

# Enantioselektive Kristallisation chiraler Agrochemikalien

## Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktoringenieurin**

**Dr.-Ing.**

von M. Sc. Anne-Kathleen Morgner (geb. Kort)

geb. am 24. November 1989 in Schwerin

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

Promotionskommission: Prof. Dr. rer. nat. habil. Dieter Schinzer  
Prof. Dr.-Ing. habil. Andreas Seidel-Morgenstern  
Prof. Dr. rer. nat. Ernst R. F. Gesing  
apl. Prof. Dr. rer. nat. Heike Lorenz

eingereicht am: 01. September 2017

Promotionskolloquium am: 20. November 2017



# Kurzfassung

Die potentiell unterschiedliche Wirkung zweier Enantiomere der gleichen chemischen Verbindung auf Organismen und Ökosystem ist lange bekannt und begründet die Bedeutung der Bereitstellung von enantiomerenreinen Wirkstoffen. Deshalb wächst das Interesse an effizienten Verfahren zur Trennung von Enantiomerengemischen. Gerade im Bereich des Pflanzenschutzes, wo der Preisdruck auf agrochemische Wirkstoffe einen gewichtigen Faktor darstellt, wird nach nachhaltigen und ökonomischen Möglichkeiten zur Enantiomertrennung gesucht. Eine kostengünstige Alternative kann hierbei die enantioselektive Kristallisation sein.

In dieser Arbeit wird anhand der beiden Beispielsubstanzen Fenamidone und Mefenpyr-diethyl eine prinzipielle Vorgehensweise zur Entwicklung eines enantioselektiven Trennverfahrens für chirale Agrochemikalien auf der Grundlage der Kristallisation ausgearbeitet. Der Schwerpunkt liegt dabei auf der Anwendung des Prinzips der „Bevorzugten Kristallisation“.

Für die rationale Auslegung eines entsprechenden enantioselektiven Kristallisationsprozesses sind Kenntnisse über thermodynamische Daten, wie z. B. Schmelzpunkten und Löslichkeiten, sowie zur Kinetik, wie z. B. die Keimbildung, notwendig. Innerhalb der praktischen Studien wurden zunächst für die enantioselektive Kristallisation essentielle stoffspezifische Daten der zu untersuchenden Wirkstoffe ermittelt. Darauf aufbauend wurden systematische Kristallisationsstudien im kleinen Maßstab zur Überprüfung der Machbarkeit der Trennung durchgeführt und ausgewertet. Abschließend erfolgt eine Bewertung des Potentials der entwickelten Verfahren anhand der Leistungsparameter Ausbeute und Produktivität.

Diese ersten experimentellen Ergebnisse bilden eine ausbaubare Grundlage für die großtechnische Auslegung von enantioselektiven Kristallisationsprozessen für agrochemische Wirkstoffe. Die Resultate dieser Arbeit tragen somit zur weiteren Bereitstellung von ökonomischen, ökologischen und nachhaltigen Verfahren zur Produktion von enantiomerenreinen Wirkstoffen im Pflanzenschutzsektor bei.



# Abstract

There are many examples known regarding the different impact of two enantiomers to organisms and environment that are of great importance for the production of active agents. The interest in efficient separation processes to generate pure enantiomers is growing. Especially in crop science, where there is an enormous price pressure on agrochemical agents, there is a need in efficient and cheap process options for enantioseparation. Attractive alternatives can be provided by enantioselective crystallization.

Within this thesis a basic approach of the development of a enantioselective separation process for chiral agrochemicals on the basis of crystallization is elaborated on the example of Fenamidone and Mefenpyr-diethyl. Special focus is set on the use of „preferential crystallization“.

For the rational design of dedicated enantioselective crystallization processes the knowledge of thermodynamic data, as for example melting and solubility behavior, as well as kinetics, as for example regarding nucleation is necessary. Within the practical studies, essential substance-specific data of the active substances to be investigated were first determined for the enantioselective crystallization process. Based on this, crystallization studies were performed in a small scale to evaluate the feasibility of preferential crystallization for these substances. Finally, an evaluation of the developed processes was carried out using the performance parameters yield and productivity.

These first experimental findings provide a valuable basis to evaluate the potential of large-scale enantioselective crystallization for agrochemical chiral active ingredients. The results of this thesis contribute to promote further development of economic, ecological and sustainable processes to produce pure enantiomers in crop science.



# Danksagung

Diese Doktorarbeit ist das Ergebnis von 4 Jahren Forschung am Max-Planck-Institut für Dynamik komplexer technischer Systeme in Magdeburg. Innerhalb einer vielseitigen, ideenreichen und ermunternden Atmosphäre unter den Mitarbeitern der Fachgruppe Physikalisch-Chemische Grundlagen der Prozesstechnik (PCF) bekam ich die Möglichkeit mich selbst während meiner Forschungsarbeiten weiter zu entwickeln und auf eine großartige und bewegende Zeit zurückblicken zu können.

An erster Stelle gebührt mein herzlichster Dank Herrn Prof. Andreas Seidel-Morgenstern für die mir gegebene Chance zur Promotion zu einem außerordentlich interessanten Thema und für die intensive Betreuung meiner Arbeit. Des Weiteren bedanke ich mich bei Frau Prof. Heike Lorenz für die lehrreichen und unterstützenden Erläuterungen und Anregungen bezüglich meiner Forschungsarbeiten.

Während meiner Suche nach geeigneten chiralen Agrochemikalien für die praktischen Arbeiten ermöglichte mir Herr Prof. Ernst R. Gesing die Bereitstellung zweier Beispielsubstanzen von der Bayer AG (Crop Science Division). Einen besonderen Dank möchte ich aus diesem Grunde an die Bayer AG und vor allem an Herrn Prof. Gesing aussprechen, ohne die diese praxisbezogene Arbeit nicht hätte entstehen können.

Die Vielzahl an Messungen und Experimenten ist unter Anderem mit der unermüdlichen Hilfe mehrerer Studenten, die ich betreuen durfte, zustande gekommen. Daher ein großer Dank an Frau Alexandra Schirjaev, Frau Juliane Reuter und Frau Juliane Thiel. An dieser Stelle möchte ich mich auch besonders bei den Laborantinnen Frau Jacqueline Kaufmann und Frau Stefanie Leuchtenberg für die Unterstützung während der experimentellen Arbeiten bedanken.

Die besten Gedanken entstehen, wenn man spricht. In diesem Sinne: Danke für die vielen ausgiebigen und konstruktiven Gespräche liebe Elena Horosanskaia und lieber Peter Schulze. Dir, liebe Thiane Carneiro danke ich für die Herzlichkeit und Menschlichkeit, mit der du mich täglich in unserem Büro empfangen und begleitet hast.

Nicht zu vergessen ist meine Familie, die mir in jeder freudigen aber auch belastenden Situation zuhört, mich lobt oder aufmuntert und mich aufmerksam bleiben lässt für die mir bevorstehenden Herausforderungen. Danke liebe Mama, liebster Philipp.





# Inhaltsverzeichnis

<b>Kurzfassung</b>	<b>I</b>
<b>Abstract</b>	<b>III</b>
<b>Danksagung</b>	<b>V</b>
<b>Symbolverzeichnis</b>	<b>XI</b>
<b>1 Einleitung und Ziel der Arbeit</b>	<b>1</b>
<b>2 Theoretische Grundlagen</b>	<b>5</b>
2.1 Chiralität und Enantiomerentrennung . . . . .	5
2.2 Bedeutung der Agrochemie . . . . .	6
2.2.1 Chiralität in der Agrochemie . . . . .	7
2.3 Grundlagen der Kristallisation . . . . .	9
2.3.1 Phasengleichgewichte . . . . .	9
2.3.1.1 Schmelzphasendiagramme . . . . .	12
2.3.1.2 Löslichkeitsdiagramme: eine gelöste Komponente . . . . .	13
2.3.1.3 Ternäre Phasendiagramme: zwei gelöste Komponenten . . . . .	16
2.3.1.4 Eutektische Zusammensetzung . . . . .	18
2.3.1.5 Polymorphie . . . . .	19
2.3.1.6 Flüssig/flüssig-Gleichgewichte: Oiling Out . . . . .	20
2.3.2 Kristallisationskinetik . . . . .	22
2.3.2.1 Übersättigung und metastabiler Bereich . . . . .	22
2.3.2.2 Keimbildung und Kristallwachstum . . . . .	22
2.3.3 Kristallisationsprozesse zur Enantiomerentrennung . . . . .	23
2.3.3.1 Selektive Kristallisation . . . . .	24
2.3.3.2 Bevorzugte Kristallisation . . . . .	24
2.3.3.3 Bilanzierung . . . . .	29
2.3.4 Einbettung von Kristallisationsprozessen in einen Gesamtprozess . . . . .	31
2.4 Grundlagen der enantioselektiven präparativen Chromatographie . . . . .	32
2.4.1 Prinzip und quantitative Beschreibung . . . . .	33

2.4.2	Präparative Chromatographie . . . . .	35
<b>3</b>	<b>Materialien und Methoden</b>	<b>39</b>
3.1	Substanzen . . . . .	39
3.1.1	Substanz „XY“ (System 1) . . . . .	39
3.1.2	Fenamidone (System 2) . . . . .	40
3.1.3	Mefenpyr-diethyl (System 3) . . . . .	42
3.2	Chromatographische Aufreinigung . . . . .	44
3.3	Messtechniken . . . . .	45
3.4	Methoden zur Bestimmung thermodynamischer Daten . . . . .	47
3.4.1	Analyse des Schmelzverhaltens (binäre Systeme) . . . . .	47
3.4.2	Löslichkeitsmessungen (binäre und ternäre Systeme) . . . . .	49
3.4.2.1	Isotherme Löslichkeitsanalysen . . . . .	49
3.4.2.2	Polytherme Löslichkeitsanalysen und Breite des metastabilen Bereichs . . . . .	50
3.4.3	Bestimmung von Flüssig/flüssig-Gleichgewichten . . . . .	51
3.5	Kristallisationsversuche . . . . .	53
<b>4</b>	<b>Bevorzugte Kristallisation im konglomeratbildenden System (System 1)</b>	<b>57</b>
4.1	Charakterisierung der Festphase . . . . .	57
4.2	Phasengleichgewichte . . . . .	61
4.2.1	Löslichkeitsdiagramme . . . . .	61
4.2.2	Ternäres Phasendiagramm . . . . .	62
4.3	Bevorzugte Kristallisation aus dem Racemat . . . . .	63
4.4	Fazit System 1 . . . . .	66
<b>5</b>	<b>Bevorzugte Kristallisation im verbindungsbildenden System (System 2)</b>	<b>69</b>
5.1	Phasengleichgewichte . . . . .	69
5.1.1	Schmelzphasendiagramm . . . . .	70
5.1.2	Binäre Löslichkeitsdiagramme . . . . .	73
5.1.3	Ternäre Phasendiagramme . . . . .	76
5.2	Zweistufige Bevorzugte Kristallisation (Prozessvariante I) . . . . .	77
5.2.1	Vorversuche mit Ethanol . . . . .	78
5.2.2	Stufe 1: Bevorzugte Kristallisation der racemischen Verbindung . . . . .	78
5.2.3	Stufe 2: Bevorzugte Kristallisation des ( <i>S</i> )-Enantiomers . . . . .	81
5.2.4	Kombination der Stufe 1 und Stufe 2 . . . . .	84
5.2.5	Maßstabsübertragung . . . . .	86
5.3	Fazit System 2 . . . . .	88

<b>6</b>	<b>Bevorzugte Kristallisation im verbindungsbildenden System (System 3)</b>	<b>91</b>
6.1	Enantioselektive präparative Chromatographie . . . . .	91
6.1.1	Methodenentwicklung . . . . .	91
6.1.1.1	Überladungsanalysen . . . . .	92
6.1.2	Präparative chromatographische Trennung . . . . .	94
6.1.2.1	Trennprozess . . . . .	94
6.1.2.2	Ausbeute und Produktivität . . . . .	96
6.2	Phasengleichgewichte . . . . .	98
6.2.1	Schmelzphasendiagramm . . . . .	98
6.2.2	Binäre Löslichkeitsdiagramme . . . . .	99
6.2.3	Ternäre Phasendiagramme . . . . .	104
6.2.4	Flüssig/flüssig-Phasentrennung: Oiling Out . . . . .	105
6.3	Bevorzugte Kristallisation mit extremer eutektischer Zusammensetzung (Prozessvariante II) . . . . .	111
6.3.1	Bevorzugte Kristallisation der racemischen Verbindung . . . . .	111
6.3.2	Bevorzugte Kristallisation des Enantiomers . . . . .	117
6.4	Fazit System 3 . . . . .	120
<b>7</b>	<b>Zusammenfassung und Ausblick</b>	<b>123</b>
	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>129</b>
	<b>Anhang A Bilanzierung von Phasenerfall und Mischen für ternäre Systeme</b>	<b>139</b>
A.1	Aufstellen und Lösen der Massenbilanzen: Mischen von zwei ternären Gemischen oder Zerfall eines ternären Gemisches . . . . .	139
A.2	Darstellung im ternären Phasendiagramm und im kartesischen Koordinatensystem . . . . .	140
A.2.1	Umrechnung von Molenbrüchen ( $x_1, x_2, x_3$ ) im ternären Phasendiagramm in kartesische Koordinaten ( $X; Y$ ) . . . . .	141
A.2.2	Beweis, dass A, M und B auf einer Geraden liegen . . . . .	142
A.2.3	Beschreibung der charakteristischen Geradengleichungen . . . . .	143
A.2.4	Abstände zwischen zwei Punkten <b>M</b> und <b>B</b> : Gesamtmengen (Hebelgesetz) . . . . .	144
A.2.5	Phasengrenzendiskussion . . . . .	144
A.3	Spezialfälle . . . . .	145
A.4	Illustration eines Beispiels . . . . .	147
	<b>Anhang B Referenzmessungen zur Substanzanalyse</b>	<b>149</b>
B.1	Referenzdiffraktogramme . . . . .	149

*Inhaltsverzeichnis*

B.2 Referenzchromatogramme . . . . .	150
<b>Anhang C Präparative chromatographische Trennung (System 3)</b>	<b>153</b>
<b>Anhang D Kalibrierung zur Konzentrationsbestimmung</b>	<b>155</b>
<b>Anhang E Probenpräparation für Thermoanalysen</b>	<b>157</b>
<b>Anhang F Messdaten Flüssig/flüssig- Gleichgewichte (System 3)</b>	<b>159</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>163</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>171</b>
<b>Lebenslauf</b>	<b>175</b>

# Symbolverzeichnis

Symbol/Formelzeichen	Bezeichnung	
$A$	Oberfläche	$[\text{m}^2]$
$a$	Sättigungsaktivität	$[-]$
$b$	spezifischer Parameter	$[\text{l} \cdot \text{l}^{-1}]$
$C$	Wärmekapazität	$[\text{J} \cdot \text{K}^{-1}]$
$c$	Konzentration	$[\text{wt}\%]$
$d$	Durchmesser	$[\text{m}]$
$F$	Anzahl der Freiheitsgrade	$[-]$
$G$	freie Enthalpie	$[\text{J} \cdot \text{mol}^{-1}]$
$H$	Henry-Konstante	$[-]$
$\Delta H$	Enthalpie	$[\text{J} \cdot \text{mol}^{-1}]$
$i$	Komponente	$[-]$
$K$	Anzahl der Komponenten	$[-]$
$k'$	Kapazitätsfaktor für eine Komponente	$[-]$
$L$	Ladekapazität	$[-]$
$l$	Länge	$[\text{m}]$
$m$	Masse	$[\text{g}]$
$\dot{m}$	Massenstrom	$[\text{kg} \cdot \text{s}^{-1}]$
$N$	Theoretische Bodenzahl	$[-]$
$n$	Stoffmenge	$[\text{mol}]$
$P$	Anzahl der Phasen bzw. Produktionsrate	$[-]$ bzw. $[\text{g} \cdot \text{h}^{-1}]$
$p$	Druck	$[\text{Pa}]$
$Pu$	Reinheit	$[\%]$
$Pr$	Produktivität	$[\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}]$
$q$	Beladung	$[\text{g} \cdot \text{l}^{-1}]$
$R$	Allgemeine Gaskonstante, 8,3174	$[\text{J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}]$
$S$	Übersättigung	$[-]$

## Symbolverzeichnis

Symbol/Formelzeichen	Bezeichnung	
$T$	Temperatur	[K]
$t$	Zeit	[s]
$t_R$	Bruttoretentionszeit	[s]
$t'_R$	Nettoretentionszeit	[s]
$t_0$	Totzeit	[s]
$V$	Volumen	[l]
$W$	Kristallwachstum	[m · s <sup>-1</sup> ]
$x$	Stoffmengenanteil	[-]
$Y$	Ausbeute	[%]

