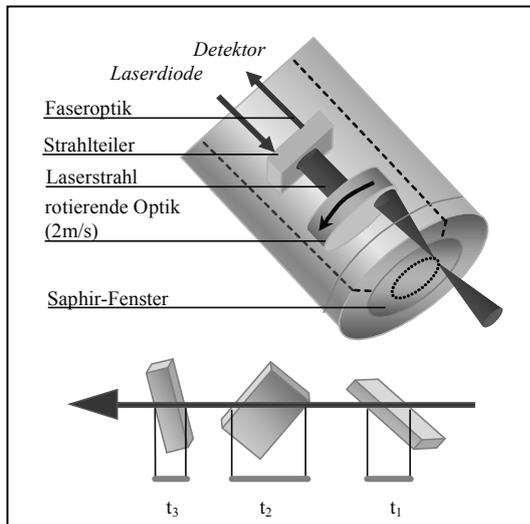


Abbildung 3.10: Messprinzip der FBRM- Sonde (Focussed Beam Reflectance Measurement).

Aus der Lasergeschwindigkeit (2 m/s) und der Reflexionszeit wird die überstrichene Sehnenlänge des reflektierenden Kristalls berechnet. Dies erlaubt bei einer hinreichenden Anzahl an Kristallen im Reaktor die Ermittlung einer für die Kristallpopulation charakteristischen Sehnenlängenverteilung. Die gemessene Sehnenlängenverteilung wird von einer Vielzahl von Faktoren beeinflusst. Dazu zählen:

- Kristallgröße und Kristallform,
- Brechungsindex und Farbe der Kristalle im Vergleich zur umgebenden Lösung,
- hydrodynamische Bedingungen am Sondenfenster
- (Position der Sonde im Reaktor, Anströmwinkel, Anströmgeschwindigkeit),
- Homogenität/Durchmischungsgrad der Suspension hinsichtlich der Partikelgrößenverteilung im Reaktor und Koinzidenzeffekte bei hohen Suspensionsdichten und sehr feinen Partikeln.

Die Komplexität des Zusammenspiels dieser Einflussgrößen erschwert die Umrechnung der Sehnenlängenverteilung in eine Kristallgrößenverteilung (hinsichtlich eines charakteristischen Kristalldurchmessers) erheblich, wie detaillierte Untersuchungen zu dieser Problematik u. a. von Ruf et al. [Ruf00], Mahoney et al. [Mah02] sowie von Worlitschek [Wor03] zeigen. Die Sonde kann nach Angaben in der Software Partikel/Kristalle in einem Messbereich von 0 bis 1000 μm erfassen. Der reale Messbereich beginnt jedoch erfahrungsgemäß erst bei 1-2 μm Sehnenlänge. Das kleinste zeitliche Messinkrement beträgt 2 s. In der vorliegenden Arbeit

wurde zur Bewertung der Messtechnik die primär gemessene Sehnenlängenverteilung und daraus abgeleitete statistische Größen verwendet.

3.3.7 Mikroskopie

Die mikroskopische Analyse kristalliner Proben im trockenem Zustand erfolgte mittels zweier Mikroskope der Firma Carl Zeiss Mikroskopie, Deutschland: dem *Axioskop 2* (Durchlichtmikroskop mit optionalem Polarisationskontrast) sowie dem Stereomikroskop *STEMI 2000C* (Durchlichtmikroskop mit optionalem Polarisationskontrast und Auflichtmöglichkeit). Über eine Digitalkamera (MC-1009/S mit AA-P700 Adapter, AVT Horn, Deutschland) konnten Mikroskopaufnahmen elektronisch erfasst und mittels der vorhandenen Bildverarbeitungssoftware (KS100 Version 3.0 und AxioVision Version 4.1, beide Carl Zeiss Mikroskopie, Deutschland) analysiert werden. Alle für die spätere Größenanalyse angefertigten Bilder wurden mit hellen Kristallen auf möglichst schwarzem Hintergrund (Polarisationskontrast im Durchlicht sowie Auflichtoption) aufgenommen (siehe Beispiel Abbildung 3.11) und mittels eines Messprogramms mit den in Tabelle 3-8 aufgeführten Einstellungen ausgewertet (Software: AxioVision Version 4.1).

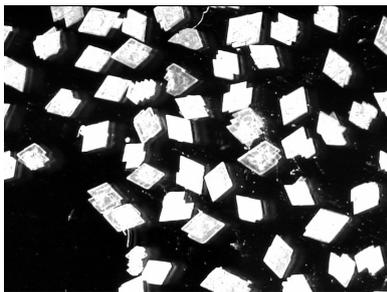


Abbildung 3.11: Beispielaufnahme für die automatische Kristallgrößenanalyse mittels Bildverarbeitung (AxioVision 4.1).

Die Darstellung der gemessenen Anzahlverteilung der Partikelgröße erfolgt als Verteilungsdichte $q_{0,log}$ [-] über dem logarithmischen Klassenmittelwert $d_{mittel,log}$ in logarithmischer Auftragung. Gleichung 3-6 und Gleichung 3-7 verdeutlichen die Berechnung beider Größen für die i -te Größenklasse, d_i [m] als Klassenobergrenze, d_{i-1} [m] als Klassenuntergrenze und $\mu_{0,i}$ [-] als Mengenanteil (Anzahlanteil) in Klasse i . Als Messkriterium wurde der minimale Feret-Durchmesser genutzt, insgesamt wurden 50 Größenklassen im Bereich 0 mm bis 2,5 mm betrachtet.

Gleichung 3-6

$$q_{0,log,i} = \frac{\mu_{0,i}}{\log(d_i/d_{i-1})}$$

Gleichung 3-7

$$d_{mittel,log,i} = \sqrt{d_{i-1} \cdot d_i}$$

Tabelle 3-8: Einstellungen für das Messprogramm zur automatischen Kristallgrößenbestimmung mittels Bildverarbeitung (AxioVision 4.1).

| Programmschritt | gewählter Parameter | Wert |
|---|-----------------------|--|
| Brightness | brightness | -0,4 |
| Contrast | contrast | 1,88 |
| Gamma | gamma | 1 |
| Sigma Filter | sigma | 0,25 |
| Shading Correction | brightness | 40 |
| Edge Enhancement | delineate – threshold | 0,52 |
| | delineate – size | 20 |
| Segmentation | mode | entire image |
| | object definition | click |
| | click – tolerance | 3 |
| | click – edge size | 1 |
| Deletion of Artifacts, Filling of Holes | minimum / maximum | 0 / 100 |
| Automatic Object Separation | mode | watersheds |
| | tolerance | 6 |
| Deletion of Artifacts, Filling of Holes | minimum / maximum | 0 / 100 |
| Interactive Processing of the Measurement Mask | mode | add objects |
| | settings | outline |
| Selection of Region-Specific Measurement Features | selected options | area, diameter, feret minimum, feret maximum |
| Selection of Field-Specific Measurement Features | selected options | number of regions, area sum |
| Selection of the Measurement Frame | (2nd bottom) | |
| | left/right | 10/753 |
| | top/bottom | 7/573 |

3.3.8 Laserdiffraktometrie

Impfkristalle und Kristallisate wurden offline mittels Laserdiffraktometrie (Granulometer 1180 LD, CILAS, France) charakterisiert. Alle Proben wurden im Nassmodus vermessen. Im Falle der Mandelsäure wurde das zu vermessende Probematerial in einer bei 25 °C gesättigten und temperierten Lösung dispergiert und während der Messung mit einer Schlauchpumpe (PD5001, Heidolph, Deutschland) aus dem externen Temperiergefäß im Kreislauf durch die Messzelle des Laserdiffraktometers gepumpt. Threoninkristalle wurden bei Raumtemperatur in Ethanol dispergiert und mit der Standardeinstellung direkt im Messkreislauf des Laserdiffraktometers vermessen.

Die graphische Darstellung der erhaltenen Ergebnisse erfolgt ähnlich den Daten aus der mikroskopischen Größenanalyse. Statt der Anzahlanteile μ_0 werden hier jedoch Massen- bzw. Volumenanteile μ_3 genutzt. Entsprechend ist $q_{0,\log}$ durch die Verteilungsdichte hinsichtlich des Volumens/der Masse $q_{3,\log}$ zu ersetzen. Der Messbereich von 0,04 μm bis 2,5 mm wurde in 100 Größenklassen unterteilt.

3.3.9 HPLC

Die Reinheitsanalyse des erhaltenen Kristallisats erfolgte mittels *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC). Mittels zuvor hergestellter Lösungen bekannter Konzentration von Mandelsäure bzw. Threonin in Wasser wurde eine Kalibriergerade zur Bestimmung der Lösungskonzentration erstellt. Lösungsproben aus dem Kristallisationsversuch wurden danach auf den zuvor kalibrierten Konzentrationsbereich mittels HPLC-geeigneten Wassers verdünnt und anschließend analysiert.

Für die Reinheitsuntersuchung (Zusammensetzung, ee) wurde das getrocknete Kristallisat in HPLC-geeignetem Wasser mit bekannter Konzentration gelöst und anschließend analysiert. Es erfolgte eine Analyse anhand des Flächenverhältnisses beider Enantiomere. Abbildung 3.12 zeigt ein Beispielchromatogramm dieser Analyse für Mandelsäure, Abbildung 3.13 für Threonin. Aus dem ermittelten Enantiomerenexzess $ee_{Kt,brutto}$, der Annahme von $ee_{impf} = 1$ für die eingesetzten Impfkristalle sowie deren Massenanteil im Kristallisat $w_{impf,Kt}$ wurde dann auf das Enantiomerenverhältnis bzw. den ee -Wert des netto aufgewachsenen Kristallisats $ee_{Kt,netto}$ zurückgerechnet (Gleichung 3-8).

Gleichung 3-8

$$ee_{Kt,netto} = \frac{ee_{kt,brutto}}{1 + w_{impf,Kt} - ee_{kt,brutto} \cdot w_{impf,Kt}}$$

Es wurden HPLC-Anlagen der Firmen Agilent Technologies Deutschland GmbH (HP1100) und Dionex GmbH, Deutschland mit folgenden Messparametern genutzt:

| | |
|---------------------------|---|
| System: | Mandelsäure |
| Säule: | Chirobiotic T |
| Säulenlänge/-durchmesser: | 250 mm/4,6 mm |
| Flussrate und Temperatur: | 0,5 ml/min bei 23°C |
| Eluent: | 20 Vol.-% Methanol + 80 Vol.-% wässrige Triethylammoniumacetat-Lösung (1%), mit Eisessig auf pH 4 eingestellt |
| Injektionsmenge: | 5 - 50 µl |
| Detektion: | UV-VIS (DAD) $\lambda = 254$ nm |
| System: | Threonin |
| Säule: | Chirobiotic T |
| Säulenlänge/-durchmesser: | 250 mm/4,6 mm |
| Flussrate und Temperatur: | 0,5 ml/min bei 20 °C |
| Eluent: | 60 Vol.-% Ethanol + 40 Vol.-% Wasser |
| Injektionsmenge: | 5 µl |
| Detektion: | UV-VIS (DAD) $\lambda = 200-230$ nm |

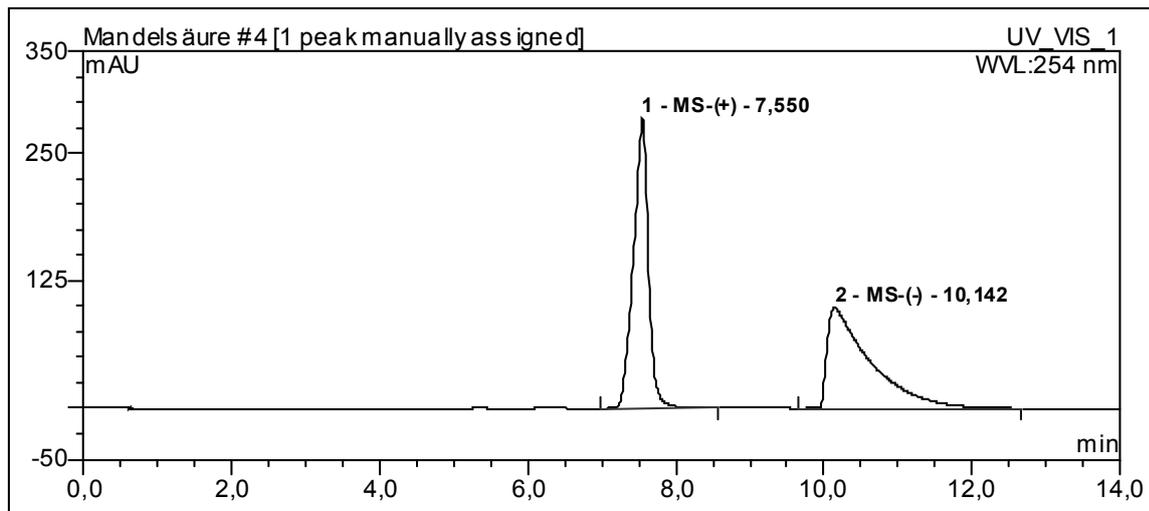


Abbildung 3.12: Beispielchromatogramm einer HPLC-Analyse für Mandelsäure, MS-(+): S-Mandelsäure (Retentionszeit: 7,550 min), MS(-): R-Mandelsäure (Retentionszeit: 10,142 min).

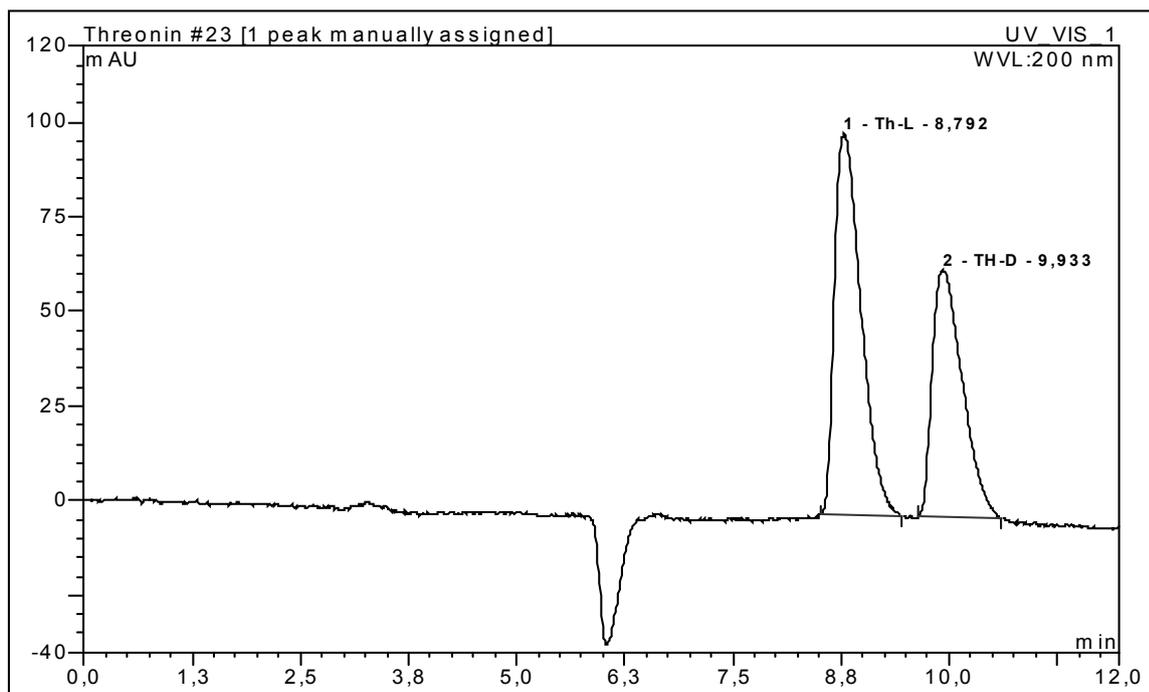


Abbildung 3.13: Beispielchromatogramm einer HPLC-Analyse für Threonin, Th-L: L-Threonin (Retentionszeit: 8,792 min), Th-D: D-Threonin (Retentionszeit: 9,933 min).

Für Mandelsäure wurde exemplarisch eine statistische Auswertung zur Genauigkeit der Messungen an der HPLC-Anlage HP1100 vorgenommen. Aus 11 Wiederholungsmessungen einer Lösung mit 1,065 Ma.-% racemischer Mandelsäure in Wasser (Einwaagekonzentration) wurde eine Standardabweichung von $s = \pm 0,0053$ Ma.-% ermittelt. Der Mittelwert aller 11 gemessenen Konzentrationen betrug 1,068 Ma.-%.

3.4 Versuchsplanung, -durchführung und -auswertung

3.4.1 Bestimmung der Breite des metastabilen Bereichs

Die Bestimmung der Breite des metastabilen Bereichs (MZW) in Anwesenheit arteigener Kristalle für Mandelsäure in Wasser erfolgte im **R1-Reaktor**. Untersuchungen zur primären Keimbildung ohne arteigene Kristalle wurden im **MM-Reaktor** vorgenommen. Dabei kam in beiden Fällen die polytherme Methode, welche unter anderem bei Nývlt [Nyv95] beschrieben ist, zur Anwendung. Wässrige Mandelsäurelösungen unterschiedlicher Enantiomerenzusammensetzung und Konzentration wurden mit verschiedenen Kühlraten gekühlt. Der Keimbildungszeitpunkt wurde in Abhängigkeit von der Kühlrate und der aktuellen Lösungstemperatur detektiert. In Tabelle 3-9 sind die experimentellen Parameter für den **R1-Reaktor** zusammengefasst (Lösungsdaten, Impfkristallspezifikation, Kühlraten etc.).

Tabelle 3-9: Eingesetzte Kühlraten, Lösungszusammensetzungen und Impfkristalldaten zur Bestimmung der MZW in Anwesenheit arteigener Kristalle im R1-Reaktor.

| System | Lösungsdaten | |
|---|-------------------------|-----------------------------|
| | c_{MS} [Ma.-%] | ϑ_{GG} [°C] |
| Lösung: $ee=0,00$ Kristalle: racemische Mandelsäure Siebfraction > 1mm (2 Stk.) | 13,3 | 20 |
| | 17,2 | 25 ^{28,29} |
| | 36,2 | 35 |
| | 51,33 | 40 |
| Lösung: $ee=1,00$ Kristalle: S-Mandelsäure Siebfraction > 1mm (2 Stk.) | 8,44 | 20 |
| | 11,9 | 30 |
| | 22,56 | 40 |
| Lösung: $ee=0,38$ Kristalle: S-Mandelsäure Siebfraction > 1mm (2 Stk.) | 15,63 | 20 |
| | 34,1 | 30 |
| | 60,18 | 40 |
| eingesetzte Kühlraten [K/h] 1,0 ; 2,5 ; 5,0 ; 7,5 ; 10,0 | Lösungsmenge [g] 300 | Rührerdrehzahl [upm] 200 |

Für das Mandelsäureracemat wurde eine zusätzliche Messreihe bei einer auf 30 g reduzierten Lösungsmenge sowie 25 °C durchgeführt. Die Untersuchungen für diese Ansatzgröße wurden in einem im Vergleich zum R1-Reaktor baugleichen jedoch kleinerem Reaktor durchgeführt. Zusätzlich erfolgte die Untersuchung der Abhängigkeit der MZW von der Impfkristallmenge. Dazu wurde eine bei 25 °C gesättigte racemische Mandelsäurelösung ($c_{MS} = 17,2$ Ma.-%) mit einer Kühlrate von 10 K/h unter Variation der Impfkristallmenge (2 bis 20000 Stück, Menge wurde über die Masse von Einzelkristallen berechnet) gekühlt und die Keimbildungstemperatur bestimmt. Folgende Segmente bildeten das Temperaturprogramm im **R1-Reaktor**:

²⁸ auch für 30 g Lösungsvolumen

²⁹ Untersuchung zum Einfluss der Impfkristallmenge

1. Erhitzen der Lösung auf 11 K über der jeweiligen Sättigungstemperatur ϑ_{GG} ,
2. Halten der Temperatur für 10 min,
3. Kühlen der Lösung auf 1 K über der jeweiligen Sättigungstemperatur ϑ_{GG} ,
4. Halten der Temperatur für 10 min,

Start der Kühlung auf 5 °C mit der jeweiligen Kühlrate und Zugabe einer definierten Menge arteigener Kristalle bei Überschreiten von ϑ_{GG} . Tabelle 3-10 fasst die experimentellen Parameter für den **MM-Reaktor** zusammen. Das Temperaturprogramm im **MM-Reaktor** bestand aus den Segmenten:

1. Erhitzen der Lösung auf 45 °C,
2. Halten der Temperatur für 20 min,
3. Start der Kühlung auf 5 °C mit der jeweiligen Kühlrate.

Tabelle 3-10: Eingesetzte Kühlraten und Lösungszusammensetzungen zur Bestimmung der MZW im MM-Reaktor.

| System | Lösungsdaten | |
|---|------------------------|-----------------------------|
| | c_{MS} [Ma.-%] | ϑ_{GG} [°C] |
| Lösung: $ee=0,00$ | 13,29 | 20 |
| | 36,1 | 35 |
| Lösung: $ee=1,00$ | 8,44 | 20 |
| | 15,83 | 35 |
| eingesetzte Kühlraten [K/h] 5 ; 6 ; 10 ; 12 ; 20 ; 30 ; 60 | Lösungsmenge [g] 30 | Rührerdrehzahl [upm] 300 |

Die Keimbildung im **R1-Reaktor** wurde sowohl optisch (faseroptische Sonde) als auch akustisch (Ultraschallsonde) detektiert. Abbildung 3.14 verdeutlicht dies am Beispiel einer bei 35 °C gesättigten racemischen Mandelsäurelösung, welche mit einer Kühlrate von 5 K/h gekühlt wurde (Prozessrichtung (t)). Die Schallgeschwindigkeit bleibt auch bei Unterschreiten der Sättigungstemperatur ϑ_{GG} und nach Zugabe arteigener Kristalle eine Zeit lang nahezu konstant und ändert sich signifikant bei Einsetzen der Keimbildung. Dieser Effekt ist auf die Bildung einer effektiven Schallgeschwindigkeit zurückzuführen, welche sich anteilig aus der Schallgeschwindigkeit in der klaren Lösung (auch beeinflusst durch die sich ändernde Konzentration bei einsetzender Keimbildung) und der wesentlich höheren Schallgeschwindigkeit in den gebildeten Mandelsäurekristallen ergibt. Auch das Signal der faseroptischen Sonde zeigt bei Einsetzen der Keimbildung eine drastischen Veränderung, welche auf die plötzliche Trübung der Lösung und damit die veränderte Menge an detektiertem rückgestreutem Licht zurückzuführen ist.

Die Keimbildung im **MM-Reaktor** wurde thermisch (Pt-100) detektiert, indem die Reaktorinnentemperatur ausgewertet wurde. Bei Einsetzen der Keimbildung tritt durch die

freiwerdende Kristallisationswärme eine Temperaturerhöhung im Reaktor auf. Mittels Tangentenverfahren wurde auf die Keimbildungstemperatur zurückgeschlossen. Bei Lösungen geringer Konzentration reichte die freiwerdende Kristallisationswärme nicht aus, um der von außen aufgeprägten Kühlrate entgegenzuwirken. Ein Temperatureffekt, wie zuvor beschrieben, war nicht sichtbar.

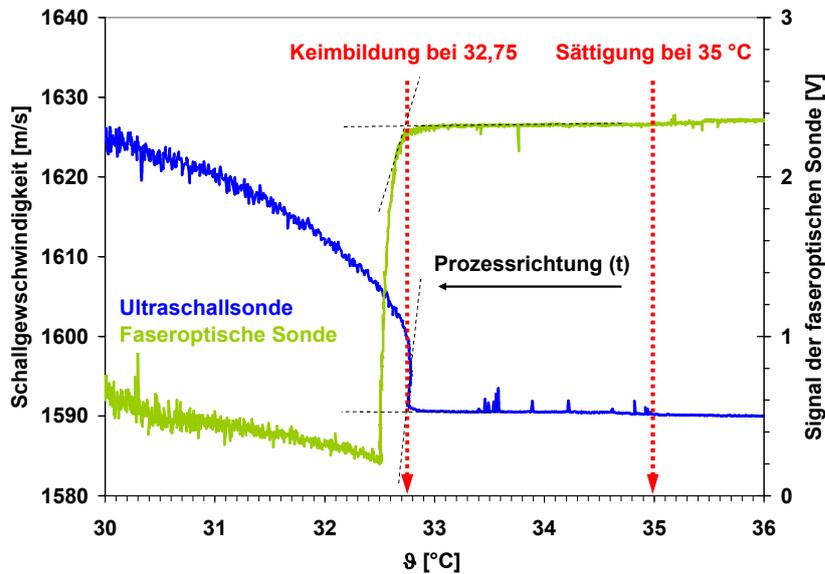


Abbildung 3.14: Optische und akustische Detektion der Keimbildung am Beispiel einer bei 35 °C gesättigten racemischen Mandelsäurelösung (Kühlrate 5 K/h) im R1-Reaktor.

Alternativ wurde die FBRM-Sonde zur optischen Detektion der Keimbildung genutzt. Während in der klaren Lösung die Anzahl gezählter Sehnenlängen nahe null ist (nur evtl. Staubpartikel oder Luftbläschen werden gezählt), steigt bei Einsetzen der Keimbildung die Anzahl gezählter Sehnenlängen sprunghaft und signifikant an. Durch die simultane Kühlung und die neu gebildete Kristalloberfläche wird die Übersättigung im Anschluss durch Kristallwachstum weiter abgebaut. Der weitere zeitliche Verlauf der Anzahl gezählter Sehnenlängen wird durch eine Vielzahl von Faktoren (Kristallgröße und -form, hydrodynamische Bedingungen, optische Parameter wie Farbe und Brechungsindex der Kristalle/Lösung sowie etc.) bestimmt. Auch hier wurde mittels Tangentenverfahren die Keimbildungstemperatur bestimmt. Abbildung 3.15 verdeutlicht die Detektion der Keimbildung im MM-Reaktor schematisch.

Daten für das System Threonin/Wasser wurden der Diplomarbeit Polenskes [Pol03] entnommen. Polenske ermittelte Daten zur Breite des metastabilen Bereichs von wässrigen racemischen Threoninlösungen im **R1-Reaktor** unter Nutzung der faseroptischen Sonde zur Keimbildungsdetektion. Die Untersuchungen erstreckten sich auf einen Temperaturbereich von 34 bis 46 °C. Bei den Experimenten zur Sekundärkeimbildung wurden jeweils 0,01 g Impfkristalle der Siebfraktion 212-300 µm eingesetzt.

Als Impfmateriel wurde jedoch nicht racemisches Threonin sondern L-Threonin genutzt, da die gesuchten Daten später für die bevorzugte Kristallisation Anwendung finden sollten. Dies kommt den hier vorgestellten Untersuchungen zur Kristallwachstumskinetik zugute, da auch hier mitunter nahezu racemische Threoninlösungen mit L-Threoninkristallen geimpft wurden. Das zugrunde liegende Rohdatenmaterial zur Ermittlung von ΔT_{prim} bzw. ΔT_{sek} stand zur Verfügung und wurde, um subjektive Fehler bei der Tangentenpositionierung zu verringern, nochmals hinsichtlich der Keimbildungstemperatur ausgewertet. Aus Gründen des Vergleichs und der weiteren Interpretation wurden auch diese Daten im Kapitel Ergebnisse/Diskussion (Abschnitt 4.3.3) aufgeführt.

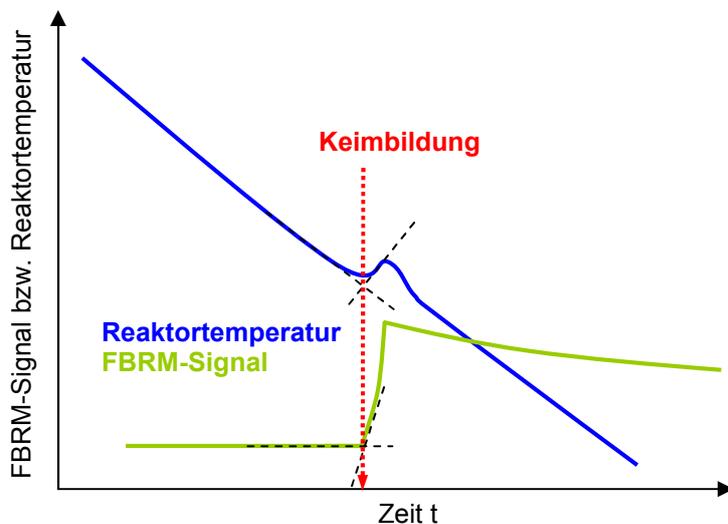


Abbildung 3.15: Schematische Darstellung der optischen und thermischen Keimbildungsdetektion zur MZW-Bestimmung im MM-Reaktor.

3.4.2 Wichtige Parameter bei der enantioselektiven Lösungskristallisation

Die Lage des jeweiligen Kristallisationspfades im 2-Phasengebiet enantioselektiver Kristallisation ausgehend von einer übersättigten Startlösung in Punkt *P* in Abbildung 3.16 wird (in Abhängigkeit von der Masse an gelöstem Gegenenantiomer („Fremdstoff“ - *F*) im Lösemittel *L_m*) eindeutig durch die Verbindungslinie zwischen der binären Mischung der nicht kristallisierenden Komponenten $w_{binär,F-Lm}$ (Gleichung 3-9) und dem Eckpunkt der reinen selektiv kristallisierenden gelöste Hauptkomponente *H* durch Punkt *P* definiert.

Gleichung 3-9

$$w_{binär,F-Lm} = \frac{m_F}{m_F + m_{Lm}} \quad (\text{bzw. } w_{binär,H-Lm} = \frac{m_H}{m_H + m_{Lm}})$$

Der Wert $w_{binär,F-Lm}$ kann zwischen null (Kristallisation der Hauptkomponente ohne Anwesenheit des Fremdstoffes) und $w_{binär,F-Lm,eut}$ (Kristallisation auf der Konode: Eckpunkt

H - Löslichkeit der eutektischen Mischung L_{eut}) variieren und beschreibt die Zusammensetzung des Lösemittelgemisches ($F+Lm$) aus dem kristallisiert wird (Gleichung 3-10).

Gleichung 3-10

$$w_{binär,F-Lm} = \{0 \dots w_{binär,F-Lm,eut}\}$$

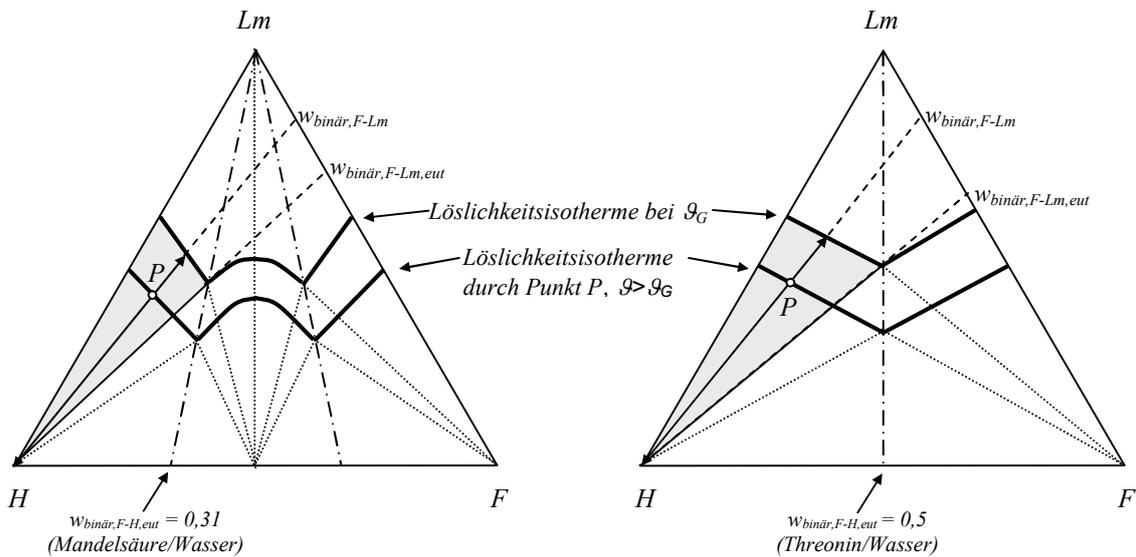


Abbildung 3.16: Schematische Darstellung möglicher enantioselektiver Kristallisationswege im ternären Phasendiagramm durch isothermer Übersättigungsabbau bei der Kristallisationstemperatur ϑ_G als Funktion von $w_{binär,F-Lm}$ (rechts-verbundbildendes System, links-konglomeratbildendes System, grau hinterlegt-enantioselektives 2-Phasen-Gebiet, H -enantioselektiv zu kristallisierendes Enantiomer (Hauptkomponente), F -Gegenenantiomer (Fremdkomponente), Lm -Lösemittel, P -Zusammensetzung der übersättigten Startlösung).

Dies gilt analog auch für den spiegelsymmetrischen Fall der selektiven Kristallisation von F in Anwesenheit von im Lösemittel Lm gelöstem H für die Verbindungslinie zwischen $w_{binär,H-Lm}$ und dem Eckpunkt F . Er bleibt während der enantioselektiven Kristallisation der Hauptkomponente H konstant. Der Maximalwert $w_{binär,F-Lm,eut}$ ist dabei eine Funktion der Löslichkeit der eutektischen Mischung L_{eut} im Lösemittel Lm nach Gleichung 3-11 und damit auch eine Funktion der Kristallisationstemperatur ϑ_G . Der Massenanteil des Fremdstoffes F in der binären eutektischen Mischung der beiden chiralen Komponenten F und H beträgt für Mandelsäure $w_{binär,F-H,eut} = 0,31$ und für Threonin $w_{binär,F-H,eut} = 0,5$. Diese Werte bleiben auch im in der Mischung mit dem Lösemittel Wasser erhalten und sind temperaturunabhängig (siehe Kapitel 3.1 sowie Abbildung 3.16).

Gleichung 3-11

$$w_{binär,F-Lm,eut} = \frac{L_{eut} \cdot w_{binär,F-H,eut}}{L_{eut} \cdot w_{binär,F-H,eut} + (100 - L_{eut})}$$

Außerdem wurde zur Verdeutlichung der Lage des Kristallisationspfades im ternären Phasendiagramm eine relative Zusammensetzung der Lösemittelmischung RSC definiert, welche ebenfalls temperaturabhängig ist (Gleichung 3-12).

Gleichung 3-12

$$\text{RSC}(\mathcal{G}_G) = \frac{w_{\text{binär},F-Lm}}{w_{\text{binär},F-Lm,eut}(\mathcal{G}_G)} = \{0 \dots 1\}$$

Folgende Grenzfälle können definiert werden:

RSC = 0 - die Hauptkomponente kristallisiert in Abwesenheit des Fremdstoffes aus dem reinen Lösemittel Lm ,

RSC = 1 - die Kristallisation erfolgt auf der Verbindungsgerade zwischen Eckpunkt H und $w_{\text{binär},F-Lm,eut}$ (Konode: $H-L_{eut}(\mathcal{G}_G)$). Die Lösung enthält die Maximalmenge an Fremdstoff/Gegenenantiomer, um trotzdem enantioselektiv die Hauptkomponente H bzw. das Enantiomer im Überschuss zu kristallisieren.

Die Übersättigung wurde in allen Kristallisationsversuchen über Gleichung 3-13 definiert (vgl. Kapitel 2.5.1). Die darin enthaltene Beladung Y ergibt sich aus Gleichung 3-14 und bezieht sich nur auf die selektiv zu kristallisierende gelöste Hauptkomponente H (S-Mandelsäure bzw. L-Threonin).

Gleichung 3-13

$$S = \frac{Y}{Y_{GG}} - 1$$

Sie kann mit Hilfe des Wertes $w_{\text{binär},F-Lm}$ aus der Gesamtlösungskonzentration beider Enantiomere c_{total} [Ma.-%] entsprechend Gleichung 3-14 berechnet werden. Y_{GG} ist die Gleichgewichtsbeladung der zu kristallisierenden gelösten Hauptkomponente unter den eingestellten Bedingungen.

Gleichung 3-14

$$Y = \left(\frac{c_{\text{total}}}{100 - c_{\text{total}}} \cdot (1 - w_{\text{binär},F-Lm}) \right) - w_{\text{binär},F-Lm} = \frac{m_H}{m_F + m_{Lm}} = \frac{m_H}{m_{Lm^*}}$$

3.4.3 Löslichkeitsbestimmung für Enantiomergemische

Für die isothermen Wachstumsversuche im System Mandelsäure/Wasser mit $w_{\text{binär},F-Lm} \geq 0,1$ (also mit hohem Anteil an Gegenenantiomer, siehe Abbildung 3.20) wurden zusätzlich Löslichkeitsmessungen durchgeführt, um die Konzentration von S-Mandelsäure im Gleichgewicht und damit die Endkonzentration des Versuchs als Funktion der Wachstumstemperatur und des $w_{\text{binär},F-Lm}$ -Wertes möglichst genau zu ermitteln.

Erwartungswerte für die jeweilige Löslichkeit wurden zuvor graphisch aus dem ternären Löslichkeitsdiagramm interpoliert. Tabelle 3-11 enthält die experimentellen Daten zur Löslichkeitsbestimmung. Die Messungen erfolgten in doppelwandigen temperierbaren Glasreaktoren (Ansatzvolumen ca. 15 g, experimenteller Aufbau nach [Sap00]). Der Reaktorinhalt wurde magnetisch gerührt und mittels eines Pt-100-Messfühlers hinsichtlich der Temperatur überwacht. Es wurden Lösungen mit definiertem $w_{binär,F-Lm}$ -Wert angesetzt und signifikant mehr S-Mandelsäure hinzugefügt als aus dem jeweiligen Erwartungswert der Gesamtlöslichkeit der Mandelsäure in Wasser resultieren würde. Die erhaltenen Mischungen wurde bei 45 °C in eine klare Lösung überführt (homogenisiert) und anschließend auf die zu untersuchende Messtemperatur temperiert. Eine Zugabe von ein bis zwei Kristallen S-Mandelsäure (> 1mm) diente der gezielten Initiation von Keimbildung und Kristallwachstum und damit der Gleichgewichtseinstellung in der übersättigten Lösung. Die resultierenden Suspensionen wurden anschließend isotherm für weitere 48 h gerührt um die Einstellung des thermodynamischen Gleichgewichts zu gewährleisten. Danach erfolgte eine schnelle fest/flüssig-Trennung durch Vakuumfiltration über eine Glasfritte (Por. 4). Das Filtrat wurde gravimetrisch hinsichtlich der Gesamtmandelsäurekonzentration und mittels HPLC hinsichtlich der Gesamtkonzentration und des Enantiomerenverhältnisses untersucht. Der Filterkuchen wurde mit wenigen Milliliter Eiswasser gewaschen und getrocknet. Auch hier erfolgte eine Analyse des Enantiomerenverhältnisses im trockenen Kristallisat mittels HPLC.

Tabelle 3-11: Experimentelle Daten zur Löslichkeitsbestimmung.

| Versuch | 1 | 2 | 3 | 4 |
|--|----------|----------|----------|----------|
| Messtemperatur ϑ [°C] ³⁰ | 30 | 35 | 35 | 35 |
| $w_{binär,F-Lm}$ [-] ³⁰ | 0,10 | 0,10 | 0,15 | 0,20 |
| Erwartungswert $c_{GG,MS,total}$ [Ma.-%] ³¹ | 28-30 | 32-39 | 39-45 | 45-54 |
| Einwaagen: | | | | |
| m_{S-MS} [g] | 2,7832 | 4,0750 | 4,5476 | 4,7371 |
| $m_{MS,rac}$ [g] | 2,2216 | 1,9993 | 2,7280 | 3,4295 |
| m_{Wasser} [g] | 10,0097 | 9,0036 | 7,7264 | 6,8602 |
| $w_{binär,F-Lm}$ [-] ³² | 0,09989 | 0,0993 | 0,15005 | 0,19997 |
| Startkonzentration $c_{0,MS}$ [Ma.-%] ³² | 33,33 | 40,29 | 48,50 | 54,35 |

3.4.4 Kühlungskristallisationsversuche

Es sollen zwei Kühlungskristallisationsversuche (in Batch-Fahrweise) zur Gewinnung reiner S-Mandelsäure aus einer Mischung beider Mandelsäureenantiomere in Wasser vorgestellt und ausgewertet werden, welche unter Nutzung verschiedener Messtechniken verfolgt wurden.

³⁰ vgl. Abbildung 3.20

³¹ aus ternären Löslichkeitsdaten graphisch interpoliert

³² aus Einwaagedaten berechnet

Für den **Kühlungskristallisationsversuch 1** sind die wichtige experimentelle Daten in Tabelle 3-12 zusammengefasst. In diesem Kühlungskristallisationsversuch sollten die eingesetzten Messtechniken im Labormaßstab hinsichtlich ihrer Anwendbarkeit bei enantioselektiven Kristallisationen getestet werden. Die Zusammensetzung der Startlösung wurde willkürlich auf der Basis des ternären Löslichkeitsphasendiagramms gewählt.

Tabelle 3-12: Experimentelle Daten zu Kühlungskristallisationsversuch 1 im R3-Reaktor.

| Daten zu Kühlungskristallisationsversuch 1 (R3-Reaktor) | | |
|--|--|------------------------------------|
| Einwaagen [g]: | m_{S-MS} | 166,31 |
| | $m_{MS, rac}$ | 118,45 |
| | m_{Wasser} | 1700,00 |
| | m_{impf} | 15,00 |
| | Impfkristalle ³³ : | Größenfraktion [μm] |
| | Substanz | S-MS |
| Temperaturdaten [$^{\circ}\text{C}$]: | Homogenisieren der Lösung bei ϑ | 30 |
| | Impfung bei $\vartheta_{GG, Lösung}$ | 25 |
| | Kühlung auf ϑ_{final} | 15 |
| | Kühlprofil ($\vartheta_{GG, Lösung} \Rightarrow \vartheta_{final}$) | $G = \text{konstant}$ nach [Lie01] |
| berechnete Daten (aus Einwaage): | $w_{binär, F-Lm}$ [-] | 0,0337 |
| | $w_{binär, F-Lm, eut}/\text{RSC}$ (25 $^{\circ}\text{C}$) [-] ³⁴ | 0,0813/0,4145 |
| | $w_{binär, F-Lm, eut}/\text{RSC}$ (15 $^{\circ}\text{C}$) [-] ³⁴ | 0,0454/0,7423 |
| | $Y_{0, S-MS}$ [g/g _{Lm} *] | 0,1282 |
| | $ee_{0, Lösung}$ [-] | 0,5840 |

Es wurde mit einem nichtlinearen Kühlprofil ausgehend von einer vorgegebenen konstanten linearen Wachstumsgeschwindigkeit der Kristalle im Reaktor gearbeitet. Die Herleitung des Kühlprofils nach [Lie01] für konstantes Kristallwachstum ($G = \text{konstant}$) und vernachlässigbare Keimbildung soll kurz erläutert werden. Unter Berücksichtigung der bereits bekannten Gleichung 2-64 und unter Annahme konstanter Formfaktoren sowie einer konstanten Kristallanzahl im Versuch resultiert der durch Gleichung 3-15 beschriebene Zusammenhang.

Gleichung 3-15

$$N = \text{const.} \rightarrow \frac{m_{impf}}{L_{impf}^3} = \frac{m_{Kt, brutto}}{L_{Kt}^3} \Rightarrow m_{Kt, brutto} = \frac{m_{impf}}{L_{impf}^3} \cdot L_{Kt}^3$$

³³ Charakterisierung der Impfkristallfraktion: siehe Anhang A, Abbildung A 1 sowie Tabelle A 1

³⁴ aus experimentellen Löslichkeitsdaten der eutektischen Mischung von Mandelsäure [Lor02] berechnet

Mittels Differentiation bezüglich der Zeit und unter Einbeziehung der linearen Wachstumsgeschwindigkeit G (siehe Gleichung 2-28) ist Gleichung 3-15 in Gleichung 3-16 umformbar.

Gleichung 3-16

$$\frac{dm_{Kt,brutto}}{dt} = \frac{m_{impf}}{L_{impf}^3} \cdot 3 \cdot (L_{impf} + G \cdot t)^2 \cdot G$$

Bei der Kühlungskristallisation gilt nach Gleichgewichtseinstellung bei der Zieltemperatur $\vartheta < \vartheta_0$ und einer gesättigten Lösung zu Versuchsbeginn eine Massenbilanz nach Gleichung 3-17. Diese Gleichung kann entsprechend Gleichung 3-18 unter der Annahme eines linearen Abfalls K der Löslichkeitsfunktion mit der Temperatur ϑ umgestellt werden..

Gleichung 3-17

$$m_{Kt,brutto} = m_{impf} + m_{Lm^*} \cdot [Y_{GG}(\vartheta_0) - Y_{GG}(\vartheta)] \Rightarrow m_{Lm^*} \cdot \frac{dY_{GG}}{dt} + \frac{dm_{Kt,brutto}}{dt} = 0$$

Gleichung 3-18

$$\frac{dm_{Kt,brutto}}{dt} = -m_{Lm^*} \cdot \frac{dY_{GG}}{dt} = -m_{Lm^*} \cdot \frac{dY_{GG}}{d\vartheta} \cdot \frac{d\vartheta}{dt} = -m_{Lm^*} \cdot K \cdot \frac{d\vartheta}{dt}$$

Setzt man nun Gleichung 3-16 in Gleichung 3-18 ein und stellt diese nach $d\vartheta/dt$ um, ergibt sich Gleichung 3-19

Gleichung 3-19

$$\frac{d\vartheta}{dt} = -\frac{1}{m_{Lm^*} \cdot K} \cdot \frac{m_{impf}}{L_{impf}^3} \cdot 3 \cdot G \cdot (L_{impf} + G \cdot t)^2$$

Eine Integration über den Temperaturbereich $\vartheta_0(t_0 = 0)$ bis $\vartheta(t)$ ergibt Gleichung 3-20.

Gleichung 3-20

$$\vartheta = \vartheta_0 - \frac{1}{m_{Lm^*} \cdot K} \cdot \frac{m_{impf}}{L_{impf}^3} \cdot [(L_{impf} + G \cdot t)^3 - L_{impf}^3]$$

Zur Ermittlung des Löslichkeitsabfalls $K = dY_{GG}/d\vartheta$ mit der Temperatur wurde die Löslichkeit der reinen S-Mandelsäure Y_{GG} im vorliegenden Gemisch für 15 °C, $Y_{GG}(15\text{ °C})$, ausgehend von der Start- bzw. Gleichgewichtszusammensetzung der Lösung bei 25 °C, $Y_{GG}(25\text{ °C})$, und der Randbedingung der enantioselektiven Kristallisation³⁵ aus den experimentellen Löslichkeitsdaten im ternären Phasendiagramm graphisch interpoliert. Der Wert K berechnet sich entsprechend Gleichung 3-21.

Gleichung 3-21

$$K = \frac{Y_{GG}(25\text{ °C}) - Y_{GG}(15\text{ °C})}{\vartheta_0 - \vartheta_{final}}$$

³⁵ für den gesamten Versuch gilt RSC<1

Tabelle 3-13 fasst die zur Berechnung des Kühlprofils genutzten Daten zusammen. Das Kühlprofil (Abbildung 3.17) berücksichtigt den nichtlinearen Zusammenhang zwischen Oberflächen- und Massenzunahme der Kristalle sowie das Löslichkeitsverhalten der zu kristallisierenden Substanz bei konstanter linearer Wachstumsgeschwindigkeit.

Tabelle 3-13: Weitere notwendige Daten zur Berechnung des Kühlprofils „ $G = \text{konstant}$ “ für den Kühlungskristallisationsversuch 1 im R3-Reaktor.

| Größe | Wert |
|---|----------------------|
| $Y_{GG} (25\text{ °C}) [\text{kg}_{\text{S-MS}}/\text{kg}_{\text{Lm}^*}]$ | 0,1282 |
| $Y_{GG} (15\text{ °C}) [\text{kg}_{\text{S-MS}}/\text{kg}_{\text{Lm}^*}]$ | 0,0979 |
| $K [\text{kg}_{\text{S-MS}}/(\text{kg}_{\text{Lm}^*}\cdot\text{K})]$ | 0,00303 |
| $G [\text{m/s}]$ | $3\cdot 10^{-8}$ |
| $L_{\text{impf}} [\text{m}]$ | $475,0\cdot 10^{-6}$ |
| $\vartheta_0 [\text{°C}]$ | 25 |

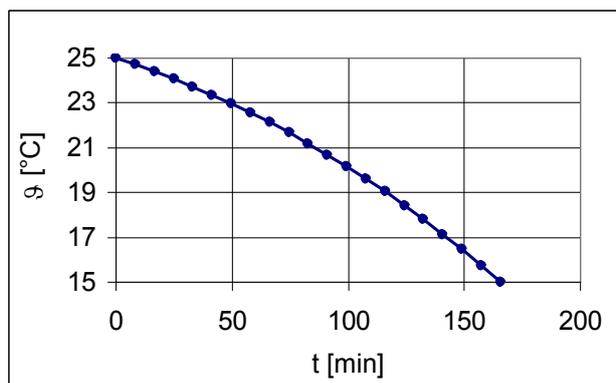


Abbildung 3.17: Berechnetes Solltemperaturprofil der Lösung entsprechend dem Kühlprofil „ $G = \text{konstant}$ “ für Kühlungskristallisationsversuch 1 im R3-Reaktor.

Es gewährleistet bei geringer Impfkristalloberfläche, kurz nach Versuchsstart, eine geringe Übersättigung während bei fortgeschrittener Kristallisation und damit größerer zu „bewachsender“ Kristalloberfläche mit höherer Übersättigung gearbeitet wird, um die lineare Wachstumsgeschwindigkeit G konstant zu halten. Die Temperatur der Lösung wurde mittels des in der Lösung vorhandenen Pt-100-Fühlers über den Thermostaten entsprechend dem berechneten Kühlprofil geregelt. Zur Beobachtung des Kristallisationsprozesses wurden hier neben den Temperatursensoren inline die FBRM-Sonde, die faseroptische Sonde (QR-Sonde) und die Ultraschallsonde sowie offline Dichtemessung und HPLC-Analyse kristallfrei gezogener Lösungsproben über der Zeit genutzt. Das kristalline Produkt wurde mittels DSC hinsichtlich seiner Reinheit untersucht und mikroskopisch analysiert.

Im **Kühlungskristallisationsversuch 2** sollte eine bezüglich eines Enantiomers vorangereicherte Mandelsäuremischung im Technikumsmaßstab mit dem Ziel, reines Enantiomer zu gewinnen, aufgearbeitet werden. Der Versuch kann als Nachbildung eines

diskontinuierlichen Kristallisationsschrittes in einem gekoppelten Verfahren, bestehend aus Voranreicherungsschritt und Kristallisation, zur Enantiomerentrennung racemischer Mischungen angesehen werden (vgl. Kapitel 2.4, [Lim95], [Lor01], [Str03]). Der enantioselektive Kristallisationsprozess kann bei Kenntnis:

- des Anteils an unerwünschtem Gegenenantiomere (w_F bzw. m_F) in der Startlösung,
- des Löslichkeitsverhaltens der Substanz im Lösemittel (als Funktion von Temperatur und Enantiomerenexzess) sowie
- der minimalen und maximalen Arbeitstemperatur (vorgegeben durch die möglichen Betriebstemperaturen des Kristallisationsreaktors und die Temperaturempfindlichkeit der verwendeten Substanzen)

hinsichtlich einer maximalen Ausbeute an gewünschtem Enantiomer ($m_{H,Kr} = \text{maximal}$) durch Berechnung der optimalen Wassermenge und der resultierenden Start- und Endtemperatur für den Kühlungskristallisationsprozess optimiert werden³⁶. Diese Optimierung war hier jedoch nicht möglich, da aus Kostengründen eine mechanische Mischung gesammelter und rekristallisierter Mandelsäure mit unterschiedlichem ee aus vorangegangenen Laborversuchen als Ausgangsmaterial genutzt wurde. Der Enantiomerenexzess ee dieser Startmischung bezüglich S-Mandelsäure wurde zwar deutlich größer als 0,38 angenommen, der genaue Wert war jedoch zuvor nicht bekannt und konnte erst nach vollständiger Auflösung des Gemisches in Wasser mittels HPLC bestimmt werden. Daher mussten wichtige Parameter wie die im Versuch zu verwendende Wassermenge und der daraus resultierende Temperaturbereich für die Kühlungskristallisation anhand qualitativer Kriterien abgeschätzt werden. Der Arbeitstemperaturbereich für die Kühlungskristallisation ist aufgrund der Temperaturempfindlichkeit von Mandelsäure auf $\vartheta < 60$ °C und aufgrund des verwendeten Kühlmittels für den Reaktor (Ethylenglykol/Wasser-Gemisch) auf $\vartheta > 0$ °C limitiert.

Der Löslichkeitsgradient der Mandelsäure für alle Enantiomerenzusammensetzung ist zwischen 50 °C und 15 °C am größten. Bei der Kühlungskristallisation ist dies allgemein der Bereich maximaler Kristallisationsausbeute. Für den hier vorgestellten Versuch wurde eine maximale Arbeitstemperatur von 40 °C gewählt, um diesen Punkten Rechnung zu tragen und Wärmeverluste an die Umgebung trotzdem so gering wie möglich zu halten. Um unnötige Verdünnungsverluste zu vermeiden war die Wassermenge so zu wählen, daß die vorgelegte Mandelsäure bei 40 °C vollständig gelöst wird, die resultierende Lösung aber nur geringfügig untersättigt bzw. im Gleichgewicht ist. Die verwendete Wassermenge ergab sich aus folgenden Annahmen:

- der Enantiomerenexzess der verwendeten Mandelsäure ee liegt zwischen 1 und 0,38

³⁶ siehe Anhang B: Berechnung der optimalen Parameter zur enantioselektiven Kühlungskristallisation für verbindungs bildende chirale Systeme

- die Lösung sollte bei 40 °C homogen bzw. kristallfrei sein und
- der Versuch sollte im 20 L-Kristallisator durchgeführt werden,
- es stehen 3,77 kg Mandelsäure unbekannter Zusammensetzung zur Verfügung,
- die Menge an Lösemittel sollte optimiert werden, um die Ausbeute zu maximieren.

Die Lösungsmasse muss somit entsprechend der Löslichkeit bei 40 °C für $ee = 1$ (22,56 Ma.-%) bzw. $ee = 0,38$ (60,18 Ma.-%) und der Masse an verfügbarer Mandelsäure (3,77 kg) zwischen 16,711 kg und 6,265 kg liegen. Dies ergibt die minimale Wassermenge von 2,495 kg zum Lösen des Feststoffes bei 40 °C. Da die aus dieser Menge resultierende Lösung nach Temperatureinstellung und entsprechender Wartezeit nicht homogen war, wurde die Wassermenge sukzessive in Schritten von 5 kg, 5 kg und 3 kg erhöht, so daß sich die im Reaktor vorliegende Mandelsäure vollständig löste. Mittels HPLC-Analyse der bei 40 °C homogenisierten Lösung wurde die genaue Enantiomerenzusammensetzung und Mandelsäurekonzentration in der Lösung bestimmt (siehe Tabelle 3-14).

Weiterhin musste die Temperatur bis zu der maximal gekühlt werden durfte, um enantioselektiv zu kristallisieren, ermittelt werden. Die Endtemperatur der Kühlung ϑ_{final} ergab sich aus der Löslichkeit der eutektischen Mischung, dem daraus resultierenden Zusammenhang $w_{binär,F-Lm,eut} = f(\vartheta)$ sowie dem durch die zugegebene Wassermenge resultierenden $w_{binär,F-Lm}$ -Wert ausgehend von der Bedingung $w_{binär,F-Lm} = w_{binär,F-Lm,eut}(\vartheta)$ im Endpunkt der Kristallisation (siehe Abbildung 3.18).

Mit Hilfe des ermittelten Wertes von 13,25 °C wurde unter Berücksichtigung eines Sicherheitsbereichs von 1 bis 2 K (Regelgenauigkeit des Thermostaten) eine Endtemperatur von 15 °C festgelegt. Der Impfzeitpunkt ergab sich aus der Gleichgewichtstemperatur der Startlösung, welche aus den über das Wichtungsmo­dell Sapoundjiev's [Sap00] berechneten Löslichkeitsdaten bestimmt wurde (Abbildung 3.19). Da eine gewisse Übersättigung notwendig erschien, um ein Auflösen der Impfkristalle durch Ungenauigkeiten in der berechneten Löslichkeit zu verhindern, wurde die Impftemperatur geringfügig von 30,6 °C auf 30 °C verringert.

Die Lösung wurde linear abgekühlt, da eine nichtlineare Programmierung des verwendeten Thermostaten bzw. eine Aneinanderreihung mehrerer linearer Kühl­schritte zur Nachbildung eines nichtlinearen Kühl­profils technisch nicht möglich war. Die zuvor beschriebenen sowie weitere experimentelle Daten für diesen Versuch sind in Tabelle 3-14 zusammengefasst.

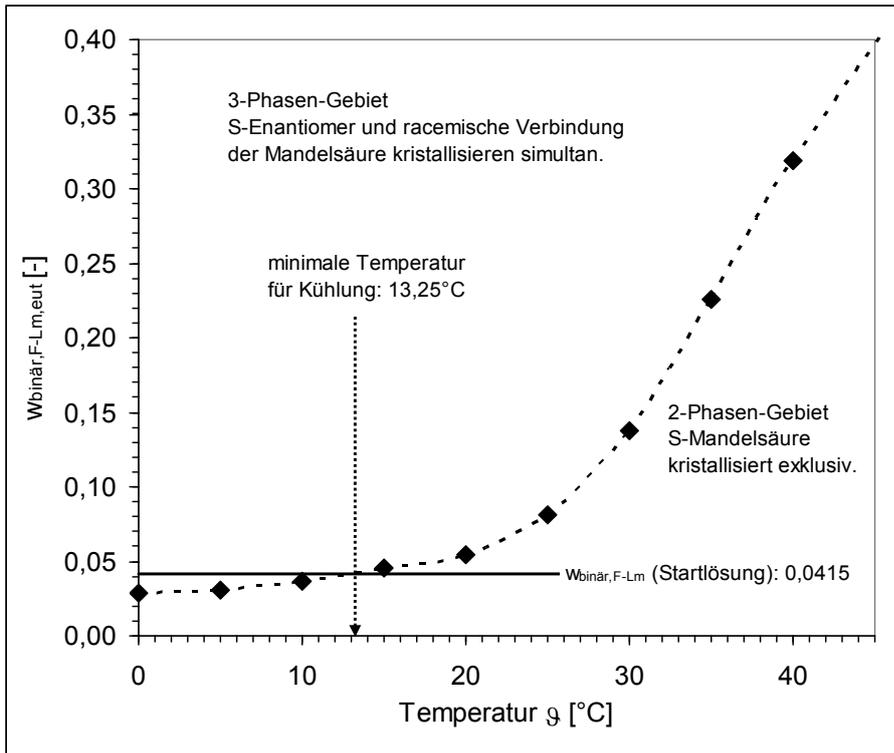


Abbildung 3.18: Bestimmung der kritischen Endtemperatur für Kühlungskristallisationsversuch 2, zur Gewährleistung der Enantioselektivität (Kühlung bis $w_{binär,F-Lm} = w_{binär,F-Lm,eut}$).

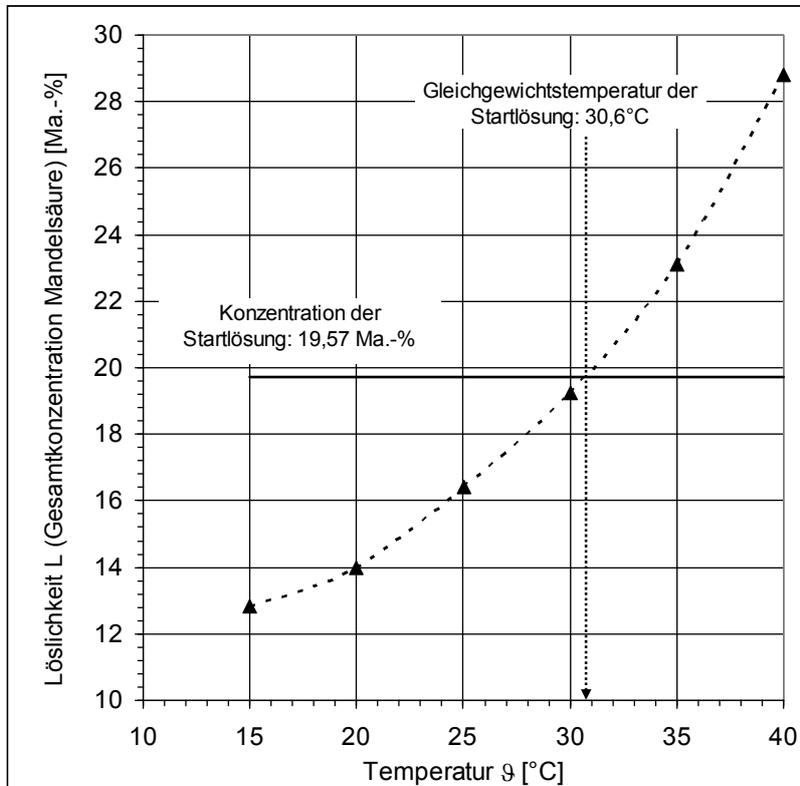


Abbildung 3.19: Bestimmung des Impfzeitpunktes für Kühlungskristallisationsversuch 2 aus der Löslichkeitskurve für $w_{binär,F-Lm} = 0.0415$ (berechnet über lineares Wichtungsmodell [Sap00]).

Tabelle 3-14: Experimentelle Daten zu Kühlungskristallisationsversuch 2 im R4-Reaktor.

| Daten zu Kühlungskristallisationsversuch 2 (R4-Reaktor) | | |
|--|---|---|
| Einwaagen [g]: | m_{MS} | 3770 |
| | m_{Wasser} | 15495 |
| | m_{impf} | 70 |
| Impfkristalle ³⁷ : | Größenfraktion [μm] | 300 ... 400 |
| | Substanz | S-MS |
| Analyse der homogenen Lösung (40 °C) (HPLC) | S-Mandelsäure : R-Mandelsäure | 82,2 % : 17,8 % |
| | $ee_{0,Lösung}$ [-] | 0,644 |
| | c_{MS} [Ma.-%] | 19,57 |
| | $Y_{0,S-MS}$ [kg/kg _{Lm*}] | 0,1917 |
| | $w_{binär,F-Lm}$ | 0,0415 |
| | $w_{binär,F-Lm,eut}(\mathcal{G}_{final})/RSC(\mathcal{G}_{final})$ | 0,0454/0,914 |
| | Temperaturdaten [°C]: | Homogenisieren der Lösung bei \mathcal{G} |
| | Kühlprofil/Rate ($\mathcal{G}_{GG,Lösung} \Rightarrow \mathcal{G}_{final}$) | (linear) 5 K/h |
| | Impftemperatur | 30 |
| | Endtemperatur Kühlung \mathcal{G}_{final} | 15 |

3.4.5 Isotherme Wachstumsversuche zur Kinetikbestimmung (Reaktoren R1-R4)

Die Kinetik des Kristallwachstums chiraler Verbindungen wurde mittels der Methode der isothermen Verfolgung der Übersättigungsabbaukurve in gerührter Suspension unter Verwendung einer annähernd monodispersen Impfkristallfraktion untersucht (im Folgenden als „isotherme Wachstumsversuche“ bezeichnet, siehe Kapitel 2.9). Der Fokus der vorliegenden Arbeit lag dabei auf der enantioselektiven Kristallisation eines Enantiomers und dem Einfluss des Gegenenantiomers auf den selektiven Kristallwachstumsprozess.

Kristallwachstumsversuche wurden aufgrund des spiegelsymmetrischen Charakters der chiralen Phasendiagramme nur in einem enantioselektiven 2-Phasen-Gebiet des ternären Phasendiagramms durchgeführt.

Untersuchte Einflussparameter. Als variable Parameter mit möglichem Einfluss auf den selektiven Kristallisationsprozess der Zielkomponente H wurden:

- die Kristallisationstemperatur \mathcal{G} und
- die Lage des Kristallisationspfades, beschrieben durch $RSC(\mathcal{G})$,

untersucht. Abbildung 3.20 zeigt die Lage der experimentellen Versuchspunkte in Bezug auf $w_{binär,F-Lm}$ und \mathcal{G} sowie daraus resultierend in Bezug auf RSC und \mathcal{G} für das System Mandelsäure/Wasser (enantioselektive Kristallisation von S-Mandelsäure). Abbildung 3.21 verdeutlicht in gleicher Weise die Vergleichsexperimente für das System Threonin/Wasser

³⁷ Charakterisierung der Impfkristallfraktion: siehe Anhang A, Abbildung A 2 sowie Tabelle A 1

(enantioselektive Kristallisation von L-Threonin). Die einzelnen Versuchspunkte wurden im Vorfeld subjektiv festgelegt und in weitgehend ungeordneter Reihenfolge abgearbeitet. Es wurden nur Punkte mit $RSC < 1$ (d. h. $w_{binär,F-Lm} < w_{binär,F-Lm,eut}$) gewählt, um die Kristallisation im enantioselektiven 2-Phasengebiet zu gewährleisten. Punkte oberhalb $w_{binär,F-Lm,eut}$ (d. h. $RSC > 1$) in Abbildung 3.20 (linkes Diagramm) und Abbildung 3.21 (linkes Diagramm) liegen für beide Systeme im 3-Phasen-Gebiet. Dies bedeutet für Mandelsäure/Wasser die unerwünschte simultane Kristallisation von reinem Enantiomer und racemischer Verbindung und für Threonin/Wasser die unerwünschte simultane Kristallisation beider Enantiomere als Konglomerat bzw. mechanische Mischung (vgl. Abbildung 3.16).

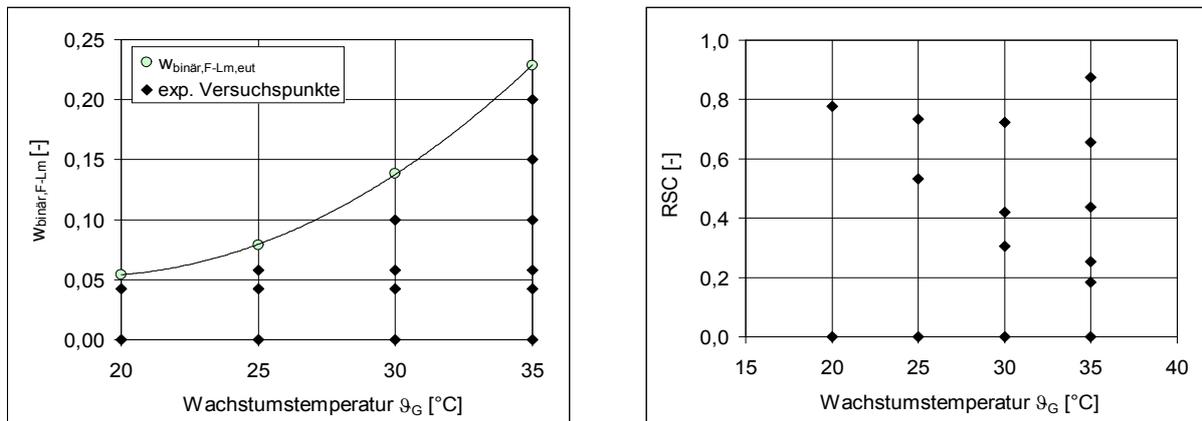


Abbildung 3.20: Lage der experimentellen Versuchspunkte in Bezug auf $w_{binär,F-Lm}$ und ϑ_G (links) sowie in Bezug auf RSC und ϑ_G (rechts) für das System Mandelsäure/Wasser (enantioselektive Kristallisation von S-Mandelsäure).

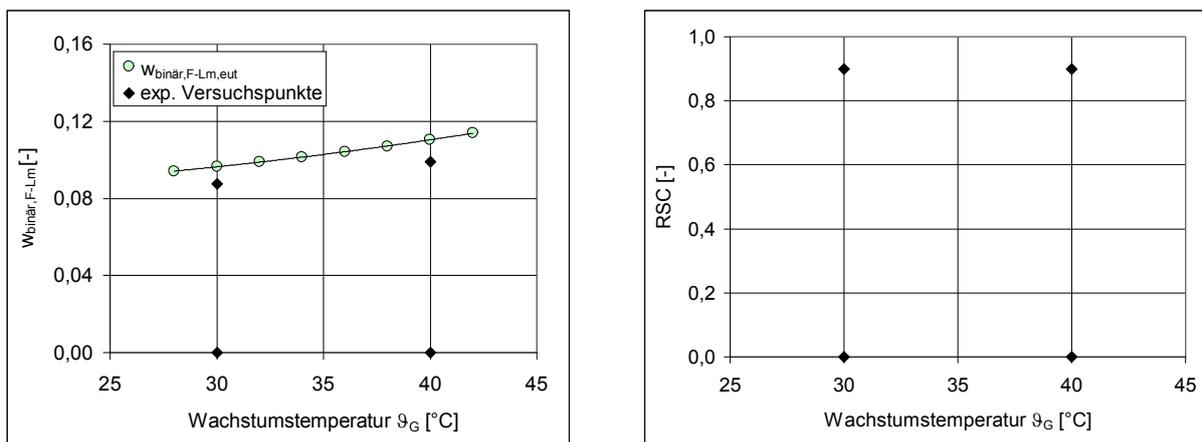


Abbildung 3.21: Lage der experimentellen Versuchspunkte in Bezug auf $w_{binär,F-Lm}$ und ϑ_G (links) sowie in Bezug auf RSC und ϑ_G (rechts) für das System Threonin/Wasser (enantioselektive Kristallisation von L-Threonin).

Der untersuchte Temperaturbereich im System Mandelsäure/Wasser orientierte sich am Bereich des größten Löslichkeitsanstiegs (im Hinblick auf den späteren industriellen Anwendungsfall maximierter Ausbeute) sowie an der Temperaturempfindlichkeit der

Mandelsäure bei höheren Temperaturen. Für Threonin/Wasser war der Aspekt des Löslichkeitsanstiegs von untergeordneter Bedeutung, da die Löslichkeit im interessierenden Bereich nur geringfügig zunimmt (siehe Abbildung 3.5). Hier wurde die Wahl der zu untersuchenden Wachstumstemperaturen in Anlehnung an die verfügbaren Daten zur Breite des metastabilen Bereichs [Pol03] getroffen.

Versuchsdurchführung. Allgemein galt für alle Versuche folgende Versuchsdurchführung (isobar bei Raumdruck):

1. Homogenisieren der Lösung mit bekannter Zusammensetzung im untersättigte Zustand.
2. Übersättigungsaufbau durch schnelle Temperierung auf die zu untersuchende Wachstumstemperatur (Regelgröße im Versuch: Badtemperatur des Thermostaten).
3. Zugabe einer definierten Impfkristallmenge in trockener Form.
4. Messung des Übersättigungsabbaus durch Kristallwachstum als Funktion der Zeit.
5. Trennung der festen und flüssigen Phase nach Gleichgewichtseinstellung, Waschen des Kristallisat mit eisgekühltem Wasser (0-4°C), Trocknen des Kristallisats und anschließende Analyse.

Alle in den Kapiteln 4.4, 4.5 und 5 enthaltenen Diagramme mit der Zeit als Abszisse (z. B. zum Übersättigungsabbau) beziehen sich auf die Versuchszeit ab dem Zeitpunkt der Zugabe der Impfkristallen (Impfkristallzugabe bei $t = 0$).

Im Fall der Mandelsäure wurde der Verlauf der Gesamtkonzentration $c_{MS,total}$ [Ma.-%] mit Hilfe der Ultraschallsonde, des Online-Polarimeters, des Refraktometers und/oder des Dichtemessgerätes ermittelt. Der Verlauf der Gesamtkonzentration $c_{Thr,total}$ [Ma.-%] in den Threonin/Wasser-Versuchen wurde refraktometrisch verfolgt.

Startkonzentration bzw. Anfangsübersättigung. Die jeweilige Startkonzentration wurde unter Berücksichtigung der

- Breite des metastabilen Bereichs (siehe Kapitel 4.3) sowie
- der Gleichgewichtszusammensetzung der Lösung bei \mathcal{G}_G und dem gewählten RSC-Wert

festgelegt. Löslichkeiten von Mandelsäure bzw. Threonin in Wasser in Abhängigkeit von Temperatur und Enantiomerenexzess wurden entweder dem bereits vorhandenen Löslichkeitsdatensatz entnommen (Tabelle 3-1, Tabelle 3-5), direkt graphisch aus dem ternären Phasendiagramm interpoliert, mittels des in [Sap00] genutzten Wichtungsmodells abgeschätzt oder durch eigene Löslichkeitsmessungen bestimmt.

Für Mischungen beider Enantiomere ist die Ermittlung von Gleichgewichtskonzentrationen bei einer bestimmten Wachstumstemperatur/RSC-Paarung jedoch sowohl experimentell (Löslichkeitsmessung) als auch theoretisch (Wichtungsmodell/graphische Interpolation) nicht einfach. Die Exaktheit von Löslichkeitsmessungen ist durch die Genauigkeit der

Messanalytik, die subjektive Präzision der experimentellen Planung und Durchführung und die verfügbare Reinheit der Ausgangssubstanzen limitiert. Besonders bei stark temperaturabhängigen Löslichkeiten muss dies berücksichtigt werden. Die Zuverlässigkeit der graphischen Interpolation bzw. der Wichtungsmethode ist abhängig von der Anzahl verfügbarer experimentell bestimmter Werte und der genauen Kenntnis aller möglichen auftretenden Phasen und Phasengebietsgrenzen im ternären Phasendiagramm. Für die vorliegenden Untersuchungen wurde ein linearer Verlauf der Löslichkeitsfunktion zwischen reinem Enantiomer und gelöster eutektischer Mischung im ternären Phasendiagramm angenommen (vgl. Abbildung 3.2, Abbildung 3.5).

Die aufgrund dieser Daten zuvor geplante Übersättigung³⁸ erwies sich im Experiment oft als leicht fehlerhaft, da die sich einstellende Gleichgewichtszusammensetzung vom zuvor ermittelten Wert abwich. Es wurde jedoch versucht, mit möglichst hohen Anfangsübersättigungen zu arbeiten, um einen möglichst großen Übersättigungsbereich abzudecken. Die real eingestellten Anfangsübersättigungen sowie alle zugehörigen experimentellen Daten der durchgeführten Versuche (Einwaagen, Wachstumstemperaturen, RSC etc.) sind im Anhang A, Tabelle A 19, Tabelle A 20 und Tabelle A 21 aufgeführt.

Impfkristallmenge und -größe. Aus der Startbeladung Y_0 , der theoretischen Gleichgewichtsbeladung Y_{GG} (siehe Gleichung 3-13) und der verwendeten Lösemittelmasse (hier Gegenenantiomer m_F + Wasser m_{Lm}) wurde die Nettokristallmasse $m_{Kt,netto}$ berechnet (Gleichung 3-22).

$$m_{Kt,netto} = (Y_0 - Y_{GG}) \cdot (m_F + m_{Lm}) \quad \text{Gleichung 3-22}$$

Unter Berücksichtigung der Publikationen von Heffels und Kind [Hef99] sowie von Beckmann [Bec00] wurde für die Versuche mit Mandelsäure/Wasser eine Impfkristallmasse von 8 % und für Threonin/Wasser-Versuche eine Impfkristallmasse von 20 %³⁹ der zu erwartenden Bruttokristallmasse $m_{Kt,brutto}$ (Gleichung 3-23) gewählt.

$$m_{Kt,brutto} = m_{Kt,netto} + m_{impf} = m_{impf} / w_{impf,Kt} \quad \text{Gleichung 3-23}$$

Dies hat den Vorteil, daß:

- das Verhältnis zwischen „angebotener“ Kristalloberfläche und noch zu kristallisierender Masse an gelöstem Stoff auch bei unterschiedlichen Anfangsübersättigungen und
- auch die absolute Zunahme der Kristallgröße bei Verwendung immer der gleichen Impfkristallgröße

³⁸ siehe Gleichung 3-13

³⁹ in Vorversuchen wurde bei geringeren Impfkristallmengen signifikante Keimbildung festgestellt.

über alle Versuche vergleichbar sein sollten. Leider konnte der Wert $w_{impf,Kt} = 0,08$ bzw. $0,20$ aufgrund abweichender Anfangsübersättigungen und damit abweichender Nettokristallmassen im Versuch nicht immer realisiert werden, wie Tabelle A 19 und Tabelle A 21 in Anhang A zu entnehmen ist.

Als Impfkristalle wurden durch Siebung gewonnene Fraktionen der Größe $300-355\ \mu\text{m}$ für Mandelsäure/Wasser und $90-150\ \mu\text{m}$ für Threonin/Wasser genutzt. Diese Werte orientieren sich an der Empfehlung von Heffels und Kind [Hef99] bezüglich einer Impfkristallgröße von 10 bis 30 % der gewünschten Produktgröße. Für die Messungen mit der Ultraschallsonde im System Mandelsäure/Wasser war auch die Maschengröße des Siebgewebes von $200\ \mu\text{m}$ ausschlaggebend für die Wahl der Impfkristallgröße $> 200\ \mu\text{m}$ (siehe Kapitel 3.3.3). Für Threonin/Wasser sind nach den in Kapitel 3.3.3 beschriebenen Problemen mit größeren Kristallen trotz Verzicht auf die Ultraschallsonde bewusst kleine Kristalle gewählt worden, da diese im Reaktor einfacher zu dispergieren waren und aufgrund ihrer Größe und Masse die Wahrscheinlichkeit eines Bruchs der Stäbchen durch hydrodynamische und mechanische Belastung minimiert werden sollte.

Daten zur Charakterisierung der jeweils genutzten Impfkristallfraktion sind in Anhang A zusammengefasst. Abbildung A 3 zeigt die im R1-, R2- und R3-Reaktor genutzten Impfkristallfraktionen der Mandelsäure. Für die isothermen Wachstumsversuche im Technikumsmaßstab (R4-Reaktor) wurde aufgrund der großen Menge benötigter Impfkristalle eine separat gesiebte Fraktion S-Mandelsäure der Größe $300\ \mu\text{m} < d \leq 355\ \mu\text{m}$ genutzt, deren Größenverteilung mittels automatischer Bildanalyse ermittelt wurde (Anhang A, Abbildung A 4). Die in allen Mikroskopaufnahmen erkennbare unregelmäßige abgerundete Kristallform ist eine Folge der mechanischen Belastung des Materials während der Siebung.

Die genutzten Impfkristallfraktionen haben laut Laserdiffraktometrie und automatischer Bildanalyse der Mikroskopaufnahmen eine breitere Partikelgrößenverteilung als aus der benutzten Siebgröße ($300\ \mu\text{m}$, $355\ \mu\text{m}$, $400\ \mu\text{m}$) abgeleitet werden könnte. Dies ist auf die unterschiedlichen zugrunde liegenden Messprinzipien der einzelnen Verfahren (Siebung, Bildanalyse mittels Mikroskopie und Laserdiffraktometrie) zurückzuführen. Bei der Siebung wird generell die zweitgrößte Ausdehnung/Dimension der untersuchten Kristalle mechanisch bestimmt. Bei der Laserdiffraktometrie hingegen wird bei der Auswertung der erhaltenen Intensitätsverteilungen grundsätzlich von kugelförmigen Teilchen ausgegangen. Im Fall der Mikroskopie ist wiederum mit einer Vorzugsorientierung der Kristalle hinsichtlich des stabilsten Lagepunktes auf dem Objektträger zu rechnen. Plättchenförmige Kristalle liegen daher meist auf der größten Außenfläche. Als Messkriterium für die Bestimmung der Kristallgrößenverteilung wurde hier der minimale Feret-Durchmesser der Kristalle genutzt.

Abbildung A 5 in Anhang A zeigt die für die Vergleichsversuche zur Wachstumskinetik im System Threonin/Wasser genutzte Impfkristallfraktion. Die Länge der Nadeln ist für die Siebung als maximale Ausdehnung der Kristalle irrelevant, daher sind in der

Mikroskopaufnahme hinsichtlich ihrer Länge sehr unterschiedliche Kristalle zu erkennen, welche sich in der Nadeldicke jedoch ähneln.

Der minimale Feret-Durchmesser der Kristalle, welcher in erster Näherung der Dicke der nadelförmigen Kristalle in ihrer bevorzugten Lageposition auf dem Objektträger entspricht, wurde daher auch hier als Messkriterium der automatischen Bildauswertung genutzt (vgl. Kapitel 3.3.7).

Die ermittelten Verteilungsmediane (d_{50}) aller genutzten Impfkristallgrößenverteilungen sind in Anhang A, Tabelle A 1 vergleichend zusammengefasst. Diese Werte sollen im späteren Verlauf der Arbeit eine charakteristische Kristallgröße L der Impfkristallfraktionen repräsentieren.

Nach dieser Übersicht zu bereits bekannten Stoffdaten für die beiden in dieser Arbeit betrachteten Modellsysteme Mandelsäure und Threonin, der Erläuterung des experimentellen Versuchsaufbaus und detaillierten Ausführungen zur Versuchsplanung folgt nun im Hauptteil der Arbeit die Vorstellung und Diskussion der ermittelten Messdaten.