## Griechische Buchstaben

Symbol/Formelzeichen	Bezeichnung	
$\alpha$	Trennfaktor	[-]
$\beta$	Kühl-/Heizrate	[K · min <sup>-1</sup> ]
$\gamma$	Aktivitätskoeffizient	[-]
$\Theta$	Beugungswinkel	[°]
$\lambda$	Wellenlänge	[nm]
$\mu$	Chemisches Potential	[J · mol <sup>-1</sup> ]
$\rho$	Dichte eines Stoffes	[kg · m <sup>-3</sup> ]
$\psi$	Volumenverhältnis	[-]
$\omega$	Breite der Gaußverteilung	[beliebig]

## Indizes oben

Symbol/Formelzeichen	Bezeichnung
70/30	Volumenverhältnis Ethanol/Wasser 70/30 ( <i>v/v</i> )
80/20	Volumenverhältnis Ethanol/Wasser 80/20 ( <i>v/v</i> )
<i>ber</i>	berechnet
<i>Chr</i>	bezogen auf den Chromatographieprozess
<i>Enan1</i> – 3	Kristallisationsstudien BK des Enantiomers
<i>eu</i>	eutektisch
<i>f</i>	Schmelze

<b>Symbol/Formelzeichen</b>	<b>Bezeichnung</b>
<i>Komb1 – 3</i>	Kristallisationsstudien BK des Enantiomers aus der Mutterlösung
<i>Kr</i>	bezogen auf den Kristallisationsprozess
<i>l</i>	bezogen auf flüssige Phase
<i>loes</i>	Löslichkeit
<i>m</i>	monotektisch
<i>Rac1 – 3</i>	Kristallisationsstudien BK des Racemats
<i>s</i>	bezogen auf feste Phase
<i>schmelz</i>	Schmelze
<i>Stufe1 / 2</i>	Stufe 1 bzw. 2 der zweistufigen BK
<i>v</i>	Verdampfung

## Indizes unten

<b>Symbol/Formelzeichen</b>	<b>Bezeichnung</b>
<i>analyt</i>	analytisch
<i>aus</i>	bezogen auf ausgehenden Massenstrom
<i>ACN</i>	Acetonitril
<i>C</i>	Cut
<i>ein</i>	bezogen auf eingehenden Massenstrom
<i>En</i>	Enantiomer
<i>Ende</i>	bezogen auf Ende eines Prozesses
<i>EtOH</i>	Ethanol
<i>eq</i>	bezogen auf Gleichgewicht
<i>Fen</i>	bezogen auf Fenamidone
<i>ges</i>	gesamt
<i>H<sub>2</sub>O</i>	Wasser
<i>i</i>	bezogen auf jeweilige Komponente
<i>Inj</i>	Injektion
<i>K</i>	Kristallisator
<i>Keim</i>	bezogen auf Impfkristallzugabe
<i>Krist</i>	bezogen auf Kristallisat
<i>Loes</i>	Lösung
<i>max</i>	maximal

## Symbolverzeichnis

Symbol/Formelzeichen	Bezeichnung
<i>Mef</i>	bezogen auf Mefenpyr-diethyl
<i>p</i>	bezogen auf Druck
<i>praep</i>	präparativ
<i>Prod</i>	Produkt
<i>Prozess</i>	bezogen auf Kristallisationsprozess
<i>quirl</i>	bezogen auf das Rühren/Vermischen
<i>Rac</i>	Racemat
<i>(RS) – Fen</i>	bezogen auf racemisches Fenamidone
<i>Ruehr</i>	Rührer
<i>(R) – XY</i>	bezogen auf (R)-XY
<i>sat</i>	Sättigung
<i>(S) – Fen</i>	bezogen auf (S)-Fenamidone
<i>(S) – Mef</i>	bezogen auf (S)-Mefenpyr-diethyl
<i>Start</i>	bezogen auf Beginn eines Prozesses
<i>(S) – XY</i>	bezogen auf (S)-XY
<i>Tol</i>	Toluol
<i>XY</i>	bezogen auf Substanz XY
<i>Zykl</i>	Zyklus

## Abkürzungen

Symbol/Formelzeichen	Bezeichnung
BK	Bevorzugte Kristallisation
CSP	chirale stationäre Phase
DSC	Dynamische Differenzkalorimetrie
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
LLE	Flüssig/flüssig-Gleichgewicht
LLPS	Flüssig/flüssig-Phasentrennung
MSZW	Breite des metastabilen Bereiches
PHPLC	Präparative HPLC
SLE	Fest/flüssig-Gleichgewicht
TPD	Ternäres Phasendiagramm
VLE	Gas/flüssig-Gleichgewicht
XRPD	Röntgenpulverdiffraktometrie



# 1 Einleitung und Ziel der Arbeit

Das Weltbevölkerungswachstum ist längst keine reine sozialpolitische Angelegenheit mehr. Es ist vielmehr eine Herausforderung im Zusammenspiel verschiedenster Bereiche. Über den größten Zeitraum der bisherigen Menschheitsgeschichte bestand eine Ausgeglichenheit zwischen Sterbe- und Wachstumsraten. Durch Nahrungsmittelmangel und Krankheiten schritt das Wachstum der Bevölkerung bis zum 18. Jahrhundert nur langsam voran. Mit der Industrialisierung und der darauf folgenden Entfaltung der chemischen und pharmazeutischen Industrie im 20. Jahrhundert konnten die Auslöser für hohe Sterberaten durch Medikamente und Wirkstoffe zunehmend reduziert werden [1]. Der daraus hervorgehende Kreislauf zwischen Bevölkerungswachstum und Nahrungsmittelbedarf erfordert weitere Fortschritte, die insbesondere auch Pflanzenschutz-Maßnahmen beinhalten können.

Hierbei ist unter Pflanzenschutz „die Gesamtheit der Bemühungen, Schäden und Leistungsminderungen von Nutzpflanzen durch Ausnutzung aller einschlägigen wissenschaftlichen Erkenntnisse in einer ökologisch und ökonomisch angemessenen Weise zu verhindern oder zu mildern“ zu verstehen [2].

Mit dem Ziel, Ertragseinbußen bei Nutzpflanzen zu verhindern, werden im Bereich des Pflanzenschutzes umfangreiche Maßnahmen, wie z. B. die Anwendung von Pestiziden oder Düngemitteln und der Einsatz modernster Technologien in der Landwirtschaft, umgesetzt. Dabei kommt es unter Umständen zur Divergenz mit ökologischen Erfordernissen, die sich unter anderem in den Forderungen nach Nachhaltigkeit und Umweltschutz widerspiegeln. Durch die Entwicklung umweltgerechter Konzepte, wie z. B. Integrierter Pflanzenschutz „IPM“, soll der Pflanzenschutz künftig noch stärker diesen Ansprüchen gerecht werden [2,3].

Eine wichtige Thematik innerhalb der Erzeugung und Anwendung von organischen Pestiziden ist das Vorkommen von einem oder mehreren Chiralitätszentren im Molekül. Damit wird nicht nur eine gewisse Komplexität hervorgerufen, sondern es folgen daraus auch unterschiedliche (bio-)chemische Wechselwirkungen der spiegelbildlich zueinander aufgebauten optisch aktiven Formen eines Wirkstoffes (Enantiomere) mit der chiralen Umgebung von Organismen und Umwelt. Dieser Mechanismus wird als Stereoselektivität bezeichnet. Dabei ist es möglich, dass nur eine Form des chiralen Wirkstoffes die gewünschte Wirksamkeit zeigt, während die andere Form keine oder sogar schädliche Wirkungen aufweist. In diesem Fall ist die Anwendung enantiomerenreiner Pestizide ratsam, um eine vom Ge-

## 1 Einleitung und Ziel der Arbeit

genenantiomere ausgehende, überflüssige chemische Belastung der Umwelt zu vermeiden. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit der Entwicklung enantioselektiver Herstellungsverfahren für chirale agrochemische Wirkstoffe [4–7].

Eine in der pharmazeutischen Industrie bereits etablierte Alternative zur Produktion reiner Enantiomere ist neben der asymmetrischen Synthese die Enantiomerentrennung von 50:50-Gemischen. Die Trennung kann auf verschiedenen Verfahrensweisen basieren, wie z. B. auf der Chromatographie, der Elektrophorese, der Membrantrennung oder der Kristallisation [8]. Für die rationale Auslegung solcher Trennverfahren und deren Anwendung auf spezifische Wirkstoffe ist die Kenntnis über grundlegende physikalisch-chemische Stoffdaten und das Verständnis der Stoffeigenschaften zwingend erforderlich [9–11].

In der agrochemischen Industrie besteht bezüglich der Entwicklung enantioselektiver Trennverfahren Forschungsbedarf, da die Trennungen sehr schwierig sind [5]. Aufgrund des großen Preisdrucks auf Produktionsverfahren von agrochemischen Wirkstoffen, müssen mögliche Trennverfahren sowohl preiswert als auch produktiv gestaltet werden.

**Ziel der Arbeit** Diese Arbeit soll eine methodische Vorgehensweise für die Entwicklung von enantioselektiven Trennprozessen mit besonderem Fokus auf die Anwendung in der Pflanzenschutzmittelherstellung ausarbeiten, die auf der Kristallisation und der Chromatographie basieren. Dazu gehören die Generierung relevanter Stoffdaten (z. B. Schmelzdaten oder Löslichkeit) und die anschließende Erstellung von Phasendiagrammen zur Veranschaulichung des Phasenverhaltens. Darauf aufbauend sollen die Planung von Trennexperimenten und die experimentelle Überprüfung zu deren Machbarkeit erfolgen. Es ist beabsichtigt, Aussagen zum technischen Nutzen treffen zu können. Diese sollen auf den erhaltenen Ergebnissen beruhen. Besondere Aufmerksamkeit kommt hierbei der Bewertung von Reinheiten, Ausbeuten und Produktivitäten zu.

Im Kapitel 1 erfolgt eine Einführung in das Thema der Arbeit. Das Kapitel 2 dient der Zusammenstellung wesentlicher Literatur und der theoretischen Grundlagen.

In der vorliegenden Arbeit werden zwei von der Bayer AG (Crop Science Division) zur Verfügung gestellte chirale agrochemische Wirkstoffe als Beispielsubstanzen für die Untersuchungen zur prinzipiellen Machbarkeit der enantioselektiven Trennprozesse für chirale Agrochemikalien verwendet. Dabei handelt es sich zum einen um das z. B. gegen Falschen Mehltau wirksame Fungizid „Fenamidone“ und zum anderen um den vielseitig einsetzbaren Herbizid-Safener „Mefenpyr-diethyl“ [12, 13]. Beide Wirkstoffe haben eine komplexe heterozyklische Molekülstruktur mit einem Stereozentrum. Um weitere Einsichten zu erlangen, wird darüber hinaus die kristallisationsbasierte Trennung an einem metastabilen konglomeratbildenden Racemat mit einem aus Vertraulichkeitsgründen nicht benannten Wirkstoff eruiert. Die Substanzen werden im Kapitel 3 detailliert vorgestellt. In diesem Kapitel werden außerdem die verwendeten Analysemethoden für die Produktcharakteri-

sierung und Verfolgung von Kristallisationsverfahren aufgeführt. Des Weiteren werden die eingesetzten Methoden für die chromatographische enantioselektive Trennung des Saferners Mefenpyr-diethyl, für die Bestimmung der thermodynamischen Daten (Phasengleichgewichte) sowie für die Kristallisationsstudien beschrieben.

Der kristallisationsbasierte enantioselektive Trennprozess erfolgt mittels Bevorzugter Kristallisation. Die Vorgehensweise für ein solches Verfahren wird zunächst in einer Vorstudie mit einer chiralen konglomeratbildenden Testsubstanz in Kapitel 4 geschildert und anschließend wird die Übertragung auf die chiralen Agrochemikalien in Kapitel 5 und 6 beschrieben. Basierend auf der Dissertation von Gou [14] wird das Prinzip der zweistufigen Bevorzugten Kristallisation auf das Stoffsystem Fenamidone eingesetzt. Anhand dessen soll eine Aussage zur Anwendungsmöglichkeit des Trennverfahrens auf relevante chirale Pflanzenschutzmittel getroffen werden.

Um eine möglichst hohe Produktionskapazität und gewünschte Produkteigenschaften während eines Kristallisationsverfahrens zu erhalten, ist eine Überwachung der Kristallisationsbedingungen empfehlenswert. In der Literatur werden verschiedene Möglichkeiten zum Online-, Offline- und Inline-Monitoring erläutert [15]. Im Rahmen dieser Arbeit sollen Alternativen zur Prozessüberwachung in kleinen Kristallisatoren und mit geringen Substanzmengen gezeigt werden.

Ein weiteres Ziel der Arbeit soll es sein, Möglichkeiten für die Enantiomerentrennung der chiralen agrochemischen Wirkstoffe vorzustellen und zu bewerten.

Das chromatographische Trennverfahren wird in Kapitel C für den Wirkstoff Mefenpyr-diethyl konzipiert und untersucht. Mit Hilfe von Vorversuchen unter Einsatz analytischer HPLC werden zunächst die Operationsparameter bestimmt und anschließend auf die präparative HPLC übertragen.

Diese Arbeit schließt in Kapitel 7 mit einem Vergleich der Trennmethoden auf Grundlage der gewonnenen Ergebnisse ab. Es ist beabsichtigt, die Verfahren hinsichtlich der erhaltenen Produkteigenschaften und Prozessanforderungen zu kategorisieren. Vor dem Hintergrund, dass die Eigenschaften der bereitzustellenden Wirkstoffe bei Änderung der Prozessparameter variieren, ist jedes Herstellungsverfahren individuell auszulegen.



## 2 Theoretische Grundlagen

### 2.1 Chiralität und Enantiomertrennung

Das Phänomen der *Chiralität* (griech. Kunstwort „Händigkeit“) hat seinen Ursprung in der Isomerie von Molekülen. Allgemein werden Verbindungen mit identischer Summenformel und unterschiedlicher Anordnung der Atome, als *Isomere* bezeichnet. Dabei wird in *Strukturisomere* und *Stereoisomere* unterschieden. Strukturisomere sind Stoffe mit verschiedener Anordnung der Atome während Stereoisomere als Substanzen mit gleicher Anordnung der Atome aber unterschiedlicher räumlicher Orientierung auftreten. Letztere gliedern sich in *Enantiomere* und *Diastereomere* auf. Während bei den Diastereomeren die räumliche Anordnung grundsätzlich verschieden ist, verhalten sich Enantiomere in ihrer Anordnung wie „Bild“ und „Spiegelbild“ (Abbildung 2.1) und werden als „chiral“ bezeichnet. Ein 1:1-Gemisch zweier Enantiomere heißt *Racemat* oder *racemisches Gemisch*.

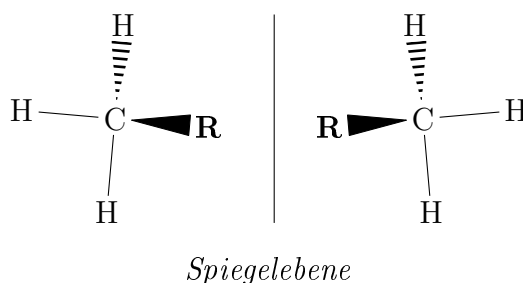


Abbildung 2.1: Modell der enantiomeren Beziehung mit C als Chiralitätszentrum.

Da Enantiomere in den meisten physikalischen Eigenschaften (z. B. Schmelz- bzw. Siedepunkt) gleich sind, ist es schwierig, ein Enantiomer von einem anderen zu unterscheiden. Bekannt ist eine Ausnahme, die die unterschiedliche Wechselwirkung mit polarisiertem Licht bildet. Dabei dreht eines der Enantiomere die Schwingungsebene des einfallenden Lichts um einen bestimmten Betrag in eine Richtung. Durch das Gegenenantiomer wird das Licht um genau denselben Betrag in die andere Richtung gedreht (*optische Aktivität*) [16].

Da häufig nur eine Enantiomerenform die gewünschten Eigenschaften eines Wirkstoffes aufweist, während das Gegenenantiomer keine oder sogar eine schädliche Wirkung zeigt, werden chirale Substanzen in verschiedenen Gebieten wie beispielsweise der agrochemi-

schen oder pharmazeutischen Industrie oft nur enantiomerenrein eingesetzt.

Neben der asymmetrischen Synthese bietet die Enantiomerentrennung eine Alternative zur Darstellung reiner Enantiomere und gewinnt zunehmend an Bedeutung. Zum einen kann durch die Anwendung reiner Enantiomere nachhaltiger produziert werden, zum anderen können Aufwandsmengen verringert und damit einhergehend Lager- und Transportkosten eingespart werden [7]. Des Weiteren deuten verschiedene Studien auf enantioselektive Metabolismen von chiralen Wirkstoffen hin, weshalb oft nur ein Enantiomer die gewünschte Aktivität aufzeigt. Das Gegenenantiomere kann dabei inaktiv oder schlimmstenfalls toxisch für Mensch oder Umwelt sein. In jedem Fall würde das Gegenenantiomere bei Nichtaktivität eine zusätzliche chemische Belastung der Umwelt und ein Verlust des Syntheseaufwands hervorrufen [17].

Um aus einem racemischen oder nicht-racemischen Enantiomerengemisch reines Enantiomer zu erhalten, kann zwischen diversen Trennmethode basierend auf beispielsweise Chromatographie, Kristallisation, Membranverfahren oder Elektrophorese gewählt werden. Dies erfolgt jeweils abhängig von den Prozess- und Produktanforderungen, zu dem insbesondere die Produktivität, die Ausbeute oder die Reinheit gehört [18].

Innerhalb der Kristallisation bieten sich mehrere Möglichkeiten. Zum Einen durch Trennung von Diastereomeren, wobei zunächst diastereomere Salze der zu trennenden chiralen Substanz gebildet werden. Diese besitzen unterschiedliche physikalische Eigenschaften, wodurch eine fraktionierte Kristallisation möglich ist. Zum Anderen kann durch die direkte Kristallisation, zu welcher die selektive Kristallisation von Enantiomeren oder die Bevorzugte Kristallisation gehören, eine Enantiomerentrennung erfolgen [19].

## 2.2 Bedeutung der Agrochemie

Die Geschichte der agrochemischen Industrie begann vor mehr als 100 Jahren, als neben arsenhaltigen Insektiziden und organischen Verbindungen auch die heutige Bayer AG das als erstes synthetisch hergestellt geltende Insektizid „Antinonin“ entwickelte und 1892 patentierte. Die wichtigsten Entwicklungen begannen allerdings während des zweiten Weltkrieges und den darauffolgenden 50er und 60er Jahren. Sie ließen den agrochemischen Handel aufblühen [20].

Heutzutage ist die agrochemische Industrie ein stetig wachsender Industriezweig. Der Fortschritt in der Pflanzenschutzindustrie wird von vier langfristigen Entwicklungen, sogenannten *Megatrends*, angetrieben. Im Detail sind das die wachsende Weltbevölkerung, der steigende Wohlstand, alternative Energien und der Klimawandel [21]. Die Progression der agrochemischen Industrie ist nicht zuletzt durch Medienberichte über zahlreiche Fusionen der Agrarkonzerne untereinander, wie beispielsweise die geplante Übernahme Monsanto von der Bayer AG [22, 23], erkennbar geworden. Auch über Kombinationen

innerhalb der Konzerne wurde informiert. So wurde im Frühjahr 2016 von der Planung der Verbindung von Chemie und Biologie innerhalb der BASF AG berichtet [24]. Des Weiteren wurden von den führenden Agrarkonzernen weitere Investitionen von mehreren Millionen bis Milliarden Euro im Pflanzenschutz angekündigt [25–27].

Für die Zulassung eines Wirkstoffes stehen an erster Stelle behördliche Regularien, die in Deutschland durch verschiedene europaweite Verordnungen und Richtlinien und das Pflanzenschutzgesetz (PflSchG) bestimmt sind [28, 29]. Darin sind unter anderem Grundlagen und Verfahren für die Zulassung von Pflanzenschutzmitteln, aber auch die „gute fachliche Praxis“ und „integrierter Pflanzenschutz (IPM)“ definiert. Letzteres umschließt die Kombination kultureller, biologischer, physikalischer und chemischer Methoden auf eine kompatible Art und Weise, wobei ökonomische, gesundheitliche und ökologische Risiken minimiert werden sollen. Ebenso ist Resistenzproblemen und unnötigen chemischen Belastungen der Umwelt mit der Anwendung von IPM entgegenzuwirken [7]. Beim IPM bedarf es daher nicht nur der Betrachtung und Umsetzung einer Komponente, sondern vielmehr der Kombination von chemischem und nicht-chemischem Pflanzenschutz [21]. Die Verantwortung liegt einerseits bei den Bauern, sich an die für ihn geltende Richtlinien zu halten. Im Wissen um die enorme Bedeutung zukunftssträchtiger Methoden und um die Verantwortung für nachfolgende Generationen richtet sich andererseits die Thematik der Forschung und Entwicklung insbesondere auf die beiden Parameter Umweltverträglichkeit und Nachhaltigkeit [30].

Die Anforderungen an ein Pflanzenschutz-Präparat sind also [21]:

- Effizienz (breites Anwendungsspektrum),
- Umweltverträglichkeit,
- Anwender-Sicherheit (Toxizität),
- gute ökonomische Faktoren.

### 2.2.1 Chiralität in der Agrochemie

Eine wichtige Rolle im Bereich der Pflanzenschutzmittelproduktion spielt die Chiralität und damit einhergehend die Herstellung enantiomerenreiner Wirkstoffe. Im Jahr 1980 lag die Zahl der chiralen Agrochemikalien schätzungsweise bei 19 % und stieg bis 1996 auf 25 % an [31]. Ulrich et al. [32] berichteten im Jahr 2012 von 1.693 identifizierten und untersuchten Agrochemikalien, von denen fast ein Drittel (28 %) organisch chirale Substanzen sind. 66 % der in der Studie erforschten Agrochemikalien bilden organisch achirale Stoffe, während jeweils 3 % anorganisch oder biologisch sind (Abbildung 2.2). Es

## 2 Theoretische Grundlagen

ist davon auszugehen, dass die Quote der chiralen Wirkstoffe weiter zunimmt. Die Chiralität ist somit als wichtiger Faktor bei Herstellungsverfahren agrochemischer Wirkstoffe zu berücksichtigen. Die derzeit bekannten chiralen Wirkstoffe setzen sich zusammen aus 34 % Insektiziden, 27 % Herbiziden (inkl. Wachstumsregulatoren und Safenern), 18 % Fungiziden und 10 % Akariziden [32].

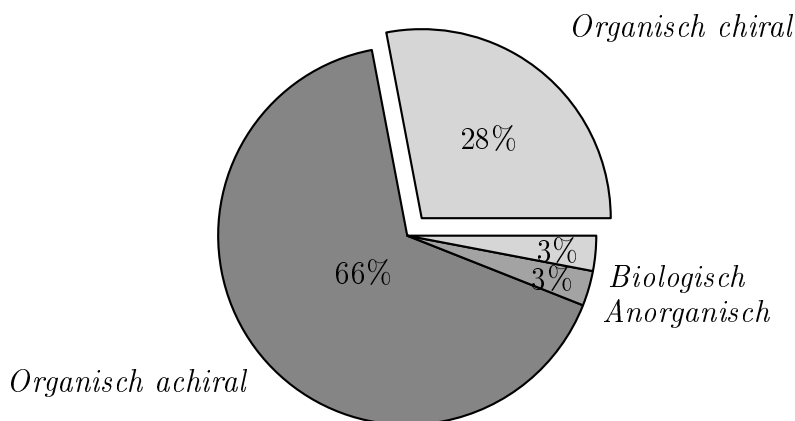


Abbildung 2.2: Klassifizierung der agrochemischen Wirkstoffe (organisch chiral bzw. achiral, anorganisch, biologisch) und statistische Angaben zur Verwendbarkeit [32].

Bei der Anwendung von chiralen agrochemischen Wirkstoffen kann sowohl aus den Erfahrungen vergangener Jahrzehnte als auch in Bezug auf ihre heutige Wirkung angenommen werden, dass, ähnlich wie bei chiralen pharmazeutischen Wirkstoffen, eine Enantioselektivität hervorgerufen werden kann. Der Grund dafür ist in der spezifischen chiralen Umgebung, die ein Organismus ausbildet, zu finden [33,34]. Deshalb werden seit einigen Jahren diverse effiziente wie gleichermaßen sensitive Verfahren zur Herstellung enantiomerenreiner Substanzen erforscht. Die Entwicklung schreitet inzwischen stetig voran, wobei der Herstellungsprozess für enantiomerenreine Wirkstoffe sehr kostenintensiv und arbeitsaufwändig sein kann [5]. Vor diesem Hintergrund können die enantiomerenreinen Anwendungen einen wichtigen Wettbewerbsfaktor darstellen. Die damit einhergehenden Möglichkeiten geringerer Aufwandsmengen haben gleichzeitig eine Reduzierung von Lager- und Transportkosten zur Folge [7].

Mit einem kurzen Ausblick auf die ökonomischen und ökologischen Folgen von unterschiedlichen Wechselwirkungen zweier Enantiomere wären zu nennen [31]:

- Die Hälfte des Produktes könnte nutzlos sein, während Produktionskosten für diesen Teil anfallen,
- Die Hälfte des Produktes könnte eine Belastung auf das angewandte System bewirken und Hilfsmittel müssten hinzugegeben werden, um es zu entfernen,



- Die Hälfte des Produktes könnte mit verschiedenen zellulären Rezeptoren wechselwirken und unerwünschte oder zerstörende Nebenwirkungen hervorrufen.

Aus ökonomischer Sicht sei zu erwähnen, dass ein paar Milligramm von einem Arzneimittel für mehrere Dollar verkauft werden können, während für den gleichen Preis mehrere Kilogramm eines agrochemischen Wirkstoffes verkauft werden müssen [20]. Dies verdeutlicht den hohen Preisdruck auf die Herstellungskosten der Wirkstoffe in der agrochemischen Industrie im Vergleich zur pharmazeutischen Industrie [5].

Mit dem Wissen um die Vielzahl von Aspekten und Zusammenhängen in Bezug auf die Entwicklung und Planung eines Herstellungsverfahrens kann davon ausgegangen werden, dass diese Aspekte für jeden Wirkstoff neu zu erörtern sind und für die Wahl eines enantiomerenreinen oder racemischen Produktionsverfahrens entscheidend sein können [7,31]. Dennoch lautet die Empfehlung der IUPAC-Kommission in „Agrochemicals and the Environment“, *wenn ein enantiomerenreines Isomer keine gewünschte biologische Aktivität zeigt, sollte es entfernt werden, solange es ökonomisch machbar ist, auch wenn keine signifikante Gefahr von ihm ausgeht* [7]. Das bedeutet, dass die enantiomerenreine Darreichungsform favorisiert werden sollte.

## 2.3 Grundlagen der Kristallisation

Der Verlauf zur Entwicklung und Herstellung neuer Wirkstoffe und Produkte mit optimierten oder neuartigen Eigenschaften erfordert stets vielseitige Technologien. Hinsichtlich der Kenntnis, Analyse und Verbesserung komplexer Stoffwandlungsprozesse ist das Erfassen verschiedener Parameter und substanzspezifischer Daten von großer Bedeutung. Dazu zählen im Bereich von kristallisationsbasierten oder chromatographischen Trennprozessen zum Beispiel Fest/flüssig-Phasengleichgewichte (Schmelz- und Löslichkeitsdiagramme) oder Adsorptionsgleichgewichte.

### 2.3.1 Phasengleichgewichte

Um kristallisationsbasierte Trennungen genauer definieren und planen zu können, bedarf es zunächst einer Beschreibung der Systeme. Diese bestehen aus einer oder mehreren Phasen. Eine Phase ist dabei ein Bereich, innerhalb dessen keine sprunghaften Änderungen einer physikalischen Größe vorkommen, an dessen Grenze aber mögliche Änderungen auftreten können. Die Gesamtzahl der Phasen wird mit  $P$  beschrieben. Weiterhin sind die Systeme aus einer oder mehrerer Komponenten  $K$  aufgebaut. Darunter wird die minimale Anzahl voneinander unabhängiger chemischer Bestandteile verstanden, die eine Phase bilden. Der Zustand jeder Phase ist eindeutig festgelegt und wird durch eine von der Art des Systems abhängige Anzahl an Zustandsvariablen charakterisiert. Dazu müssen der

## 2 Theoretische Grundlagen

Druck  $p$ , die Temperatur  $T$  und die Molenbrüche  $x_1$  bis  $x_K$  der verschiedenen Komponenten angegeben werden. Um eine Phase eindeutig festlegen zu können, ist die Angabe von  $K - 1$  Stoffmengenkonzentrationen ausreichend, da  $\sum x_i = 1$  ist. Damit kann für jede Phase sowohl  $K - 1$  Molenbrüche als auch Druck und Temperatur variieren. Folglich sind für  $P$  verschiedene Phasen  $P(K + 1)$  Variablen möglich [35].

$$\text{Gesamtzahl der Variablen} = P(K + 1) \quad (2.1)$$

Unter Gleichgewichtsbedingungen stehen zwischen den Variablen  $(P - 1)$  Gleichungen für  $K$  Komponenten sowie Druck und Temperatur, sodass die Gesamtzahl der Gleichgewichtsbedingungen folgendermaßen berechnet werden kann.

$$\text{Gesamtzahl der Gleichgewichtsbedingungen} = (K + 2)(P - 1) \quad (2.2)$$

Die Zahl der Freiheitsgrade  $F$  errechnet sich aus der Differenz der Gesamtzahl der Variablen und der Gesamtzahl der Gleichgewichtsbedingungen und wird als *Gibbs'sche Phasenregel* bezeichnet (Gleichung 2.3) [35].

$$\begin{aligned} F &= P(K + 1) - (K + 2)(P - 1) \\ F &= K - P + 2 \end{aligned} \quad (2.3)$$

Damit ist die Anzahl der Variablen definiert, die man willkürlich ändern kann, ohne dass sich die Zahl der Phasen ändert.

Innerhalb der in dieser Arbeit vorgestellten Kristallisationsprozesse wird der Einfluss des Druckes auf den Phasenübergang vernachlässigt, wodurch sich für die Freiheitsgrade nach Gleichung 2.3 ergibt:

$$F = K - P + 1 \quad (2.4)$$

Bei Kristallisationsprozessen liegt in der Regel ein Zweikomponentensystem (binäres System) vor, das ein Fest/flüssig-Phasengleichgewicht ausbildet. Laut Gleichung 2.4 können maximal drei Phasen koexistieren mit  $P = 3$  und  $F = 0$  (invariant). Im binären Phasendiagramm (BPD) wird diese Spezifik durch die horizontale Linie beschrieben (Abbildung 2.3). Bei  $P = 2$  kann die Temperatur oder die Zusammensetzung variieren mit  $F = 1$  (monovariant). Liegt nur eine Phase vor, sind sowohl die Temperatur als auch die Zusammensetzung variabel, sodass  $F = 2$  gilt (bivariant). Die im Phasendiagramm parallel zur Abszisse verlaufende Linie, die ein Paar koexistierender Phasen miteinander verbindet, wird als *Konode* bezeichnet. Das instruktive sogenannte *Hebelgesetz* besagt dabei: Liegen zwei Phasen miteinander im Gleichgewicht vor, verhalten sich ihre Mengen konträr zu den zugehörigen Konodenabschnitten (entsprechend der „abgewandten Hebel“) [35].

Die Möglichkeit eines Stoffes in eine andere Zustandsform überzugehen, der sogenannte

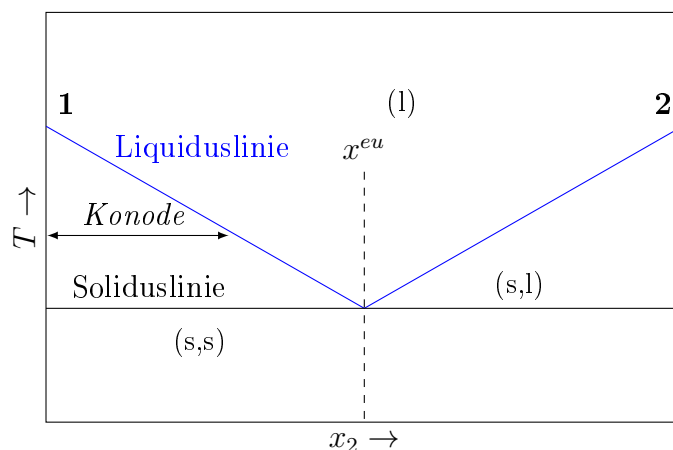


Abbildung 2.3: Schematische Darstellung eines binären Phasendiagramms der Komponenten 1 und 2. Daten der Liquiduslinie (blau) entsprechen den Schmelztemperaturen der jeweiligen Komponentenzusammensetzungen.  $x^{eu}$  entspricht der thermodynamisch stabilen Zusammensetzung und besitzt die geringste Schmelztemperatur; (l) flüssige Phase, (s,l) feste und flüssige Phase, (s,s) zwei feste Phasen (1 und 2)

Phasenübergang, kann durch die thermodynamische Zustandsgröße das *chemische Potential*  $\mu$  charakterisiert werden. Im Gleichgewicht gilt für die Phasen  $s$  (fest),  $l$  (flüssig) und  $v$  (gasförmig):

$$\mu^s = \mu^l = \mu^v \quad (2.5)$$

Innerhalb dieser Arbeit werden hauptsächlich mit Fest/flüssig-Phasengleichgewichten (SLE) betrachtet. Für ein Fest/flüssig-Phasengleichgewicht kann aus der Bildung der elementaren Gleichgewichtsbedingung eine spezielle Form der allgemein gültigen *Clausius-Clapeyron-Gleichung*, im binären System der Komponenten 1 und 2 bei konstantem Druck, abgeleitet werden [36].

$$\left( \frac{\partial \ln a}{\partial T} \right)_p = \frac{\Delta H_1^f(T)}{R \cdot T^2} \quad (2.6)$$