Das erste der beiden folgenden Kapitel (Kapitel 4) beschäftigt sich mit grundlegenden Stoffdaten und Untersuchungen an den beiden chiralen Modellsystemen Mandelsäure/Wasser und Threonin/Wasser, welche zur Planung und Durchführung der angestrebten enantioselektiven Kristallisationsversuche zwingend notwendig waren. Die gewonnenen Daten ergänzen zusätzlich das bestehende Wissen zur Charakteristik der beiden untersuchten chiralen Modellsysteme Mandelsäure und Threonin (vgl. Kapitel 3.1).

In Kapitel 5 wird anschließend der Einfluss des Gegenenantiomers auf die Kristallwachstumskinetik, die Kristallreinheit und den Kristallhabitus bei der enantioselektiven Kristallisation des Zielenantiomer anhand der ermittelten experimentellen Daten erläutert und diskutiert. Am chiralen Modellsystem Mandelsäure/Wasser wurden detaillierte Untersuchungen zu dieser Thematik durchgeführt. Für das Modellsystem Threonin/Wasser wurden einige orientierende Vergleichsversuche vorgenommen und ausgewertet.

4 GRUNDLEGENDE STOFFDATEN ZUR PLANUNG UND DURCHFÜHRUNG ENANTIOSELEKTIVER KRISTALLISATIONSVERSUCHE

Im nun folgenden Kapitel werden Ergebnisse wichtiger grundlegender Studien erläutert, welche für die Planung und Ausführung der späteren wachstumskinetischen Untersuchungen notwendig waren.

Zur Charakterisierung der untersuchten Systeme Mandelsäure/Wasser und Threonin/Wasser wurden Lösungen beider Systeme hinsichtlich einiger fluidmechanischer (Dichte, Viskosität, Schallgeschwindigkeit) und optischer (Brechungsindex und optische Drehung der Lösung) Eigenschaften untersucht. Bis auf die Viskosität wurden alle Eigenschaften im späteren Verlauf als Messgrößen zur Verfolgung des Übersättigungsabbaus genutzt. Eine Kalibrierung des jeweiligen Messgeräts hinsichtlich der Temperatur, der Konzentration und gegebenenfalls des Enantiomerenexzesses in der zu kristallisierenden Lösung war daher notwendig und wurde mit der vorgenannten Charakterisierung kombiniert. Als weiterer relevanter Parameter wurde die Breite des metastabilen Bereichs für beide Systeme experimentell bestimmt.

Anhand ausgewählter Beispielversuche werden im letzten Teil des Kapitels die eingesetzten Messtechniken hinsichtlich die Anwendbarkeit zur Beobachtung isothermer Wachstumsversuche untersucht und bezüglich ihrer Vor- und Nachteile bewertet. Anschließend soll anhand zweier Beispielversuche gezeigt werden, daß die gleichzeitige Nutzung einiger ausgewählter Messtechniken es erlaubt, auch enantioselektive Kühlungskristallisationsversuche optimal zu verfolgen und damit kontrolliert zu fahren.

4.1 Fluidmechanische Eigenschaften der eingesetzten Lösungen

4.1.1 Lösungsdichte

Den experimentell ermittelten Daten zur Lösungsdichte wurde in Abhängigkeit von der Messtemperatur ϑ [°C] und der Lösungskonzentration c [Ma.-%] eine lineare Funktion nach Gleichung 4-1 angepasst.

$$\rho(\vartheta) = K_{\rho}(\vartheta) \cdot c + \rho_{\text{Wasser}}(\vartheta)$$

Gleichung 4-1

Die Dichte des Lösemittels Wasser ($c = 0$ Ma.-%) wurde der Publikation von Kell [Kel75] entnommen und als gegeben vorausgesetzt.

Die für das System Mandelsäure/Wasser in Abhängigkeit von Temperatur und Konzentration gemessenen Dichtedaten sind in Abbildung 4.1 zusammengefasst. Tabelle 4-1 stellt die ermittelten Konstanten K_{ρ} sowie das Bestimmtheitsmaß R^2 der linearen Anpassung für alle vermessenen Temperaturen gegenüber. R^2 berechnet sich dabei für k experimentelle

Wertepaare gemäß $y_i = f(x_i)$ allgemein entsprechend Gleichung 4-2. Das Bestimmtheitsmaß kann zwischen 0 und 1 variieren und ist ein Indikator für den Grad der Übereinstimmung zwischen dem angepassten funktionalen Zusammenhang und dem Verlauf der experimentellen Daten. Die Verlässlichkeit einer Anpassung ist umso größer je näher sich R^2 dem Wert 1 nähert. Allerdings sollte beachtet werden, daß eine starke Streuung der experimentellen Daten und eine geringe Anzahl von Datenpunkten den Wert von R^2 als Übereinstimmungsindikator stark mindern kann.

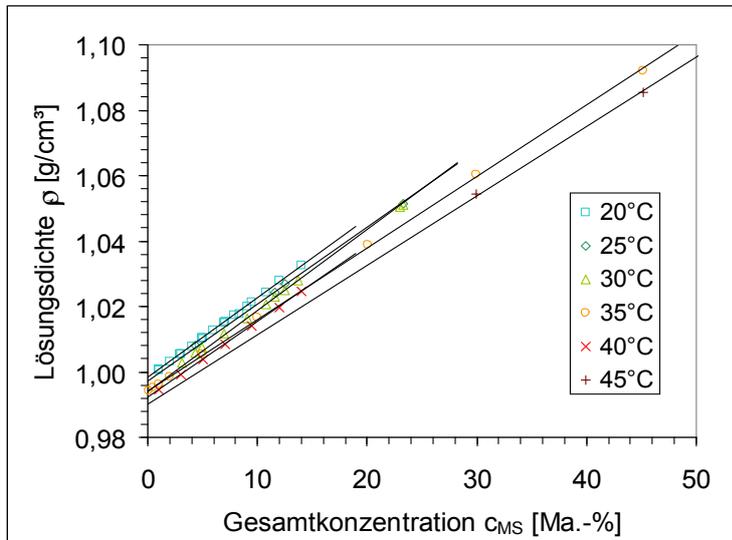


Abbildung 4.1: Experimentelle Dichtedaten (Symbole) und lineare Ausgleichsfunktionen (Linien) in Abhängigkeit von Temperatur und Gesamtkonzentration im System Mandelsäure/Wasser.

Gleichung 4-2

$$R^2 = 1 - \frac{\sum_{i=1}^k (y_i - y_{fit,i})^2}{\left(\sum_{i=1}^k y_i^2 \right) - \frac{\left(\sum_{i=1}^k y_i \right)^2}{k}}$$

Aus der Analyse der R^2 -Werte folgt, daß die linearen Anpassungen im betrachteten Konzentrationsbereich hinreichend genau sind ($R^2 > 0,99$), um als spätere Kalibrierfunktionen eingesetzt zu werden. Die Linearität des Zusammenhangs zwischen Lösungskonzentration und –dichte ist insofern zusätzlich bemerkenswert, da auch einige Messungen in übersättigter Lösung im Datenfeld berücksichtigt wurden (siehe Anhang A, Tabelle A 2).

Die Anpassungskonstante K_ρ ist system- und temperaturabhängig. Die Anpassung einer linearen Funktion zur Beschreibung der Abnahme von K_ρ mit steigender Temperatur wurde versucht (Gleichung 4-3, siehe auch Abbildung A 6).

Tabelle 4-1: Anpassungskonstante K_ρ , Lösemitteldichte ρ_{Wasser} und Bestimmtheitsmaß R^2 der linearen Anpassung in Abhängigkeit von der Messtemperatur ϑ entsprechend Gleichung 4-1 für Mandelsäure/Wasser.

| Temperatur ϑ [°C] | Temperatur T [K] | K_ρ [g/(cm ³ ·Ma.-%)] ⁴⁰ | ρ_{Wasser} [g/cm ³] ⁴¹ | R^2 [-] ⁴² |
|-----------------------------|--------------------|---|--|-------------------------|
| 20 | 293,15 | 0,00243 | 0,9982 | 0,9994 |
| 25 | 298,15 | 0,00236 | 0,9970 | 0,9989 |
| 30 | 303,15 | 0,00236 | 0,9956 | 0,9995 |
| 35 | 308,15 | 0,00219 | 0,9940 | 0,9996 |
| 40 | 313,15 | 0,00231 | 0,9922 | 0,9999 |
| 45 | 318,15 | 0,00212 | 0,9902 | 0,9978 |

Gleichung 4-3

$$K_\rho = -1,069 \cdot 10^{-5} \frac{\text{g}}{\text{cm}^3 \cdot \text{Ma.} - \% \cdot \text{K}} \cdot \vartheta + 0,00556 \frac{\text{g}}{\text{cm}^3 \cdot \text{Ma.} - \%}$$

Aufgrund der starken Streuung der Werte war diese jedoch wenig zufrieden stellend ($R^2 = 0,73$). Die Streuung der K_ρ -Werte resultiert aus der zunehmenden Nichtlinearität des Zusammenhangs zwischen Lösungsdichte ρ und Lösungskonzentration c_{MS} bei konstanter Temperatur und höheren Mandelsäurekonzentrationen (siehe Daten für 35 und 45 °C in Abbildung 4.1) sowie aus dem Einfluss systematischer und subjektiver Fehler bei der Datenaufnahme. Zu den systematischen Fehlern zählen z. B. Lösemittelverluste durch Verdampfung aus der Messzelle bzw. aus dem Probenbehälter bei höheren Messtemperaturen, die Messgenauigkeit des Gerätes, das Probenalter sowie Schwankungen im Umgebungsdruck. Subjektive Fehler können z. B. durch die variierende Genauigkeit bei der Lösungsherstellung sowie die variierende Sorgfalt bei der Injektion in die Messzelle hinsichtlich Blasenfreiheit der Probe entstehen. Erfolgt die Messung (Probenvorbereitung, Injektion, Messwerterfassung) zusätzlich durch verschiedene Personen so ist mit einer signifikanten Verstärkung des subjektiven Fehlers zu rechnen.

Auch für das System Threonin/Wasser wurden analoge Untersuchungen vorgenommen. Abbildung 4.2 zeigt die gemessenen Dichtedaten für wässrige Threoninlösungen unterschiedlicher Konzentration in Abhängigkeit von der Messtemperatur. Auch diese Daten wurden mit Hilfe von Gleichung 4-1 ausgewertet. Die experimentellen und berechneten Daten sind in Anhang A/Tabelle A 3 detailliert aufgeführt. In Tabelle 4-2 werden die zugehörigen Parameter der angepassten linearen Ausgleichsfunktionen zusammengefasst.

Die Qualität der Anpassung mittels linearer Ausgleichsfunktion ist für alle untersuchten Temperaturen sehr gut ($R^2 > 0,9998$). Es wurden nur untersättigte Lösungen bezüglich des Threoninracemats vermessen. Die Anpassungskonstante K_ρ nimmt mit zunehmender Temperatur ab (Anhang A, Abbildung A 7). Auch hier wurde die Anpassung einer linearen Funktion versucht (Gleichung 4-4, mit $R^2 = 0,9530$).

⁴⁰ siehe Gleichung 4-1

⁴¹ nach [Kel75]

⁴² siehe Gleichung 4-2

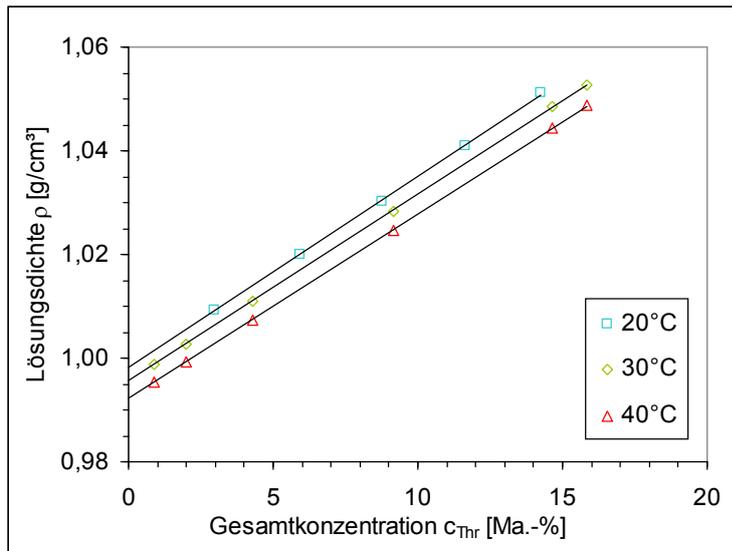


Abbildung 4.2: Experimentelle Dichtedaten (Symbole) und lineare Ausgleichsfunktionen (Linien) in Abhängigkeit von Temperatur und Gesamtkonzentration im System Threonin/Wasser.

Tabelle 4-2: Anpassungskonstante K_ρ , Lösemitteldichte ρ_{Wasser} und Bestimmtheitsmaß R^2 der linearen Anpassung in Abhängigkeit von der Messtemperatur ϑ entsprechend Gleichung 4-1 für Threonin/Wasser.

| Temperatur ϑ [°C] | Temperatur T [K] | K_ρ [g/(cm ³ ·Ma.-%)] ⁴⁰ | ρ_{Wasser} [g/cm ³] ⁴¹ | R^2 [-] ⁴² |
|-----------------------------|--------------------|---|--|-------------------------|
| 20 | 293,15 | 0,00369 | 0,9982 | 0,9998 |
| 30 | 303,15 | 0,00360 | 0,9956 | 0,9999 |
| 40 | 313,15 | 0,00356 | 0,9922 | 0,9999 |

Gleichung 4-4

$$K_\rho = -0,650 \cdot 10^{-5} \frac{\text{g}}{\text{cm}^3 \cdot \text{Ma.} - \% \cdot \text{K}} \cdot \vartheta + 0,00587 \frac{\text{g}}{\text{cm}^3 \cdot \text{Ma.} - \%}$$

4.1.2 Viskosität und Reynoldszahl

Sowohl für wässrige Mandelsäure- als auch für Threoninlösungen wurden Viskositätsdaten in ungesättigter Lösung bestimmt (siehe Kapitel 3.3.2). Abbildung 4.3 illustriert die gefundenen Werte für Mandelsäure/Wasser, Abbildung 4.4 enthält die Daten für Threonin/Wasser. Allgemein steigt die Viskosität mit zunehmender Lösungskonzentration an, mit zunehmender Temperatur sinkt sie jedoch. Die experimentellen Daten sind im Anhang A in Tabellenform zusammengefasst (Tabelle A 4/Tabelle A 5).

Zur groben Bewertung der Strömungsverhältnisse im Kristallisator erfolgte die Berechnung einer minimalen zu erwartenden Reynoldszahl aus den gemessenen Viskositätsdaten (siehe Abbildung 4.3 und Abbildung 4.4) und den technischen Daten des jeweiligen Kristallisators (Tabelle 3-7) mittels Gleichung 2-37 (siehe Tabelle 4-3). Die Strömungsgeschwindigkeit u wurde hier durch die Flügelspitzen geschwindigkeit des jeweiligen Rührers v approximiert. Als charakteristische Länge l wurde die Differenz zwischen Rührerdurchmesser $d_{Rührer}$ und

Reaktordurchmesser d_{innen} gewählt (vgl. Tabelle 3-7). Lediglich für den **R4-Reaktor** wurde die Differenz zwischen Leitrohrdurchmesser und Reaktordurchmesser genutzt.

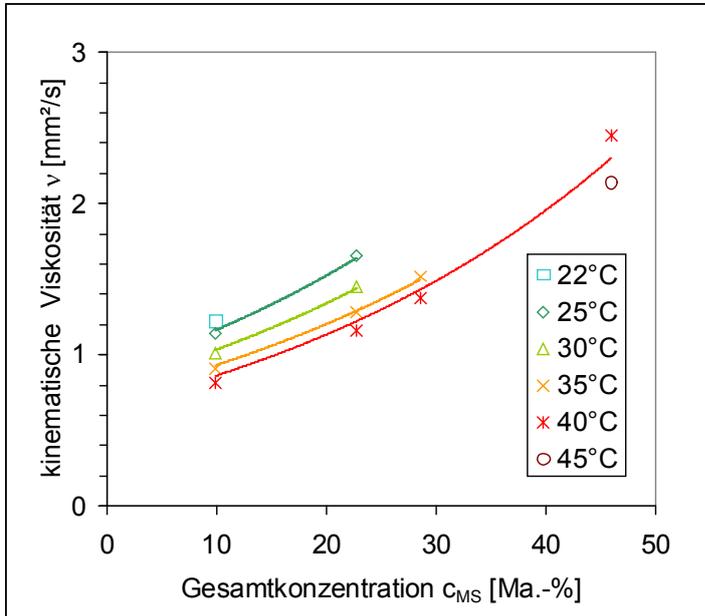


Abbildung 4.3: kinematische Viskosität ν für das System Mandelsäure/Wasser im Temperaturbereich 22-45 °C und im Konzentrationsbereich 10-50 Ma.-%.

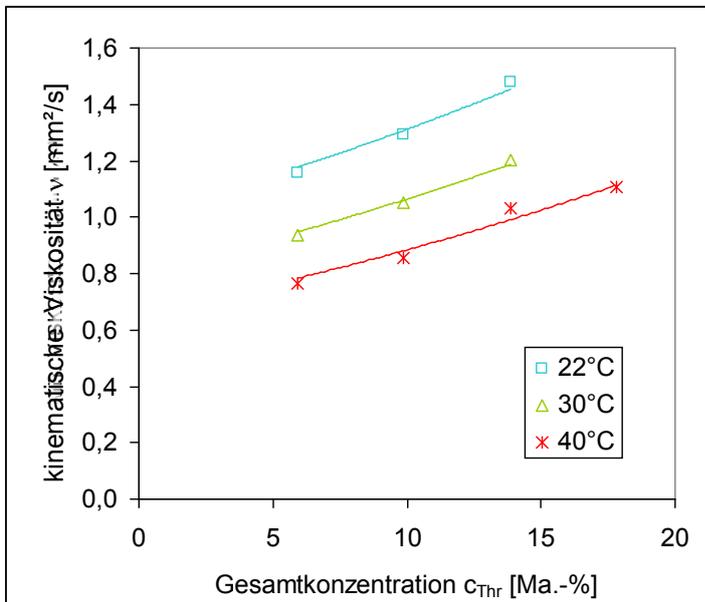


Abbildung 4.4: kinematische Viskosität ν für das System Threonin/Wasser im Temperaturbereich 22-40 °C und im Konzentrationsbereich 5-20 Ma.-%.

Tabelle 4-3: Parameter zur Berechnung der Reynoldszahl Re und minimale Reynoldszahlen für alle Reaktoren (berechnet für $\nu = 4 \text{ mm}^2/\text{s}$).

| Reaktor | $L \text{ [mm]}^{43}$ | $v_{min} \text{ [mm/s]}^{44}$ | Re_{min} |
|---------|-----------------------|-------------------------------|------------|
| MM | 11 | 3927 | 10799 |
| R1 | 35 | 5236 | 45815 |
| R2 | 50 | 6545 | 81812 |
| R3 | 85 | 11912 | 253127 |
| R4 | 135 ⁴⁵ | 14137 | 466330 |

Um die minimale Reynoldszahl zu berechnen, ist die minimale Flügelspitzen­geschwindigkeit des jeweiligen Rührers (siehe Tabelle 4-3, berechnet aus Rührerdurchmesser und Drehzahl aus Tabelle 3-7) und die maximal zu erwartende Viskosität unter den gewählten Versuchsbedingungen für die Berechnung heranzuziehen. Im System Mandelsäure/Wasser werden aufgrund höherer möglicher Konzentrationen im untersuchten Temperaturbereich auch höhere Viskositäten als im System Threonin/Wasser erreicht (vgl. Abbildung 4.3/Abbildung 4.4). Der höchste gemessene Wert betrug $\nu = 2,45 \text{ mm}^2/\text{s}$ für 45,93 Ma.-% Mandelsäure in Wasser bei 40 °C. Unter Berücksichtigung der höchsten experimentellen Versuchskonzentration von 47,4 Ma.-% bei 35 °C wurde die Berechnung daher mit einem abgeschätzten maximalen Viskositätswert von $4 \text{ mm}^2/\text{s}$ durchgeführt.

Wie zu erkennen ist, liegen alle berechneten minimalen Reynoldszahlen über dem kritischen Wert für den Übergang laminar \rightarrow turbulent von $Re = 1000 \dots 2000$. Die Strömungsverhältnisse können daher in erster Näherung als turbulent bezeichnet werden.

4.1.3 Schallgeschwindigkeit

Zur Ermittlung der aktuellen Konzentration einer Lösung im System Mandelsäure/Wasser aus gemessener Schallgeschwindigkeit und Temperatur wurden in einer vorangehenden Kalibrierung Schallgeschwindigkeitsdaten in kristallfreier Lösung aufgezeichnet. Es konnte gezeigt werden, daß die Annahme der Unabhängigkeit der Schallgeschwindigkeit vom Enantiomerenexzess in der Lösung gerechtfertigt ist (Abbildung 4.5). Abbildung 4.6 zeigt das gesamte aufgenommene Kalibrierdatenfeld in kristallfreier Lösung für das System Mandelsäure/Wasser für den Temperaturbereich 15 bis 45 °C und den Konzentrationsbereich 0 bis 51,33 Ma.-% (racemische Mandelsäure) bzw. 22,56 Ma.-% (S-Mandelsäure). Wie erwartet, existiert eine stark nichtlineare Abhängigkeit der Schallgeschwindigkeit von Temperatur und Konzentration. Das Datenfeld enthält auch Daten aus kristallfreier übersättigter Lösung. Die Schallgeschwindigkeit zeigt jedoch keine signifikante

⁴³ ($d_{innen} - d_{Rührer}$)

⁴⁴ Flügelspitzen­geschwindigkeit des Rührers ($\pi \cdot d_{Rührer} \cdot n_{Rührer}$), siehe Tabelle 3-7

⁴⁵ ($d_{innen} - d_{Leitrohr}$)

Verhaltensänderung bei Überschreiten der Gleichgewichtstemperatur. Der funktionale Zusammenhang für die untersättigte Lösung wird bis zum Einsetzen spontaner Kristallisation fortgesetzt.

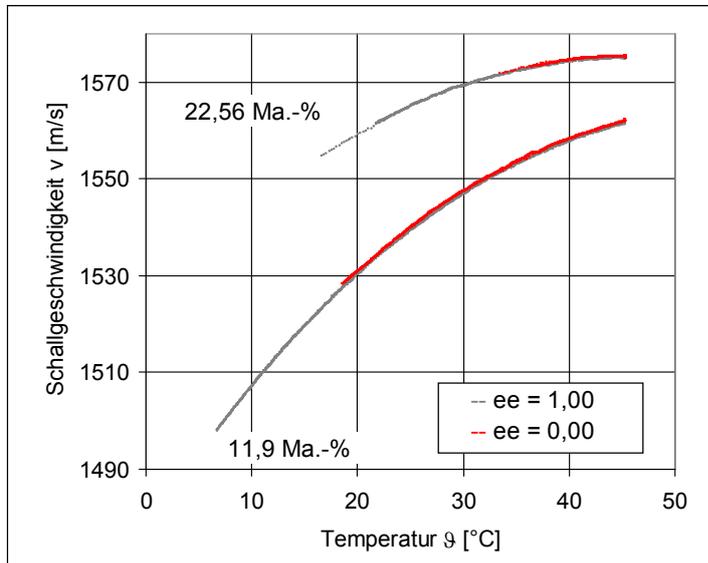


Abbildung 4.5: Vergleich zwischen konzentrationsgleicher racemischer Lösung und enantiomerenreiner Lösung für Mandelsäure/Wasser zur Bestätigung der Unabhängigkeit der Schallgeschwindigkeit vom Enantiomerenexzess ee .

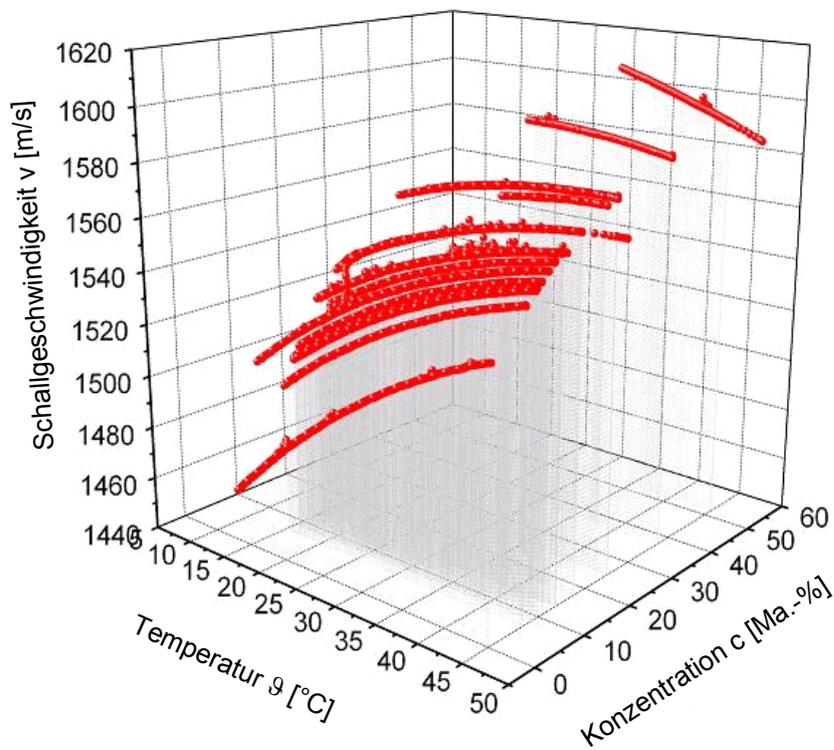


Abbildung 4.6: Aufgenommenes Datenfeld (Rohdaten, 13341 Datenpunkte) $v = f(\vartheta, c)$ zu Kalibrierung der Ultraschallsonde im Konzentrationsbereich 0 bis 51,33 Ma.-% und Temperaturbereich 15 bis 45 °C für Mandelsäure/Wasser (Konzentration c = Gesamtkonzentration c_{MS}).

Für Werte mit gleicher Lösungskonzentration wurde jeweils eine Anpassung entsprechend der Willard-Gleichung (Gleichung 3-3) vorgenommen. Die ermittelten charakteristischen Werte $v_{max,fit}$, $\mathcal{G}_{max,fit}$ und die Konstante K_{fit} sowie das Bestimmtheitsmaß der quadratischen Anpassung R^2 berechnet nach Gleichung 4-2 sind für die gemessenen Lösungskonzentrationen in Tabelle 4-4 aufgeführt. Die Anpassung ist mit $R^2 > 0,99$ hinreichend genau. Die ermittelten Werte sind jedoch mit Vorsicht zu benutzen, da nur ein Teil des für eine exakte Anpassung notwendigen Datenfeldes analysiert wurde. So liegt das Maximum \mathcal{G}_{max} nicht immer im betrachteten Temperaturbereich und wurde daher nicht immer genau erfasst.

Tabelle 4-4: Parameter in Anlehnung an die Willard-Gleichung (Gleichung 4-3) sowie Bestimmtheitsmaß der quadratischen Anpassung R^2 als Funktion der Lösungskonzentration für das System Mandelsäure/Wasser.

| c_{MS} [Ma.-%] | $v_{max,fit}$ [m/s] | $\mathcal{G}_{max,fit}$ [°C] | K_{fit} [m/(sK ²)] | R^2 [-] |
|------------------|---------------------|------------------------------|----------------------------------|-----------|
| 0,00 | 1548,52 | 63,59 | 0,0352 | 0,9998 |
| 6,30 | 1556,88 | 59,18 | 0,0308 | 0,9999 |
| 8,10 | 1559,32 | 57,77 | 0,0297 | 0,9999 |
| 8,44 | 1559,61 | 57,20 | 0,0299 | 0,9999 |
| 9,32 | 1560,63 | 56,62 | 0,0293 | 0,9999 |
| 10,70 | 1561,80 | 54,13 | 0,0302 | 0,9996 |
| 11,90 | 1564,29 | 54,70 | 0,0276 | 0,9998 |
| 13,30 | 1565,85 | 53,41 | 0,0269 | 0,9986 |
| 17,20 | 1569,42 | 48,76 | 0,0287 | 0,9983 |
| 22,56 | 1575,39 | 45,39 | 0,0264 | 0,9902 |
| 24,79 | 1576,71 | 43,04 | 0,0237 | 0,9984 |
| 37,10 | 1591,27 | 27,79 | 0,0190 | 0,9958 |
| 51,33 | 1624,10 | -0,17 | 0,0152 | 0,9975 |

Weiterhin wurden nur Werte aus kristallfreier Lösung genutzt, dadurch standen mit zunehmender Konzentration weniger Daten zur Anpassung zur Verfügung (siehe Abbildung 4.6). Die Anpassung ist daher bei höheren Konzentrationen schlechter (siehe R^2 in Tabelle 4-4) und die angepassten Werte weichen für reines Wasser ($c = 0$ Ma.-%) von den von Willard bestimmten Werten ($v_{max} = 1557$ m/s, $\mathcal{G}_{max} = 74^\circ\text{C}$ und $K = 0,0245$ m/(sK²)) ab. Um einen Defekt der Sonde als Grund für die Abweichungen auszuschließen, wurden die mit Wasser gemessenen Werte mit Literaturdaten verglichen (Abbildung 4.7). Aufgrund der guten Übereinstimmung erscheint ein Defekt der Sonde unwahrscheinlich.

Die vorangegangenen Betrachtungen zeigen, daß die in Anlehnung an die Willard-Gleichung (Gleichung 4-3) ermittelten Parameter in Tabelle 4-4 nur für die Beschreibung des Datenfeldes im untersuchten Messbereich genutzt werden können. Die ermittelten funktionalen Zusammenhänge sind jedoch nicht über den Messbereich hinaus extrapolierbar.

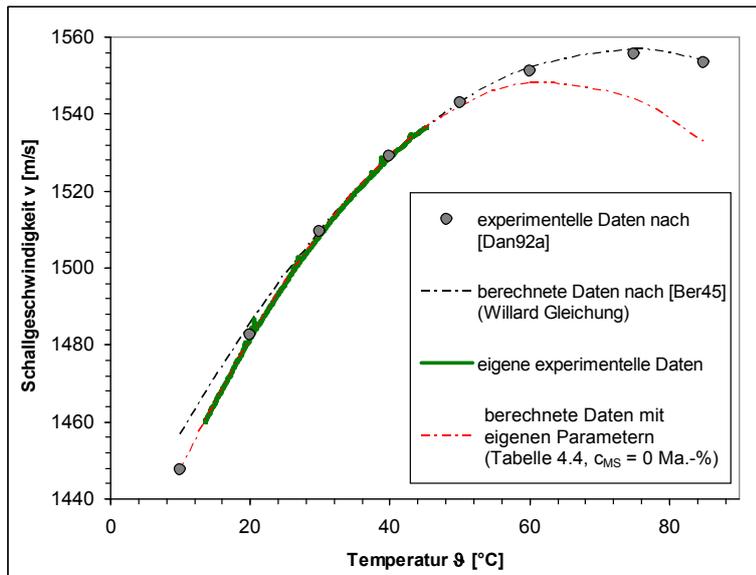


Abbildung 4.7: Experimentelle Daten zur Schallgeschwindigkeit in Wasser und angepasste Daten (berechnet mittels der in Tabelle 4-4 aufgeführten Parameter für $c_{MS} = 0$ Ma.-%) im Vergleich zu Literaturdaten [Dan92a] und der Modellgleichung von Willard (Gleichung 4-3) [Ber45].

Die mit $v_{max,fit}$, $\vartheta_{max,fit}$ und die Konstante K_{fit} bezeichneten Parameter in Tabelle 4-4 entsprechen also wahrscheinlich nicht der realen Parametern maximale Schallgeschwindigkeit v_{max} , zugehörige maximale Temperatur ϑ_{max} und Kurvenparameter K , die den physikalischen Zusammenhang eindeutig beschreiben (siehe z. B. Abbildung 4.7).

Um trotzdem das Datenfeld mit einem funktionalen Zusammenhang beschreiben zu können, wurden die Anpassungsparameter aus Tabelle 4-4 ($v_{max,fit}$, $\vartheta_{max,fit}$ und die Konstante K_{fit}) mit der Lösungskonzentration über ein Polynom 3. Grades nach Gleichung 4-5 korreliert.

Gleichung 4-5

$$(v_{max,fit}, \vartheta_{max,fit}, K_{fit}) = K_1 \cdot c_{MS}^3 + K_2 \cdot c_{MS}^2 + K_3 \cdot c_{MS} + K_4$$

Die Anpassungsfunktionen sind in Anhang A, Abbildung A 8, Abbildung A 9 und Abbildung A 10 graphisch dargestellt. Die ermittelten Anpassungsparameter K_1 , K_2 , K_3 und K_4 sind mit dem Bestimmtheitsmaß der Anpassung R^2 in Tabelle 4-5 zusammengefasst. Damit ergibt sich zur Beschreibung des gesamten Datenfeldes für das System Mandelsäure/Wasser in Anlehnung an die Willard-Gleichung (in Kombination mit Gleichung 4-5 und Tabelle 4-5) Gleichung 4-6. Die eindeutige Zuordnung einer Konzentration zu einem gemessenen Wertepaar (v, ϑ) durch Nutzung eines funktionalen Zusammenhangs für das gesamte Datenfeld $v = f(c, \vartheta)$ (Gleichung 4-6) bzw. $c = f(v, \vartheta)$ ist jedoch nicht immer möglich. Daher erfolgte die Anpassung eines Polynoms höherer Ordnung an die Kalibrierdaten für den Zusammenhang $c = f(v, \vartheta)$ jeweils im für den zu berechnenden Versuch relevanten d. h. eingegrenzten Konzentrations- und Temperaturbereich und die nachfolgende Berechnung des Konzentrationsverlaufs mit Hilfe dieses Polynoms.

Tabelle 4-5: Anpassungsparameter K_1 bis K_4 zur Beschreibung von $v_{max,fit}$, $\vartheta_{max,fit}$, und K_{fit} aus Tabelle 4-4 als Funktion der Lösungskonzentration c_{MS} [Ma.-%] (Polynom 3. Grades) nach Gleichung 4-5 und das Bestimmtheitsmaß der Anpassung R^2 .

| Ausgleichsparameter | K_1 | K_2 | K_3 | K_4 | R^2 |
|----------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|--------|
| $v_{max,fit}$ [m/s] | $6,7018 \cdot 10^{-4}$ | $-3,8890 \cdot 10^{-2}$ | 1,7110 | 1547,9 | 0,9992 |
| $\vartheta_{max,fit}$ [°C] | $-3,1470 \cdot 10^{-4}$ | $8,8941 \cdot 10^{-3}$ | $-8,7563 \cdot 10^{-1}$ | 63,958 | 0,9990 |
| K_{fit} [m/(sK ²)] | $-8,3044 \cdot 10^{-8}$ | $7,6890 \cdot 10^{-6}$ | $-5,5522 \cdot 10^{-4}$ | $3,4381 \cdot 10^{-2}$ | 0,9593 |

Gleichung 4-6

$$v = v_{max,fit} - K_{fit} \cdot (T_{max,fit} - T)^2$$

Auch für das System Threonin/Wasser wurden Schallgeschwindigkeitsdaten in Abhängigkeit von Temperatur und Konzentration in kristallfreier Lösung aufgenommen, obwohl die Ultraschallsonde letztendlich doch nicht als Messinstrument während der Threonin-Kristallwachstumsversuche genutzt werden konnte (siehe Kapitel 3). Abbildung 4.8 zeigt die gesammelten experimentellen Daten für racemische Threoninlösungen.

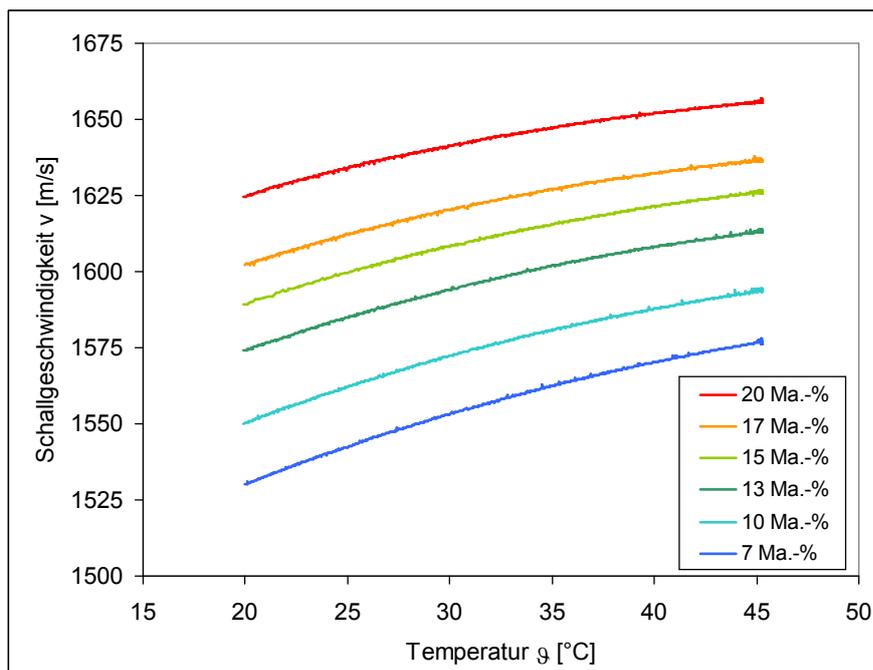


Abbildung 4.8: Aufgenommene Schallgeschwindigkeitsdaten (Rohdaten, 5757 Datenpunkte) $v = f(\vartheta, c)$ im Konzentrationsbereich 7 bis 20 Ma.-% und Temperaturbereich 20 bis 45 °C für Threonin/Wasser.

Die Anpassung einer Ausgleichsfunktion nach Gleichung 4-6 ergab die in Tabelle 4-6 aufgeführten Werte. Auch hier spiegeln die ermittelten Werte $v_{max,fit}$, $\vartheta_{max,fit}$ und die Konstante K_{fit} nicht unbedingt die realen Parameter maximale Schallgeschwindigkeit v_{max} , die zugehörige maximale Temperatur ϑ_{max} und den Kurvenparameter K , die den physikalischen Zusammenhang eindeutig für das betrachtete System beschreiben, wieder und die Gleichungen sollten nicht über den untersuchten Bereich hinaus extrapoliert werden. Grund

dafür ist die geringe Datenmenge und die Tatsache, daß das reale Wertepaar (v_{max} , \mathcal{G}_{max}) nicht im untersuchten Messbereich liegt. Im Vergleich zum System Mandelsäure/Wasser scheint der Einfluss von Temperatur und Lösungskonzentration geringer zu sein. Eine Auswertung des Einflusses der Lösungskonzentration auf $v_{max,fit}$, $\mathcal{G}_{max,fit}$ und K_{fit} zeigen Abbildung A 11, Abbildung A 12 und Abbildung A 13 in Anhang A. Aufgrund der Streuung der Daten und der geringen Anzahl an Datenpunkten wurde nur eine lineare Ausgleichsfunktion angepasst (Gleichung 4-7, Tabelle 4-7). Mittels der in Tabelle 4-7 ermittelten Daten ist die Beschreibung des Datensatzes mit einem funktionalen Zusammenhang (Kombination von Gleichung 4-6 und Gleichung 4-7) möglich.

Gleichung 4-7

$$(v_{max,fit}, \mathcal{G}_{max,fit}, K_{fit}) = K_1 \cdot c_{Thr} + K_2$$

Tabelle 4-6: Parameter der Ausgleichsfunktionen entsprechend Gleichung 4-6 sowie Bestimmtheitsmaß der quadratischen Anpassung R^2 als Funktion der Lösungskonzentration für Threonin/Wasser.

| c_{Thr} [Ma.-%] | $v_{max,fit}$ [m/s] | $\mathcal{G}_{max,fit}$ [°C] | K_{fit} [m/(sK ²)] | R^2 [-] |
|-------------------|---------------------|------------------------------|----------------------------------|-----------|
| 7,00 | 1586,95 | 63,73 | 0,0296 | 0,9998 |
| 10,00 | 1600,82 | 60,55 | 0,0306 | 0,9998 |
| 13,00 | 1618,75 | 59,08 | 0,0292 | 0,9998 |
| 15,00 | 1631,25 | 58,91 | 0,0274 | 0,9998 |
| 17,00 | 1640,45 | 57,00 | 0,0277 | 0,9996 |
| 20,00 | 1658,69 | 55,91 | 0,0260 | 0,9992 |

Tabelle 4-7: Anpassungsparameter K_1 und K_2 zur Beschreibung von $v_{max,fit}$, $\mathcal{G}_{max,fit}$, und K_{fit} aus Tabelle 4-6 als Funktion der Lösungskonzentration c_{Thr} [Ma.-%] (lineare Funktion) nach Gleichung 4-7 und Bestimmtheitsmaß der Anpassung R^2 für Threonin/Wasser.

| Ausgleichsparameter | K_1 | K_2 | R^2 |
|----------------------------------|-----------------------|----------------------|-------|
| $v_{max,fit}$ [m/s] | 5,5661 | 1546,75 | 0,998 |
| $\mathcal{G}_{max,fit}$ [°C] | -0,5714 | 67,01 | 0,954 |
| K_{fit} [m/(sK ²)] | $-3,20 \cdot 10^{-4}$ | $3,28 \cdot 10^{-2}$ | 0,802 |

4.2 Optische Lösungseigenschaften

4.2.1 Refraktometrie

Die für Mandelsäure/Wasser aufgenommenen Daten zum Brechungsindex n im Temperaturbereich 20 bis 40 °C bzw. im Konzentrationsbereich von 0 bis max. 26,5 Ma.-% sind in Abbildung 4.9 graphisch dargestellt. Die Anpassung einer linearen Ausgleichsfunktion nach Gleichung 4-8 unter Berücksichtigung des temperaturabhängigen relativen Brechungsindex von Wasser ergab die in Tabelle 4-8 zusammengefassten Anpassungsparameter.

$$n(\varrho) = K_n(\varrho) \cdot c + n_{\text{Wasser}}(\varrho)$$

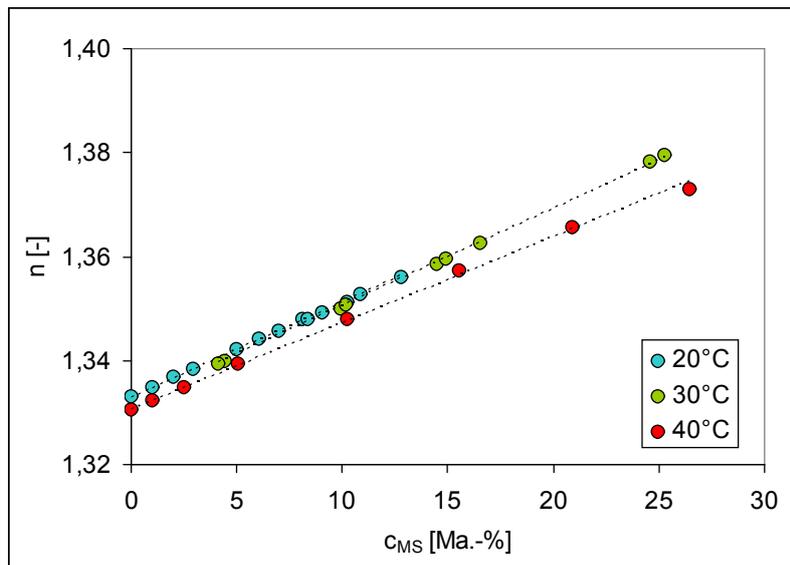


Abbildung 4.9: Brechungsindex als Funktion von Temperatur und Lösungskonzentration für Mandelsäurelösungen in Wasser (Temperaturbereich 20-40 °C und Konzentrationsbereich 0-26,5 Ma.-%, Symbole) sowie lineare Ausgleichsfunktionen (Linien), (Daten im Anhang A, Tabelle A 6).

Auch für Threonin/Wasser wurden entsprechende Daten für 30 und 40 °C im Konzentrationsbereich 0 bis 19 Ma.-% aufgenommen (Abbildung 4.10). Die Anpassung einer linearen Ausgleichsfunktion nach Gleichung 4-8 unter Berücksichtigung des temperaturabhängigen relativen Brechungsindex von Wasser ergab die ebenfalls in Tabelle 4-8 zusammengefassten Anpassungsparameter K_n .

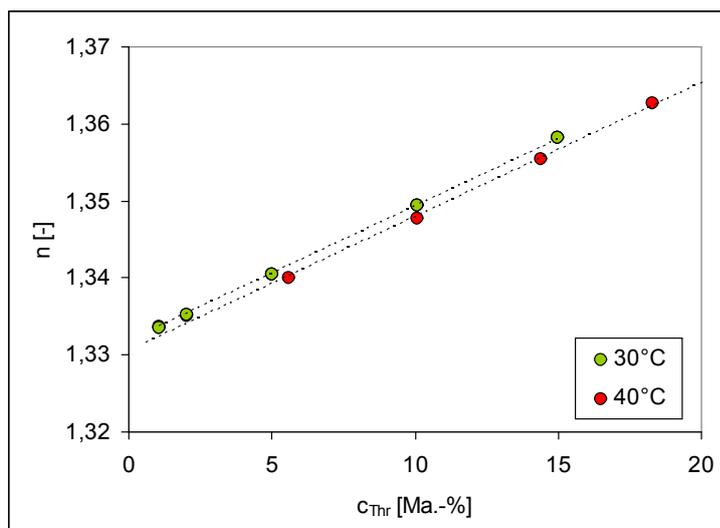


Abbildung 4.10: Brechungsindex als Funktion von Temperatur und Lösungskonzentration für Threoninlösungen in Wasser (Temperaturbereich 30-40 °C und Konzentrationsbereich 0-19 Ma.-%, Symbole) sowie lineare Ausgleichsfunktionen (Linien), (Daten im Anhang A, Tabelle A 7).

Tabelle 4-8: Anpassungsparameter K nach Gleichung 4-8 als Funktion der Lösungstemperatur ϑ (lineare Funktion) und das Bestimmtheitsmaß der Anpassung R^2 für Mandelsäure/Wasser und Threonin/Wasser.

| System | Temperatur ϑ [°C] | K_n^{46} [1/Ma.-%] | n_{Wasser}^{47} | R^2 |
|--------------------|-----------------------------|----------------------|-------------------|--------|
| Mandelsäure/Wasser | 20 | 0,00182 | 1,33299 | 0,9995 |
| | 30 | 0,00187 | 1,33193 | 0,9995 |
| | 40 | 0,00166 | 1,33053 | 0,9979 |
| Threonin/Wasser | 30 | 0,00175 | 1,33193 | 0,9998 |
| | 40 | 0,00174 | 1,33053 | 0,9993 |

Der Brechungsindex steigt für beide Systeme (Mandelsäure/Wasser und Threonin/Wasser) mit zunehmender Lösungskonzentration und sinkt mit zunehmender Temperatur. Die erhaltenen linearen Ausgleichsfunktionen dienten im weiteren Verlauf als Kalibrierfunktionen, da mit $R^2 > 0,99$ eine hinreichend genaue Anpassung erreicht wurde.

4.2.2 Polarimetrie

Für das System Mandelsäure/Wasser wurden die in Abbildung 4.11 dargestellten Daten hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen optischem Drehwinkel α , Temperatur ϑ und der Konzentration von S-Mandelsäure in wässriger Lösung c_{S-MS} ermittelt⁴⁸.

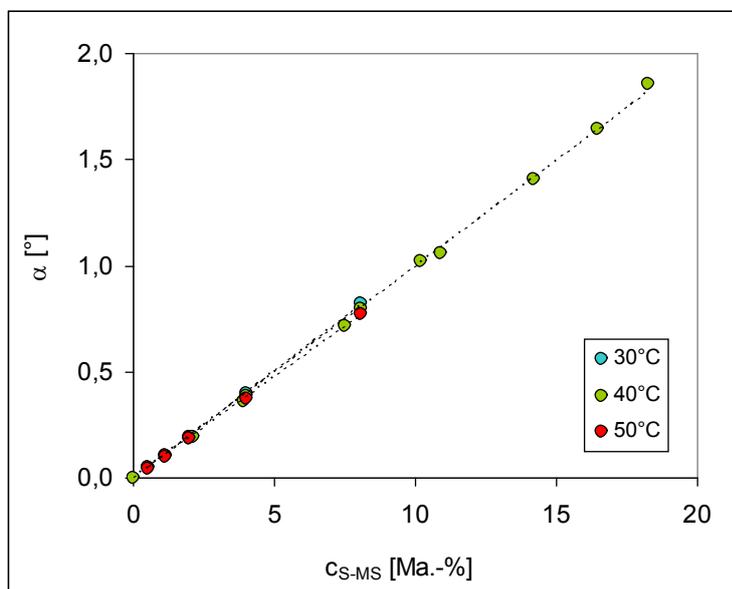


Abbildung 4.11: Experimentelle Daten zur Abhängigkeit des optischen Drehwinkels α von der Temperatur ϑ und der Lösungskonzentration c_{S-MS} im Bereich 30 bis 50 °C und 0 bis 19 Ma.-% (Symbole) und lineare Ausgleichsfunktionen nach Gleichung 3-5 (Linien), (Daten im Anhang A, Tabelle A 8).

⁴⁶ aus Gleichung 4-8

⁴⁷ Quotient der absoluten Brechungsindices von Wasser [Wea75] und Luft berechnet nach [Lid94]

⁴⁸ in Abwesenheit des Gegenenantomers

Unter der Annahme einer konstanten Lösungsdichte wurde die Anpassung einer Funktion entsprechend Gleichung 3-5 vorgenommen. Die für 40 °C erhaltene Gleichung diente im weiteren Verlauf als Kalibrierfunktion. Tabelle 4-9 enthält den ermittelten Anpassungsparameter K_α nach Gleichung 3-5 und das Bestimmtheitsmaß der Anpassung für alle untersuchten Temperaturen. Die Anpassung ist mit $R^2 > 0,999$ hinreichend genau.

Da für 30 °C und 40 °C Daten zur Konzentrationsabhängigkeit der Lösungsdichte ermittelt wurden (Gleichung 4-1, Tabelle 4-1), ist für diese Temperaturen auch die Ermittlung des spezifischen Drehwinkels $[\alpha]_{589,\vartheta}$ möglich. Hierzu wurde aus Gründen der Genauigkeit statt der vereinfachten linearen Funktion eine quadratische Funktion nach Gleichung 4-9 angepasst, welche sich aus Gleichung 3-5 ergibt, wenn die Lösungsdichte nicht als konstant angenommen wird, sondern nach Gleichung 4-1 / Tabelle 4-1 berechnet wird. K_ρ entspricht dabei dem Anstieg der Funktion nach Gleichung 4-1 bzw. Tabelle 4-1. Wie zu erkennen ist, enthält sowohl der präexponentielle Faktor des quadratischen Terms (geklammerter Term, entspricht $K_{\alpha 1}$ in Tabelle 4-10) als auch der präexponentielle Faktor des linearen Terms (geklammerter Term, entspricht $K_{\alpha 2}$ in Tabelle 4-10) den spezifischen Drehwinkel $[\alpha]_{589,\vartheta}$. Tabelle 4-10 enthält die angepassten Parameter der quadratischen Gleichung. Außerdem ist das Bestimmtheitsmaß der quadratischen Anpassung angegeben, welches erwartungsgemäß besser ist als bei der linearen Anpassung. Zur Berechnung des spezifischen Drehwinkels $[\alpha]_{589,\vartheta}$ wurde nur der präexponentielle Faktor des linearen Terms ($K_{\alpha 2}$) genutzt, da er im Gegensatz zu $K_{\alpha 1}$ statt dem Anpassungsparameter K_ρ die sehr genau bekannte Dichte von Wasser enthält. Außerdem wird der Linearanteil der quadratischen Gleichung 4-9 durch die mathematische Anpassung wesentlich genauer erfasst als der quadratische Anteil, da die Nichtlinearität im untersuchten Messbereich nicht besonders stark ausgeprägt ist bzw. durch Messunsicherheiten verfälscht worden sein könnte⁴⁹.

Tabelle 4-9: Anpassungsparameter K_α nach Gleichung 3-5 als Funktion der Lösungstemperatur ϑ (lineare Funktion) und das Bestimmtheitsmaß der Anpassung R^2 für S-Mandelsäure/Wasser.

| Temperatur ϑ [°C] | K_α [°/Ma.-%] | R^2 |
|-----------------------------|----------------------|--------|
| 30 | 0,10104 | 0,9996 |
| 40 | 0,09959 | 0,9991 |
| 50 | 0,09532 | 0,9996 |

Gleichung 4-9

$$\alpha_{589,\vartheta} = \left(\frac{K_\rho \cdot [\alpha]_{589,\vartheta} \cdot l_{\text{Messzelle}}}{100} \right) \cdot c_{S-MS}^2 + \left(\frac{\rho_{\text{Wasser},\vartheta} \cdot [\alpha]_{589,\vartheta} \cdot l_{\text{Messzelle}}}{100} \right) \cdot c_{S-MS}$$

⁴⁹Tatsächlich ergeben sich je nachdem, ob $[\alpha]_{589,\vartheta}$ aus K_1 oder K_2 berechnet wird, unterschiedliche Werte.

Tabelle 4-10: Anpassungsparameter nach Gleichung 4-9 (quadratische Funktion, K_{a1} : präexponentielle Faktor des quadratischen Terms, K_{a2} : präexponentielle Faktor linearen Terms), das Bestimmtheitsmaß der Anpassung R^2 und der aus K_{a2} berechnete spezifische Drehwinkel für S-Mandelsäure/Wasser als Funktion der Lösungstemperatur ϑ .

| Temperatur ϑ [°C] | K_{a1} [°/(Ma.-%) ²] | K_{a2} [°/Ma.-%] | R^2 | $[\alpha]_{589,\vartheta}$ aus K_{a2} [°] ($c = 1 \text{ g/cm}^3$, $l_{\text{Messzelle}} = 1 \text{ dm}$) |
|-----------------------------|------------------------------------|--------------------|----------|---|
| 30 | $6,653 \cdot 10^{-4}$ | 0,09645 | 0,999996 | 161,46 |
| 40 | $3,966 \cdot 10^{-4}$ | 0,09398 | 0,99975 | 157,87 |

4.3 Breite des metastabilen Bereichs

Im folgenden Abschnitt soll als erstes auf die Breite des metastabilen Bereichs (den Überlöslichkeitsbereich) hinsichtlich der sekundären Keimbildung eingegangen werden, da dieser Bereich für industrielle Kristallisationsprozesse die größte Bedeutung hat (vgl. Kapitel 2.5.2). Anschließend werden experimentelle Ergebnisse zur Primärkeimbildungsgrenze vorgestellt. Eigene experimentelle Daten zum System Mandelsäure/Wasser werden ausgewertet, vergleichend sollen Daten für das System Threonin/Wasser aus der Literatur [Pol03] betrachtet werden. Benötigte Löslichkeitsgleichgewichtsdaten für Mandelsäure/Wasser wurden der Publikation von Lorenz et al. [Lor02] entnommen. Die in diesem Kapitel genutzten Löslichkeitsgleichgewichtsdaten für Threonin/Wasser wurden von Sapoundjiev [Sap03] bestimmt.

Es ist zu betonen, daß die vorgestellten Untersuchungen in unterschiedlichen Reaktoren vorgenommen wurden (**MM**, **R1**). Keimbildungsdaten sind jedoch immer als spezifisch für die Versuchsanordnung (Reaktortyp, Detektionsmethode der Keimbildung, thermische Vorgeschichte der Lösung) anzusehen. Aufgrund der relativ großen Ähnlichkeit der Reaktoren sollen alle gemessenen Werte gemeinsam und vergleichend ausgewertet werden. Bezüglich der Anwendung der erhaltenen Ergebnisse sollten diese jedoch als Richtwerte interpretiert werden. Aus den genannten Gründen ist auch ein Vergleich mit Literaturdaten, so sie verfügbar wären, immer kritisch zu bewerten.

4.3.1 Mandelsäure (Sekundärkeimbildung)

Alle für das System Mandelsäure/Wasser gemessenen Daten hinsichtlich der sekundären Keimbildungsgrenze (vgl. Tabelle 3-9) sind aus Gründen der Übersichtlichkeit in Anhang A, Tabelle A 9 aufgelistet. Wie diese Primärdaten zeigen, unterscheiden sich die durch optische (ϑ_{sek} [°C] optisch) und akustische (ϑ_{sek} [°C] akustisch) Detektion gemessenen Keimbildungstemperaturen nur unwesentlich. Außerdem zeigt sich, daß mit zunehmender Kühlrate in vielen Fällen auch höhere Unterkühlungen (d. h. Übersättigungen) für ein und dieselbe Konzentration erreicht werden können. Mit zunehmender Lösungskonzentration scheint jedoch die maximal erreichbare Unterkühlung zu sinken.

Um eine möglichst zuverlässige Aussage über die Breite des metastabilen Bereichs für diesen Keimbildungstyp treffen zu können, wurden die über die Detektionsmethoden gemittelte Temperaturdifferenz zwischen Gleichgewichtstemperatur ϑ_{GG} und Keimbildungstemperatur ϑ_{sek} (maximale Unterkühlung bis zum Eintreten der Keimbildung ΔT_{sek} [K] (gemittelt)) für jeden Lösungstyp ($ee_{Lösung} = 1; 0,38$ und 0) separat gegen die untersuchte Kühlrate $|dT/dt|$ graphisch aufgetragen und mittels einer linearen Ausgleichsfunktion gegen eine Kühlrate von (nahezu) 0 K/h extrapoliert. Die aus dem jeweiligen Ordinatenabschnitt für die Kühlrate 0 K/h resultierenden charakteristischen maximalen Unterkühlungen $\Delta T_{sek, \rightarrow 0}$ sind in Abbildung 4.12 in Relation zu den Gleichgewichtsdaten der jeweiligen Lösung aufgetragen.

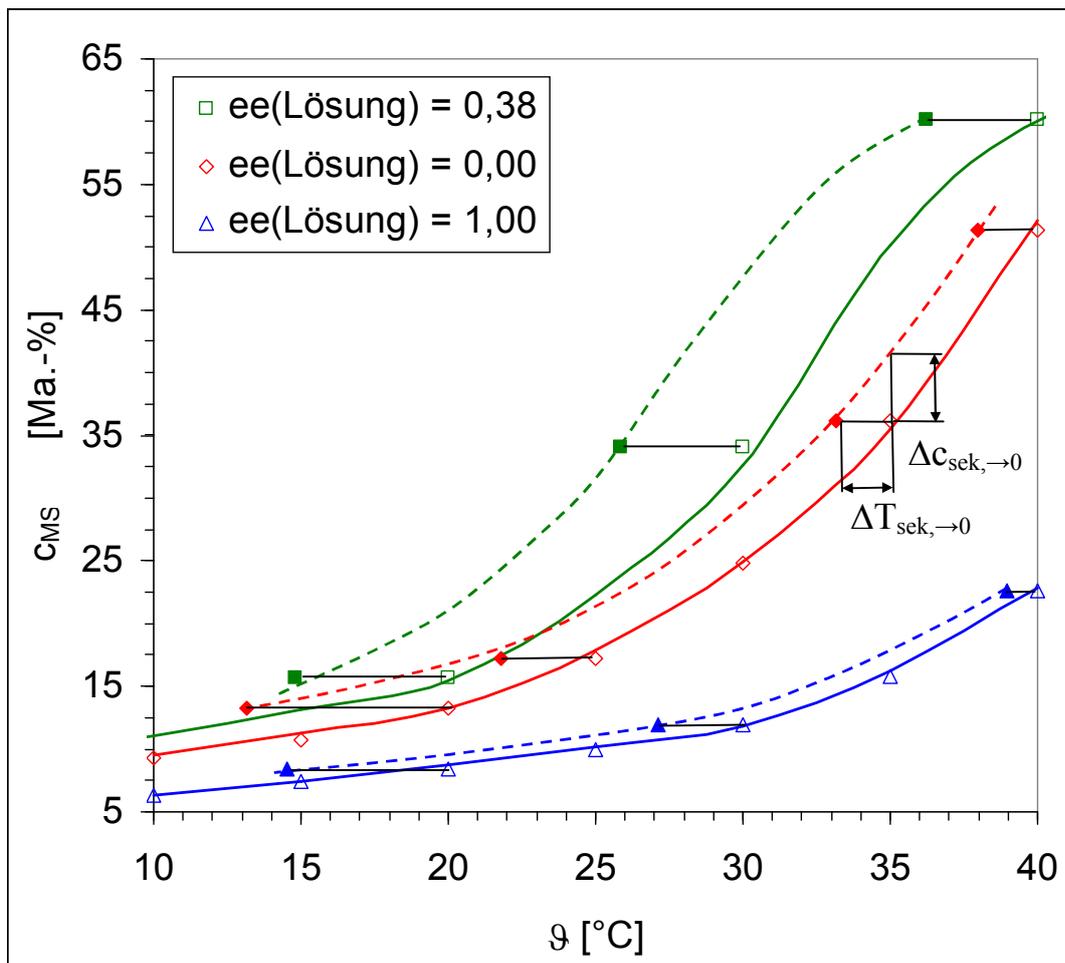


Abbildung 4.12: Sekundärer Keimbildungsgrenze (---) für ausgewählte Enantiomerenverhältnisse von Mandelsäure in wässriger Lösung, dargestellt in Relation zu den Gleichgewichtsdaten (—) bestimmt als maximale Unterkühlung $\Delta T_{sek, \rightarrow 0}$ (bzw. der zugehörigen Übersättigung $\Delta c_{sek, \rightarrow 0}$) aus der Extrapolation experimenteller Daten gegen eine Kühlrate von 0 K/h, Symbole: experimentelle Daten, Linien: dienen der Verdeutlichung des Datenzusammenhangs (Daten: Anhang A, Tabelle A 10).

Auch aus dieser Auftragung geht der bereits bei den Primärdaten sichtbare Trend hervor: bei konstantem Enantiomerenexzess in der Lösung steigt die maximal mögliche Unterkühlung $\Delta T_{sek, \rightarrow 0}$ mit abnehmender Gleichgewichtstemperatur. Eine mögliche Erklärung dafür ist die verringerte Menge und Mobilität der Moleküle in Lösung bei tieferen Temperaturen. Mit

sinkender Temperatur nimmt die Löslichkeit generell ab, die Lösungsviskosität steigt bei konstanter Lösungskonzentration jedoch an (siehe Abbildung 4.3). Um ausreichende Übersättigungen zur Keimbildung zu schaffen muss die Lösung daher stärker unterkühlt werden.

Weiterhin fällt in Abbildung 4.12 der qualitative Unterschied in der Breite des metastabilen Bereichs zwischen den drei charakteristischen Enantiomerenverhältnissen ($ee = 1,00$; $0,38$ und $0,00$) in Lösung bei gleicher Temperatur auf. Mögliche Ursachen können aus der Betrachtung der Situation der kristallisierenden Spezies im jeweiligen System abgeleitet werden.

Im Fall der enantiomerenreinen Lösung ($ee_{Lösung} = 1,00$), welche mit reinem Enantiomer geimpft wurde (siehe Tabelle 3-9), liegt die sekundäre Keimbildungsgrenze am nächsten zur Gleichgewichtslinie. Es kristallisiert reine S-Mandelsäure mit monoklinem Kristallgitter entsprechend den eingebrachten Impfkristallen (siehe Tabelle 3-4).

Aus der racemischen Lösung ($ee_{Lösung} = 0,00$) kristallisiert entsprechend den eingebrachten Impfkristallen (siehe Tabelle 3-9) die racemische Verbindung der Mandelsäure. Die Breite des metastabilen Bereichs ist jedoch größer als bei der enantiomerenreinen Lösung. Da die racemische Verbindung nur in der festen Phase existiert ist die Kristallgitterbildung hier immer mit einer zusätzlichen Rekombination heterochiraler Moleküle verknüpft. Auch die resultierende Kristallstruktur unterscheidet sich vom reinen Enantiomer, die racemische Verbindung bildet ein orthorhombisches Kristallgitter (siehe Tabelle 3-4). Eine aus dieser Betrachtung abgeleitete zusätzliche Behinderung der Keimbildung und damit ein größerer metastabiler Bereich sind denkbar.

Lösungen der eutektischen Mischung von Mandelsäure in Wasser ($ee_{Lösung} = 0,38$) zeigen den größten Abstand zwischen Gleichgewicht und sekundärer Keimbildungsgrenze. Eine Interpretation dieser Ergebnisse ist schwierig, möglicherweise lässt sich die gefundene Beobachtung jedoch wie folgt erklären. Wie im Fall der enantiomerenreinen Lösung wurde hier mit reiner S-Mandelsäure geimpft (siehe Tabelle 3-9) obwohl beide Spezies (das reine S-Enantiomer und die racemische Verbindung der Mandelsäure) gleichzeitig aus der übersättigten Lösung kristallisieren sollten. Die eingestellte Situation kann prinzipiell mit der Vorgehensweise bei der bevorzugten Kristallisation (siehe Kapitel 2.4.2) verglichen werden. Die Keimbildung der racemischen Verbindung ist stark gehemmt, da keine arteigene Oberfläche (orthorhombisches Kristallgitter) angeboten wird und daher Primärkeimbildung zur Schaffung einer neuen kristallinen Phase notwendig wäre. Das reine S-Enantiomer könnte aufgrund der vorgelegten Impfkristalle neue Kristallkeime bilden, eine Hemmung durch heterochirale Wechselwirkungen mit den zusätzlich in der Lösung vorliegenden Gegenenantiomermolekülen ist jedoch denkbar und würde den wesentlich größeren metastabilen Bereich dieser Lösungen erklären.

Außerdem wurde der Einfluss des Verhältnisses zwischen Lösungs- und Impfkristallmasse für eine ausgewählte Lösungskonzentration und -zusammensetzung (bei 25 °C gesättigte

racemische Mandelsäurelösung: $c_{MS, rac} = 17,2$ Ma.-%) untersucht. Abbildung 4.13 zeigt die Verschiebung der gemittelten ΔT_{sek} -Werte, wenn statt einer Lösungsmasse von 300 g (Daten: siehe Anhang A, Tabelle A 9) nur 30 g Lösung vorgelegt werden, alle anderen Parameter jedoch konstant gehalten werden (Impfkristallen: 2 Stk., racemische Verbindung > 1 mm).

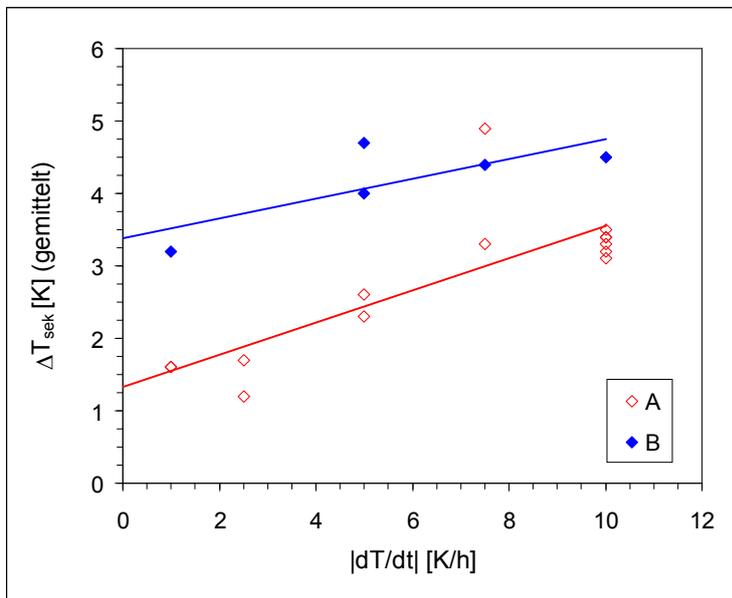


Abbildung 4.13: Experimentelle Daten zur maximal möglichen keimbildungsfreien Unterkühlung ΔT_{sek} in Abhängigkeit von der Kühlrate $|dT/dt|$ für ein Lösungsvolumen von (A) 30 g und (B) 300 g, Symbole: gemittelte Messdaten aus akustischer/optischer Detektion, Linien: lineare Ausgleichsfunktionen ($ee_{Lösung} = 0,00$ und $c_{MS, rac} = 17,2$ Ma.-%, d. h. bei 25 °C gesättigte Lösung, zwei Impfkristalle der racemischen Verbindung > 1mm), (Daten: Anhang A, Tabelle A 11).

Tabelle 4-11: Charakteristische Daten der in Abbildung 4.13 gezeigten Versuche zum Einfluss des Verhältnisses zwischen Lösungs- und Impfkristallmasse ($m(\text{Einzelkristall}) > 1\text{mm}$) gemittelt aus Mehrfachmessung: 1,35 mg).

| Ansatz | $m_{Lösung}$ [g] | N_{impf} [-] | w_{impf} [g/g _{Lösung}] | $\Delta T_{sek, \rightarrow 0}$ [K] | R^2 der linearen Anpassung |
|--------|------------------|----------------|-------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------|
| A | 30 | 2 | $9 \cdot 10^{-5}$ | 1,33 | 0,646 |
| B | 300 | 2 | $9 \cdot 10^{-6}$ | 3,38 | 0,596 |

Die Untersuchung zeigt für beide Lösungsansätze, daß die maximale Unterkühlung ΔT_{sek} (wie bereits aus Anhang A, Tabelle A 9 bekannt) mit steigender Kühlrate zunimmt. Mit zunehmender Impfkristallmasse bezüglich der vorgelegten klaren Lösung w_{impf} [g/g_{Lösung}] sinkt jedoch die maximal aufprägbare Unterkühlung ΔT_{sek} und damit auch der extrapolierte Wert $\Delta T_{sek, \rightarrow 0}$ (siehe Tabelle 4-11).

Für den 300 g-Ansatz (B) wurde außerdem untersucht, in welchem Ausmaß die maximale Unterkühlung ΔT_{sek} bei konstanter Kühlrate ($dT/dt = -10$ K/h) und Lösungskonzentration von der relativen Impfkristallmenge w_{impf} abhängt. Abbildung 4.14 illustriert den gefundenen Zusammenhang. Dabei ist anzumerken, daß die Detektion der sekundären Keimbildung für hohe Impfkristallmengen schwierig war und die Keimbildung für den höchsten Wert von $w_{impf} = 0,09$ g/g_{Lösung} (ca. 20000 Kristalle) nur mit bloßem Auge festgestellt werden konnte

(„subjektive Beobachtung“, die beiden zur Detektion genutzten Messtechniken gaben für hohe Impfkristallgehalte nur schwer auszuwertende Signalverläufe). Auch hier zeigt sich wie in Abbildung 4.13 deutlich die Abnahme der maximal möglichen Unterkühlung mit zunehmender relativer Impfkristallmenge.

Ursache des beobachteten Effekts ist, daß die zunehmende Impfkristallmenge in einer Lösung eine Zunahme der angebotenen Kristalloberfläche bewirkt und damit die in Tabelle 2-2 genannten Ursachen der Sekundärkeimbildung begünstigt werden (Kristallstaubeintrag, Makro- und Mikroabrieb, Scherkräfte an der Kristalloberfläche, etc.). Die gefundene Abhängigkeit lässt sich trotz der erwähnten Schwierigkeiten und der vielfältigen Sekundärkeimbildungsursachen (Tabelle 2-2) gut mittels einer Exponentialfunktion beschreiben (siehe Abbildung 4.14).

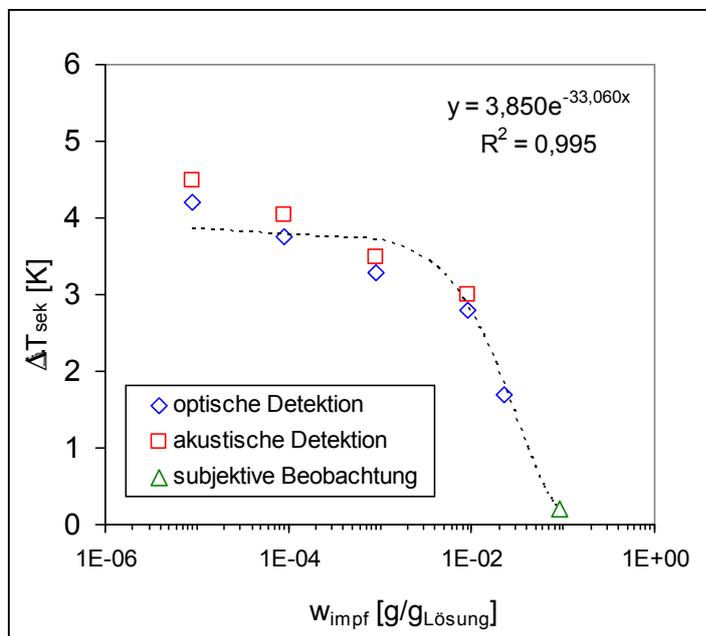


Abbildung 4.14: Abhängigkeit der maximalen Unterkühlung ΔT_{sek} [K] von der relativen Impfkristallmenge w_{impf} [g/g_{Lösung}] für eine racemische Lösung von Mandelsäure in Wasser ($c_{\text{MS, rac}} = 17,2 \text{ Ma.-%}$, $\vartheta_{\text{GG}} = 25 \text{ °C}$) und eine konstante Kühlrate ($dT/dt = -10 \text{ K/h}$), Symbole: experimentelle Werte, Linie: exponentielle Ausgleichsfunktion für die hinsichtlich der Detektionsmethode gemittelten Daten (Daten: Anhang A, Tabelle A 12).

4.3.2 Mandelsäure (Primärkeimbildung)

Ergänzend wurden orientierende Untersuchungen zur Primärkeimbildungsgrenze (d. h. ohne Anwesenheit arteigener Kristalle) für verschiedene racemische und enantiomerenreine Lösungen durchgeführt (siehe Tabelle 3-10). Es ist anzunehmen, daß es sich bei den gemessenen Werten um heterogene Primärkeimbildungsdaten handelt, da der Kontakt der unterkühlten Lösung mit artfremden Oberflächen im **MM-Reaktor** (Rührer/Reaktorwandung/evtl. Staubanteil in der Lösung) nicht ausgeschlossen werden konnte. Abbildung 4.15 zeigt die Untersuchungsergebnisse für die enantiomerenreine Lösung ($ee_{\text{Lösung}} = 1$). Abbildung 4.16 enthält die Daten für die racemische Lösung. Dargestellt ist die

maximale Unterkühlung ΔT_{prim} (Differenz zwischen der Lösungsgleichgewichtstemperatur \mathcal{G}_{GG} und der Keimbildungstemperatur der Primärkeimbildung \mathcal{G}_{prim}) als Funktion der aufgeprägten Kühlrate. Es wird deutlich, dass die maximale Unterkühlung ΔT_{prim} und damit auch die ermittelten Werte für $\Delta T_{prim, \rightarrow 0}$ unabhängig von der aufgebrachten Kühlrate wesentlich größer sind als im Fall der Sekundärkeimbildung (vgl. Anhang A, Tabelle A 9, $ee_{Lösung} = 1$ und 0). Außerdem ist die Streuung der ΔT_{prim} -Werte für eine Kühlrate etwas größer als bei der Sekundärkeimbildung. Dies lässt sich durch den Mechanismus der heterogenen Primärkeimbildung erklären.

Die zu leistende Keimbildungsarbeit (d. h. die aufzuprägende Unterkühlung/Übersättigung) wird durch artfremde Oberflächen (Staub, Reaktorwandung, Rühreroberfläche etc.) im Vergleich zur homogenen Primärkeimbildung herabgesetzt, es sind jedoch im Vergleich zur Sekundärkeimbildung höhere Übersättigungen notwendig, um Keimbildung zu provozieren. Da die artfremden Oberflächen von Versuch zu Versuch unterschiedlich sein können (schwankender Staubanteil, Sauberkeit der Reaktor- und Rühreroberfläche, etc.) ist die notwendige Unterkühlung gewissen Schwankungen unterworfen und führt zu weniger reproduzierbaren Werten als bei der Sekundärkeimbildung.

Eine weitere Auffälligkeit in Abbildung 4.16 ist die sehr breite Streuung der ΔT_{prim} -Werte für die höher konzentrierte racemische Lösung ($c_{MS} = 36,1$ Ma.-%, beide Datenreihen). Es lassen sich für diese Lösungskonzentration subjektiv zwei Bereiche unterscheiden, welche in Abbildung 4.16 graphisch voneinander abgegrenzt wurden. Beide Bereiche wurden getrennt hinsichtlich $\Delta T_{prim, \rightarrow 0}$ analysiert, da aus der neueren Literatur bekannt ist, dass die racemische Verbindung der Mandelsäure in zwei sich zueinander monotrop verhaltenden Modifikationen auftreten kann ([Lor04, Pro04], vgl. auch Kapitel 3.1.1). Die metastabile Modifikation besitzt im Vergleich zur stabilen Modifikation bei gleicher Lösungskonzentration eine geringere Gleichgewichtstemperatur und kristallisiert daher erst bei wesentlich höheren Unterkühlungen. Es ist also davon auszugehen, dass es sich im Fall der hohen ΔT_{prim} -Werte um die Kristallkeimbildung der metastabilen racemischen Modifikation handelt. Die für die metastabile racemische Modifikation ermittelten maximalen Unterkühlungen in Abbildung 4.16 korrespondieren gut mit den von Profir et al. [Pro02]⁵⁰ veröffentlichten Daten für $|dT/dt| = 30$ K/h.

Die für alle Versuche ermittelten Werte für $\Delta T_{prim, \rightarrow 0}$ sind im Anhang A, Tabelle A 15 zusammengefasst und in Abbildung 4.17 mit den Gleichgewichtsdaten und der Sekundärkeimbildungsgrenze vergleichend dargestellt.

⁵⁰ Profir et al. gingen in [Pro02] noch von der Existenz eines metastabilen racemischen Konglomerats der Mandelsäure aus. Später konnte jedoch gezeigt werden [Lor04, Pro04], dass es sich bei der neu aufgetretenen festen Phase um eine metastabile Modifikation der racemischen Verbindung der Mandelsäure handelt.

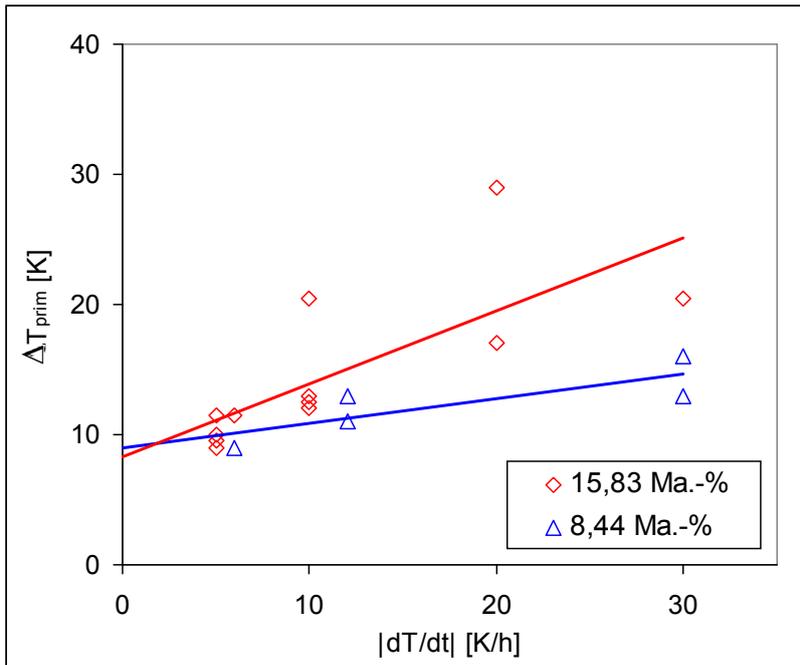


Abbildung 4.15: Differenz ΔT_{prim} zwischen der Lösungsgleichgewichtstemperatur ϑ_{GG} und der Keimbildungstemperatur der Primärkeimbildung ϑ_{prim} als Funktion der Kühlrate $|dT/dt|$ für reine S-Mandelsäure in Wasser und zwei unterschiedlichen Lösungskonzentrationen (Symbole) sowie lineare Ausgleichsfunktionen zur Ermittlung von $\Delta T_{prim, \rightarrow 0}$ (Linien), (Daten: Anhang A, Tabelle A 13).

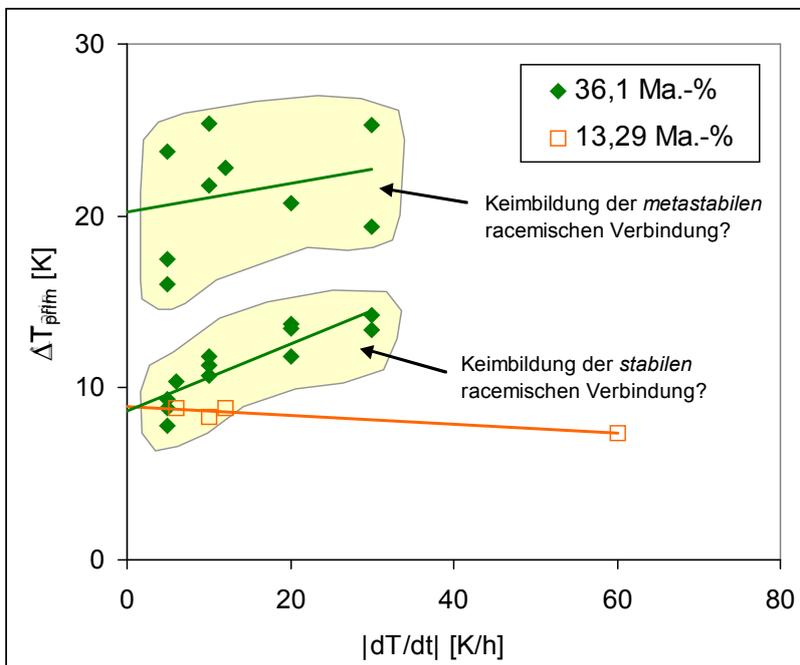


Abbildung 4.16: Differenz ΔT_{prim} zwischen der Lösungsgleichgewichtstemperatur ϑ_{GG} und der Keimbildungstemperatur der Primärkeimbildung ϑ_{prim} als Funktion der Kühlrate $|dT/dt|$ für racemische Mandelsäure in Wasser und zwei unterschiedlichen Lösungskonzentrationen (Symbole) sowie lineare Ausgleichsfunktionen zur Ermittlung von $\Delta T_{prim, \rightarrow 0}$ (Linien), (Daten: Anhang A, Tabelle A 14).