Dabei ist  $a$  die Sättigungsaktivität der im Fest/flüssig-Gleichgewicht stehenden Substanz 1,  $R$  die allgemeine Gaskonstante und  $\Delta H_1^f$  die Schmelzenthalpie der Substanz 1. Wird die Aktivität mit dem Produkt der Molbruchzahl  $x$  und des Aktivitätskoeffizienten  $\gamma$  ersetzt, erhält man den folgenden Zusammenhang.

$$\left( \frac{\partial \ln(x \cdot \gamma)}{\partial T} \right)_p = \frac{\Delta H_1^f(T)}{R \cdot T^2} \quad (2.7)$$

Die Temperaturabhängigkeit kann mit Hilfe des *Kirchhoffschen Gesetzes* (Gleichung 2.8) näher beschrieben werden [36].

$$\Delta H^f(T_2) = \Delta H^f(T_1) + \int_{T_1}^{T_2} \Delta C_p dT \quad (2.8)$$

## 2 Theoretische Grundlagen

Wobei  $\Delta C_p$  die molare Wärmekapazität des Phasenübergangs bei konstantem Druck ist, die durch die Differenz der spezifischen Wärmekapazitäten der flüssigen Phase  $C_p^l$  und der festen Phase  $C_p^s$  bei konstantem Druck definiert wird.

$$\Delta C_p(T) = C_p^l(T) - C_p^s(T) \quad (2.9)$$

Bei Annahme eines idealen binären Systems in der flüssigen Phase, kann der Aktivitätskoeffizient mit 1 festgelegt werden. Wird außerdem die Temperaturabhängigkeit der Wärmekapazitäten vernachlässigt, ergibt sich die *Schröder-van-Laar-Gleichung* (Gleichung 2.10), die die Liquiduslinie einer Komponente im binären System beschreibt [36].

$$\ln(x(T)) = \frac{\Delta H_1^f}{R} \left( \frac{1}{T_1^f} - \frac{1}{T^f} \right) - \frac{\Delta C_p}{R} \left( \ln \frac{T_1^f}{T^f} + 1 - \frac{T_1^f}{T^f} \right) \quad (2.10)$$

Die Differenz der Wärmekapazität  $C_p$  ist um ein vielfaches kleiner, als der differenzielle Wärmestrom  $\Delta H^f$ . Daher ist der zweite Term von Gleichung 2.10, der die Wärmekapazität darstellt, im Verhältnis zum ersten Term vernachlässigbar. Folglich kann die *vereinfachte Schröder-van-Laar-Gleichung* formuliert werden (Gleichung 2.11).

$$\ln(x(T)) = \frac{\Delta H_1^f}{R} \left( \frac{1}{T_1^f} - \frac{1}{T^f} \right) \quad (2.11)$$

Die vereinfachte Gleichung gilt nur für ideale Systeme. Bei Kenntnis der Schmelztemperatur und -enthalpie, die experimentell zu ermitteln sind, kann jedoch für die Voraussage der Liquiduskurve mittels Gleichung 2.11 als erste Annäherung genutzt werden [11,36,37]. Das durch Schmelzpunkterniedrigung als Schnittpunkt der Liquiduskurven zweier Komponenten gebildete lokale Minimum (Abbildung 2.3) heißt *eutektische Zusammensetzung* ( $x^{eu}$ ) [38,39]. Auf diese wichtige Größe wird im Abschnitt (2.3.1.4) genauer eingegangen.

### 2.3.1.1 Schmelzphasendiagramme

Schmelzphasendiagramme mit zwei Komponenten gehören zu den binären Fest/flüssig-Gleichgewichten (SLE). Zwei Komponenten wären zum Beispiel ein (*R*)-Enantiomer und ein (*S*)-Enantiomer.

Roozeboom [40] charakterisierte im Jahr 1899 auf der Grundlage der Phasenregel drei grundlegende Arten von Enantiomergemischen anhand der Schmelztemperaturen (Abbildung 2.4):

1. Konglomerate, die als mechanische Mischung beider Enantiomere vorliegen und somit ein eutektischer Punkt  $x^{eu}$  bei einer bestimmten Temperatur  $T^{f,eu}$  entsteht, sind die einfachste Art (5-10% aller chiralen Verbindungen).

2. Verbindungsbildende Racemate, bei denen das 1:1-Gemisch der Enantiomere als separate racemische Verbindung kristallisiert und somit zwei eutektische Punkte  $x_{1/2}^{eu}$  bei gleicher Temperatur  $T^{f,eu}$  vorliegen, kommen am häufigsten vor (90-95%).
3. Pseudoracemate, sogenannte Mischkristalle, kommen nur sehr selten vor ( $< 1\%$ ) und werden in dieser Arbeit nicht berücksichtigt [19].

Ausgehend vom reinen Enantiomer bis zur racemischen Mischung ist das Phasendiagramm zweier Enantiomere spiegelbildlich symmetrisch. Daher ist die Messung einer Hälfte für die Generierung des kompletten Phasendiagramms ausreichend.

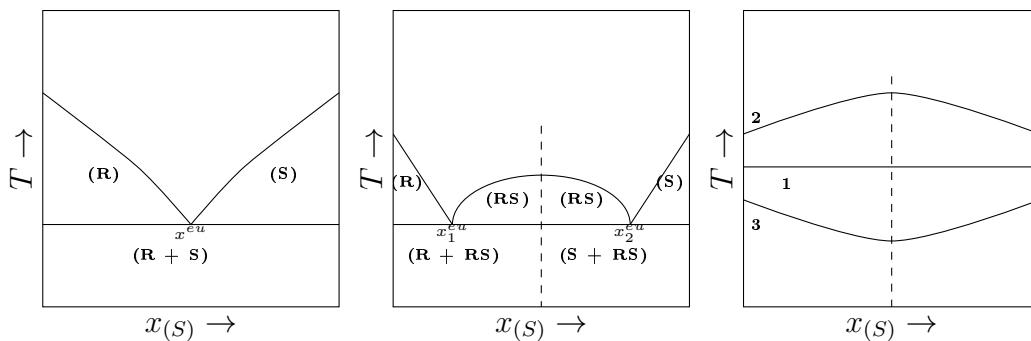


Abbildung 2.4: Veranschaulichung binärer Phasendiagramme der drei grundlegenden Arten von kristallinen Racematen: Konglomeratbildendes System (links), verbindungsbildendes System (mittig), mischkristallbildendes System (rechts; 1 - ideal, 2 - mit Maximum, 3 - mit Minimum).

Bildet ein binäres System bestehend aus zwei Enantiomeren ein Konglomerat, kann die in Gleichung 2.10 eingeführte *Schröder-van-Laar-Gleichung* oder die *vereinfachte Schröder-van-Laar-Gleichung* (Gleichung 2.11) verwendet werden, um annähernd die Liquiduskurve anhand der Schmelztemperatur und -enthalpie vorzuberechnen. Im Fall eines verbindungsbildenden Racemates besteht das System aus einer weiteren Komponente, nämlich der racemischen Verbindung (*Rac*). Daher kann Gleichung 2.10 nur zur Berechnung für den Teil der Liquiduskurve genutzt werden, der zwischen dem reinen Enantiomer (*En*) und dem dazugehörigen eutektischen Punkt  $x^{eu}$  liegt. Der Abschnitt der Liquiduskurve, der sich zwischen den zwei eutektischen Punkten befindet, kann mit der folgenden *Prigogine-Defay-Gleichung* (Gleichung 2.12) errechnet werden [19].

$$\ln(4x(1-x)) = \frac{2\Delta H_{Rac}^f}{R} \left( \frac{1}{T_{Rac}^f} - \frac{1}{T^f} \right) \quad (2.12)$$

### 2.3.1.2 Löslichkeitsdiagramme: eine gelöste Komponente

Die Menge einer festen Substanz, die maximal in einem bestimmten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch bei festgelegter Temperatur und gegebenem Druck gelöst werden

## 2 Theoretische Grundlagen

kann, wird als *Löslichkeit* bezeichnet. Diese beschreibt die im Gleichgewicht vorliegende Sättigungskonzentration  $c_{sat}$  und wird – abhängig von der Verwendung der Daten – in unterschiedlichen Maßeinheiten angegeben. In dieser Arbeit wird die Angabe von Masseprozent [wt%] verwendet, die die Masse des gelösten Stoffes  $m_{sat}^s$  in der Gesamtmasse (Masse des Lösungsmittels  $m_{LM}$  und Masse des gesamten Feststoffes  $m_{ges}^s$ ) nach Gleichung 2.13 angibt.

$$c_{sat} = \frac{m_{sat}^s}{m_{LM} + m_{ges}^s} \quad (2.13)$$

Da die Druckabhängigkeit meistens sehr klein ist, wird sie üblicherweise vernachlässigt. Die Temperaturabhängigkeit der Sättigungskonzentration wird graphisch im Löslichkeitsdiagramm als *Löslichkeitskurve* dargestellt und bildet die Liquiduslinie des binären Systems bestehend aus Komponente A und Lösungsmittel (Abbildung 2.5). Die Löslichkeitskurve dient als Grundlage für die Auslegung eines Kristallisationsprozesses. Eine wichtige Rolle in dessen Gestaltung spielt die Wahl des Lösungsmittels. Die zu kristallisierende gelöste Substanz sollte vollständig im gewählten Lösungsmittel löslich und leicht aus der Lösung zu kristallisieren sein. Es werden drei, auf der Art der intermolekularen Wechselwirkungen basierende, Gruppen von Lösungsmitteln unterschieden [16]:

1. Polar protisch (z. B. Wasser oder Ethanol),
2. Polar aprotisch (z. B. Acetonitril),
3. Unpolar (z. B. Hexan).

Wasser ist, aufgrund seiner anwendungsbezogenen Eigenschaften, das am häufigsten gewählte Lösungsmittel, da es gut verfügbar, günstig und ungefährlich für Organismen und Umwelt ist. Es wird gleichermaßen für anorganische und organische Substanzen favorisiert. In manchen Fällen zeigt die Mischung von zwei oder mehreren Lösungsmitteln vorteilhaftere Lösungseigenschaften als ein Lösungsmittel allein. Die Verwendung von definiert zusammengesetzten Lösungsmittelgemischen ist daher eine übliche Variable bei der Planung eines Kristallisationsprozesses [36, 41, 42].

Es gibt verschiedene Möglichkeiten, um die Löslichkeit einer Substanz in einem spezifischen Lösungsmittel zu messen. Die Wahl erfolgt nach der zur Verfügung stehenden Substanzmenge, der Lösungsmittelart, dem benötigten analytischen Verfahren oder der Notwendigkeit von Analysen der festen Phase. Im Allgemeinen wird in zwei Arten von Löslichkeitsmessung unterschieden (Abbildung 2.5) [36]:

1. *Isotherme Löslichkeitsmessung*: Bestimmung der Sättigungskonzentration  $c_{sat}$  bei genau definierter Temperatur ( $T = konst.$ ).
2. *Polytherme Löslichkeitsmessung*: Bestimmung der Sättigungstemperatur  $T_{sat}$  bei Erwärmung einer definierten Lösung mit festem Substanzüberschuss ( $c = konst.$ ).

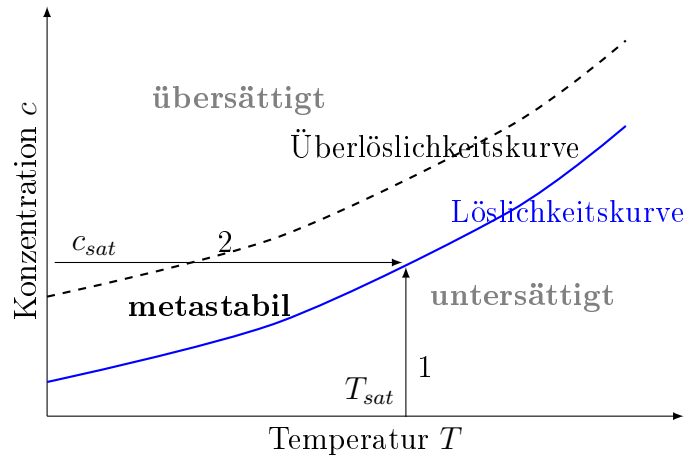


Abbildung 2.5: Schematische Darstellung eines Löslichkeitsdiagramms mit der Löslichkeitskurve als temperaturabhängige Sättigungskonzentration einer zu lösenden Komponente im Lösungsmittel. Der Bereich zwischen Überlöslichkeitslinie (spontane Keimbildung) und Sättigungslinie ergibt den resultierenden metastabilen Bereich der Übersättigung (MSZW) [36, 41].

Um eine zuverlässige Angabe der isothermen Löslichkeitsdaten generieren zu können, ist die Notwendigkeit der Gleichgewichtseinstellung unabdingbar. Lösungsgleichgewichte sind durch ein dynamisches Gleichgewicht zwischen der festen und der flüssigen Phase charakterisiert. Die Einstellung des Lösungsgleichgewichtes kann eine gewisse Zeit in Anspruch nehmen, insbesondere dann, wenn die Auflösungskinetiken sehr gering sind. Bevor die Löslichkeit also gemessen wird, sollte die feste Substanz zunächst vollständig im gewählten Lösungsmittel bei höherer Temperatur als die Sättigungstemperatur ( $T > T_{sat}$ ) gelöst werden. Durch anschließende Kühlung bis zur gewünschten Temperatur erfolgt eine Rekristallisation. Die benötigte Zeit bis zur Gleichgewichtseinstellung ( $t_{eq}$ ) während der isothermen Löslichkeitsmessungen kann relativ einfach bestimmt werden. Dazu wird das Lösungsmittel zunächst auf die gewünschte Temperatur temperiert. Nach Zugabe einer überschüssigen Menge an fester Substanz ( $c > c_{sat}$ ) werden in bestimmten Abständen Proben der klaren flüssigen Phase entnommen und hinsichtlich ihrer Konzentration analysiert. Bei Erreichen eines konstanten Konzentrationswertes ist die Sättigung erreicht und die Mindestzeit für die Gleichgewichtseinstellung kann dem jeweiligen Konzentrations-Zeit-Diagramm (Abbildung 2.6) entnommen werden [42].

Die Löslichkeitskurve wird auch *Sättigungslinie* genannt, da die Lösung in den Punkten dieser Kurve gesättigt ist (Abbildung 2.5). Bei geringerer Konzentration liegt ein Zustand unterhalb der Sättigungslinie vor und die Lösung wird als *untersättigt* bezeichnet. Demzufolge spricht man von einer *übersättigten* Lösung, sobald die Konzentration hö-

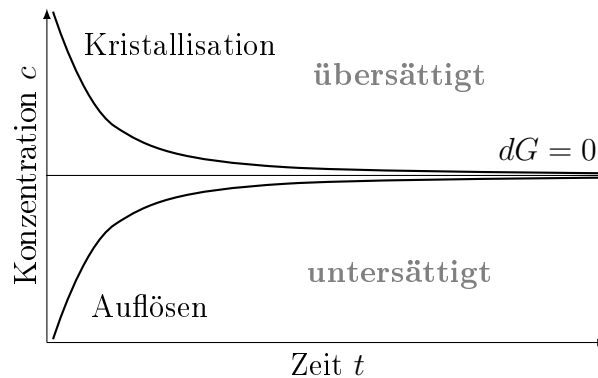


Abbildung 2.6: Darstellung der Gleichgewichtseinstellung zwischen zu lösender Komponente und Lösungsmittel durch Auflösen (untere Kurve) bzw. durch Übersättigungsabbau (obere Kurve) [42].

her als die Sättigungskonzentration ist. Der übersättigte Bereich wird wiederum in zwei Gebiete aufgeteilt – zum einen in den metastabilen und zum anderen in den instabilen Bereich (Abbildung 2.5). Beide Gebiete werden durch die Überlöslichkeitslinie voneinander getrennt. Innerhalb des metastabilen Bereiches (engl. *metastable zone width*, MSZW) können bereits vorhandene Partikel durch den Abbau der Übersättigung wachsen. Sind keine festen Partikel vorhanden, bleibt die übersättigte Lösung für eine bestimmte Zeit stabil [11, 42].

Liegt eine gesättigte Lösung vor, kann die *Übersättigung*  $S$  durch Verlassen des Gleichgewichtszustands hervorgerufen werden. Dies ist, z. B. durch Konzentrationsänderung (Verdampfung des Lösungsmittels) oder durch Temperaturänderung (Unterkühlung) möglich.

$$S = \frac{a}{a_{sat}} = \frac{\gamma}{\gamma_{sat}} = \frac{x}{x_{sat}} \quad (2.14)$$

Wobei  $a/a_{sat}$  die Aktivitäten,  $\gamma/\gamma_{sat}$  die Aktivitätskoeffizienten und  $x/x_{sat}$  die Molenbrüche jeweils im übersättigten bzw. gesättigten Zustand sind.

Bei polythermen Messungen sind verschiedene Heizraten für das jeweilige System zu überprüfen, um eine bestmögliche auswählen zu können. Im Allgemeinen ist das System bei geringerer Heizrate näher am Gleichgewicht, dabei ist jedoch die Sensitivität zur Erfassung des Phasenübergangs schwächer. Daher ist häufig ein Kompromiss zwischen Heizrate und Signalstärke erforderlich, sodass eine moderaten Heizrate gewählt werden sollte [36].

### 2.3.1.3 Ternäre Phasendiagramme: zwei gelöste Komponenten

Unter Berücksichtigung der Gibbs'schen Phasenregel (Gl 2.4) kann ein aus drei Komponenten 1, 2 und 3 bestehendes, ternäres System maximal drei Freiheitsgrade aufzeigen. Diese Freiheiten wären Temperatur  $T$  und die Molenbrüche  $x$  von zwei Komponenten.



Ternäre Systeme sind z. B. zwei in einem Lösungsmittel gelöste Enantiomere eines chiralen Systems. Üblicherweise wird die Zusammensetzung der ternären Mischphase durch einen Punkt in einem gleichschenkeligen Dreiecks-Diagramm angegeben. Die Seitenlänge des Diagramms entspricht einer gegebenen Einheit. Die Stoffmengenanteile  $x_1$ ,  $x_2$  und  $x_3$  des zuvor beschriebenen Punktes sind durch die Abstände zu den Dreiecksseiten der gegenüberliegenden Komponente gegeben [35]. Ist eine der Komponenten ein Lösungsmittel, kann also bei gleichbleibender Temperatur eine Löslichkeitsisotherme, die aus den Löslichkeitspunkten der verschiedenen Molenbrüche besteht, generiert werden.

Ternäre Systeme, wie es zwei in einem Lösungsmittel gelöste Enantiomere sein können, lassen sich mit Hilfe von sogenannten ternären Phasendiagrammen (TPD) darstellen. Anhand dieser TPD kann bei chiralen Systemen ein Prozess zur Trennung beider Enantiomere abgeleitet werden, weshalb die Erstellung der TPD von großer Bedeutung ist.

Analog zu den binären Phasendiagrammen sind die Löslichkeitsisothermen von reinem Enantiomer bis zur racemischen Zusammensetzung im ternären Phasendiagramm symmetrisch. Daher ist auch hier die Messung einer Hälfte des Phasendiagramms ausreichend. Des Weiteren befinden sich auch im TPD charakteristische Punkte bezüglich der Charakterisierung der verschiedenen Arten von Racematen [36].

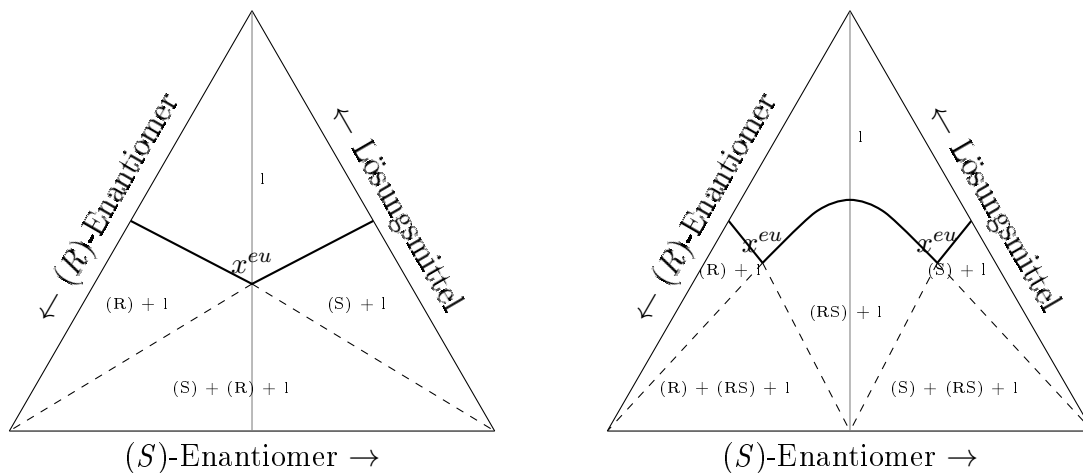


Abbildung 2.7: Beispielhafte Darstellung des ternären Phasendiagramms mit einer beliebigen Löslichkeitsisotherme für konglomeratbildende Systeme (links) und für verbindungs bildende Racemate (rechts).

Innerhalb der in Abbildung 2.7 dargestellten TPD ist klar zu erkennen, dass die Isothermen im ternären System mit den Liquiduskurven des binären Systems im Zusammenhang stehen. Im TPD existieren verschiedene charakteristische Gebiete:

- a) 1-Phasengebiet: bestehend aus einer flüssigen Phase: 1,
- b) 2-Phasengebiet: bestehend aus einer flüssigen und einer festen Phase: (S) + 1, (R) +

## 2 Theoretische Grundlagen

1 oder (RS) + 1 (bei verbindungsbildenden Racematen),

- c) 3-Phasengebiet: bestehend aus einer flüssigen und zwei festen Phasen: (R) + (S) + 1 bei Konglomeraten; (R) + (RS) + 1 oder (S) + (RS) + 1 (bei verbindungsbildenden Racematen).

Verlaufen die Isothermen von Konglomeraten parallel zu den gegenüberliegenden Dreiecksseiten, wird die Löslichkeit eines Enantiomers nicht vom Gegenenantomer beeinflusst. Dies kennzeichnet ein nahezu ideales Lösungsverhalten.

Innerhalb des 2-Phasengebietes kann nur die entsprechend existierende Komponente kristallisiert werden, während alle weiteren Komponenten in Lösung bleiben. Im Bereich des 3-Phasengebietes kristallisieren die zwei zugehörigen festen Komponenten. In diesem Gebiet kann ein reines Enantiomer nur unter kinetisch bestimmten Bedingungen, außerhalb des Gleichgewichts, kristallisiert werden [36]. Die Lage des 2-Phasengebietes und des 3-Phasengebietes werden von der Lage der eutektischen Zusammensetzung ( $x^{eu}$ ), die graphisch durch Minimum der Löslichkeitsisotherme beschrieben ist, bestimmt. Eine detailliertere Beschreibung der eutektischen Zusammensetzung erfolgt im folgenden Abschnitt.

### 2.3.1.4 Eutektische Zusammensetzung

Die maximale Anzahl der koexistierenden Phasen im binären System ist drei (z. B. im Schmelzphasendiagramm: Komponente 1, Komponente 2 und Schmelzphase). Unter Berücksichtigung von Gleichung 2.4 liegt kein Freiheitsgrad vor  $F = 0$ . Dies gilt für das Eutektikum (vgl. Abbildung 2.3). Während eines Heizvorgangs schmilzt eine Mischung aus Komponente 1 und Komponente 2 mit eutektischer Zusammensetzung ( $x^{eu}$  bei der eutektischen Temperatur  $T^{eu}$ ).

In Abbildung 2.4 und 2.7 ist die Lage einer eutektischen Zusammensetzung im Schmelzphasendiagramm bzw. für eine Isotherme im ternären Phasendiagramm sowohl für konglomeratbildende als auch für verbindungsbildende Racemate dargestellt. Die eutektische Zusammensetzung kann des Weiteren für die Schmelzphase aus Gleichung 2.10 und 2.12 errechnet werden.

Die eutektische Zusammensetzung  $x^{eu}$  für ein Konglomerat entspricht der Spiegelachse des Phasendiagramms ( $x^{eu} = 0,5$ ). Bei verbindungsbildenden Racematen variiert die eutektische Zusammensetzung als substanzspezifische Größe und wird mit dem Schnittpunkt der Liquiduskurven bzw. der Löslichkeitsisothermen von racemischer Zusammensetzung und reinem Enantiomer definiert. Da die eutektische Zusammensetzung eine wichtige Rolle bei der kristallisationsbasierten Enantiomerentrennung spielt, ist die genaue Bestimmung des Enantiomerenverhältnisses in dieser spezifischen Zusammensetzung für die rationale Entwicklung von enantioselektiven Trennverfahren notwendig.

Im binären System erfolgt die experimentelle Bestimmung der eutektischen Zusammensetzung während der Messungen mit der Differenzkalorimetrie (DSC). Mit der Herstellung verschiedener Enantiomergemische wird zunächst der grobe Verlauf der Liquiduskurve gemessen. Die eutektische Zusammensetzung kann somit innerhalb eines bestimmten Bereiches der Molenbrüche beider Enantiomere eingegrenzt werden. Anschließend erfolgt eine Annäherung an das exakte Verhältnis durch die Zubereitung weiterer Proben innerhalb des eingegrenzten Bereiches [19, 36]. Durch den *Tammann-Graph* ist eine präzisere Bestimmung der eutektischen Zusammensetzung möglich. Dazu werden die eutektischen Schmelzenthalpien ( $\Delta H^{f,eu}$ ) der hergestellten Mischungen als Funktion der Enantiomerenzusammensetzung  $x_{En}$  geplottet. Die Schmelzenthalpie ist bei der eutektischen Zusammensetzung am höchsten und nimmt linear in Richtung der Reinstoffe (Racemat bzw. Enantiomer) ab [36, 37].

Die experimentelle Ermittlung der eutektischen Zusammensetzung im ternären System kann im Rahmen von Löslichkeitsmessungen erfolgen, wobei Proben mit verschiedenen Enantiomerenverhältnissen und einem Überschuss der festen Phase in einem spezifischen Lösungsmittel vorgelegt und auf die Sättigungstemperatur temperiert werden. Nach Gleichgewichtseinstellung werden die flüssige und die feste Phase entnommen und auf Enantiomerenzusammensetzung sowie die flüssige Phase hinsichtlich der Sättigungskonzentration analysiert.

Es sind Beispiele bekannt, bei denen die eutektische Zusammensetzung abhängig vom Lösungsmittel oder der Temperatur variiert [43]. Deshalb ist für die Planung eines enantioselektiven Kristallisationsprozesses die experimentelle Überprüfung der eutektischen Zusammensetzung im ternären System unbedingt erforderlich. Innerhalb der Löslichkeitsuntersuchungen in dieser Arbeit wird darauf detaillierter eingegangen.

### 2.3.1.5 Polymorphie

Das Auftreten von *Polymorphen* beschreibt die Existenz verschiedener Kristallstrukturen bei Substanzen mit identischer chemischer Zusammensetzung und ist eine häufige Erscheinung bei organischen und anorganischen Stoffen [44]. Die Stabilität einer Substanz wird von ihrer freien Energie  $G$  bestimmt. Aufgrund der sich ändernden freien Energien verschiedener Polymorphe einer Substanz variieren auch alle weiteren physikalisch-chemischen Eigenschaften der Polymorphe – z. B. hinsichtlich Löslichkeit, Schmelzpunkt, Brechungsindex oder Wärmekapazität.

Es sind zwei Arten der Polymorphie bekannt (Abbildung 2.8) [10]:

1. *Enantiotropie*: Die Kurven der freien Energie  $G$  der Polymorphe I und II schneiden sich bei einer Temperatur unterhalb der Schmelztemperatur von Polymorph II.
2. *Monotropie*: Die Kurven der freien Energie  $G$  der Polymorphe I und II schneiden

sich nicht bei einer Temperatur unterhalb der Schmelztemperatur von Polymorph II.

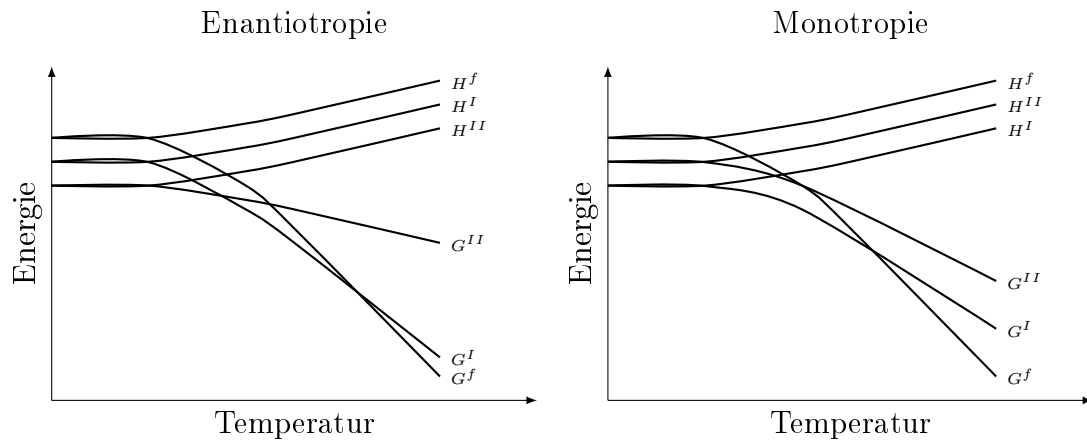


Abbildung 2.8: Schematische Darstellung eines enantiotropen Systems (links) und eines monotropen Systems (rechts) im Energie-Temperatur-Diagramm [10].

### 2.3.1.6 Flüssig/flüssig-Gleichgewichte: Oiling Out

Bei Kristallisationsvorgängen kann es vorkommen, dass sich aus einer flüssigen Phase zwei koexistierende flüssige Phasen bilden. Dieses Phänomen wird *Oiling Out* (Ausölen) genannt und ist häufig dann zu beobachten, wenn eine Substanz mit geringem Schmelzpunkt zu einem Antisolvent gegeben wird [45]. Das kommt häufig in Systemen mit Proteinen oder Polymeren vor und wird durch eine Überlagerung von Flüssig/flüssig-Entmischung mit SLE hervorgerufen [46–48].

Das chemische Potential  $\mu$  ist identisch für alle Phasen im Gleichgewicht (vgl. Gleichung 2.5). In Abbildung 2.9 sind zwei Möglichkeiten eines existierenden Flüssig/flüssig-Gleichgewichtes (LLE) schematisch im binären Phasendiagramm dargestellt: Einerseits unter Gleichgewichtsbedingungen und andererseits im metastabilen Gleichgewicht. Innerhalb der Mischungslücke bestehen nebeneinander eine lösungsmittelreiche ( $l_1$ ) und eine lösungsmittelarme ( $l_2$ ) Phase. Bei der monotektischen Temperatur  $T^m$  wird eine dritte feste Phase ( $S_1$ ) gebildet [36, 48, 49].

Um mögliche Mischungslücken in der flüssigen Phase und die dazugehörigen Flüssig/flüssig-Phasengrenzen zu identifizieren, ist die Kenntnis des Phasendiagramms von großer Bedeutung [36, 47, 50]. Die Grenze der Mischungslücke weist in der Regel ein Maximum – die obere kritische Lösungstemperatur (engl. upper critical solution temperatur, UCST) – auf. Dieser kritische Punkt definiert die höchste Temperatur, an der beide flüssigen Phasen im Gleichgewicht existieren können [51]. Des Weiteren ist die Flüssig/flüssig-

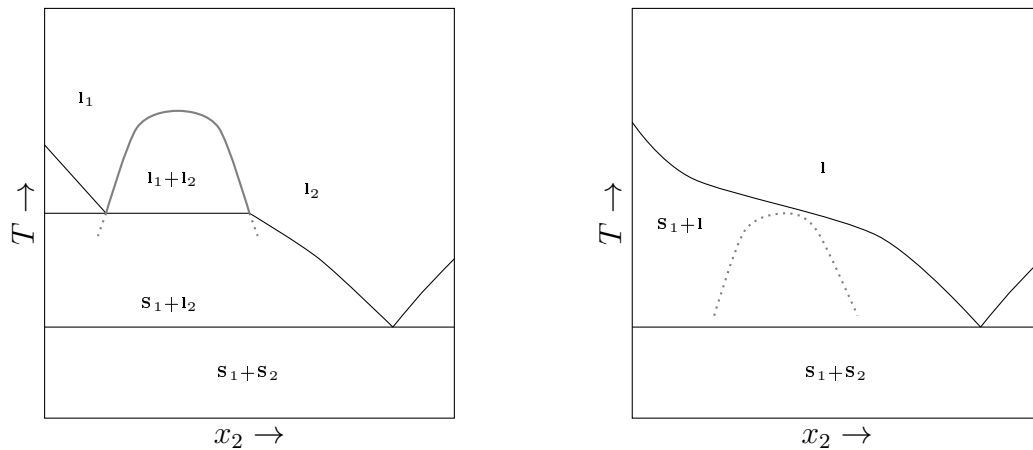


Abbildung 2.9: Schematische Darstellung von Oiling Out (Bildung einer zweiten flüssigen Phase) mit einer stabilen Mischungslücke (links) und einer metastabilen Mischungslücke (rechts) bei einem Zweikomponentensystem (1 und 2) in Abhängigkeit von der Temperatur ( $T$ ) [36].

Phasengrenze durch die sehr geringe Abweichung zwischen den Temperaturen beim Erscheinen beider flüssigen Phasen durch Abkühlen und bei deren Auflösung durch Erhitzen charakterisiert. Die sehr geringe Unterkühlung ist damit begründet, dass die Bildung von flüssigen Tropfen schneller ist als die Keimbildung von Kristallen [52].