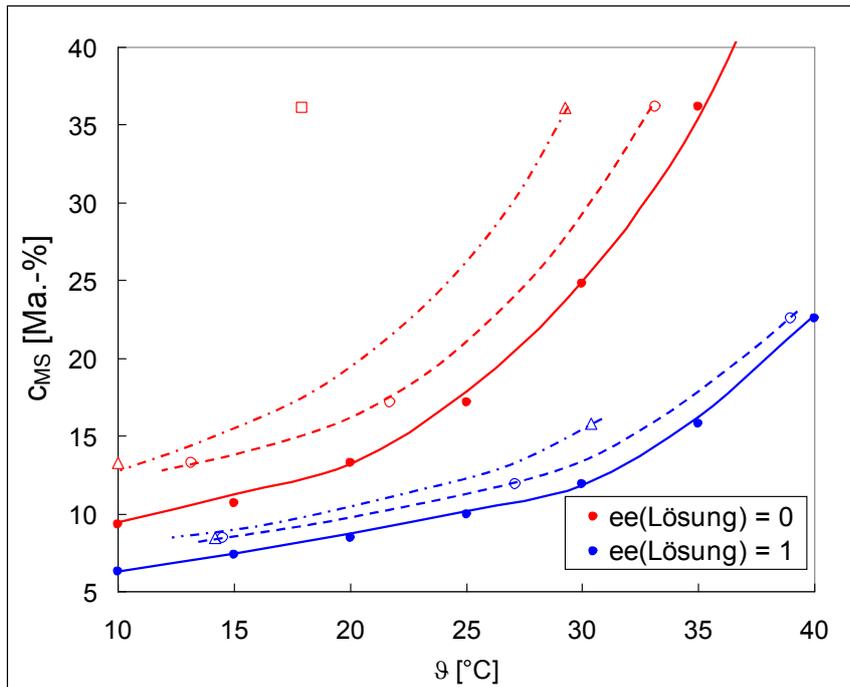


Abbildung 4.17: Experimentell ermittelte Keimbildungsgrenzen in Relation zur Gleichgewichtskurve für racemische und enantiomerenreine Mandelsäure in Wasser (Symbole; Linien dienen nur der Verdeutlichung des Datenzusammenhangs), (• und —) - Gleichgewichtsdaten, (○ und ---) - Sekundärkeimbildungsgrenze (siehe Abbildung 4.12), (Δ und - · - ·) - Primärkeimbildungsgrenze (siehe Abbildung 4.15 und Abbildung 4.16), (□) - Keimbildung der metastabilen racemischen Modifikation der Mandelsäure (siehe Abbildung 4.16), die Lage der Keimbildungsgrenzen ergibt sich analog zur Darstellung in Abbildung 4.12 aus dem Abzug von $\Delta T_{\rightarrow 0}$ von der Gleichgewichtstemperatur der jeweiligen Lösung.

4.3.3 Threonin (Primär- und Sekundärkeimbildung)

In Anhang A, Tabelle A 16 werden die anhand der experimentellen Daten Polenskes [Pol03] bestimmten Werte zur Keimbildungstemperatur als Funktion der Kühlrate für racemisches DL-Threonin in Wasser aufgelistet. Der jeweilige Keimbildungstyp ist in der letzten Spalte aufgeführt. Es wird auch hier deutlich, daß höhere Kühlraten zu höheren möglichen Unterkühlungen führen und daß die (heterogene) Primärkeimbildung bei höheren Unterkühlungen (bzw. Übersättigungen) eintritt als die Sekundärkeimbildung in Anwesenheit von L-Threoninkristallen. Ähnlich wie im System Mandelsäure/Wasser sinkt auch hier die maximal aufprägbare Unterkühlung/Übersättigung bis zum Einsetzen der Keimbildung mit steigender Temperatur bzw. Lösungskonzentration. Auch für dieses System wurden $\Delta T_{prim,\rightarrow 0}$ und $\Delta T_{sek,\rightarrow 0}$ durch graphische Extrapolation auf eine Kühlrate (nahezu) null bestimmt. Die erhaltenen Daten sind in Abbildung 4.18 in Relation zur Gleichgewichtskurve dargestellt und geben Richtwerte für die Primär- und Sekundärkeimbildungsgrenze bei den vorliegenden Versuchsbedingungen. Sie sollten jedoch ebenso wie im Fall des Systems Mandelsäure/Wasser kritisch hinsichtlich der Übertragung auf andere Reaktormaßstäbe und -geometrien und der Veränderung anderer Versuchsbedingungen (z. B. Impfkristallgröße und -menge, thermische Vorgeschichte der übersättigten Lösung) betrachtet werden.

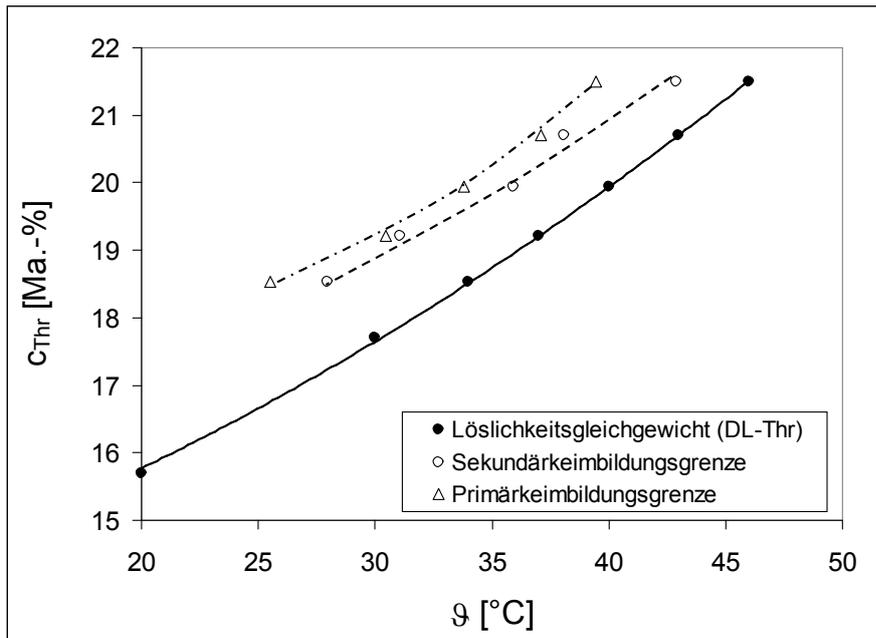


Abbildung 4.18: Experimentell ermittelte Keimbildungsgrenzen in Relation zur Gleichgewichtskurve für racemisches Threonin in Wasser (Symbole; Linien dienen nur der Verdeutlichung des Datenzusammenhangs) unter Nutzung des Datenmaterials aus [Pol03], die Sekundärkeimbildung wurde in Anwesenheit von L-Threoninkristallen bestimmt, die Lage der Keimbildungsgrenzen ergibt sich analog zur Darstellung in Abbildung 4.12 aus dem Abzug von $\Delta T_{\rightarrow 0}$ von der Gleichgewichtstemperatur der jeweiligen Lösung (Daten: Anhang A, Tabelle A 17 /Tabelle A 18).

4.4 Bewertung ausgewählter Methoden zur Beobachtung isothermer Kristallwachstumsversuche

An dieser Stelle soll auf die Anwendbarkeit der eingesetzten Messtechniken zur Verfolgung der durchgeführten isothermen Wachstumsversuche anhand einiger charakteristischer Versuche im System Mandelsäure/Wasser näher eingegangen werden. Diesbezügliche Arbeiten wurden bereits während der Anfertigung der Dissertation publiziert [Per05].

Tabelle 4-12 ordnet den vorgestellten Versuchen die genutzten Messtechniken zu. Außerdem enthält Tabelle 4-12 die Anfangsunterkühlung ΔT_0 [K], die maximal zulässige Unterkühlung $\Delta T_{sek, \rightarrow 0}$ [K] sowie den Massenanteil der Impfkristalle im Kristallinat $w_{impf, Kt}$ [Ma.-%]. Weitere Versuchsdaten sind Tabelle A 19 und Tabelle A 20 in Anhang A zu entnehmen.

Der nachfolgenden Betrachtung ist vorwegzunehmen, daß es während zwei der vorgestellten fünf Versuche zu Keimbildung gekommen ist, obwohl innerhalb der zuvor experimentell bestimmten Grenzen des metastabilen Bereichs hinsichtlich Sekundärkeimbildung gearbeitet wurde (siehe Tabelle 4-12). Dies verdeutlicht nochmals, daß die in Kapitel 4.3 experimentell bestimmten Daten zur Keimbildungsgrenze nur als grobe Richtwerte anzusehen sind (einige exemplarische Wiederholungsmessungen ergaben einen mittleren Fehler von $\pm 0,5$ K). Die daraus abgeleiteten Werte für die jeweils individuell vorliegenden Versuchsbedingungen bedürfen daher immer einer kritischen Betrachtung bzw. einer experimentellen Überprüfung. Hinsichtlich der Bewertung der eingesetzten Messtechniken ermöglicht dieser Umstand jedoch zusätzlich, den Einfluss von Keimbildungsprozessen auf die Messergebnisse der

eingesetzten Techniken festzustellen. Die Abbildungen 4.19 bis 4.23 zeigen die experimentellen Daten der fünf vorgestellten Versuche⁵¹.

Tabelle 4-12: Ausgewählte isotherme Wachstumsversuche zur Bewertung der eingesetzten Messtechniken.

| Versuch ⁵² | 79 | 78 | 64 | 20 | 65 |
|---|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------------------------------|
| Ultraschallsonde (inline) | + | + | + | - | + |
| Polarimetrie (online) | + | + | - | - | - |
| Mikroskopie (offline) | - | - | + | + | + |
| FBRM-Sonde (inline) | - | - | + | + | + |
| Dichtemessung/Refraktometrie (offline) | - | - | + | + | + |
| $w_{impf,Kr}$ [Ma.-%] ⁵³ | ≈4 | ≈5 | ≈6 | ≈58 | ≈4 |
| ΔT_θ [K] ⁵⁴ | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| $\Delta T_{sek, \rightarrow 0}$ [K] ⁵⁵ | 4,8 ⁵⁶ | 4,8 ⁵⁶ | 2,9 ⁵⁷ | 2,9 ⁵⁷ | 4,0 ⁵⁶ /5,0 ⁵⁸ |
| Keimbildung im Versuch? | nein | ja | ja | nein | nein |
| zugehörige Abbildung | Abbildung 4.19 | Abbildung 4.20 | Abbildung 4.21 | Abbildung 4.22 | Abbildung 4.23 |

4.4.1 Bestimmung der Lösungskonzentration

Ultraschallsonde. Die Ultraschallsonde wurde in vier von fünf Versuchen zur Verfolgung der Lösungskonzentration eingesetzt (vgl. Tabelle 4-12). Während in den Versuchen 65 und 79 der erwartete kontinuierliche Konzentrationsabfall bis zur Gleichgewichtseinstellung zu erkennen ist, steigt die aus den Inline-Daten berechnete Lösungskonzentration in den Versuchen 64 und 78 nach einer anfänglichen Abnahme wieder an, obwohl dies durch Ergebnisse anderer Messverfahren⁵⁹ nicht bestätigt wird. Diese Beobachtung ist auf die bereits erwähnte Bildung neuer Kristalle und deren anschließendes Wachstum im Messraum der Ultraschallsonde zurückzuführen. Die Keimbildung konnte in beiden Versuchen bereits mit dem bloßen Auge erkannt werden. Die mikroskopische Untersuchung des Kristallisats bestätigte dies in Versuch 64 (Abbildung 4.21) zusätzlich.

Da die Maschenweite des die Ultraschallsonde umgebenden Siebgewebes mit 200 μm kein Hindernis für neu gebildete und damit wesentlich kleinere Kristallkeime darstellte, war deren Eindringen in den Messraum bzw. deren Bildung direkt darin möglich. Aus der Literatur ist bekannt, daß die Schallgeschwindigkeit in einer Suspension sich von der

⁵¹ ohne Korrektur der Lösungskonzentration mittels Einwaageoffset

⁵² siehe Anhang A, Tabelle A 19/Tabelle A 20

⁵³ aus Einwaagedaten, Impfkristallmasse und Endkonzentration (Anhang A, Tabelle A 19/Tabelle A 20) berechnet

⁵⁴ aus $c_{MS,0}$ und $c_{MS,final}$ (Anhang A, Tabelle A 19/Tabelle A 20) sowie den Löslichkeitsdaten (Kapitel 3.1.1) abgeschätzt

⁵⁵ graphische Ablesung aus Abbildung 4.12 für $c_{MS,0}$, $ee_{Lösung,0}$ sowie \mathcal{G}_G

⁵⁶ $ee_{Lösung} = 1$

⁵⁷ $ee_{Lösung} = 0$

⁵⁸ $ee_{Lösung} = 0,38$

⁵⁹ Offline-Messungen in Versuch 64, Online-Polarimetrie in Versuch 78

Schallgeschwindigkeit im reinen Dispergiertmedium unterscheidet und dieser Effekt zusätzlich durch die Menge, Größe und Art der Partikel in Suspension beeinflusst werden kann [Uri48, Say02]. Eigene vorangegangene orientierende Messungen bestätigten dies ebenfalls für das System Mandelsäure/Wasser.

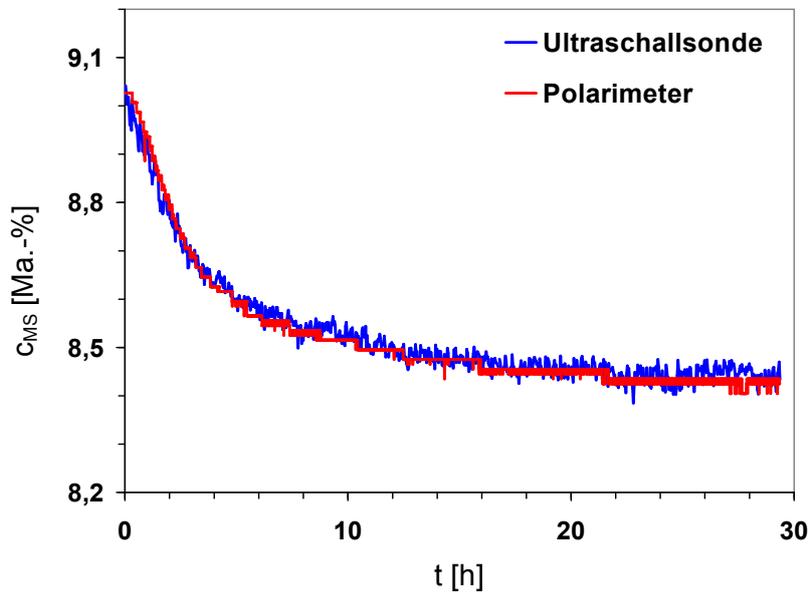


Abbildung 4.19: Konzentrationsverlauf in Versuch 79 (siehe Tabelle 4-12), bestimmt mittels Ultraschallsonde und Polarimeter, Impfung zum Zeitpunkt $t = 0$ h, (nur Kristallwachstum).

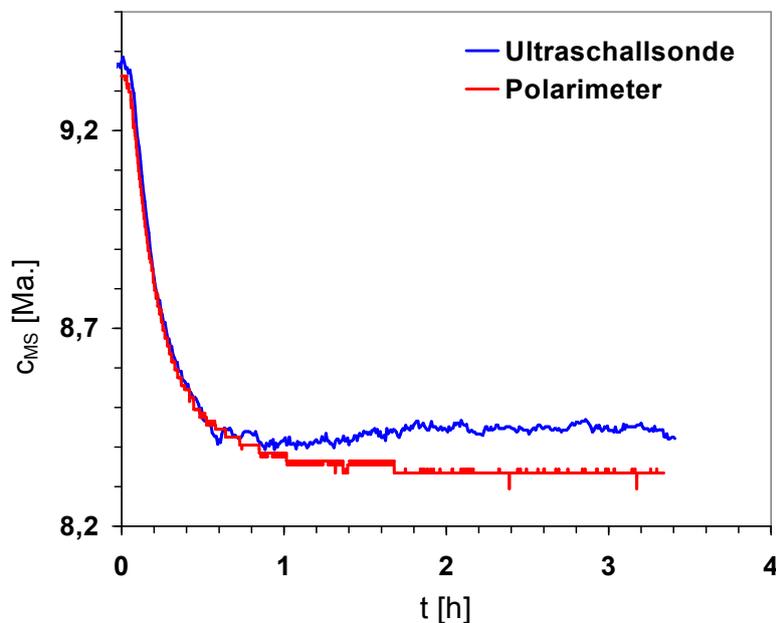


Abbildung 4.20: Konzentrationsverlauf in Versuch 78 (siehe Tabelle 4-12), bestimmt mittels Ultraschallsonde und Polarimeter, Impfung zum Zeitpunkt $t = 0$ h, (Keimbildung und Kristallwachstum).

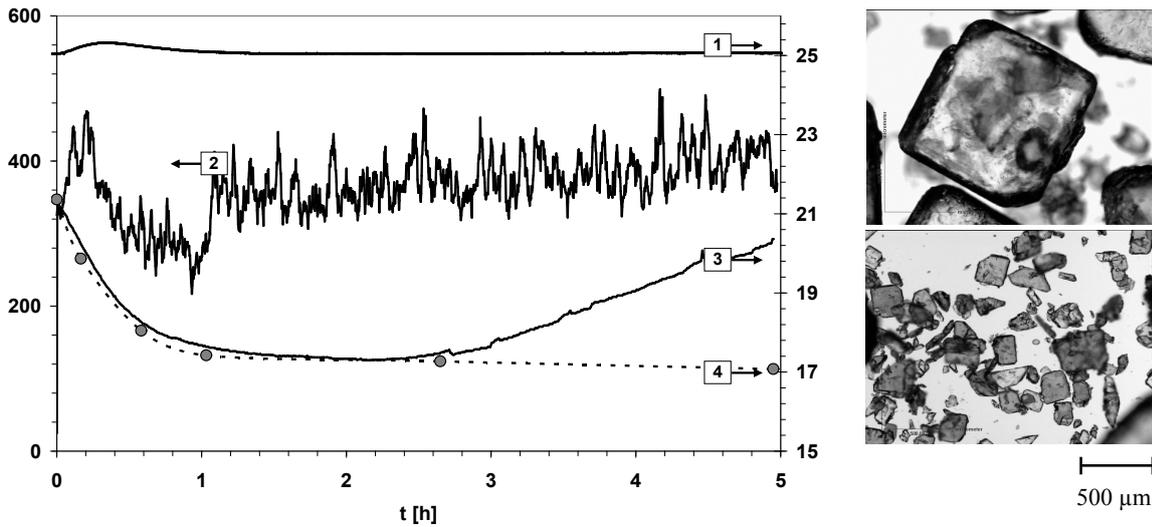


Abbildung 4.21: Experimentelle Daten und Mikroskopaufnahmen des kristallinen Produkts (oben: gewachsen aus Impfkristallen, unten: neu gebildet durch Keimbildung) aus **Versuch 64** (siehe Tabelle 4-12), Impfung zum Zeitpunkt $t = 0$ h, (Keimbildung und Kristallwachstum), (1) Lösungstemperatur [°C], (2) FBRM Median [μm], (3) Lösungskonzentration c_{MS} mittels Ultraschallsonde bestimmt [Ma.-%], (4) offline bestimmte Lösungskonzentration c_{MS} [Ma.-%].

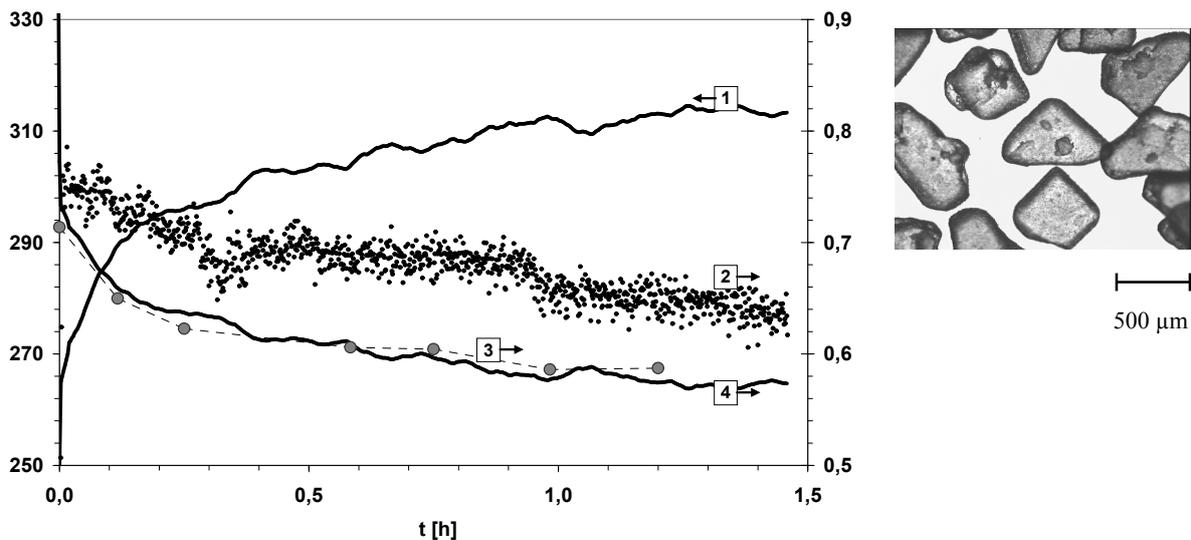


Abbildung 4.22: Experimentelle Daten und Mikroskopaufnahme des kristallinen Produkts aus **Versuch 20** (siehe Tabelle 4-12), Impfung zum Zeitpunkt $t = 0$ h, (nur Kristallwachstum), (1) FBRM Median [μm], (2) FBRM Sehnenlängenanzahl/15000 [1/s], (3) offline bestimmte Lösungskonzentration Y [$\text{g}_{MS}/\text{g}_{Lm}$] (4) Lösungskonzentration Y [$\text{g}_{MS}/\text{g}_{Lm}$] berechnet aus dem FBRM Median nach Gleichung 4-12.

Die vermeintliche (aber real nicht vorhandene) Zunahme der Lösungskonzentration nach einer bzw. drei Stunden in den Abbildungen 4.20 bzw. 4.21 ist daher auf die Messung einer, im Vergleich zur klaren Lösung, veränderten Schallgeschwindigkeit aufgrund von Kristallen im Messraum zurückzuführen. Der Einfluss der Kristalle auf das Messergebnis wird mit zunehmender Kristallmenge und Größe über die Versuchszeit signifikanter und führt zum beobachteten Effekt.

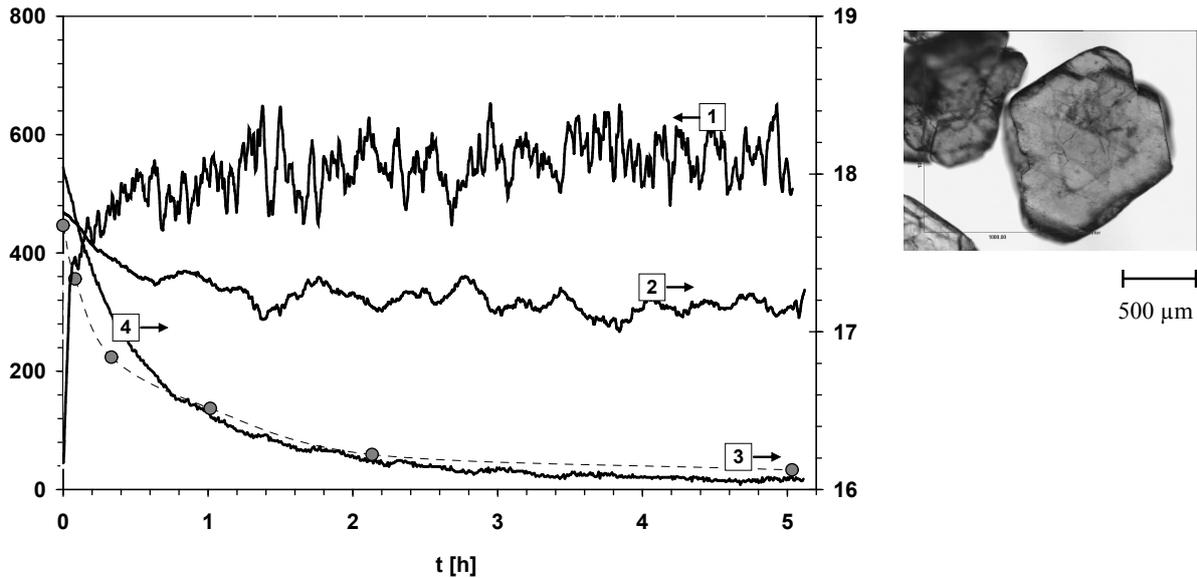


Abbildung 4.23: Experimentelle Daten und Mikroskopaufnahme des kristallinen Produkts aus **Versuch 65** (siehe Tabelle 4-12), Impfung zum Zeitpunkt $t = 0$ h, (nur Kristallwachstum), (1) FBRM Median [μm], (2) Lösungskonzentration c_{MS} [Ma.-%] berechnet aus dem FBRM Median nach Gleichung 4-12, (3) offline bestimmte Lösungskonzentration c_{MS} [Ma.-%], (4) Lösungskonzentration c_{MS} mittels Ultraschallsonde bestimmt [Ma.-%].

In den Versuchen mit vernachlässigbarer Keimbildung (Abbildung 4.19/Versuch 79 und Abbildung 4.23/Versuch 65) hingegen kann der Verlauf der Lösungskonzentration bis zur Gleichgewichtseinstellung sehr gut mittels der Ultraschallmesstechnik abgebildet werden. Die ermittelten Daten korrespondieren gut mit Ergebnissen anderer Messverfahren⁶⁰. Die Genauigkeit des gesamten Messverfahrens ist jedoch stark durch die Genauigkeit des zur Konzentrationsberechnung genutzten Polynoms limitiert. Die Anzahl verwendeter Datenpunkte zur Kalibrierung im interessierenden Messbereich steht in direktem Zusammenhang mit der Qualität der polynomischen Anpassung. Besonders bei absoluten Konzentrationsänderung von max. 1 Ma.-% im Verlauf des isothermen Wachstumsversuchs sollten die ermittelten Daten mit besonderer Vorsicht behandelt werden.

Größere Differenzen zwischen Start- und Gleichgewichtskonzentration sollten für die hier vorgestellten Messungen favorisiert werden, jedoch wirkt hier die Breite des metastabilen Bereichs in Kombination mit den spezifischen Löslichkeitsdaten des jeweils interessierenden Systems als limitierender Faktor. Besonders für Systeme in denen die Löslichkeit nur geringfügig temperaturabhängig ist, ist die Ultraschallmesstechnik nur von begrenztem Wert.

Polarimetrie. In zwei Versuchen wurde die Änderung der Lösungskonzentration zusätzlich mittels Online-Polarimetrie verfolgt. Die Übereinstimmung mit den durch die Ultraschallmesstechnik bestimmten Konzentrationsdaten ist für den gesamten Versuch 79 (Abbildung 4.19) und in der ersten Stunde in Versuch 78 (Abbildung 4.20) sehr gut. Da die Lösung vor der eigentlichen Messung über eine Glasfritte aus dem Reaktor herausgeführt und

⁶⁰ Versuch 65: Offline-Messungen, Versuch 79: Polarimetrie

dann auf 40 °C (also über ihre Sättigungstemperatur) erhitzt wird (vgl. Kapitel 3.3.5), haben die neu gebildeten Keime in Versuch 78 keinen direkten Einfluss auf das Messergebnis. Die Abnahme der Lösungskonzentration aufgrund von Kristallwachstum und Keimbildung wird korrekt bis zur Gleichgewichtseinstellung gemessen. Leider kann die polarimetrische Methode nur in Lösungen eines Enantiomers allein zur Konzentrationsbestimmung angewendet werden. Liegen beide Enantiomere gleichzeitig in der Lösung vor, ist eine zusätzliche Methode zur Gesamtkonzentrationsbestimmung notwendig, um die Kristallisation anhand des Lösungskonzentrationsabfalls detailliert zu analysieren.

Dichtemessung und Refraktometrie. Wie drei der vorgestellten Versuche (Versuche 20, 64 und 65, Abbildungen 4.21 bis 4.23) zeigen, ermöglicht die Offline-Konzentrationsmessung mittels Densitometrie oder Refraktometrie generell die Verfolgung des Lösungskonzentrationsverlaufs in isothermen Wachstumsversuchen. Der Nachteil dieser Techniken ist jedoch offensichtlich. Die Anzahl gemessener Datenpunkte innerhalb der Versuchzeit ist gering und die Messungen können durch Fehler bei der Probenahme sowie Verdünnungsfehler ungenau werden. Eine höhere Probenanzahl in kürzeren Zeitabständen mit höherem Probevolumen (→ Mehrfachbestimmung) bietet sich zur Optimierung der Messungen an. Diese Möglichkeit wird jedoch durch die Gesamtlösungsmenge und das Bestreben nach geringstmöglicher Beeinflussung des Versuchs von außen stark begrenzt. Außerdem liegt eine deutliche Zeitverzögerung zwischen Probenahme und eigentlicher Messung.

Die Untersuchung von Kristallisationsprozessen mit Messverfahren, welche nur die Änderung der Lösungskonzentration verfolgen ist, wie die vorangegangenen Betrachtungen zeigen kritisch, da unter Umständen irreführende Ergebnisse erhalten werden können oder der Prozess der Kristallisation nicht in allen Details erfasst wird. Eine zusätzliche Überwachung der festen Phase, also des Kristallisats, ist erforderlich, um Versuche mit Keimbildung oder anderen unerwarteten Teilprozessen (z. B. Agglomeration) genau erfassen und quantifizieren zu können.

4.4.2 Analyse der Partikelpopulation mittels FBRM-Sonde

Drei der in Tabelle 4-12 genannten Versuche wurden parallel zur Verfolgung der Lösungskonzentration auch mittels der FBRM-Sonde beobachtet. In einem ersten Ansatz sollen hier der Median der kubisch gewichteten Sehnenlängenverteilung [μm] sowie die Gesamtzahl gezählter Sehnenlängen pro Zeiteinheit [$1/\text{s}$] (hier „*FBRM Median*“ bzw. „*FBRM Sehnenlängenzahl*“ genannt) näher betrachtet werden. Die Abbildungen 4.21 bis 4.23 enthalten die für diese Auswertung relevanten Inline-Daten der FBRM-Sonde vom Impfzeitpunkt ($t = 0$ h) bis zur Gleichgewichtseinstellung.

Betrachtet man die Messdaten zu Versuch 64 (Abbildung 4.21), erkennt man, daß die bereits erwähnte Keimbildung innerhalb der ersten Stunde zu einer Abnahme des *FBRM Median* von ca. 350 μm auf ca. 200 μm während dieser Zeit geführt hat. Die anfänglich hohe

Keimbildungsrate verringerte sich jedoch im Verlauf des Versuchs aufgrund abnehmender Übersättigung, so daß das Kristallwachstum mit fortschreitender Zeit wieder als dominierender Prozess des Übersättigungsabbaus angesehen werden muss und ein erneutes Ansteigen des *FBRM Median* zu erwarten gewesen wäre. Die geringe verbliebene Übersättigung und die im Vergleich zur Impffraktion sehr große Oberfläche der neu gebildeten Kristallkeime, führten jedoch nur noch zu einer sehr geringen absoluten Größenzunahme einzelner Kristalle aufgrund von Kristallwachstum. Nach ca. einer Stunde erfolgte daher nur noch eine geringe Zunahme des *FBRM Medians* und der Wert stabilisierte sich bei ca. 400 µm. Wie hier am Beispiel des *FBRM Medians* gezeigt werden konnte, ist somit auch die FBRM-Sonde fähig, den Keimbildungsprozess zu detektieren.

Im keimbildungsfreien Versuch 20 (Abbildung 4.22) wurde der volumen- bzw. massengewichtete Median der Impfkristallfraktion sowie des kristallinen Produktes nach 1,6 h Versuchszeit zusätzlich mittels Laserdiffraktometrie ermittelt. Für die Impfkristallfraktion betrug der gemessene Wert 260 µm, für das Kristallisat hingegen 312 µm. Beide Werte korrespondieren trotz unterschiedlichem Messprinzipien sehr gut mit den entsprechenden Werten des *FBRM Medians* (Versuchsbeginn: 268 µm, Versuchsende: ca. 315 µm). Die über die Versuchszeit nahezu konstante *FBRM Sehnenlängenzahl* und der annähernd stetige Anstieg des *FBRM Median* geben zusätzlich zur mikroskopischen Produktanalyse und visuellen Versuchsbeobachtung Grund zur Annahme vernachlässigbarer Keimbildung. Abbildung 4.22 enthält zusätzlich eine aus dem gemessenen *FBRM Median* über der Zeit, $L_{50,t}$ [µm], dem *FBRM Median* der Impfkristallfraktion $L_{50,0}$ [268 µm], der Impfkristallmasse m_{impf} [g], der Lösemittelmasse m_{Lm} [g], der Anfangslösungskonzentration Y_0 [g_{MS}/g_{Lm}] sowie Gleichung 4-10 und Gleichung 4-11 abgeleitete Lösungskonzentration Y_t [g_{MS}/g_{Lm}] nach Gleichung 4-12.

$$m_{Kt,t} - m_{impf} = m_{Lm} \cdot (Y_0 - Y_t)$$

Gleichung 4-10

$$\frac{m_{Kt,t}}{m_{impf}} = \frac{L_{50,t}^3}{L_{50,0}^3}$$

Gleichung 4-11

$$Y_t = Y_0 - \frac{m_{impf}}{m_{Lm}} \cdot \left[\left(\frac{L_{50,t}}{L_{50,0}} \right)^3 - 1 \right]$$

Gleichung 4-12

Diese Massenbilanz basiert auf den stark vereinfachenden Annahmen, daß Keimbildung, Kristallabrieb, Agglomeration und Wachstumsgeschwindigkeitsdispersion vernachlässigbar sind, Formfaktoren als größenunabhängige Konstanten betrachtet werden und zu Beginn des Versuchs eine monomodale engverteilte Impfkristallfraktion vorgelegt wurde.

Die für Versuch 20 auf diese Weise berechnete Lösungskonzentration stimmt recht gut mit den offline gemessenen Konzentrationsdaten überein. Die gute Übereinstimmung motivierte dazu, die FBRM Sonde als Werkzeug zur gleichzeitigen Bestimmung von Partikelgröße und Lösungskonzentration zu testen. Die Anwendung der Methode zur Bestimmung der Lösungskonzentration aus dem *FBRM Median* auf weitere Wachstumsversuche zeigte jedoch die Schwächen des Verfahrens. Dies soll am Beispiel von Versuch 65 näher erläutert werden. In Versuch 65 ist, im Gegensatz zu Versuch 20, eine deutliche Abweichung zwischen der mittels *FBRM Median* berechneten und der offline gemessenen Lösungskonzentration zu erkennen, während das aus den Ultraschallmessungen bestimmte Konzentrationsprofil, wie bereits erwähnt, sehr gut mit den offline bestimmten Daten korrespondiert. Auch hier wurde der volumen- bzw. massengewichtete Median der Impfkristallfraktion sowie des kristallinen Produktes nach ca. fünf Stunden Versuchszeit zusätzlich mittels Laserdiffraktometrie bestimmt. Während der *FBRM Median* zu Versuchsbeginn mit ca. 350 μm noch sehr gut mit den Ergebnissen der Laserdiffraktometrie (328 μm) korrespondiert, weicht er mit ca. 600 μm nach einer Versuchslaufzeit von ca. fünf Stunden deutlich vom mittels Laserdiffraktometrie bestimmten Wert (840 μm) ab.

Ein Vergleich der experimentellen Bedingungen von Versuch 20 und 65 bezüglich des Impfkristallanteils im Kristallinat⁶¹ sowie der Mikroskopaufnahmen der jeweiligen Produktkristalle gibt Aufschluss über die Ursache dieser Diskrepanz. Beide Versuche wurden mit einer hinsichtlich ihrer Größe ähnlichen Impfkristallfraktion durchgeführt, unterscheiden sich aber signifikant im Massenanteil der Impfkristalle im Kristallinat. Damit besteht auch ein Unterschied in der absoluten Größenzunahme einzelner Kristalle über den jeweiligen Gesamtversuch⁶². Die eingesetzten Impfkristalle besitzen durch den vorangegangenen Siebprozess eine abgerundete uneinheitliche Form (Anhang A, Abbildung A 3 bis A 5). Die im Vergleich zu Versuch 20 stärkere Größenzunahme der Kristalle in Versuch 65 bewirkt jedoch eine wesentlich stärkere Ausprägung bzw. Ausheilung der Plättchenform im kristallinen Produkt. Ein Vergleich der Mikroskopaufnahmen beider Versuche verdeutlicht dieses Ergebnis. Die Plättchenform führt zu einer zunehmend höheren Detektionswahrscheinlichkeit kleiner Sehnenlängen (\rightarrow Plättchendicke) in Verlauf von Versuch 65 und damit einem geringeren Anstieg des FBRM-Medians über die Versuchslaufzeit. Die Annahme konstanter größenunabhängiger Formfaktoren ist nicht mehr erfüllt, da sich die Kristallform mit der Größenzunahme geändert hat und die Berechnung der Lösungskonzentration aus dem *FBRM Median* nach Gleichung 4-12 wird damit fehlerhaft.

Abschließend ist also zu bemerken, daß die hier gezeigte direkte Umrechnung des *FBRM Median* in die Lösungskonzentration (unter den beschriebenen vereinfachenden Annahmen) aufgrund des stark kristallformabhängigen Messverfahrens der FBRM-Sonde kritisch

⁶¹ Tabelle 4-12 sowie Anhang A, Tabelle A 19/Tabelle A 20

⁶² Die resultierende höhere Suspensionsdichte in Versuch 20 gegenüber den anderen Versuchen bedingt außerdem ein wesentlich geringeres statistisches Rauschen im gemessenen *FBRM Median*, da pro Zeitinkrement eine wesentlich höhere Anzahl gemessener Kristalle bzw. Sehnenlängen zur Medianbildung beitragen kann.

betrachtet werden muss. Besonders bei nicht-kugelförmigen Partikeln, wie Nadeln oder Plättchen kommt dem Einfluss der Kristallform auf das Messergebnis der FBRM-Sonde eine große Bedeutung zu.

4.5 Verfolgung der enantioselektiven Kühlungskristallisation in wässrigen Mandelsäurelösungen

4.5.1 Kühlungskristallisation 1

Abbildung 4.24 zeigt alle während des enantioselektiven Kühlungskristallisationsversuchs 1 aufgenommenen Messdaten. Die dargestellten Werte der Schallgeschwindigkeit und der faseroptischen Sonde (QR-Sonde) wurden zur besseren Illustration skaliert. Die wässrige Mandelsäurelösung mit einem Enantiomerenexzess von ca. 59% (S-MS : R-MS = 79,2 : 20,8) und einer Gleichgewichtstemperatur von 25 °C wurde zu Beginn des Versuchs auf 25 °C temperiert.

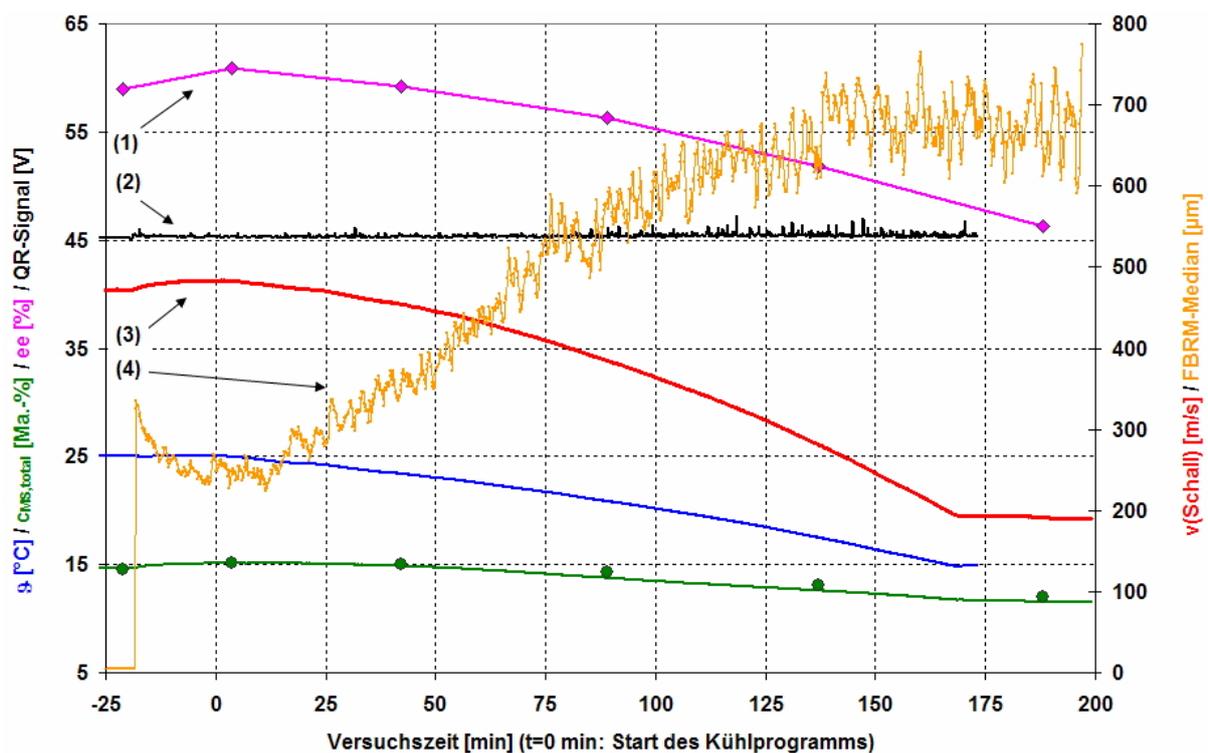


Abbildung 4.24: Experimentelle Daten des enantioselektiven Kühlungskristallisationsversuchs 1 zur Gewinnung reiner S-Mandelsäure aus einer wässrigen Lösung beider Enantiomere, (1)-Enantiomerenexzess der Lösung ee ($\cdot 100\%$, offline über HPLC-Messung) [%], (2)-Signal der faseroptischen Sonde (QR-Sonde), skaliert, (3)-Schallgeschwindigkeit, skaliert (LiquiSonic Sonde), (4)-FBRM Median (FBRM Sonde), (5)-Lösungstemperatur, (6)-Gesamtkonzentration Mandelsäure (offline, über Dichtemessung), (7)-Gesamtkonzentration Mandelsäure (inline, LiquiSonic Sonde); Skalierung: dargestellter Wert (Schallgeschwindigkeit) = (realer Wert-1500)*10, dargestellter Wert (QR-Sonde) = realer Wert*5+45.

Zum Zeitpunkt der Impfung mit S-Mandelsäurekristallen der Siebfraktion 300...400 μm bei $t = -18$ min erkennt man deutlich, daß der *FBRM Median* sofort auf den Wert 330 μm ansteigt. In den nächsten 18 Minuten kommt es bei gleich bleibender Lösungstemperatur zu einer Abnahme des *FBRM Medians*, welcher mit einer Erhöhung des Enantiomerenexzesses, der Schallgeschwindigkeit sowie der Lösungskonzentration einhergeht. Aus diesen Daten lässt sich ein teilweises Auflösen der Impfkristalle ableiten. Eine gewisse Ungenauigkeit der genutzten Löslichkeitsdaten wird deutlich. Zum Zeitpunkt $t = 0$ min wurde der Gleichgewichtszustand im System wieder erreicht und das zuvor berechnete Kühlprofil (vgl. Kapitel 0) wurde gestartet. Ab dem Zeitpunkt $t = 0$ min kann aufgrund der durch die Temperaturabsenkung erzeugten Übersättigung Kristallwachstum beobachtet werden. Der *FBRM Median* steigt, die Schallgeschwindigkeit sinkt und eine abnehmende Lösungskonzentration wird sowohl in- als auch offline verzeichnet.

Der Signalverlauf der faseroptischen Sonde erlaubt ebenfalls die Detektion des Zeitpunkts der Impfkristallzugabe bei $t = -18$ min, anschließend jedoch zeigt es nur noch einen Zunahme im Signalrauschen. Hieraus kann abgeleitet werden, daß es sich um reines Kristallwachstum handelt und Keimbildung ausgeschlossen werden kann. Nach einer Versuchszeit von ca. 170 min ab Beginn der Kühlung ist die Zieltemperatur von 15 °C erreicht und das System geht wieder in einen Gleichgewichtszustand über. Die Suspension wurde filtriert, das Kristallisat mit wenig Eiswasser gewaschen und anschließend getrocknet. Mittels HPLC und DSC wurde eine Kristallisatreinheit von 99,3 % ermittelt.

Abbildung 4.25 zeigt Mikroskopaufnahmen der Impfkristalle und des Kristallisats. Abbildung 4.26 vergleicht die mittels Bildverarbeitung aus Mikroskopaufnahmen gewonnenen Kristallgrößenverteilungen der Impfkristalle und der Produktkristalle.

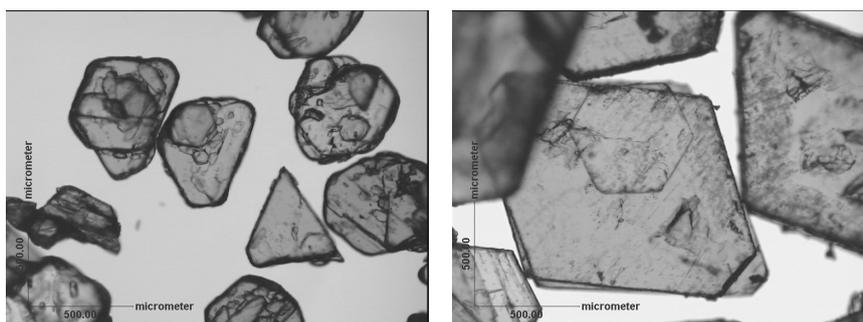


Abbildung 4.25: Mikroskopaufnahmen der Impfkristalle (links) und des Kristallisats (rechts) aus dem Kühlkristallisationsversuch 1 (R3-Reaktor), beide Bilder wurden mit gleicher Vergrößerung aufgenommen.

Vergleicht man die für Impfkristalle und Produkt mittels FBRM Sonde und mikroskopischer Bildverarbeitung ermittelten Daten zur Kristallgrößenverteilung (Abbildung 4.24 und Abbildung 4.26), so fällt auf, daß mit der FBRM-Sonde scheinbar immer eine geringere mittlere Kristallgröße (*FBRM Median*) gemessen wird als mittels Mikroskopie (d_{50}). Diese Differenz resultiert jedoch aus den unterschiedlichen Messprinzipien der Bildanalyse und der

FBRM-Sonde. Bei der FBRM-Messung ist die von den Kristallen zur Sehnenlängenerfassung gebotene Projektionsfläche mitunter sehr klein, da Partikel in jeder Orientierungsrichtung vermessen werden können. Speziell bei plättchenförmigen Kristallen erzeugt die seitliche Vermessung (Plättchendicke) sehr kurze Sehnenlängendaten. Dies bewirkt eine Reduzierung des *FBRM Medians* im Vergleich zur mikroskopisch ermittelten mittleren Kristallgröße (d_{50}). Hier kommt es aufgrund der Vorzugslage der plättchenförmigen Kristalle (vgl. Abbildung 4.25) zu einer deutlich gehäuften Erfassung großer Kristallgrößen und damit auch zur Ermittlung einer höheren mittleren Kristallgröße.

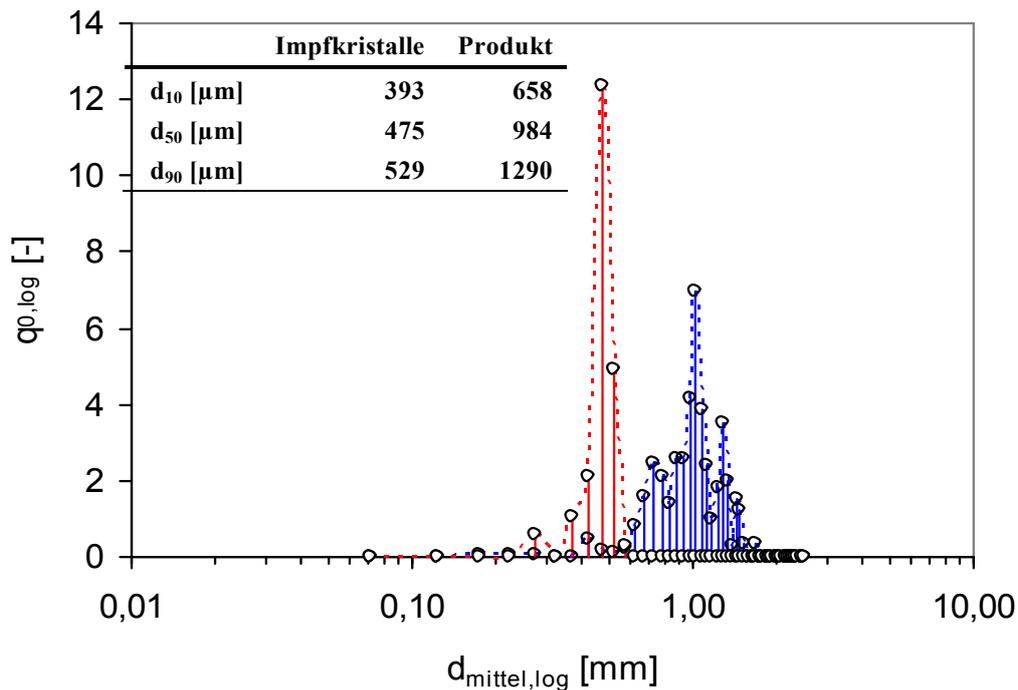


Abbildung 4.26: Mikroskopisch über Bildverarbeitung bestimmte Kristallgrößenverteilung der Impfkristalle (rot) und des Kristallisats (blau) aus dem Kühlkristallisationsversuch 1 (R3-Reaktor).

Auch dieser Kristallisationsversuch zeigt anhand der sehr guten Übereinstimmung zwischen offline und inline gemessenen Lösungskonzentrationsdaten (mittlere Abweichung: 1,8 %) nochmals, daß die LiquiSonic-Sonde die Möglichkeiten der Inline-Verfolgung von Kristallisationsprozessen (z. B. mittels FBRM-Sonde oder faseroptischer Sonde) in optimaler Weise ergänzt.

Als letzter Aspekt soll die vorgegebene konstante Wachstumsrate G diskutiert werden. Für die Berechnung des Kühlprofils wurde in der Planungsphase des Versuchs eine konstante Wachstumsgeschwindigkeit G von 30 nm/s festgelegt (siehe Kapitel 0, Tabelle 3-13). Bei einer Versuchszeit von $\Delta t = 170$ min entspricht dieser Wert einer absoluten Größenzunahme ΔL von 306 μm bezogen auf eine charakteristische Kristallgröße L . Als charakteristische Anfangskristallgröße für die Kühlprofilberechnung wurde der aus der mikroskopischen Größenanalyse der Impfkristalle erhaltene d_{50} -Wert genutzt (475 μm , siehe Abbildung 4.26).

Es sollte sich demzufolge bei Ende des Versuchs ein d_{50} -Wert von ca. 781 μm einstellen. Die Diskrepanz zwischen diesem theoretischen und dem experimentellen d_{50} -Wert des Produkts (984 μm , siehe Abbildung 4.26) kann jedoch höchstwahrscheinlich auf das Auflösen von Impfkristallen zu Versuchsbeginn zurückgeführt werden (vgl. Abbildung 4.24). Eine Verringerung der Gesamtanzahl an Kristallen ist denkbar, so daß bei der anschließenden Rekristallisation die gleiche Menge Material auf weniger Kristalle aufwachsen konnte und diese damit größer wurden. Eine weitere Begründung liegt möglicherweise in der Annahme konstanter Formfaktoren für die Kühlprofilberechnung (vgl. Kapitel 0). Betrachtet man Abbildung 4.25 und vergleicht Impf- und Produktkristalle bezüglich des Habitus, so sind die Formfaktoren sehr ähnlich (beide Chargen bestehen aus plättchenförmigen Kristallen) jedoch nicht absolut gleich. Die Impfkristalle weisen im Unterschied zu den Produktkristallen eine durch den vorangegangenen Siebungsprozess mehr abgerundete Form auf.

4.5.2 Kühlungskristallisation 2

Kühlungskristallisationsversuch 2 wurde im R4-Reaktor durchgeführt und unter Nutzung verschiedener Messtechniken überwacht. Abbildung 4.27 zeigt die während des Versuchs aufgezeichneten Temperaturdaten.

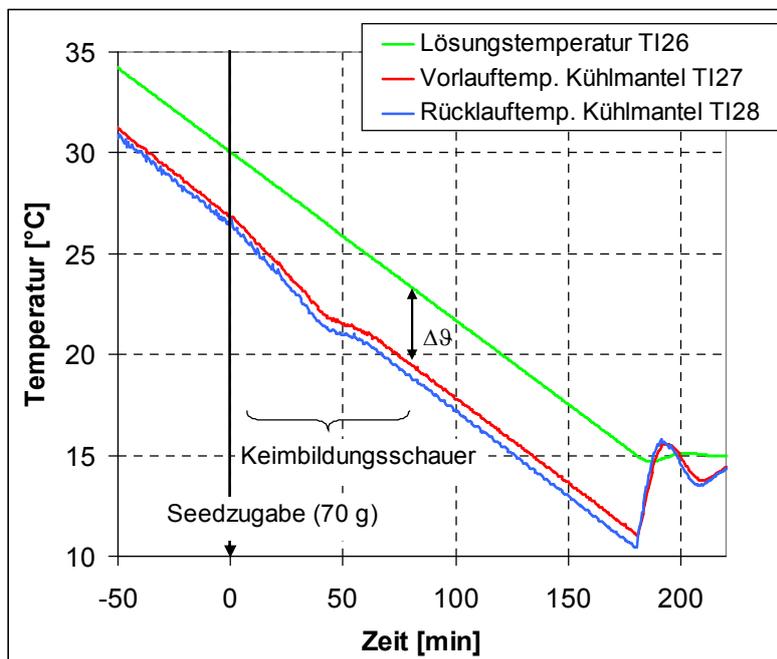


Abbildung 4.27: Temperaturdaten des Kühlungskristallisationsversuchs im R4-Reaktor (Kühlungskristallisationsversuch 2): Lösungstemperatur sowie die Temperatur im Vor- und Rücklauf des Kühlmantels.

Die angestrebte lineare Kühlrate von 5 K/h im Reaktor konnte bis zum Erreichen des Minimalwerts von 15 °C gut realisiert werden. Zum Zeitpunkt $t = 0$ min (Lösungstemperatur = 30 °C) wurden die Impfkristalle in der klaren leicht übersättigten Lösung suspendiert. Innerhalb der nächsten 50 min erkennt man eine deutliche Vergrößerung

der Differenz $\Delta\theta$ zwischen den beiden Kühlmanteltemperaturen und der Lösungstemperatur. Dies kann auf eine verstärkte Wärmefreisetzung innerhalb der kristallisierenden Suspension zurückgeführt werden. Eine Abkühlung des Kühlmediums war anscheinend zur Abführung freier Wärme und zur Gewährleistung des linearen Kühlprofils in der Suspension notwendig. Die verstärkte Wärmefreisetzung muss aufgrund ihres plötzlichen und kurzen Auftretens durch einen Keimbildungsschauer hervorgerufen worden sein, bei dem in kurzer Zeit eine verhältnismäßig große Masse an Feststoff gebildet wurde.

Die Daten der FBRM-Sonde bestätigen die aus dem Temperaturverlauf abgeleitete Vermutung eines starken Keimbildungsschauers kurz nach Zugabe der Impfkristalle. Abbildung 4.28 enthält ausgewählte statistische Größen, welche aus den Rohdaten der FBRM-Messung abgeleitet wurden.

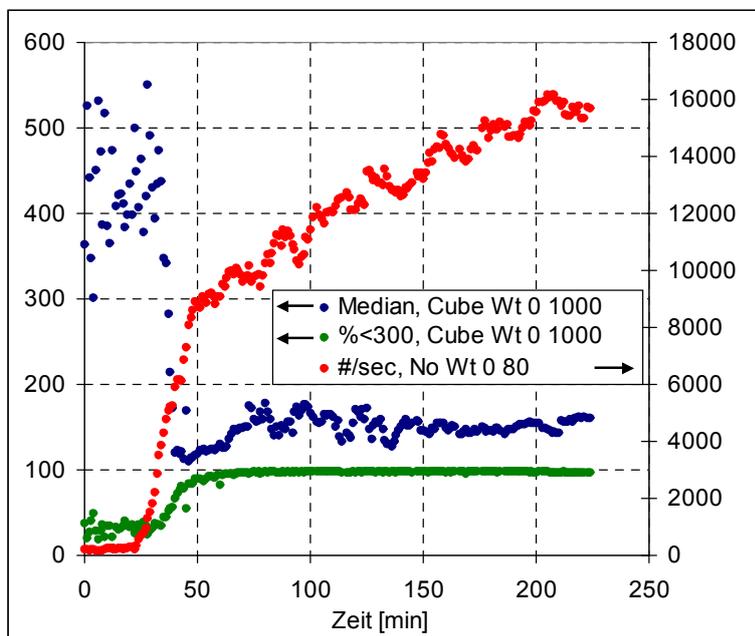


Abbildung 4.28: Ausgewählte Messdaten der FBRM-Sonde während des Kühlungskristallisationsversuchs 2, dargestellt sind der *FBRM-Median* (Median, Cube Wt 0 1000), der prozentuale Anteil an der Gesamtsehnenlängenanzahl zur Berechnung des *FBRM-Medians*, den Sehnenlängen $< 300 \mu\text{m}$ ausmachen ($\%<300$, Cube Wt 0 1000) sowie die ungewichtete Gesamtzahl gemessener Sehnenlängen $< 80 \mu\text{m}$ ($\#/sec$, No Wt 0 80).

Bei Zugabe der Impfkristalle ($t = 0 \text{ min}$) liegt der *FBRM Median* (Median, Cube Wt 0 1000) im Bereich zwischen 300 und $500 \mu\text{m}$. Der statistische Messwert zeigt eine starke Streuung in diesem Bereich, was auf die anfänglich sehr geringe Anzahl gezählter Sehnenlängen⁶³ zurückzuführen ist. Trotzdem wird die verwendete Impfkristallfraktion⁶⁴ durch den gemessenen *FBRM Median* zu Beginn des Versuchs verhältnismäßig gut charakterisiert.

Innerhalb der ersten 25 Minuten des Versuch variieren alle in Abbildung 4.28 dargestellten Messgrößen kaum. Anschließend ist jedoch eine dramatischen Änderung in relativ kurzer Zeit

⁶³ geringe Suspensionsdichte: 70 g Impfkristalle in ca. 19 kg Lösung, vgl. Tabelle 3-14

⁶⁴ vgl. auch Abbildung A 1 und Tabelle A 1

zu beobachten. Die Anzahl gezählter Sehnenlängen pro Sekunde im Bereich von 0 bis 80 μm ($\#/\text{sec, No Wt 0 80}$) steigt von ca. 100 auf 9000 Sehnenlängen/Sekunde an und nimmt danach nur noch langsam zu. Der *FBRM Median* sinkt innerhalb von ca. 25 Minuten von ursprünglich ca. 450 μm auf 120 μm ab und ändert sich anschließend nur noch unwesentlich. Während in den ersten 25 min des Versuchs ca. 30 bis 40 % aller in den *FBRM Median* eingehenden Sehnenlängen kleiner als 300 μm waren (vgl. Abbildung 4.28: $\%<300, \text{Cube Wt 0 1000}$), wird der *FBRM Median* nach ca. 50 min fast zu 100 % aus Sehnenlängen $< 300 \mu\text{m}$ berechnet. Die beobachtete Zunahme gezählter Sehnenlängen im unteren Messbereich kann durch mehrere Prozesse hervorgerufen werden, z. B. durch:

- weitere Keimbildung aufgrund der durch Kühlung aufgeprägten Übersättigung,
- Kristallwachstum bereits gebildeter Kristallkeime aus dem sub- μm -Bereich in den μm -Bereich und damit in den realen Messbereich der Sonde hinein und/oder
- Abriebs- und Bruchprozesse an bereits im Reaktor vorhandenen Kristallen.

Alle drei statistischen Messgrößen weisen eindeutig auf einen Keimbildungsschauer im Zeitraum zwischen 25 und 50 min nach Impfkristallzugabe hin und stützen damit die aus dem Temperaturverlauf des Kühlmantels abgeleitete Vermutung.

Die mikroskopische Analyse des Produktkristallisats bestätigt die Annahme eines Keimbildungschauers. Abbildung 4.29 zeigt eine Kristallisatprobe sowie die mittels Bildverarbeitung aus den Mikroskopaufnahmen bestimmte Produktkristallgrößenverteilung.

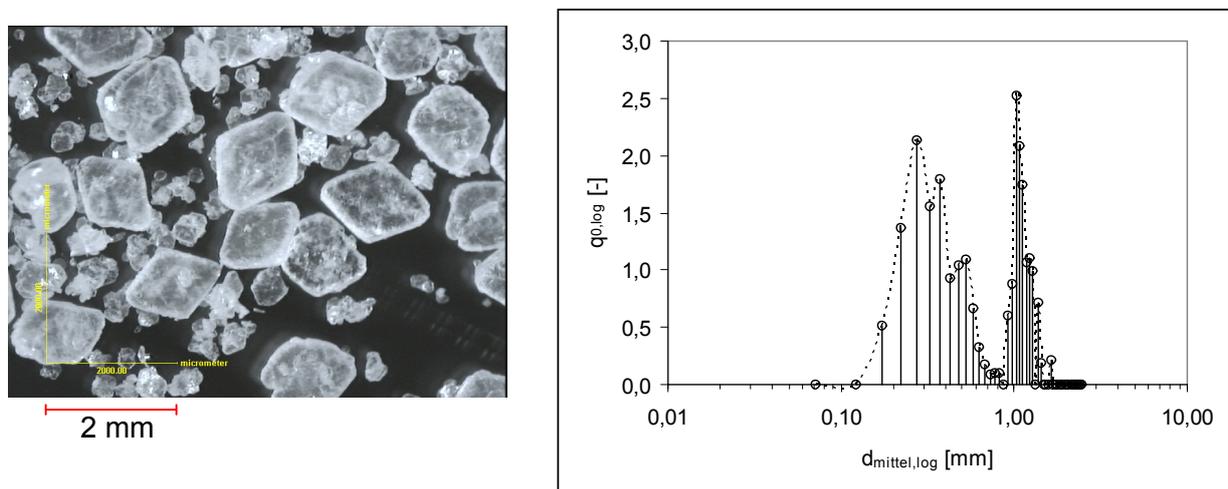


Abbildung 4.29: Repräsentative Mikroskopaufnahme und mikroskopisch ermittelte Größenverteilung des Kristallisats nach Versuchsende.

Das Kristallisat besteht aus zwei relativ scharf voneinander getrennten Fraktionen. Die größere Kristallfraktion besteht aus gewachsenen Impfkristallen, bei der kleineren Fraktion handelt es sich um neu gebildete Kristalle. Betrachtet man diese Fraktionen separat, so weisen sie d_{50} -Werte von 1098 μm und 316 μm auf.

Abbildung 4.30 enthält die in- und offline gemessenen Konzentrationsdaten (Gesamtkonzentration Mandelsäure, $c_{MS,total}$) als Funktion der Zeit (links) und der Temperatur (rechts). Der Verlauf der Lösungskonzentration verdeutlicht, daß der beobachtete Keimbildungsschauer auf eine zu hohe Übersättigung zu Versuchsbeginn zurückzuführen ist.

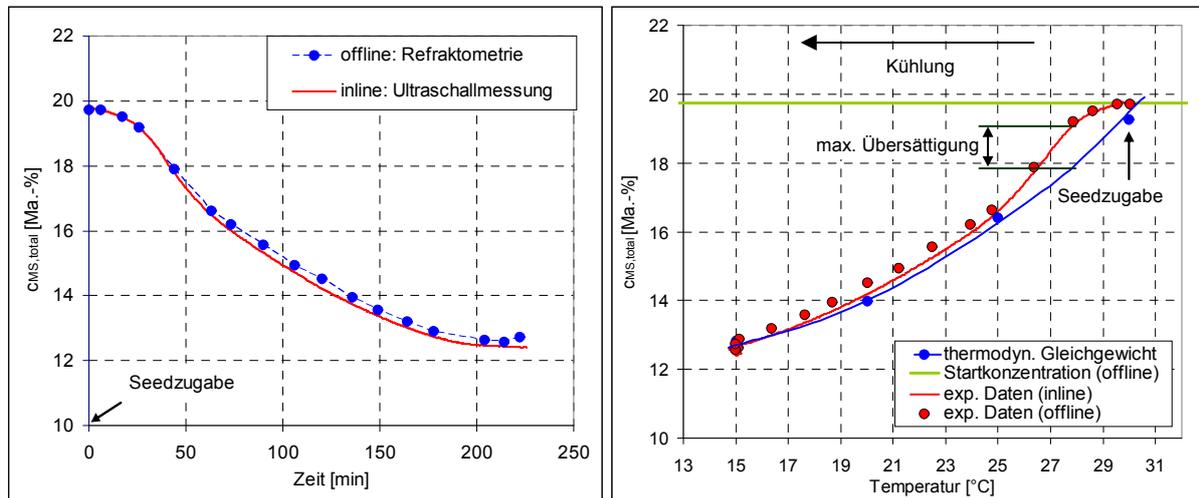


Abbildung 4.30: Inline und offline ermitteltes Konzentrationsprofil ($c_{MS,total}$) im Kühlungskristallisationsversuch 2 als Funktion der Zeit (links) und als Funktion der Lösungstemperatur (rechts). In der rechten Teilabbildung sind zusätzlich die zugehörigen Löslichkeitsdaten (vgl. Abbildung 3.19, berechnet über lineares Wichtungsmodell [Sap00]) dargestellt; Punkte: experimentelle/theoretische Daten, Linien: dienen der Verdeutlichung des Datenzusammenhangs.

Das linke Diagramm zeigt, daß die Abnahme der Lösungskonzentration verglichen mit dem Versuchsbeginn aufgrund des einsetzenden Keimbildungsprozess ab etwa der 25. Minute eine deutliche Beschleunigung im erfährt. Das rechte Diagramm verdeutlicht, daß die Übersättigung im Bereich von 28 bis 27 °C am größten ist. Dies entspricht dem Zeitpunkt der Keimbildung ($t \approx 25$ min). Im weiteren Verlauf des Versuches sinkt die Übersättigung stetig und der Konzentrationsverlauf gleicht sich zunehmend dem Verlauf der Gleichgewichtskurve an. Die gute Übereinstimmung zwischen inline und offline gemessenen Konzentrationsdaten wird auch in diesem Versuch nochmals deutlich, obwohl offline (refraktometrisch) tendenziell etwas höhere Lösungskonzentrationen gemessen werden als inline.

Zusätzlich zur Gesamtkonzentration an Mandelsäure wurde die optische Drehung in der Lösung mit Hilfe des Online-Polarimeters verfolgt. Abbildung 4.31 zeigt den gemessenen optischen Drehwinkel $\alpha_{40} \text{ } ^\circ\text{C}$ als Funktion der Versuchszeit ab dem Impfzeitpunkt. Die kontinuierliche Abnahme des optischen Drehwinkels im Versuch deutet auf eine Verschiebung des Enantiomerenverhältnisses in der Lösung zu Gunsten der nicht kristallisierenden R-Mandelsäure und damit auf eine bevorzugte Kristallisation der S-Mandelsäure hin. Die HPLC-Analyse des bei Versuchsende abgetrennten Feststoffs ergab, unter Annahme einer Impfkristallreinheit von 100 % S-Mandelsäure, eine Reinheit von

99,3 % ($ee_{Kt,netto} = 0,986$) für das gewonnene Nettokristalliat⁶⁵. Es wurden insgesamt 1,455 kg Kristalliat aus der Versuchslösung abgetrennt. Dies entspricht 44,6 % der ursprünglich in der Lösung vorhandenen S-Mandelsäure⁶⁶. Aus der Massenbilanz ergibt sich jedoch eine etwas höhere Bruttokristalliatmenge von 1,580 kg. Die Differenz zwischen beiden Werten ist auf Verluste bei der Reaktorentleerung zurückzuführen.

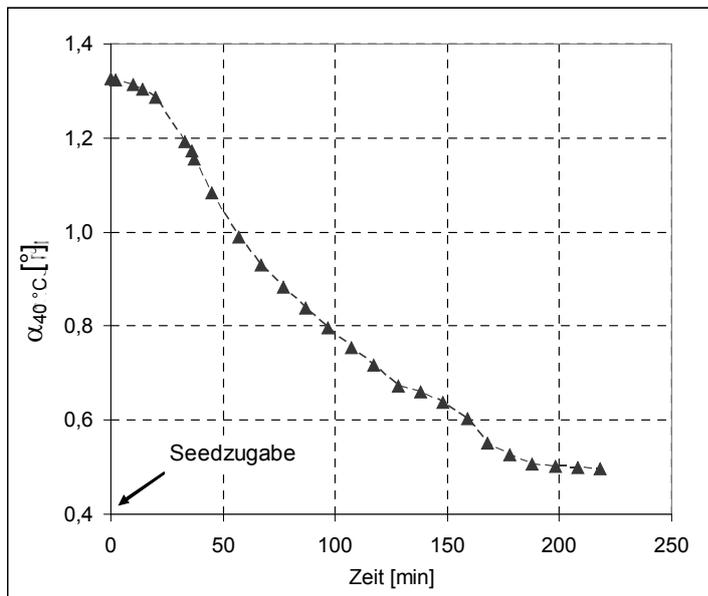


Abbildung 4.31: Änderung des optischen Drehwinkels der kristallisierenden Lösung (Online-Polarimetrie) als Funktion der Versuchszeit ab dem Impfzeitpunkt im Kühlungskristallisationsversuch 2.

Basierend auf den vorgestellten Messdaten zeigt Abbildung 4.32 den Kühlungskristallisationsversuch 2 im ternären Phasendiagramm (Ausschnitt). Man erkennt deutlich, daß der Kristallisationspfad entlang der Trajektorie $w_{binär,F-Lm,eut}$ ($13,25 \text{ }^\circ\text{C}$) verläuft. Bei Erreichen der kritischen Endtemperatur von $13,25 \text{ }^\circ\text{C}$ hätte sich also in der Lösung eine eutektische Zusammensetzung beider Enantiomere eingestellt (69:31). Ein Unterschreiten dieser Temperatur hätte anschließend zur simultanen Kristallisation racemischer Mandelsäure geführt (vgl. auch Abbildung 3.18). Der Versuch wurde jedoch bereits bei $15 \text{ }^\circ\text{C}$ gestoppt. Der gesamte Versuch wurde im Gebiet der enantioselektiven Kristallisation der S-Mandelsäure (begrenzt durch $w_{binär,F-Lm,eut}(15 \text{ }^\circ\text{C})$) durchgeführt.

⁶⁵ vgl. auch Kapitel 3.3.9, Gleichung 3-8

⁶⁶ unter Berücksichtigung der enthaltenen Impfkristallfraktion, $w_{impf,Kt} = 0,0443$, und der Produktreinheit

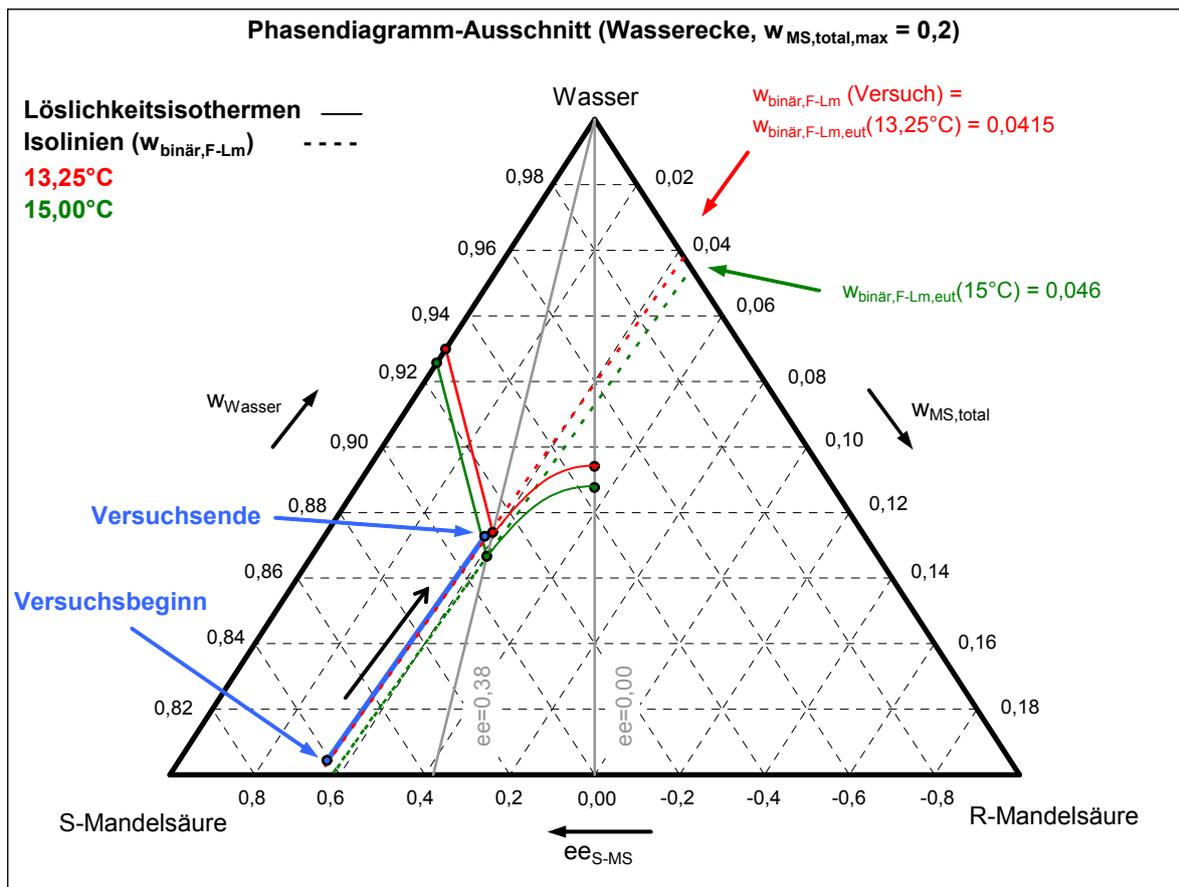


Abbildung 4.32: Kühlungskristallisationsversuch 2 im ternären Löslichkeitsphasendiagramm, Löslichkeitsdaten des reinen Enantiomers, der eutektischen Enantiomerenmischung und des Racemats berechnet über lineares Wichtungsmodell [Sap00].

Die in Kapitel 4.4 und 4.5 vorgestellten experimentellen Arbeiten haben die Anwendbarkeit sowie die Grenzen verschiedener Methoden zur Verfolgung der Lösungskonzentration sowie kristallbezogener Parameter zur Charakterisierung des Kristallwachstums in isothermen und polythermen Wachstumsversuchen illustriert. Die parallele Bestimmung lösungsseitiger und feststoffspezifischer Parameter (z. B. Lösungskonzentration, Kristallgröße und -anzahl) während eines Versuchs scheint optimal um den Kristallisationsprozess in allen Details zu erfassen. Diese Vorgehensweise sichert vorangegangene Annahmen zum Auftreten von Keimbildungsprozessen, Abrieb und Agglomerationsprozessen und die Vollständigkeit der für die Bestimmung kinetischer Daten erforderlichen Gesamtmassenbilanz im System ab. Die Inline-Bestimmung prozessrelevanter Daten sollte immer bevorzugt werden, um Probenahmefehler zu vermeiden und die Datendichte über die Versuchszeit zu maximieren. Die Implementierung solcher Inline-Techniken ist jedoch nicht immer einfach und die Empfehlung von Standardmethoden zur Untersuchung einer Vielzahl von Systemen scheint kaum möglich.

Substanzcharakteristische Daten wie z. B. das Löslichkeitsverhalten, akustische und optische Eigenschaften der eingesetzten Substanzen, Kristallformen und Chiralität spielen für die

Auswahl der Messtechniken und die erforderliche Genauigkeit der Messungen (besonders für geringe Anfangsübersättigungen) eine wichtige Rolle. Die gleichzeitige Anwendung verschiedener Messverfahren wirkt sich jedoch positiv auf die hier vorgestellten Untersuchungen aus.

Für die in dieser Arbeit vorgestellten Messungen im System Mandelsäure/Wasser wurde eine Kombination aus FBRM-Sonde, Ultraschallsonde und Polarimetrie als die optimale Messkonfiguration gewertet, um Daten zum Kristallwachstum zu ermitteln. Für Threonin/Wasser ergaben sich die bereits in Kapitel 3.3.3 beschriebenen Schwierigkeiten beim Einsatz der Ultraschallsonde. Bedingt durch die nadelförmige Gestalt des Threoninkristallisats ist auch die Auswertung von FBRM-Messdaten mit Schwierigkeiten verbunden. Die (wenigen) wachstumskinetischen Vergleichsversuche im System Threonin/Wasser wurden daher mittels Probenahme und Offline-Messungen des Brechungsindex der kristallisierenden Lösung überwacht. Impfkristalle und Produktkristalle wurden für beide Systeme mikroskopisch analysiert.

5 ERGEBNISSE UND DISKUSSION

WACHSTUMSKINETISCHER UNTERSUCHUNGEN

Aufbauend auf die in den vorangegangenen Kapiteln vorgestellten Untersuchungen zu Lösungseigenschaften, zur Bestimmung von Überlöslichkeiten (also der Breite des metastabilen Bereichs) sowie der Anwendbarkeit der eingesetzten Messtechniken werden im folgenden Teil der Arbeit die Ergebnisse der enantioselektiven isothermen Wachstumskinetikversuche für Mandelsäure/Wasser und Threonin/Wasser gezeigt und diskutiert (vgl. auch Kapitel 2.9.1, 3.4.2 und 3.4.5).

Wie Kapitel 2.5.1 zeigt, ist die genaue Kenntnis der Löslichkeit zur korrekten Triebkraftberechnung in der Kristallisation unerlässlich. Daher wird in einem kurzen Exkurs zuerst der bestehende Löslichkeitsdatensatz für beide betrachteten Modellsysteme Mandelsäure/Wasser und Threonin/Wasser durch neu ermittelte Gleichgewichtsdaten ergänzt. Nach einem Nachweis der Reproduzierbarkeit der durchgeführten Experimente am Beispiel der Mandelsäure/Wasser-Versuche werden anschließend die zugrunde liegenden Überlegungen für die mathematische Auswertung der experimentell ermittelten Übersättigungsabbaukurven hinsichtlich einer makroskopischen Wachstumskinetik unter Berücksichtigung eines empirischen Wachstumsansatzes (vgl. Kapitel 2.6.2) näher erläutert.

Darauf aufbauend wird für das verbindungsbildende System Mandelsäure/Wasser anhand der in isothermen Kristallisationsversuchen ermittelten kinetischen Parameter der Einfluss der Wachstumstemperatur und des Gegenenantiomergehaltes auf das enantioselektive Kristallwachstum des Zielenantiomers untersucht und erörtert. Maßstabsveränderungen und Kristallisatreinheiten werden untersucht. Außerdem werden Einzelkristallbetrachtungen vorgenommen, mikroskopische Ergebnisse ausgewertet und zur Stützung der gewonnenen Thesen herangezogen. Molecular Modeling Untersuchungen ergänzen die Untersuchungen zur Wachstumskinetik im System Mandelsäure/Wasser.

Vergleichend werden für das konglomeratbildende System Threonin/Wasser ebenfalls erste orientierende Untersuchungen hinsichtlich des Einflusses des Gegenantiomers auf das enantioselektive Kristallwachstum des Zielenantiomers gezeigt. Eine beide Systeme vergleichende Zusammenfassung schließt das Kapitel ab.

5.1 Ergänzung des Löslichkeitsdatensatzes

5.1.1 Mandelsäure/Wasser

Tabelle 5-1 enthält die Messergebnisse der zusätzlich durchgeführten Löslichkeitsmessungen im System Mandelsäure/Wasser (vgl. Tabelle 3-11). Die feste Phase (das Kristallisat) bestand erwartungsgemäß aus reiner S-Mandelsäure ($ee_{kt,GG} = 1$, HPLC-Messung), eine Korrektur des

$w_{binär,F-Lm}$ -Wertes der Einwaage wurde daher als nicht notwendig angesehen und der aus der Einwaage berechnete Wert als Realwert angenommen.