Während eines Kristallisationsprozesses sollte Oiling Out vor Einsetzen der Kristallisation vermieden werden, da sich in der lösungsmittelarmen Phase Verunreinigungen oft sehr gut lösen und somit verunreinigte Kristalle aus dieser Phase gewonnen werden. Außerdem wird durch die Bildung von Tropfen die Kristallisationsgeschwindigkeit verringert und die Kristallqualität verschlechtert [53]. Um Oiling Out entgegenwirken zu können, sollten folgende Bedingungen bei der Planung und Durchführung von Kristallisationsprozessen gemieden werden:

- Zu große Übersättigungen,
- Wenige oder keine Impfkristalle,
- Zu schnelle Übersättigungserzeugung,
- Zu großer Anteil an Verunreinigungen,
- Anwendung von Kristallisationshemmern oder Antisolvents,
- Zu geringe Durchmischung, woraus sehr hohe lokale Übersättigungen hervorgehen.

Beim Vorkommen einer stabilen Mischungslücke kann außerdem geprüft werden, ob eine kontrollierte Kristallisation außerhalb des Oiling Out-Gebietes möglich ist. Andernfalls ist die Wahl eines anderen Lösungsmittels ratsam [36].

## 2.3.2 Kristallisationskinetik

### 2.3.2.1 Übersättigung und metastabiler Bereich

Als *Kristallisation* wird der Übergang von der flüssigen in die feste Phase, die eine regelmäßige Anordnung der Moleküle aufweist, bezeichnet. Die dafür benötigte treibende Kraft ist die Übersättigung  $S$  (Gleichung 2.14). Um den thermodynamisch stabilen Gleichgewichtszustand wieder zu erreichen, wird die Übersättigung entweder durch Bildung neuer fester Partikel (*Keimbildung*) oder durch Anlagerung der überschüssigen Masse auf bereits vorhandenem Feststoff (*Kristallwachstum*) abgebaut. Die treibende Kraft kann als Potentialdifferenz ( $\Delta\mu$ ) zwischen der flüssigen Phase ( $\mu_l$ ) und der festen Phase ( $\mu_s$ ) ausgedrückt werden (Gleichung 2.15) [41].

$$\Delta\mu = \mu_l - \mu_s = RT \cdot \ln S \quad (2.15)$$

Dabei ist  $R$  die allgemeine Gaskonstante und  $T$  die Temperatur.

Eine gesättigte Lösung kann durch Änderung der Temperatur (Kühlungskristallisation), Änderung der Konzentration (Verdampfungskristallisation) oder Änderung des Druckes, wobei Verdampfung hervorgerufen wird (Vakuumkristallisation) in einen instabilen übersättigten Zustand versetzt werden (vgl. 2.3.1.2) [42]. Sobald die Grenze des metastabilen Bereiches überschritten wird und die Lösung instabil ist, erfolgt eine spontane Keimbildung [42].

### 2.3.2.2 Keimbildung und Kristallwachstum

Der Mechanismus der Keimbildung wird in die *primäre* und die *sekundäre* Keimbildung gegliedert. Die primäre Keimbildung kann bei einer sehr hohen Übersättigung homogen erfolgen, das heißt, dass feste Partikel eigenständig aus einer instabilen übersättigten Lösung ohne Anwesenheit arteigener oder artfremder Partikel entstehen. Bei einer geringeren Übersättigung besteht die Möglichkeit der heterogenen primären Keimbildung, die durch Einfluss von Fremdpartikeln verursacht wird. Die sekundäre Keimbildung erfordert eine nur sehr geringe Übersättigung und wird durch bereits vorhandene Kristalle hervorgerufen [42].

Das Kristallwachstum erfolgt durch Transportprozesse von Molekülen oder Ionen zur Oberfläche eines bereits gebildeten Partikels und deren anschließendem Einbau in das Kristallgitter. Die Wachstumsgeschwindigkeit hängt dabei vom Antransport der auf die Keime aufzubauenden Masse und von der Oberflächenbeschaffenheit des Partikels ab und nimmt mit steigender Übersättigung zu [42].

Die Kristallwachstumsgeschwindigkeit und die sekundäre Keimbildung nehmen mit steigender Übersättigung zu (Abbildung 2.10). Die primäre Keimbildung dagegen weist bei

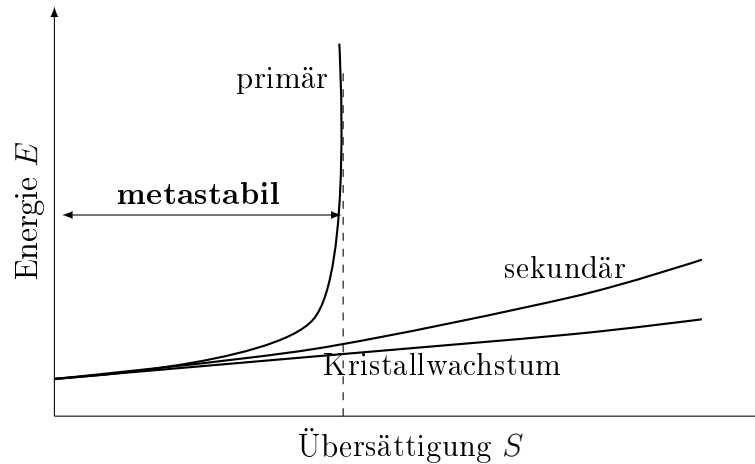


Abbildung 2.10: Vergleich der qualitativen Kinetiken in Abhängigkeit von der Übersättigung zwischen primärer und sekundärer Keimbildung sowie dem Kristallwachstum [42].

einer bestimmten Übersättigung einen Sprung auf, nämlich genau dann, wenn der metastabile Bereich überschritten wird [42]. Für eine kontrollierte Kristallisation sollten somit innerhalb der MSZW arteigene Impfkristalle hinzugegeben werden, um die sekundäre Keimbildung und das Kristallwachstum zu induzieren.

**Kontrollierte Prozessführung** Eine starke Beeinflussung der Empfindlichkeit eines Kristallisationsprozesses kann durch die Rührergeschwindigkeit  $v_{Ruehr}$  hervorgerufen werden, da bei hoher Geschwindigkeit zwar eine bessere Durchmischung gewährleistet ist, aber auch das Zerschneiden von Kristallen und damit einhergehende sekundäre Nukleation hervorgerufen werden kann.

In der Literatur werden des Weiteren zu verwendende Kühlraten für Kristallisationsprozesse kategorisiert [54]. Dabei werden Kühlungsgeschwindigkeiten zwischen  $5 - 10 \frac{K}{h}$  als realistisch bewertet. Geringere Kühlraten werden währenddessen als langsam und höhere als schnell bezeichnet.

Die Impfkristallzugabe sollte innerhalb der MSZW mit einer Gleichung 2.16 entsprechenden Masse von hochreinen kleinsten Kristallen der gewünschten Spezies erfolgen [54].

$$m_{Keim} = 5 - 10 \% \cdot m_{Prod} \quad (2.16)$$

### 2.3.3 Kristallisationsprozesse zur Enantiomerentrennung

Die Enantiomerentrennung wurde bereits als Alternative zur Reindarstellung von Enantiomeren in der agrochemischen, pharmazeutischen und feinchemischen Industrie angeführt. Kristallisationsbasierte Trennverfahren stellen dabei eine Perspektive für enantioselektive

Trennungen dar. Ein ausführlicher Überblick dazu wird im Review von Lorenz et al. [8] gegeben. Die vorliegende Arbeit baut auf zwei Doktorarbeiten zur Bevorzugten Kristallisation von Gou und Kaemmerer auf [14, 55].

Im folgenden Kapitel werden die *selektive Kristallisation* und die *Bevorzugte Kristallisation* von konglomeratbildenden und verbindungsbildenden Systemen detailliert erläutert.

### 2.3.3.1 Selektive Kristallisation

Die unterschiedlichen Kristallformen von optisch aktiven Verbindungen wurden bereits im Jahr 1841 beschrieben [de la Provostaye: Recherches crystallographiques]. Zwischen 1847 bis 1857 führte Louis Pasteur bedeutsame Experimente zum Zusammenhang zwischen optischer Aktivität, Kristallstruktur und chemischer Zusammensetzung, insbesondere von Wein- und Traubensäure, durch. Dabei war es ihm möglich, die Enantiomere der Traubensäure aufgrund ihrer verschiedenen Kristallformen unter dem Mikroskop zu trennen, wobei die L-(+)-Form der bekannten Weinsäure entsprach [56]. Seitdem wurde sich ausführlich der Forschung zur Untersuchung und Anwendung von Kristallisationsverfahren zur Enantiomerentrennung gewidmet. Eine wichtige Grundlage bildete dabei das Verständnis der thermodynamischen und kinetischen Prinzipien von enantioselektiven Kristallisationsprozessen.

Im Allgemeinen haben Kristallisationstechniken den Vorteil, dass sie ein breites Anwendungspotential besitzen sowie relativ einfach und doch kosteneffizient sind. Darüber hinaus werden für Kristallisationsverfahren nur herkömmliche Apparaturen, die bereits in der pharmazeutischen und feinchemischen Industrie verfügbar sind, benötigt. Die Kristallisation während eines Herstellungsprozesses muss nicht nur für die Trennung von racemischen Gemischen eingesetzt werden, sondern kann auch zur Aufreinigung nichtracemischer Gemische im Anschluss an eine selektive Synthese oder nach einer chromatographischen bzw. Membran-Trennung verwendet werden.

Kristallisiert ein Enantiomer aus einem Enantiomerengemisch als einzige Komponente, wird dies *selektive Kristallisation* genannt. Die selektive Kristallisation findet selbstständig und unter thermodynamisch stabilen Bedingungen im 2-Phasengebiet statt. Dies ist möglich, da nur dort die jeweilige reine Komponente kristallisieren kann (vgl. Kapitel 2.3.1.3) [19, 57].

### 2.3.3.2 Bevorzugte Kristallisation

Eine spezielle Art der selektiven Kristallisation stellt die *Bevorzugte Kristallisation* (BK) im 3-Phasengebiet dar, in welchem die gewünschte Spezies und die Gegenspezies im thermodynamischen Gleichgewicht als feste Phasen koexistieren. Während der Bevorzugten Kristallisation ist die Kristallisation der Gegenspezies kinetisch gehemmt und setzt erst



nach einer gewissen Zeit ein. Demnach kristallisiert bei der Bevorzugten Kristallisation zunächst nur die gewünschte Spezies durch Impfen (Zugabe arteigener Impfkristalle) innerhalb der MSZW. In der zeitlichen Abfolge nach dem Impfen nimmt die Zusammensetzung der Mutterlauge bezüglich des Gegenenantiomers zu. Ab einer gewissen Übersättigung der Gegenspezies beginnt deren Keimbildung und Kristallisation, während die *Trajektorie* (Verlauf der Zusammensetzung in der flüssigen Phase) in die eutektische Zusammensetzung wandert. Der gewünschte Trenneffekt beruht demnach auf der unterschiedlichen Kristallisationsgeschwindigkeit der Komponenten in einer übersättigten Lösung in Gegenwart von Impfkristallen der gewünschten Spezies [58]. Um reines Enantiomer erhalten zu können, muss also der Kristallisationsprozess vor Einsetzen der Keimbildung der Gegenspezies beendet werden (z. B. durch Fest/flüssig-Trennung) [59].

In der Literatur sind drei Arten der BK hinsichtlich der Kristallisationstechnik und der Prozessstrategie angegeben [58]:

1. Isotherme BK unter Zugabe hochreiner Impfkristalle innerhalb der MSZW,
2. Polytherme BK unter Zugabe hochreiner Impfkristalle innerhalb der MSZW,
3. Polytherme BK mit Auto-Seeding innerhalb der MSZW.

Die isotherme BK (1.) erfolgt nach Herstellen einer homogenen Lösung durch sehr schnelles Abkühlen auf die Kristallisationstemperatur  $T_{K_{rist}}$ , sodass keine spontane Keimbildung stattfinden kann. Bei Erreichen der Temperatur werden Impfkristalle hinzugegeben. Bei der polythermen BK (2.) dagegen wird keine allzu hohe Unterkühlung eingesetzt. Bei geringer Übersättigung  $T_{seed}$  erfolgt die Impfkristallzugabe und die Lösung wird weiter mit moderater Kühlungsgeschwindigkeit abgekühlt. Der theoretische Verlauf der Trajektorien im ternären Phasendiagramm ist für die isotherme und polytherme Prozessführung gleich. Innerhalb der polythermen BK mit Auto-Seeding (3.) existiert bei der Starttemperatur ein Zwei-Phasensystem, wobei der Feststoff aus beiden Spezies besteht. Nach selektivem Auflösen einer Spezies können die bestehenden Kristalle der anderen Spezies als Impfkristalle dienen. Die bestehende Suspension wird anschließend gleichmäßig gekühlt. [58].

Um eine Erhöhung der Ausbeute zu Erreichen besteht die Möglichkeit einer zyklischen Fahrweise, wobei zunächst eine Spezies bevorzugt kristallisiert wird und anschließend die BK der zweiten Spezies erfolgen kann [58, 60]

## Konglomeratbildende Systeme

**PRINZIP** In Abbildung 2.11 wird das Prinzip der BK in konglomeratbildenden Systemen verdeutlicht. Ausgehend von einer racemischen Zusammensetzung mit einer be-

## 2 Theoretische Grundlagen

stimmten Konzentration im 3-Phasengebiet (**A**) ist theoretisch in Gegenwart homochiraler Impfkristalle des gewünschten Enantiomers die Kristallisation dessen für eine gewisse Zeit machbar.

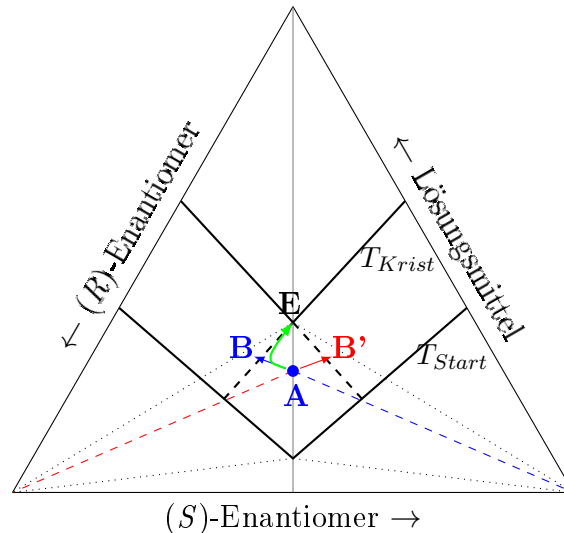


Abbildung 2.11: Schematische Darstellung der theoretischen Trajektorie der Bevorzugten Kristallisation (blau bzw. rot) und einer realen Trajektorie (grün) in einem konglomeratbildenden System ausgehend vom Racemat.

Der Feststoff muss dazu zunächst vollständig bei einer höheren Temperatur gelöst werden ( $T > T_{Krist}$ ). Durch Abkühlung auf die Kristallisationstemperatur ( $T_{Krist}$ ) wird eine Übersättigung erzeugt, wobei der Grad der Übersättigung nicht die MSZW der racemischen Zusammensetzung überschreiten darf. Der metastabilen Lösung werden anschließend Impfkristalle der gewünschten Spezies zugegeben. Idealerweise verläuft die Trajektorie ( $\rightarrow$ ) dabei als Verlängerung der Geraden (- - -), beginnend bei der reinen gewünschten Komponente im TPD, bis zum Startpunkt **A**. Die Erweiterung der Löslichkeitsisothermen eines Enantiomers (- - -) bildet die metastabile Löslichkeitslinie dieser Spezies, die die maximal zu erreichende Zusammensetzung des Kristallisationsprozesses (**B**) definiert [59]. Die Machbarkeit der BK wird also durch thermodynamische Grenzen, vor allem aber durch kinetische Limitierungen, bestimmt. Eine wichtige Rolle spielt dabei die MSZW (siehe Kapitel 2.3.1.2), deren Lage z. B. durch die Geschwindigkeit der Übersättigungserzeugung, der Rührerart und -geschwindigkeit sowie der Beschaffung der Gefäßinnenwand beeinflusst wird [58]. Ab dem Zeitpunkt, an dem die Keimbildung der Gegenspezies einsetzt, beginnt das System ins Gleichgewicht zu verlaufen ( $\rightarrow$ ), bis die flüssige Phase die eutektische Zusammensetzung (**E**) erreicht. Der Trennprozess muss somit davor beendet werden, um die Kontamination des Zielproduktes zu vermeiden.

**VARIANTEN** Der Prozess der Enantiomerentrennung konglomeratbildender Systeme durch BK wurde schon in früheren Jahren patentiert. Zum Beispiel erfolgte im Jahr 1970 eine Patentierung der BK in einer unterkühlten Schmelze (Deutsches Patent 1807495) [61]. In den darauffolgenden Jahrzehnten wurden Alternativen und neue Verfahrensstrategien patentiert. In der Arbeitsgruppe am Max-Planck-Institut in Magdeburg wurden bereits diverse konglomeratbildende Systeme hinsichtlich der Machbarkeit zur Durchführung der BK erfolgreich untersucht. Des Weiteren sind bereits Prozessvarianten für einen zyklischen Rückführungsprozess der Mutterlauge (Abbildung 2.12) entwickelt und erforscht worden [60,62]. Auch die kontinuierliche zyklische Fahrweise konnte bereits als machbar definiert und auf verschiedenen Wegen durchgeführt werden [63–68].

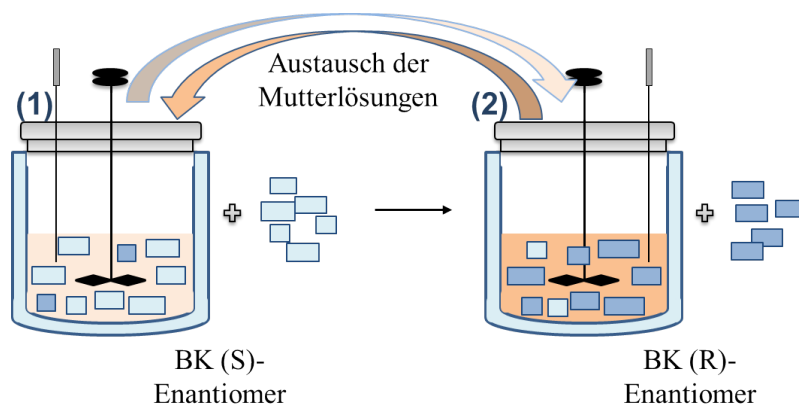


Abbildung 2.12: Schema zur Veranschaulichung der Bevorzugten Kristallisation für ein konglomeratbildendes System (links BK des (*S*)-Enantiomers, rechts BK des (*R*)-Enantiomers). Eine Möglichkeit zur zyklischen Fahrweise ist durch den dargestellten Mutterlaugenaustausch möglich [?,59].

## Verbindungsbildende Systeme

**PRINZIP** Für verbindungsbildende Racemate ist die BK als Methode zur Reindarstellung von Enantiomeren möglich, wenn von einer Anreicherung des gewünschten Enantiomers ausgegangen wird [59,60]. Hinsichtlich der Anreicherung kann die Lage des Startpunktes übereutektisch (**A**) oder untereutektisch (**A'**) sein (Abbildung 2.13).

Bei übereutektischer Startzusammensetzung kann durch Zugabe arteigener Impfkristalle reines Enantiomer gewonnen werden, während aus einer untereutektischen Mischung das Racemat nach dessen Impfkristallzugabe bevorzugt kristallisiert. Die Methoden zur Übersättigungserzeugung und zur Impfkristallzugabe entsprechen den Vorgehensweisen bei Konglomeraten. Analog zur Bevorzugten Kristallisation bei Konglomeraten verläuft die Trajektorie des Kristallisationsprozesses (Abbildung 2.13) auf der Verlängerung der

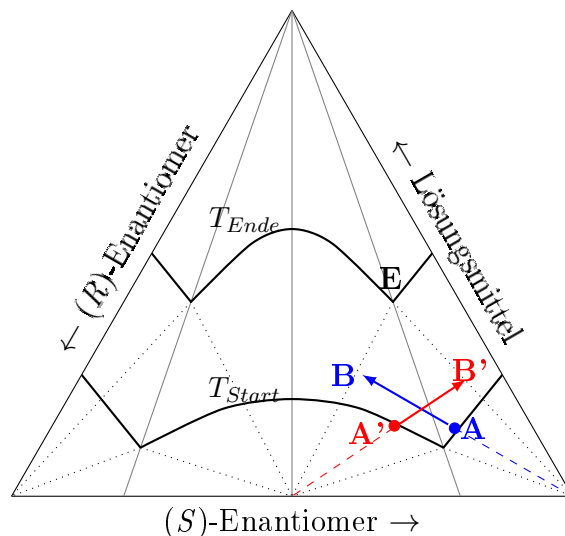


Abbildung 2.13: Schematische Darstellung von Trajektorien der Bevorzugten Kristallisation in einem verbindungsbildenden System. Blau: BK des (*S*)-Enantiomers; rot: BK der racemischen Verbindung [60].

Geraden zwischen reinem Enantiomer und dem Startpunkt (**A**). Dementsprechend erstreckt sich die Trajektorie bei der BK des Racemates als Erweiterung der Verbindung von reinem verbindungsbildenden Racemat und dem dazugehörigen Anfangspunkt (**A'**). Im Punkt **B** bzw. **B'** erfolgt die Keimbildung und das Wachstum der Gegenspezies (Racemat bzw. Enantiomer) und somit die Gleichgewichtseinstellung in Richtung des Punktes **E**. Für die Gewinnung der reinen Komponente sollte der Kristallisationsprozess kurz vor dem Erreichen dieser Punkte mit Hilfe einer Fest/flüssig-Trennung gestoppt werden. Die Löslichkeitsisotherme bei  $T_{Ende}$  zeigt die Löslichkeitsgrenze bei der Endtemperatur des jeweiligen Bevorzugten Kristallisationsprozesses. Die maximale Differenz der Enantiomerenzusammensetzung nach erfolgter BK kann zwischen Enantiomer und verbindungsbildendem Racemat variieren, da sie von der eutektischen Zusammensetzung des chiralen Systems bestimmt wird.

**VARIANTEN** Verschiedene Prozessstrategien und Kristallisationstechniken der BK als Verfahren zur Trennung verbindungsbildender chiraler Systeme wurden von der Max-Planck-Gesellschaft patentiert (WO 2007023129 B1, EP 2292306 B1, EP 2334620 A2) [69–71]. Unter anderem wurde dabei die Gewinnung des reinen Enantiomers durch einen Hybridprozess, bestehend aus einem Anreicherungsschritt und der zyklischen Bevorzugten Kristallisation von Racemat und Enantiomer, beschrieben (EP 1 924 540 B1) [69]. Die Machbarkeit der verschiedenen Prozessstrategien und -techniken der BK für verbindungsbildende Systeme wurde am Max-Planck-Institut in Magdeburg anhand diverser pharmazeutischer verbindungsbildender Stoffsysteme erforscht [59, 72–75]. Innerhalb der

Dissertation von Gou [14] wurde die zweistufige Bevorzugte Kristallisation für ein verbindungsbildendes System dargelegt, worauf in einem späteren Abschnitt (Kapitel 2.3.4) genauer eingegangen wird.

### 2.3.3.3 Bilanzierung

Da Kristallisatoren in der technischen Kristallisation immer in ein Gesamtverfahren integriert sind, ist es notwendig, hinsichtlich der Auslegung einer Kristallisationsapparatur die Massen-, Stoff- und Energiebilanzen aufzustellen und zu lösen [76]. Für Lösungskristallisationen kann die Massen- und Energiebilanz auf die Massenbilanz begrenzt werden. Im Allgemeinen wird die Massenbilanz nach Gleichung 2.17 ausgedrückt, wobei die zeitliche Änderung der Masse  $m$  durch die Differenz des eingehenden Massenstroms  $\dot{m}_{ein}$  und des ausgehenden Massenstroms  $\dot{m}_{aus}$ , jeweils in Abhängigkeit von der Zeit  $t$  definiert wird.

$$\dot{m}(t) = \dot{m}_{ein}(t) + \dot{m}_{aus}(t) \quad (2.17)$$

Die daraus folgende grundlegende Gleichung, die unter Berücksichtigung der Anfangs- bzw. Endkonzentration der Lösung  $c_{Start}/c_{Ende}$ , der Dichte der Suspension  $\rho_s$ , der vorliegenden Konzentration  $c$  im Kristallisator, der Oberfläche des Kristallisators  $A_K$  und des Kristallwachstums  $W$ , ist für die Massenbilanz einer Lösungskristallisation in Gleichung 2.18 gegeben [77].

$$V \frac{dc}{dt} = \frac{dV_{Start}}{dt} c_{Start} - \frac{dV_{Ende}}{dt} c_{Ende} - (\rho_s - c) A_K \cdot W \quad (2.18)$$

Bei Betrachtung einer Kühlungskristallisation kann Gleichung 2.18 weiter vereinfacht werden und wird lediglich durch das Volumen  $V$ , der zeitlichen Änderung der Konzentration  $c$  sowie der zeitlichen Änderung der Masse des gebildeten Kristallisats  $m_{Krist}$  (Gleichung 2.19) beeinflusst [77].

$$V \frac{dc}{dt} + \frac{dm_{Krist}}{dt} = 0 \quad (2.19)$$

**Leistungsparameter der Kristallisation** Die theoretische maximale Kristallmasse nach einer Kühlungskristallisation kann von der Löslichkeitsdifferenz innerhalb eines genau definierten Temperaturbereiches  $\Delta T$  abgeleitet werden. Die tatsächliche Ausbeute  $Y$  wird durch das Verhältnis zwischen der erhaltenen Kristallmasse und dem theoretischen Wert bestimmt (Gleichung 2.20). Die Produktivität ergibt aus Gleichung 2.21, wobei sich die Prozesszeit  $t_{Prozess}$  aus der Vorbereitungszeit und der Kristallisationszeit zusammensetzt. Die Reinheit  $Pu$  wird aus dem Verhältnis zwischen der Masse des gewünschten Enantio-

## 2 Theoretische Grundlagen

mers und der erhaltenen Gesamtmasse angegeben.

$$Y_i^{Kr} = \frac{\Delta m_{i,Krist}}{\Delta m_{i,Krist}^{max}} = \frac{\Delta c_{i,Krist}}{c_{i,Krist}^{Start}} \quad i = 1,2\dots N \quad (2.20)$$

$$Pr_i^{Kr} = \frac{m_{i,Krist}}{t_{Prozess} \cdot m_{Loes}} \quad i = 1,2\dots N \quad (2.21)$$

$$Pu_i^{Kr} = \frac{m_{i,Krist}}{m_{ges,Krist}} \quad i = 1,2\dots N \quad (2.22)$$

**Quantitative Betrachtungen von Phasenerfall und Mischen** Nach dem *Massenerhaltungsgesetz* gilt, dass die Masse einer Ausgangsmischung **M** gleich der Masse der zu erhaltenen Gemische **A** und **B** ist. Bezogen auf die Stoffmenge  $n$  gilt Gleichung 2.23.

$$n_{tM} = n_{tA} + n_{tB} \quad (2.23)$$

Die Massenbilanz im ternären System für drei Komponenten ( $i = 1,2,3$ ) kann mit Hilfe der Gl 2.23 aufgestellt werden. Für die Stoffmengen der einzelnen Komponenten in einer Mischung, z. B. **M**, gilt Gleichung 2.24.

$$n_{1M} + n_{2M} + n_{3M} = n_{tM} \quad (2.24)$$

Für die einzelnen Komponenten gilt Gleichung 2.25.

$$x_1 + x_2 + x_3 = 1 \quad (2.25)$$

In Abbildung 2.14 sind diese Zusammenhänge graphisch im ternären Diagramm veranschaulicht.

Für die Darstellung der Phasengleichgewichte ternärer Systeme werden oft ternäre Phasendiagramme benutzt. Teilweise findet ein Übergang zum kartesischen Koordinatensystem statt, wobei das ternäre Diagramm als Dreieck im kartesischen System betrachtet wird (Abbildung A.1). Dies dient hauptsächlich der geeigneten Illustration von Mischungs- und Entmischungsvorgängen ( $\mathbf{M} \longleftrightarrow \mathbf{A} + \mathbf{B}$ ).

Im Anhang A wird der rechnerische und geometrische Beweis der linearen Mischung bzw. Entmischung aufgeführt. Dabei wurde das ternäre Phasendiagramm als Dreieck in ein kartesisches Koordinatensystem gelegt und die Mischungs- bzw. Entmischungslinie als Gerade dargestellt, auf der die Punkte **A**, **M** und **B** liegen.

Die geometrischen Beziehungen im Dreieck sind in Abbildung A.1 eingezeichnet. Sie bilden die Grundlage zur Umrechnung (Gleichung A.7 und A.8) von den kartesischen Koordinaten ( $X,Y$ ) auf die ternären Stoffmengenanteile ( $x_i$ ). Die Übertragung auf das kartesische Koordinatensystem dient als Vereinfachung zur Bestimmung der Stoffmengenanteile einer zu erzielenden unbekanntem Mischung, z. B. **B**. Die Herleitung und Überprüfung mit den Grundlagen der Massen- und Komponentenbilanz sowie die Berechnung von Spezialfällen

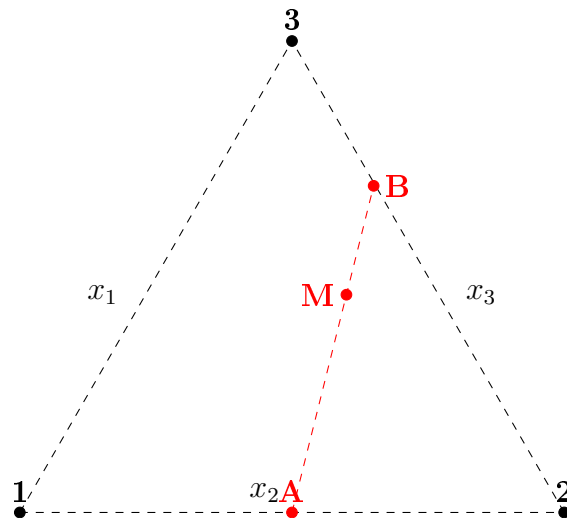


Abbildung 2.14: Darstellung der Mischung bzw. Entmischung dreier Gemische (A, B und M) im ternären Diagramm ( $M \longleftrightarrow A + B$ )

erfolgt im Anhang A. Als ausgewählte Spezialfälle werden dabei betrachtet, dass z. B. **A** in einer Ecke des TPD und/oder **B** auf einer Dreiecksseite liegen. Dies dient der Veranschaulichung von Kristallisationsprozessen, wobei **A** dem Kristallinat (feste Phase) und **B** der verbleibenden Mutterlauge (flüssige Phase) entsprechen. Bei dem Fall (Fall 2), dass **A** in der Ecke des TPD liegt, wird die Kristallisation eines reinen Enantiomers veranschaulicht. Die Kristallisation der racemischen Mischung wird mit dem Fall 3 illustriert, bei dem **A** aus den beiden Komponenten 1 und 2 im Verhältnis von 1:1 besteht.

### 2.3.4 Einbettung von Kristallisationsprozessen in einen Gesamtprozess

Aus den drei allgemeinen Arten der BK (vgl. Kapitel 2.3.3.2) wurden in den letzten Jahren verschiedene Methoden zur Prozessführung abgeleitet. Zum Einen wurde die zyklische Fahrweise für Konglomerate batchweise [60, 78] und kontinuierlich [66] untersucht. Zum Anderen wurden zweistufige Kristallisationsverfahren für verbindungs bildende Systeme entwickelt. Ein Verfahren bezieht sich dabei auf die Änderung der eutektischen Zusammensetzung bei Temperatur- bzw. Lösungsmitteländerung [55]. Ein weiterer Prozess nutzt die sehr hohe Lage der eutektischen Zusammensetzung aus, wodurch mit der BK des Racemats bereits die gewünschte Enantiomerenanreicherung des Produkts in der Mutterlauge vorliegt [43, 55]. Eine dritte Möglichkeit besteht in der zweistufigen Bevorzugten Kristallisation [14]. Dabei wird aus einer gering mit dem gewünschten Enantiomer ange-

reicherten untereutektischen Lösung zunächst das Racemat bevorzugt kristallisiert, sodass eine übereutektische Mutterlauge resultiert. Aus der Mutterlauge erfolgt anschließend in einem zweiten Schritt die Bevorzugte Kristallisation des Enantiomers (Abbildung 2.15).

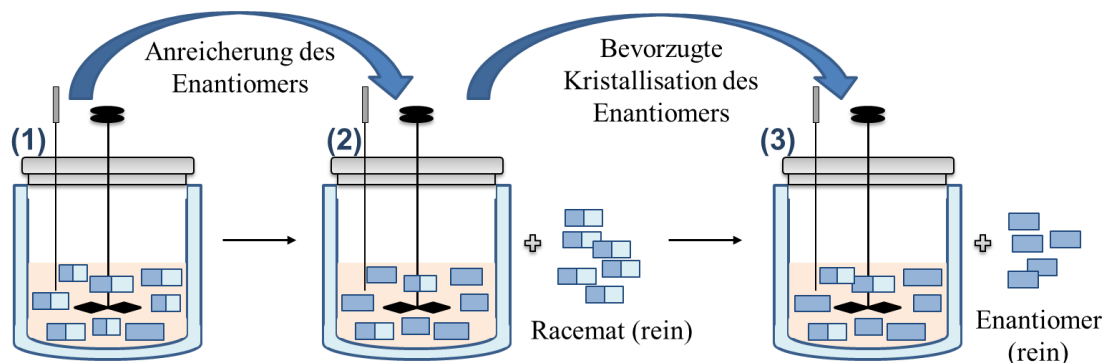


Abbildung 2.15: Schema zur Veranschaulichung der zweistufigen Bevorzugten Kristallisation für ein verbindungsbildendes System mit geringer Anfangsanreicherung des gewünschten Enantiomers.