Die ermittelten Gleichgewichtskonzentrationen $c_{GG,MS}$ liegen, unabhängig von der Methode zur Konzentrationsbestimmung, grundsätzlich nahe dem zuvor durch lineare Interpolation im ternären Phasendiagramm ermittelten Erwartungswert. Die Diskrepanz zwischen der gravimetrisch ermittelten und der durch HPLC-Messung bestimmten Gleichgewichtskonzentration lässt sich über mögliche Verdünnungsfehler bei der Herstellung der mittels HPLC zu vermessenden Probelösung erklären. Eine direkte Einspritzung der unverdünnten Lösung war aufgrund der hohen Konzentration nicht möglich. Die gravimetrisch ermittelte Lösungskonzentration ist der Mittelwert aus jeweils zwei unabhängigen Einzelmessungen (siehe Tabelle 5-1). Im weiteren Verlauf der Arbeit wurde aufgrund der angenommenen höheren Genauigkeit mit den gravimetrisch ermittelten Gleichgewichtskonzentrationen weitergearbeitet.

Tabelle 5-1: Experimentelle Ergebnisse der in Tabelle 3-11 aufgeführten Löslichkeitsmessungen (Kapitel 3.4.3).

| Versuch ⁶⁷ | 1 | 2 | 3 | 4 |
|--|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Messtemperatur ϑ [°C] ⁶⁸ | 30 | 35 | 35 | 35 |
| Erwartungswert $c_{GG,MS}$ [Ma.-%] ⁶⁹ | 28-30 | 32-39 | 39-45 | 45-54 |
| $w_{binär,F-Lm}$ [-] ^{68,70} | 0,0999 | 0,0993 | 0,1501 | 0,2000 |
| $c_{GG,MS}$ [Ma.-%] (gravimetrisch) | 28,98 | 33,95 | 41,05 | 46,65 |
| (Einzelwerte der gravimetr. Mess. [Ma.-%]) | 28,94/29,01 | 33,94/33,96 | 41,05/41,05 | 46,55/46,75 |
| $c_{GG,MS}$ [Ma.-%] (HPLC, mit Verdünnung) | 29,50 | 34,64 | 41,18 | 47,01 |
| $ee_{Lösung,GG}$ [-] (HPLC, mit Verdünnung) | 0,4697 | 0,5857 | 0,5011 | 0,4361 |
| $w_{binär,F-Lm}$ [-] (HPLC, mit Verdünnung) | 0,0999 | 0,0989 | 0,1487 | 0,2001 |
| $ee_{Kt,GG}$ [-] (HPLC, mit Verdünnung) | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 |

In Abbildung 5.1 sind die neu bestimmten Löslichkeitswerte im Vergleich zu den aus der Literatur bekannten Daten [Lor02] im ternären Löslichkeitsdiagramm dargestellt (50% - Ausschnitt, Wasserecke). Außerdem enthält Abbildung 5.1 zusätzlich die End- bzw. Gleichgewichtszusammensetzungen, welche in den durchgeführten isothermen Wachstumsversuche in Abhängigkeit von Temperatur und RSC-Wert erhalten wurden (siehe Kapitel 3.4.5 sowie Anhang A, Tabelle A 19). Auch diese Daten können als Erweiterung der Löslichkeitsdatensammlung für Mandelsäure/Wasser angesehen werden und gliedern sich gut in den bestehenden Löslichkeitsdatensatz nach [Lor02] ein (siehe z. B. Tabelle 3-1, Kapitel 3.1.1).

⁶⁷ für diese Versuche relevante isotherme Wachstumsversuche: 1→99h; 2→100c; 3→101; 4→102b (vgl. Anhang A, Tabelle A 19)

⁶⁸ siehe Abbildung 3.20

⁶⁹ aus ternären Löslichkeitsdaten graphisch interpoliert

⁷⁰ aus Einwaagedaten berechnet

Isothermen:

20°C

25°C

30°C

35°C

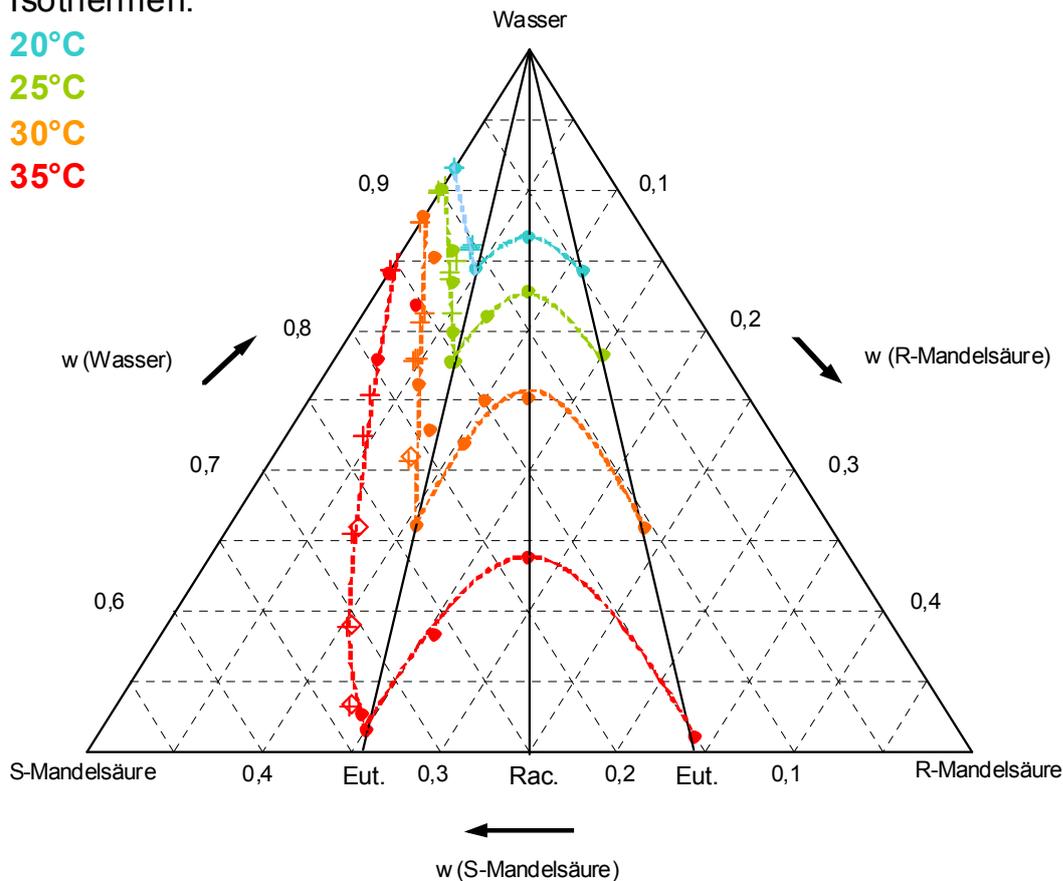


Abbildung 5.1: Zusätzlich ermittelte Löslichkeitsdaten im ternären Löslichkeitsdiagramm (50%-Ausschnitt, Wasserecke) für Mandelsäure/Wasser im Vergleich zu Literaturdaten (Symbole: (•) - Literaturdaten aus [Lor02], (◊) - eigene Löslichkeitsmessungen, (+) - Endpunkte der isothermen Wachstumsversuche (siehe Anhang A, Tabelle A 19, Lage berechnet aus $c_{MS,final}$ und $w_{binär,F-Lm}$)), Linien dienen der Verdeutlichung des Datenzusammenhangs.

Für $\vartheta = 35 \text{ °C}$ sind die ermittelten Löslichkeiten von Enantiomerenmischungen jedoch deutlich höher als es eine stark vereinfachende lineare Approximation der Löslichkeitsfunktion zwischen den Literaturwerten für das reine Enantiomer und die eutektischen Mischung im ternären Phasendiagramm vorgeben würde. Dies gilt sowohl für die aus Löslichkeitsmessungen als auch für die aus Wachstumsversuchen erhaltenen Daten. Die zuvor selbst bestimmten Löslichkeitsdaten werden jedoch recht gut durch die Endkonzentrationen der entsprechenden Wachstumsversuche getroffen⁷¹.

Die offensichtliche „Krümmung“ des Isothermenabschnittes zwischen der Löslichkeit der reinen S-Mandelsäure und der Löslichkeit der eutektischen Mischung bei 35 °C ist mit der zunehmenden Nichtidealität des Systems bei höheren Lösungskonzentrationen zu begründen. Eine lineare Approximation zur Ermittlung von Löslichkeiten intermediärer Enantiomerenzusammensetzungen im ternären Phasendiagramm muss daher bei höheren Temperaturen immer fehlerbehaftet sein.

⁷¹ Löslichkeitsversuch → Wachstumsversuch: 1 → 99h; 2 → 100c; 3 → 101; 4 → 102b

5.1.2 Threonin/Wasser

Die aus den isothermen geimpften Wachstumsversuchen im Vergleichssystem Threonin/Wasser resultierenden End- bzw. Gleichgewichtskonzentrationen (siehe Anhang A, Tabelle A 21) werden in Abbildung 5.2 den bekannten Löslichkeitsdaten [Sap03] gegenübergestellt. Es wird ersichtlich, daß die experimentell gefundenen Werte sich gut in den bestehenden Löslichkeitsdatensatz eingliedern.

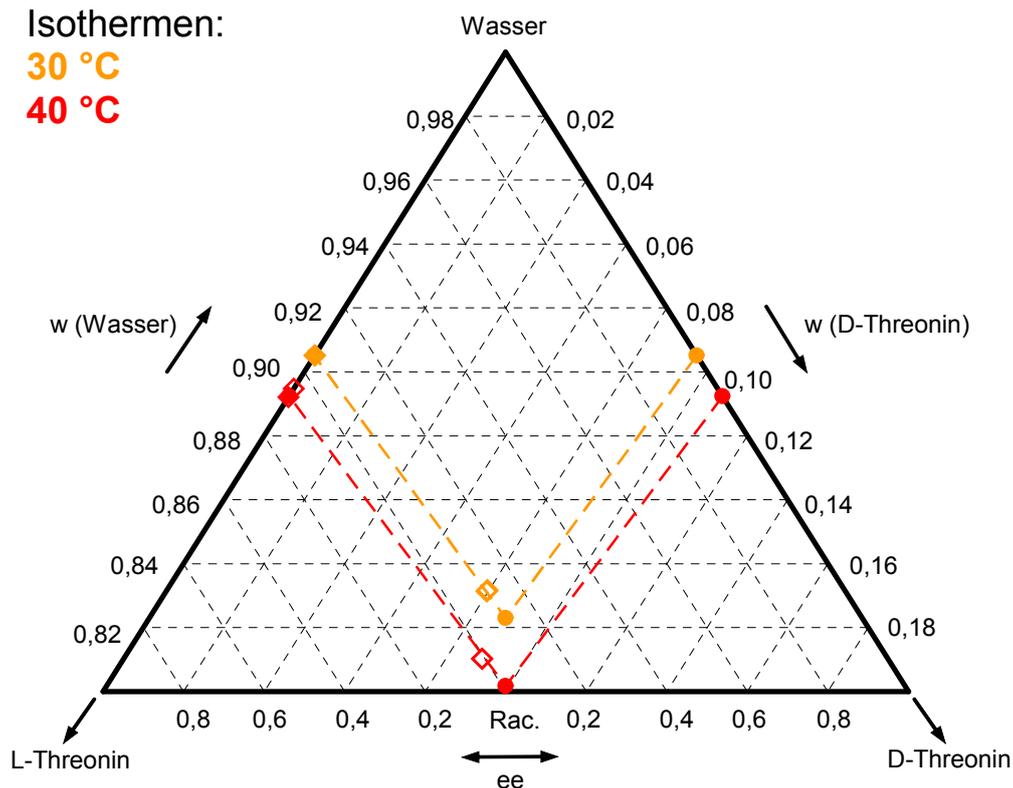


Abbildung 5.2: zusätzlich ermittelte Löslichkeitsdaten im ternären Löslichkeitsdiagramm (20%-Ausschnitt, Wasserecke) für Threonin/Wasser im Vergleich zu Literaturdaten (Symbole: (●) - Literaturdaten aus [Sap03], (◇) - eigene Löslichkeitsmessungen, (siehe Anhang A, Tabelle A 21, Lage berechnet aus $c_{Thr,final}$ und $w_{binär,F-Lm}$)), Linien dienen der Verdeutlichung des Datenzusammenhangs.

5.2 Reproduzierbarkeit u. Auswertung der Übersättigungsabbaukurven

5.2.1 Reproduzierbarkeit am Beispiel der Mandelsäure/Wasser-Versuche

In Abbildung 5.3 sind vergleichend die experimentell ermittelten Übersättigungsabbaukurven der Versuche 77A, 77B und 77A_R2 aufgetragen (vgl. Anhang A, Tabelle A 19). Die Übersättigung S wurde dabei unter Nutzung von Gleichung 3-13 und Gleichung 3-14 aus dem im jeweiligen Versuch gemessenen Gesamtmandelsäurekonzentrationsverlauf $c_{MS,total} = f(t)$ und der sich einstellenden Gleichgewichtskonzentration berechnet. Alle drei Versuche

wurden unter annähernd gleichen Versuchsbedingungen durchgeführt und zeigen eine gute Übereinstimmung im zeitlichen Verlauf des Übersättigungsabbaus.

In Versuch 77B wurde der Ansatz aus Versuch 77A inklusive des zugefügten Impfmateri als Ausgangslösung genutzt, woraus die geringfügig höhere Anfangsübersättigung und der daraus folgende etwas schnellere Triebkraftabbau resultieren. Versuch 77A_R2 wurde als Wiederholungsversuch von Versuch 77A mit einer frisch angesetzten Startlösung gefahren. Die Übereinstimmung im Verlauf des Übersättigungsabbaus zwischen beiden Versuchen lässt auf eine gute Reproduzierbarkeit der experimentellen Ergebnisse schließen.

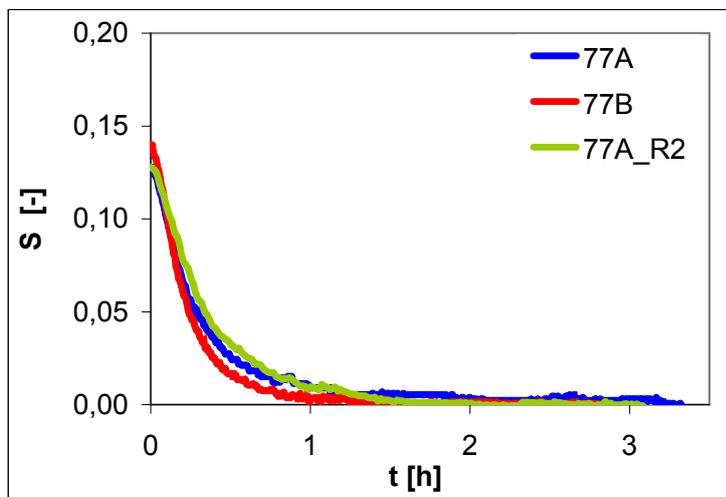


Abbildung 5.3: Experimentell bestimmte Übersättigungsabbaukurven der Versuche 77A, 77B und 77A_R2 (siehe Anhang A, Tabelle A 19), $\mathcal{G}_G = 35 \text{ }^\circ\text{C}$, $\text{RSC} = 0$.

5.2.2 Auswertung der Übersättigungsabbaukurven

Die Auswertung der aus den Versuchen zur enantioselektiven Wachstumskinetik erhaltenen Übersättigungsabbaukurven erfolgte über eine Massenbilanzierung in Kombination mit einem makrokinetischen Wachstumsgeschwindigkeitsansatz.

Unter der Annahme einer konstanten Gesamtmasse m_{total} im System (Gleichung 5-1, vgl. auch Gleichung 2-66) und den Startbedingungen entsprechend Gleichung 5-2 folgt Gleichung 5-3. Mittels Gleichung 5-3 kann eine Beziehung zwischen der aktuellen Bruttokristallatmasse (Impfkristalle + Aufwuchs) $m_{Kt,brutto}$ und der aktuellen Masse an gelöster zu kristallisierender Hauptkomponente H (m_H) hergestellt werden. Sie entspricht der im Kapitel 2.8.1 erwähnten allgemeineren Gleichung 2-67.

Gleichung 5-1

$$\frac{dm_{total}}{dt} = \frac{dm_{Kt,brutto}}{dt} + \frac{dm_l}{dt} = 0$$

Gleichung 5-2

$$t = 0: \quad m_{Kt,brutto} = m_{impf} \text{ und } m_l = m_{Lm} + m_F + m_{H,0}$$

Gleichung 5-3

$$\frac{dm_{Kt,brutto}}{dt} = -\frac{dm_l}{dt} = -\frac{dm_H}{dt}$$

Über Gleichung 5-4 kann m_H aus der Lösungsbeladung Y bezüglich der kristallisierenden Hauptkomponente bzw. aus der Gesamtkonzentration beider Enantiomere c_{total} abgeleitet werden⁷².

Gleichung 5-4

$$Y = \left(\frac{c_{total}}{100 - c_{total}} \cdot (1 - w_{binär,F-Lm}) \right) - w_{binär,F-Lm} = \frac{m_H}{m_F + m_{Lm}} = \frac{m_H}{m_{Lm^*}}$$

Gleichung 5-5 verknüpft unter Zuhilfenahme der Impfkristallmasse m_{impf} , der Startbeladung Y_0 und der Gesamtmasse nicht kristallisierender Komponenten im System m_{Lm^*} (Lösemittel $Lm^* = F + Lm$) die aktuell vorliegende Kristallisationsmasse $m_{Kt,brutto}$ mit der gemessenen aktuellen Lösungsbeladung Y .

Gleichung 5-5

$$m_{Kt,brutto} = m_{impf} + (Y_0 - Y) \cdot m_{Lm^*}$$

Aus der Kristallisationsmasse $m_{Kt,brutto}$ kann dann über Gleichung 5-6 unter Einbeziehung von Formfaktoren (α , β), der Impfkristallmasse m_{impf} , der Kristallisationsdichte ρ_{Kt} und einer charakteristischen Größe der Impfkristalle L_{impf} die aktuelle Kristallisationsoberfläche A_{Kt} abgeschätzt werden.

Gleichung 5-6

$$A_{Kt} = \frac{\beta \cdot m_{impf}}{\alpha \cdot L_{impf}^3 \cdot \rho_{Kt}} \cdot \left(L_{impf}^3 \cdot \frac{m_{Kt,brutto}}{m_{impf}} \right)^{\frac{2}{3}}$$

Die Kristallisationsmasse $m_{Kt,brutto}$, die Kristallisationsoberfläche A_{Kt} und die Übersättigung⁷³ S gehen gemeinsam in einen empirischen makroskopischen Wachstumsgeschwindigkeitsansatz entsprechend Gleichung 5-7 ein⁷⁴. Durch Anpassung von Gleichung 5-7 an die experimentell bestimmten Übersättigungsabbaukurven (bzw. Konzentrationsverläufe) können die effektive Wachstumsgeschwindigkeitskonstante k_{eff} und die Wachstumsordnung g ermittelt werden, deren Kenntnis die Berechnung einer effektiven massenbezogenen Wachstumsgeschwindigkeit R_G aus der aktuellen Übersättigung S ermöglicht.

Gleichung 5-7

$$R_G = \frac{1}{A_{Kt}} \cdot \frac{dm_{Kt,brutto}}{dt} = k_{eff} \cdot S^g$$

⁷² siehe auch Gleichung 3-14, Kapitel 3.4.2

⁷³ berechnet entsprechend Gleichung 3-13/Gleichung 3-14, Kapitel 3.4.2

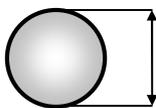
⁷⁴ vgl. auch Gleichung 2-26 und Gleichung 2-32 in Kapitel 2.6.2

Tabelle 5-2 fasst die für die Berechnung benötigten Parameter für beide untersuchten Stoffsysteme zusammen. Wesentliche vereinfachende Annahmen, die für den makrokinetischen Modellansatz herangezogen wurden, sind:

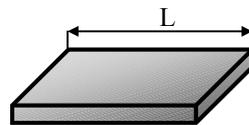
- eine monomodale, eng verteilte Impfkristallgrößenverteilung,
- keine Wachstumsdispersion bzw. größenabhängiges Wachstum,
- kein Abrieb, kein Bruch, keine Agglomeration, keine Keimbildung,
- konstante Formfaktoren (vgl. Abbildung 5.4), konstante Feststoffdichte,
- die gleichmäßige / gute Durchmischung des Reaktors (homogene Suspension/Lösung)
- isotherme Versuchsbedingungen und
- die enantioselektive Kristallisation der Hauptkomponente H.

Tabelle 5-2: Berechnungsrelevante Daten zur kinetischen Auswertung der Übersättigungsabbaukurven für Mandelsäure/Wasser und Threonin/Wasser.

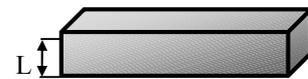
| | Mandelsäure/Wasser ⁷⁵ | Threonin/Wasser ⁷⁶ |
|---|--|--------------------------------|
| <i>H</i> | S-Mandelsäure | L-Threonin |
| <i>L_m*</i> | R-Mandelsäure + Wasser | D-Threonin + Wasser |
| <i>α</i> | 0,1 | 5 |
| <i>β</i> | 2,4 | 22 |
| <i>ρ_{Kt}</i> | 1,349 g/cm ³ [Pat87] | 1,45 g/cm ³ [Jan97] |
| <i>m_{impf}</i> , <i>Y₀</i> | siehe Anhang A, Tabelle A 19 | siehe Anhang A, Tabelle A 21 |
| <i>L_{impf}</i> | gemessene charakteristische Kristallgröße, siehe Tabelle A 1 | |
| <i>Y = f(t)</i> [g _H /g _{Lm} *] | experimentelle Messdaten (siehe auch Gleichung 5-4) | |



Kugel:
 Oberfläche $A = 3,142 \cdot L^2$
 Volumen $V = 0,524 \cdot L^3$



Plättchen:
 Oberfläche $A = 2,4 \cdot L^2$
 Volumen $V = 0,1 \cdot L^3$



Nadel/Stäbchen:
 Oberfläche $A = 22 \cdot L^2$
 Volumen $V = 5 \cdot L^3$

Abbildung 5.4: Schematische Erläuterung des Zusammenhangs zwischen charakteristischer Kristallgröße *L* (vgl. Tabelle A 1), Kristalloberfläche *A*, Kristallvolumen *V* und Formfaktoren (*α*, *β*) für Kugeln, Plättchen (idealisiert angenommene Kristallgeometrie für Mandelsäurekristalle) und Nadeln/Stäbchen (idealisiert angenommene Kristallgeometrie für Threoninkristalle).

⁷⁵ plättchenförmige Kristalle nach [Gar90], vgl. Abbildung 5.4

⁷⁶ nadel-/stäbchenförmige Kristalle nach [Gar90], vgl. Abbildung 5.4

Selbstverständlich führen die getroffenen vereinfachenden Annahmen und die Idealisierung der Kristallform aufgrund der Möglichkeit abweichender realer Messbedingungen zu einer gewissen Fehlerbehaftung der ermittelten Wachstumsgeschwindigkeit und der resultierenden effektiven kinetischen Parameter. Vor dem Hintergrund, daß die in dieser Arbeit vorgestellten Untersuchungen zur Wachstumskinetik in Anwesenheit des Gegenenantomers erster orientierender Studien haben und der Fokus der Untersuchungen auf der Klärung möglicher Effekte unter industriell relevanten Messbedingungen lag, sind diese möglichen Beeinträchtigungen jedoch primär von untergeordneter Bedeutung. Die ermittelten kinetischen Parameter stellen effektive (und gemittelte) Werte unter den gewählten Messbedingungen dar und können wertvolle Trends hinsichtlich der Wirkung der untersuchten Einflussparameter zeigen.

5.2.3 Kurvenanpassung und ODE-Solver

Unter Zuhilfenahme von Gleichung 5-7 und den bekannten Parameter (Tabelle 5-2, Start- und Endkonzentration, Impfkristallparameter)⁷⁷ wurde durch freie Variation der beiden kinetischen Parameter k_{eff} und g versucht, den experimentellen Verlauf der Lösungskonzentration nachzubilden. Die Berechnungen wurden mittels MATLAB (Version 6.1) vorgenommen. Zur Angleichung der Funktion durch Variation der Parameter k_{eff} und g an die realen Messdaten wurde die Funktion „lsqcurvefit“ genutzt, eine nichtlineare Kurvenanpassung im Sinne der Methode der kleinsten Fehlerquadrate basierend auf dem Newton-Verfahren.

Als Zielfunktion ZF wurde Gleichung 5-8 definiert. Durch Variation der beiden Parameter k_{eff} und g im Modellgleichungssystem sollte der Verlauf der berechneten Gesamtkonzentration beider Enantiomere in Lösung ($c_{total,fit}$) dem Verlauf der entsprechenden experimentellen Daten ($c_{total,exp}$) angepasst werden. Die Gesamtkonzentration beider Enantiomere in Lösung (c_{total}) wurde gewählt, da sie als primärer Messgröße aus den Versuchen erhalten wurde. Der Wert j entspricht der Anzahl der Datenpunkte im jeweiligen Versuch.

Gleichung 5-8

$$ZF = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^j [c_{total,fit}(k_{eff}, g) - c_{total,exp}]^2$$

Die erforderliche Integration von Gleichung 5-7 erfolgte mittels des im Matlab-Programm enthaltenen Standardintegrators „ode113“. Dieser Solver variabler Ordnung (Mehrschrittverfahren) wird in der Matlab-Dokumentation als erste Wahl bei nicht-steifen Problemen empfohlen, wenn hohe Genauigkeit gefordert wird und/oder wenn die Berechnung des M-Files, das die Ableitungen liefert, sehr aufwendig ist. Die verwendeten M-Files zur Berechnung sind beispielhaft für Mandelsäure/Wasser in Anhang C zu finden.

⁷⁷ sowie Gleichung 3-13/Gleichung 3-14

5.3 Ergebnisse zur Wachstumskinetik Mandelsäure/Wasser

5.3.1 Auswertung mit des Übersättigungsabbaus mit zwei Anpassungsparametern: k_{eff} und g

Die Ergebnisse der Kurvenanpassung zur Ermittlung von k_{eff} und g sind in Tabelle 5-3 zusammengefasst. Die Qualität der Anpassung soll an zwei Versuchen beispielhaft gezeigt werden. In Abbildung 5.5 wird der experimentell ermittelte Konzentrationsverlauf den mittels der angepassten Gleichung 5-7 berechneten Daten für Versuch 77A gegenübergestellt. Der Verlauf der experimentellen Daten wird durch die angepasste Funktion nahezu exakt wiedergegeben.

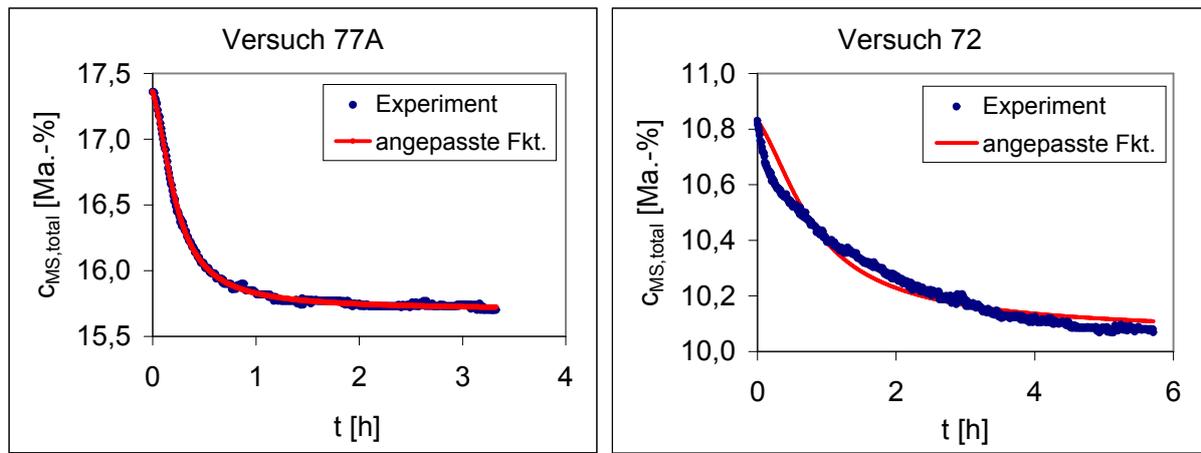


Abbildung 5.5: Vergleich zwischen experimentellem und mittels angepasster Gleichung 5-7 (Tabelle 5-3) berechnetem Konzentrationsverlauf (Gesamtmenge Mandelsäure) für Versuch 77A und Versuch 72.

Im Kontrast dazu zeigen die entsprechenden Daten für Versuch 72, daß die Gleichungsanpassung hier weniger erfolgreich war. Durch die Anpassung von Gleichung 5-7 an die experimentellen Daten konnte zwar der zeitliche Verlauf des Versuches gut nachgebildet werden (Gleichgewichtseinstellung nach ca. sechs Stunden), das experimentelle Konzentrationsprofil konnte jedoch nicht exakt reproduziert werden. Trotzdem wurde die Anpassung als zufrieden stellend betrachtet.

Betrachtet man Tabelle 5-3 so fällt die Interpretation der ermittelten Parameter k_{eff} und g sehr schwer. Da eine Änderung der Wachstumsordnung g häufig als Hinweisgeber für eine Änderung des Wachstumsmechanismus betrachtet wird und man davon ausgeht, daß der Wachstumsmechanismus auch durch die aktuell vorliegende Übersättigung bestimmt werden kann (z. B. BCF-Mechanismus bei niedriger Übersättigung und B+S-Mechanismus bei hinreichend hoher Übersättigung, vgl. Kapitel 2.6.2 und [Mul01]), wurde zuerst die Abhängigkeit der kinetischen Parameter von der Anfangsübersättigung S_0 bei verschiedenen Temperaturen betrachtet. In Abbildung 5.6 und Abbildung 5.7 sind g bzw. k_{eff} als Funktion der Anfangsübersättigung S_0 , der Wachstumstemperatur ϑ und des Reaktortyps dargestellt. Ein eindeutiger Trend hinsichtlich des Einflusses der Anfangsübersättigung S_0 auf g und k_{eff} ist aus dieser Auftragung jedoch nicht ableitbar.

Weiterhin wurde untersucht, wie sich die relative Lösemittelzusammensetzung RSC bei der jeweiligen Wachstumstemperatur auf g und k_{eff} auswirkt. Diese Abhängigkeit ist (zusätzlich als Funktion des Reaktortyps) für g in Abbildung 5.8 und für k_{eff} in Abbildung 5.9 dargestellt. Auch hier kann kein eindeutiger Zusammenhang für die beiden Parameter k_{eff} und g abgeleitet werden. Es deutet sich jedoch eine allgemeine Abnahme der Werte mit zunehmendem Gegenenantiomergehalt (RSC \uparrow) an. Ein Temperatureinfluss oder Einfluss des Reaktortyps ist auch aus dieser Auftragung nicht eindeutig ersichtlich.

Tabelle 5-3: Durch Anpassung von Gleichung 5-7 an die experimentellen Daten ermittelte kinetische Parameter k_{eff} und g für alle durchgeführten Wachstumsversuche.

| Versuch | Reaktor | ϑ [°C] | T [K] | S_0 [-] | RSC [-] | k_{eff} [kg/(m ² s)] | g [-] |
|---------|---------|------------------|---------|-----------|---------|-----------------------------------|---------|
| 79 | R1 | 19,99 | 293,14 | 0,085 | 0,0000 | 3,79E-03 | 2,29 |
| 94 | R1 | 20,00 | 293,15 | 0,073 | 0,0000 | 3,42E-03 | 2,40 |
| 95 | R1 | 19,91 | 293,06 | 0,078 | 0,0000 | 7,14E-04 | 1,70 |
| 83 | R1 | 20,03 | 293,18 | 0,050 | 0,7773 | 5,60E-05 | 1,58 |
| 93 | R1 | 20,06 | 293,21 | 0,068 | 0,7772 | 7,27E-06 | 0,83 |
| 88 | R1 | 19,84 | 292,99 | 0,083 | 0,7779 | 2,78E-06 | 0,71 |
| 63 | R3 | 25,30 | 298,45 | 0,069 | 0,0000 | 3,71E-03 | 1,88 |
| 72 | R3 | 25,28 | 298,43 | 0,087 | 0,0000 | 4,17E-03 | 2,01 |
| 65 | R3 | 25,02 | 298,17 | 0,205 | 0,5009 | 1,61E-03 | 1,84 |
| 91 | R1 | 25,13 | 298,28 | 0,082 | 0,0000 | 1,76E-03 | 1,88 |
| 80c | R1 | 24,92 | 298,07 | 0,069 | 0,5346 | 1,48E-03 | 1,86 |
| 81 | R1 | 24,96 | 298,11 | 0,115 | 0,7336 | 1,21E-03 | 2,01 |
| 60 | R3 | 29,96 | 303,11 | 0,107 | 0,0000 | 1,03E-03 | 1,58 |
| 70 | R3 | 30,10 | 303,25 | 0,091 | 0,0000 | 1,59E-03 | 1,58 |
| TechV60 | R4 | 30,00 | 303,15 | 0,109 | 0,0000 | 1,05E-02 | 2,17 |
| 71 | R3 | 30,05 | 303,20 | 0,080 | 0,4100 | 1,05E-03 | 1,45 |
| 62 | R3 | 29,94 | 303,09 | 0,063 | 0,4101 | 5,33E-03 | 1,83 |
| Ang62 | R2 | 30,07 | 303,22 | 0,084 | 0,4102 | 8,36E-04 | 1,32 |
| TechV99 | R4 | 30,00 | 303,15 | 0,044 | 0,7233 | 1,08E-05 | 0,88 |
| 82 | R1 | 29,90 | 303,05 | 0,120 | 0,3052 | 4,49E-03 | 2,10 |
| 92 | R1 | 30,02 | 303,17 | 0,113 | 0,3058 | 7,44E-04 | 1,51 |
| 99h | R1 | 30,00 | 303,15 | 0,023 | 0,7248 | 1,27E-04 | 1,29 |
| 77A | R1 | 34,87 | 308,02 | 0,128 | 0,0000 | 3,47E-03 | 1,70 |
| 77B | R1 | 34,90 | 308,05 | 0,138 | 0,0000 | 1,98E-03 | 1,43 |
| 77A_R2 | R1 | 34,80 | 307,95 | 0,128 | 0,0000 | 1,51E-03 | 1,45 |
| 86b | R1 | 35,04 | 308,19 | 0,020 | 0,2539 | 9,31E-04 | 1,48 |
| 97/2 | R1 | 35,04 | 308,19 | 0,019 | 0,2540 | 2,18E-03 | 1,71 |
| 100c | R1 | 35,00 | 308,15 | 0,050 | 0,4369 | 1,57E-03 | 1,58 |
| 101 | R1 | 35,00 | 308,15 | 0,033 | 0,6558 | 4,13E-04 | 1,35 |
| 102b | R1 | 35,00 | 308,15 | 0,031 | 0,8730 | 1,34E-03 | 1,65 |

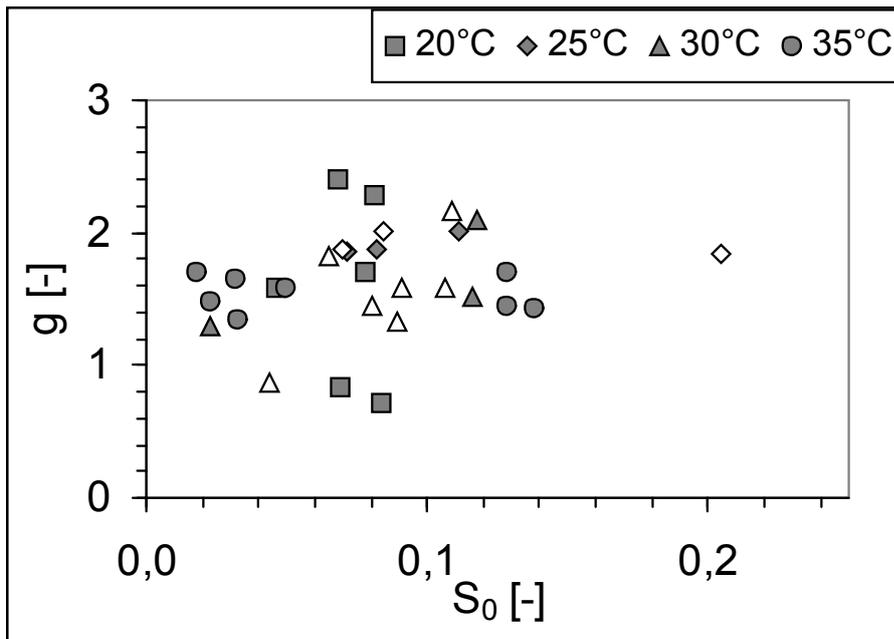


Abbildung 5.6: Wachstumsordnung g als Funktion der Anfangsübersättigung S_0 , der Wachstumstemperatur ϑ und des Reaktortyps (Symbole mit Füllung: R1-Reaktor, Symbole ohne Füllung: R2/R3/R4-Reaktoren; vgl. Tabelle 5-3).

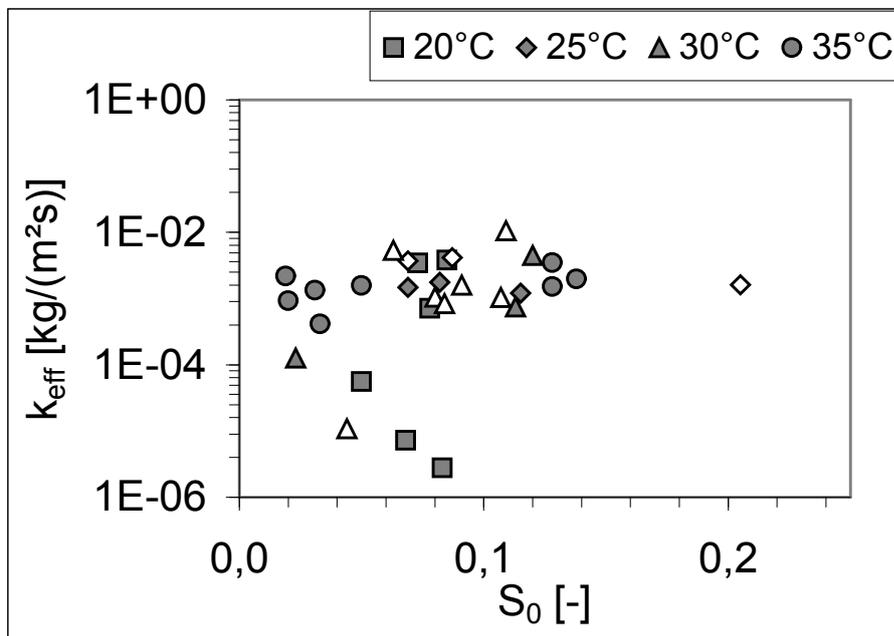


Abbildung 5.7: Effektive Wachstumsgeschwindigkeitskonstante k_{eff} als Funktion der Anfangsübersättigung S_0 , der Wachstumstemperatur ϑ und des Reaktortyps (Symbole mit Füllung: R1-Reaktor, Symbole ohne Füllung: R2/R3/R4-Reaktoren; vgl. Tabelle 5-3).

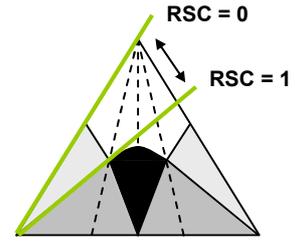
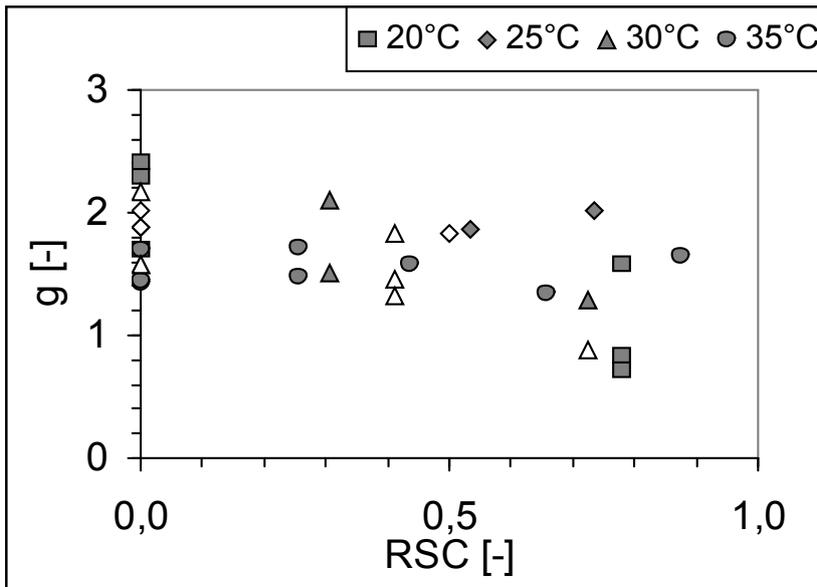


Abbildung 5.8: Wachstumsordnung g als Funktion der relativen Lösemittelzusammensetzung RSC, der Wachstumstemperatur ϑ und des Reaktortyps (Symbole mit Füllung: R1-Reaktor, Symbole ohne Füllung: R2/R3/R4-Reaktoren; vgl. Tabelle 5-3) sowie schematische Verdeutlichung des RSC-Wertes.

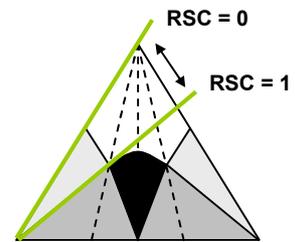
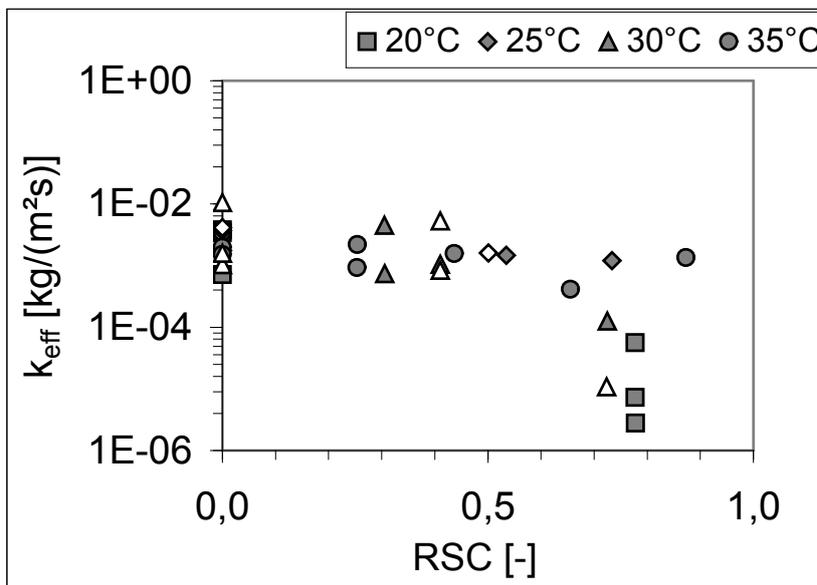


Abbildung 5.9: Effektive Wachstumsgeschwindigkeitskonstante k_{eff} als Funktion der relativen Lösemittelzusammensetzung RSC, der Wachstumstemperatur ϑ und des Reaktortyps (Symbole mit Füllung: R1-Reaktor, Symbole ohne Füllung: R2/R3/R4-Reaktoren; vgl. Tabelle 5-3) sowie schematische Verdeutlichung des RSC-Wertes.

5.3.2 Auswertung mit einem freien Anpassungsparameter: k_{eff}

Basierend auf den vorgenannten Betrachtungen wurde daher die Wachstumsordnung g über alle Versuche in Tabelle 5-3 gemittelt und mit dem gefundenen Mittelwert von

Gleichung 5-9

$$g = 1,63$$

eine erneute Anpassung unter Variation von k_{eff} vorgenommen. Anhand der beiden Beispielversuche 77A und 72 soll erneut die Qualität der Anpassung an einem besonders guten und einem weniger guten Beispiel verdeutlicht werden. Abbildung 5.10 stellt die experimentellen Daten zum Konzentrationsverlauf den aus der angepassten Gleichung 5-7 erhaltenen Daten gegenüber.

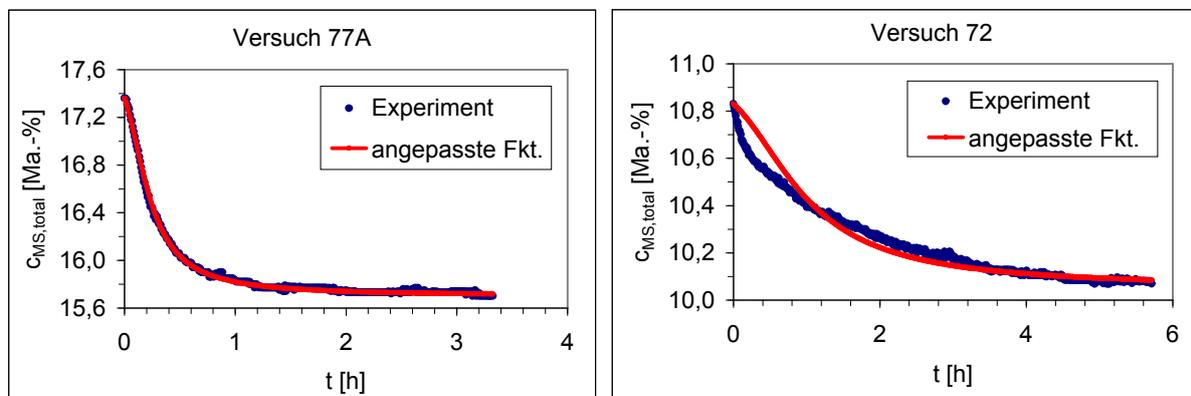


Abbildung 5.10: Vergleich zwischen experimentellem und mittels angepasster Gleichung 5-7 (Tabelle 5-4) berechnetem Konzentrationsverlauf (Gesamtmenge Mandelsäure) für Versuch 77A und Versuch 72 und $g = 1,63$.

Während im linken Diagramm der zeitliche Verlauf der Konzentration erneut sehr exakt nachgebildet werden konnte, bestehen im rechten Diagramm einige Abweichungen zwischen experimentellen und angepassten Daten. Der zeitliche Verlauf von Versuch 72 kann jedoch immer noch gut nachgebildet werden (Gleichgewichtseinstellung nach ca. sechs Stunden). Tabelle 5-4 enthält die ermittelten Werte für k_{eff} aus der Anpassung von Gleichung 5-7 für alle enantioselektiven isothermen Wachstumsversuche. Diese Werte sollen im weiteren Verlauf einer näheren Analyse unterzogen werden.

Kristallwachstum von S-Mandelsäure aus wässriger Lösung (RSC = 0). Als Basis weitergehender Auswertungen soll zuerst das Kristallwachstum von S-Mandelsäure aus reinem Wasser, also in Abwesenheit des Gegenenantiomers (RSC = 0), betrachtet werden.

Abbildung 5.11 vergleicht vier Versuche bei ähnlichen Anfangsübersättigungen und Anfangsbedingungen sowie unterschiedlichen Wachstumstemperaturen ohne Berücksichtigung der unterschiedlichen Reaktorgrößen qualitativ. Ein deutlicher Einfluss der Wachstumstemperatur auf den Übersättigungsabbau wird bereits aus dieser Auftragsung ersichtlich.

Tabelle 5-4: Durch Anpassung von Gleichung 5-7 an die experimentellen Daten ermittelte kinetische Parameter k_{eff} für alle durchgeführten Wachstumsversuche und $g = 1,63$, sortiert nach Wachstumstemperatur, Reaktortyp und RSC-Wert.

| Versuch | Reaktor | ϑ [°C] | T [K] | S_0 [-] | RSC [-] | k_{eff} [kg/(m ² s)] |
|---------|---------|------------------|---------|-----------|---------|-----------------------------------|
| 79 | R1 | 19,99 | 293,14 | 0,085 | 0,0000 | 4,94E-04 |
| 94 | R1 | 20,00 | 293,15 | 0,073 | 0,0000 | 2,81E-04 |
| 95 | R1 | 19,91 | 293,06 | 0,078 | 0,0000 | 5,68E-04 |
| 83 | R1 | 20,03 | 293,18 | 0,050 | 0,7773 | 6,59E-05 |
| 93 | R1 | 20,06 | 293,21 | 0,068 | 0,7772 | 9,39E-05 |
| 88 | R1 | 19,84 | 292,99 | 0,083 | 0,7779 | 4,16E-05 |
| 63 | R3 | 25,30 | 298,45 | 0,069 | 0,0000 | 1,65E-03 |
| 72 | R3 | 25,28 | 298,43 | 0,087 | 0,0000 | 1,27E-03 |
| 65 | R3 | 25,02 | 298,17 | 0,205 | 0,5009 | 1,00E-03 |
| 91 | R1 | 25,13 | 298,28 | 0,082 | 0,0000 | 8,24E-04 |
| 80c | R1 | 24,92 | 298,07 | 0,069 | 0,5346 | 6,73E-04 |
| 81 | R1 | 24,96 | 298,11 | 0,115 | 0,7336 | 4,16E-04 |
| 60 | R3 | 29,96 | 303,11 | 0,107 | 0,0000 | 1,18E-03 |
| 70 | R3 | 30,10 | 303,25 | 0,091 | 0,0000 | 1,87E-03 |
| TechV60 | R4 | 30,00 | 303,15 | 0,109 | 0,0000 | 2,29E-03 |
| 71 | R3 | 30,05 | 303,20 | 0,080 | 0,4100 | 1,86E-03 |
| 62 | R3 | 29,94 | 303,09 | 0,063 | 0,4101 | 2,75E-03 |
| Ang62 | R2 | 30,07 | 303,22 | 0,084 | 0,4102 | 2,16E-03 |
| TechV99 | R4 | 30,00 | 303,15 | 0,044 | 0,7233 | 1,57E-04 |
| 82 | R1 | 29,90 | 303,05 | 0,120 | 0,3052 | 1,19E-03 |
| 92 | R1 | 30,02 | 303,17 | 0,113 | 0,3058 | 1,04E-03 |
| 99h | R1 | 30,00 | 303,15 | 0,023 | 0,7248 | 5,55E-04 |
| 77A | R1 | 34,87 | 308,02 | 0,128 | 0,0000 | 2,88E-03 |
| 77B | R1 | 34,90 | 308,05 | 0,138 | 0,0000 | 3,35E-03 |
| 77A_R2 | R1 | 34,80 | 307,95 | 0,128 | 0,0000 | 2,50E-03 |
| 86b | R1 | 35,04 | 308,19 | 0,020 | 0,2539 | 1,82E-03 |
| 97/2 | R1 | 35,04 | 308,19 | 0,019 | 0,2540 | 1,55E-03 |
| 100c | R1 | 35,00 | 308,15 | 0,050 | 0,4369 | 1,90E-03 |
| 101 | R1 | 35,00 | 308,15 | 0,033 | 0,6558 | 1,30E-03 |
| 102b | R1 | 35,00 | 308,15 | 0,031 | 0,8730 | 1,24E-03 |

Mit abnehmender Temperatur nimmt die zur Gleichgewichtseinstellung benötigte Versuchzeit zu. Ein Vergleich der ermittelten k_{eff} -Werte in Tabelle 5-4 zeigt ebenfalls eine deutliche Abnahme der effektiven Wachstumsgeschwindigkeitskonstante mit sinkender Temperatur für RSC = 0. Berechnet man mit Hilfe dieser Daten die effektive massenbezogene Wachstumsgeschwindigkeit R_G aus der Übersättigung S (Gleichung 5-7), so kann gezeigt werden, daß mit abnehmender Temperatur auch die effektive massebezogene Wachstumsgeschwindigkeit signifikant abnimmt (Abbildung 5.12).

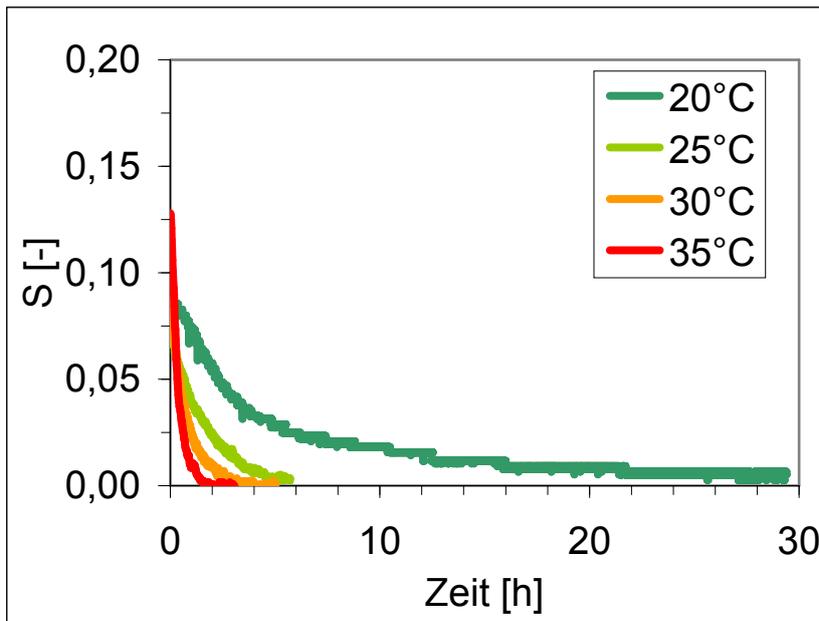


Abbildung 5.11: Übersättigungsabbaukurven bei vier verschiedenen Wachstumstemperaturen für das S-Mandelsäure-Kristallwachstum aus wässriger Lösung (RSC = 0), Versuche: 70, 72, 77A_R2, 79.

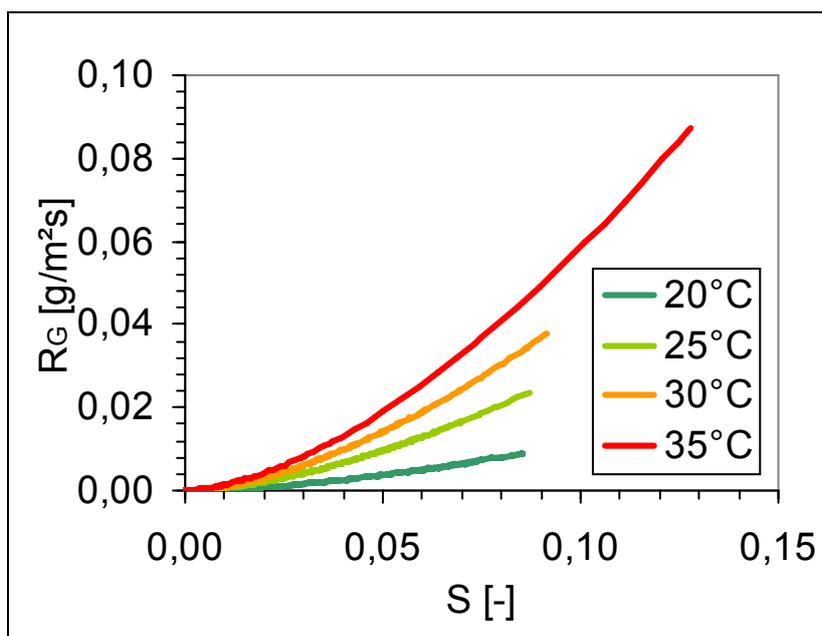


Abbildung 5.12: Effektive massenbezogene Wachstumsgeschwindigkeit R_G als Funktion der Übersättigung S bei vier verschiedenen Wachstumstemperaturen für das S-Mandelsäure-Kristallwachstum aus wässriger Lösung (RSC = 0), Versuche: 70, 72, 77A_R2, 79.

Um den Wachstumsprozess für $RSC = 0$ auch quantitativ näher zu charakterisieren, wurden die ermittelten k_{eff} -Werte unter Nutzung von Gleichung 5-10 einer Arrhenius-Analyse unterzogen. Abbildung 5.13 enthält alle logarithmierten k_{eff} -Werte für $RSC = 0$ als Auftragung über den jeweiligen Kehrwert der Wachstumstemperatur, $1/T$. In der Auftragung wurde zusätzlich zwischen verschiedenen Reaktoren unterschieden. Eine lineare Anpassung

entsprechend Gleichung 5-10 wurde nur für die Werte des R1-Reaktors durchgeführt, die angepasste Gleichung ist ebenfalls in Abbildung 5.13 enthalten.

Gleichung 5-10

$$k_{eff} = A^* \cdot e^{\left(\frac{-E_A}{R \cdot T}\right)} \quad \text{bzw.} \quad \ln k_{eff} = -\frac{E_A}{R} \cdot \frac{1}{T} + \ln A^* \quad (\text{RSC} = 0)$$

Wie man erkennt, gliedern sich die logarithmierten k_{eff} -Werte größerer Reaktorvolumina (R2/R3/R4) gut in den linearen Zusammenhang ein und deuten damit auf eine weitgehende Maßstabsunabhängigkeit der Kristallwachstumskinetik von S-Mandelsäure aus wässriger Lösung (RSC = 0) unter den gewählten Versuchsbedingungen hin.

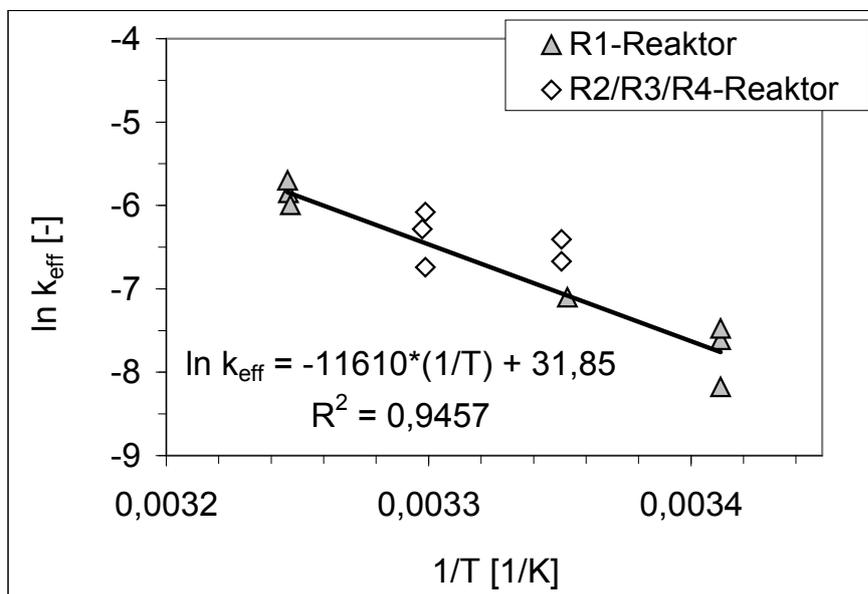


Abbildung 5.13: Arrhenius-Auftragung zur Ermittlung der Aktivierungsenergie E_A für RSC = 0 (lineare Anpassung und Gleichung nur für Werte des R1-Reaktors).

Aus der Arrhenius-Auftragung für den R1-Reaktor kann für das Kristallwachstum eine effektive Aktivierungsenergie von $E_A = \underline{96,53 \text{ kJ/mol}}$ sowie ein Arrhenius-Parameter von $A^* = \underline{6,78 \cdot 10^{13} \text{ kg/(m}^2\text{s)}}$ abgeleitet werden. Die Höhe des Energiebetrags lässt auf eine Limitierung der Kristallwachstumsgeschwindigkeit durch den Oberflächeneinbauschritt der S-Mandelsäure-Moleküle schließen (vgl. Kapitel 2.6.2).

Im folgenden Abschnitt soll, aufbauend auf den Kristallisationskinetikmessungen für reine S-Mandelsäure aus Wasser, der Einfluss des potentiell anwesenden, nichtkristallisierenden Gegenanantiomers näher betrachtet werden.

Enantioselektives Wachstum von S-Mandelsäure (RSC \neq 0). Die Anwesenheit des Gegenanantiomers (RSC \neq 0) trägt, wie aus Tabelle 5-4 ersichtlich wird, im Fall der S-Mandelsäure-Kristallisation aus Wasser zu einer Veränderung der effektiven Wachstumsgeschwindigkeitskonstante k_{eff} bei. Für den R1-Reaktor wird dies nochmals in

Abbildung 5.14 graphisch veranschaulicht. Im gesamten untersuchten Temperaturbereich führt eine Zunahme des Gegenenantiomergehalts (RSC \rightarrow 1) zu einer Verringerung der effektiven Wachstumsgeschwindigkeitskonstante k_{eff} .

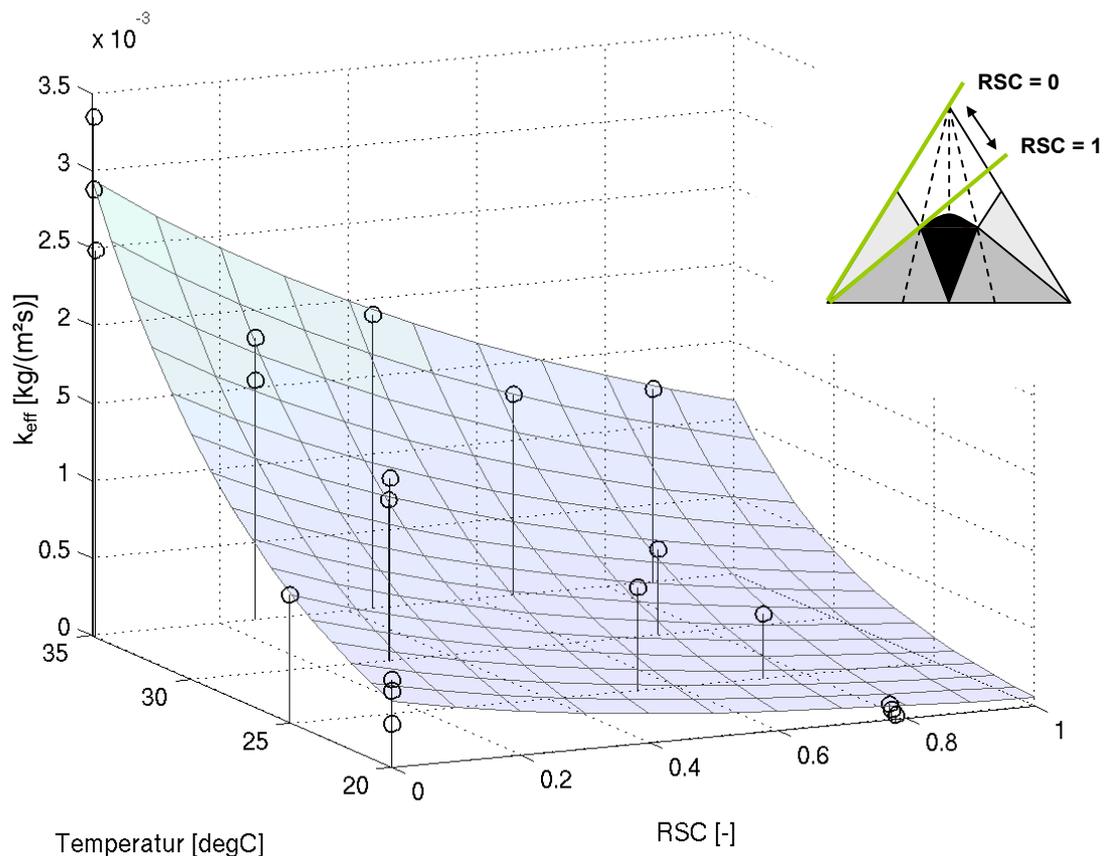


Abbildung 5.14: Änderung von $k_{\text{eff}}(g=1,63)$ mit der Temperatur ϑ und der relativen Lösemittelzusammensetzung RSC (Symbole mit Ankerlinien) für die Kristallisation von S-Mandelsäure aus wässriger Lösung im R1-Reaktor (die eingezeichnete Ausgleichsfläche dient der besseren Verdeutlichung des Datenzusammenhangs, ihre Berechnung wird im späteren Verlauf noch näher erläutert).

Die dramatische Wirkung des Gegenenantiomers wird zusätzlich beispielhaft und anschaulich in Abbildung 5.15 gezeigt. Bei einer Wachstumstemperatur von 20 °C werden die experimentell ermittelten Übersättigungsabbaukurven für RSC = 0 (Kristallisation aus reinem Wasser) und RSC = 0,78 (enantioselektive Kristallisation aus einer Mischung beider Enantiomere) gegenübergestellt. Die Anwesenheit des Gegenenantiomers bewirkt offensichtlich eine Verlangsamung des Übersättigungsabbaus bzw. ein verlangsamtes Kristallwachstum und somit eine signifikant verlängerte Zeit bis zur Gleichgewichtseinstellung unter sonst vergleichbaren Versuchsbedingungen (vgl. Anhang A, Tabelle A 19). Zusätzlich fällt auf, daß Versuch 88 (RSC = 0,78), im Gegensatz zu Versuch 79 (RSC = 0), in mehrere Phasen unterteilt zu sein scheint. Nach einer Phase sehr stark

verzögerten Übersättigungsabbaus in den ersten 25 Stunden nach Zugabe der Impfkristalle erfährt der Kristallisationsprozess innerhalb der nächsten 20 Stunden eine Beschleunigung. Anschließend nimmt die Geschwindigkeit des Übersättigungsabbaus mit geringer werdender Triebkraft (Übersättigung) wieder ab.

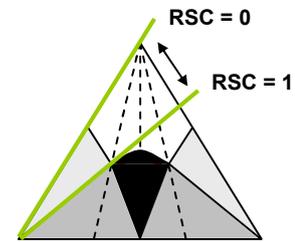
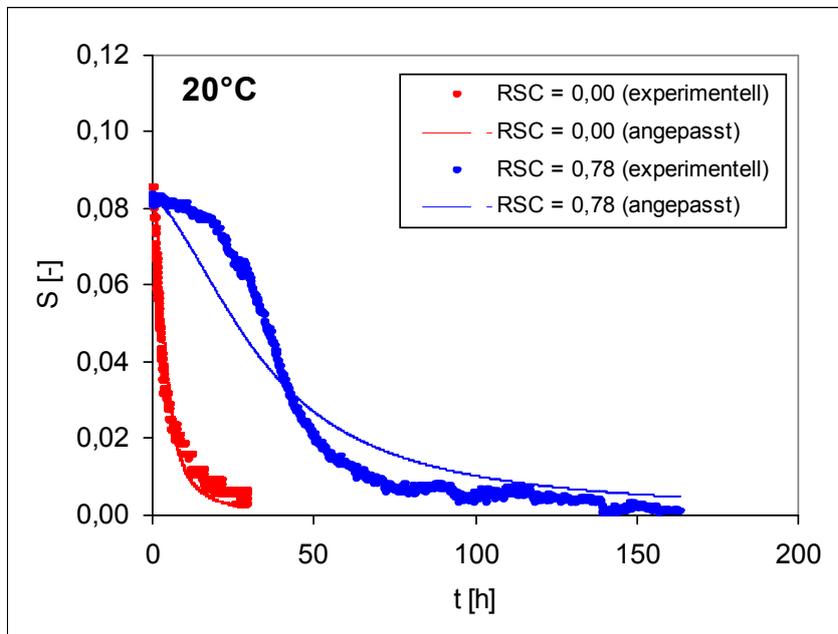


Abbildung 5.15: Übersättigungsabbaukurven bei 20 °C aus enantiomerenreiner Lösung (RSC = 0/Versuch 79) und in Anwesenheit des Gegenenantomers (RSC = 0,78/Versuch 88) und schematische Verdeutlichung des RSC-Wertes .

Eine Deutung dieses Effekts zu diesem Zeitpunkt fällt schwer und bedarf der näheren experimentellen Untersuchung. Eine mögliche Ursache könnte im verbindungsbildenden Charakter der Mandelsäure zu finden sein. Beide Enantiomere formen in einer definierten Region des Löslichkeitsphasendiagramms eine racemische Verbindung, sind also in der Lage gemeinsam ein Kristallgitter zu bilden. Der in Abbildung 5.15 dargestellte Versuch 88 wurde zwar außerhalb des Existenzgebietes der racemischen Verbindung durchgeführt, trotzdem ist eine Konkurrenz beider Enantiomere um die Belegung freier Kristallgitterplätze an der Kristalloberfläche und damit eine Hemmung des Kristallwachstumsprozesses denkbar. Auch eine Adsorption des Gegenenantomers an der Kristalloberfläche oder eine Änderung der physikochemischen Lösungseigenschaften durch heterochirale Wechselwirkungen in der Lösung kommen als weitere mögliche Ursachen in Betracht.

Nach dieser qualitativen Betrachtung soll nun eine quantitative Interpretation der Änderung der effektiven Wachstumsgeschwindigkeitskonstante k_{eff} als Funktion des RSC-Wertes speziell für den R1-Reaktor versucht und diskutiert werden.

Abbildung 5.16 stellt die in Tabelle 5-4 aufgeführten k_{eff} -Daten für jede untersuchte Wachstumstemperatur als Funktion des RSC-Wertes und des Reaktortyps dar. Wie bereits im vorangegangenen Abschnitt gezeigt werden konnte, ist k_{eff} für RSC = 0 unabhängig vom Reaktortyp mit Hilfe eines Arrhenius-Ansatzes, und damit als Funktion einer effektiven

Aktivierungsenergie und der Temperatur beschreibbar (Gleichung 5-10). Abbildung 5.14 bzw. die in Abbildung 5.16 detaillierter dargestellten k_{eff} -Werte für den R1-Reaktor zeigen, daß bei konstanter Wachstumstemperatur eine Abnahme der k_{eff} -Werte mit steigendem RSC-Wert beobachtbar ist.

Wie aus der Arrheniusgleichung (Gleichung 5-10) hervorgeht, wird die effektive Wachstumsgeschwindigkeitskonstante sowohl durch die Temperatur als auch durch die Aktivierungsenergie beeinflusst. Daraus folgt, daß abnehmende Geschwindigkeitskonstanten bei konstanter Temperatur mit einer zunehmenden Aktivierungsenergiebarriere begründet werden können. Diese grundlegende Betrachtung soll auch hier zur Interpretation der Messdaten genutzt werden.

Es wurde mit Gleichung 5-11 eine zur Arrhenius-Gleichung analoge Exponentialfunktion definiert, welche die Verringerung des k_{eff} -Wertes unter Berücksichtigung einer Zusatzenergiebarriere E und des ursprünglichen k_{eff} -Wertes für RSC = 0 bei einer definierten Wachstumstemperatur T ($k_{eff,RSC=0}(T)$) beschreibt.

Gleichung 5-11

$$k_{eff} = k_{eff,RSC=0}(T) \cdot e^{-\frac{E \cdot RSC}{R \cdot T}} \quad \text{bzw.} \quad \ln k_{eff} = -\frac{E}{R \cdot T} \cdot RSC + \ln k_{eff,RSC=0}(T)$$

Der Energiebetrag E trägt dabei in Abhängigkeit vom RSC-Wert ($0 \leq RSC \leq 1$) anteilig zur Erhöhung der Gesamtaktivierungsenergie und damit zur k_{eff} -Verringerung bei. Der Wert $k_{eff,RSC=0}(T)$ in Gleichung 5-11 lässt sich durch Gleichung 5-10 beschreiben - es ergibt sich nach Zusammenführung der exponentiellen Glieder Gleichung 5-12. Mit Hilfe dieser halbempirischen Gleichung kann das gesamte ermittelte k_{eff} -Datenfeld im untersuchten Temperatur- und RSC-Bereich in erster Näherung zufriedenstellend beschrieben werden.

Gleichung 5-12

$$k_{eff} = A^* \cdot e^{\left(-\frac{E_A + E \cdot RSC}{R \cdot T}\right)}$$

Die für den R1-Reaktor gefundenen k_{eff} -Werte wurden mittels Gleichung 5-11 bzw. Gleichung 5-12 hinsichtlich des Zusatzenergiebetrags E ausgewertet. Der Arrhenius-Parameter A^* und die Aktivierungsenergie E_A wurden bereits bei der Auswertung der Kristallwachstumsversuche reiner S-Mandelsäure aus Wasser (RSC = 0) ermittelt ($A^* = 6,78 \cdot 10^{13}$ kg/(m²s) und $E_A = 96,53$ kJ/mol). Mit Hilfe dieser Daten war die Berechnung des $k_{eff,RSC=0}$ -Wert als Funktion der Temperatur möglich. Gleichung 5-11 wurde anschließend in linearisierter Form unter Anpassung der gesuchten Zusatzenergie E an die experimentellen Daten $k_{eff} = f(RSC)$ des R1-Reaktors (Tabelle 5-4) bei der jeweiligen Wachstumstemperatur angepasst. Tabelle 5-5 enthält die ermittelte Zusatzenergie E als Funktion der Kristallisationstemperatur. Die für die jeweilige Messtemperatur ermittelte Anpassungsfunktion (Gleichung 5-12) wurde zusätzlich in Abbildung 5.16 graphisch dargestellt.

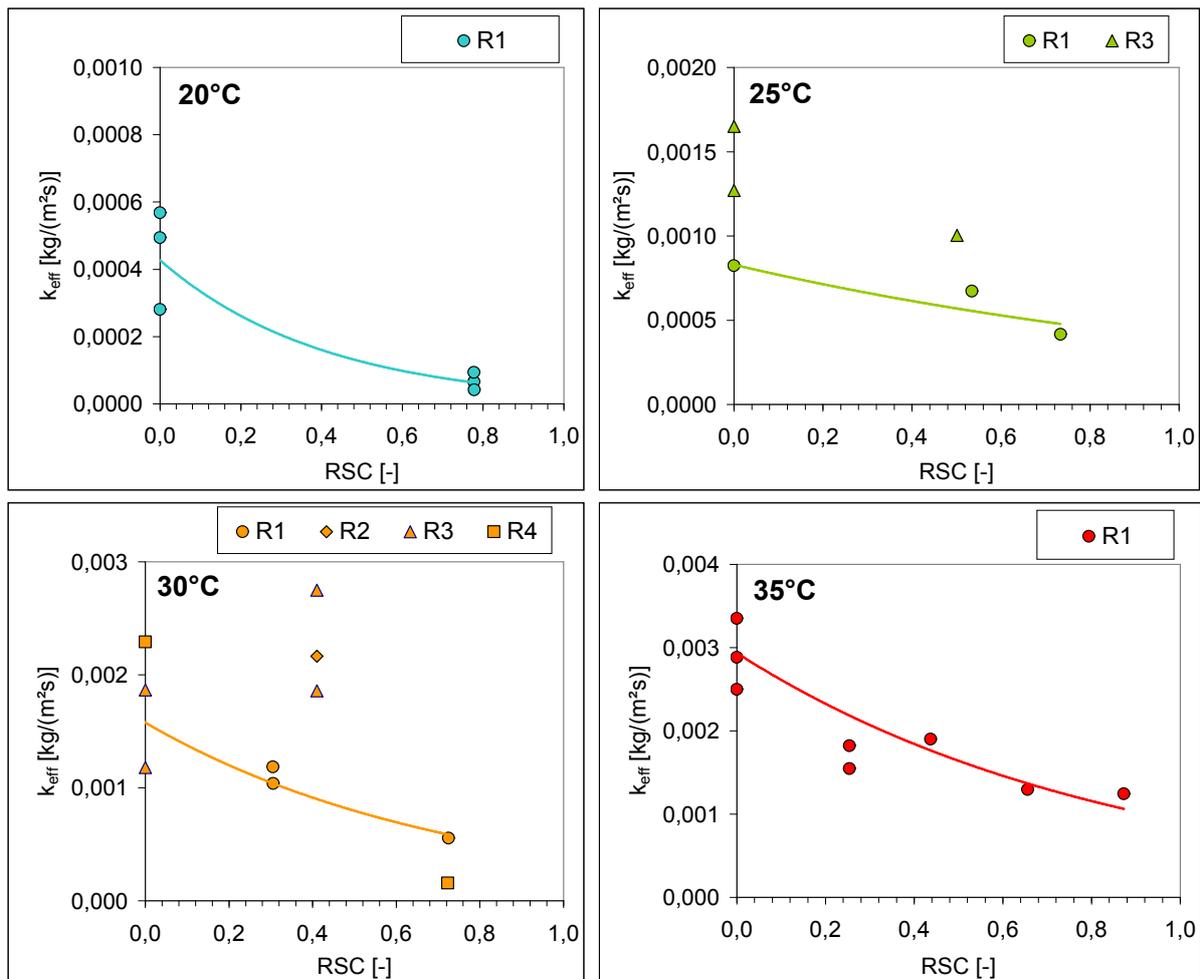


Abbildung 5.16: Temperaturabhängige Einzeldarstellung der effektiven Wachstumsgeschwindigkeitskonstante k_{eff} als Funktion des RSC-Wertes und unter Berücksichtigung des Reaktortyps (Symbole: Werte aus Tabelle 5-4, Anpassungsfunktion und Gleichung: für R1-Reaktor-Werte entsprechend Gleichung 5-11 bzw. Gleichung 5-12).

Bezüglich der Abhängigkeit der Zusatzenergie E von der Kristallisationstemperatur ist kein eindeutiger Trend ableitbar. Die Größenordnung des zusätzlich erforderlichen Energiebeitrages ($E < 10$ kJ/mol) im untersuchten Temperaturbereich lässt jedoch Rückschlüsse hinsichtlich der Wirkung des nicht kristallisierenden Gegenanionomers auf den Kristallwachstumsmechanismus des Zielenantiomers zu. Wie bereits anhand der effektiven Aktivierungsenergie für $RSC = 0$ gezeigt werden konnte, ist das Kristallwachstum unter den vorliegenden experimentellen Bedingungen ein Prozess, der durch die Geschwindigkeit des Oberflächeneinbauschruttes limitiert wird. Diese Schlussfolgerung bleibt auch in Gegenwart des nicht kristallisierenden Gegenanionomers bestehen, da die hier auftretende effektive Gesamtaktivierungsenergie ($E_A + E \cdot RSC$) den für das diffusionslimitierten Kristallwachstum typischen Wert von 10-20 kJ/mol deutlich überschreitet (vgl. Kapitel 2.6.2). Eine Erhöhung des Gegenanionomergehalts ($RSC \uparrow$) führt sogar noch zu einer Steigerung der effektiven Gesamtaktivierungsenergie ($E_A + E \cdot RSC$).

Tabelle 5-5: Zusatzenergie E resultierend aus der Anpassung von Gleichung 5-11 bzw. Gleichung 5-12 an die experimentellen k_{eff} -Daten, bestimmt im R1-Reaktor als Funktion der Temperatur und des RSC-Wertes (siehe Tabelle 5-4, Abbildung 5.16, ($A^* = 6,78 \cdot 10^{13}$ kg/(m²s) und $E_A = 96,53$ kJ/mol)).

| ϑ [°C] | T [K] | $k_{eff,RSC=0}$ [kg/(m ² s)] ⁷⁸ | E [kJ/mol] | R^2 ⁷⁹ |
|------------------|---------|---|--------------|---------------------|
| 20 | 293,15 | 4,27E-04 | 5,97 | 0,8995 |
| 25 | 298,15 | 8,29E-04 | 1,86 | 0,7791 |
| 30 | 303,15 | 1,58E-03 | 3,44 | 0,9738 |
| 35 | 308,15 | 2,94E-03 | 2,98 | 0,7973 |

Allgemein sind zwei Möglichkeiten der Einflussnahme des nicht kristallisierenden Gegenenantomers auf den Kristallwachstumsvorgang des Zielenantiomers denkbar.

A - In der flüssigen Phase (Bulkphase/Diffusionsgrenzschicht an Phasengrenze fest/flüssig):

Der verbindungsbildende Charakter racemischer Mandelsäure in der festen Phase deutet generell darauf hin, daß es auch in der flüssigen Phase zu heterochiralen Wechselwirkungen zwischen beiden Isomeren der Mandelsäure kommen kann. Einen Hinweis darauf liefert auch der Verlauf der Löslichkeitsisothermen (vgl. Kapitel 3.1.1 und Kapitel 5.1). Die für ideale Systeme angenommene Doppellöslichkeitsregel⁸⁰ wird in diesem System nicht erfüllt. Das Racemat besitzt bei gleicher Temperatur eine geringere Löslichkeit als für ideale Systeme angenommen. Weiterhin deutet auch die Krümmung der Löslichkeitsisotherme im ternären Löslichkeitsdiagramm im Bereich $ee = 1$ bis 0,38 und bei höheren Temperaturen (Kapitel 5.1) auf Wechselwirkungen zwischen beiden Enantiomeren hin. Die ermittelte Zusatzenergie E (Tabelle 5-5) könnte daher für die Überwindung heterochiraler Wechselwirkungen in der flüssigen Phase benötigt werden.

Die vorangegangenen Viskositätsbestimmungen (Kapitel 4.1.2) zeigen jedoch außerdem eine Zunahme der Lösungsviskosität mit der Gesamtkonzentration Mandelsäure in Wasser bei konstanter Temperatur. Da eine Erhöhung des RSC-Wertes mit einer Erhöhung der Gesamtmandelsäurekonzentration im Gleichgewicht einhergeht (vgl. Phasendiagramm in Abbildung 3.2 und Abbildung 3.16 sowie Gleichung 3-12), zieht dies bei konstanter Wachstumstemperatur auch eine höhere Lösungsviskosität im jeweiligen Versuch nach sich. Die Lösungsviskosität hat jedoch direkte Auswirkung auf die Diffusionskoeffizienten der jeweiligen Molekülspezies in der Lösung. Die in Gegenwart des Gegenenantomers zusätzlich aufzubringende Energie E (Tabelle 5-5) könnte daher auf eine Hemmung der Diffusion des Zielenantiomers in der flüssigen Phase aufgrund höherer Viskositäten und daher verminderter Diffusionskoeffizienten zurückzuführen sein. Die Größenordnung der Zusatzenergie E

⁷⁸ mittels Gleichung 5-10 berechnet ($A^* = 6,78 \cdot 10^{13}$ kg/(m²s) und $E_A = 96,53$ kJ/mol)

⁷⁹ Bestimmtheitsmaß der Anpassung von Gleichung 5-11 (linearisierte Form) an die experimentell ermittelten k_{eff} -Werte bei der jeweiligen Kristallisationstemperatur ϑ (Tabelle 5-4)

⁸⁰ Löslichkeit des Racemats = 2 • Löslichkeit des reinen Enantiomers

entspricht der effektiven Aktivierungsenergie, welche für diffusionslimitierte Kristallwachstumsprozesse zu erwarten wäre (vgl. Kapitel 2.6.2).

B - An der Kristalloberfläche des wachsenden Zielenantiomers:

Die Größenordnung der Zusatzenergie E liegt andererseits ebenfalls im Bereich der für Physisorptionsprozesse zu erwartenden Energiebeträge. Aufgrund des in der festen Phase existierenden verbindungs bildenden Charakters der racemischen Mandelsäure ist eine heterochirale Wechselwirkung zwischen den bereits im Kristallgitter integrierten Molekülen des Zielenantiomers und eventuell nahe der Oberfläche vorliegenden Gegenenantiommolekülen denkbar, die zu einer Adsorption letzterer an der wachsenden Kristalloberfläche führt. Beide Enantiomere können sich gegenseitig bei der Oberflächen- und Stufendiffusion behindern und konkurrieren evtl. um die Belegung freie Gitterplätze auf der Kristalloberfläche (vgl. auch Abbildung 2.13 und Abbildung 2.17). Eine „irrtümliche“ Integration der Gegenenantiommoleküle führt außerdem zu Störungen in der Kristallgitterstruktur, welche den Kristallwachstumsprozess des Zielenantiomers zusätzlich hemmen.

Die Auswertung der in dieser Arbeit bestimmten Daten zur Zusatzenergie E erlaubt leider keine weiteren eingrenzenden Schlussfolgerungen. Um das untersuchte Temperatur/RSC-Datenfeld trotzdem konsistent beschreiben zu können, wurde die Zusatzenergie E als einfache lineare Funktion der Temperatur approximiert (Abbildung 5.17, Gleichung 5-13). Unter Nutzung von Gleichung 5-13 in Kombination mit Gleichung 5-12 und den beiden zuvor ermittelten Parametern A^* und E_A für $RSC = 0$ wurde die in Abbildung 5.14 eingezeichnete Ausgleichsfläche berechnet, mit deren Hilfe es möglich ist, auch k_{eff} -Werte für experimentell nicht untersuchte Temperaturen und Enantiomerenzusammensetzungen im R1-Reaktor zu interpolieren.

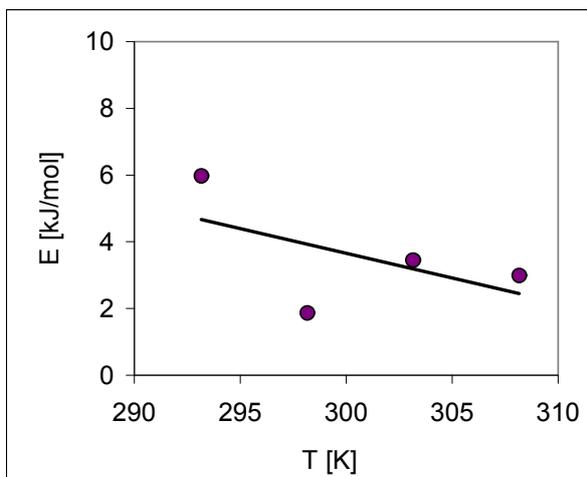


Abbildung 5.17: Graphische Darstellung der Zusatzenergie E in Anwesenheit des Gegenenantiomers (Tabelle 5-5) als Funktion der Temperatur und lineare Ausgleichsfunktion (Gleichung 5-13, $R^2 = 0,3$).

Genauere und detailliertere Messungen über einen größeren Temperaturbereich und mit mehr Datenpunkten im Bereich $0 \leq \text{RSC} \leq 1$ könnten zukünftig dazu beitragen mehr Information aus dem Parameter E zu beziehen. Aufgrund der Tatsache, daß E wahrscheinlich substanzspezifisch auftritt und die exakte Bestimmung wachstumskinetischer Daten für chirale Systeme in der in dieser Arbeit beschriebenen Art und Weise mit erheblichem experimentellen Aufwand verbunden ist, wurde jedoch an dieser Stelle von weiteren diesbezüglichen Arbeiten abgesehen.

Gleichung 5-13

$$E [\text{kJ/mol}] = -0,148 \text{ kJ}/(\text{mol} \cdot \text{K}) \cdot T [\text{K}] + 47,995 \text{ kJ/mol}$$

Stattdessen wurde versucht, anhand anderer Messgrößen aus den bereits durchgeführten Experimenten, wie z. B. der Kristallisatreinheit und dem Kristallhabitus, mehr Einblick in die Art der Einflussnahme durch das Gegenenantiomer auf den Kristallwachstumsprozess des Zielenantiomers zu erhalten. Zuvor soll jedoch noch kurz der Einfluss des Maßstabs auf die Kristallwachstumskinetik diskutiert werden.

Einfluss des Maßstabs auf die Kristallwachstumskinetik (scale-up). Wie Tabelle 5-4 entnommen werden kann, wurden bei 25 °C und 30 °C zusätzlich zu den Kristallwachstumsversuchen im R1-Reaktor auch Vergleichsexperimente im größeren Reaktormaßstab durchgeführt. Die ermittelten k_{eff} -Werte für Versuche im R2-, R3- und R4-Reaktor wurden den Daten des R1-Reaktors in der bereits diskutierten Abbildung 5.16 gegenübergestellt.

Bei 25 °C Kristallisationstemperatur ist deutlich erkennbar, daß die Übertragung des Versuches vom R1-Reaktor auf den R3-Reaktor unabhängig vom RSC-Wert zu einer Erhöhung der k_{eff} -Werte führt. Dies kann auf eine Prozessintensivierung aufgrund der Änderung der hydrodynamischen Bedingungen zurückgeführt werden. Während im R1-Reaktor ein Magnetrührer zur Durchmischung des Reaktorinhalts zum Einsatz kam, wurde im R3-Reaktor ein 3-flügliger Propellerrührer genutzt (vgl. Kapitel 3.2). Die bessere Durchmischung drückt sich auch in einer vergleichsweise höheren minimalen Reynoldszahl aus (vgl. Tabelle 4-3) und ist als Ursache für eine effektivere Stoff- und Wärmeübertragung anzusehen. Eine höhere Turbulenz führt zu einer Abnahme der Dicke der Diffusionsgrenzschicht an Kristalloberfläche (verbesserte Stoffübertragung) sowie zu einer schnelleren Abführung der freiwerdenden Kristallisationswärme (verbesserte Wärmeübertragung). Sie kann daher als Ursache für eine Steigerung der effektiven Wachstumsgeschwindigkeitskonstante k_{eff} angenommen werden.

Auch bei 30 °C Kristallisationstemperatur setzt sich dieser Trend fort. Lediglich zwei k_{eff} -Werte sind im Vergleich zu den R1-Reaktordaten geringer als erwartet (vgl. Abbildung 5.16 und Tabelle 5-4, R3-Reaktor: Versuch 60/RSC = 0 und R4-Reaktor: Versuch TechV99/RSC = 0,7233). Die Interpretation dieser beiden Werte fällt schwer.

Abbildung 5.18 stellt die Übersättigungsabbaukurven der Versuche 60 und 70 gegenüber. In Versuch 60 konnte bei erster näherer Betrachtung keine offensichtliche Störung während des Versuchs festgestellt werden, die Ursache für den geringen k_{eff} -Wert sein könnte. Der Vergleich der gemessenen Übersättigungsabbaukurven zeigt jedoch, daß Versuch 60 in der Anfangsphase trotz höherer Anfangsübersättigung und damit Triebkraft im Vergleich zu Versuch 70 langsamer gestartet ist. Als mögliche Ursache hierfür sind Spurenverunreinigungen der Startlösung durch Restlösemittel aus der vorhergehenden Reaktorreinigung oder Zersetzungsprodukte der verwendeten S-(+)-Mandelsäure, welche das Kristallwachstum hemmen, nicht auszuschließen. Diese Vermutung konnte jedoch anhand der Kristallisatproben im Nachhinein experimentell weder negiert noch verifiziert werden.

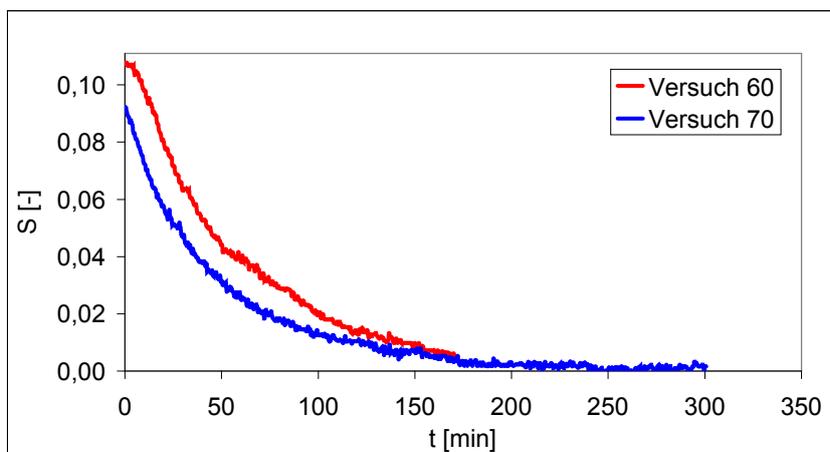


Abbildung 5.18: Übersättigungsabbaukurven der Versuche 60 und 70 im Vergleich.

Die Übersättigungsabbaukurven der Versuche im R4-Reaktor (TechV60 und TechV99) sind in Abbildung 5.19 mit den Daten der entsprechenden Versuche im R1-Reaktor überlagert dargestellt. Wie man erkennt, hat die Maßstabsveränderung im Fall $RSC = 0$ kaum eine Auswirkung auf den Verlauf der Übersättigungsabbaukurve. Die Berechnung von k_{eff} zeigt sogar eine Steigerung des Wertes bei Maßstabsvergrößerung (siehe Tabelle 5-4) resultierend aus dem schnelleren Abbau der gegenüber Versuch 70 erhöhten Anfangsübersättigung im Versuch TechV60. Der R4-Reaktor ist neben dem Propellerrührer zusätzlich mit einem Edelstahlleitrohr mit Stromstörern ausgestattet (vgl. Kapitel 3.2). Eine Prozessintensivierung aufgrund besserer Durchmischung ist auch hier als Ursache für den höheren k_{eff} -Wert im R4-Reaktor anzusehen.

Bei $RSC = 0,7233$, d. h. in Anwesenheit signifikanter Mengen des nicht kristallisierenden Gegenenantomers, zeigen beide Versuche eine drastisch verlängerte Zeit bis zur Gleichgewichtseinstellung im Vergleich zu Versuchen bei $RSC = 0$. Die Übersättigungsabbaukurven des R1- und R4-Reaktors unterscheiden sich jedoch signifikant in ihrem Verlauf. Trotz höherer Anfangsübersättigung ist im R4-Reaktor ca. 10 Stunden nach Impfkristallzugabe eine Plateau-Phase im Übersättigungsabbau beobachtbar, welche mehrere

Stunden anhält. Etwa 25 Stunden nach Impfkristallzugabe beginnt der Übersättigungsabbau erneut und wird bis zur Gleichgewichtseinstellung fortgesetzt. Eine mögliche Ursache für dieses Verhalten liegt im Reaktoraufbau. Die Edelstahleinbauten im R4-Reaktor sind nur bedingt korrosionsbeständig und der saure Charakter der Mandelsäurelösungen begünstigt bei längerer Expositionszeit einen Angriff der Edelstahloberflächen und das Herauslösen von Fremdionen (Eisen, Eisenoxide). Diese können z. B. durch Adsorption an der Kristalloberfläche hemmend auf das Kristallwachstum wirken.

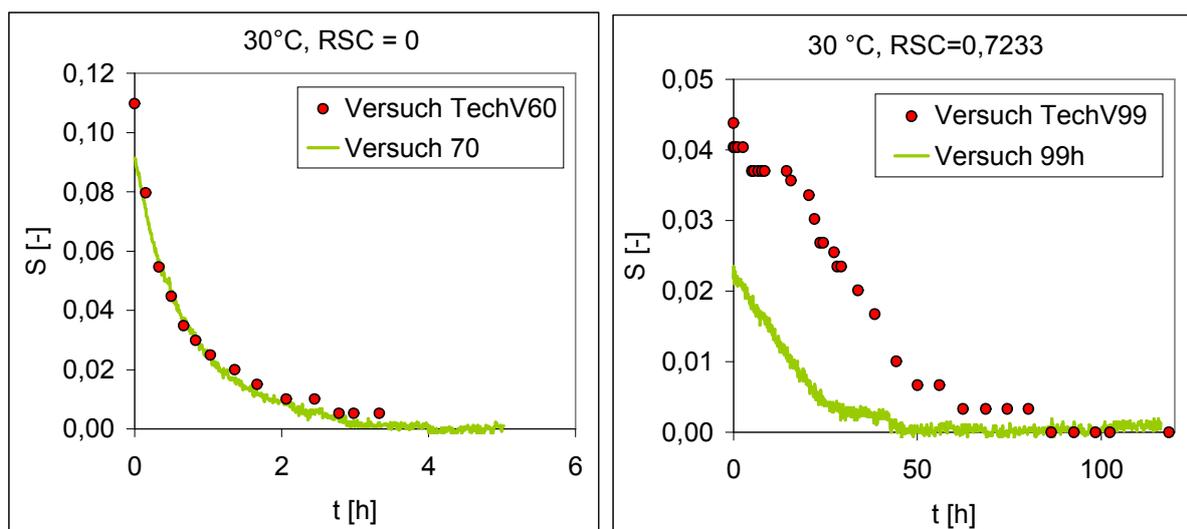


Abbildung 5.19: Übersättigungsabbaukurven der Versuche im R4-Reaktor (Versuche TechV60 und TechV99) im Vergleich zu entsprechenden Versuchen im R1-Reaktor (Versuche 70 und 99h).

Im Anschluss an diese Betrachtungen zum Einfluss des Maßstabs auf das enantioselektive Kristallwachstum von Mandelsäure in wässriger Lösung sollen im nun folgenden Abschnitt die Ergebnisse zur Untersuchung der Enantiomerenzusammensetzung der erhaltenen Kristallisate ausgewählter Versuche aus Anhang A, Tabelle A 19 gezeigt und im Hinblick auf den Gegenantiomereinfluss diskutiert werden.

5.3.3 Kristallisatreinheit

Enantiomerenverhältnis im Kristallisat. Abbildung 5.20 zeigt die mittels HPLC-Analyse bestimmten Daten zum Enantiomerenverhältnis im netto aufgewachsenen Kristallisat, $ee_{Kt,netto}$, als Funktion der Temperatur und der relativen Lösemittelzusammensetzung RSC (berechnet nach Gleichung 3-8, Kapitel 3.3.9). Detaillierte Daten der einzelnen Versuche für $ee_{Kt,netto}$ sind in Anhang A, Tabelle A 19 aufgelistet. Auf den ersten Blick erkennt man in Abbildung 5.20 deutlich, daß das Kristallisat in vielen Versuchen mit $RSC \neq 0$ trotz Kristallisation im enantioselektiven Kristallisationsgebiet des ternären Löslichkeitsdiagramms (siehe Abbildung 3.16) durch das Gegenantiomer verunreinigt ist. Trotz dieser Verunreinigung wird jedoch noch immer ein Enantiomerenexzess $> 0,98$ erzielt. Dies entspricht einer chiralen Reinheit $> 99 \%$.

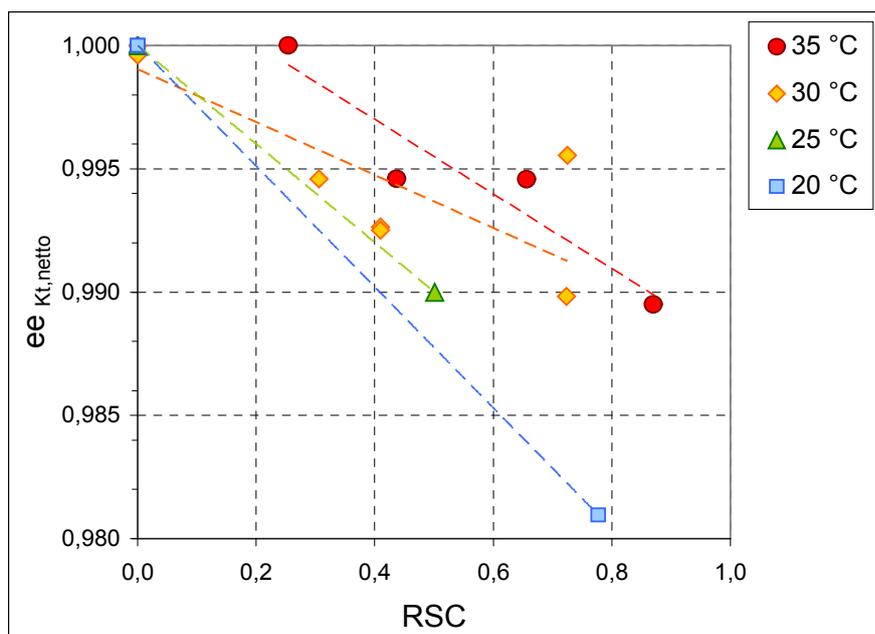


Abbildung 5.20: Ergebnisse der Untersuchung zur Kristallinität ($ee_{Kt,netto} = 0,98$ entspricht einer Reinheit von 99%). Dargestellt ist der ee des netto-Aufwuchses berechnet aus dem mittels HPLC bestimmten Zusammensetzung des Produktkristallits, $ee_{Kt,brutto}$, des Impfkristallanteils im Kristallit $w_{impf,Kt}$ und der Annahme $ee_{impf} = 1$ (Symbole: experimentelle Datenpunkte, Linien: lineare Anpassung – dienen der Verdeutlichung des Datenzusammenhangs für die jeweilige Temperatur), detaillierte Einzelwerte für $ee_{Kt,netto}$ sind in Anhang A, Tabelle A 19 aufgelistet.

Auch in den enantioselektiven Kühlungskristallisationsversuchen wurde bereits eine ähnliche geringfügige Verunreinigung des Kristallits mit dem unerwünschten Gegenenantiomer beobachtet (siehe Kapitel 4.5).

Da das Kristallit nach der fest/flüssig-Trennung einer Waschung unterzogen wurde (vgl. Kapitel 3.4.5), kann davon ausgegangen werden, daß die gemessenen Verunreinigungen nicht durch noch anhaftende Mutterlauge hervorgerufen wurden. Auch interkristalline Lösungseinschlüsse sind aufgrund der geringen Agglomerationsneigung der Mandelsäure auszuschließen. Das Vorhandensein des Gegenenantiomers im Kristallit in Versuchen mit $RSC \neq 0$ lässt vielmehr darauf schließen, daß das Gegenenantiomer während der Kristallisation in die Kristalle des wachsenden Zielenantiomers integriert wird. Abbildung 5.20 zeigt außerdem, daß mit zunehmendem RSC-Wert ein temperaturunabhängiger Trend zur stärkeren Anreicherung des nichtkristallisierenden Gegenenantiomers im Kristallit existiert.

Lösungseinschlüsse in den Kristallen kommen als eine weitere Ursache der Verunreinigung in Frage und würden die vorgenannte Beobachtung erklären. Berücksichtigt man jedoch zusätzlich den Trend der zunehmenden Kristallinitäten ($ee \rightarrow 1$) bei konstantem RSC-Wert und steigender Temperatur, so erscheinen auch Lösungseinschlüsse als Hauptursache der Kristallitverunreinigungen fraglich. Höhere Temperaturen bedeuten aufgrund des Löslichkeitsverhaltens der Mandelsäure auch immer höhere Absolutkonzentrationen (Start-

und Gleichgewichtskonzentration) bei gleicher relativer Lösemittelzusammensetzung RSC. Außerdem konnte experimentell gezeigt werden, daß die Kristallwachstumsgeschwindigkeit der S-Mandelsäure mit steigender Temperatur generell zunimmt (vgl. Kapitel 5.3.2), höhere Wachstumsgeschwindigkeiten erhöhen jedoch die Wahrscheinlichkeit von Lösungseinschlüssen. Aus diesen Gründen würde bei konstantem RSC-Wert eher eine abnehmender Reinheit mit zunehmender Temperatur erwartet werden. Lösungseinschlüsse in den Kristallen können daher als Hauptquelle der Kristallisatverunreinigungen ausgeschlossen werden.

Als letzte mögliche Ursache für die beobachtete Verringerung des Enantiomerenexzesses $ee_{Kt,netto}$ im Kristallisat muss somit der direkte Einbau einzelner Gegenenantiomermoleküle in das Kristallgitter in Betracht gezogen werden. Gegenenantiomermoleküle haben während der Kristallisation direkten Kontakt mit der Kristalloberfläche bzw. könnten (aufgrund des verbindungsbildenden Charakters der Mandelsäure in der festen Phase) an diese über zwischenmolekulare heterochirale Wechselwirkungen in einem Ausmaß gebunden, welches die Integration des „Fremdstoffs“ in den wachsenden Kristall erlaubt. Die Abhängigkeit des Enantiomerenexzesses im Kristallisat, $ee_{Kt,netto}$, von Temperatur und RSC-Wert weist deutlich auf ein Adsorptions-/Desorptionsgleichgewicht des Gegenantimomers an der wachsenden Kristalloberfläche hin. Da eine Energiezufuhr den endothermen Desorptionsvorgang von Gegenenantiomermolekülen von der Kristalloberfläche weg begünstigt, sinkt die Wahrscheinlichkeit einer Integration dieses Fremdstoffes in das Kristallgitter bei höheren Temperaturen. Gleichzeitig steigt jedoch der Bedeckungsgrad bei konstanter Temperatur und zunehmendem Gegenenantiomergehalt in der Lösung und damit die Wahrscheinlichkeit der Fremdstoffintegration mit steigendem RSC-Wert bei konstanter Temperatur.

Die hier ermittelten und diskutierten Daten unterstützen in besonders starker Weise die aus dem Zusatzenergiebetrag E abgeleitete Annahme, daß das Kristallwachstum des Zielenantiomers während des geschwindigkeitslimitierenden Oberflächeneinbauschruttes durch ein Adsorptionsgleichgewicht des unerwünschten Gegenantimomers an der wachsenden Kristalloberfläche behindert wird (vgl. Kapitel 5.3.2).

Verteilungskoeffizienten. Abschließend sind anhand der experimentell gefundenen Daten zur Kristallisatreinheit Verteilungskoeffizienten ermittelt worden. Dazu wurde in Anlehnung an Gleichung 2-52 (Kapitel 2.7) ein effektiver Verteilungskoeffizient Vk_F^{eff} bezüglich der als Verunreinigung vorliegenden R-Mandelsäure definiert, welcher sich entsprechend der für einen allgemeinen Fremdstoff F definierten Gleichung 5-14 berechnet.

Gleichung 5-14

$$Vk_F^{eff} = \frac{x_{F,Kt,netto}}{x_{binär,F-H,l}}$$

Die durch die Kristallisation erreichte Aufreinigung der Zielkomponente ist umso größer je kleiner der Verteilungskoeffizient Vk_F^{eff} bezüglich der unerwünschten Fremdkomponente F

ist. Der in Gleichung 5-14 enthaltene Stoffmengenanteil des Fremdstoffs F (Verunreinigung R-Mandelsäure) im Nettokristallisat $x_{F,Kt,netto}$ kann mit Hilfe des im vorhergehenden Absatz diskutierten Enantiomerenexzesses $ee_{Kt,netto}$ entsprechend Gleichung 5-15 berechnet werden.

Gleichung 5-15

$$x_{F,Kt,netto} = 0,5 \cdot (1 - ee_{Kt,netto})$$

Aufgrund der weitgehend enantioselektiven Kristallisation ändert sich die Zusammensetzung der Mutterlauge während der Versuchszeit zu Gunsten der theoretisch nicht kristallisierenden Komponenten (R-Mandelsäure, Wasser). Schlussfolgernd kann angenommen werden, daß sich auch die Reinheit des aktuell aufwachsenden Kristallisats über die Versuchszeit ständig verringert, d. h. der integrierte Anteil an Gegenantiomer im Kristallisat über die Versuchszeit (also über die Distanz Impfkristalloberfläche – aktuelle Kristallisatoberfläche) zunimmt. Der gemessene Enantiomerenexzess $ee_{Kt,netto}$ und damit auch der Stoffmengenanteil von R-Mandelsäure im Nettokristallisat $x_{F,Kt,netto}$ stellen daher einen Mittelwert über das gesamte Nettokristallisat dar. Der in Gleichung 5-14 enthaltene Stoffmengenanteil der R-Mandelsäure bezüglich der Enantiomerenmischung in der Mutterlauge $x_{binär,F-H,l}$ wurde aus diesem Grund ebenfalls als Mittelwert über die Versuchszeit entsprechend Gleichung 5-16 definiert.

Gleichung 5-16

$$x_{binär,F-H,l} = \sqrt{x_{binär,F-H,l,0} \cdot x_{binär,F-H,l,GG}}$$

Der benötigte Start- und Gleichgewichtsanteil des Fremdstoffes ($x_{binär,F-H,l,0}$ bzw. $x_{binär,F-H,l,GG}$) berechnen sich nach Gleichung 5-17 aus dem Enantiomerenexzess in der Lösung bei Versuchsstart $ee_{l,0}$ und bei Gleichgewichtseinstellung $ee_{l,GG}$.

Gleichung 5-17

$$x_{binär,F-H,l,0} = 0,5 \cdot (1 - ee_{l,0}) \text{ bzw. } x_{binär,F-H,l,GG} = 0,5 \cdot (1 - ee_{l,GG})$$

Der Enantiomerenexzess in der Lösung bei Versuchsstart $ee_{l,0}$ resultiert aus den Einwaagedaten des jeweiligen Versuchs (siehe Anhang A, Tabelle A 19). Der Enantiomerenexzess in der Lösung bei Versuchsende bzw. im Gleichgewicht kann mittels Gleichung 5-18 abgeschätzt werden. Gleichung 5-18 enthält neben dem Enantiomerenexzesses, $ee_{Kt,netto}$, auch den bereits erwähnten Enantiomerenexzess in der Startlösung, $ee_{l,0}$, die Nettokristallisatmasse, $m_{Kt,netto}$, sowie die Gesamtmasse Mandelsäure, welche zu Beginn des Versuch gelöst vorlag, $m_{MS,l,0,total}$.

Gleichung 5-18

$$ee_{l,GG} = \frac{ee_{Kt,netto} - ee_{l,0} \cdot \frac{m_{MS,l,0,total}}{m_{Kt,netto}}}{1 - \frac{m_{MS,l,0,total}}{m_{Kt,netto}}}$$

Die noch benötigten Parameter zur Berechnung von Gleichung 5-14 bis Gleichung 5-18 sind in Anhang A, Tabelle A 19 aufgelistet. Wie aus den dortigen Daten hervorgeht, ist die Konzentrationsänderung bezüglich des Absolutbetrages der Lösungskonzentration und damit auch bezüglich des Enantiomerenexzesses in der Lösung im individuellen isothermen Kristallwachstumsversuch gering. Auch die Anreicherung von R-Mandelsäure im Kristallisat liegt unter 1 % der Nettokristallisatmasse und ist damit minimal. Eine Mittelung über Start und Endwert der beiden Größen (Enantiomerenexzess der Lösung und des Nettokristallisats) scheint daher zur Berechnung eines mittleren effektiven Verteilungskoeffizienten des Fremdstoffs zulässig. Abbildung 5.21 illustriert die ermittelten Werte $x_{F,Kt,netto}$ als Funktion von $x_{binär,F-H,l}$ für alle untersuchten Kristallisate.

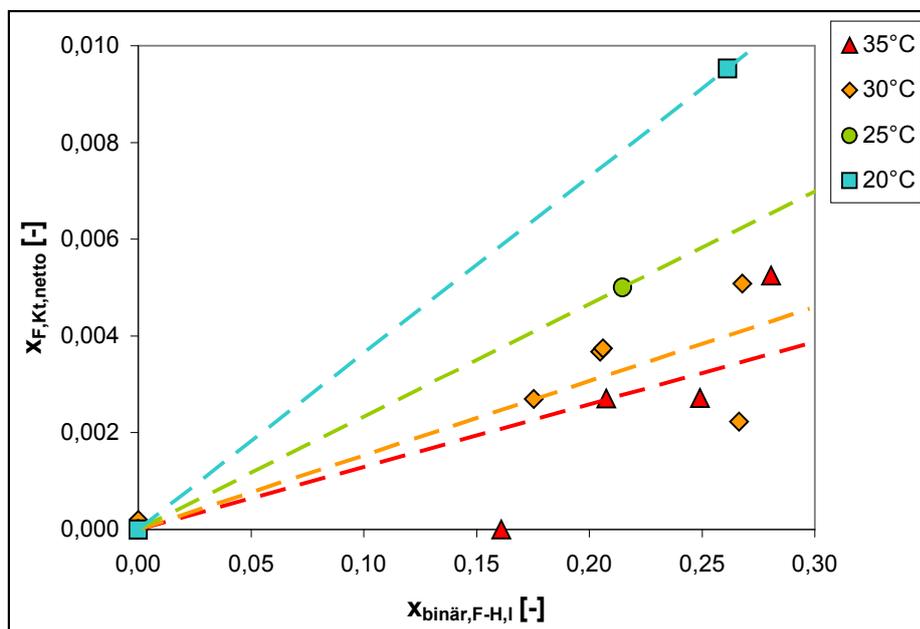


Abbildung 5.21: Fremdstoffanteil im Nettokristallisat $x_{F,Kt,netto}$ als Funktion des gemittelten Fremdstoffanteils in der flüssigen Phase $x_{binär,F-H,l}$ für das enantioselektive Kristallwachstum von S-Mandelsäure aus wässriger Mandelsäurelösung (Fremdstoff = R-Mandelsäure, beide Größen: Anteil bezüglich der Mischung beider Enantiomere (binär)). Der effektive Verteilungskoeffizient Vk_F^{eff} kann für jede Temperatur aus dem Anstieg der ebenfalls dargestellten linearen Ausgleichsfunktion (entsprechend Gleichung 5-14) ermittelt werden.

Zusätzlich sind temperaturbezogene lineare Anpassungsfunktionen zur Ermittlung von Vk_F^{eff} entsprechend Gleichung 5-14 dargestellt. Auch aus dieser Auftrugung wird, wie schon in Abbildung 5.20, deutlich, daß die Reinheit des Kristallisate mit zunehmender Temperatur und abnehmender Menge Gegenenantiomer in der Lösung ansteigt. Der aus den linearen Anpassungsfunktionen erhaltene jeweilige mittlere effektive Verteilungskoeffizient Vk_F^{eff} sowie das zugehörige Bestimmtheitsmaß der linearen Anpassung sind in Tabelle 5-6 aufgelistet. Der sich in Abbildung 5.21 abzeichnende Trend abnehmender Verteilungskoeffizienten mit zunehmender Temperatur wird hier nochmals deutlich und lässt sich, wie Abbildung 5.22 zeigt, gut durch eine exponentielle Gleichung als Funktion der Temperatur beschreiben.

Tabelle 5-6: Effektiver Verteilungskoeffizient Vk_F^{eff} und Bestimmtheitsmaß R^2 ermittelt aus Abbildung 5.21 (lineare Ausgleichsfunktion).

| ϑ [°C] | T [K] | Vk_F^{eff} [-] | R^2 |
|------------------|--------|------------------|-------------|
| 20 | 293,15 | 0,0364 | $1,00^{81}$ |
| 25 | 298,15 | 0,0233 | $1,00^{81}$ |
| 30 | 303,15 | 0,0153 | 0,81 |
| 35 | 308,15 | 0,0129 | 0,48 |

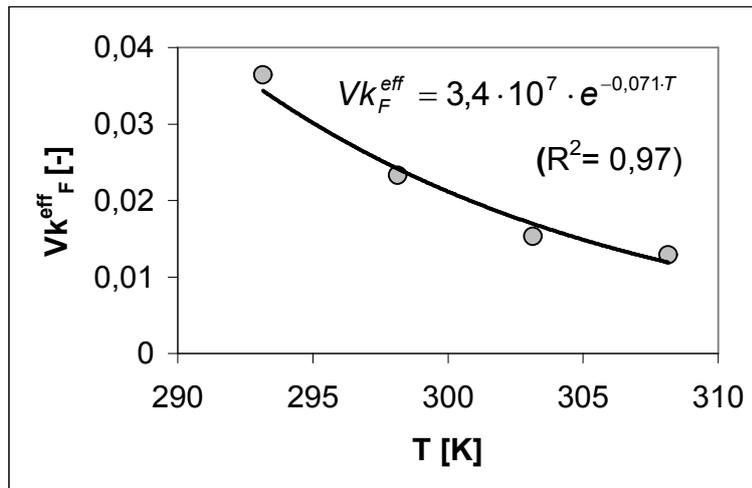


Abbildung 5.22: Effektiver Verteilungskoeffizient Vk_F^{eff} als Funktion der Temperatur T (Symbole: berechnete Daten, Linie: exponentielle Ausgleichsfunktion entsprechend eingefügter Gleichung).

5.3.4 Mikroskopische Einzelkristallbetrachtungen

Vergleich der Kristallisate aus den isothermen geimpften Wachstumsversuchen. Die Abbildungen 5.23 bis 5.27 zeigen lichtmikroskopische Aufnahmen der im Versuchsprogramm gewonnenen Kristallisate (vgl. Anhang A, Tabelle A 19), an welchen bereits die Reinheitsuntersuchungen im vorangegangenen Abschnitt vorgenommen wurden. Alle Bilder wurden im gleichen Maßstab aufgenommen, der entsprechende Maßstabsbalken ist in Abbildung 5.23 integriert. Lediglich Abbildung 5.25 (Technikumsversuche) enthält Aufnahmen mit stärkerer Vergrößerung und wurde daher mit eigenem Maßstabsbalken dargestellt.

Wie bereits im experimentellen Teil erläutert wurde, ist die eingebrachte Impfkristallmasse für jeden Versuch entsprechend der zu erwartenden Kristallisatmasse berechnet worden (siehe Gleichung 3-23, $w_{impf,Kt} = 0,08$). Da immer die gleiche Größenfraktion an Impfkristallen genutzt wurde (S-Mandelsäure, 300-355 μm), hat dies eine annähernd gleiche Größe der Kristallisatfraktionen bei Versuchsende zur Folge und damit den Vorteil einer verbesserten Vergleichbarkeit der Versuche untereinander.

⁸¹ Datenpunktzahl sehr gering

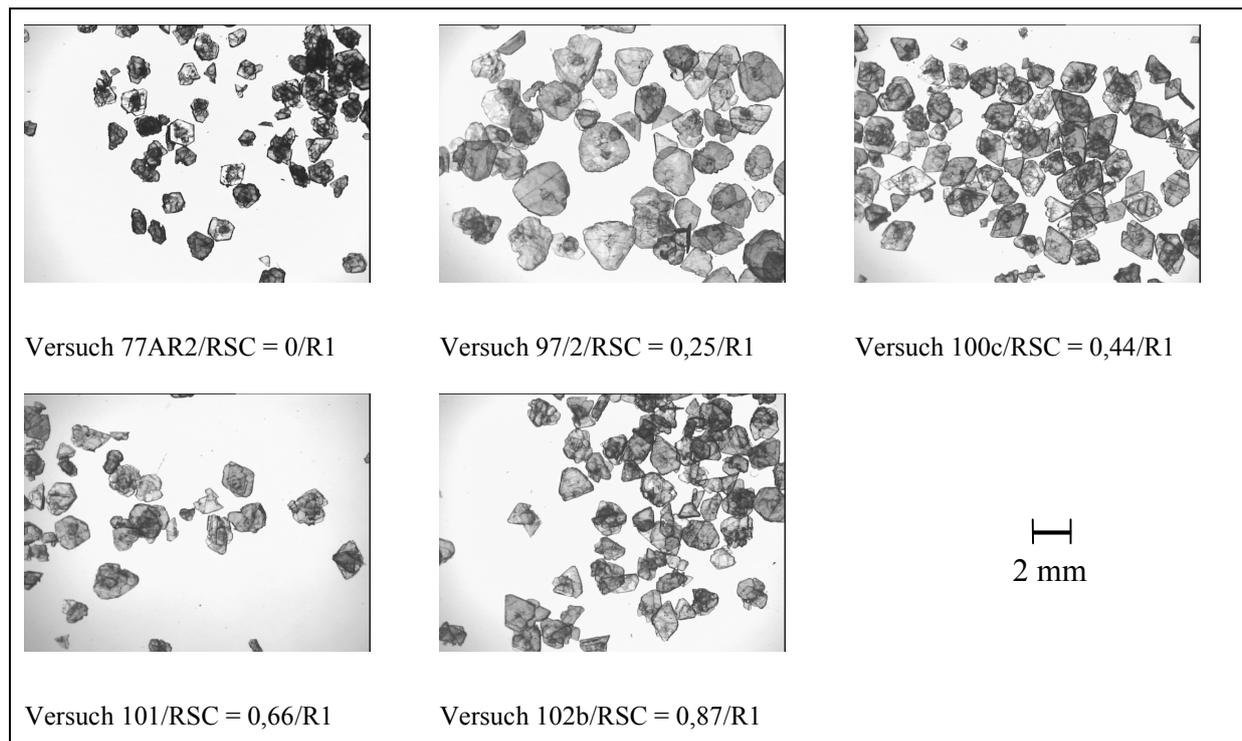


Abbildung 5.23: Kristallisatproben aus den isothermen Wachstumsversuchen bei 35 °C mit zunehmendem RSC, d. h. Gegenenantiomergesamt.

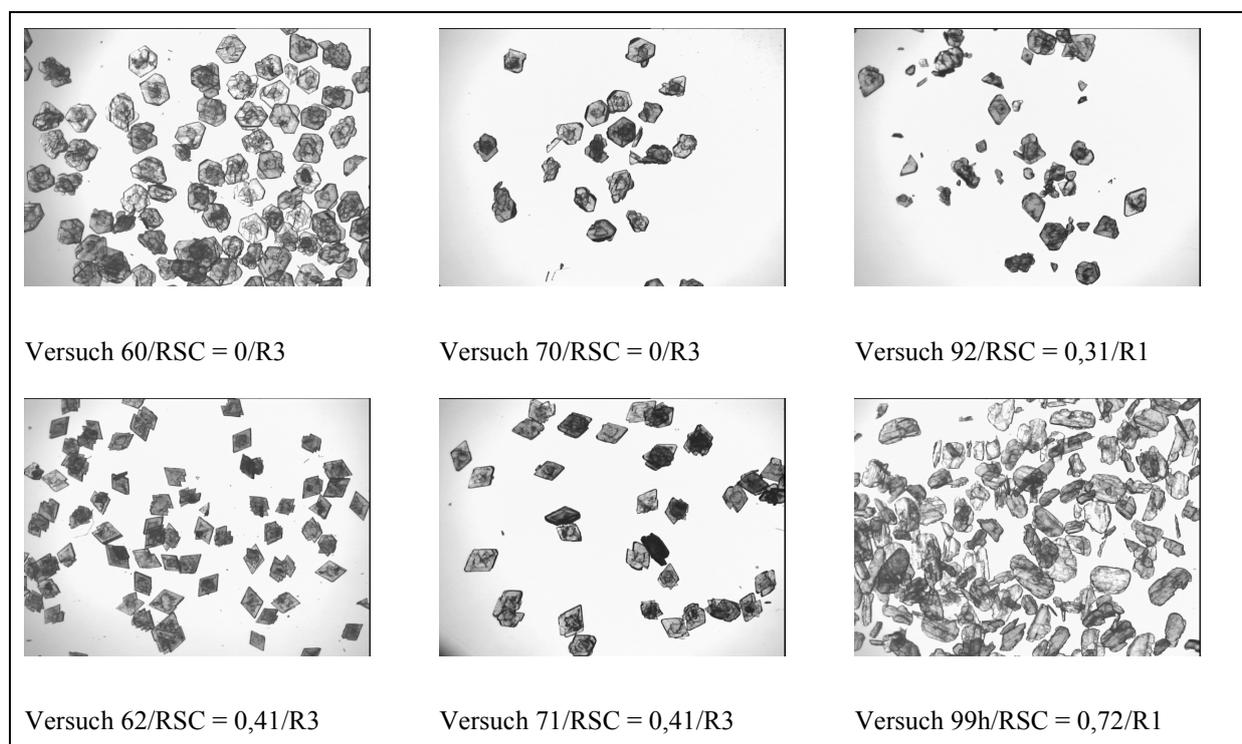


Abbildung 5.24: Kristallisatproben aus den isothermen Wachstumsversuchen bei 30 °C mit zunehmendem RSC, d. h. Gegenenantiomergesamt.

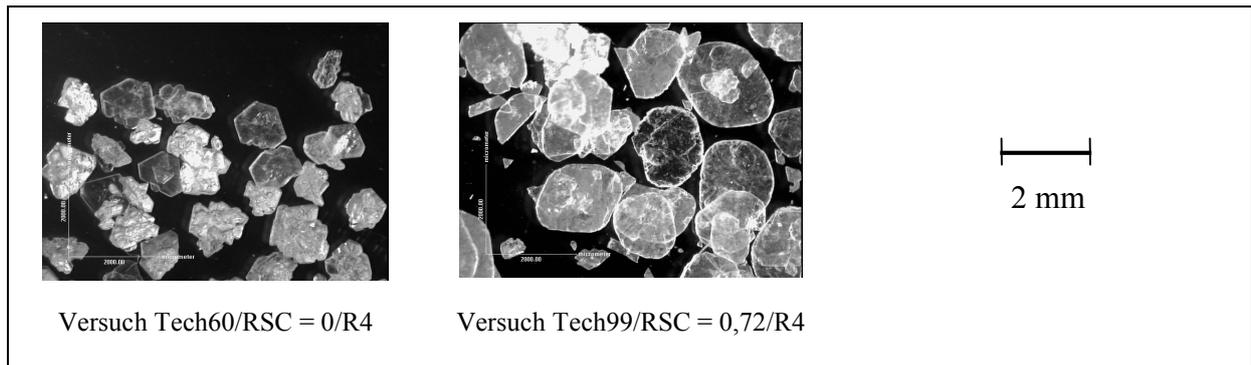


Abbildung 5.25: Kristallisatproben aus den isothermen Wachstumsversuchen im R4-Reaktor bei 30 °C mit zunehmendem RSC, d. h. Gegenantiomergehalt.

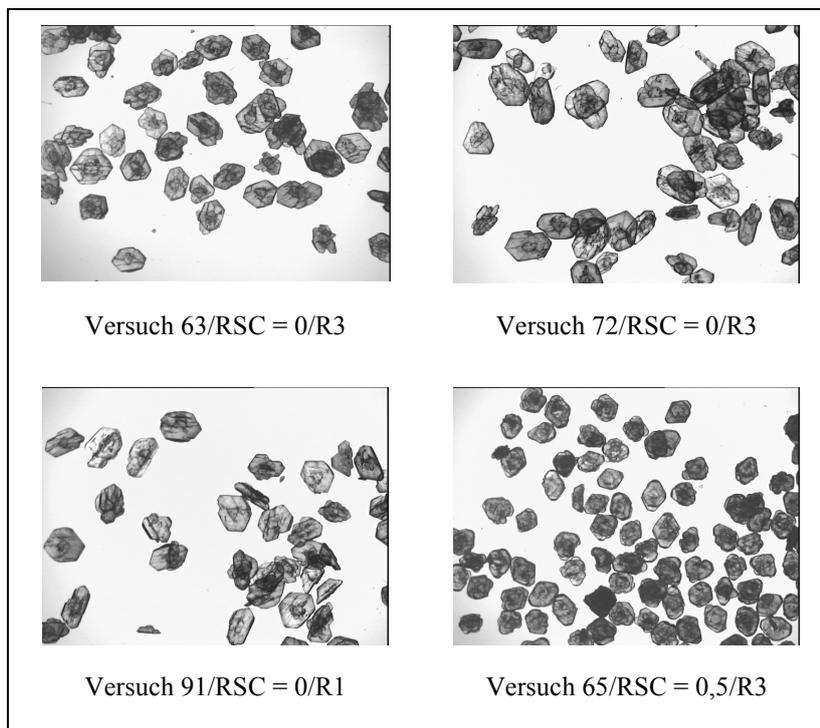


Abbildung 5.26: Kristallisatproben aus den isothermen Wachstumsversuchen bei 25 °C mit zunehmendem RSC, d. h. Gegenantiomergehalt.

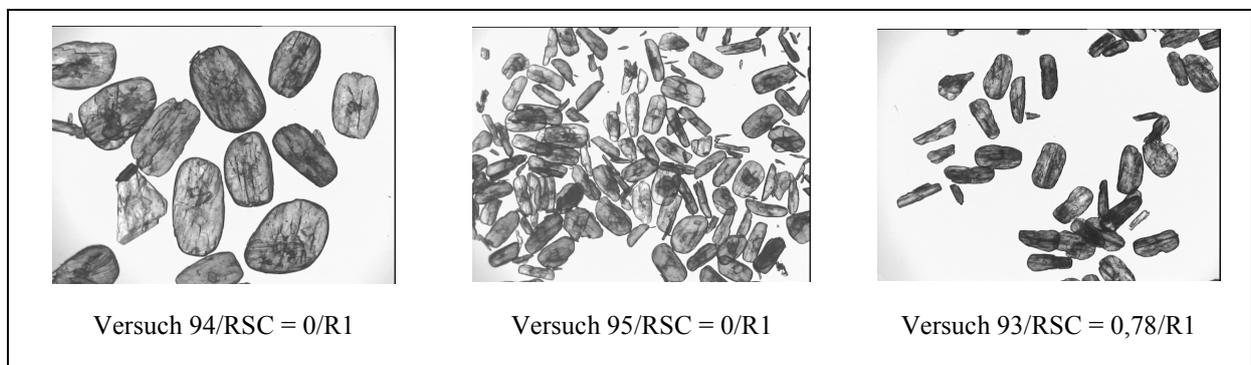


Abbildung 5.27: Kristallisatproben aus den isothermen Wachstumsversuchen bei 20 °C mit zunehmendem RSC, d. h. Gegenantiomergehalt.

Die Kristallismenge konnte jedoch aufgrund der nur ungenau bekannten Gleichgewichtsdaten speziell für Versuche mit $RSC \neq 0$ nur grob abgeschätzt werden. Daher wurde der angestrebte Massenanteil Impfkristalle $w_{impf,Kt}$ im Kristallinat im jeweiligen Versuch und damit eine zwischen den einzelnen Versuchen vergleichbare Kristallgröße nicht immer exakt realisiert. Sehr deutlich wird dies z. B. beim Vergleich der Kristallgröße zwischen Versuch 94 ($w_{impf,Kt} = 0,04$) und Versuch 95 ($w_{impf,Kt} = 0,08$) in Abbildung 5.27.

Die Mikroskopaufnahmen bestätigen, daß Keimbildungsprozesse während der isothermen Wachstumsversuche als vernachlässigbar angesehen werden können.

Alle Kristallinate bestehen aus Kristallen annähernd gleicher Größe und die wenigen vorhandenen Kristalle unterhalb der Durchschnittsgröße können aufgrund ihrer unregelmäßigen Form mit großer Wahrscheinlichkeit als Bruchfragmente identifiziert werden. Kristallbruch und -abrieb⁸² tritt zwar auf, trägt aber aufgrund der Kristallform (Plättchen) durch die neu entstehenden Bruchflächen nur unwesentlich zur Oberflächenvergrößerung des wachsenden Kristallinats bei. Außerdem erkennt man deutlich eine Abhängigkeit der Kristallform (Habitus) von den eingestellten Prozessbedingungen, d. h. von der Wachstumstemperatur ϑ_{Growth} , der relativen Lösemittelzusammensetzung RSC und den Rühr-/Reaktorverhältnissen (z. B. Abbildung 5.27).

Untersuchungen von Patil et al. [Pat87] haben gezeigt, daß der Kristallhabitus der reinen Enantiomere der Mandelsäure vielfältig ist. Aus der Desublimation der reinen Enantiomere resultierten nadelförmige Kristalle. Hingegen wurden sowohl bei der Kristallisation aus Chloroform als auch aus einer Ethanol-Methylenchlorid (9:1)-Mischung hexagonale und rhombische Plättchen der reinen Enantiomere erhalten. Es konnte gezeigt werden, daß alle Kristalle die gleiche Kristallstruktur besitzen und es sich daher nicht um unterschiedliche Modifikationen (Polymorphie) sondern jeweils nur um einen unterschiedlichen Kristallhabitus des reinen Enantiomers handelt. Die Autoren geben jedoch keine Begründung für die unterschiedliche Kristallgeometrie besonders bei der Kristallisation aus Lösungen.

Kristallographische Daten zur Mandelsäure wurden bereits im experimentellen Teil zusammengefasst (siehe Tabelle 3-4). Die von Patil et al. [Pat87] ermittelte Zuordnung der makroskopischen Kristallflächen hexagonaler und rhombischer plättchenförmiger Kristalle der reinen Enantiomere zu definierten Kristallgitternetzebenen ist in Abbildung 5.28 dargestellt. Die hexagonale unterscheidet sich von der rhombischen Kristallform durch die Ausbildung zusätzlicher makroskopischer Kristallflächen entlang der Netzebenen $[100]$ und $[\bar{1}00]$.

Auch in den in dieser Arbeit vorgestellten Versuchen zur Kristallisation des S-Mandelsäureenantiomers aus wässrigen Lösungen erhält man hexagonale sowie rhombische Plättchen. Jedoch ist hier eine eindeutige Präferenz zu einer der beiden Kristallgeometrien in Abhängigkeit vom RSC-Wert erkennbar. Während in Abwesenheit des Gegenenantiomers die

⁸² speziell im R1-Reaktor durch den Magnetührer begünstigt

hexagonale Plättchenform beobachtet werden kann, wird in Anwesenheit des Gegenenantiomers bevorzugt die rhombische Plättchenform ausgebildet.

Besonders deutlich wird dies bei den Kristallisaten aus Versuchen im R3-Reaktor da hier die mechanische Belastung und damit Abrieb und Bruch in geringerem Maße auftritt. Jedoch deutet sich dieser Trend auch in den Technikumsversuchen (Abbildung 5.25) und im R1-Reaktor (Abbildung 5.23 – Abbildung 5.27) an. Auch in den zuvor hinsichtlich verschiedener Messtechniken diskutierten enantioselektiven Kühlungskristallisationsversuchen (Kapitel 4.5) wurden rhombische Kristalle der S-Mandelsäure aus Lösungen beider Enantiomere erhalten.

In Abbildung 5.29 werde die beobachteten Unterschiede in der Kristallgeometrie nochmals detailliert für eine Wachstumstemperatur von 30 °C verdeutlicht.

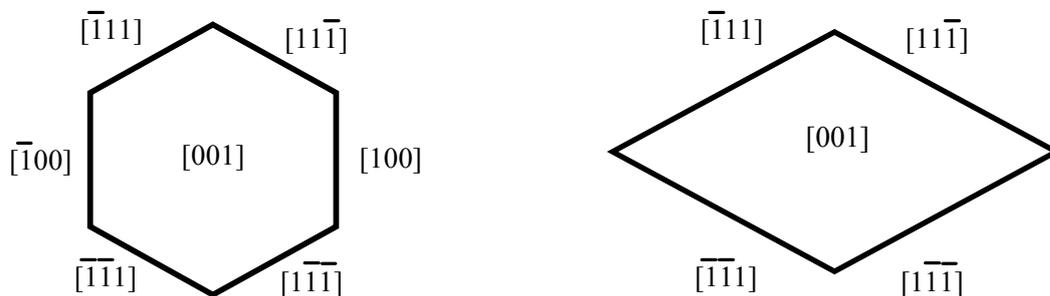


Abbildung 5.28: Netzebenenordnung zu makroskopischen Kristallflächen für hexagonale (links) und rhombische (rechts) plättchenförmige Kristalle der reinen Mandelsäureenantiomere nach Patil et al. [Pat87].

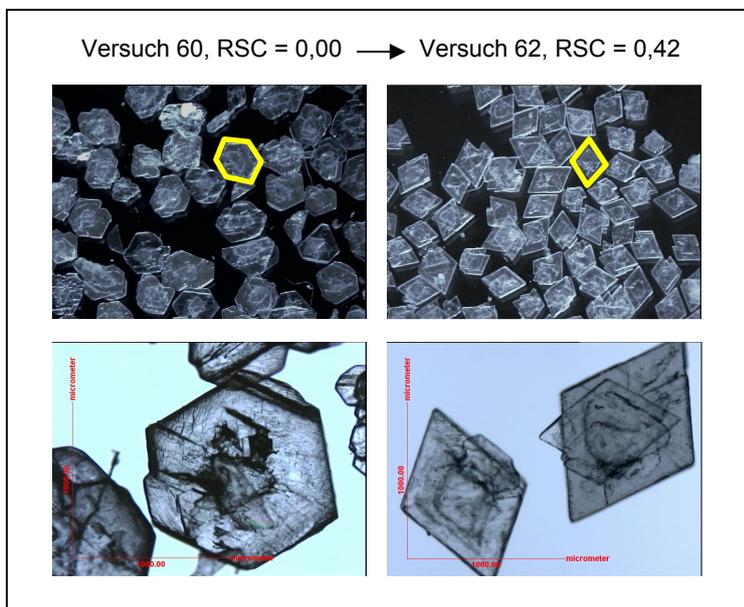


Abbildung 5.29: S-Mandelsäurekristalle kristallisiert aus wässriger Lösung bei 30 °C. Hexagonale plättchenförmige Kristalle können in Abwesenheit (RSC = 0) und rhombische plättchenförmige Kristalle in Anwesenheit des Gegenenantiomers in der Lösung (RSC \neq 0) beobachtet werden.

Weiterhin fällt bei der mikroskopischen Begutachtung der gewonnenen Kristalle auf, daß die zu Beginn des Versuchs eingebrachten Impfkristalle im Produktkristallinat noch immer deutlich zu erkennen sind (siehe z. B. Abbildung 5.29). Ursache hierfür sind Defekte und Versetzungen im Kristallgitter an der Grenzfläche zwischen Impfkristall und neu gewachsenem Material. Diese resultieren aus den vorangegangenen mechanischen Belastungen (Siebung, interkristalline Reibung während der Lagerung etc.) und der damit verbundenen starken Deformation des Kristallgitters an der Impfkristalloberfläche. Dieser Umstand eröffnet die Möglichkeit einer genaueren Beobachtung der Entwicklung einzelner Kristallflächen.

Wie in Abbildung 5.30 und Abbildung 5.31 anhand von Produktkristallen aus Versuch 60 und 62 verdeutlicht wird, kommt es während des Kristallwachstums durch:

- Wachstum vorhandener Kristallflächen,
- die Ausbildung neuer Kristallflächen sowie
- das Herauswachsen und damit Verschwinden überzähliger Kristallflächen

zur Ausheilung der zuvor unregelmäßig geformten Impfkristalle. Letztendlich resultiert aus diesem Verhalten in Versuch 60 ($RSC = 0$) eine hexagonale Plättchenform und in Versuch 62 ($RSC \neq 0$) eine rhombische Plättchenform. Die beobachtete Abhängigkeit der Kristallform vom RSC-Wert weist deutlich auf einen Einfluss des nichtkristallisierenden Gegenenantiomers auf den Kristallwachstumsprozess des Zielenantiomers hin, welcher sich besonders auf den Oberflächeneinbauprozess des Zielenantiomers auswirkt.

Abschließend sollte untersucht werden, ob mittels Rasterelektronenmikroskopie⁸³ (REM) und Atomic Force Mikroskopie⁸⁴ (AFM) zusätzliche Besonderheiten und Unterschiede in der Struktur der Kristalloberfläche beobachtet werden können, welche z. B. Rückschlüsse auf den Mechanismus des Oberflächeneinbaus der Zielenantiommoleküle zulassen (Schraubenversetzungen, Anzeichen für polynukleares Wachstum, vgl. Kapitel 2.6.2).

Abbildung 5.32 zeigt REM-Aufnahmen von Kristallen aus Versuch 60 und Versuch 62 in verschiedenen Vergrößerungsstufen. In beiden Versuchen ist bis zur maximalen Vergrößerung eine deutliche Strukturierung der Kristalloberfläche erkennbar. An den abgerundeten Kristallkanten wird die mechanische Belastung der Kristalle während des Wachstumsprozesses offensichtlich. Außerdem erkennt man in beiden Versuchen übereinandergeschobene Kristallinatlagen welche auf ein kontinuierliches Schichtenwachstum auf der Kristalloberfläche hindeuten. Die Durchmusterung der Oberfläche beider Kristallinatproben mit noch stärkerer Vergrößerung (AFM) bestätigte die zuvor gefundenen Erkenntnisse, lieferte jedoch keine neuen Informationen. Abbildung 5.33 enthält beispielhaft je eine AFM-Aufnahme für Versuch 60 und Versuch 62.

⁸³ Gerät: *Carl Zeiss DSM - 942*

⁸⁴ Gerät: *Digital Instruments Nanoscope*

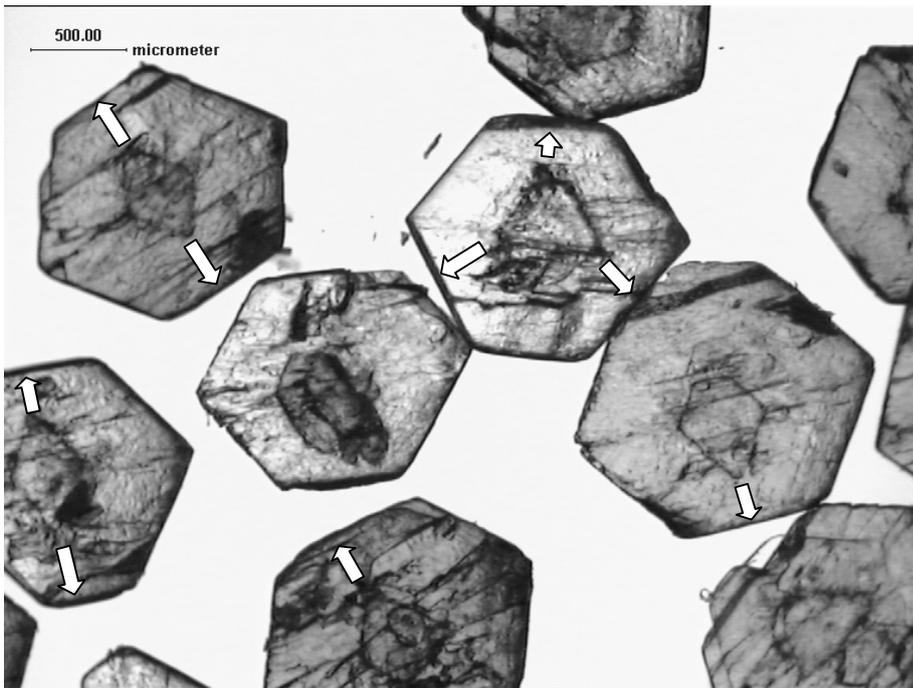


Abbildung 5.30: Produktkristalle aus Versuch 60. Pfeile dienen der Verdeutlichung der Ausbildung neuer Kristallflächen.

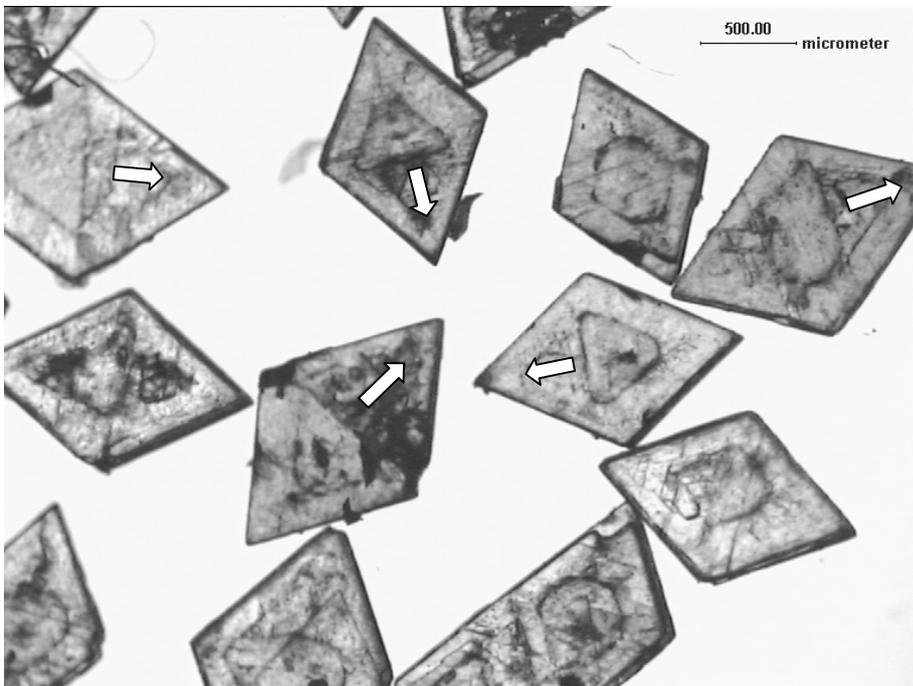
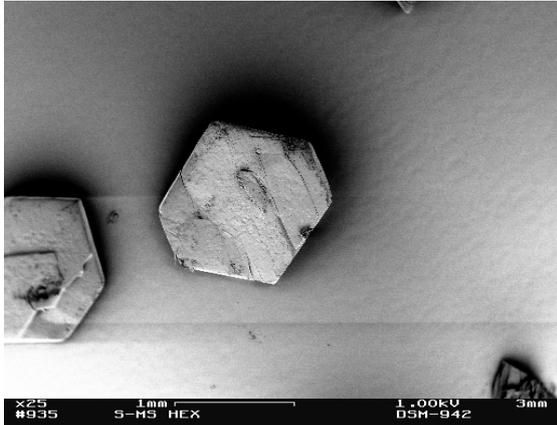
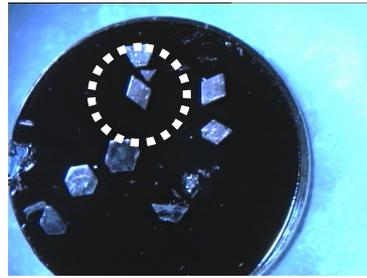
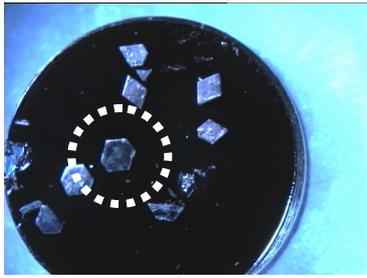
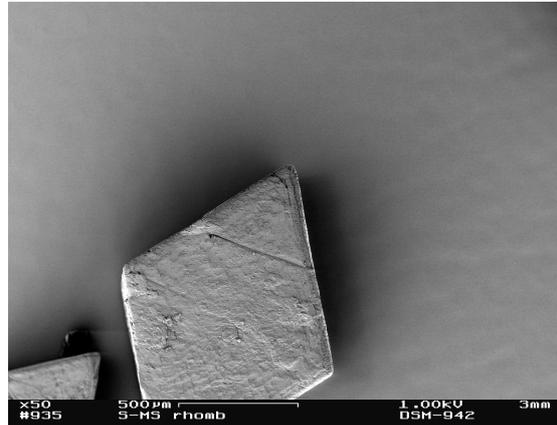


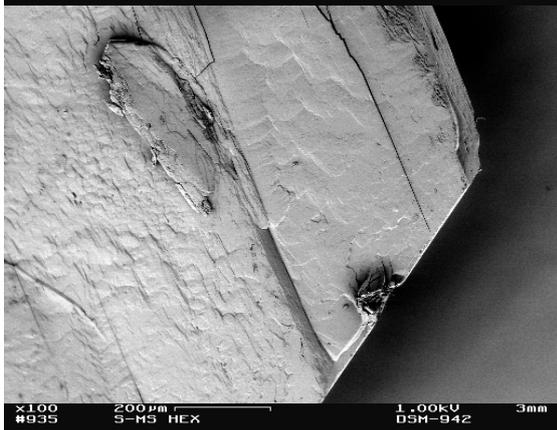
Abbildung 5.31: Produktkristalle aus Versuch 62. Pfeile dienen der Verdeutlichung des Herauswachsens vorhandener Kristallflächen.



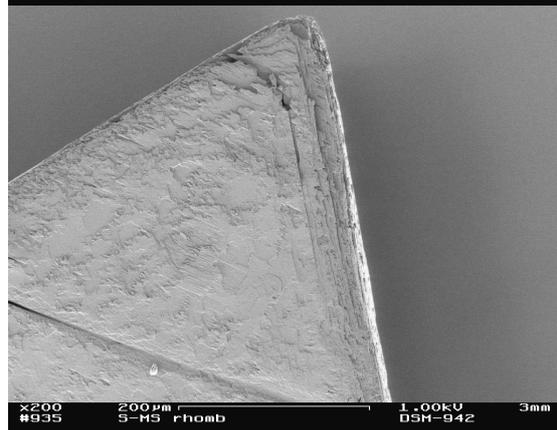
x25 1mm 1.00kV
#935 S-M5 HEX DSM-942 3mm



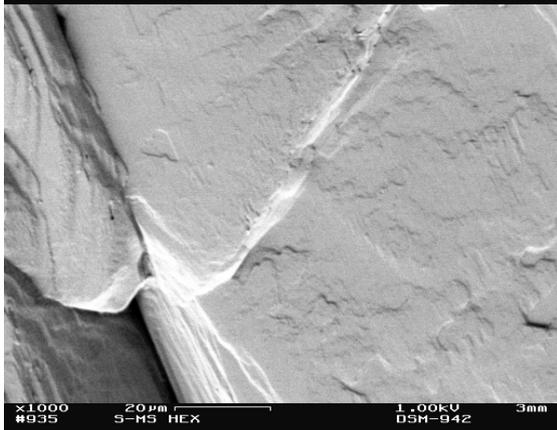
x50 500µm 1.00kV
#935 S-M5 rhomb DSM-942 3mm



x100 200µm 1.00kV
#935 S-M5 HEX DSM-942 3mm



x200 200µm 1.00kV
#935 S-M5 rhomb DSM-942 3mm



x1000 20µm 1.00kV
#935 S-M5 HEX DSM-942 3mm



x2000 20µm 1.00kV
#935 S-M5 rhomb DSM-942 3mm

Abbildung 5.32: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen von Kristallen mit hexagonaler (linke Spalte: Versuch 60, RSC = 0) und rhombischer Plättchenform (rechte Spalte: Versuch 62, RSC \neq 0), oben: Probenhalter mit Kristallen unter dem Lichtmikroskop.

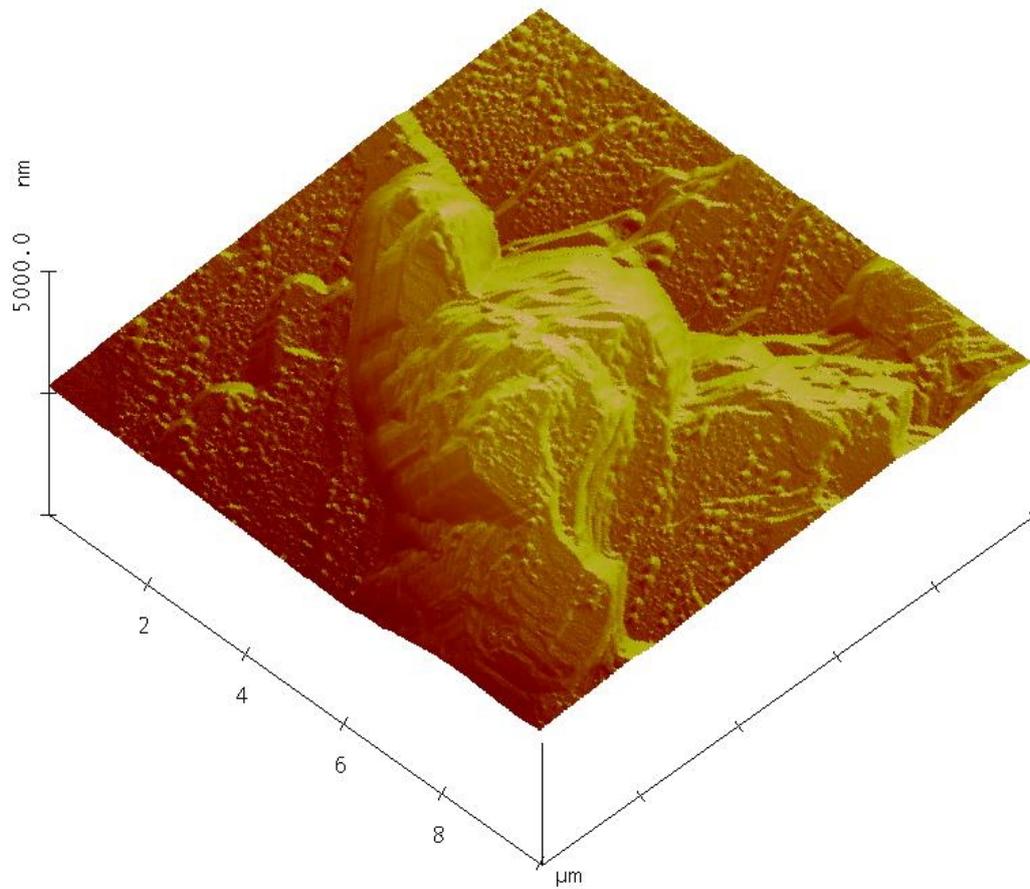
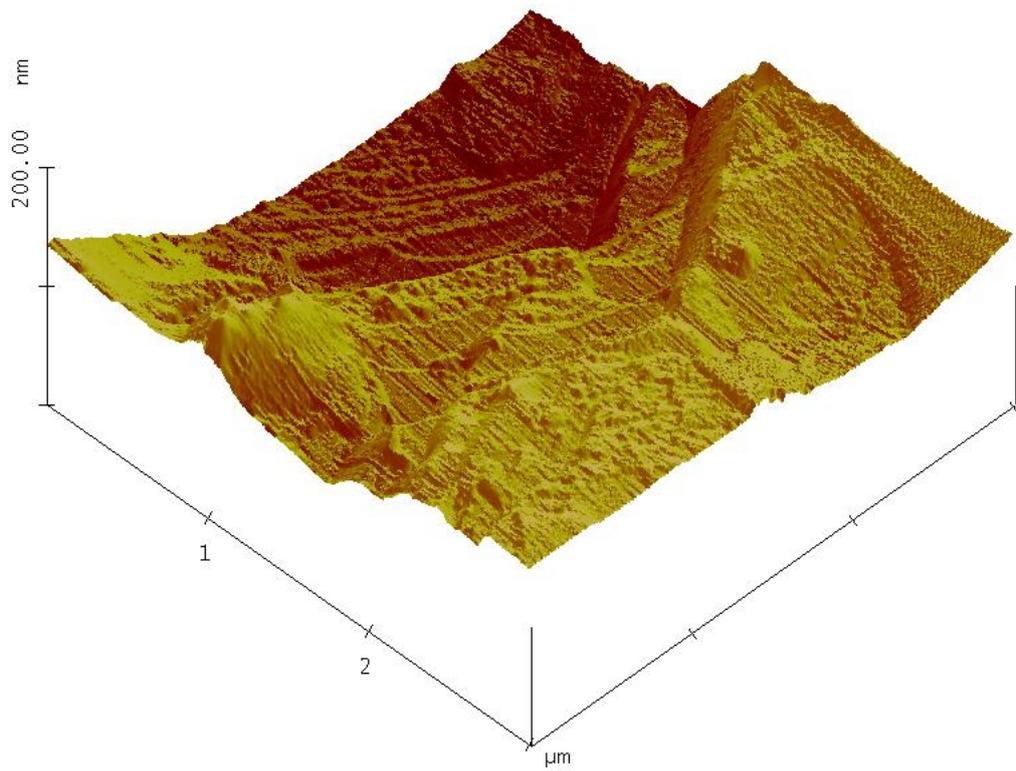


Abbildung 5.33: AFM-Aufnahmen von Kristallen mit hexagonaler (oben: Versuch 60, RSC = 0) und rhombischer Plättchenform (unten: Versuch 62, RSC \neq 0).

5.3.5 Simulation der Kristallformentwicklung - Parameterstudie

Um weitere Rückschlüsse aus den beobachteten Unterschieden in der Kristallform der S-Mandelsäure (hexagonal/rhombisch) ziehen zu können, wurde ein einfaches Modell zur Kristallformentwicklung aufgestellt, mit dessen Hilfe eine Parameterstudie durchgeführt wurde. Abbildung 5.34 zeigt das einfache Modell eines hexagonalen plättchenförmigen symmetrischen Impfkristalls. Es besitzt vier charakteristische Außenkanten A , B , C und Z . Die von ihnen umschlossenen Außenflächen:

[a]: begrenzt durch A und Z ,

[b]: begrenzt durch B und Z ,

[c]: begrenzt durch C und Z und

[z]: begrenzt durch A , B und C

besitzen unterschiedliche Wachstumsrichtungen und individuelle Flächenwachstumsgeschwindigkeiten v_a ([a]-Fläche), v_b ([b]-Fläche), v_c ([c]-Fläche) und v_z ([z]-Fläche) in Richtung der Flächennormalen ausgehend von einem Mittelpunkt M . Die Distanzen der Flächen vom Mittelpunkt M entlang der jeweiligen Flächennormalen sind mit a , b , c und z indiziert. Außerdem werden drei charakteristische Innenwinkel der hexagonalen Außenfläche gekennzeichnet: α , β und γ .

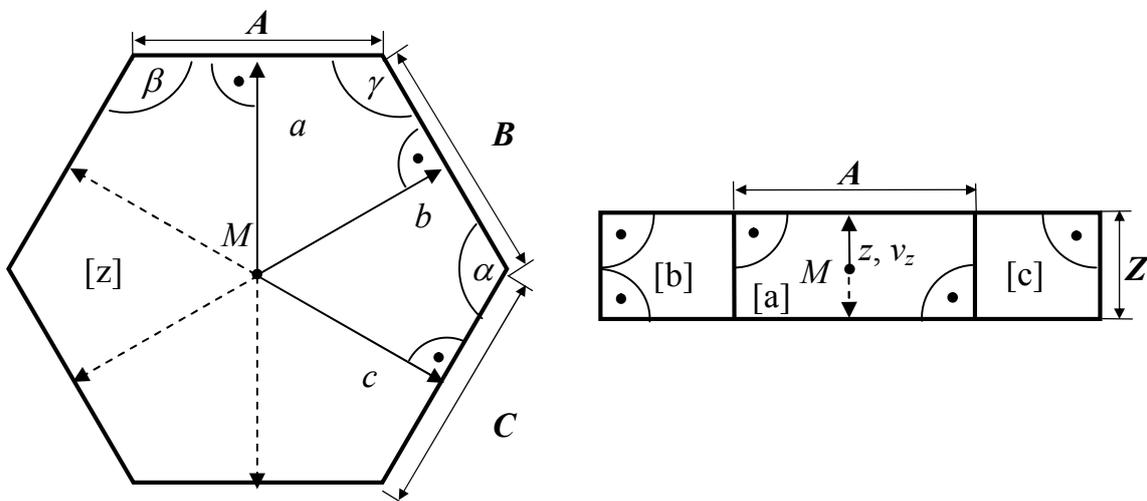


Abbildung 5.34: Stark vereinfachtes Modell eines hexagonalen plättchenförmigen symmetrischen Impfkristalls (Frontansicht und Seitenansicht). Die charakteristischen Außenkanten A , B , C und Z , die Außenflächen [a], [b], [c] und [z], die Distanzen der Flächen zum Mittelpunkt M entlang der jeweiligen Flächennormalen a , b , c und z sowie die Innenwinkel α , β und γ der Fläche [z] sind indiziert.

Ausgehend von diesem Impfkristallmodell wurde eine allgemeine Flächenwachstumsgeschwindigkeit v_i als Funktion der Übersättigung S , einer Wachstumsordnung g und einer Geschwindigkeitskonstanten k_i entsprechend Gleichung 5-19 für jede Außenfläche ($i = a, b, c, z$) definiert (vgl. Kapitel 2.6.2).

$$di/dt = v_i = k_i \cdot S^g \quad (\text{für } i = a, b, c, z)$$

Die Übersättigung S wurde entsprechend Gleichung 3-13 und Gleichung 3-14 definiert. In Anlehnung an die experimentellen Resultate⁸⁵ wurde die Wachstumsordnung g als Konstante mit dem Wert 1,5 festgelegt. Unter Annahme der Randbedingungen entsprechend Tabelle 5-7 wurde die Entwicklung der Kristallform abhängig vom relativen Verhältnis der k_i -Werte simuliert. Die Länge der Kanten A , B , C und Z kann über einfache geometrische Zusammenhänge aus den lotrechten Distanzen a , b , c und z der Kristallflächen zum Kristallmittelpunkt M sowie den Innenwinkeln der ABC-Fläche α , β und γ abgeleitet werden. Es resultiert Gleichung 5-20 bis Gleichung 5-23.

Tabelle 5-7: Spezifische Randbedingungen für alle Simulationen zur Kristallformentwicklung.

| Parameter | |
|--|---|
| Distanz zwischen Außenfläche und Mittelpunkt (lotrecht zur Fläche) | $a = b = c = 50 \mu\text{m}$ und $z = 10 \mu\text{m}$ ($t = 0$) |
| Innenwinkel der hexagonalen Außenfläche | $\alpha = \beta = \gamma = 120^\circ$ (konstant) |
| Dichte des Feststoffes | $\rho = 1,349 \text{ g/cm}^3$ (konstant) |
| Startkonzentration der umgebenden Lösung ⁸⁶ | $c_H(t = 0) = 9,05 \text{ Ma.-%}$ |
| Gleichgewichtskonzentration der umgebenden Lösung ⁸⁶ | $c_H(t \rightarrow \infty) = 8,45 \text{ Ma.-%}$ |
| Masse des Lösemittels ⁸⁷ | $m_{Lm^*} = 0,1 \text{ g}$ (konstant) |
| Simulationszeit | 10000 min |
| Wachstumsgeschwindigkeitskonstante der Fläche $[Z] k_z$ | 0,0002 cm/min (konstant) |

Gleichung 5-20

$$A = \frac{c}{\sin \beta} + \frac{b}{\sin \gamma} + a \cdot \left(\frac{1}{\tan \beta} + \frac{1}{\tan \gamma} \right)$$

Gleichung 5-21

$$B = \frac{a}{\sin \gamma} + \frac{c}{\sin \alpha} + b \cdot \left(\frac{1}{\tan \gamma} + \frac{1}{\tan \alpha} \right)$$

Gleichung 5-22

$$C = \frac{b}{\sin \alpha} + \frac{a}{\sin \beta} + c \cdot \left(\frac{1}{\tan \alpha} + \frac{1}{\tan \beta} \right)$$

Gleichung 5-23

$$Z = 2 \cdot z$$

Eine wichtige weitere Einschränkung ergibt sich aus der Annahme, daß schnell wachsende Kristallflächen zu Gunsten langsam wachsender Kristallflächen an Größe verlieren können und damit auch die Länge der sie begrenzenden Kanten gegen null laufen kann. Dieser

⁸⁵ siehe Kapitel 5.3.1 und 5.3.2

⁸⁶ angelehnt an Versuch 79, 94 und 95 (20 °C, RSC = 0)

⁸⁷ kann auch Fremdstoffe enthalten (RSC ≠ 0)

Grenzfall kann im vorliegenden Modell theoretisch für die Flächen [a], [b] und [c] bzw. die Kanten *A*, *B* und *C* eintreten. (Aufgrund des rechten Winkels zur Fläche [z] bzw. zur Kante *Z* bleiben diese vom beschriebenen Effekt unbeeinträchtigt). Um den Sachverhalt theoretisch nachzubilden, wird die Geschwindigkeitskonstante k_i der sich verkleinernden Fläche ab einer Flächengröße bzw. Kantenlänge von null entsprechend Gleichung 5-24 neu definiert. Die Geschwindigkeitskonstante k_j entspricht dabei der Geschwindigkeitskonstante der am langsamsten wachsenden Nachbarfläche, der Winkel Ω dem ursprünglichen Winkel zwischen langsamster Nachbarfläche und herausgewachsener Fläche im Impfkristall.

Beispielsweise ergibt sich für den Fall, daß Kante *B* und damit Fläche [b] die Größe null erreicht ($k_b > (k_a \text{ und } k_c)$) und z. B. Fläche [a] schneller wächst als Fläche [c] ($k_a > k_c$) Gleichung 5-25 zur Berechnung von k_b . Anhang C enthält den entsprechenden Code zur Berechnung der sich entwickelnden Kristallform in Matlab.

Gleichung 5-24

$$k_i = \frac{k_j}{\cos(\pi - \Omega)}$$

Gleichung 5-25

$$k_b = \frac{k_c}{\cos(\pi - \alpha)}$$

Mit Hilfe des beschriebenen Modells wurden drei Grenzfälle im Rahmen einer Parameterstudie simuliert. Das Simulationsergebnis folgender Extremfälle soll kurz gezeigt werden:

- (A) $k_a = k_b = k_c = 10 \cdot k_z$,
- (B) $k_a = k_c = 1,5 \cdot k_z$ und $k_b = 10 \cdot k_z$ und
- (C) $k_a = k_c = 10 \cdot k_z$ und $k_b = 0,25 \cdot k_z$.

Abbildung 5.35 enthält das Simulationsergebnis für den Fall (A). Die Außenflächen [a], [b] und [c] wachsen mit gleicher Geschwindigkeit aber um ein Zehnfaches schneller als die hexagonale Fläche [z]. Wie man erkennt bleibt die geometrische Form des Impfkristalls weitestgehend erhalten. Diese Simulation ähnelt stark dem Kristallwachstumsverhalten von S-Mandelsäure in enantiomerenreiner Lösung ($RSC = 0$, z. B. Versuch 60: vgl. Abbildung 5.24, Abbildung 5.29 und Abbildung 5.30).

Abbildung 5.36 zeigt das Simulationsergebnis für Fall (B). Die beiden Flächen [a] und [c] wachsen mit nur unwesentlich größerer Geschwindigkeit als die zu Beginn hexagonale Fläche [z]. Fläche [b] wächst hingegen mit zehnfacher Geschwindigkeit von Fläche [z] und damit deutlich am schnellsten. Man erkennt, daß Fläche [b] aufgrund ihres schnellen Wachstums an Größe verliert und in der Endform des Kristalls letztendlich nicht mehr vorhanden ist. Diese Simulation zeigt starke Ähnlichkeiten mit dem enantioselektiven Kristallwachstumsverhalten

von S-Mandelsäure in einer Lösung beider Enantiomere ($RSC \neq 0$, z. B. Versuch 62: vgl. Abbildung 5.24, Abbildung 5.29 und Abbildung 5.31).

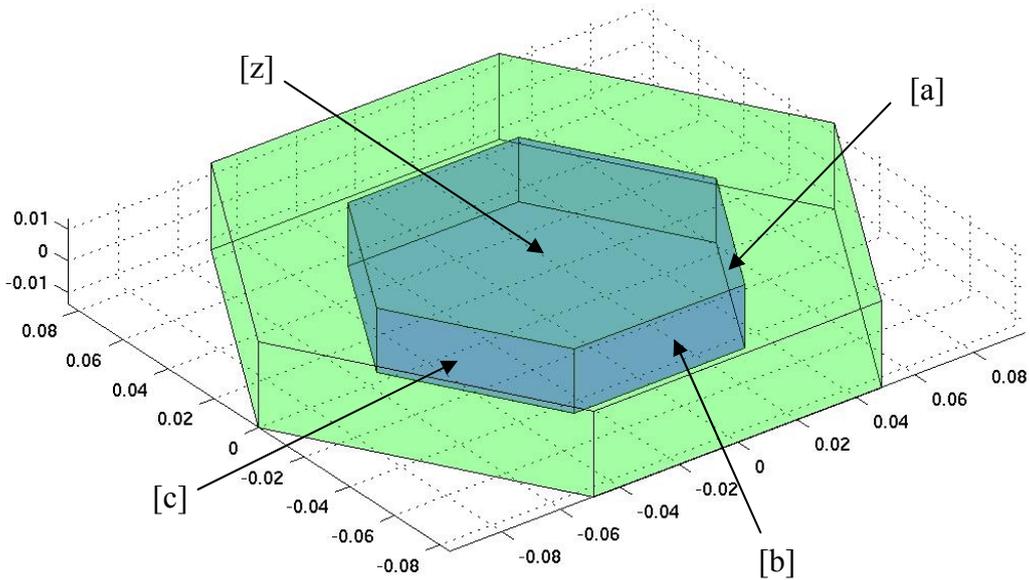


Abbildung 5.35: Berechnete Entwicklung der Kristallform mit $k_a = k_b = k_c = 10 \cdot k_z$ (Fall A, Startform: blau, Endform: grün).

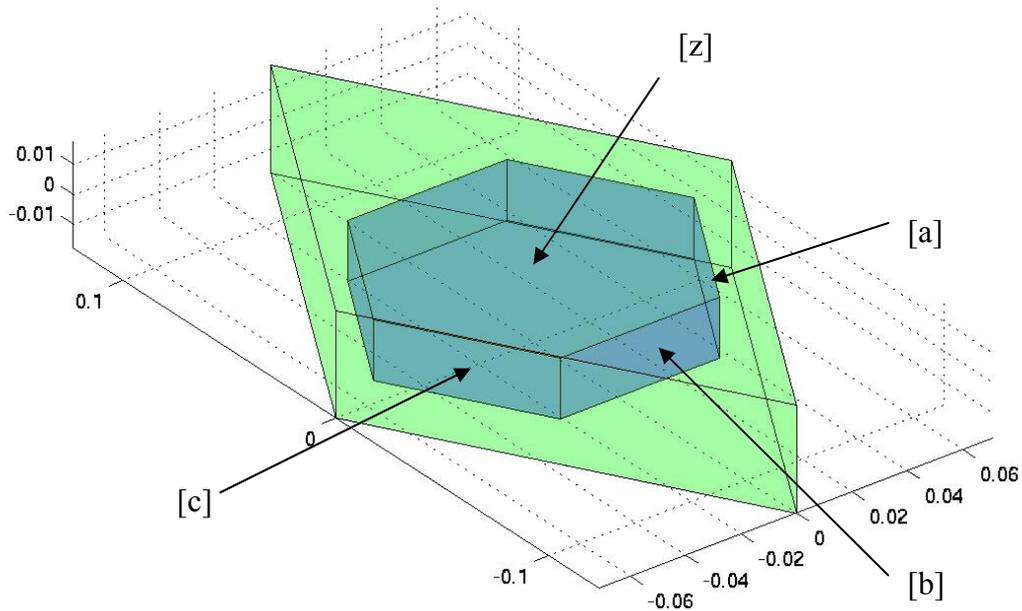


Abbildung 5.36: Berechnete Entwicklung der Kristallform mit $k_b = 10 \cdot k_z$ und $k_a = k_c = 1,5 \cdot k_z$ (Fall B, Startform: blau, Endform: grün).

Abbildung 5.37 zeigt abschließend den komplementären Fall (C), bei welchem Fläche [b] im Vergleich zu den Flächen [a], [c] und [z] stark verlangsamt wächst. Die Flächen [a] und [c] wachsen hingegen mit der zehnfachen Wachstumsgeschwindigkeit der Fläche [z]. Aufgrund dieser Relationen wächst Fläche [b] im Verlauf der Simulation zur dominanten Außenfläche des Kristalls heran. Diese Modellvorstellung könnte die von Patil et al. [Pat87] beobachtete Stäbchenform bei der Kristallisation von S-Mandelsäure aus der Gasphase (Desublimation) erklären.

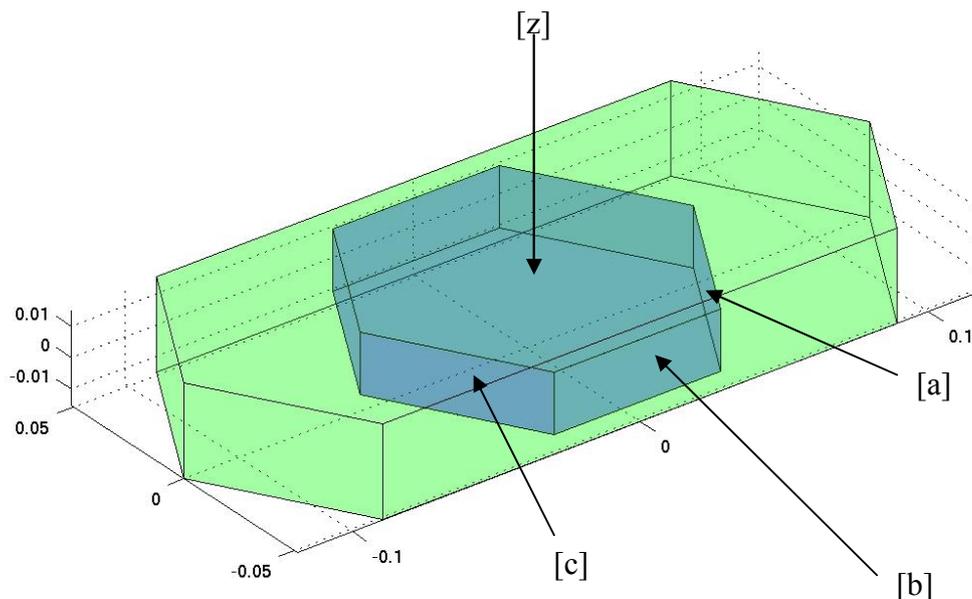


Abbildung 5.37: Berechnete Entwicklung der Kristallform mit $k_a = k_c = 10 \cdot k_z$ und $k_b = 0,25 \cdot k_z$ (Fall C, Startform: blau, Endform: grün).

Mit Hilfe des geometrischen Modells eines hexagonalen plättchenförmigen Impfkristalls sowie eines stark vereinfachten Ansatzes für die individuellen Flächenwachstumsgeschwindigkeiten der einzelnen Kristallaußenflächen konnte der experimentell beobachtete Habitus der S-Mandelsäure in Abwesenheit und Gegenwart des nicht kristallisierenden Gegenenantomers gut nachgebildet werden.

Die Parameterstudie bezüglich der Wachstumsgeschwindigkeitskonstanten k_i hat gezeigt, daß gleiche Wachstumsgeschwindigkeitskonstanten k_a , k_b und k_c der Seitenflächen sowie eine im Vergleich dazu geringere Wachstumsgeschwindigkeitskonstante k_z der hexagonalen Fläche [z] zu einem Erhalt der hexagonalen Kristallform führen. Ein ähnliches Wachstumsverhalten konnte für die S-Mandelsäure in Abwesenheit des Gegenenantomers auch experimentell beobachtet werden.

Die Reduktion der Wachstumsgeschwindigkeit zweier Außenflächen (z. B. [a] und [c], siehe Fall (B)) führt hingegen zu einer Kristallhabitusänderung, welche auch im experimentellen Versuch in Gegenwart des nicht kristallisierenden Gegenenantomers zu beobachten ist.

5.3.6 Molecular Modeling – Das Gegenenantiomere im Kristallgitter des Zielenantiomers

Abschließend soll auch auf molekularer Ebene die Wechselwirkung des Gegenantiomers mit der Zielenantiomeroberfläche näher betrachtet werden, um die zuvor abgeleiteten Zusammenhänge zur Beeinflussung einzelner Flächenwachstumsgeschwindigkeiten (Kapitel 5.3.4 und 5.3.5) zu unterstützen. Die bezüglich dieser Thematik vorgestellten Molecular Modeling Ergebnisse (Berechnungen mittels *Accelrys Material Studio*, Darstellungen von Kristallgitterfragmenten mit Hilfe der Software *Mercury 1.2.1*) wurden in Zusammenarbeit mit Dr. Arnaud Grandeury am Max-Planck-Institut für Dynamik komplexer technischer Systeme in Magdeburg ermittelt, dem an dieser Stelle nochmals gesondert gedankt wird.

Kristallgitterdaten der S-Mandelsäure wurden der Publikation von Patil et al. [Pat87] entnommen (siehe Tabelle 3-4 in Kapitel 3.1.1). Abbildung 5.38 zeigt ein Bild der Elementarzelle des S-Mandelsäurekristallgitters.

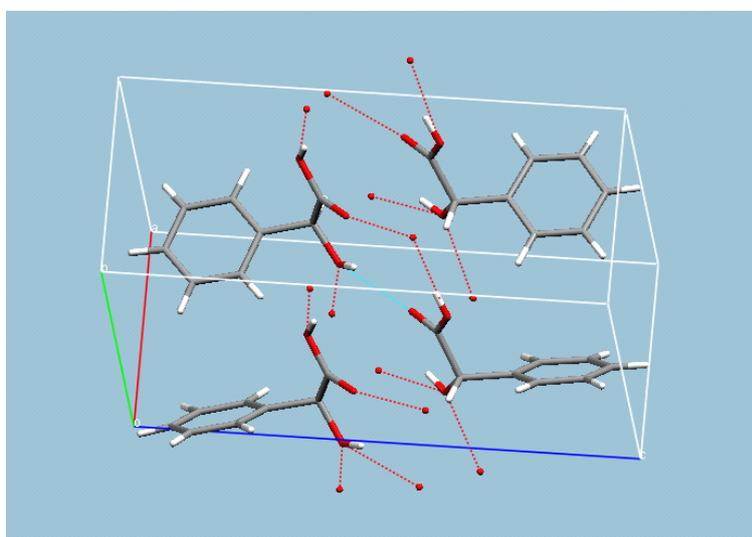


Abbildung 5.38: Elementarzelle des S-Mandelsäurekristallgitters mit vier Formeleinheiten S-Mandelsäure, einige Wasserstoffbrückenbindungen sind angedeutet.

Die Elementarzelle enthält vier Formeleinheiten S-Mandelsäure, wobei jedoch nur jeweils zwei Moleküle als symmetrisch unabhängig voneinander betrachtet werden können. Außerdem ist bekannt, welche Netzebenen des Kristallgitters im Fall der Kristallisation reiner S-Mandelsäure aus Lösungen mit großer Wahrscheinlichkeit als makroskopisch sichtbare Außenflächen ausgebildet werden (vgl. Abbildung 5.28 und [Pat87]).

Unter Nutzung der Software *Accelrys Material Studio* [Acc05] wurde ein einfacher Modellierungsansatz erstellt, welcher Parallelen zum in Kapitel 2.8.2 näher erläuterten „Build-In“-Ansatz aufweist. Für energetische Berechnungen wurde das COMPASS-Kraftfeld (Condensed-phase Optimized Molecular Potentials for Atomistic Simulation Studies) eingesetzt.

Die verwendete Modellierung basiert auf einem Host-Guest-Ansatz, welcher in Abbildung 5.39 schematisch verdeutlicht wird. Die zu untersuchende makroskopisch sichtbare

Kristallfläche des Reinstoffs (vgl. Abbildung 5.28) wurde durch einen Netzebenenstapel simuliert, auf dessen oberster Ebene ein S-Mandelsäuremolekül durch ein R-Mandelsäuremolekül ersetzt wurde. Das diese Stelle umgebende Kristallgitter wird als starr betrachtet (keine Freiheitsgrade, keine Bewegung) und entspricht dem Kristallgitter des Reinstoffs S-Mandelsäure. Außerdem wird die vereinfachende Annahme getroffen, daß sich das gesamte System im Vakuum befindet (Wechselwirkungen zwischen Kristalloberfläche und umgebender Lösung werden vernachlässigt).

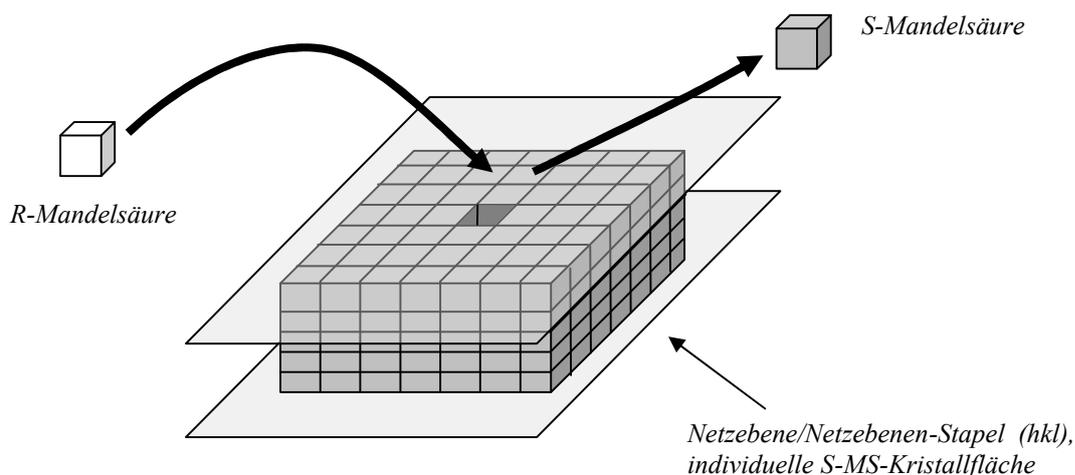


Abbildung 5.39: Veranschaulichung des genutzten Host-Guest-Ansatzes.

Jedes der vier Moleküle in der Elementarzelle wurde anschließend abwechselnd durch ein Gegenenantiomermolekül ersetzt. Nach der Optimierung der einzelnen Atompositionen im eingebauten Gastmolekül (molekulardynamische Berechnung, Energieminimierung) ist die Bindungsenergie E_b zwischen Gastmolekül und umgebendem Kristallgitter nach Gleichung 5-26 für die betrachtete Netzebene (hkl) berechnet worden. Mit Hilfe von Gleichung 5-27 wurde anschließend der relative Unterschied in den Bindungsenergien zwischen Fremdstoffmolekül und dem ursprünglich vorhandenem Zielenantiomermolekül an dieser Stelle des Kristallgitters ermittelt.

$$E_b(hkl) = E_{\text{host-guest}} - (E_{\text{host}} + E_{\text{guest}}) \quad \text{Gleichung 5-26}$$

$$\Delta E_b(hkl) = \left(1 - \frac{E_b^{R-MS}}{E_b^{S-MS}} \right) \cdot 100\% \quad \text{Gleichung 5-27}$$

Tabelle 5-8 fasst die erhaltenen Ergebnisse für alle vier Molekülpositionen (M1 bis M4) der Elementarzelle und die vier spezifischen Netzebenen/Kristallaußenflächen [Pat87] zusammen. Für die hexagonale Außenfläche (001) wurden mit Hilfe des beschriebenen Modells nur schwer zu interpretierende und möglicherweise irreführende Daten erhalten, da auf der

Oberfläche ein starkes Netzwerk aus Wasserstoffbrückenbindungen existiert, das umgebende Lösemittel Wasser jedoch bei der Modellierung vernachlässigt wird. Auf die Angabe dieser Daten wurde daher verzichtet. Die Ergebnisse in Tabelle 5-8 zeigen, daß an vielen Positionen der Einbau des Gegenenantiomers in das Kristallgitter nur wenig begünstigt ist. Die Bindungsenergie zwischen Gastmolekül und Gitter ist für die eigentliche Hauptkomponente S-Mandelsäure höher als für den Fremdstoff R-Mandelsäure, der relative Unterschied in den Bindungsenergien ΔE_b ist damit größer null. Es gibt jedoch auch vier Positionen, welche einen negativen Wert für ΔE_b liefern. Hier ist die berechnete Bindungsenergie für R-Mandelsäure scheinbar höher als für S-Mandelsäure und der Einbau des Fremdmoleküls daher anscheinend bevorzugt.

Tabelle 5-8: Relativer Unterschied in den Bindungsenergie entsprechend Gleichung 5-27 zwischen R- und S-Mandelsäure für die vier Moleküle der Elementarzelle und jede Netzebene nach [Pat87].

| <i>hkl</i> | ΔE_b (M1) [%] | ΔE_b (M2) [%] | ΔE_b (M3) [%] | ΔE_b (M4) [%] |
|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| (100) | 10,36 | 8,60 | 8,41 | 7,16 |
| ($\bar{1}\bar{1}1$) | 3,17 | 3,04 | -1,22 | -3,36 |
| ($\bar{1}11$) | -7,78 | 3,39 | 15,32 | -12,89 |
| (001) ⁸⁸ | - | - | - | - |

Die berechneten Werte spiegeln jedoch, wie in vielen Modellen, nicht unbedingt die Realität wieder. Der Einbau des Gegenenantiomers auf diesen Positionen muss unter bestimmten Bedingungen durch weitere Faktoren, welche bei der Modellierung vernachlässigt wurden, behindert werden (Wechselwirkungen mit der umgebenden Lösung, Kristallgitter nicht starr an der Einbaustelle, Enantiomerenexzess in der umgebenden Lösung, etc.). Die starke Enantioselektivität der Kristallisation in definierten Gebieten des ternären Löslichkeitsphasendiagramms chiraler verbindungs bildender Systeme (vgl. auch Kapitel 2.3, 3.1.1 und 5.2.3) ist ein deutlicher Beweis für letztere Aussage. Die berechneten negativen (bzw. positiven) ΔE_b -Werte sind daher eher im Sinne einer verminderten (bzw. starken) stereochemischen Selektivität/chiralen Erkennung und nicht direkt als Bevorzugung (oder Benachteiligung) des Fremdmoleküls beim Kristallgittereinbau zu interpretieren.

Unter diesem Gesichtspunkt wird anhand von Tabelle 5-8 deutlich, daß die Fläche (100) im Vergleich zu den anderen zwei betrachteten Kristallaußenflächen im Durchschnitt eine stärkere chirale Selektivität aufweist. S-Mandelsäuremoleküle werden besser „erkannt“ und damit einfacher in das Kristallgitter integriert.

Auf den Seitenflächen ($\bar{1}\bar{1}1$) und ($\bar{1}11$) (vgl. Abbildung 5.28) ist die chirale Selektivität hingegen schwächer ausgeprägt. Die Wahrscheinlichkeit von Wechselwirkungen zwischen

⁸⁸ hexagonale Außenfläche (vgl. Abbildung 5.28)

Molekülen des Gegenenantomers und dem bestehenden Kristallgitter ist hier größer als an der (100)-Fläche und kann in der Realität dazu führen, daß R-Mandelsäure an diesen Kristallflächen mit höherer Wahrscheinlichkeit adsorbiert wird oder es sogar zum Einbau des Fremdmoleküls in das Kristallgitter kommt (Kristallgitterfehler). Das Kristallwachstum durch Einbau von S-Mandelsäuremolekülen wird demzufolge an diesen Flächen mit höherer Wahrscheinlichkeit behindert, dies führt zu einer verlangsamten Wachstumsgeschwindigkeit. Die Flächen $(\bar{1}\bar{1}1)$ und $(\bar{1}11)$ gewinnen in Anwesenheit des Gegenenantomers an morphologischer Relevanz.

Die Fläche (100) hingegen ist aufgrund ihrer nun vergleichsweise höheren Wachstumsgeschwindigkeit für den Kristallhabitus weniger relevant und kann bei genügend hoher Wachstumsgeschwindigkeit im Vergleich zu den anderen beiden Flächen sogar ganz verschwinden.

Die in dieser Arbeit gezeigten experimentellen Ergebnisse zur Kristallreinheit (Kapitel 5.3.3) und zur Kristallhabitusentwicklung (Kapitel 5.3.4) in Anwesenheit des Gegenenantomers korrespondieren sehr gut mit den Schlussfolgerungen, welche aus den mittels Molecular Modeling berechneten Daten gezogen wurden.

Auch die von Patil et al. ermittelte Indizierung der Kristallflächen für den hexagonalen und rhombischen Habitus von S-Mandelsäurekristallen (Abbildung 5.28, [Pat87]) und die von Fischer und Profir [Fis03] nachgewiesene starke strukturelle Ähnlichkeit zwischen dem Kristallgitter des reinen Enantiomers und des metastabilen Mandelsäureracemats (vgl. Tabelle 3-4 in Kapitel 3.1.1) unterstützt die hier dargelegten Ergebnisse. Beide Kristallgitter weisen charakteristische periodische Molekülverkettungen über Wasserstoffbrückenbindungen auf (PBC's, vgl. Kapitel 2.8.2), welche entlang der kürzesten Achse der jeweiligen Elementarzelle verlaufen und starke Ähnlichkeit besitzen (siehe Abbildung 5.40 und Abbildung 5.41). Betrachtet man den Verlauf dieser Moleküldoppelketten im S-Mandelsäuremolekül (Abbildung 5.42), so wird deutlich, daß sie parallel zur (100)- und (001)-Fläche verlaufen, jedoch die Flächen $(\bar{1}\bar{1}1)$ und $(\bar{1}11)$ durchlaufen und damit direkt auf diesen Oberflächen enden.

Die Anlagerung des Gegenenantomers bzw. dessen Einbau in die Kettenstruktur wird aufgrund der beschriebenen Ähnlichkeit zur metastabilen racemischen Verbindung bevorzugt am jeweils offenen Ende der Kette, also an den Flächen $(\bar{1}\bar{1}1)$ und $(\bar{1}11)$, erfolgen. Auch diese Betrachtungen in Anlehnung an das PBC-Modell legen den Schluss nahe, daß besonders das Wachstum der Flächen $(\bar{1}\bar{1}1)$ und $(\bar{1}11)$ durch die Anwesenheit des Gegenenantomers beeinflusst wird.

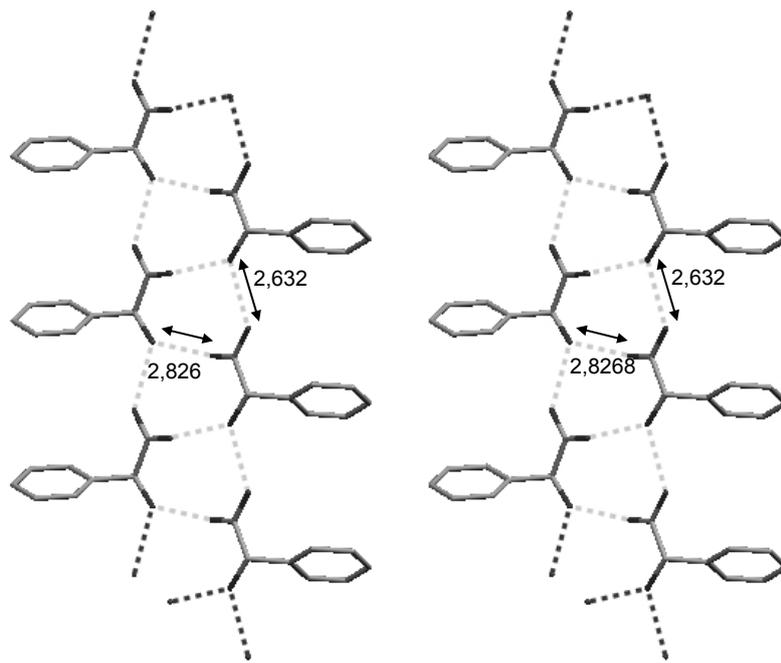


Abbildung 5.40: Fragment des S-Mandelsäure-Kristallgitters [Pat87] mit zwei charakteristischen voneinander unabhängigen Moleküldoppelreihen, welche über Wasserstoffbrücken (---) miteinander verknüpft sind (PBC, siehe Kapitel 2.8.2), Wasserstoffatome sind nicht dargestellt, Länge charakteristischer Wasserstoffbrückenbindungen in Ångström.

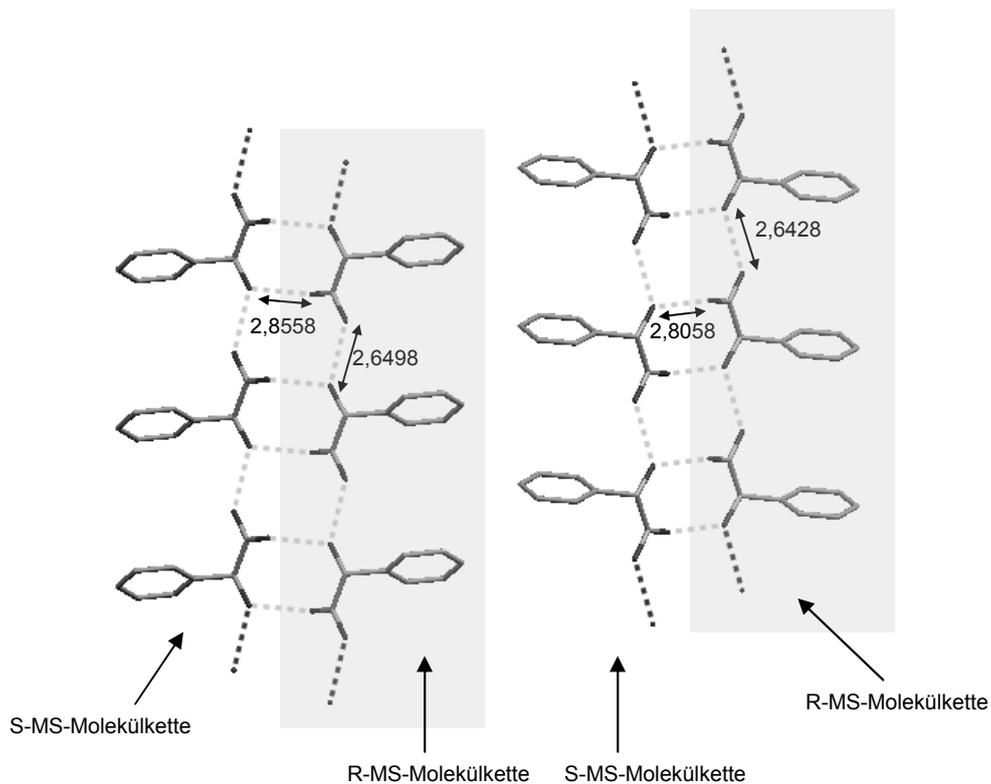


Abbildung 5.41: Fragment des Kristallgitters der metastabilen racemischen Verbindung der Mandelsäure [Fis03] mit zwei charakteristischen voneinander unabhängigen Moleküldoppelreihen, welche über Wasserstoffbrücken (---) miteinander verknüpft sind (PBC, siehe Kapitel 2.8.2), Wasserstoffatome sind nicht dargestellt, Länge charakteristischer Wasserstoffbrückenbindungen in Ångström.

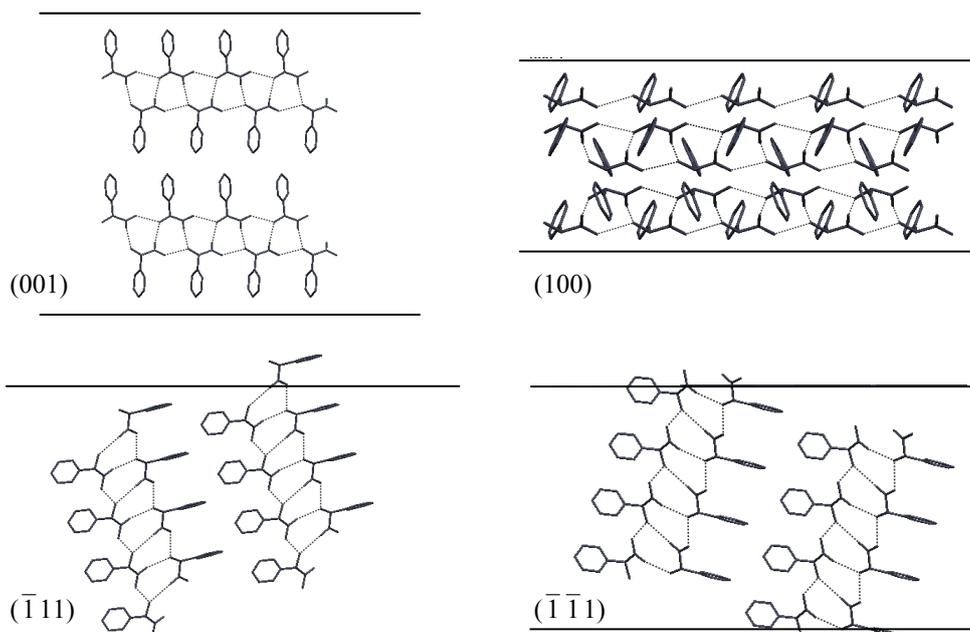


Abbildung 5.42: Verlauf der charakteristischen periodischen Molekülverkettung (PBC) in Bezug zu makroskopisch sichtbaren Kristallflächen (Netzebenen) im Kristallgitter der reinen S-Mandelsäure, Blick entlang der jeweiligen Netzebene (Netzebene lotrecht zur Papierebene = Linie), Wasserstoffatome sind nicht dargestellt.

5.3.7 Zusammenfassung der Ergebnisse zu den Mandelsäure/Wasser-Versuchen

Die hier vorgestellten Untersuchungen zum enantioselektiven Kristallwachstum im System Mandelsäure/Wasser haben gezeigt, daß die Anwesenheit des nicht kristallisierenden Gegenenantomers einen signifikanten Einfluss auf die Kristallwachstumskinetik (Kapitel 5.3) haben kann.

Die Kristallwachstumsgeschwindigkeit wird unter den gewählten Messbedingungen durch den Oberflächeneinbauschritt limitiert. Mittels Molecular Modeling (Kapitel 5.3.6) konnte verdeutlicht werden, daß das Gegenenantomer mit dem Kristallgitter des Zielenantiomers Wechselwirkungen eingehen kann. Die Verringerung der Kristallwachstumsgeschwindigkeit in Gegenwart des nicht kristallisierenden Isomers kann daher mit hoher Wahrscheinlichkeit auf eine Behinderung des Oberflächeneinbauschrittes (konkurrierende Adsorption, Kristallgitterbaufehler durch irrtümlichen Einbau des „falschen“ Isomers etc.) zurückgeführt werden. Die Verringerung der Kristallisatreinheit des Zielenantiomers in Gegenwart des Gegenantiomers (Kapitel 5.3.3) stützt diese Vermutung.

Wie die Molecular Modeling Berechnungen zeigten, unterscheiden sich die Wechselwirkungen zwischen Gegenenantomer und Kristallgitter jedoch in ihrer Ausprägung an individuellen Kristallflächen (hkl). Mit Hilfe einer einfachen Parameterstudie (Kapitel 5.3.5) konnte gezeigt werden, daß die unterschiedlich starke Hemmung des Wachstums einzelner charakteristischer Kristallflächen zu Habitusänderungen führt, welche auch im Experiment in Gegenwart des Gegenantiomers (Kapitel 5.3.4) beobachtet wurden.

Die beobachtete Wirkung des Gegenenantiomers auf das enantioselektive Kristallwachstum des Zielenantiomers kann im Fall der Mandelsäure auf mehrere mögliche Ursachen zurückgeführt werden:

1. Mandelsäure gehört zur großen Gruppe der verbindungsbildenden chiralen Systeme. Aufgrund des in der festen Phase existierenden verbindungsbildenden Charakters der racemischen Mandelsäure ist eine heterochirale Wechselwirkung zwischen den bereits im Kristallgitter integrierten Molekülen des Zielenantiomers und eventuell nahe der Oberfläche vorliegenden Gegenenantiomermolekülen denkbar, die zu einer Adsorption letzterer an der wachsenden Kristalloberfläche führt. Beide Enantiomere können sich gegenseitig behindern und konkurrieren evtl. um die Belegung freie Gitterplätze auf der Kristalloberfläche. Eine „irrtümliche“ Integration der Gegenenantiomermoleküle führt außerdem zu Störungen in der Kristallgitterstruktur, welche den Kristallwachstumsprozess des Zielenantiomers zusätzlich hemmen.

2. Es existiert einer metastabile racemische Verbindung, deren Kristallgitter eine sehr starke Ähnlichkeit zum Kristallgitter der reinen Enantiomere aufweist [Fis03]. Aufgrund dieser starken Ähnlichkeit wird die molekulare (chirale) Erkennung während der enantioselektiven Kristallisation beeinträchtigt. Signifikante Wechselwirkungen zwischen dem Kristallgitter des Zielenantiomers und dem nicht kristallisierenden Gegenenantiomere erscheinen wahrscheinlich.

5.4 Vergleichsversuche im System Threonin/Wasser

Das System D-/L-Threonin gehört zu den konglomeratbildenden chiralen Systemen und zeigt nahezu ideale Eigenschaften bezüglich der Löslichkeit im Lösemittel Wasser (Doppellöslichkeitsregel, vgl. Kapitel 3.1.2). Vergleichende Untersuchungen zur Wachstumskinetik mit diesem zur Mandelsäure gegensätzlichen System erschienen daher von Interesse. Es wurden acht orientierende isotherme Wachstumsversuche durchgeführt. Zwei Wachstumstemperaturen (30 °C und 40 °C) wurden dabei in Kombination mit zwei RSC-Werten (0 und 0,9) untersucht (vgl. auch Kapitel 3.4.5). Die Versuche wurden jeweils einmal wiederholt. Experimentelle Eckdaten sind in Anhang A, Tabelle A 21 zusammengefasst.

Der Verlauf des Übersättigungsabbaus konnte nur offline mit Hilfe eines Refraktometers verfolgt werden. Abbildung 5.43 zeigt beispielhaft die in Versuch T1b mittels Refraktometrie aufgenommenen Messdaten zum Verlauf der Gesamtkonzentration Threonin in der Lösung.

Zusätzlich zu den Messdaten ist ein prozentualer Fehler von $\pm 0,82$ % mit dargestellt, welcher zuvor separat mittels Wiederholungsmessungen einer Lösung bekannter Konzentration ermittelt wurde. Die Daten zeigen deutlich, daß die Verfolgung der Lösungskonzentration sehr fehlerbehaftet ist.

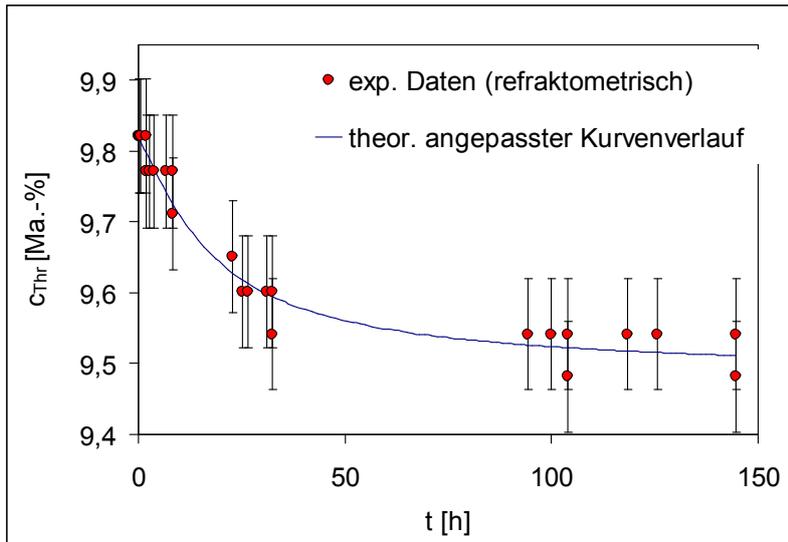


Abbildung 5.43: Gesamthreoninkonzentration $c_{Thr,total}$ in der Versuchslösung als Funktion der Zeit t (isothermer Wachstumsversuch T1b: 30 °C/RSC = 0), Punkte: experimentelle Messdaten, Linie: theoretisch angepasster Kurvenverlauf (siehe Kapitel 5.4.2), Fehlerbalken: experimentell bestimmter Fehler der refraktometrischen Messung ± 0.82 %.

Aufgrund der geringen Konzentrationsdifferenzen und des Fehlerbereichs des Refraktometers sind die ermittelten Daten daher nur als erste Orientierungswerte zu verstehen.

Die mathematische Auswertung der gemessenen Übersättigungsabbaukurven erfolgte analog zu den Mandelsäure/Wasser-Versuchen. Aus Gründen der Vergleichbarkeit wurde der gleiche Modellansatz zur Ermittlung wachstumskinetischer Parameter genutzt (siehe Kapitel 5.2.2 und Tabelle 5-2). Abbildung 5.43 zeigt neben den experimentellen Daten den unter Variation beider kinetischer Parameter k_{eff} und g angepassten Konzentrationsverlauf.

5.4.1 Qualitativer Vergleich der ermittelten Übersättigungsabbaukurven

Die Abbildung 5.44 bis Abbildung 5.46 vergleichen die experimentell ermittelten Übersättigungsabbaukurven unter verschiedenen Gesichtspunkten. Die Übersättigung wurde dabei entsprechend Gleichung 3-13 und Gleichung 3-14 berechnet. Symbole repräsentieren in diesen Grafiken experimentelle Messdaten zur Lösungsübersättigung. Linien dienen nur der Verdeutlichung des Datenzusammenhangs und repräsentieren den Verlauf der Übersättigungsabbaukurve gemittelt über jeweils zwei Versuchen bei annähernd gleichen Messbedingungen.

In Abbildung 5.44 sind die Übersättigungsabbaukurven für RSC = 0 bei 30 °C (blau) und 40 °C (rot) überlagert dargestellt. Der Temperatureinfluss auf die Wachstumsgeschwindigkeit der Kristalle wird deutlich. Die Übersättigung wird unter ähnlichen Versuchsbedingungen bei einer Versuchstemperatur von 40 °C signifikant schneller abgebaut als bei einer Versuchstemperatur von 30 °C. Die Wachstumsgeschwindigkeit der Threoninkristalle also temperaturabhängig und steigt mit zunehmender Temperatur.

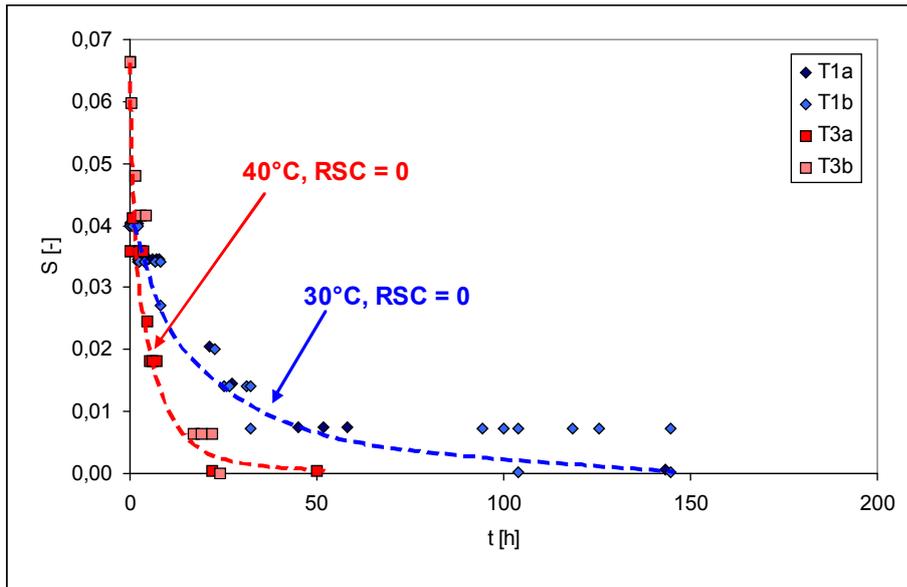


Abbildung 5.44: Vergleich der Übersättigungsabbaukurven bei 30 °C und 40 °C für RSC = 0 (jeweils zwei Versuche: T1a und T1b sowie T3a und T3b), Symbole: experimentelle Daten, Linien: dienen der Verdeutlichung des Datenverlaufs.

Abbildung 5.45 zeigt die Übersättigungsabbaukurven für RSC = 0 (blau) und RSC = 0,9 (grün) jeweils bei 30 °C. Man erkennt, daß die Anwesenheit des Gegenenantomers hier anscheinend kaum einen Einfluss auf den Verlauf der Übersättigungsabbaukurve hat.

Ähnlich verhält es sich auch bei 40 °C (Abbildung 5.46). Die Übersättigungsabbaukurven für RSC = 0 (rot) und RSC = 0,9 (schwarz) verlaufen auch bei 40 °C sehr ähnlich. Der Einfluss des Gegenenantomers scheint nahezu vernachlässigbar.

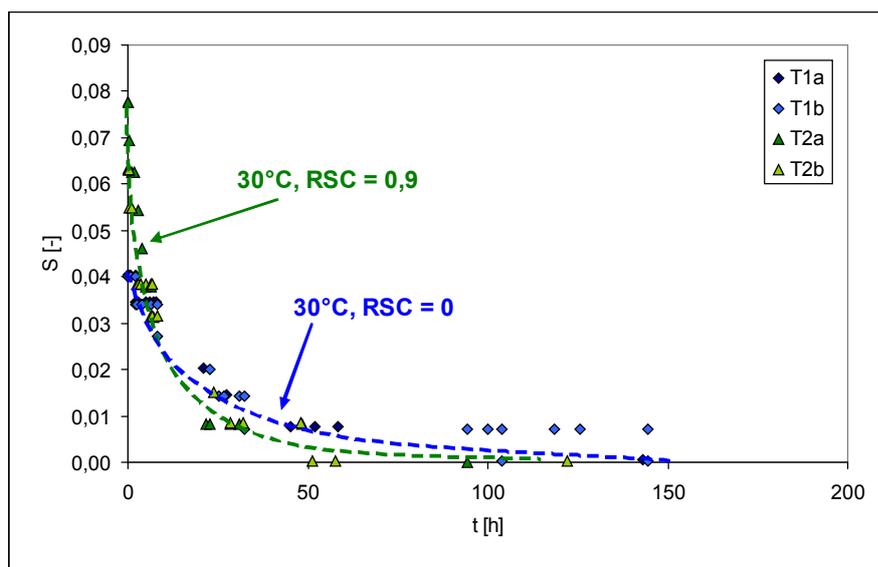


Abbildung 5.45: Vergleich der Übersättigungsabbaukurven für RSC = 0 und RSC = 0,9 bei 30 °C (jeweils zwei Versuche: T1a und T1b sowie T2a und T2b), Symbole: experimentelle Daten, Linien: dienen der Verdeutlichung des Datenverlaufs.

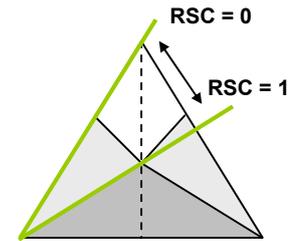
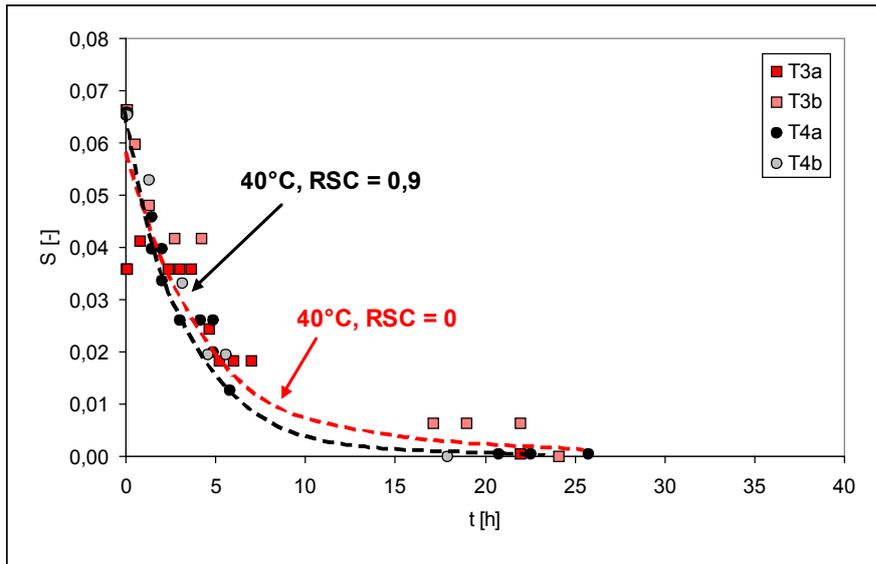


Abbildung 5.46: Vergleich der Übersättigungsabbaukurven für RSC = 0 und RSC = 0,9 bei 40 °C (jeweils zwei Versuche: T3a und T3b sowie T4a und T4b), Symbole: experimentelle Daten, Linien: dienen der Verdeutlichung des Datenverlaufs.

5.4.2 Auswertung mit zwei Anpassungsparametern: k_{eff} und g

Alle ermittelten Übersättigungsabbaukurven wurden mit Hilfe des gleichen wachstumskinetischen Ansatzes ausgewertet wie im Fall der Mandelsäure (vgl. Kapitel 5.2.2). Die Ergebnisse der Kurvenanpassung zur Ermittlung von k_{eff} und g sind in Tabelle 5-9 zusammengefasst. Abbildung 5.47 stellt die ermittelten Werte für k_{eff} und g nochmals graphisch als Funktion des RSC-Wertes und der Temperatur dar. Aus der Auftragung für k_{eff} und g ist aufgrund der geringen Datenmenge und der Streuung der Datenpunkte kein eindeutiger Trend ableitbar. Mit großer Wahrscheinlichkeit ist die Streuung der ermittelten Parameter auf die Qualität der Primärdaten zur Konzentrationsänderung (vgl. Abbildung 5.43) zurückzuführen.

Tabelle 5-9: Durch Anpassung von Gleichung 5-7 an die experimentellen Daten ermittelte kinetische Parameter k_{eff} und g für alle durchgeführten Wachstumsversuche.

| Versuch | Reaktor | ϑ [°C] | T [K] | S_0 [-] | RSC [-] | k_{eff} [kg/(m ² s)] | g [-] |
|---------|---------|------------------|---------|-----------|---------|-----------------------------------|---------|
| T1a | R1 | 30 | 303,15 | 0,040 | 0,000 | 0,00010 | 1,39 |
| T1b | R1 | 30 | 303,15 | 0,040 | 0,000 | 0,00175 | 2,16 |
| T2a | R1 | 30 | 303,15 | 0,078 | 0,899 | 0,00072 | 1,92 |
| T2b | R1 | 30 | 303,15 | 0,063 | 0,899 | 0,00244 | 2,22 |
| T3a | R1 | 40 | 313,15 | 0,035 | 0,000 | 0,00110 | 1,70 |
| T3b | R1 | 40 | 313,15 | 0,066 | 0,000 | 0,00078 | 1,69 |
| T4a | R1 | 40 | 313,15 | 0,065 | 0,899 | 0,00119 | 1,76 |
| T4b | R1 | 40 | 313,15 | 0,065 | 0,899 | 0,00013 | 1,13 |

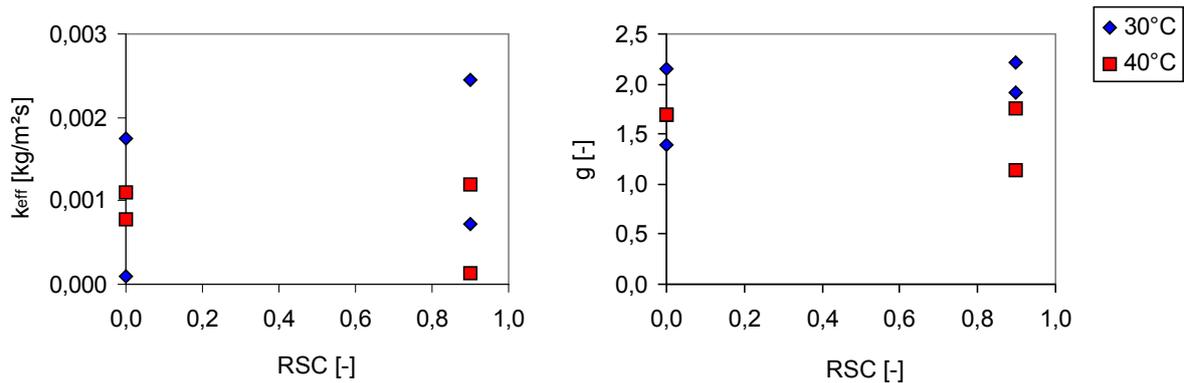


Abbildung 5.47: Effektive Wachstumsgeschwindigkeitskonstante k_{eff} und Wachstumsordnung g als Funktion der relativen Lösemittelzusammensetzung RSC und der Wachstumstemperatur ϑ_G (vgl. Tabelle 5-9).

Zur weiteren Auswertung wurde die Wachstumsordnung über alle acht Versuche gemittelt und mit dem gefundenen Mittelwert von:

Gleichung 5-28

$$g = 1,74$$

eine erneute Anpassung unter Variation von k_{eff} vorgenommen. Abbildung 5.48 zeigt die Folgen dieser Vereinfachung am Beispiel der bei 30 °C und RSC = 0 durchgeführten Wachstumsversuche T1a und T1b.

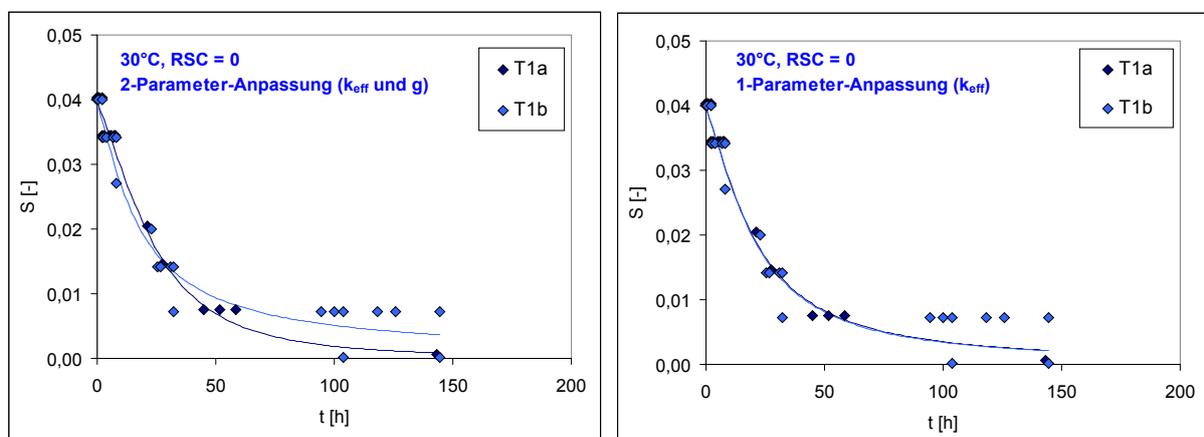


Abbildung 5.48: Experimentell ermittelte Daten zum Übersättigungsabbau bei 30 °C und RSC = 0 (Symbole) und durch Anpassung von Gleichung 5-7 (siehe Kapitel 5.2) ermittelte Ausgleichsfunktionen (Linien). Links: Anpassung mit zwei freien Parametern k_{eff} und g (Werte: vgl. Tabelle 5-9), rechts: Anpassung mit einem freien Parameter k_{eff} und $g = 1,74$ (Werte: vgl. Tabelle 5-10).

Das linke Diagramm in Abbildung 5.48 zeigt neben den experimentell ermittelten Daten zum Übersättigungsabbau den Verlauf der Ausgleichsfunktionen, welche unter Variation von k_{eff} und g angepasst wurden (vgl. Tabelle 5-9). Aufgrund der geringen Anzahl experimenteller Datenpunkte und deren breiter Streuung wurde ein geringfügig unterschiedlicher Verlauf der Ausgleichsfunktionen berechnet. Das rechte Diagramm zeigt den nur unter Anpassung von k_{eff}

berechneten Verlauf der Ausgleichsfunktion unter Annahme einer Wachstumsordnung von $g = 1,74$. Beide Ausgleichskurven verlaufen nahezu deckungsgleich.

5.4.3 Auswertung mit einem freien Anpassungsparameter: k_{eff}

Tabelle 5-10 enthält für alle enantioselektiven isothermen Wachstumsversuche im System Threonin/Wasser die aus der Anpassung von Gleichung 5-7 ermittelten Werte für k_{eff} (unter der Annahme einer Wachstumsordnung von $g = 1,74$).

Abbildung 5.49 stellt die berechneten Werte für k_{eff} nochmals graphisch als Funktion des RSC-Wertes und der Temperatur dar.

Tabelle 5-10: Durch Anpassung von Gleichung 5-7 an die experimentellen Daten ermittelte kinetische Parameter k_{eff} für alle durchgeführten Wachstumsversuche und $g = 1,74$.

| Versuch | Reaktor | ϑ [°C] | T [K] | S_0 [-] | RSC [-] | k_{eff} [kg/(m ² s)] |
|---------|---------|------------------|---------|-----------|---------|-----------------------------------|
| T1a | R1 | 30 | 303,15 | 0,040 | 0,000 | 3,59E-04 |
| T1b | R1 | 30 | 303,15 | 0,040 | 0,000 | 3,73E-04 |
| T2a | R1 | 30 | 303,15 | 0,078 | 0,899 | 4,23E-04 |
| T2b | R1 | 30 | 303,15 | 0,063 | 0,899 | 5,24E-04 |
| T3a | R1 | 40 | 313,15 | 0,035 | 0,000 | 9,81E-04 |
| T3b | R1 | 40 | 313,15 | 0,066 | 0,000 | 9,18E-04 |
| T4a | R1 | 40 | 313,15 | 0,065 | 0,899 | 1,10E-03 |
| T4b | R1 | 40 | 313,15 | 0,065 | 0,899 | 9,14E-04 |

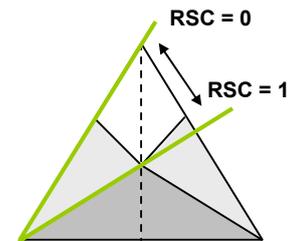
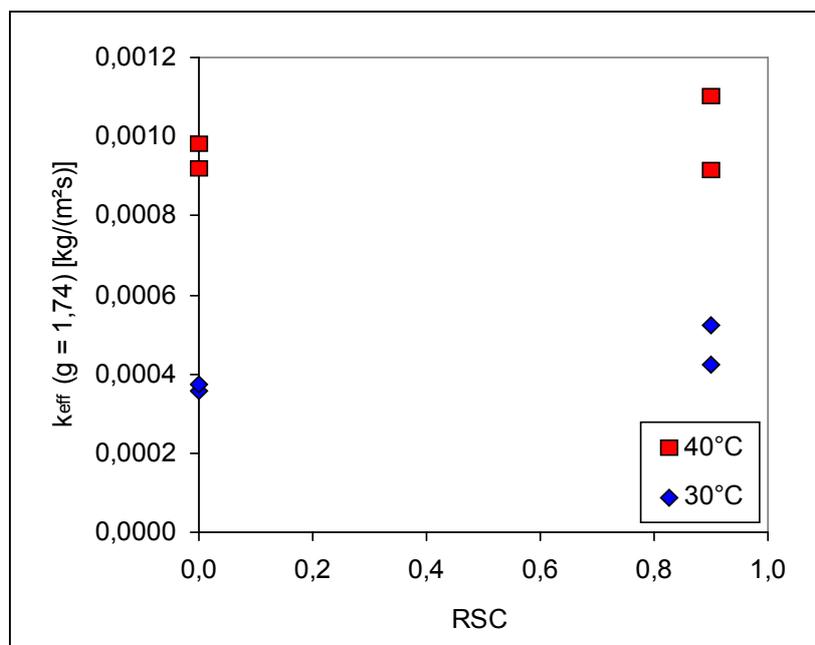


Abbildung 5.49: Effektive Wachstumsgeschwindigkeitskonstante k_{eff} als Funktion der relativen Lösemittelzusammensetzung RSC und der Wachstumstemperatur ϑ (vgl. Tabelle 5-10).

Die ermittelten Daten bestätigen den aus der qualitativen Auswertung abgeleiteten Trend eines Anstiegs der Wachstumsgeschwindigkeit bei Erhöhung der Temperatur von 30 °C auf 40 °C (vgl. Kapitel 5.4.1). Außerdem deuten auch diese Daten auf einen vernachlässigbaren Einfluss des Gegenenantiomers hin. Die k_{eff} -Werte der Versuche bei RSC = 0 (Kristallisation von L-Threonin aus wässriger Lösung) und bei RSC = 0,9 (enantioselektive Kristallisation von L-Threonin aus nahezu racemischer Lösung) entsprechen einander nahezu.

Die k_{eff} -Werte für RSC = 0 (Kristallisation von L-Threonin aus wässriger Lösung) wurden hinsichtlich einer effektiven Aktivierungsenergie für das Kristallwachstum des L-Threonins unter den gewählten Messbedingungen ausgewertet. Abbildung 5.50 zeigt die k_{eff} -Werte für RSC = 0 logarithmiert in einer Arrhenius-Auftragung als Funktion des Kehrwertes der Temperatur $1/T$ (vgl. Kapitel 5.3.2, Gleichung 5-10).

Aus dem Anstieg der linearen Anpassungsfunktion kann für das Kristallwachstum eine effektive Aktivierungsenergie von $E_A = 75,7 \text{ kJ/mol}$ sowie ein Arrhenius-Parameter von $A^* = 3,7 \cdot 10^9 \text{ kg/(m}^2\text{s)}$ abgeleitet werden. Die Höhe des Energiebetrags lässt auf eine Limitierung der Kristallwachstumsgeschwindigkeit durch den Oberflächeneinbauschritt der L-Threonin-Moleküle schließen (vgl. Kapitel 2.6.2).

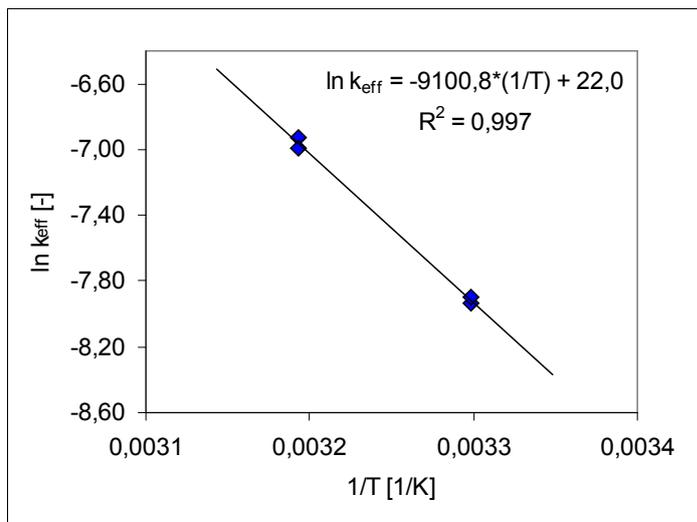


Abbildung 5.50: Arrhenius-Auftragung zur Ermittlung der Aktivierungsenergie E_A für RSC = 0 (einschließlich lineare Anpassungsfunktion)

5.4.4 Kristallreinheit und Kristallhabitus

Nach Abschluss des jeweiligen Versuchs wurde das Kristallisat abfiltriert und gewaschen. Die Enantiomerenzusammensetzung im Kristallisat wurde mittels HPLC-Analyse bestimmt. Die erhaltenen Chromatogramme zeigen, daß keine der Kristallisatproben detektierbare Mengen des Gegenenantiomers D-Threonin enthält.

Außerdem wurde das Kristallisat unter dem Mikroskop hinsichtlich einer möglichen Habitusveränderung untersucht. Abbildung 5.51 zeigt repräsentative mikroskopische

Aufnahmen des Kristallisats aus allen acht isothermen Wachstumsversuchen. Man erkennt deutlich, daß die äußere Form der Kristalle unter den gewählten Messbedingungen unabhängig von der Wachstumstemperatur ist und durch die Anwesenheit des Gegenenantomers nicht signifikant beeinflusst wird. Der Einfluss des Gegenenantomers auf den Kristallhabitus und die Kristallreinheit scheint vernachlässigbar.

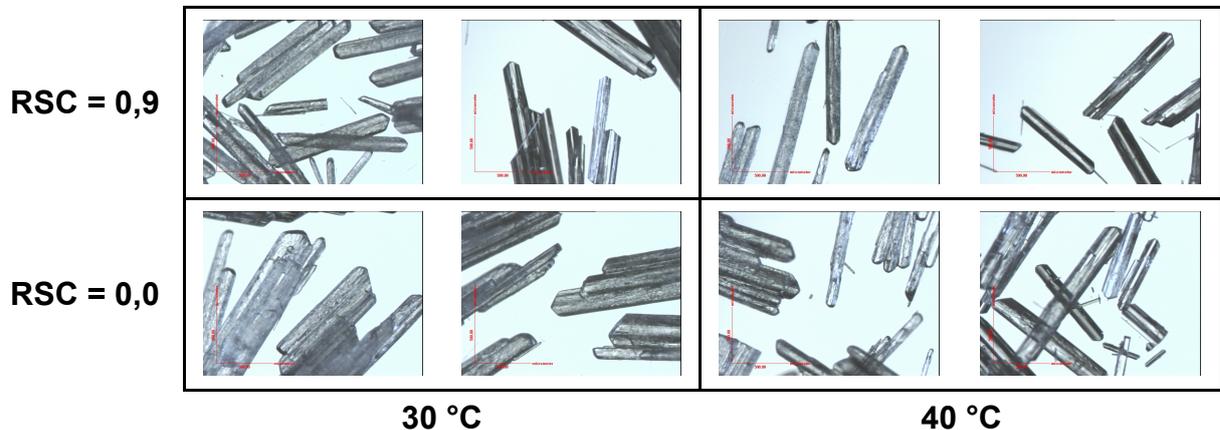


Abbildung 5.51: Kristallisatproben aller acht isothermen Wachstumsversuche im System Threonin/Wasser, sortiert entsprechend der eingestellten Wachstumstemperatur und des im Versuch vorliegenden RSC-Wertes.

5.4.5 Zusammenfassung der Ergebnisse zu den Threonin/Wasser-Versuchen

Im Fall der enantioselektiven Kristallisation von L-Threonin aus wässrigen Lösungen beider Enantiomere deuten sowohl die kinetischen Daten (Kapitel 5.4.1 - 5.4.3) als auch die Daten zur Kristallreinheit und zum Kristallhabitus des erhaltenen Kristallisats (Kapitel 5.4.4) auf den isothermen Wachstumsversuchen darauf hin, daß das nicht kristallisierende Gegenenantomer unter den gewählten Messbedingungen einen vernachlässigbaren Einfluss auf das Kristallwachstum des Zielenantiomers hat.

Da die Kristallwachstumsgeschwindigkeit durch den Oberflächeneinbauschritt limitiert ist, kann auf eine hohe molekulare Erkennung an der wachsenden Kristalloberfläche zurückgeschlossen werden. Eine hohe molekulare Erkennung setzt ausgeprägte intermolekulare Wechselwirkungen im Kristallgitter voraus. Diese Vermutung wird durch kristallographische Untersuchungen von Shoemaker et al. [Sho50] gestützt. Die von Shoemaker durchgeführten Messungen an L-Threoninkristallen belegen ein ausgeprägtes dreidimensionales Netzwerk von Wasserstoffbrückenbindungen sowie daraus resultierende starke kohäsive Kräfte im Kristallgitter. Die vergleichsweise hohe Härte der Kristalle sowie der hohe Schmelzpunkt von L-Threonin stellen nach Shoemaker eine weitere Manifestation dieser Kräfte dar. Die ermittelten Ergebnisse korrelieren auch sehr gut mit dem nahezu idealen Löslichkeitsverhalten von Threonin in Wasser (vgl. Abbildung 3.5 und Abbildung 5.2). Das Racemat besitzt annähernd die doppelte Löslichkeit der reinen Enantiomere („Doppellöslichkeitsregel“). Beide Enantiomere beeinflussen einander auch in ihrer Löslichkeit kaum.

5.5 Abschließende Betrachtung zum Einfluss des Gegenenantionmers auf das Kristallwachstum in den untersuchten Modellsystemen

Die in der vorliegenden Arbeit vorgenommenen Untersuchungen zum enantioselektiven Kristallwachstum in Lösungen anhand der Modellsysteme Mandelsäure/Wasser und Threonin/Wasser haben gezeigt, daß das nicht kristallisierende Gegenenantionmer im Fall des verbindungsbildenden chiralen Systems Mandelsäure einen deutlichen Einfluss auf den Kristallwachstumsprozess ausübt. Sowohl die Kristallwachstumskinetik als auch Kristallisatreinheit und Kristallhabitus werden in Anwesenheit des Gegenisomers signifikant beeinflusst. Die beobachteten Effekte können auf heterochirale Wechselwirkungen an der Kristalloberfläche und den damit verbundenen Fehleinbau des Gegenenantionmers in das Kristallgitter zurückgeführt werden (vgl. Kapitel 5.3.7). Vergleichsversuche im konglomeratbildenden System Threonin zeigten jedoch, daß die abgeleiteten Erkenntnisse nicht generell auf andere chirale Systeme übertragbar sind. Für Threonin konnte im Rahmen einiger orientierender Versuche kein entsprechender Einfluss des Gegenisomers festgestellt werden (vgl. Kapitel 5.4.5).

Vergleicht man die beiden untersuchten Beispielsysteme miteinander, so erkennt man grundlegende Unterschiede zwischen ihnen, die Ursache für die ermittelten gegensätzlichen Ergebnisse sein könnten.

Das Mandelsäuremolekül ist trotz seines höheren Molekulargewichts aufgrund des starren Phenylrestes im Vergleich zum kettenförmigen Threoninmolekül eher kompakt und besitzt außerdem weniger Freiheitsgrade bezüglich der räumlichen Orientierung einzelner Atome innerhalb des Moleküls. Zusätzlich weist Threonin eine höhere Anzahl polarer funktioneller Gruppen auf. Je flexibler das Molekül in seiner räumlichen Orientierung und je größer die Anzahl möglicher intermolekularer Wechselwirkungen ist (Wasserstoffbrückenbindungen, etc.), umso selektiver muss jedoch die molekulare Erkennung bei der Anlagerung von Kristallgitterbausteinen während des Kristallwachstums sein, welches letztendlich zur Ausbildung eines spezifischen Kristallgitters führt.

Aus diesen Überlegungen kann abgeleitet werden, daß die molekulare bzw. chirale Erkennung am/im Kristallgitter im Falle der Mandelsäure weniger ausgeprägt als im Fall des Threonins. Einen weiteren Hinweis auf die weniger ausgeprägte molekulare Erkennung im Fall der Mandelsäure ist das Auftreten von mindestens einer weiteren kristallinen Modifikation neben der stabilen kristallinen Form des Racemats. Diese metastabile Modifikation ähnelt in ihrer Kristallstruktur sehr stark der Kristallstruktur des reinen Enantiomers (vgl. Kapitel 3.1.1 und 5.3.6). Für das in dieser Arbeit betrachtete Threonin sind hingegen nach aktuellem Stand des Wissens keine weiteren Polymorphe bekannt.

Betrachtet man diese Argumente, so könnten sie Ursache für die in dieser Arbeit beobachteten gegensätzlichen Effekte hinsichtlich des Gegenenantionmereinflusses bei der enantioselektiven Kristallwachstums sein.

Die ermittelten Daten machen weiterhin deutlich, daß es nur schwer möglich ist, eine allgemeingültige Modellvorstellung zur Vorhersage möglicher heterochiraler Wechselwirkungen bei der enantioselektiven Kristallisation zu entwickeln. Es lassen sich jedoch einige Systemeigenschaften abgrenzen, welche auf eine signifikante Beeinflussung des enantioselektiven Kristallisationsprozesses durch das nicht kristallisierende Gegenenantiomere in der hier für Mandelsäure beobachteten Weise hindeuten:

1. Typ des chiralen Systems - Es handelt sich um ein verbindungsbildendes chirales System, d. h. beide Enantiomere bilden im kristallinen Zustand eine racemische Verbindung aus. Eine Elementarzelle des Kristallgitters der racemischen Verbindung enthält beide Enantiomere in equimolarem Verhältnis.
2. Löslichkeitsdaten - Die Doppellöslichkeitsregel für die reinen Enantiomere und das Racemat ist nicht erfüllt. Die Löslichkeit einer racemischen Mischung beider Enantiomere ergibt sich nicht additiv aus den Löslichkeiten beider Enantiomere. Der Verlauf der Löslichkeitsisothermen im ternären Löslichkeitsphasendiagramm weicht generell von der idealisierten Modellvorstellung unabhängiger Spezies ab.
3. Polymorphie - Es existieren mehrere Modifikationen der racemischen Verbindung und/oder des reinen Enantiomers, d. h. die Moleküle besitzen die Fähigkeit zur Ausbildung unterschiedlicher Kristallgitter.

Je mehr dieser vorgenannten Aussagen für ein chirales System zutreffen, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit einer Beeinflussung des enantioselektiven Kristallisationsprozesses durch das nicht kristallisierende Gegenenantiomere. Aus den begrenzten Daten dieser Arbeit kann allerdings nicht geschlussfolgert werden, daß sie dann zwangsläufig auftreten wird. Einige orientierende Experimente, ähnlich den hier für Threonin vorgestellten Versuchen, können helfen, einen ersten Hinweis bezüglich der Wirkung des Gegenenantiomers zu erhalten.

6 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

Wie anhand der Übersicht zum aktuellen Stand des Wissens zu Beginn der vorliegenden Arbeit gezeigt wurde, existiert bereits seit geraumer Zeit eine sehr breite Wissensbasis zur Kristallisation als Prozess zur Produktaufreinigung und Produktgestaltung. Im Idealfall, d. h. bei Kenntnis aller zugrunde liegenden physikalisch-chemische Stoffeigenschaften sowie der notwendigen thermodynamischen und kinetischen Daten, kann die Kristallisation eines reinen Stoffes gezielt geplant und durchgeführt werden. Auch für die Kristallisation chiraler Substanzen, welche in einer Vielzahl von Produkten der chemischen und pharmazeutischen Industrie zunehmend in enantiomerenreiner Form anzutreffen sind, kann diese allgemeine Aussage getroffen werden.

Im Realfall treten jedoch neben dem zu kristallisierenden Stoff häufig Nebenkomponenten auf, welche den Kristallisationsprozess der Zielkomponente auf verschiedenartige und schwer vorhersehbare Weise beeinflussen können. Bei der Aufreinigung chiraler Substanzen mittels enantioselektiver Kristallisation aus Lösungen oder Schmelzen beider Enantiomere tritt das nicht kristallisierende Gegenenantiomere als unerwünschte Nebenkomponente auf. Oft liegt es dabei in vergleichbarer Menge zum Zielenantiomer vor.

Bereits seit mehreren Jahrzehnten wurden Forschungsarbeiten auf dem Gebiet der Kristallisation in Anwesenheit von Fremdstoffen durchgeführt. Da Produkteigenschaften wie die Reinheit des Kristallisats, die Kristallgrößenverteilung und der Kristallhabitus im Wesentlichen durch den Kristallwachstumsvorgang geprägt werden, bildete der Fremdstoffeinfluss auf das Kristallwachstum einen der Untersuchungsschwerpunkte der bisher durchgeführten Forschungsarbeiten. Trotz der stetig zunehmenden Anzahl an Veröffentlichungen bezüglich des Fremdstoffeinflusses auf das Kristallwachstum wurde der Spezialfall der enantioselektiven Kristallisation chiraler Verbindungen in der Vergangenheit jedoch nur wenig untersucht. Quantitative Daten und allgemeine übertragbare Modellvorstellungen zur Bewertung des Einflusses des Gegenenantiomers auf die Kristallwachstumskinetik, Kristallisatreinheiten und Kristallhabitus fehlten. Eine optimale Auslegung und Steuerung enantioselektiver Kristallisationsprozesse unter den Gesichtspunkten Produktivität und Produktqualität erfordert jedoch die genaue Kenntnis solcher Daten für die zu kristallisierende chirale Substanz.

Das Hauptziel der vorliegenden Arbeit bestand daher in der systematischen Untersuchung des Einflusses des nichtkristallisierenden Gegenenantiomers auf den enantioselektiven Kristallisationsprozess in Lösungen anhand geeigneter Beispielsysteme. Die vorgestellten Untersuchungen leisten sowohl zur Thematik der Kristallisation unter Einfluss strukturverwandter Fremdstoffe bzw. Verunreinigungen als auch zur Thematik der Enantiomerentrennung mittels Kristallisation einen interessanten Beitrag und ergänzen die

Forschungsarbeiten auf beiden Gebieten durch systematisch gewonnene und vor allem quantitative Ergebnisse.

Die enantioselektive Kristallisation in Gegenwart des Gegenenantiomers wurde anhand zweier chiraler Modellsubstanzen, Mandelsäure und Threonin in wässriger Lösung, systematisch untersucht. Beide Verbindungen sind zwei unterschiedlichen Phasendiagrammtypen zuzuordnen. Das Hauptaugenmerk der durchgeführten Arbeiten lag dabei auf der Mandelsäure als verbindungsbildendem System, da auf Grund der zu erwartenden signifikanten heterochiralen Wechselwirkungen interessante Einblicke zum Einfluss des Gegenenantiomers auf die enantioselektive Kristallisation erwartet wurden.

Mit Threonin als konglomeratbildendem System wurde einige gezielte Vergleichsversuche vorgenommen, um die Übertragbarkeit der gefundenen Erkenntnisse auch auf andere chirale Verbindungen und Typen chiraler Systeme zu prüfen.

Eine Übersicht bereits bekannter physikalisch-chemischer Stoffdaten beider Systeme wurde im experimentellen Teil der Arbeit zusammengestellt. Die Ermittlung weiterer grundlegender physikalisch-chemischer Stoffdaten, welche zur Planung und Auslegung enantioselektiver Kristallisationsversuche notwendig sind, stand zu Beginn der Arbeit im Mittelpunkt des Interesses. Lösungen beider chiraler Substanzen wurden hinsichtlich fluidmechanischer Eigenschaften (Lösungsdichte, Viskosität und Schallgeschwindigkeit) und optischer Eigenschaften (Brechungsindex und optische Drehung) untersucht. Weiterhin wurden die Breite des metastabilen Bereichs analysiert. Die Breite des metastabilen Bereichs ist temperatur- und konzentrationsabhängig. Sie variiert außerdem in Abhängigkeit vom Enantiomerenverhältnis in der Lösung.

Ausgewählte Messtechniken zur Verfolgung der enantioselektiven Kristallisation und speziell des Kristallwachstums wurden anhand von Beispielexperimenten getestet und evaluiert. Die Anwendbarkeit sowie die Grenzen verschiedener Methoden zur Verfolgung der Lösungskonzentration sowie kristallbezogener Parameter zur Charakterisierung des Kristallwachstums wurde in isothermen und polythermen Wachstumsversuchen am Beispiel der Kristallisation von Mandelsäure illustriert. Die parallele Bestimmung lösungsseitiger und feststoffspezifischer Parameter (z. B. Lösungskonzentration, Kristallgröße und -anzahl) während eines Versuchs scheint optimal um den Kristallisationsprozess in allen Details zu erfassen. Die Inline-Bestimmung prozessrelevanter Daten sollte generell bevorzugt werden, um Probenahmefehler zu vermeiden und die Datendichte über die Versuchszeit zu maximieren. Die Implementierung solcher Inline-Techniken ist jedoch in der Regel nicht einfach und die Empfehlung von Standardmethoden zur Untersuchung einer Vielzahl von Systemen scheint kaum möglich, da substanzcharakteristische Daten wie z. B. die Löslichkeitsänderung im interessierenden Temperaturbereich, akustische und optische Eigenschaften der eingesetzten Substanzen, Kristallformen und Chiralität für die Auswahl der Messtechniken und die erforderliche Genauigkeit der Messungen (besonders für geringe

Anfangsübersättigungen) eine wichtige Rolle spielen. Die gleichzeitige Anwendung verschiedener Messverfahren wirkt sich jedoch positiv auf die hier vorgestellten Untersuchungen aus.

Für die in dieser Arbeit vorgestellten Messungen im System Mandelsäure/Wasser wurde eine Kombination aus FBRM-Sonde, Ultraschallsonde und Polarimetrie als die optimale Messkonfiguration gewertet, um Daten zum Kristallwachstum zu ermitteln. Für Threonin/Wasser ergaben sich die bereits in Kapitel 3.3.3 beschriebenen Schwierigkeiten beim Einsatz der Ultraschallsonde. Bedingt durch die nadelförmige Gestalt des Threoninkristallisats ist auch die Auswertung von FBRM-Messdaten mit Schwierigkeiten verbunden. Die (wenigen) wachstumskinetischen Vergleichsversuche im System Threonin/Wasser wurden daher mittels Probenahme und Offline-Messungen des Brechungsindex der kristallisierenden Lösung überwacht. Impfkristalle und Produktkristalle wurden für beide Systeme mikroskopisch analysiert.

Im letzten und wichtigsten Teil der Arbeit wurden erstmals umfassende und systematische Untersuchungen zum enantioselektiven Kristallwachstum in Anwesenheit des Gegenenantomers am Beispiel der beiden chiralen Modellsysteme Mandelsäure und Threonin vorgestellt. Quantitative Daten zur Wirkung des Gegenenantomers auf die Kristallwachstumskinetik, die Kristallisatreinheit und den Kristallhabitus des Zielenantiomers wurden gezeigt und diskutiert.

Für das verbindungs bildende chirale System Mandelsäure konnte ein sehr deutlicher Effekt des Gegenenantomers auf den Kristallwachstumsprozess des Zielenantiomers festgestellt werden. Die beobachtete signifikante Hemmung der Kristallwachstumsgeschwindigkeit in Gegenwart des unerwünschten Isomers wurde auf heterochirale Wechselwirkungen an der Kristalloberfläche und den damit verbundenen Einbau der Verunreinigung in das Kristallgitter der Zielkomponente zurückgeführt. Als Folge dieses Effektes konnte eine Kristallhabitusveränderung im Vergleich zur Kristallisation aus enantiomerenreinen Lösungen sowie eine Abnahme der optischen Reinheit des Kristallisats mit zunehmendem Gegenantiomergehalt in der Mutterlauge beobachtet werden.

Mittels einer Parameterstudie zur Wachstumsgeschwindigkeit einzelner Kristallflächen des Produktkristallisats und Molecular Modeling wurden die Modellvorstellungen zur Wirkung des Gegenenantomers an der Kristalloberfläche bzw. im Kristallgitter des Zielenantiomers ergänzt und auf molekularer Ebene vertieft. Um den Einfluss des Gegenenantomers auf die Kristallwachstumskinetik des Zielenantiomers auch quantitativ beschreiben zu können, wurde mit Hilfe eines empirischen wachstumskinetischen Potenzansatzes und auf der Basis der experimentell ermittelten kinetischen Parameter ein einfaches Modell entwickelt, welches auf einem zusätzlich zur effektiven Aktivierungsenergie des Kristallwachstumsprozesses neu eingeführten Energiebetrag E basiert. Der Energiebetrag E ist temperaturabhängig und trägt in Abhängigkeit vom Gegenantiomergehalt in der Lösung anteilig zur Erhöhung der

Gesamtaktivierungsenergie und damit zur Verringerung der effektiven Wachstumsgeschwindigkeitskonstante k_{eff} bei. Es ist davon auszugehen, daß die Höhe des Energiebetrags E außerdem substanzspezifisch ist.

Im Gegensatz zu den für Mandelsäure beobachteten interessanten Effekten wurde für Threonin keinerlei Einfluss des nichtkristallisierenden Gegenenantiomers auf den enantioselektiven Kristallisationsprozess festgestellt.

Die Ergebnisse der hier vorgestellten Arbeit machen deutlich, daß es nur schwer möglich ist, eine allgemeingültige Modellvorstellung zur Vorhersage möglicher heterochiraler Wechselwirkungen bei der enantioselektiven Kristallisation zu entwickeln. Abschließend wurden jedoch einige Systemeigenschaften abgegrenzt, welche auf eine signifikante Beeinflussung des enantioselektiven Kristallisationsprozesses durch das nicht kristallisierende Gegenenantiomere in der hier für Mandelsäure beobachteten Weise hindeuten.

Für kristallisationsbasierte chirale Trennungen können außerdem produktivitätsentscheidende Schlussfolgerungen gezogen werden. Die enantioselektive Kristallisation nahe der Grenze des enantioselektiven Gebiets (d. h. $RSC \rightarrow 1$) mag zwar den Vorteil einer maximierten Ausbeute mit sich bringen. Sie muss jedoch trotz hoher Enantioselektivität, wie am Beispiel der Mandelsäure gezeigt wurde, nicht zwangsläufig zu einem Kristallisat mit einem Enantiomerenexzess von eins führen. Eine zusätzliche Umkristallisation des erhaltenen Produkts zur Minimierung des Gegenenantiomergehalts könnte notwendig sein und damit die Produktivität des Gesamtprozesses signifikant verringern.

Weiterhin kann die Anwesenheit größerer Mengen an Gegenenantiomere (d. h. $RSC \rightarrow 1$) zu einer, im Vergleich zur Kristallisation aus enantiomerenreiner Lösung, veränderten Kristallisationskinetik führen. Wie die Untersuchungen zur Breite des metastabilen Bereichs für Mandelsäure gezeigt haben, beschränkt sich dabei die mögliche Wirkung des Gegenenantiomers nicht nur auf eine Veränderung der Kristallwachstumsgeschwindigkeit. Auch die Breite des metastabilen Bereichs (und damit die Kristallkeimbildung) kann in Anwesenheit des Gegenenantiomers beeinflusst werden. Im schlechtesten Fall kann eine wie im Fall der Mandelsäure gehemmte Kristallisationskinetik bei kristallisationsbasierten chiralen Trennungen zu dramatischen Produktivitätsverlusten führen.

Spielt bei der enantioselektiven Kristallisation zusätzlich der Aspekt der Produktgestaltung eine Rolle, so sollte berücksichtigt werden, daß sich die Gegenwart des Gegenenantiomers negativ auf den Kristallhabitus auswirken kann. Im Fall der Mandelsäure wurde der Übergang von hexagonalen zu rhombischen Plättchen beobachtet. Die Veränderung des Kristallhabitus, beispielsweise von einer eher quaderförmigen zu einer nadelartigen Form, kann sich wesentlich auf die Effektivität weiterer folgender Prozessschritte (Filtration, Formulierung, etc.) auswirken.

Aus den hier vorgestellten Ergebnissen ergeben sich weitere interessante Fragestellungen, welche jedoch im Rahmen dieser Arbeit nicht mehr tiefergehend bearbeitet werden konnten.

1. Hat die Gegenwart des Gegenenantiomers generell nur bei verbindungsbildenden chiralen Systemen eine Wirkung auf den Kristallwachstumsprozess und kann ein Effekt bei konglomeratbildenden Systemen generell ausgeschlossen werden? Heterochirale Wechselwirkungen spielen bei der Ausbildung gemeinsamer Kristallgitter beider Enantiomere und speziell bei der Ausbildung racemischer Verbindungen chiraler Substanzen im festen Aggregatzustand eine wesentliche Rolle. Es ist jedoch noch immer unmöglich, für eine unbekannt chirale Substanz vorherzusagen, welchem Typ der chiralen Systeme (verbindungsbildend, konglomeratbildend oder mischkristallbildend) diese Substanz zuzuordnen ist. Besteht ein Zusammenhang zwischen der Ursache der Ausbildung von racemischen Verbindungen und Mischkristallen und den hier beobachteten Effekten zum Einfluss heterochiraler Wechselwirkungen bei der enantioselektiven Kristallisation?
2. Es wurde ein Zusatzenergiebetrag E eingeführt, welcher in Anwesenheit des Gegenenantiomers zusätzlich zur effektiven Aktivierungsenergie für den Kristallwachstumsprozess des Zielenantiomers aufzubringen ist. Es wurden mehrere mögliche Ursachen für diesen Energiebetrag abgeleitet. Eine Klärung dieser Frage erfordert jedoch detailliertere Untersuchungen z. B. zur Temperatur- und Substanzabhängigkeit, welche im Rahmen der hier vorliegenden Arbeit nicht mehr vorgenommen werden konnten.
3. Es wurde ein einfaches empirisches, jedoch in der Industrie aufgrund seiner Einfachheit sehr häufig genutztes wachstumskinetisches Modell zur Beschreibung und Auswertung der gemessenen Übersättigungsabbaukurven genutzt. Eine Auswertung mittels detaillierterer kinetischer und populationsdynamischer Modelle könnte evtl. weitere Erkenntnisse zur Wirkung des Gegenenantiomers bei der enantioselektiven Kristallisation liefern.
4. Die Ausdehnung der hier vorgenommenen Studie auf weitere chirale Systeme erscheint sinnvoll.

7 LITERATURVERZEICHNIS

- [Abu82] M. Abu-Hamdiyyah, A. Shehabuddin
Transfer Enthalpies and Entropies of Amino Acids from Water to Urea Solutions
J. Chem. Eng. Data 1982, 27, S. 74-76.
- [Acc05] Homepage der Firma Accelrys: www.accelrys.com
- [Add82] L. Addadi, S. Weinstein, E. Gati, I. Weissbuch, M. Lahav
Resolution of Conglomerates with the Assistance of Tailor-made Impurities. General and Mechanistic Aspects of the "Rule of Reversal". A New Method for Assignment of Absolute Configuration
J. Am. Chem. Soc. 1982, 104, S. 4610-4617.
- [Age99] D. J. Ager (Ed.)
Handbook of Chiral Chemicals
Marcel Dekker, Inc., New York [u. a.], 1999.
- [All99] T. Allen
Particle Size Measurement
Chapman & Hall, London [u. a.], 1999.
- [Alv04] A. Alvarez-Rodrigo, H. Lorenz, A. Seidel-Morgenstern
Online Monitoring of Preferential Crystallization
Chirality 2004, 16, S. 499-508.
- [Atk96] P. W. Atkins
Physikalische Chemie
VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim [u. a.], 1996.
- [Bec00] W. Beckmann
Seeding the Desired Polymorph: Background, Possibilities, Limitations and Case Studies
Org. Process Res. Dev. 2000, 4(5), S. 372-383.
- [Bei01] S. Beilles, P. Cardinal, E. Ndzié, S. Petit, G. Coquerel
Preferential Crystallisation and Comparative Crystal Growth Study between Pure Enantiomer and Racemic Mixture of a Chiral Molecule: 5-Ethyl-5-Methylhydantoin
Chem. Eng. Sci. 2001, 56, S. 2281-2294.
- [Ber54] L. Bergmann
Der Ultraschall und seine Anwendung in Wissenschaft und Technik
S. Hirzel Verlag, Stuttgart, 1954.
- [Bla96] S. N. Black, R. J. Davey, M. Halcrow
The Kinetics of Crystal Growth in the Presence of Tailor-Made Additives
J. Cryst. Growth 1986, 79, S. 765-774.
- [Boh97] M. Bohenek, A. S. Myerson, W. M. Sun
Thermodynamics, Cluster Formation and Crystal Growth in Highly Supersaturated Solutions of KDP, ADP and TGS
J. Cryst. Growth 1997, 179, S. 213-225.
- [Bra66] A. Bravais
Etudes Crystallographiques
Gauthiers-Villars, Paris, 1866.
- [Bre03] E. Brenna, C. Fuganti, S. Serra
Enantioselective Perception of Chiral Odorants
Tetrahedron: Asymmetry 2003, 14, S. 1-42.

- [Bru99] H. Brunner
Rechts oder links – in der Natur und anderswo...
WILEY-VCH, Weinheim [u. a.], 1999.
- [Buh99] T. Buhse, D. K. Kondepudi, B. Hoskins
Kinetics of Chiral Resolution in Stirred Crystallization of D/L-Glutamic Acid
Chirality 1999, 11, S. 343-348.
- [Bur51] W. K. Burton, N. Cabrera, F. C. Frank
The Growth of Crystals and the Equilibrium Structure of Their Surfaces
Phil. Trans. 1951, A243, S. 299-358.
- [Cly94a] G. Clydesdale, K. J. Roberts, K. Lewtas
Modelling the Morphology of Molecular Crystals in the Presence of Disruptive Tailor-made Additives
J. Cryst. Growth 1994, 135, S. 331-340.
- [Cly94b] G. Clydesdale, K. J. Roberts, R. Docherty
Modelling the Morphology of Molecular Crystals in the Presence of Blocking Tailor-made Additives
J. Cryst. Growth 1994, 141, S. 443-450.
- [Col92] A. N. Collins, G. N. Sheldrake, J. Crosby (Eds.)
Chirality in Industry: The Commercial Manufacture and Application of Optically Active Compounds
John Wiley & Sons Ltd., New York [u. a.], 1992.
- [Col97] A. N. Collins, G. N. Sheldrake, J. Crosby (Eds.)
Chirality in Industry II: Developments in the Manufacture and Application of Optically Active Compounds
John Wiley & Sons Ltd., New York [u. a.], 1997.
- [Col99] A. Collet
Separation and Purification of Enantiomers by Crystallisation Methods
Enantiomer 1999, 4, S. 157-172.
- [Coq03] G. Coquerel
Chirality and Crystallization: Present and Prospects
Chimica Oggi/Chemistry Today 2003, **21**(3/4), S. 56-57.
- [Dan92a] J. D'Ans, E. Lax
Taschenbuch für Chemiker und Physiker
4. Auflage, Band 1: Physikalisch-chemische Daten (M. D. Lechner (Ed.))
Springer Verlag, Berlin [u. a.], 1992.
- [Dan92b] J. D'Ans, E. Lax
Taschenbuch für Chemiker und Physiker
4. Auflage, Band 2: Organische Verbindungen (C. Synowietz (Ed.))
Springer Verlag, Berlin [u. a.], 1992.
- [Dav76] R. Davey
The Effect of Impurity Adsorption on the Kinetics of Crystal Growth from Solution
J. Cryst. Growth 1976, 34, S. 109-119.
- [Dir91] J. A. Dirksen, T. A. Ring
Fundamentals of Crystallization: Kinetic Effects on Particle Size Distributions and Morphology
Chem. Eng. Sci. 1991, 46, S. 2389-2427.

- [Doc88] R. Docherty, K. J. Roberts
Modelling the Morphology of Molecular Crystals; Application to Anthracene, Biphenyl and β -Succinic Acid
J. Cryst. Growth 1988, 88, S. 159-168.
- [Doc91] R. Docherty, G. Clydesdale, K. J. Roberts, P. Bennema
Application of Bravais-Friedel-Donnay-Harker, Attachment Energy and Ising Models to Predicting and Understanding the Morphology of Molecular Crystals
J. Phys. D: Appl. Phys. 1991, 24, S. 89-99.
- [Don37] J. D. Donnay, D. Harker
A New Law of Crystal Morphology Extending the Law of Bravais
American Mineralogist 1937, 22, S. 446-467.
- [Dra02] K. Drauz, S. Eils, M. Schwarm
Synthesis and Production of Enantiomerically Pure Amino Acids
Chimica Oggi/Chemistry Today 2002, 20(1/2), S. 15-21.
- [Dud93] S. P. Duddu, F. K.-Y. Fung, D. J. W. Grant
Effect of the Opposite Enantiomer on the Physicochemical Properties of (-)-Ephedrinium 2-Naphtalenesulfonate Crystals
Int. J. Pharmaceutics 1993, 94, S. 171-179.
- [Dud96] S. P. Duddu, F. K.-Y. Fung, D. J. W. Grant
Effects of Crystallization in the Presence of the Opposite Enantiomer on the Crystal Properties of (SS)-(+)-Pseudoephedrinium Salicylate
Int. J. Pharmaceutics 1996, 127, S. 53-63.
- [Dye95] S. R. Dye, K. M. Ng
Fractional Crystallization: Design Alternatives and Tradeoffs
AIChE Journal 1995, 41(11), S. 2427-2438.
- [Fas93] A. R. Fasihi
Racemates and Enantiomers in Drug Development
Int. J. Pharmaceutics 1993, 92, S. 1-14.
- [Fis03] A. Fischer, V. M. Profir
A Metastable Modification of (RS)-Mandelic Acid
Acta Cryst. 2003, E59, S. o1113-o1116.
- [Fri04] H. Friedrich, *Zur Kenntnis der Mandelsäure*, Dissertation, Albertus-Universität zu Königsberg in Pr., 1904.
- [Gah97] C. Gahn, *Die Festigkeit von Kristallen und ihr Einfluß auf die Kinetik in Suspensionskristallisatoren*, Dissertation, Technische Universität München, 1997.
- [Gar90] J. Garside, A. Mersmann, J. Nývlt (Edn.)
European Federation of Chemical Engineering, Working Party on Crystallization: Measurement of Crystal Growth Rates (First Edition)
Druckhaus Deutsch, München, 1990.
- [Gar02] J. Garside, A. Mersmann, J. Nývlt (Edn.)
European Federation of Chemical Engineering, Working Party on Crystallization: Measurement of Crystal Growth and Nucleation Rates (Second Edition)
Institution of Chemical Engineers (IChemE), Rugby (U. K.), 2002.
- [Gen00] W. Genck
Better Growth in Batch Crystallizers
Chem. Eng. 2000, 8, S. 90-95.

- [Giv98] J. C. Givand, R. W. Rousseau, P. Ludovice
Characterization of L-Isoleucine Crystal Morphology from Molecular Modeling
J. Cryst. Growth 1998, **194**(2), S. 228-238
- [Gme92] J. Gmehling, B. Kolbe
Thermodynamik
VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim [u. a.], 1992.
- [Gra99] R. A. Granberg, D. G. Bloch, A. C. Rasmuson
Crystallization of Paracetamol in Acetone-Water Mixtures
J. Cryst. Growth 1999, **198/199**(2), S. 1287-1293.
- [Har55] P. Hartman, W. G. Perdok
On the Relations Between Structure and Morphology of Crystals
Acta Crystallographica 1955, 8, S. 49-52.
- [Har80] P. Hartman, P. Bennema
The Attachment Energy as a Habit Controlling Factor
J. Cryst. Growth 1980, 49, S. 145-170.
- [Has96] G. P. Hastie, J. Johnstone, K. J. Roberts, E. M. Walker
The Effect of Surface Molecular Conformational Change on Morphology: A Study of Benzil
Mol. Cryst. Liq. Cryst. 1996, 277, S. 29-37.
- [Hef99] S. K. Heffels, M. Kind
Seeding Technology: An Underestimated Critical Success Factor for Crystallization in Proceedings of the 14th International Symposium on Industrial Crystallization, Cambridge/U. K., 12.-16. September 1999
Institution of Chemical Engineers, Rugby/U. K., 1999.
- [Her01] A. Herden, C. Mayer, S. Kuch, R. Lacmann
Über die metastabile Grenze der Primär- und Sekundärkeimbildung
Chem. Ing. Tech. 2001, **73**(7), S. 823-830.
- [Höl03] H.-D. Höltje, W. Sippl, D. Rognan, G. Folkers
Molecular Modeling – Basic Principles and Applications
Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim [u. a.], 2003
- [Hor02] J. H. ter Horst, H. J. M. Kramer, G. M. van Rosmalen, P. J. Jansens
Molecular Modelling of the Crystallization of Polymorphs. Part I: The Morphology of HMX Polymorphs
J. Cryst. Growth 2002, **237-239**(3), S. 2215-2220.
- [Hur33] C. D. Hurd, H. R. Raterink
The Pyrolysis of Mandelic Acid and Related Compounds
J. Am. Chem. Soc. 1933, **55**(4), S. 1541-1546.
- [Hur93a] D. T. J. Hurle (Ed.)
Handbook of Crystal Growth: Vol. 1 Fundamentals
Elsevier, Amsterdam [u. a.], 1993.
- [Hur93b] D. T. J. Hurle (Ed.)
Handbook of Crystal Growth: Vol. 2 Bulk Crystal Growth
Elsevier, Amsterdam [u. a.], 1993.
- [Ily02] A. M. Ilyaskarov, H. Glade, J. Ulrich
Application of Ultrasonic Technique for the Determination of Crystal Growth Kinetics, in U. Teipel (Hrsg.), *Produktgestaltung in der Partikeltechnologie: Proceedings of the Symposium Partikeltechnologie, Pfinztal/Deutschland, 14.-15. November 2002*
Fraunhofer ICT, Pfinztal/Deutschland, 2002.

- [Jac94] J. Jacques, A. Collet, S. H. Wilen
Enantiomers, Racemates, and Resolutions
Krieger Publishing Company, Malabar (Florida), 1994.
- [Jan97] J. Janczak, D. Zobel, S. C. Nanita, R. G. Cooks
L-Threonine at 12 K
Acta Cryst. 1997, **C53**, S. 1901-1904.
- [Kap02] B. Kaptein, W. H. J. Boesten, B. de Lange, R. F. P. Grimbergen, L. A. Hulshof, T. R. Vries, J. G. Seerden, Q. Broxterman
Production of Enantiopure Compounds by Crystallization-Induced Resolution
Chimica Oggi/Chemistry Today 2002, **20**(3/4), S. 77-82.
- [Kel75] G. S. Kell
Density, Thermal Expansivity, and Compressibility of Liquid Water from 0 °C to 150 °C: Correlations and Tables for Atmospheric Pressure and Saturation Reviewed and Expressed on 1968 Temperature Scale
J. Chem. Eng. Data 1975, **20**(1), S. 97-105.
- [Kim96] S. Kim, A. S. Myerson
Metastable Solution Thermodynamic Properties and Crystal Growth Kinetics
Ind. Eng. Chem. Res. 1996, **35**, S. 1078-1084.
- [Kim01] K. Kim, A. Mersmann
Estimation of Metastable Zone Width in Different Nucleation Processes
Chem. Eng. Sci. 2001, **56**, S. 2315-2324.
- [Kim04] S. Kim, K. Kim
The Shape Control of Essential Amino Acid Using Crystallization Method, in Z. Tong, S. H. Kim (Edn.), *Proceedings of the 4th International Conference on Separation Science and Technology: "Frontiers in Separation Science and Technology"*, Nanjing(Guangxi)/China, 18.-21. Februar 2004
World Scientific Co. Pte. Ltd., New Jersey [u. a.], 2004.
- [Kle99] A. Kleemann, W. Leuchtenberger, B. Hoppe, H. Tanner
Amino Acids in Industrial Organic Chemicals – Starting Materials and Intermediates (An Ullmann's Encyclopedia) Vol. 1 Acetaldehyde to Aniline
WILEY-VCH, Weinheim [u. a.], 1999.
- [Kli78] J. J. Klingenberg, D. S. Knecht, A. E. Harrington, R. L. Meyer
Ionization Constant of Mandelic Acid and Some of Its Derivatives
J. Chem. Eng. Data 1978, **23**(4), S. 327-328.
- [Kna89] J. Knabe
Untersuchungen zur Enantioselektivität von Wirkstoffen
Arzneim.-Forsch./Drug Res. 1989, **39-2**(11), S. 1379-1384.
- [Kön85] A. König, *Untersuchungen zum Einfluss von Fremdelektrolyten auf die Kristallisationskinetik leichtlöslicher Salze*, Promotion B, Bergakademie Freiberg, 1985.
- [Kon98] D. Kondepudi, M. Culha
Chiral Interaction and Stochastic Kinetics in Stirred Crystallization of Amino Acids
Chirality 1998, **10**, S. 238-245.
- [Kos34] W. Kossel
Zur Energetik von Oberflächenvorgängen
Annalen der Physik 1934, **21**, S. 457-480
- [Kub95] N. Kubota, J. W. Mullin
A Kinetic Model for Crystal Growth from Aqueous Solution in the Presence of Impurities
J. Cryst. Growth 1995, **152**, S. 203-208.

- [Kub02] N. Kubota, N. Doki, M. Yokota, D. Jagadesh
Seeding Effect on Product Crystal Size Distribution
J. Chem. Eng. Japan 2002, **35**(11), S. 1063-1071.
- [Lan76] H. Landolt, R. Börnstein
Heat of Mixing and Solution, in: *Numerical Data and Functional Relationships in Science and Technology: new series, group 4: Macroscopic and Technical Properties of Matter*
Springer Verlag, Berlin [u. a.], 1976. Vol 2, S. 183
- [Li96] Z. J. Li, D. J. W. Grant
Effects of the Excess Enantiomer on the crystal Properties of a Racemic Compound:
Ephedrinium 2-Naphtalenesulfonate
Int. J. Pharmaceutics 1996, 137, S. 21-31.
- [Lid94] D. R. Lide (Ed.)
CRC Handbook of Chemistry and Physics : a Ready-reference Book of Chemical and Physical Data (75. edition)
CRC Press, Boca Raton [u. a.], 1994.
- [Lie01] A. Lieb
Skript zum GVT-Hochschulkurs "Kristallisation: Theorie-Labor-Praxis", 9.-10.10.2001,
Universität Karlsruhe.
- [Lim95] B. Lim, C. Ching, R. B. H. Tan, S. Ng
Recovery of (-)-Praziquantel from Racemic Mixtures by Continuous Chromatography and
Crystallisation
Chem. Eng. Sci. 1995, **50**(14), S. 2289-2298.
- [Lin98] C. H. Lin, N. Gabas, J. P. Canselier, G. Pepe
Prediction of Growth Morphology of Aminoacid Crystals in Solution
J. Cryst. Growth 1998, **191**(4), S. 791-810.
- [Liu94] X. Y. Liu, P. Bennema
Morphology of Crystals: Internal and External Controlling Factors
Phys. Rev. B 1994, 49, S. 765-775.
- [Liu96] X. Y. Liu, P. Bennema
Theoretical Consideration of the Growth Morphology of Crystals
Phys. Rev. B 1996, 53, S. 2314-2325.
- [Lor01] H. Lorenz, P. Sheehan, A. Seidel-Morgenstern
Coupling of Simulated Moving Bed Chromatography and Fractional Crystallisation for
Efficient Enantioseparation
J. Chromatogr. A 2001, 908, S. 201-214.
- [Lor02] H. Lorenz, D. Sapoundjiev, A. Seidel-Morgenstern
Enantiomeric Mandelic Acid System-Melting Point Phase Diagram and Solubility in Water
J. Chem. Eng. Data 2002, 47, S. 1280-1284.
- [Lor03] H. Lorenz, D. Sapoundjiev, A. Seidel-Morgenstern
Solubility Equilibria in Chiral Systems and Their Importance for Enantioseparation
Eng. Life Sci. 2003, 3, S. 132-136.
- [Lor04] H. Lorenz, A. Seidel-Morgenstern
A Contribution to the Mandelic Acid Phase Diagram
Thermochim. Acta 2004, 415, S. 55-61.
- [Lu03] J. J. Lu, Predicting Crystal Morphology in the Presence of Additives by Molecular Modeling,
Dissertation, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, 2003.

- [Lu05] J. J. Lu, J. Ulrich
Berücksichtigung der Mutterlösung beim Molecular Modeling zur Kristallhabitusvorhersage
Chem. Ing. Tech. 2005, 77(1-2), S. 74-79.
- [Mah02] A. W. Mahoney, H. Lorenz, A. Perlberg, A. Seidel-Morgenstern
Determination of Particle Size Distribution from Inline Laser Backscattering, in A. Chianese (Ed.), *Chemical Engineering Transactions: Proceedings of the 15th International Symposium on Industrial Crystallization, Sorrento/Italien, 15.-18. September 2002*
AIDIC: Associazione Italiana di Ingegneria Chimica, Mailand/Italien, 2002.
- [Mai01] N. M. Maier, P. Franco, W. Lindner
Separation of Enantiomers: Needs, Challenges, Perspectives
J. Chromatogr. A 2001, 906, S. 3-33.
- [Mak97] M. Makina, *Zum Stoffübergang beim Kristallwachstum von Saccharose und Kaliumaluminiumalaun in gerührten Suspensionen*, Dissertation, Technische Universität Carolo-Wilhelmina zu Braunschweig, 1997.
- [Mar00] J. Marholz, *Beitrag zur Kristallisation von Fruktose aus wäßriger Lösung*, Dissertation, Technische Universität Carolo-Wilhelmina zu Braunschweig, 2000.
- [Mat99] M. Mattos, K. Wangnick, J. Ulrich
The Effect of Solvents on the Crystal Habit of Benzophenone
Proceedings of the 14th International Symposium on Industrial Crystallization (CD-ROM), Cambridge/U. K., 12.-16. September 1999.
Institution of Chemical Engineers, Rugby/U. K., 1999.
- [Mat02] M. Matsuoka
Secondary Growth Phenomena in Industrial Crystallization and Their Effects on Crystal Quality
J. Chem. Eng. Japan 2002, 35(11), S. 1025-1037.
- [Mer95] A. Mersmann
Crystallization Technology Handbook
Marcel Dekker, Inc., New York, 1995.
- [Mer98] A. Mersmann, K. Bartosch
How to Predict the Metastable Zone Width
J. Cryst. Growth 1998, 183, S. 240-250.
- [Moh00] R. Mohan, K.-A. Boateng, A. S. Myerson
Estimation of Crystal Growth Kinetics Using Differential Scanning Calorimetry
J. Cryst. Growth 2000, 212, S. 489-499.
- [Moh02] R. Mohan, H. Lorenz, A. S. Myerson
Solubility Measurement Using Differential Scanning Calorimetry
Ind. Eng. Chem. Res. 2002, 41, S. 4854-4862.
- [Moh02a] R. Mohan, A. S. Myerson
Growth Kinetics: A Thermodynamic Approach
Chem. Eng. Sci. 2002, 57, S. 4277-4285.
- [Mon95] O. Monnier, G. Fevotte, C. Hoff, J. P. Klein
An Advanced Calorimetric Approach for Population Balance Modelling in Batch Crystallization Processes
Thermochim. Acta 1995, 289, S. 327-341.
- [Mul01] J. W. Mullin
Crystallization
Butterworth-Heinemann, Oxford [u. a.], 2001.

- [Mye99] A. S. Myerson
Molecular Modelling Applications in Crystallization
Cambridge University Press, Cambridge [u. a.], 1999
- [Mye02] A. S. Myerson (Ed.)
Handbook of Industrial Crystallization (2nd edition)
Butterworth-Heinemann, Oxford [u. a.], 2002.
- [Nie97] S. Niehörster, *Der Kristallhabitus unter Additiveinfluß: Eine Modellierungsmethode*,
Dissertation, Universität Bremen 1997.
- [Nyv85] J. Nývlt, O. Söhnel, M. Matuchová, M. Broul
The Kinetics of Industrial Crystallization
Elsevier, Amsterdam [u. a.], 1985.
- [Nyv95] J. Nývlt and J. Ulrich
Admixtures in Crystallization
VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim [u. a.], 1995.
- [Oha73] M. O'Hara, R. C. Reid
Modelling Crystal Growth Rates from Solution
Prentice Hall, Englewood Cliffs, 1973.
- [Oma99] W. Omar, *Zur Bestimmung von Kristallisationskinetiken auch unter Einwirkung von Additiven mittels Ultraschallmeßtechnik*, Dissertation, Universität Bremen, 1999.
- [Oma99a] W. Omar, J. Ulrich
Application of Ultrasonics in the Online-Determination of Supersaturation
Cryst. Res. Technol. 1999, **34**(3), S. 379-389.
- [Ott04] M. Ottens, B. Lebreton, M. Zomerdijk, M. P. W. M. Rijkers, O. S. L. Bruinsma, L. A. M. van der Wielen
Impurity Effects on the Crystallization Kinetics of Ampicillin
Ind. Eng. Chem. Res. 2004, **43**, S. 7932-7938.
- [Pat87] A. O. Patil, W. T. Pennington, I. C. Paul, D. Y. Curtin, C. E. Dykstra
Reactions of Crystalline (R)-(-)- and (S)-(+)-Mandelic Acid with Amines. Crystal Structure and Dipole Moment of (S)-Mandelic Acid. A Method of Determining Absolute Configuration of Chiral Crystals
J. Am. Chem. Soc. 1987, **109**(5), S. 1529-1535.
- [Per05] A. Perlberg, H. Lorenz, A. Seidel-Morgenstern
Crystal Growth Kinetics via Isothermal Seeded Batch Crystallization: Evaluation of Measurement Techniques and Application to Mandelic Acid in Water
Ind. Eng. Chem. Res. 2005, **44**, S. 1012-1020.
- [Pol03] D. Polenske, *Untersuchungen zur Racemattrennung von Threonin mit Hilfe der Preferential Crystallization*, Diplomarbeit, Hochschule Magdeburg-Stendal, 2003.
- [Pov97] M. J. W. Povey
Ultrasonic techniques for fluids characterization
Academic Press, San Diego [u.a.], 1997.
- [Pro00] V. M. Profir, M. Matsuoka
Process and Phenomena of Purity Decrease during the Optical Resolution of DL-Threonine by Preferential Crystallization
Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects 2000, **164**, S. 315-324.
- [Pro02] V. M. Profir, E. Furusjö, L. Danielsson, Å. C. Rasmuson
Study of the Crystallization of Mandelic Acid in Water Using in Situ ATR-IR Spectroscopy
Cryst. Growth Des. 2002, **2**(4), S. 273-279.

- [Pro04] V. M. Profir, Å. C. Rasmuson
Influence of Solvent and the Operating Conditions on the Crystallization of Racemic Mandelic Acid
Cryst. Growth Des. 2004, **4**(2), S. 315-323.
- [Raj03] K. V. Rajendran, R. Rajasekaran, D. Jayaraman, R. Jayavel, P. Ramasamy
Experimental Determination of Metastable Zone Width, Induction Period, Interfacial Energy and Growth of Non-linear Optical L-HFB Single Crystals
Mat. Chem. Phys. 2003, **81**, S. 50-55.
- [Ran88] A. D. Randolph, M. A. Larson
Theory of Particulate Processes-Analysis and Techniques of Continuous Crystallization
Academic Press, Inc., San Diego [u. a.], 1988.
- [Rao01] G. Raouzeos, W. Schwenk
Ohne flüssige Zwischenphase. Sublimation ein selten angewandtes thermisches Trennverfahren
Verfahrenstechnik 2001, **35**(6), S. 24-26.
- [Rau91] M. Rauls, *Untersuchung zum Verhältnis zwischen Wachstum und Auflösung von Kristallen mit digitaler Bildauswertung*, Dissertation, Technische Universität Carolo-Wilhelmina zu Braunschweig, 1991.
- [Ros52] H. A. Rose
DL-Mandelic Acid
Anal. Chem. 1952, **24**, S. 1680-1681.
- [Ruf00] A. Ruf, J. Worlitschek, M. Mazzotti
Modeling and Experimental Analysis of PSD Measurements through FBRM
Part. Part. Syst. Charact. 2000, **17**, S. 167-179.
- [Sah03] Ö. Sahin, N. Genli, M. Özdemir
The Role of Transport Processes in Crystallization Kinetics of Ammonium Pentaborate
J. Cryst. Growth 2003, **253**, S. 488-495.
- [San96] K. Sangwal
Effects of Impurities on Crystal Growth Processes
Prog. Crystal Growth and Charact. 1996, **32**, S. 3-43.
- [Sap00] D. Sapoundjiev, *Experimental and theoretical study of solid-liquid equilibria (SLE) in chiral systems*, Diplomarbeit, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, 2000.
- [Sap03] Persönliche Information durch D. Sapoundjiev, Messergebnisse am Max-Planck-Institut Dynamik komplexer technischer Systeme, 2003.
- [Say02] P. Sayan, J. Ulrich
The Effect of Particle Size and Suspension Density on the Measurement of Ultrasonic Velocity in Aqueous Solution
J. Chem. Eng. Proc. 2002, **41**, S. 281-287.
- [Sch71] F. Schneider, D. Schliephake
Die Kristallisationsgeschwindigkeit der Saccharose und ihre Beeinflussungsgrößen
Zucker 1971, **24**(7), S. 181-184.
- [Sch76] D. Schliephake, K. E. Austmeyer
Einige Aspekte zur Theorie und Praxis der Zuckerkristallisation
Zucker 1976, **29**(6), S. 293-301.
- [Ses00] P. Sessiecq, F. Gruy, M. Cournil
Study of Ammonium Chloride Crystallization in a Mixed Vessel
J. Cryst. Growth 2000, **208**, S. 555-568.

- [Shi02] T. Shiraiwa, K. Fukuda, M. Kubo
Preparation of Optically Active Allothreonine via Optical Resolution by Replacing Crystallization
Chem. Pharm. Bull. 2002, **50**(2), S. 287-291.
- [Sho50] D. P. Shoemaker, J. Donohue, V. Schomaker, R. B. Corey
The Crystal Structure of L₅-Threonine
J. Amer. Chem. Soc. 1950, **72**, S. 2328-2349.
- [Sta94] H. E. Stanley, C. A. Angell, U. Essmann, M. Hemmati, P. H. Poole and F. Sciortino
Is There a Second Critical Point in Liquid Water?
Physica A 1994, **205**, 122-139.
- [Sta98] H. E. Stanley, S. V. Buldyrev, M. Canpolat, M. Meyer, O. Mishima, M. R. Sadr-Lahijany, A. Scala, F. W. Starr
The Puzzling Statistical Physics of Liquid Water
Physica A 1998, **257**, 213-232.
- [Str03] G. Ströhlein, M. Schulte, J. Strube
Hybrid Processes: Design Method for Optimal Coupling of Chromatography and Crystallization Units
Sep. Sci. Technol. 2003, **38**(14), S. 3353-3383.
- [Sub01] G. Subramanian (Ed.)
Chiral Separation Techniques - A Practical Approach
WILEY-VCH, Weinheim [u. a.], 2001.
- [Tan96] U. Tannenberger, R. Lacmann, A. Herden, H. Klapper, D. Schmiemann, R. A. Becker, A. Mersmann, U. Zacher
The Dispersion of Growth Rate as a Result of Different Crystal Perfection
J. Cryst. Growth 1996, **166**, S. 1074-1077.
- [Tav95] N. Tavare
Industrial Crystallization – Process Simulation, Analysis and Design
Plenum Press, New York, 1995.
- [Tha96] E. Thall
When Drug Molecules Look in the Mirror
J. Chem. Educ. 1996, **73**(6), S. 481.
- [Tul94] A. Tulke, *Zur Dispersion der Kristallwachstumsgeschwindigkeiten*, Dissertation, Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen, 1994.
- [Ulr81] J. Ulrich, *Zur Kristallkeimbildung durch mechanischen Abrieb*, Dissertation, Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen, 1981.
- [Ulr89] J. Ulrich
Growth Rate Dispersion – A Review
Cryst. Res. Technol. 1989, **24**(3), S. 249-257.
- [Ulr03] J. Ulrich, H. Glade (Edn.)
Melt Crystallization: Fundamentals, Equipment and Applications
Shaker Verlag, Aachen, 2003.
- [Uri48] R. J. Urick
The Absorption of Sound in Suspensions of Irregular Particles
J. Acoust. Soc. Am. 1948, **20**, S. 283-289.

- [Van78] J. P. Van der Eerden, P. Bennema, T. A. Cherepanova
Survey of Monte Carlo Simulations of Crystal Surfaces and Crystal Growth
Prog. Crystal Growth and Charact. 1978, 1, S. 219-264.
- [Vei96] S. Veintemillas-Verdaguer
Chemical Aspects of the Effect of Impurities in Crystal Growth
Prog. Crystal Growth and Charact. 1996, 32, S. 75-109.
- [Ves42] C. S. Vestling, D. T. Warner
The Isoelectric Points of Threonine and Some Related Compounds
J. Biol. Chem. 1942, **144**(3), S. 687-690.
- [Vol39] M. Volmer
Kinetik der Phasenbildung
Verlag Steinkopff, Dresden-Leipzig, 1939.
- [Wan97] Q. W. Wang, D. B. Sheen, E. E. A. Shepherd, J. N. Sherwood, G. S. Simpson, R. B. Hammond
Theoretical and Experimental Morphologies of 4-Aminobenzophenone (ABP) crystals
J. Cryst. Growth 1997, 181, S. 418-426.
- [Wan02] X. Wang, X. J. Wang, C. B. Ching
Solubility, Metastable Zone Width, and Racemic Characterization of Propranolol Hydrochlorid
Chirality 2002, 14, S. 318-324.
- [Wan03] X. J. Wang, H. Wiehler, C. B. Ching
Physicochemical Properties and the Crystallization Thermodynamics of the Pure Enantiomer and the Racemate for N-Methylephedrine
J. Chem. Eng. Data 2003, 48, S. 1092-1098.
- [Wea75] R. C. Weast (Ed.)
CRC handbook of chemistry and physics : a ready-reference book of chemical and physical data (56. edition)
CRC Press, Cleveland [u.a.], 1975.
- [Wei91] I. Weissbuch, L. Addadi, M. Lahav, L. Leiserowitz
Molecular Recognition at Crystal Interfaces
Science 1991, **253**(5020), S. 637-645.
- [Wei77] K. Wei, D. L. Ward
 α -Hydroxyphenylacetic Acid: A Redetermination
Acta Cryst. 1977, **B33**, S. 797-800.
- [Wib04] C. Wibowo, L. O'Young, K. M. Ng
Streamlining Crystallization Process Design
Chem. Eng. Prog. 2004, 1, S. 30-38.
- [Wil77] S. H. Wilen, A. Collet, J. Jacques
Strategies in Optical Resolutions
Tetrahedron 1977, 33, S. 2725-2736.
- [Wil88] K.-Th. Wilke
Kristallzüchtung
Verlag Harri Deutsch, Frankfurt, 1988.
- [Win98] D. Winn, M. F. Doherty
A New Technique for Predicting the Shape of Solution-grown Organic Crystals
AIChE Journal 1998, 44, S. 2501-2514.

- [Win00] D. Winn, M. F. Doherty
Modeling Crystal Shapes of Organic Materials Grown from Solution
AIChE Journal 2000, 46, S. 1348-1367.
- [Wor03] J. Worlitschek, *Monitoring, Modelling and Optimization of Batch Cooling Crystallization*,
Dissertation, Eidgenössische Technische Hochschule (ETH) Zürich, 2003.
- [Wor04] J. Worlitschek, M. Bosco, M. Huber, V. Gramlich, M. Mazotti
Solid-Liquid Equilibrium of Tröger's Base Enantiomers in Ethanol: Experiments and
Modelling
Helv. Chim. Acta 2004, 87, S. 279-291.
- [Wün93] K. Wünsch, R. Miethchen, D. Ehlers
Grundkurs Organische Chemie
Barth Verlagsgesellschaft mbH, Ed. Dt. Verl. der Wiss., Leipzig [u. a.], 1993.
- [Yok99] M. Yokota, E. Takezawa, T. Takakusaki, A. Sato, H. Takahashi, N. Kubota
Scale-up Effect on the Rate of Contact Nucleation Caused by Collision of Crystals with an
Impeller
Chem. Eng. Sci. 1999, 54, S. 3831-3838.
- [Zum90] R. C. Zumstein, T. Gambrel, R. W. Rousseau
Factors Affecting the Purity of L-Isoleucine Recovered by Batch Crystallization, in A. S.
Myerson, K. Toyokura (Edn.), *ACS Symposium Series 438: Crystallization as a Separation
Process*
American Chemical Society, Washington, DC, 1990.

ANHANG A: EXPERIMENTELLE DATEN UND ABGELEITETE ERGEBNISSE

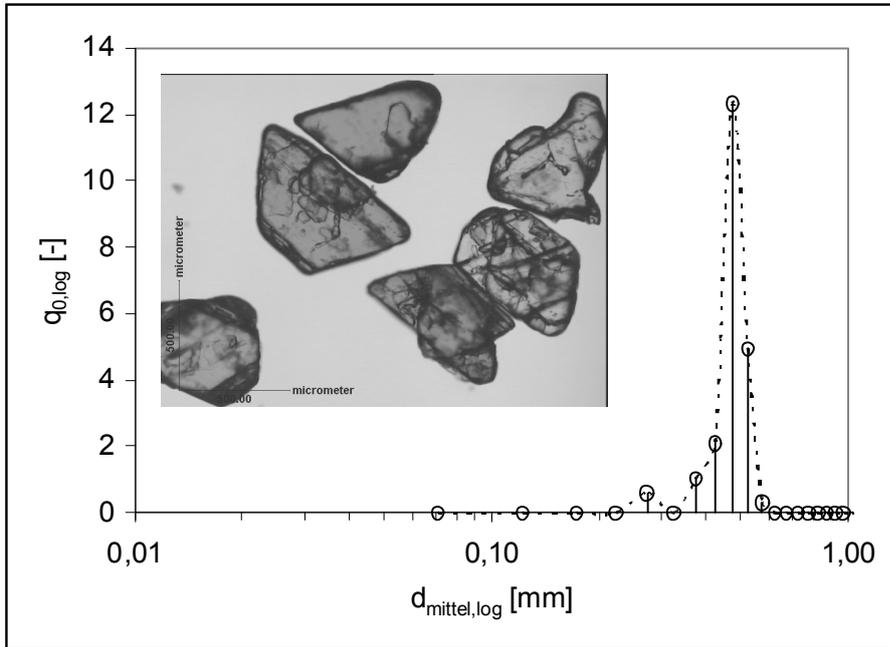


Abbildung A 1: Mikroskopaufnahme und Anzahldichteverteilung des Impfmaterials (über automatische Bildanalyse bestimmt) für den Kühlungskristallisationsversuch 1 im Labormaßstab (**A**, S-Mandelsäure, Siebfraction $355 \mu\text{m} < d \leq 400 \mu\text{m}$, vgl. Tabelle 3-12)

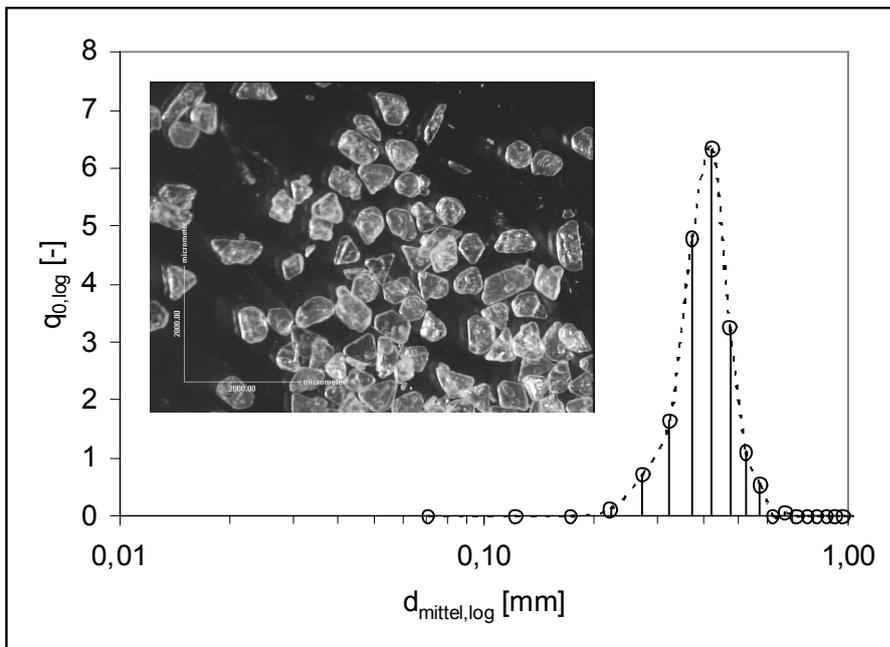


Abbildung A 2: Mikroskopaufnahme und Anzahldichteverteilung des Impfmaterials (über automatische Bildanalyse bestimmt) für den Kühlungskristallisationsversuch 2 im Technikumsmaßstab (**B**, S-Mandelsäure, Siebfraction $300 \mu\text{m} < d \leq 400 \mu\text{m}$, vgl. Tabelle 3-14).

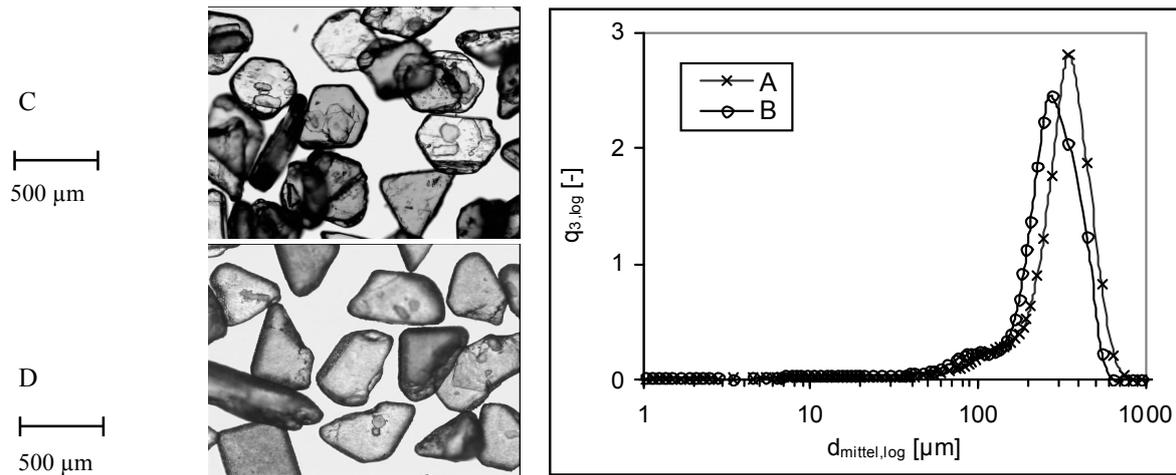


Abbildung A 3: Mikroskopaufnahmen und Massenverteilungsdichte $q_{3,log}$ (mittels Laserdiffraktometrie ermittelt) der für isotherme Wachstumsversuche im Labormaßstab genutzten Impfkristallfraktionen ($300 \mu\text{m} < d \leq 355 \mu\text{m}$, vgl. Anhang A, Tabelle A 19/Tabelle A 20), (C): S-Mandelsäure, (D): racemische Mandelsäure.

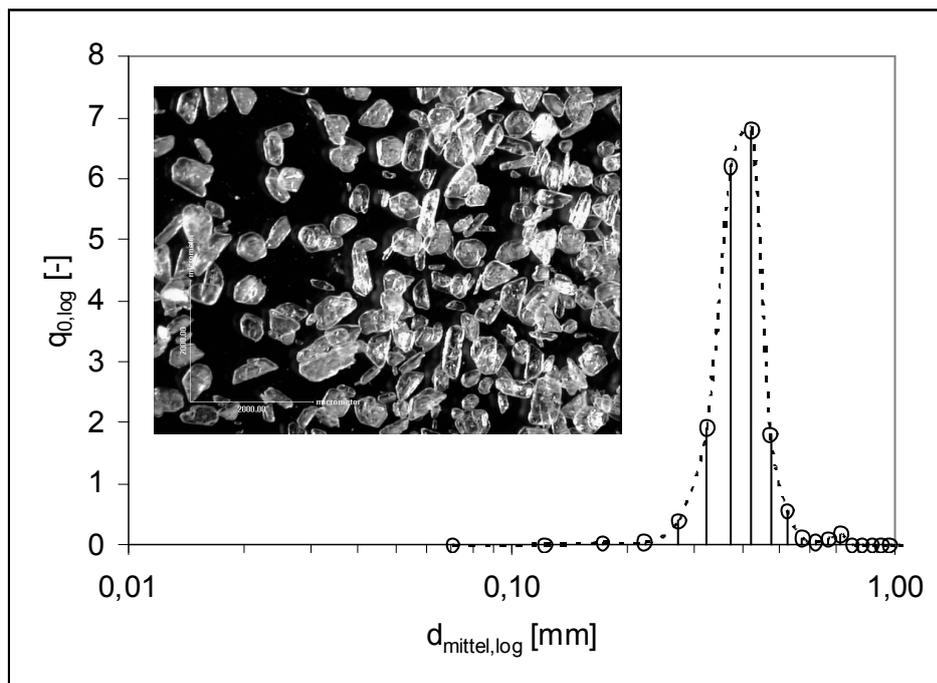


Abbildung A 4: Mikroskopaufnahme und Anzahldichteverteilung des Impfmateri als (über automatische Bildanalyse bestimmt) für isotherme Wachstumsversuche im Technikaßstab (E, Versuch: Tech60/Tech99, S Mandelsäure, Siebfraction $300 \mu\text{m} < d \leq 355 \mu\text{m}$, vgl. Anhang A, Tabelle A 19)

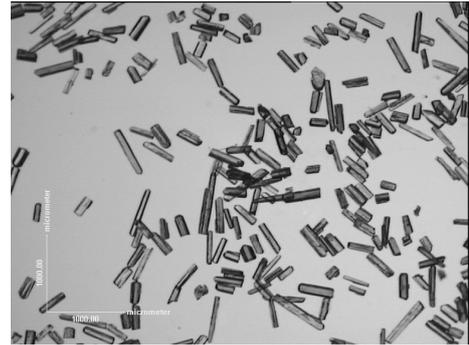
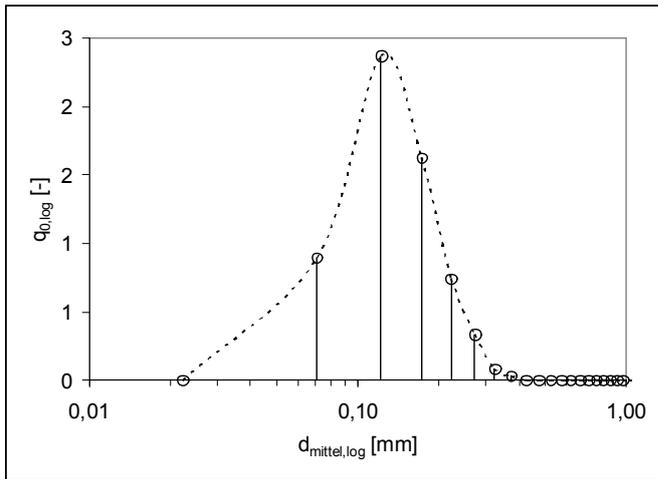


Abbildung A 5: Mikroskopaufnahme und Anzahldichteverteilung des Impfmaterials (über automatische Bildanalyse bestimmt) für die isothermen Wachstumsversuche im System Threonin/Wasser (F, L-Threonin, Siebfraction $90 \mu\text{m} < d \leq 150 \mu\text{m}$)

Tabelle A 1: Verteilungsmedian d_{50} als charakteristische Kristallgröße der gemessenen Impfkristallfraktionen.

| Siebfraction | Bildreferenz | Reaktor | d_{50} [μm] |
|--|--|----------|----------------------------|
| S-MS, $355 \mu\text{m} < d \leq 400 \mu\text{m}$ | A (Abbildung A 1, Kühlungskristallisation 1) | R3 | 475,00 |
| S-MS, $300 \mu\text{m} < d \leq 400 \mu\text{m}$ | B (Abbildung A 2, Kühlungskristallisation 2) | R4 | 406,56 |
| S-MS, $300 \mu\text{m} < d \leq 355 \mu\text{m}$ | C (Abbildung A 3, isotherme Wachstumsversuche) | R1/R2/R3 | 328,04 |
| rac-MS, $300 \mu\text{m} < d \leq 355 \mu\text{m}$ | D (Abbildung A 3, isotherme Wachstumsversuche) | R1/R2/R3 | 274,26 |
| S-MS, $300 \mu\text{m} < d \leq 355 \mu\text{m}$ | E (Abbildung A 4, isotherme Wachstumsversuche) | R4 | 395,69 |
| L-Thr, $90 \mu\text{m} < d \leq 150 \mu\text{m}$ | F (Abbildung A 5, isotherme Wachstumsversuche) | R1 | 127,13 |

Tabelle A 2: Experimentelle Daten zur Lösungsdichte $\rho_{\text{Lösung}}$ in Abhängigkeit von Temperatur und Konzentration für Mandelsäure/Wasser.

| ϑ [°C] | c_{MS} [Ma.-%] | $\rho_{\text{Lösung}}$ [g/cm ³] | gemessen von (am) | ϑ [°C] | c_{MS} [Ma.-%] | $\rho_{\text{Lösung}}$ [g/cm ³] | gemessen von (am) |
|---------------------|----------------------------|--|-----------------------------|---------------------|----------------------------|--|-----------------------------|
| 20 | 0,998 | 1,0005 | K. Mewes (24.6.2002) | 30 | 12,473 ⁸⁹ | 1,0251 | D. Polenske (Feb 02) |
| 20 | 2,998 | 1,0055 | K. Mewes (24.6.2002) | 30 | 13,720 ⁸⁹ | 1,0280 | D. Polenske (Feb 02) |
| 20 | 4,991 | 1,0103 | K. Mewes (24.6.2002) | 30 | 22,960 ⁸⁹ | 1,0503 | D. Polenske (Feb 02) |
| 20 | 7,015 | 1,0154 | K. Mewes (24.6.2002) | 30 | 23,271 ⁸⁹ | 1,0511 | D. Polenske (Feb 02) |
| 20 | 9,434 ⁸⁹ | 1,0213 | K. Mewes (24.6.2002) | 30 | 3,118 | 1,0028 | S. Perumalsamy (16.01.2004) |
| 20 | 11,994 ⁸⁹ | 1,0278 | K. Mewes (24.6.2002) | 30 | 4,975 | 1,0073 | S. Perumalsamy (16.01.2004) |
| 20 | 13,984 ⁹⁰ | 1,0326 | K. Mewes (24.6.2002) | 30 | 6,973 | 1,0118 | S. Perumalsamy (16.01.2004) |
| 20 | 2,954 | 1,0054 | S. Perumalsamy (16.01.2004) | 30 | 9,030 | 1,0165 | S. Perumalsamy (16.01.2004) |
| 20 | 4,965 | 1,0102 | S. Perumalsamy (16.01.2004) | 30 | 10,830 | 1,0206 | S. Perumalsamy (16.01.2004) |
| 20 | 6,973 | 1,0151 | S. Perumalsamy (16.01.2004) | 35 | 10,002 | 1,0168 | S. Perumalsamy (11.02.2004) |
| 20 | 9,030 ⁸⁹ | 1,0199 | S. Perumalsamy (16.01.2004) | 35 | 20,050 ⁸⁹ | 1,0390 | S. Perumalsamy (11.02.2004) |
| 20 | 10,830 ⁸⁹ | 1,0242 | S. Perumalsamy (16.01.2004) | 35 | 29,910 ⁸⁹ | 1,0604 | S. Perumalsamy (11.02.2004) |
| 20 | 8,336 | 1,0179 | S. Perumalsamy (08.01.2004) | 35 | 45,180 ⁹⁰ | 1,0920 | S. Perumalsamy (11.02.2004) |
| 20 | 1,003 | 1,0007 | A. Schröder (8.11.2003) | 35 | 0,104 | 0,9942 | S. Hinz (2.12.04) |
| 20 | 1,003 | 1,0007 | A. Schröder (8.11.2003) | 35 | 0,513 | 0,9952 | S. Hinz (2.12.04) |
| 20 | 2,004 | 1,0031 | A. Schröder (8.11.2003) | 35 | 1,010 | 0,9963 | S. Hinz (2.12.04) |
| 20 | 2,984 | 1,0054 | A. Schröder (8.11.2003) | 35 | 2,001 | 0,9986 | S. Hinz (2.12.04) |
| 20 | 3,990 | 1,0079 | A. Schröder (8.11.2003) | 35 | 4,969 | 1,0056 | S. Hinz (2.12.04) |
| 20 | 4,970 | 1,0103 | A. Schröder (8.11.2003) | 40 | 0,998 | 0,9946 | K. Mewes (24.6.2002) |
| 20 | 5,937 | 1,0126 | A. Schröder (8.11.2003) | 40 | 2,998 | 0,9993 | K. Mewes (24.6.2002) |
| 20 | 6,928 | 1,0150 | A. Schröder (8.11.2003) | 40 | 4,991 | 1,0038 | K. Mewes (24.6.2002) |
| 20 | 7,911 | 1,0174 | A. Schröder (8.11.2003) | 40 | 7,015 | 1,0084 | K. Mewes (24.6.2002) |
| 25 | 4,311 | 1,0080 | D. Polenske (Feb 02) | 40 | 9,434 | 1,0140 | K. Mewes (24.6.2002) |
| 25 | 11,603 ⁸⁹ | 1,0244 | D. Polenske (Feb 02) | 40 | 11,994 | 1,0198 | K. Mewes (24.6.2002) |
| 25 | 12,473 ⁸⁹ | 1,0270 | D. Polenske (Feb 02) | 40 | 13,984 | 1,0247 | K. Mewes (24.6.2002) |
| 25 | 23,271 ⁹⁰ | 1,0515 | D. Polenske (Feb 02) | 45 | 29,910 | 1,0545 | S. Perumalsamy (11.02.2004) |
| 30 | 4,311 | 1,0057 | D. Polenske (Feb 02) | 45 | 45,180 ⁸⁹ | 1,0855 | S. Perumalsamy (11.02.2004) |
| 30 | 11,603 | 1,0229 | D. Polenske (Feb 02) | | | | |

Tabelle A 3: Experimentelle Daten zur Lösungsdichte $\rho_{\text{Lösung}}$ in Abhängigkeit von Temperatur und Konzentration für Threonin/Wasser.

| ϑ [°C] | c_{Thr} [Ma.-%] | $\rho_{\text{Lösung}}$ [g/cm ³] | gemessen von (am) | ϑ [°C] | c_{Thr} [Ma.-%] | $\rho_{\text{Lösung}}$ [g/cm ³] | gemessen von (am) |
|---------------------|-----------------------------|--|--------------------------|---------------------|-----------------------------|--|------------------------|
| 20 | 2,975 | 1,0092 | Anke Schröder 20.11.2003 | 30 | 14,642 | 1,0485 | A. Perlberg 22.12.2004 |
| 20 | 5,926 | 1,0199 | Anke Schröder 20.11.2003 | 30 | 15,827 | 1,0528 | A. Perlberg 22.12.2004 |
| 20 | 8,777 | 1,0303 | Anke Schröder 20.11.2003 | 40 | 0,907 | 0,9953 | A. Perlberg 22.12.2004 |
| 20 | 11,630 | 1,0410 | Anke Schröder 20.11.2003 | 40 | 2,003 | 0,9992 | A. Perlberg 22.12.2004 |
| 20 | 14,253 | 1,0511 | Anke Schröder 20.11.2003 | 40 | 4,288 | 1,0072 | A. Perlberg 22.12.2004 |
| 30 | 0,907 | 0,9988 | A. Perlberg 22.12.2004 | 40 | 9,171 | 1,0247 | A. Perlberg 22.12.2004 |
| 30 | 2,003 | 1,0027 | A. Perlberg 22.12.2004 | 40 | 14,642 | 1,0445 | A. Perlberg 22.12.2004 |
| 30 | 4,288 | 1,0109 | A. Perlberg 22.12.2004 | 40 | 15,827 | 1,0488 | A. Perlberg 22.12.2004 |
| 30 | 9,171 | 1,0284 | A. Perlberg 22.12.2004 | | | | |

⁸⁹ übersättigt bezüglich einer reinen S-Mandelsäurelösung

⁹⁰ übersättigt bezüglich einer reinen S-Mandelsäurelösung und einer racemischen Mandelsäurelösung

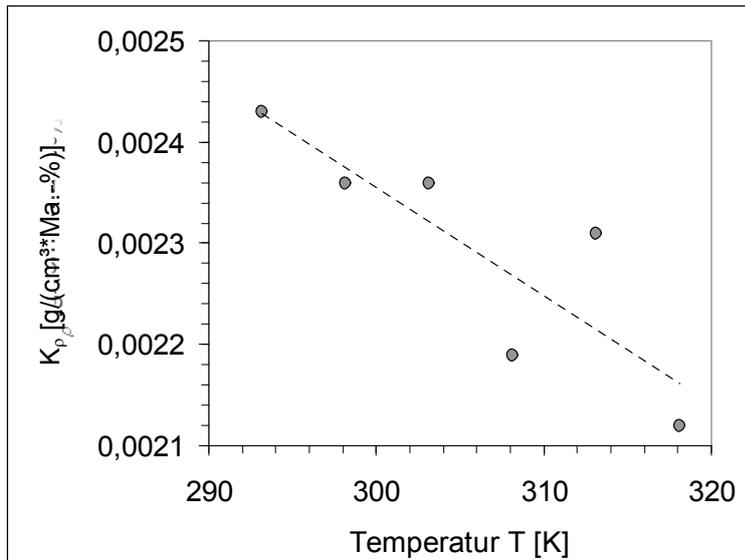


Abbildung A 6: Temperaturabhängigkeit des Anpassungsparameters K_ρ aus Gleichung 4-1 (Symbole) und lineare Ausgleichsfunktion nach Gleichung 4-3 (Linie) im System Mandelsäure/Wasser.

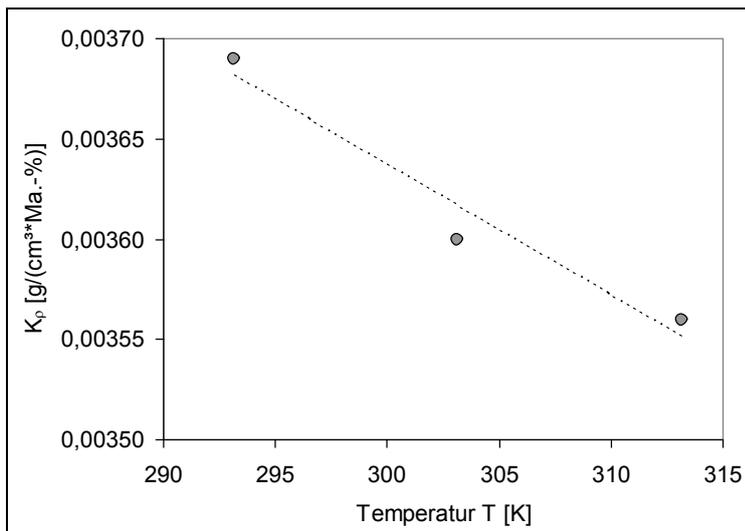


Abbildung A 7: Temperaturabhängigkeit des Anpassungsparameters K_ρ aus Gleichung 4-1 (Symbole) und lineare Ausgleichsfunktion nach Gleichung 4-4 (Linie) im System Threonin/Wasser.

Tabelle A 4: Experimentelle Daten zur kinematischen Lösungsviskosität ν in Abhängigkeit von Temperatur und Konzentration für Mandelsäure/Wasser.

| c_{MS} [Ma.-%] | 9,88 | 22,72 | 28,53 | 45,93 |
|-----------------------------|--|-------|-------|-------|
| Temperatur ϑ [°C] | kin. Visk. ν [cSt] o. [mm ² /s] | | | |
| 22 | 1,22 | - | - | - |
| 25 | 1,14 | 1,66 | - | - |
| 30 | 1,01 | 1,45 | - | - |
| 35 | 0,91 | 1,28 | 1,52 | - |
| 40 | 0,82 | 1,16 | 1,37 | 2,45 |
| 45 | - | - | - | 2,14 |

Tabelle A 5: Experimentelle Daten zur kinematischen Lösungsviskosität ν in Abhängigkeit von Temperatur und Konzentration für Threonin/Wasser.

| c_{Thr} [Ma.-%] | 5,94 | 9,88 | 13,85 | 17,82 |
|-----------------------------|--|------|-------|-------|
| Temperatur ϑ [°C] | kin. Visk. ν [cSt] o. [mm ² /s] | | | |
| 22 | 1,16 | 1,29 | 1,48 | - |
| 30 | 0,94 | 1,05 | 1,20 | - |
| 40 | 0,77 | 0,86 | 1,03 | 1,11 |

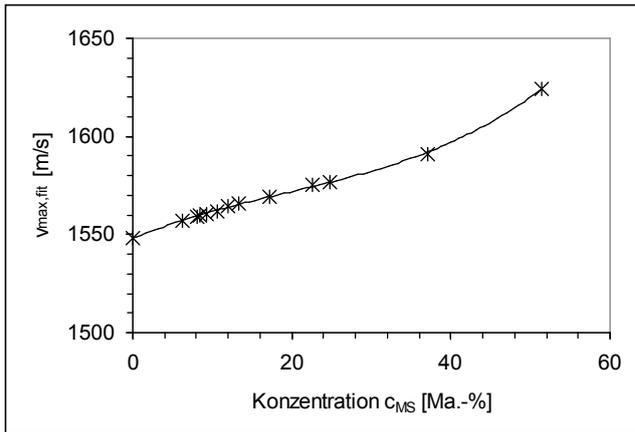


Abbildung A 8: Anpassungsparameter $v_{max,fit}$ aus Tabelle 4-4 als Funktion der Lösungskonzentration c_{MS} (Symbole) und ermittelte Ausgleichsfunktion (Linie, Polynom 3. Grades nach Gleichung 4-5, Tabelle 4-5).

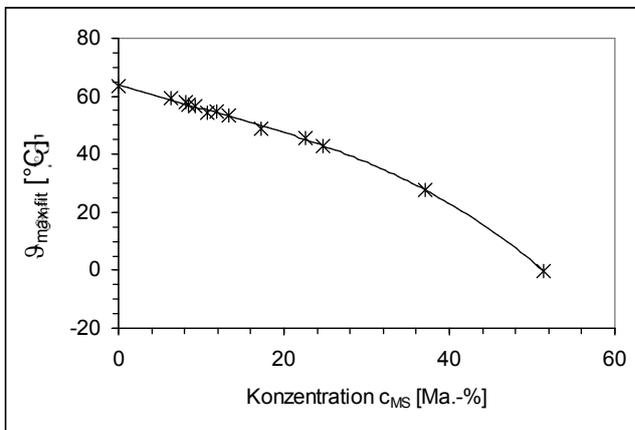


Abbildung A 9: Anpassungsparameter $g_{max,fit}$ aus Tabelle 4-4 als Funktion der Lösungskonzentration c_{MS} (Symbole) und ermittelte Ausgleichsfunktion (Linie, Polynom 3. Grades nach Gleichung 4-5, Tabelle 4-5).

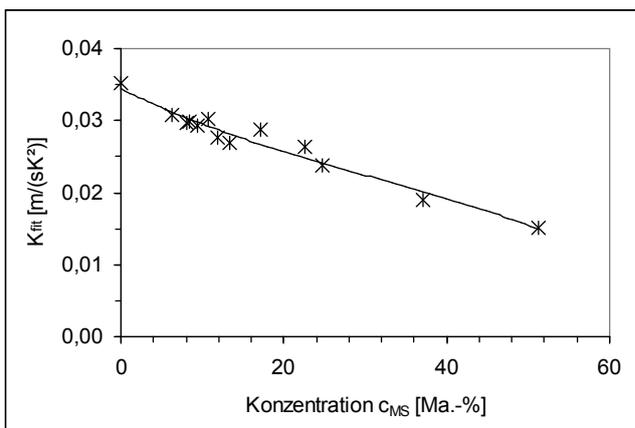


Abbildung A 10: Anpassungsparameter K_{fit} aus Tabelle 4-4 als Funktion der Lösungskonzentration c_{MS} (Symbole) und ermittelte Ausgleichsfunktion (Linie, Polynom 3. Grades nach Gleichung 4-5, Tabelle 4-5).

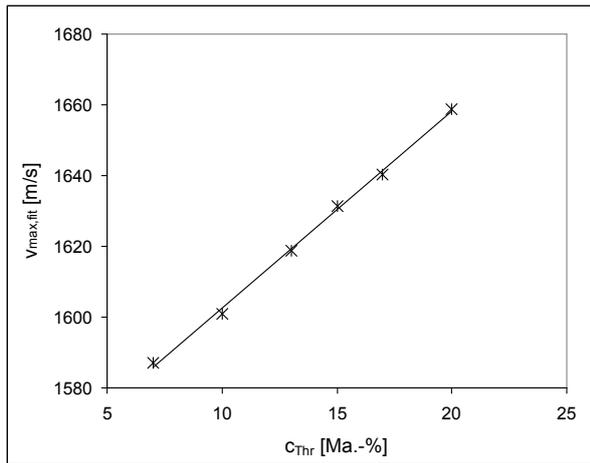


Abbildung A 11: Anpassungsparameter $v_{max,fit}$ aus Tabelle 4-6 als Funktion der Lösungskonzentration c_{Thr} (Symbole) und ermittelte Ausgleichsfunktion nach Gleichung 4-7, Tabelle 4-7 (Linie).

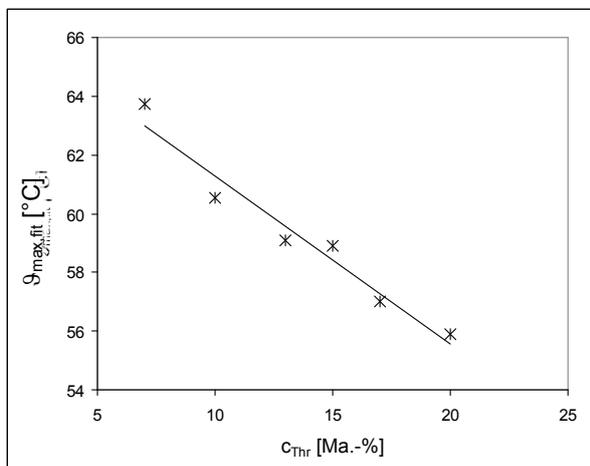


Abbildung A 12: Anpassungsparameter $\theta_{max,fit}$ aus Tabelle 4-6 als Funktion der Lösungskonzentration c_{Thr} (Symbole) und ermittelte Ausgleichsfunktion nach Gleichung 4-7, Tabelle 4-7 (Linie).

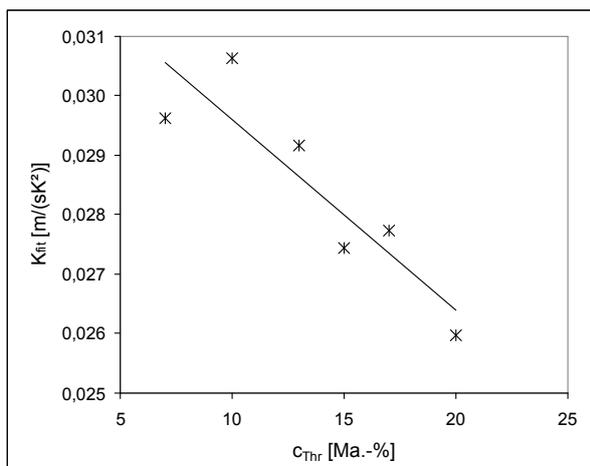


Abbildung A 13: Anpassungsparameter K_{fit} aus Tabelle 4-6 als Funktion der Lösungskonzentration c_{Thr} (Symbole) und ermittelte Ausgleichsfunktion nach Gleichung 4-7, Tabelle 4-7 (Linie).

Tabelle A 6: Experimentell bestimmte Daten zum Brechungsindex n wässriger Mandelsäurelösungen in Abhängigkeit von Temperatur und Konzentration (relativ gegenüber Luft).

| ϑ [°C] | c_{MS} [Ma.-%] | n [-] | gemessen von (am) |
|------------------|------------------|---------|-----------------------------|
| 20 | 0,00 | 1,3332 | K. Mewes/D. Polenske (2002) |
| 20 | 1,00 | 1,3350 | K. Mewes/D. Polenske (2002) |
| 20 | 2,01 | 1,3369 | K. Mewes/D. Polenske (2002) |
| 20 | 2,95 | 1,3384 | S. Perumalsamy (16.1.2004) |
| 20 | 4,97 | 1,3421 | S. Perumalsamy (16.1.2004) |
| 20 | 6,08 | 1,3442 | K. Mewes/D. Polenske (2002) |
| 20 | 6,97 | 1,3458 | S. Perumalsamy (16.1.2004) |
| 20 | 8,14 | 1,3480 | K. Mewes/D. Polenske (2002) |
| 20 | 8,34 | 1,3481 | S. Perumalsamy (8.1.2004) |
| 20 | 9,03 | 1,3494 | S. Perumalsamy (16.1.2004) |
| 20 | 10,22 | 1,3513 | K. Mewes/D. Polenske (2002) |
| 20 | 10,83 | 1,3528 | S. Perumalsamy (16.1.2004) |
| 20 | 12,78 | 1,3562 | S. Perumalsamy (8.1.2004) |
| 30 | 4,43 | 1,3400 | A. Perlberg (24.01.2003) |
| 30 | 9,89 | 1,3500 | A. Perlberg (24.01.2003) |
| 30 | 14,49 | 1,3587 | A. Perlberg (24.01.2003) |
| 30 | 16,51 | 1,3626 | A. Perlberg (24.01.2003) |
| 30 | 24,55 | 1,3782 | A. Perlberg (24.01.2003) |
| 30 | 4,14 | 1,3395 | L. Borchert (10.9.2004) |
| 30 | 10,19 | 1,3507 | L. Borchert (10.9.2004) |
| 30 | 14,89 | 1,3596 | L. Borchert (10.9.2004) |
| 30 | 25,23 | 1,3796 | L. Borchert (10.9.2004) |
| 40 | 0,00 | 1,3306 | K. Mewes/D. Polenske (2002) |
| 40 | 1,00 | 1,3323 | K. Mewes/D. Polenske (2002) |
| 40 | 2,51 | 1,3350 | K. Mewes/D. Polenske (2002) |
| 40 | 5,05 | 1,3394 | K. Mewes/D. Polenske (2002) |
| 40 | 10,22 | 1,3481 | K. Mewes/D. Polenske (2002) |
| 40 | 15,51 | 1,3573 | K. Mewes/D. Polenske (2002) |
| 40 | 20,92 | 1,3658 | K. Mewes/D. Polenske (2002) |
| 40 | 26,45 | 1,3731 | K. Mewes/D. Polenske (2002) |

Tabelle A 7: Experimentell bestimmte Daten zum Brechungsindex n wässriger Threoninlösungen in Abhängigkeit von Temperatur und Konzentration (relativ gegenüber Luft).

| ϑ [°C] | c_{Thr} [Ma.-%] | n [-] | gemessen von (am) |
|------------------|-------------------|---------|--------------------------|
| 30 | 1,03 | 1,3337 | S. Niedbala (18.08.2004) |
| 30 | 1,03 | 1,3336 | S. Niedbala (18.08.2004) |
| 30 | 1,03 | 1,3336 | S. Niedbala (18.08.2004) |
| 30 | 2,00 | 1,3352 | S. Niedbala (18.08.2004) |
| 30 | 2,00 | 1,3353 | S. Niedbala (18.08.2004) |
| 30 | 2,00 | 1,3353 | S. Niedbala (18.08.2004) |
| 30 | 5,00 | 1,3405 | S. Niedbala (18.08.2004) |
| 30 | 5,00 | 1,3405 | S. Niedbala (18.08.2004) |
| 30 | 5,00 | 1,3405 | S. Niedbala (18.08.2004) |
| 30 | 10,08 | 1,3494 | S. Niedbala (18.08.2004) |
| 30 | 10,08 | 1,3494 | S. Niedbala (18.08.2004) |
| 30 | 10,08 | 1,3494 | S. Niedbala (18.08.2004) |
| 30 | 14,96 | 1,3582 | S. Niedbala (18.08.2004) |
| 30 | 14,96 | 1,3582 | S. Niedbala (18.08.2004) |
| 30 | 14,96 | 1,3582 | S. Niedbala (18.08.2004) |
| 40 | 5,58 | 1,3400 | A. Perlberg (13.01.2005) |
| 40 | 10,04 | 1,3478 | A. Perlberg (13.01.2005) |
| 40 | 14,38 | 1,3555 | A. Perlberg (13.01.2005) |
| 40 | 18,29 | 1,3627 | A. Perlberg (13.01.2005) |

Tabelle A 8: Experimentell bestimmte Daten zum optischen Drehwinkel α wässriger S-Mandelsäurelösungen in Abhängigkeit von Temperatur und Konzentration ($l_{Messzelle} = 6$ mm, $\lambda = 589$ nm).

| ϑ [°C] | c [Ma.-%] | α [°] | gemessen von (am) |
|------------------|-------------|--------------|--------------------------------|
| 30 | 0,51 | 0,049 | A. Perlberg (03.02.2004) |
| 30 | 1,12 | 0,108 | A. Perlberg (03.02.2004) |
| 30 | 2,00 | 0,195 | A. Perlberg (03.02.2004) |
| 30 | 4,00 | 0,397 | A. Perlberg (03.02.2004) |
| 30 | 8,06 | 0,820 | A. Perlberg (03.02.2004) |
| 40 | 0,00 | 0,000 | A. Alvarez-Rodrigo (29.5.2002) |
| 40 | 0,51 | 0,049 | A. Perlberg (03.02.2004) |
| 40 | 1,12 | 0,105 | A. Perlberg (03.02.2004) |
| 40 | 2,00 | 0,190 | A. Perlberg (03.02.2004) |
| 40 | 2,10 | 0,196 | A. Alvarez-Rodrigo (29.5.2002) |
| 40 | 3,91 | 0,360 | A. Alvarez-Rodrigo (29.5.2002) |
| 40 | 4,00 | 0,386 | A. Perlberg (03.02.2004) |
| 40 | 7,52 | 0,716 | A. Alvarez-Rodrigo (29.5.2002) |
| 40 | 8,06 | 0,798 | A. Perlberg (03.02.2004) |
| 40 | 10,18 | 1,020 | A. Alvarez-Rodrigo (29.5.2002) |
| 40 | 10,89 | 1,061 | A. Alvarez-Rodrigo (29.5.2002) |
| 40 | 14,20 | 1,407 | A. Alvarez-Rodrigo (29.5.2002) |
| 40 | 16,45 | 1,648 | A. Alvarez-Rodrigo (29.5.2002) |
| 40 | 18,26 | 1,854 | A. Alvarez-Rodrigo (29.5.2002) |
| 50 | 0,51 | 0,046 | A. Perlberg (03.02.2004) |
| 50 | 1,12 | 0,102 | A. Perlberg (03.02.2004) |
| 50 | 2,00 | 0,185 | A. Perlberg (03.02.2004) |
| 50 | 4,00 | 0,375 | A. Perlberg (03.02.2004) |
| 50 | 8,06 | 0,773 | A. Perlberg (03.02.2004) |

Tabelle A 9: Experimentelle Primärdaten zur Breite des metastabilen Bereichs hinsichtlich sekundärer Keimbildung für Mandelsäure/Wasser (R1-Reaktor, 300 g Lösung, $n = 200$ upm, 2 Kristalle > 1 mm)

| $ee_{Lösung}$ [-] | c_{MS} [Ma.-%] | $-dT/dt$ [K/h] | \mathcal{G}_{GG} [°C] | \mathcal{G}_{sek} [°C] | optisch | \mathcal{G}_{sek} [°C] | akustisch | ΔT_{sek} [K] (gemittelt) |
|-------------------|------------------|----------------|-------------------------|--------------------------|---------|--------------------------|-----------|----------------------------------|
| 0 | 10,70 | 2,5 | 15 | <5 | <5 | <5 | >10 | >10 |
| 0 | 10,70 | 10,0 | 15 | <5 | <5 | <5 | >10 | >10 |
| 0 | 10,70 | 10,0 | 15 | <5 | <5 | <5 | >10 | >10 |
| 0 | 13,30 | 1,0 | 20 | 13,36 | 13,36 | 13,36 | 6,64 | 6,64 |
| 0 | 13,30 | 2,5 | 20 | 11,40 | 11,50 | 11,50 | 8,55 | 8,55 |
| 0 | 13,30 | 2,5 | 20 | 11,90 | 12,00 | 12,00 | 8,05 | 8,05 |
| 0 | 13,30 | 5,0 | 20 | 12,40 | 12,10 | 12,10 | 7,75 | 7,75 |
| 0 | 13,30 | 5,0 | 20 | 11,50 | - | - | 8,50 | 8,50 |
| 0 | 13,30 | 7,5 | 20 | 12,50 | 12,30 | 12,30 | 7,60 | 7,60 |
| 0 | 13,30 | 7,5 | 20 | 11,90 | 11,80 | 11,80 | 8,15 | 8,15 |
| 0 | 13,30 | 10,0 | 20 | 9,80 | 9,80 | 9,80 | 10,20 | 10,20 |
| 0 | 13,30 | 10,0 | 20 | 8,80 | 8,80 | 8,80 | 11,20 | 11,20 |
| 0 | 13,30 | 10,0 | 20 | 11,30 | 11,00 | 11,00 | 8,85 | 8,85 |
| 0 | 17,20 | 1,0 | 25 | 21,80 | 21,80 | 21,80 | 3,20 | 3,20 |
| 0 | 17,20 | 5,0 | 25 | 20,30 | 20,30 | 20,30 | 4,70 | 4,70 |
| 0 | 17,20 | 5,0 | 25 | 21,00 | 21,00 | 21,00 | 4,00 | 4,00 |
| 0 | 17,20 | 7,5 | 25 | 20,60 | 20,60 | 20,60 | 4,40 | 4,40 |
| 0 | 17,20 | 10 | 25 | 20,80 | 20,50 | 20,50 | 4,35 | 4,35 |
| 0 | 36,20 | 1,0 | 35 | 33,10 | 33,20 | 33,20 | 1,85 | 1,85 |
| 0 | 36,20 | 2,5 | 35 | 32,60 | 32,70 | 32,70 | 2,35 | 2,35 |
| 0 | 36,20 | 2,5 | 35 | 32,70 | 32,70 | 32,70 | 2,30 | 2,30 |
| 0 | 36,20 | 5,0 | 35 | 32,30 | 32,30 | 32,30 | 2,70 | 2,70 |
| 0 | 36,20 | 5,0 | 35 | 32,40 | 32,40 | 32,40 | 2,60 | 2,60 |
| 0 | 36,20 | 7,5 | 35 | 32,00 | 32,00 | 32,00 | 3,00 | 3,00 |
| 0 | 36,20 | 7,5 | 35 | 32,00 | 32,00 | 32,00 | 3,00 | 3,00 |
| 0 | 36,20 | 10,0 | 35 | 31,90 | 31,80 | 31,80 | 3,15 | 3,15 |
| 0 | 36,20 | 10,0 | 35 | 31,70 | 31,70 | 31,70 | 3,30 | 3,30 |
| 0 | 36,20 | 10,0 | 35 | 30,70 | 30,90 | 30,90 | 4,20 | 4,20 |
| 0 | 51,33 | 1,0 | 40 | 38,10 | 38,30 | 38,30 | 1,80 | 1,80 |
| 0 | 51,33 | 1,0 | 40 | 37,75 | 37,75 | 37,75 | 2,25 | 2,25 |
| 0 | 51,33 | 10,0 | 40 | 37,20 | 37,00 | 37,00 | 2,90 | 2,90 |
| 0 | 51,33 | 10,0 | 40 | 37,10 | 37,10 | 37,10 | 2,90 | 2,90 |
| 0 | 51,33 | 10,0 | 40 | 36,20 | 36,20 | 36,20 | 3,80 | 3,80 |
| 0,38 | 15,63 | 1,0 | 20 | 15,33 | 15,50 | 15,50 | 4,59 | 4,59 |
| 0,38 | 15,63 | 1,0 | 20 | 14,00 | 14,20 | 14,20 | 5,90 | 5,90 |
| 0,38 | 15,63 | 5,0 | 20 | 11,10 | 11,19 | 11,19 | 8,86 | 8,86 |
| 0,38 | 15,63 | 5,0 | 20 | 13,00 | 13,06 | 13,06 | 6,97 | 6,97 |
| 0,38 | 15,63 | 10,0 | 20 | 8,52 | 8,62 | 8,62 | 11,43 | 11,43 |
| 0,38 | 15,63 | 10,0 | 20 | 12,69 | 12,15 | 12,15 | 7,58 | 7,58 |
| 0,38 | 34,10 | 1,0 | 30 | 27,00 | - | - | 3,00 | 3,00 |
| 0,38 | 34,10 | 1,0 | 30 | 25,00 | 25,20 | 25,20 | 4,90 | 4,90 |
| 0,38 | 34,10 | 5,0 | 30 | 24,18 | 24,35 | 24,35 | 5,74 | 5,74 |
| 0,38 | 34,10 | 5,0 | 30 | 24,06 | 24,31 | 24,31 | 5,82 | 5,82 |
| 0,38 | 34,10 | 10,0 | 30 | 27,00 | 26,50 | 26,50 | 3,25 | 3,25 |
| 0,38 | 34,10 | 10,0 | 30 | 25,65 | 25,60 | 25,60 | 4,38 | 4,38 |
| 0,38 | 60,18 | 2,5 | 40 | 37,40 | 34,50 | 34,50 | 4,05 | 4,05 |
| 0,38 | 60,18 | 2,5 | 40 | 35,00 | 36,60 | 36,60 | 4,20 | 4,20 |
| 0,38 | 60,18 | 2,5 | 40 | 34,25 | 37,50 | 37,50 | 4,13 | 4,13 |
| 0,38 | 60,18 | 2,5 | 40 | 38,70 | 38,80 | 38,80 | 1,25 | 1,25 |
| 0,38 | 60,18 | 5,0 | 40 | 38,50 | 38,60 | 38,60 | 1,45 | 1,45 |
| 0,38 | 60,18 | 5,0 | 40 | 38,50 | 38,70 | 38,70 | 1,40 | 1,40 |

- Fortsetzung Tabelle A10 -

| $ee_{Lösung}$ [-] | c_{MS} [Ma.-%] | $-dT/dt$ [K/h] | \mathcal{G}_{GG} [°C] | \mathcal{G}_{sek} [°C] optisch | \mathcal{G}_{sek} [°C] akustisch | ΔT_{sek} [K] (gemittelt) |
|-------------------|------------------|----------------|-------------------------|----------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|
| 0,38 | 60,18 | 5,0 | 40 | 38,30 | 38,30 | 1,70 |
| 0,38 | 60,18 | 5,0 | 40 | 35,00 | 36,70 | 4,15 |
| 0,38 | 60,18 | 5,0 | 40 | 36,00 | 35,20 | 4,40 |
| 0,38 | 60,18 | 10,0 | 40 | 37,40 | 36,60 | 3,00 |
| 0,38 | 60,18 | 10,0 | 40 | 36,80 | 37,05 | 3,08 |
| 0,38 | 60,18 | 10,0 | 40 | 36,50 | 37,35 | 3,08 |
| 0,38 | 60,18 | 10,0 | 40 | 38,30 | 38,40 | 1,65 |
| 1 | 8,44 | 2,5 | 20 | 14,50 | 14,60 | 5,45 |
| 1 | 8,44 | 5,0 | 20 | 15,00 | 15,20 | 4,90 |
| 1 | 8,44 | 5,0 | 20 | 14,30 | 14,30 | 5,70 |
| 1 | 8,44 | 10,0 | 20 | 15,50 | 15,60 | 4,45 |
| 1 | 8,44 | 10,0 | 20 | 13,60 | 13,70 | 6,35 |
| 1 | 11,90 | 2,5 | 30 | 26,80 | 26,90 | 3,15 |
| 1 | 11,90 | 5,0 | 30 | 26,50 | 26,50 | 3,50 |
| 1 | 11,90 | 5,0 | 30 | 25,75 | 26,00 | 4,13 |
| 1 | 11,90 | 10,0 | 30 | 26,40 | 26,50 | 3,55 |
| 1 | 11,90 | 10,0 | 30 | 25,75 | 25,60 | 4,33 |
| 1 | 22,56 | 2,5 | 40 | 38,70 | 38,80 | 1,25 |
| 1 | 22,56 | 5,0 | 40 | 38,50 | 38,60 | 1,45 |
| 1 | 22,56 | 5,0 | 40 | 38,50 | 38,70 | 1,40 |
| 1 | 22,56 | 10,0 | 40 | 38,30 | 38,40 | 1,65 |

Tabelle A 10: Detaillierte Daten zu Abbildung 4.12 (Sekundärkeimbildung Mandelsäure/Wasser, R1-Reaktor).

| $ee_{Lösung}$ [-] | c_{MS} [Ma.-%] | \mathcal{G}_{GG} [°C] | $\Delta T_{sek, \rightarrow 0}$ [K] (gemittelt) | \mathcal{G}_{sek} [°C] | R^2 |
|-------------------|------------------|-------------------------|---|--------------------------|-------|
| 0 | 13,30 | 20 | 6,83 | 13,17 | 0,48 |
| 0 | 17,20 | 25 | 3,28 | 21,72 | 0,77 |
| 0 | 36,20 | 35 | 1,85 | 33,15 | 0,99 |
| 0 | 51,33 | 40 | 2,01 | 37,99 | 0,84 |
| 0,38 | 15,63 | 20 | 5,21 | 14,79 | 0,71 |
| 0,38 | 34,10 | 30 | 4,15 | 25,85 | 0,02 |
| 0,38 | 60,18 | 40 | 3,79 | 36,96 | 0,08 |
| 1 | 8,44 | 20 | 5,46 | 14,54 | 0,004 |
| 1 | 11,90 | 30 | 2,89 | 27,11 | 0,40 |
| 1 | 22,56 | 40 | 1,04 | 38,96 | 0,98 |

Tabelle A 11: Detaillierte Daten zu Abbildung 4.13 (Sekundärkeimbildung Mandelsäure/Wasser, $c_{MS, rac}=17,2$ Ma.-%, $\vartheta_{GG}=25$ °C, 2 Impfkristalle >1 mm rac. Mandelsäure, R1-Reaktor).

| $m_{Lösung}$ [g] | $-dT/dt$ [K/h] | ϑ_{sek} [°C] optisch | ϑ_{sek} [°C] akustisch | ΔT_{sek} [K] (gemittelt) |
|------------------|----------------|--------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| 30 | 1 | 23,4 | -- | 1,6 |
| 30 | 1 | 23,4 | -- | 1,6 |
| 30 | 2,5 | 22,3 | -- | 2,7 |
| 30 | 2,5 | 23,8 | -- | 1,2 |
| 30 | 2,5 | 23,3 | -- | 1,7 |
| 30 | 5 | 22,4 | -- | 2,6 |
| 30 | 5 | 22,7 | -- | 2,3 |
| 30 | 7,5 | 21,7 | -- | 3,3 |
| 30 | 7,5 | 20,1 | -- | 4,9 |
| 30 | 10 | 21,8 | -- | 3,2 |
| 30 | 10 | 21,9 | -- | 3,1 |
| 30 | 10 | 21,5 | -- | 3,5 |
| 30 | 10 | 21,7 | -- | 3,3 |
| 30 | 10 | 21,6 | -- | 3,4 |
| 30 | 10 | 21,6 | -- | 3,4 |
| 300 | 1 | 21,8 | 21,8 | 3,2 |
| 300 | 5 | 20,3 | 20,3 | 4,7 |
| 300 | 5 | 21 | 21 | 4,0 |
| 300 | 7,5 | 20,6 | 20,6 | 4,4 |
| 300 | 10 | 20,8 | 20,5 | 4,2 |

Tabelle A 12: Detaillierte Daten zu Abbildung 4.14 (Sekundärkeimbildung Mandelsäure/Wasser, $c_{MS, rac}=17,2$ Ma.-%, $\vartheta_{GG}=25$ °C, 300 g Lösung im R1-Reaktor, Kühlrate $dT/dt = -10$ K/h).

| N_{impf} [#] | m_{impf} [g] | w_{impf} [g/gLösung] | ΔT_{sek} [°C] optisch | Mittelwert | ΔT_{sek} [°C] akustisch | Mittelwert |
|----------------|----------------|------------------------|-------------------------------|------------|---------------------------------|------------|
| 1 | 0,0014 | 4,5E-06 | - | - | - | - |
| 2 | 0,0027 | 9,0E-06 | 4,20 | 4,20 | 4,50 | 4,50 |
| 20 | 0,0270 | 9,0E-05 | 3,75; 3,75 | 3,75 | 4,10; 4,00 | 4,05 |
| 200 | 0,2700 | 9,0E-04 | 3,50; 3,10; 3,25 | 3,28 | 3,75; 3,25; 3,50 | 3,50 |
| 2000 | 2,7000 | 9,0E-03 | 2,80; 2,80 | 2,80 | 3,10; 2,90 | 3,00 |
| 5000 | 6,7500 | 2,3E-02 | 1,70 | 1,70 | - | - |
| 20000 | 27,0000 | 9,0E-02 | 0,20 | 0,20 | 0,20 | 0,20 |

Tabelle A 13: Detaillierte Daten zu Abbildung 4.15 (Primärkeimbildung S-Mandelsäure/Wasser, MM-Reaktor).

| c_{S-MS} [Ma.-%] | $ dT/dt $ [K/h] | ϑ_{GG} [°C] | ϑ_{prim} [°C] | ΔT_{prim} [K] | Detektion |
|--------------------|-----------------|-----------------------|-------------------------|-----------------------|--------------------|
| 8,44 | 6 | 20 | 11,0 | 9,0 | FBRM |
| 8,44 | 12 | 20 | 7,0 | 13,0 | FBRM |
| 8,44 | 12 | 20 | 9,0 | 11,0 | FBRM |
| 8,44 | 30 | 20 | 4,0 | 16,0 | FBRM |
| 8,44 | 30 | 20 | 7,0 | 13,0 | FBRM |
| 15,80 | 6 | 35 | 23,5 | 11,5 | thermisches Signal |
| 15,83 | 10 | 35 | 23,0 | 12,0 | thermisches Signal |
| 15,83 | 10 | 35 | 22,0 | 13,0 | thermisches Signal |
| 15,84 | 30 | 35 | 14,5 | 20,5 | thermisches Signal |
| 15,84 | 20 | 35 | 18,0 | 17,0 | thermisches Signal |
| 15,84 | 10 | 35 | 22,5 | 12,5 | thermisches Signal |
| 15,84 | 5 | 35 | 26,0 | 9,0 | thermisches Signal |
| 15,84 | 5 | 35 | 25,5 | 9,5 | thermisches Signal |
| 15,84 | 20 | 35 | 6,0 | 29,0 | thermisches Signal |
| 15,84 | 10 | 35 | 14,5 | 20,5 | thermisches Signal |
| 15,84 | 5 | 35 | 25,0 | 10,0 | thermisches Signal |
| 15,84 | 5 | 35 | 23,5 | 11,5 | thermisches Signal |

Tabelle A 14: Detaillierte Daten zu Abbildung 4.16 (Primärkeimbildung racemische Mandelsäure/Wasser, MM-Reaktor).

| $c_{MS, rac}$ [Ma.-%] | $ dT/dt $ [K/h] | ϑ_{GG} [°C] | ϑ_{prim} [°C] | ΔT_{prim} [K] | Detektion |
|-----------------------|-----------------|-----------------------|-------------------------|-----------------------|--------------------|
| 13,29 | 6 | 20,35 | 11,5 | 8,85 | FBRM |
| 13,29 | 10 | 20,35 | 12 | 8,35 | FBRM |
| 13,29 | 12 | 20,35 | 11,5 | 8,85 | FBRM |
| 13,29 | 60 | 20,35 | 13 | 7,35 | FBRM |
| 36,19 | 5 | 35,34 | 27,5 | 7,84 | thermisches Signal |
| 36,19 | 5 | 35,34 | 26,5 | 8,84 | thermisches Signal |
| 36,19 | 5 | 35,34 | 26 | 9,34 | thermisches Signal |
| 36,20 | 6 | 35,34 | 25 | 10,34 | thermisches Signal |
| 35,96 | 10 | 35,25 | 24,5 | 10,75 | thermisches Signal |
| 36,19 | 10 | 35,34 | 24 | 11,34 | thermisches Signal |
| 36,19 | 10 | 35,34 | 23,5 | 11,84 | thermisches Signal |
| 36,19 | 20 | 35,34 | 23,5 | 11,84 | thermisches Signal |
| 36,19 | 30 | 35,34 | 22 | 13,34 | thermisches Signal |
| 36,19 | 20 | 35,34 | 21,9 | 13,44 | thermisches Signal |
| 35,96 | 20 | 35,25 | 21,5 | 13,75 | thermisches Signal |
| 35,96 | 30 | 35,25 | 21 | 14,25 | thermisches Signal |
| 35,96 | 5 | 35,25 | 19,25 | 16 | thermisches Signal |
| 35,96 | 5 | 35,25 | 17,75 | 17,5 | thermisches Signal |
| 36,19 | 30 | 35,34 | 16 | 19,34 | thermisches Signal |
| 35,96 | 20 | 35,25 | 14,5 | 20,75 | thermisches Signal |
| 35,96 | 10 | 35,25 | 13,5 | 21,75 | thermisches Signal |
| 36,20 | 12 | 35,34 | 12,5 | 22,84 | thermisches Signal |
| 35,96 | 5 | 35,25 | 11,5 | 23,75 | thermisches Signal |
| 35,96 | 30 | 35,25 | 10 | 25,25 | thermisches Signal |
| 36,20 | 10 | 35,34 | 10 | 25,34 | thermisches Signal |

Tabelle A 15: Charakteristische Daten der in Abbildung 4.15 und Abbildung 4.16 gezeigten Versuche zur Primärkeimbildung der Mandelsäure (d. h. in Abwesenheit arteigener Kristalle).

| $ee_{Lösung}$ [-] | c_{MS} [Ma.-%] | ϑ_{GG} [°C] | $\Delta T_{prim, \rightarrow 0}$ [K] | R^2 der linearen Anpassung |
|-------------------|------------------|-----------------------|--------------------------------------|------------------------------|
| 1 | 8,44 | 20 | 8,97 | 0,67 |
| 1 | 15,83 | 35 | 8,32 | 0,55 |
| 0 | 13,29 | 20 | 8,93 | 0,89 |
| 0 | 36,1 | 35 | 8,65 | 0,78 |
| 0 | 36,1 | 35 | 20,24 ⁹¹ | 0,06 |

Tabelle A 16: Experimentelle Daten zur Breite des metastabilen Bereichs hinsichtlich primärer und sekundärer Keimbildung für racemisches DL-Threonin/Wasser ($ee_{Lösung} = 0$, R1-Reaktor, $n = 200$ upm, 0,01 g Impfkristalle (L-Threonin), 212-300 μm).

| c_{Thr} [Ma.-%] | $-dT/dt$ [K/h] | ϑ_{GG} [°C] | ϑ_{KB} [°C] optisch | ΔT_{KB} [K] | Keimbildungstyp |
|-------------------|----------------|-----------------------|-------------------------------|---------------------|-----------------|
| 18,57 | 2,5 | 34 | 23,75 | 10,25 | primär |
| 18,57 | 2,5 | 34 | 23,50 | 10,50 | primär |
| 18,57 | 2,5 | 34 | 23,50 | 10,50 | primär |
| 18,57 | 5,0 | 34 | 22,25 | 11,75 | primär |
| 18,57 | 5,0 | 34 | 22,00 | 12,00 | primär |
| 18,57 | 10,0 | 34 | 18,50 | 15,50 | primär |
| 18,57 | 10,0 | 34 | 18,00 | 16,00 | primär |
| 18,57 | 10,0 | 34 | 18,00 | 16,00 | primär |
| 18,57 | 2,5 | 34 | 25,75 | 8,25 | sekundär |
| 18,57 | 2,5 | 34 | 26,00 | 8,00 | sekundär |
| 18,57 | 2,5 | 34 | 26,25 | 7,75 | sekundär |
| 18,57 | 5,0 | 34 | 24,75 | 9,25 | sekundär |
| 18,57 | 5,0 | 34 | 25,50 | 8,50 | sekundär |
| 18,57 | 10,0 | 34 | 21,00 | 13,00 | sekundär |
| 18,57 | 10,0 | 34 | 22,00 | 12,00 | sekundär |
| 18,57 | 10,0 | 34 | 20,00 | 14,00 | sekundär |
| 19,215 | 2,5 | 37 | 27,75 | 9,25 | primär |
| 19,215 | 2,5 | 37 | 29,75 | 7,25 | primär |
| 19,215 | 2,5 | 37 | 29,50 | 7,50 | primär |
| 19,215 | 5,0 | 37 | 25,00 | 12,00 | primär |
| 19,215 | 5,0 | 37 | 25,25 | 11,75 | primär |
| 19,215 | 5,0 | 37 | 25,00 | 12,00 | primär |
| 19,215 | 10,0 | 37 | 21,00 | 16,00 | primär |
| 19,215 | 10,0 | 37 | 22,75 | 14,25 | primär |
| 19,215 | 10,0 | 37 | 22,75 | 14,25 | primär |
| 19,215 | 2,5 | 37 | 30,25 | 6,75 | sekundär |
| 19,215 | 2,5 | 37 | 29,00 | 8,00 | sekundär |
| 19,215 | 2,5 | 37 | 29,75 | 7,25 | sekundär |
| 19,215 | 5,0 | 37 | 26,25 | 10,75 | sekundär |
| 19,215 | 5,0 | 37 | 25,75 | 11,25 | sekundär |
| 19,215 | 5,0 | 37 | 26,00 | 11,00 | sekundär |
| 19,215 | 10,0 | 37 | 23,00 | 14,00 | sekundär |
| 19,215 | 10,0 | 37 | 23,50 | 13,50 | sekundär |
| 19,215 | 10,0 | 37 | 23,00 | 14,00 | sekundär |
| 19,215 | 10,0 | 37 | 23,00 | 14,00 | sekundär |
| 19,91 | 2,5 | 40 | 31,25 | 8,75 | primär |
| 19,91 | 2,5 | 40 | 32,00 | 8,00 | primär |
| 19,91 | 2,5 | 40 | 32,00 | 8,00 | primär |
| 19,91 | 2,5 | 40 | 32,00 | 8,00 | primär |
| 19,91 | 5,0 | 40 | 26,75 | 13,25 | primär |
| 19,91 | 5,0 | 40 | 27,00 | 13,00 | primär |
| 19,91 | 5,0 | 40 | 28,00 | 12,00 | primär |

⁹¹ Primärkeimbildung der metastabilen Modifikation der racemischen Mandelsäure

- Fortsetzung Tabelle A17 -

| c_{Thr} [Ma.-%] | $-dT/dt$ [K/h] | g_{GG} [°C] | g_{KB} [°C] optisch | ΔT_{KB} [K] | Keimbildungstyp |
|-------------------|----------------|---------------|-----------------------|---------------------|-----------------|
| 19,91 | 5,0 | 40 | 29,00 | 11,00 | primär |
| 19,91 | 10,0 | 40 | 24,00 | 16,00 | primär |
| 19,91 | 10,0 | 40 | 24,00 | 16,00 | primär |
| 19,91 | 10,0 | 40 | 23,50 | 16,50 | primär |
| 19,91 | 2,5 | 40 | 34,50 | 5,50 | sekundär |
| 19,91 | 2,5 | 40 | 35,25 | 4,75 | sekundär |
| 19,91 | 2,5 | 40 | 35,50 | 4,50 | sekundär |
| 19,91 | 2,5 | 40 | 34,50 | 5,50 | sekundär |
| 19,91 | 5,0 | 40 | 31,50 | 8,50 | sekundär |
| 19,91 | 5,0 | 40 | 31,25 | 8,75 | sekundär |
| 19,91 | 5,0 | 40 | 31,00 | 9,00 | sekundär |
| 19,91 | 5,0 | 40 | 27,00 | 13,00 | sekundär |
| 19,91 | 10,0 | 40 | 27,50 | 12,50 | sekundär |
| 19,91 | 10,0 | 40 | 31,25 | 8,75 | sekundär |
| 19,91 | 10,0 | 40 | 26,50 | 13,50 | sekundär |
| 20,41 | 2,5 | 43 | 36,50 | 6,50 | primär |
| 20,41 | 2,5 | 43 | 36,75 | 6,25 | primär |
| 20,41 | 2,5 | 43 | 37,25 | 5,75 | primär |
| 20,41 | 5,0 | 43 | 32,00 | 11,00 | primär |
| 20,41 | 5,0 | 43 | 32,50 | 10,50 | primär |
| 20,41 | 5,0 | 43 | 34,00 | 9,00 | primär |
| 20,41 | 10,0 | 43 | 31,25 | 11,75 | primär |
| 20,41 | 10,0 | 43 | 33,25 | 9,75 | primär |
| 20,41 | 10,0 | 43 | 32,50 | 10,50 | primär |
| 20,41 | 2,5 | 43 | 35,50 | 7,50 | sekundär |
| 20,41 | 2,5 | 43 | 36,75 | 6,25 | sekundär |
| 20,41 | 2,5 | 43 | 37,50 | 5,50 | sekundär |
| 20,41 | 5,0 | 43 | 34,75 | 8,25 | sekundär |
| 20,41 | 5,0 | 43 | 35,00 | 8,00 | sekundär |
| 20,41 | 10,0 | 43 | 31,00 | 12,00 | sekundär |
| 20,41 | 10,0 | 43 | 32,75 | 10,25 | sekundär |
| 21,04 | 2,5 | 46 | 39,25 | 6,75 | primär |
| 21,04 | 2,5 | 46 | 38,50 | 7,50 | primär |
| 21,04 | 5,0 | 46 | 33,50 | 12,50 | primär |
| 21,04 | 5,0 | 46 | 35,50 | 10,50 | primär |
| 21,04 | 5,0 | 46 | 35,50 | 10,50 | primär |
| 21,04 | 5,0 | 46 | 37,50 | 8,50 | primär |
| 21,04 | 10,0 | 46 | 32,75 | 13,25 | primär |
| 21,04 | 10,0 | 46 | 32,50 | 13,50 | primär |
| 21,04 | 10,0 | 46 | 35,00 | 11,00 | primär |
| 21,04 | 2,5 | 46 | 42,50 | 3,50 | sekundär |
| 21,04 | 2,5 | 46 | 40,00 | 6,00 | sekundär |
| 21,04 | 2,5 | 46 | 40,50 | 5,50 | sekundär |
| 21,04 | 5,0 | 46 | 38,25 | 7,75 | sekundär |
| 21,04 | 5,0 | 46 | 39,25 | 6,75 | sekundär |
| 21,04 | 10,0 | 46 | 34,00 | 12,00 | sekundär |
| 21,04 | 10,0 | 46 | 35,25 | 10,75 | sekundär |
| 21,04 | 10,0 | 46 | 36,00 | 10,00 | sekundär |

Tabelle A 17: Detaillierte Daten zur Primärkeimbildungsgrenze in Abbildung 4.18 für racemisches Threonin in Wasser ermittelt aus Anhang A, Tabelle A 16 mittels linearer Regression.

| $c_{Thr, rac}$ [Ma.-%] | ϑ_{GG} [°C] | $\Delta T_{prim, \rightarrow 0}$ [K] | R^2 |
|------------------------|-----------------------|--------------------------------------|-------|
| 18,53 | 34 | 8,5 | 0,991 |
| 19,21 | 37 | 6,5 | 0,872 |
| 19,94 | 40 | 6,2 | 0,920 |
| 20,70 | 43 | 5,9 | 0,596 |
| 21,49 | 46 | 6,6 | 0,648 |

Tabelle A 18: Detaillierte Daten zur Sekundärkeimbildungsgrenze in Abbildung 4.18 für racemisches Threonin in Wasser, geimpft mit 0,01 g L-Threonin (212-300 μm) ermittelt aus Anhang A, Tabelle A 16 mittels linearer Regression.

| $c_{Thr, rac}$ [Ma.-%] | ϑ_{GG} [°C] | $\Delta T_{sek, \rightarrow 0}$ [K] | R^2 |
|------------------------|-----------------------|-------------------------------------|-------|
| 18,53 | 34 | 6,0 | 0,924 |
| 19,21 | 37 | 5,9 | 0,927 |
| 19,94 | 40 | 4,1 | 0,602 |
| 20,70 | 43 | 4,9 | 0,880 |
| 21,49 | 46 | 3,1 | 0,896 |

Tabelle A 19: Experimentelle Daten der isothermen Wachstumsversuche im System Mandelsäure/Wasser.

| Versuch | Reaktor | ϑ_G [°C] | $m_{R-MS,0}$ [g] | $m_{S-MS,0}$ [g] | m_{Wasser} [g] | m_{impf}^{92} [g] | $w_{impf,Kt}$ [-] | $ee_{I,0}$ [-] | $w_{binär.F-Lm}$ [-] | $w_{binär.F-Lm,eut}$ [-] | RSC [-] | $c_{MS,0}^{93}$ [Ma. %] | $c_{MS,final}^{94}$ [Ma.-%] | S_0^{95} [-] | $m_{Kt,netto}$ (theor.) [g] | $m_{Kt,netto}$ (exp.) [g] | $ee_{Kt,netto}$ [-] |
|-----------------|-----------|-----------------------|---------------------|---------------------|---------------------|------------------------|----------------------|-------------------|-------------------------|-----------------------------|-------------|----------------------------|--------------------------------|-------------------|--------------------------------|------------------------------|------------------------|
| 60 | R3 | 29,96 | 0,00 | 227,04 | 1473,00 | 2,01 | 0,08 | 1,00 | 0,000 | 0,138 | 0,00 | 13,35 | 12,22 | 0,107 | 21,9 | 18,21 | 1,000 |
| 62 | R3 | 29,94 | 102,14 | 408,57 | 1700,00 | 3,48 | 0,13 | 0,60 | 0,057 | 0,138 | 0,41 | 23,10 | 22,25 | 0,063 | 24,1 | 22,39 | 0,993 |
| 63 | R3 | 25,30 | 0,00 | 184,16 | 1515,70 | 1,13 | 0,09 | 1,00 | 0,000 | 0,079 | 0,00 | 10,83 | 10,20 | 0,069 | 12,0 | 9,81 | 1,000 |
| 65 | R3 | 25,02 | 58,14 | 232,57 | 1409,30 | 1,70 | 0,04 | 0,60 | 0,040 | 0,079 | 0,50 | 17,10 | 15,12 | 0,205 | 39,6 | 21,17 | 0,990 |
| 70 | R3 | 30,10 | 0,00 | 226,91 | 1472,93 | 2,01 | 0,10 | 1,00 | 0,000 | 0,138 | 0,00 | 13,35 | 12,37 | 0,091 | 19,0 | 18,78 | 1,000 |
| 71 | R3 | 30,05 | 78,49 | 313,95 | 1306,59 | 2,68 | 0,10 | 0,60 | 0,057 | 0,138 | 0,41 | 23,10 | 22,04 | 0,080 | 23,2 | 22,44 | 0,993 |
| 72 | R3 | 25,28 | 0,00 | 184,08 | 1515,65 | 1,13 | 0,07 | 1,00 | 0,000 | 0,079 | 0,00 | 10,83 | 10,05 | 0,087 | 14,7 | 8,73 | 1,000 |
| Ang (62) | R2 | 30,07 | 51,08 | 204,30 | 849,93 | 1,74 | 0,10 | 0,60 | 0,057 | 0,138 | 0,41 | 23,10 | 21,98 | 0,084 | 15,9 | - ⁹⁶ | - ⁹⁶ |
| 77A | R1 | 34,87 | 0,00 | 51,92 | 247,23 | 0,46 | 0,07 | 1,00 | 0,000 | 0,229 | 0,00 | 17,36 | 15,70 | 0,128 | 5,9 | - ⁹⁶ | - ⁹⁶ |
| 77B | R1 | 34,90 | 0,00 | 52,38 | 247,23 | 0,50 | 0,07 | 1,00 | 0,000 | 0,229 | 0,00 | 17,48 | 15,69 | 0,138 | 6,4 | - ⁹⁶ | - ⁹⁶ |
| 79 | R1 | 19,99 | 0,00 | 27,08 | 272,53 | 0,08 | 0,04 | 1,00 | 0,000 | 0,054 | 0,00 | 9,04 | 8,39 | 0,085 | 2,1 | - ⁹⁶ | - ⁹⁶ |
| 80c | R1 | 24,92 | 11,00 | 40,06 | 249,02 | 0,31 | 0,11 | 0,57 | 0,042 | 0,079 | 0,53 | 17,01 | 16,29 | 0,069 | 2,6 | - ⁹⁶ | - ⁹⁶ |
| 81 | R1 | 24,96 | 14,77 | 45,22 | 239,80 | 0,32 | 0,07 | 0,51 | 0,058 | 0,079 | 0,73 | 20,01 | 18,75 | 0,115 | 4,6 | - ⁹⁶ | - ⁹⁶ |
| 82 | R1 | 29,90 | 10,47 | 51,92 | 237,61 | 0,48 | 0,06 | 0,66 | 0,042 | 0,138 | 0,31 | 20,80 | 19,30 | 0,120 | 5,6 | - ⁹⁶ | - ⁹⁶ |
| 83 | R1 | 20,03 | 11,27 | 32,81 | 255,69 | 0,18 | 0,10 | 0,49 | 0,042 | 0,054 | 0,78 | 14,70 | 14,25 | 0,050 | 1,6 | - ⁹⁶ | - ⁹⁶ |

⁹² S-Mandelsäure, Siebfraktion 300-355 µm

⁹³ aus Einwaagen berechnet

⁹⁴ Inlinewerte (mittels Offset zwischen Einwaage- und Inlinestartkonzentration korrigiert)

⁹⁵ Übersättigung bezüglich S-MS berechnet nach Gleichung 3-13 und Gleichung 3-14

⁹⁶ keine Reinheitsbestimmung des Kristallisats erfolgt, da kompletter Ansatz für einen weiteren Versuch genutzt wurde

- Fortsetzung Tabelle A19 -

| Versuch | Reaktor | ϑ_G [°C] | $m_{R-MS,0}$ [g] | $m_{S-MS,0}$ [g] | m_{Wasser} [g] | m_{impf} [g] | $w_{impf,Kt}$ [-] | $ee_{1,0}$ [-] | $w_{binär,F-Lm}$ [-] | $w_{binär,F-Lm,eut}$ [-] | RSC [-] | $c_{MS,0}^b$ [Ma. %] | $c_{MS,final}^c$ [Ma.-%] | S_0^d [-] | $m_{Kt,netto}$ [g] (theor.) | $m_{Kt,netto}$ [g] (exp.) | $ee_{Kt,netto}$ [-] |
|---------------|-----------|-----------------------|---------------------|---------------------|---------------------|-------------------|----------------------|-------------------|-------------------------|-----------------------------|-------------|-------------------------|-----------------------------|----------------|--------------------------------|------------------------------|------------------------|
| 86b | R1 | 35,04 | 13,45 | 70,81 | 218,09 | 0,35 | 0,22 | 0,68 | 0,058 | 0,229 | 0,25 | 27,87 | 27,53 | 0,020 | 1,4 | - ⁹⁶ | - ⁹⁶ |
| 88 | R1 | 19,84 | 11,28 | 32,84 | 255,59 | 0,18 | 0,07 | 0,49 | 0,042 | 0,054 | 0,78 | 14,72 | 13,99 | 0,083 | 2,5 | - ⁹⁶ | - ⁹⁶ |
| 77A_R2 | R1 | 34,80 | 0,00 | 51,85 | 246,63 | 0,46 | 0,07 | 1,00 | 0,000 | 0,229 | 0,00 | 17,37 | 15,71 | 0,128 | 5,9 | - ⁹⁶ | - ⁹⁶ |
| 91 | R1 | 25,13 | 0,00 | 32,48 | 267,23 | 0,20 | 0,08 | 1,00 | 0,000 | 0,079 | 0,00 | 10,84 | 10,10 | 0,082 | 2,5 | 1,64 | 1,000 |
| 92 | R1 | 30,02 | 10,48 | 51,95 | 237,46 | 0,48 | 0,08 | 0,66 | 0,042 | 0,138 | 0,31 | 20,82 | 19,40 | 0,113 | 5,3 | 3,65 | 0,995 |
| 93 | R1 | 20,06 | 11,27 | 32,86 | 255,72 | 0,18 | 0,08 | 0,49 | 0,042 | 0,054 | 0,78 | 14,72 | 14,12 | 0,068 | 2,1 | 1,11 | 0,981 |
| 94 | R1 | 20,00 | 0,00 | 27,08 | 272,57 | 0,08 | 0,04 | 1,00 | 0,000 | 0,054 | 0,00 | 9,04 | 8,48 | 0,073 | 1,8 | 1,04 | 1,000 |
| 95 | R1 | 19,91 | 0,00 | 27,09 | 272,89 | 0,16 | 0,08 | 1,00 | 0,000 | 0,054 | 0,00 | 9,03 | 8,43 | 0,078 | 2,0 | 0,93 | 1,000 |
| 97/2 | R1 | 35,04 | 13,46 | 70,83 | 218,09 | 0,15 | 0,11 | 0,68 | 0,058 | 0,229 | 0,25 | 27,87 | 27,56 | 0,019 | 1,3 | 0,96 | 1,000 |
| 101 | R1 | 35,00 | 30,83 | 94,45 | 174,64 | 0,32 | 0,10 | 0,51 | 0,150 | 0,229 | 0,66 | 41,77 | 41,18 | 0,033 | 3,0 | 2,03 | 0,995 |
| 99h | R1 | 30,00 | 23,47 | 65,29 | 210,81 | 0,22 | 0,14 | 0,47 | 0,100 | 0,138 | 0,72 | 29,63 | 29,29 | 0,023 | 1,4 | 0,97 | 0,996 |
| 100c | R1 | 35,00 | 21,56 | 84,38 | 194,13 | 0,27 | 0,06 | 0,59 | 0,100 | 0,229 | 0,44 | 35,31 | 34,44 | 0,050 | 4,0 | 3,39 | 0,995 |
| 102b | R1 | 35,00 | 39,46 | 102,70 | 158,07 | 0,36 | 0,10 | 0,44 | 0,200 | 0,229 | 0,87 | 47,35 | 46,80 | 0,031 | 3,1 | 2,37 | 0,989 |
| Tech60 | R4 | 30,00 | 0,00 | 2668 | 17308 | 23,62 | 0,09 | 1,00 | 0,000 | 0,138 | 0,00 | 13,36 | 12,20 | 0,109 | 263,0 | - ⁹⁷ | 1,000 |
| Tech99 | R4 | 30,00 | 1563 | 4364 | 14073 | 14,94 | 0,08 | 0,47 | 0,100 | 0,138 | 0,72 | 29,63 | 28,98 | 0,044 | 183,1 | - ⁹⁷ | 0,990 |

⁹⁷ Entnahme einer Suspensionsprobe mit anschließender Filtration/Trocknung für Reinheitsbestimmung, Restansatz wurde für nächsten Versuch weiterverwendet

Tabelle A 20: Zusätzliche isotherme Wachstumsversuche im System Mandelsäure/Wasser zur Untersuchung der Messtechnikanwendbarkeit.

| Versuch | ϑ_G [°C] | $m_{R-MS,0}$ (aq) [g] | $m_{S-MS,0}$ (aq) [g] | m_{Wasser} [g] | m_{impf} [g] | $w_{impf,Kt}$ [-] | $ee_{l,0}$ [-] | $w_{binär,F-Lm}$ [-] | $w_{binär,F-Lm,eut}$ [-] | RSC | $c_{MS,0}$ [Ma.-%] ⁹⁸ | $c_{MS,final}$ [Ma.-%] ⁹⁹ |
|-----------|--------------------|-----------------------|-----------------------|------------------|-----------------------|-------------------|----------------|----------------------|--------------------------|-------------|----------------------------------|--------------------------------------|
| 20 | 35,16 | 320,96 | 320,96 | 860,50 | 200,03 ¹⁰⁰ | 0,58 | 0,00 | 0,272 | 0,054 | 5,03 | 42,73 | 36,71 |
| 64 | 25,07 | 173,11 | 173,11 | 1353,80 | 4,37 ¹⁰¹ | 0,06 | 0,00 | 0,113 | 0,079 | 1,43 | 20,37 | 16,73 |
| 78 | 20,00 | 0,00 | 28,10 | 272,07 | 0,18 ¹⁰² | 0,05 | 1,00 | 0,000 | 0,054 | 0,00 | 9,36 | 8,35 |

Tabelle A 21: Experimentelle Daten der isothermen Wachstumsversuche im System Threonin/Wasser.

| Versuch | ϑ_G [°C] | $m_{L-Thr,0}$ [g] | $m_{D-Thr,0}$ [g] | m_{Wasser} [g] | m_{impf} [g] | $w_{impf,Kt}$ [-] | $ee_{l,0}$ | $w_{binär,F-Lm}$ [-] | $w_{binär,F-Lm,eut}$ [-] | RSC | $c_{Thr,0}$ [Ma.-%] ⁹⁸ | $c_{Thr,final}$ [Ma.-%] ¹⁰³ | S_0 [-] ¹⁰⁴ |
|------------|--------------------|-------------------|-------------------|------------------|----------------|-------------------|------------|----------------------|--------------------------|--------------|-----------------------------------|--|--------------------------|
| T1a | 30 | 29,50 | 0,00 | 270,76 | 0,28560 | 0,20 | 1,000 | 0,0000 | 0,097 | 0,000 | 9,82 | 9,48 | 0,040 |
| T1b | 30 | 29,49 | 0,00 | 270,77 | 0,27617 | 0,20 | 1,000 | 0,0000 | 0,097 | 0,000 | 9,82 | 9,48 | 0,040 |
| T2a | 30 | 28,56 | 23,69 | 247,59 | 0,50328 | 0,20 | 0,093 | 0,0873 | 0,097 | 0,899 | 17,43 | 16,86 | 0,078 |
| T2b | 30 | 28,13 | 23,76 | 248,32 | 0,35884 | 0,18 | 0,084 | 0,0873 | 0,097 | 0,899 | 17,28 | 16,82 | 0,063 |
| T3a | 40 | 33,43 | 0,00 | 266,80 | 0,32130 | 0,22 | 1,000 | 0,0000 | 0,110 | 0,000 | 11,13 | 10,79 | 0,035 |
| T3b | 40 | 33,43 | 0,00 | 266,51 | 0,32112 | 0,13 | 1,000 | 0,0000 | 0,110 | 0,000 | 11,15 | 10,53 | 0,066 |
| T4a | 40 | 32,03 | 26,55 | 241,74 | 0,56310 | 0,22 | 0,094 | 0,0989 | 0,110 | 0,899 | 19,50 | 18,97 | 0,065 |
| T4b | 40 | 32,02 | 26,54 | 241,67 | 0,56331 | 0,22 | 0,094 | 0,0990 | 0,110 | 0,899 | 19,51 | 18,98 | 0,065 |

⁹⁸ aus Einwaagen berechnet

⁹⁹ Inlinewerte der gemessenen Endkonzentrationen (mittels Offset zwischen Einwaage- und Inlinestartkonzentration korrigiert)

¹⁰⁰ rac. Mandelsäure/Siebfraktion 250-355 μm

¹⁰¹ rac. Mandelsäure/Siebfraktion 300-355 μm

¹⁰² S-Mandelsäure/Siebfraktion 300-355 μm

¹⁰³ Offline-Werte (Refraktometrie) mittels Offset zwischen Einwaage- und Offline-Startkonzentration korrigiert

¹⁰⁴ Übersättigung bezüglich L-Threonin berechnet nach Gleichung 3-13 und Gleichung 3-14 aus Start- und Endkonzentration

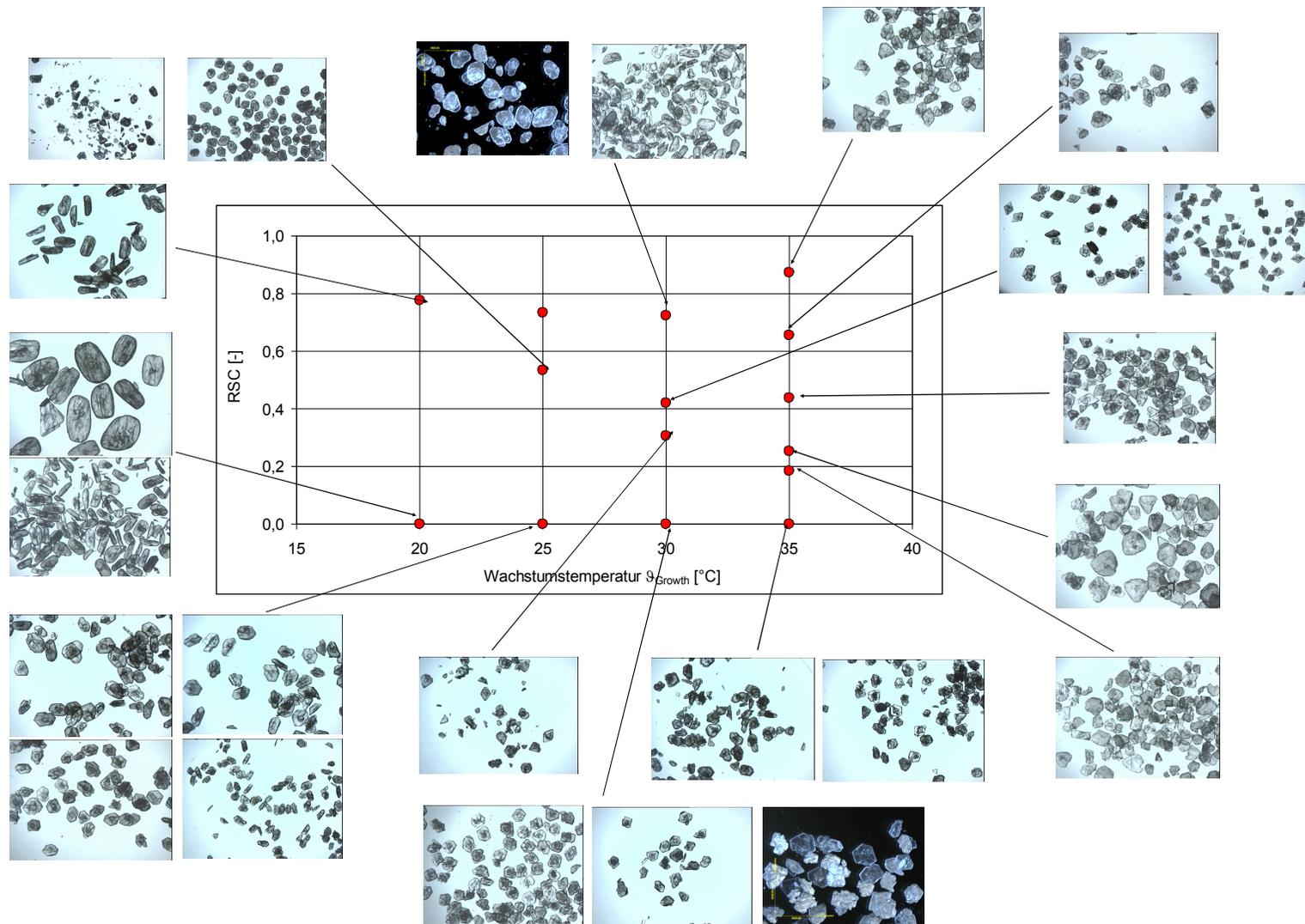


Abbildung A 14: Mikroskopische Aufnahmen der Produktkristalle aus den isothermen enantioselektiven Kristallwachstumsversuchen mit Mandelsäure/Wasser als Funktion des RSC-Wertes und der Wachstumstemperatur ϑ_{Growth} im Überblick.

ANHANG B: BERECHNUNG DER OPTIMALEN PARAMETER ZUR ENANTIOSELEKTIVEN KÜHLUNGSKRISTALLISATION FÜR VERBINDUNGSBILDENDE CHIRALE SYSTEME

Fall 1: minimale Betriebstemperatur des Kristallisators vorgegeben

gegebene Größen:

Masse der Ausgangslösung $w_{Lm} \neq 0$ oder des Ausgangsmaterials in fester Form für $w_{Lm} = 0$: m_0
 Startmassenanteil der Hauptkomponente in m_{total} (zu gewinnendes Enantiomers im Überschuss): $w_{H,0}$
 Massenanteil der Fremdkomponente in m_{total} (Gegeneantiomer): w_F
 Minimale Betriebstemperatur des Kristallisationsreaktors: \mathcal{G}_{min}
 (\mathcal{G}_{min} evtl. auch hinsichtlich der Temperaturstabilität der kristallisierenden Substanz anpassen)

Annahmen:

Die Löslichkeit der chiralen Substanz in Abhängigkeit von Temperatur und ee ist bekannt.
 Die Eutektika im ternären Phasendiagramm sind bekannt, $ee_{eut}(\mathcal{G}) = \text{konstant}$.
 Die Löslichkeit nimmt mit steigender Temperatur generell zu.

gesuchte Größen:

Maximale Kristallisausbeute (Hauptkomponente) $m_{H,Krt} \rightarrow \text{maximal}$
 Optimale Masse Lösemittel (durch Verdünnung oder Eindampfen einstellbar)? $m_{Lm,opt}$
 Starttemperatur der Kühlrampe für die Kristallisation? \mathcal{G}_0

Berechnungsweg:

- (1) $m_{H,0} = w_{H,0} \cdot m_0$ (absolute Masse Hauptkomponente)
- (2) $m_F = w_F \cdot m_0$ (absolute Masse Fremdkomponente)
- (3) $m_{Lm,0} = m_0 - m_{H,0} - m_F$ (absolute Masse Lösemittel)

Die Ausbeute für den Fall $ee_0 < 1$ ist maximal für: $\mathcal{G}_{final} = \mathcal{G}_{min}$ und $ee_{final}(\mathcal{G}_{final}) = ee_{eut}$
 (Kristallisation entlang der durch $w_{binär, F-Lm,eut}(\mathcal{G}_{min})$ beschriebenen Trajektorie)

$$(4) \quad \frac{L_{MS,eut}(\mathcal{G}_{min})}{100} = w_{MS,eut}(\mathcal{G}_{min}) = \frac{m_{H,final} + m_F}{m_{H,final} + m_F + m_{Lm,opt}}$$

$$(5) \quad \frac{ee_{eut} + 1}{2} = \frac{m_{H,final}}{m_{H,final} + m_F}$$

$$(6) \quad m_{H,final} = m_F \cdot \frac{(ee_{eut} + 1)}{(1 - ee_{eut})} \quad (\text{umgestellt aus (5)})$$

$$(7) \quad m_{Lm,opt} = \frac{(ee_{eut} + 1)}{(1 - ee_{eut})} \cdot \frac{(1 - w_{MS,eut}(\mathcal{G}_{min}))}{w_{MS,eut}(\mathcal{G}_{min})} \quad ((6) \text{ in (4) eingesetzt, und nach } m_{Lm,opt} \text{ umgestellt})$$

$$(8) \quad m_{H,Krt} = m_{H,0} - m_{H,final}$$

(Kristallisationsmasse berechnet aus Start- und Endmasse an gelöster Hauptkomponente)

- ⇒ Bestimmung der Gleichgewichtstemperatur (Löslichkeit) für eine Mischung aus $m_{Lm,opt}$, m_F und $m_{H,0}$ mittels des ternären Löslichkeitsdiagramms: $\mathcal{G}_{GG}(m_{Lm,opt}/m_F/m_{H,0})$
- ⇒ Startlösemittelmenge durch Eindampfung oder Verdünnung an $m_{Lm,opt}$ angleichen (ausgehend von $m_{Lm,0}$) bzw. bei $m_{Lm,0} = 0$ Startlösemittelmenge $m_{Lm,opt}$ vorlegen
- ⇒ Lösung bei $\mathcal{G} > \mathcal{G}_{GG}(m_{Lm,opt}/m_F/m_{H,0})$ homogenisieren und mittels definierter Kühlrampe auf $\mathcal{G}_{final} = \mathcal{G}_{min}$ abkühlen/kristallisieren

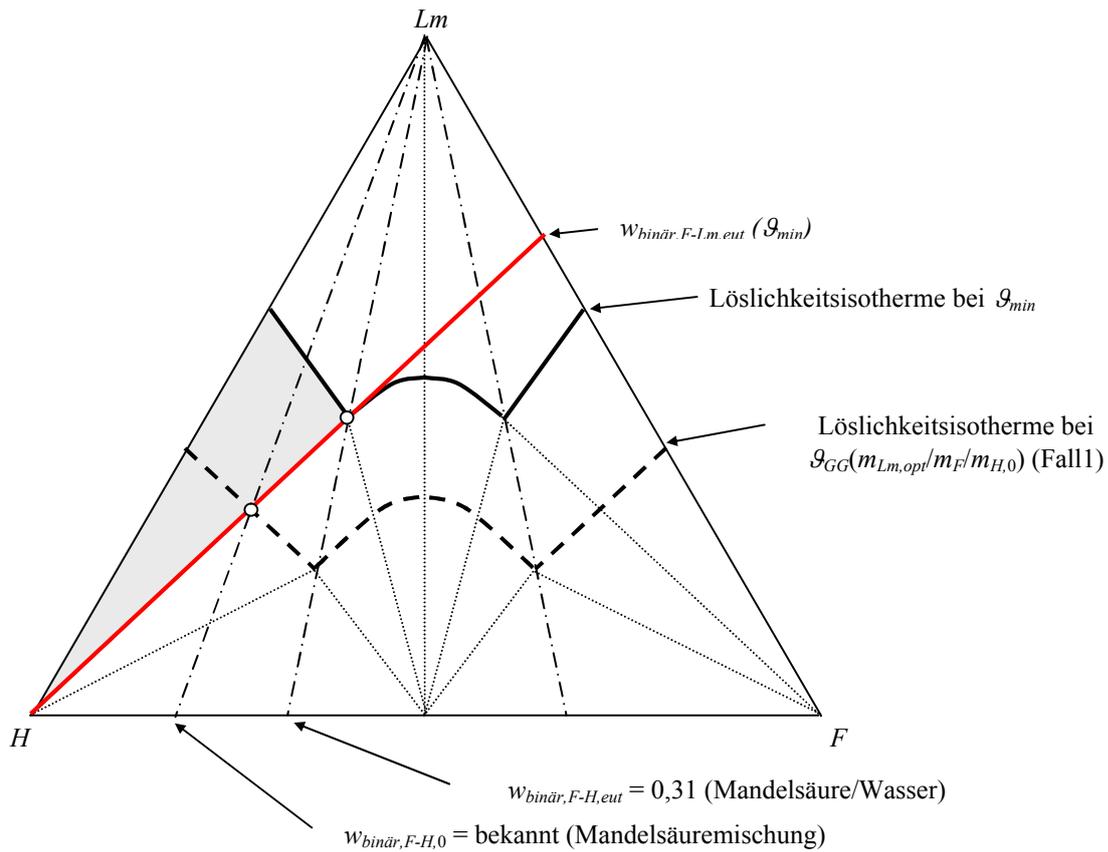


Abbildung B 1: Verdeutlichung von Fall 1 im ternären Löslichkeitsphasendiagramm.

Fall 2: minimale und maximale Betriebstemperatur des Kristallisators geben

Zusätzliche Vorgabe zu Fall 1:

maximalen Betriebstemperatur des Kristallisationsreaktors: \mathcal{G}_{max}
 (\mathcal{G}_{max} evtl. auch hinsichtlich der Temperaturstabilität der kristallisierenden Substanz anpassen)

gesuchte Größen:

Maximale Kristallisausbeute (Hauptkomponente) $m_{H,Kt} \rightarrow \text{maximal}$
 Optimale Masse Lösemittel (durch Verdünnung oder Eindampfen einstellbar)? $m_{Lm,opt}$
 Endtemperatur der Kühlrampe für die Kristallisation, falls \mathcal{G}_{min} frei wählbar? \mathcal{G}_{final}
 Kristallisationsmasse für die Kristallisation, falls \mathcal{G}_{min} nicht frei wählbar? $m_{H,Kt}$

Berechnungsweg:

$$(9) \quad ee_0 = \frac{m_{H,0} - m_F}{m_{H,0} + m_F}$$

\Rightarrow Löslichkeit einer Enantiomerenmischung mit ee_0 bei \mathcal{G}_{max} aus gegebenen Löslichkeitsdaten $L_{ee_0}(\mathcal{G}_{max})$ ermitteln und in Gleichung 10 zur Ermittlung der optimal notwendigen Lösemittelmenge $m_{Lm,min}$ einsetzen.

$$(10) \quad m_{Lm,opt} = m_0 \cdot (1 - L_{ee_0}(\mathcal{G}_{max}))$$

$$(11) \quad w_{binär,F-Lm} = \frac{m_F}{m_{Lm,opt} + m_F} = w_{binär,F-Lm,eut}(\mathcal{G}_{final}) \text{ für maximale Ausbeute}$$

\Rightarrow Ermittlung der optimalen Endtemperatur \mathcal{G}_{final} aus der Auftragung $w_{binär,F-Lm,eut} = f(\mathcal{G}, L_{eut})$.

\Rightarrow Startlösemittelmenge durch Eindampfung oder Verdünnung an $m_{Lm,opt}$ angleichen (ausgehend von $m_{Lm,0}$) bzw. bei $m_{Lm,0} = 0$ Startlösemittelmenge $m_{Lm,opt}$ vorlegen.

\Rightarrow Homogenisieren der Lösung bei \mathcal{G}_{max}

Für $\mathcal{G}_{final} > \mathcal{G}_{min}$ folgt (Fall2a):

\Rightarrow Kristallisation durch Kühlung von \mathcal{G}_{max} nach \mathcal{G}_{final} mit optimierter Ausbeute $m_{H,Kt} = \text{maximal}$.

Für $\mathcal{G}_{final} < \mathcal{G}_{min}$ folgt (Fall2b):

\Rightarrow Mittels $w_{binär,F-Lm}$ und \mathcal{G}_{min} kann die verbliebene Restmenge gelöster chiraler Substanz ($H+F$) aus dem ternären Löslichkeitsdiagramm bei \mathcal{G}_{min} abgelesen werden: $L_{final}(\mathcal{G}_{min}) = 100 \cdot w_{final}(\mathcal{G}_{min})$

$$(12) \quad m_{H,final} = \frac{w_{final}(\mathcal{G}_{min}) \cdot (m_F + m_{Lm,opt}) - m_F}{(1 - w_{final}(\mathcal{G}_{min}))}$$

$$(13) \quad m_{H,Kt} = m_{H,0} - m_{H,final} \text{ wie (8)}$$

\Rightarrow Kristallisation durch Kühlung von \mathcal{G}_{max} nach \mathcal{G}_{min} mit für diesen Temperaturbereich maximierter Ausbeute.

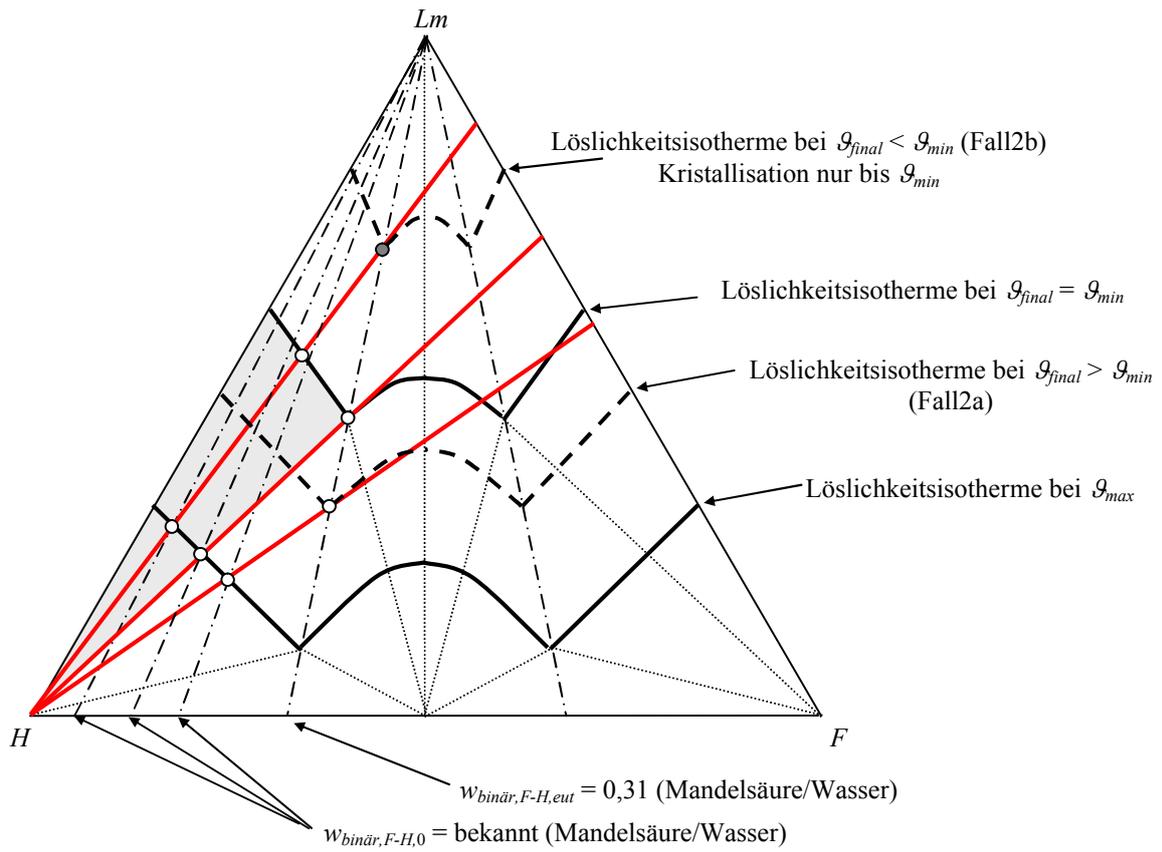


Abbildung B 2: Verdeutlichung von Fall 2 im ternären Löslichkeitsphasendiagramm.

ANHANG C: MATLAB PROGRAMMCODES

Berechnung der wachstumskinetischen Parameter k_{eff} und g aus experimentell bestimmten Übersättigungsabbaukurven am Beispiel Mandelsäure/Wasser

MATLAB-Datei: MS_Powerlaw.m

% Parameterermittlung keff und g aus experimentelle Übersättigungsabbaukurven

```
function Kinetikparameter = MS_Powerlaw
global K;
```

```
x_start = [1e-9 1.5]; % Startvektor der Kinetikparameter
h1 = figure(1); % Diagramm
for i = 1:35 % für 35 Datensätze/Versuche
    P = Kinetik(i,x_start); % Berechne Subroutine: Kinetik
    Kinetikparameter(i,1) = P(1); % Ergebniszuordnung in Matrix
    Kinetikparameter(i,2) = P(2);
    Kinetikparameter(i,3) = P(3);
    Kinetikparameter(i,4) = P(4);
end;
```

```
save Datenc_fit_2Param/Result.dat Kinetikparameter -ascii -double; % Speichern der Ergebnisse
saveas(h1,'Datenc_fit_2Param/Result.fig'); % Speichern der Grafik
```

=====

```
function P = Kinetik(i,x_start)
global K;
Datensatz = i;
Uebersprung = Datensatz-1;
```

% Die Datei Rohdaten.dat enthält folgende Spalten:

| | |
|--------------|--|
| % Spalte 1- | Speicherort der experimentellen Daten |
| % Spalte 2- | Spalte in Rohdatendatei, enthält Konzentrationsdaten[Ma.-%](GesamtkonzentrationMS) |
| % Spalte 3- | Impfkristallmenge, m_seed [g] |
| % Spalte 4- | charakterist. Impfkristallgröße, L_seedmy [μ m] |
| % Spalte 5- | Dichte des Kristallisats, rho_solid [g/cm ³] |
| % Spalte 6- | Gesamtmasse gelöste Mandelsäure zu Versuchsbeginn, msolute_0 [g] |
| % Spalte 7- | Massenanteil des Gegenenantiomers(Fremdstoff) in msolute_0, w_minus [-] |
| % Spalte 8- | Versuchstemperatur, Temp [°C] |
| % Spalte 9- | Einwaagekonzentration Gesamtmandelsäure [Ma.-%] |
| % Spalte 10- | ermittelte Endkonzentration Gesamtmandelsäure [Ma.-%] |

```
[datafile,Spalte,m_seed,L_seedmy,rho_solid,msolute_0,w_minus,Temp,c_0_total,c_GG_total] =
textread('Rohdaten.dat','%q %d %f %f %f %f %d %f %f',1,'headerlines',Uebersprung);
```

```
filename = char(datafile);
daten = load(filename);
t_min = daten(:,1); % Zeit [min], immer 1. Spalte im Rohdatenfile
c_0_inline = daten(1,Spalte); % Rohdaten Startkonzentration
offset = c_0_inline-c_0_total; % offset
c_exp_total = daten(:,Spalte)-offset; % Experimentelle Konzentrationsdaten [Ma.-%]
FF_OF = 2.4; % Formfaktor OF Plate A = alpha*L^2
FF_Vol = 0.1; % Formfaktor Vol Plate V = beta*L^3
L_seed = L_seedmy./10000; % Impfkristallgroesse [cm]
```

```
y_0_total = c_0_total./(100-c_0_total); % Berechnung Anfangsbeladung
y_GG_total = c_GG_total./(100-c_GG_total); % Berechnung Gleichgewichtsbeladung
m_solvent = msolute_0./y_0_total; % Berechnung Loesemittelmenge
m_minus = msolute_0.*w_minus; % Absolutmasse R-MS
gam = m_minus./(m_minus+m_solvent); % Berechnung von w_binär,F-Lm
```

% Least-square-fit Optimierung von x_start=====

```
K = [y_0_total;y_GG_total;FF_OF;FF_Vol;m_solvent;m_seed;L_seed;rho_solid;Temp;gam];
options = optimset('Display','final','ToLX',1e-15,'TolFun',1e-15,'MaxFunEvals',1e+20);
[x_opt,resnorm,residual,exitflag,output] = lsqcurvefit(@Calcfun,x_start,t_min,c_exp_total,[0 0],[1 10],options);
x_real = real(x_opt);
A = x_real(1);
```

```
B = x_real(2);
P = [i A B resnorm];
```

```
% Berechnungen für Grafikausgabe=====
```

```
y_exp_total = c_exp_total./(100-c_exp_total); % Berechnung Beladung über t
y_exp_plus = (y_exp_total.*(1-gam))-gam; % [g+ / g_solvent] mit solvent = (-)+Wasser
c_exp_plus = 100.*(y_exp_plus./(1+y_exp_plus)); % [Ma.-%]
c_fit_total = Calcfun(x_real,t_min); % Berechnung der Konzentration mit x_real
y_fit_total = c_fit_total./(100-c_fit_total); % Berechnung Beladung über t mit x_real
y_fit_plus = (y_fit_total.*(1-gam))-gam; % [g+ / g_solvent] mit solvent = (-)+Wasser
c_fit_plus = 100.*(y_fit_plus./(1+y_fit_plus)); % [Ma.-%]
```

```
subplot(7,5,i); plot(t_min,c_exp_plus,'k'); grid on; hold on;
subplot(7,5,i); plot(t_min,c_fit_plus,'r');
subplot(7,5,i); plot(t_min,c_exp_total,'k'); grid on; hold on;
subplot(7,5,i); plot(t_min,c_fit_total,'g');
subplot(7,5,i); title(i);
```

```
% Einfügen des angepassten Konzentrationsverlaufs als neue Spalte und Speichern in neuer Datei
```

```
Laufnummer = num2str(i);
neueSpalte = Spalte+1;
daten(:,Spalte) = c_exp_total;
daten(:,neueSpalte) = c_fit_total;
newfile = strcat('Datenc_fit_2Param/Laufnr',Laufnummer,'.dat');
```

```
save(newfile,'daten','-ascii','-double'); % Speichern der angepassten Konzentrationsdaten
```

```
% Definition der anzupassenden Funktion=====
```

```
function c_fit_total = Calcfun(Param,t_min)
global K;
```

```
tspan = t_min; % Zeit in [min]
y_0_total = K(1); % Startbeladung (Gesamtmenge Mandelsaeure)
m_solvent = K(5); % Wassermasse
m_seed = K(6); % Impfkristallmasse
```

```
% Berechnung m_fit mittels x, Differentialgleichung
```

```
options = odeset('Reltol',1e-10);
[t_fit,m_fit] = ode113(@Differentialansatz,tspan,m_seed,options,Param,K);
y_fit_total = ((y_0_total.*m_solvent)-m_fit+m_seed)./m_solvent;
c_fit_total = 100.*y_fit_total./(1+y_fit_total);
```

```
% Definition der Differentialgleichung=====
```

```
function dmdt = Differentialansatz(t,m,Param,K)
```

```
y_0_total = K(1);
y_GG_total = K(2);
FF_OF = K(3);
FF_Vol = K(4);
m_solvent = K(5);
m_seed = K(6);
L_seed = K(7);
rho_solid = K(8);
Temp = K(9);
gam = K(10); % Anteil Gegenenantiomer in Lm* aus Versuchsdaten (w_binär,F-Lm)
```

```
A = real(Param(1));
B = real(Param(2));
```

```
N = m_seed./(FF_Vol.*(L_seed.^3).*rho_solid); % Kristallanzahl
y_total = ((y_0_total.*m_solvent)-m+m_seed)./m_solvent; % Berechnung der aktuellen Beladung
Oberflaeche = N.*FF_OF.*(m.*(L_seed.^3)./m_seed).^ (2./3); % aktuelle Kristalloberfläche
```

```
%Umrechnung aller Konzentrationswerte (total) auf plus-Mandelsaeure allein:
```

```
y_0_plus = (y_0_total.*(1-gam))-gam; % [g+ / g_solvent] mit solvent = (-)+Wasser
y_GG_plus = (y_GG_total.*(1-gam))-gam; % [g+ / g_solvent] mit solvent = (-)+Wasser
y_plus = (y_total.*(1-gam))-gam; % [g+ / g_solvent] mit solvent = (-)+Wasser
```


Berechnung der Kristallformentwicklung eines hexagonalen Impfkristalls als Funktion der Flächenwachstumsgeschwindigkeitskonstanten k_i

MATLAB-Datei: Hexform.m

```
function Hexform
%Simulation wachsender hexagonaler Partikel mit unterschiedlichen Flaechenwachstumsgeschwindigkeiten

clear all; close all; clear global;

global rad_gamma rad_alpha rad_beta y_GG y_start rho_solid m_solvent m_seed A B C Z;

c_start = 9.05; %Anfangskonzentration [wt.-%], 20degC, gamma=0
c_GG = 8.45; %Gleichgewichtskonzentration[wt.-%], 20degC, gamma=0
y_start = c_start./(100-c_start); %Konzentration in g/g_solvent
y_GG = c_GG./(100-c_GG); %Konzentration in g/g_solvent
m_solvent = 0.1; %Masse Loesemittel [g]
rho_solid = 1.349; %Feststoffdichte [g/cm.^3]

% Innenwinkel der hexagonalen Aussenflaeche [deg]=====
alpha = 120;
beta = 120;
gamma = 360-beta-alpha;

% Umrechnung der Innenwinkel in Bogenmass [rad]=====
rad_gamma = gamma.*pi./180;
rad_alpha = alpha.*pi./180;
rad_beta = beta.*pi./180;

tspan = 0:100:10000; % Zeit in [min]
x0 = [5e-3;5e-3;5e-3;1e-3]; % Startvektor [a0;b0;c0;z0] in [cm]

% Berechnung der Startkantenlaengen=====
AO = x0(3)./sin(rad_beta)+x0(2)./sin(rad_gamma)+x0(1).*(1./tan(rad_beta)+1./tan(rad_gamma)); disp(A0);
BO = x0(1)./sin(rad_gamma)+x0(3)./sin(rad_alpha)+x0(2).*(1./tan(rad_gamma)+1./tan(rad_alpha)); disp(B0);
CO = x0(2)./sin(rad_alpha)+x0(1)./sin(rad_beta)+x0(3).*(1./tan(rad_alpha)+1./tan(rad_beta)); disp(C0);
ZO = 2.*x0(4);disp(Z0);

V_seed = (x0(1).*AO+x0(2).*BO+x0(3).*CO).*x0(4).^2; %Volumen Seedkristall [cm.^3]
m_seed = rho_solid.*V_seed; %Masse Seedkristall [g]

A = A0; B = B0; C = C0; Z = Z0;

% Berechnung x(a,b,c,z) mittels Parametern, Differentialgleichung=====
options = odeset('Reltol',1e-5);
[t,x] = ode45(@Differentialansatz,tspan,x0,options);

% Ergebnisdarstellung=====
a = x(:,1); b = x(:,2); c = x(:,3); z = x(:,4);

A = c./sin(rad_beta)+b./sin(rad_gamma)+a.*(1./tan(rad_beta)+1./tan(rad_gamma));disp(A(end));
B = a./sin(rad_gamma)+c./sin(rad_alpha)+b.*(1./tan(rad_gamma)+1./tan(rad_alpha));disp(B(end));
C = b./sin(rad_alpha)+a./sin(rad_beta)+c.*(1./tan(rad_alpha)+1./tan(rad_beta));disp(C(end));
Z = 2.*z;disp(Z(end));

V = (a.*A+b.*B+c.*C).*Z; %Partikelvolumen[cm.^3]
m = rho_solid.*V; %Partikelmasse [g]
y = ((y_start.*m_solvent)-m+m_seed)./m_solvent; %aktuelle Konzentration in g/g_solvent
S = (y./y_GG)-1; %aktuelle Uebersaettigung [-]
m_solute = y.*m_solvent; %Masse an geloestem Stoff [g]
m_total = m_solute+m_solvent+m; %Systemgesamtmasse

Vertices1 = Volumedata(A0,Z0,rad_gamma,rad_alpha,x(1,1),x(1,2),x(1,3));
Vertices2 = Volumedata(A(end),Z(end),rad_gamma,rad_alpha,x(end,1),x(end,2),x(end,3));

% graphische Datenausgabe=====
h1 = figure('color','w');
subplot(2,2,1); plot(t,a,'b-'); hold on;
subplot(2,2,1); plot(t,b,'r-'); hold on;
subplot(2,2,1); plot(t,c,'g-'); hold on;
subplot(2,2,1); plot(t,z,'c-'); hold on; grid on;
subplot(2,2,1); title('Flaechennormaler Abstand vom Zentralpunkt a,b,c,z');
subplot(2,2,1); legend('a','b','c','z');
```

```

subplot(2,2,2); plot(t,A,'b-'); hold on;
subplot(2,2,2); plot(t,B,'r-'); hold on;
subplot(2,2,2); plot(t,C,'g-'); hold on;
subplot(2,2,2); plot(t,Z,'c-'); hold on;grid on;
subplot(2,2,2); title('Kantenlaengen A, B, C, Z');
subplot(2,2,2); legend('A','B','C','Z');
subplot(2,2,3); [AX,H1,H2] = plotyy(t,m,t,y,'plot'); grid on;
set(get(AX(1),'Ylabel'),'String','Loesungskonz. [g/g_s_o_l_v_e_n_t]');
set(get(AX(2),'Ylabel'),'String','Partikelmasse [g]');
set(H2,'LineStyle','-',Color','b');
set(H1,'LineStyle','-',Color','g');
subplot(2,2,4); plot(t,m_total,'g-'); grid on;
subplot(2,2,4); title('Massekonstanz im System');

h2 = figure('color','w');
Koerper(Vertices1,'b');hold on;
Koerper(Vertices2,'g');grid on;
axis equal; alpha(.2);
title('Startform (blau) u. Endform (grün);

%=====

function dxdt = Differentialansatz(t,x)

global rad_gamma rad_alpha rad_beta y_GG y_start rho_solid m_solvent m_seed A B C Z;

g = [1.5;1.5;1.5;1.5]; %Wachstumsordnung
k = [2e-3;2e-3;2e-3;2e-4]; %Kinetikkoeffizienten [cm/min] fuer va,vb,vc und vz

if (A<=0)
    if k(2)<k(3)
        k(1) = k(2)./cos(pi-rad_gamma);
    else
        k(1) = k(3)./cos(pi-rad_beta);
    end;
elseif (B<=0)
    if k(1)<k(3)
        k(2) = k(1)./cos(pi-rad_gamma);
    else
        k(2) = k(3)./cos(pi-rad_alpha);
    end;
elseif (C<=0)
    if k(1)<k(2)
        k(3) = k(1)./cos(pi-rad_beta);
    else
        k(3) = k(2)./cos(pi-rad_alpha);
    end;
elseif(Z<=0)
    k = [0;0;0;0];
else
    disp('keine k-Aenderung');
end;

a = x(1); b = x(2); c = x(3); z = x(4);

A = c./sin(rad_beta)+b./sin(rad_gamma)+a.*(1./tan(rad_beta)+1./tan(rad_gamma));
B = a./sin(rad_gamma)+c./sin(rad_alpha)+b.*(1./tan(rad_gamma)+1./tan(rad_alpha));
C = b./sin(rad_alpha)+a./sin(rad_beta)+c.*(1./tan(rad_alpha)+1./tan(rad_beta));
Z = 2.*z;

V = (a.*A+b.*B+c.*C).*Z; %Partikelvolumen[cm. ^3]
m = rho_solid.*V; %Partikelmasse [g]
y = ((y_start.*m_solvent)-m+m_seed)./m_solvent; %aktuelle Konzentration in g/g_solvent
S = (y./y_GG)-1; %aktuelle Uebersaettigung [-]

dxdt = k.*S.^g;

function Matrix = Volumedata(KanteA,KanteZ,Winkelrad_gamma,Winkelrad_alpha,a,b,c)

% Berechnung von x,y,z-Daten fuer 3D-Darstellung (Kante B parallel zu x-Achse, M bei 0;0;0)=====

% x-Koordinaten der 12 Eckpunkte

```

```

Matrix(1,1)      = -(c/sin(pi-Winkelrad_alpha)-b/tan(pi-Winkelrad_alpha));
Matrix(2,1)      = +(a/sin(pi-Winkelrad_gamma)-b/tan(pi-Winkelrad_gamma));
Matrix(3,1)      = +Matrix(2,1)+KanteA*sin(Winkelrad_gamma-pi/2);
Matrix(4,1)      = -Matrix(1,1);
Matrix(5,1)      = -Matrix(2,1);
Matrix(6,1)      = -Matrix(3,1);
Matrix(7:12,1)   = Matrix(1:6,1);

% y-Koordinaten der 12 Eckpunkte
Matrix(1:2,2)    = -b;
Matrix(3,2)      = -(b-KanteA*cos(Winkelrad_gamma-pi/2));
Matrix(4:5,2)    = +b;
Matrix(6,2)      = -Matrix(3,2);
Matrix(7:12,2)   = +Matrix(1:6,2);

% z-Koordinaten der 12 Eckpunkte
Matrix(1:6,3)    = -KanteZ/2;
Matrix(7:12,3)   = +KanteZ/2;

=====
function Koerper(Vertices,color)

for i = 1:3
% x,y,z-Daten der Eckpunkte der Seitenflaechen
fac(:,i,1)=[Vertices(1,i);Vertices(6,i);Vertices(12,i);Vertices(7,i)];      % Seitenflaeche 1
fac(:,i,2)=[Vertices(5,i);Vertices(6,i);Vertices(12,i);Vertices(11,i)];      % Seitenflaeche 2
fac(:,i,3)=[Vertices(1,i);Vertices(2,i);Vertices(8,i);Vertices(7,i)];      % Seitenflaeche 3
fac(:,i,4)=[Vertices(2,i);Vertices(3,i);Vertices(9,i);Vertices(8,i)];      % Seitenflaeche 4
fac(:,i,5)=[Vertices(3,i);Vertices(4,i);Vertices(10,i);Vertices(9,i)];      % Seitenflaeche 5
fac(:,i,6)=[Vertices(4,i);Vertices(5,i);Vertices(11,i);Vertices(10,i)];      % Seitenflaeche 6
end;

% graphische Darstellung der Einzelflaechen
fill3(Vertices(1:6,1),Vertices(1:6,2),Vertices(1:6,3),color);hold on;      % Bodenflaeche
fill3(Vertices(7:12,1),Vertices(7:12,2),Vertices(7:12,3),color);hold on;  % Oberflaeche

for j = 1:6
fill3(fac(:,1,j),fac(:,2,j),fac(:,3,j),color);hold on;      % Seitenflaechen
end;

```

LEBENS LAUF

26.01.1977 geboren in Burg bei Magdeburg

1983 – 1991 Lenin-Oberschule Genthin

1991 – 1995 Bismarck-Gymnasium Genthin, Abitur

10/1995 – 10/1999

Studium an der Hochschule Magdeburg-Stendal (FH)

Studiengang: Chemie/Pharmatechnik; Studienrichtung: Analytische Chemie

Diplomarbeit: „Anreicherung von Aminosäuren an Zeolith Beta“

Studienabschluss: Dipl.-Ing. (FH) Analytische Chemie

09/1997 – 03/1998

1. Praxissemester bei der Degussa AG/Hanau-Wolfgang, Abteilung: Spezialchemikalien

03/1999 – 09/1999

2. Praxissemester am Institut für Technologie der Kohlenhydrate, Zuckerinstitut e. V.

Braunschweig (Nordzucker AG)

11/1999 - 05/2005

Mitarbeiterin am Max-Planck-Institut für Dynamik komplexer technischer Systeme, Magdeburg in der Arbeitsgruppe *Physikalisch-chemische Grundlagen der Prozesstechnik* bei Prof. Dr.-Ing. habil. Andreas Seidel-Morgenstern

11/2001 – 05/2005

Doktorandin an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Fakultät für Verfahrens- und Systemtechnik, Lehrstuhl für chemische Verfahrenstechnik, Prof. Dr.-Ing. habil. Andreas Seidel-Morgenstern

07/2003 – 09/2003

Forschungsaufenthalt im Rahmen der Promotion am Illinois Institute of Technology, Chicago (U.S.A.), Department of Chemical and Environmental Engineering, Arbeitsgruppe von Prof. Allan S. Myerson

seit 05/2005

Mitarbeiterin der Solvias AG, Basel (CH), Abteilung: Festkörpereigenschaften