Die vorgestellten Strategien zur BK dienen in dieser wissenschaftlichen Arbeit als Grundlage zur Auslegung enantioselektiver Kristallisationsverfahren. Die Prozessführungen sollen auf die Eigenschaften der Beispielsysteme und auf den Maßstab mit signifikant geringen Probemengen angepasst werden.

Festgehalten werden soll, dass aus Gründen der Nachhaltigkeit und der Ausbeutesteigerung die BK zweier Spezies unter Rückführung der Mutterlauge und der unerwünschten Spezies zur Feedlösung in einen Gesamtprozess eingebettet werden kann. Ein mögliches Prozessschema für verbindungsbildende Systeme ist in Abbildung 2.16 dargestellt.

## 2.4 Grundlagen der enantioselektiven präparativen Chromatographie

Aufgrund der großen Anwendbarkeit verschiedenster käuflicher chiraler stationärer Phasen (CSP) gilt die enantioselektive Chromatographie im Allgemeinen als schnellste Methode, um in geringen Mengen reine Enantiomere zu erhalten [79,80]. Im Review von Lorenz et al. [8] und den darin angegebenen Quellen wird ein Überblick zur möglichen Anwendung von enantioselektiver präparativer Chromatographie sowie dessen Einbettung in einen Hybridprozess zur Herstellung reiner Enantiomere gegeben.



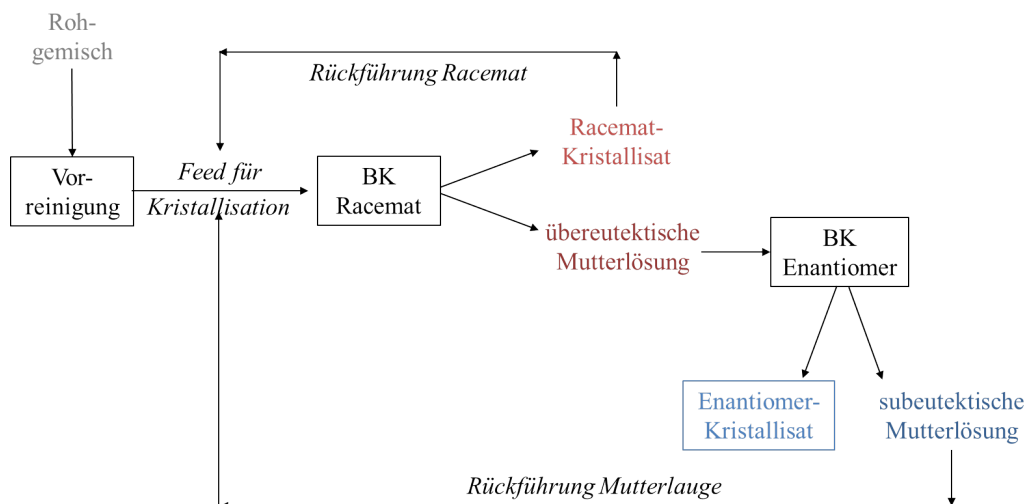


Abbildung 2.16: Schematische Darstellung eines Gesamtprozesses mit Berücksichtigung eines Anreicherungs-schrittes, Varianten der Bevorzugten Kristallisation für verbindungs-bildende Systeme sowie perspektivisch der Rückführung von Mutterlauge und dem Kristallisat der unerwünschten Spezies (nicht im Rahmen dieser Arbeit).

### 2.4.1 Prinzip und quantitative Beschreibung

Das Trennkonzzept der Chromatographie basiert auf den heterogenen Wechselwirkungen der zu trennenden, in der mobilen Phase (Eluent) gelösten, Stoffe (z. B. Enantiomere) mit der stationären Phase (Adsorbens) [79, 81, 82].

Bei einer chiralen chromatographischen Trennung wird das gelöste Enantiomergemisch in einen Eluentenstrom injiziert, der durch eine Säule fließt, die mit einer chiralen stationären Phase (CSP) gepackt ist. Die CSP kann zum Beispiel aus einem festen Trägermaterial (sphärische Silicapartikel), welches mit Molekülen aus Amylose-, Cellulose- oder antibiotischen Derivaten mit zahlreichen Stereozentren funktionalisiert ist, bestehen. Das Elutionsprofil eines jeden Enantiomers, ein sogenanntes Chromatogramm, wird mit Hilfe eines am Ausgang der Säule angeschlossenen UV-Detektors aufgenommen. Ein Beispielchromatogramm ist in Abbildung 2.17 dargestellt. Das dabei stärker mit dem chiralen Anteil der stationären Phase wechselwirkende Enantiomer hat eine längere Retentionszeit als das weniger stark wechselwirkende Gegenenantomer. Die Zeit von der Injektion bis zum Austreten aus der Säule wird Bruttoretentionszeit  $t_R$  genannt. Die Zeit, die der Eluent benötigt, um die Säule zu passieren, wird als Totzeit  $t_0$  bezeichnet [83].

Die Differenz aus Bruttoretentionszeit und Totzeit ergibt die Nettoretentionszeit  $t'_R$  und ist ein Maß der Verzögerung beim Passieren der Trennsäule durch die Adsorptions- und Desorptionsprozesse. Normiert man die Nettoretentionszeit auf die Totzeit, erhält man

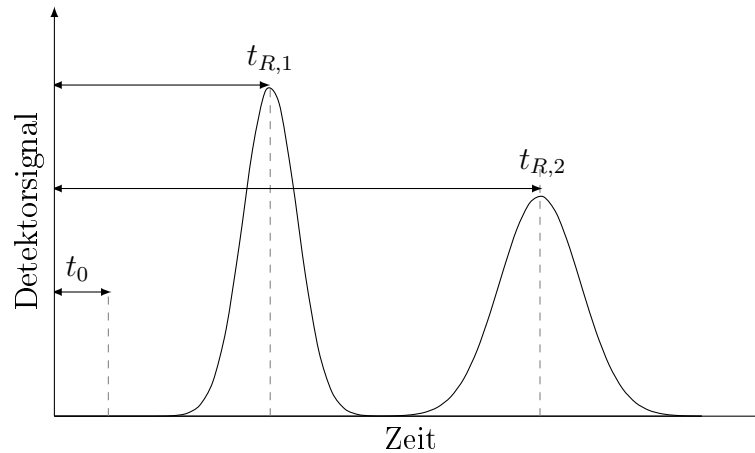


Abbildung 2.17: Schematische Darstellung eines Chromatogramms als Abhängigkeit des Detektorsignals von der Zeit mit den charakteristischen Zeiten: Totzeit  $t_0$  und Bruttoretentionszeiten zweier Komponenten (1 und 2)  $t_{R,i}$ .

den dimensionslosen Kapazitätsfaktor  $k'$  für ein Enantiomer [18].

$$k' = \frac{t'_{R,i}}{t_0} = \frac{t_{R,i} - t_0}{t_0} \quad (2.26)$$

Der Quotient der Kapazitätsfaktoren für die zwei Peaks, z. B. die eines Enantiomerengemisches, ergibt die Selektivität einer chromatographischen Trennung durch den Trennfaktor  $\alpha$ .

$$\alpha = \frac{k'_2}{k'_1} = \frac{t'_{R,2}}{t'_{R,1}} = \frac{t_{R,2} - t_0}{t_{R,1} - t_0} \quad (2.27)$$

Bei einem Trennfaktor von 1,0 erfolgt keine Trennung. Für hocheffiziente analytische Säulen kann eine Trennung mit einem Trennfaktor von 1,05 erreicht werden, wohingegen  $\alpha$  bei präparativ nützlichen HPLC-Säulen mindestens 1,2 besser jedoch 1,5 betragen sollte. Die Effektivität einer chromatographischen Säule kann anhand der theoretischen Bodenzahl ( $N$ ) bewertet werden. Diese charakteristische Größe für eine Säule hängt von der Qualität der Säulenpackung und der Teilchengröße der stationären Phase ab. Für symmetrische Peaks hocheffizienter Säulen kann die Breite der Gaußverteilung  $w$  verwendet werden, um die Bodenzahl zu bestimmen. Das zuverlässigere Prinzip beruht auf der Breite bei halber Peakhöhe  $w_{1/2}$ . Die theoretische Bodenzahl ist für jede Komponente  $i$  spezifisch ( $TBZ_i$ ) und folgendermaßen definiert [84].

$$N_i = 16 \left( \frac{t_{R,i}}{w_i} \right)^2 = 5.54 \left( \frac{t_{R,i}}{w_{1/2,i}} \right)^2 \quad (2.28)$$

**Methodenentwicklung** Bei der Entwicklung einer effizienten Methode zur Trennung durch Chromatographie stehen die Auswahl der stationären und mobilen Phase im Vordergrund.

Die Wahl der *stationären Phase* ist durch ein Screening von verschiedenen CSP innerhalb kurzer Zeit möglich. Das Screening erfolgt durch eine automatische HPLC-Einheit mit einem Umschaltventil, welches mit den verschiedenen chiralen Säulen verbunden ist [18]. Bei der *mobilen Phase* findet zunächst die Entscheidung für ein passendes Eluentengemisch statt. Dieses Lösungsmittelgemisch sollte so gewählt werden, dass es zu einer Trennung der Komponenten führt. Innerhalb der Wahl der mobilen Phase kann sich für isokratische oder für Gradientenläufe entschieden werden. Der Vorteil der Gradiententrennung liegt bei der besseren Peakform für spätere Retentionszeiten und bei zum Teil kürzeren Trennzeiten. Die isokratische Methode ist beim Einsatz der präparativen Chromatographie von Vorteil, da diese Methode als robuster gilt und somit ein Methodentransfer möglich ist [85].

### 2.4.2 Präparative Chromatographie

Die präparative enantioselektive Chromatographie wurde in den letzten Jahren zu einer wahrhaften Alternative für die Herstellung enantiomerenreiner Wirkstoffe [84, 86]. Ein Beispiel für die derzeitige industrielle Anwendung ist die Produktion des Antidepressivums *Escitalopram* durch chirale Chromatographie [18].

Vor dem Hintergrund, dass chromatographische Prozesse möglichst nicht übermäßig teuer und verschwenderisch gestaltet werden sollten, bietet die präparative enantioselektive Chromatographie hierfür eine gute Alternative [18]. Für die industrielle Nutzung der Chromatographie als Trennmethode ist es sinnvoll, mit großen Injektionsmengen und damit einhergehenden hohen Überladungen der chiralen Säulen zu arbeiten. Dies führt einerseits zu einer Verschlechterung der Trennleistung, da mit einer Überladung der annähernd lineare Bereich der Adsorptionsisothermen verlassen wird und die Chromatogramme nicht mehr einer Gauß-Verteilung ähneln. Durch Mitreiß- und Verdrängungseffekte treten außerdem Peakverbreiterungen und Deformationen in den Chromatogrammen auf, die bis zur Peaküberschneidung führen können. Somit entsteht ein Bereich, in dem beide Enantiomere die Säule gleichzeitig verlassen (Zwischenfraktion). Aufgrund des hohen Substanzdurchsatzes können andererseits große Mengen an reinen Enantiomeren gewonnen werden, da die mit der Peakfläche definierte Durchsatzmenge beider Enantiomere (Abbildung 2.18) im Verhältnis größer ist als der Verlust durch die Überschneidung beider Peaks.

Einen großen Einfluss auf den chromatographischen Trennprozess hat der Verlauf der Adsorptionsisotherme, die die Beladung  $q$  des Feststoffes auf der Säule im thermodynamischen Gleichgewicht bei konstanter Temperatur in Abhängigkeit von der Konzentration  $c$  des Feststoffes in der mobilen Phase beschreibt. Ein wichtiges Modell stellt die Langmuir-Isotherme (Gleichung 2.29) dar, unter den Annahmen, dass keine Wechselwirkungen zwi-

schen den adsorbierten Molekülen untereinander stattfinden und nur ein Molekül auf einer homogenen Oberfläche pro Adsorptionszeitraum adsorbiert wird, mit der Henry-Konstanten  $H$  und einem spezifischen Parameter  $b$ .

$$q_i = q_{sat} \frac{b_i \cdot c}{1 + b_i \cdot c} = \frac{H_i \cdot c}{1 + b_i \cdot c} \quad i=1,2,\dots,N \quad (2.29)$$

Der Verlauf der Langmuir-Isotherme ist bei hinreichend geringen Injektionsmengen annähernd linear mit der Henry-Konstanten als Steigung. Die Adsorptionsisothermen dienen der Simulation von Chromatogrammen sowie der Vorhersage des Adsorptionsverhaltens während einer chromatographischen Trennung.

In Bezug auf die Überladung einer Chromatographiesäule gibt es zwei verschiedene Arten, nämlich die *Volumenüberladung* und die *Konzentrationsüberladung*. Bei der Volumenüberladung wird das Injektionsvolumen bei konstanter Konzentration soweit erhöht, bis die Säule überladen ist, wobei das Chromatogramm in seiner Breite gestreckt wird und die Trennung unscharf wird. Die Konzentrationsüberladung ist daher für die Auftrennung besser geeignet. Dabei wird bei konstanten Injektionsvolumen die Konzentration der injizierten Substanz bis zur Überladung erhöht. Um die Zeitspanne der Injektion möglichst gering zu halten, sollte die Substanz mit einer Lösungskonzentration nahe der Löslichkeitsgrenze (Lösungsmittel identisch mit Eluent) und einem somit geringen Injektionsvolumen auf die Säule gegeben werden. Mit der Beziehung aus Gleichung 2.30 ist aus den Überladungsexperimenten die zu wählende Injektionskonzentration  $c_{Inj}$  und das zu wählende Injektionsvolumen  $V_{Inj}$  gegeben.

$$m_{Inj} = c_{Inj} \cdot V_{Inj} \quad (2.30)$$

Daraus ergibt sich die Möglichkeit zur Veränderung des Volumenstroms  $\dot{V}$ . Auf diese Beziehung wird im Abschnitt der Maßstabsvergrößerung genauer eingegangen.

Aus den Überladungsexperimenten kann die Ladekapazität  $L$  einer chiralen stationären Phase abhängig von der aufgegebenen Komponente abgeleitet werden, die in Gramm der Substanz pro Kilogramm der chiralen stationären Phase [g/kg] ausgedrückt wird (Gleichung 2.31).  $Q_{Rac}$  drückt die Menge der injizierten Substanz und  $Q_{stat}$  die Masse der chiralen stationären Phase in der Säule aus.

$$L = \frac{Q_{Rac}}{Q_{stat}} \quad (2.31)$$

**Maßstabsübertragung** Zur Optimierung des präparativen chromatographischen Trennverfahrens im Hinblick auf die Produktivität und Ausbeute erscheint es oft hilfreich, diese zunächst im analytischen Maßstab durchzuführen. Diese kann anschließend auf die präparative Säule rechnerisch übertragen werden. Eine dafür in der Literatur empfohlene Abfolge lautet [87]:

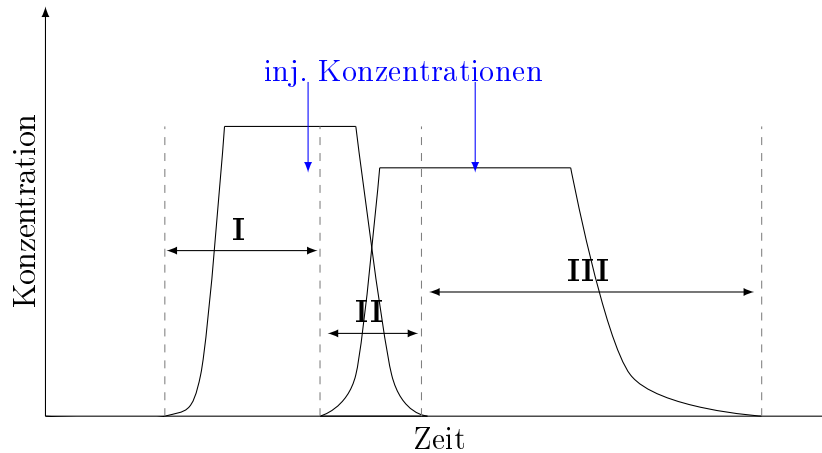


Abbildung 2.18: Darstellung eines Chromatogramms bei starker Überladung der chromatographischen Säule mit Überschneidung zweier Peaks.

**I**: erste Fraktion (z. B. reines (*S*)-Enantiomer), **II**: Zwischenfraktion bestehend aus zwei Komponenten (z. B. (*S*)-Enantiomer und (*R*)-Enantiomer), **III**: zweite Fraktion (z. B. reines (*R*)-Enantiomer).

1. Auswahl des Systems: Stationäre Phase, Eluent.
2. Optimierung der Trennung mit der analytischen HPLC-Säule.
3. Übertragung auf den präparativen Maßstab.
4. Auftrennung des Substanzgemisches und Sammlung der reinen Enantiomere.
5. Isolierung der Reinstoffe aus dem Eluenten.
6. Prüfung der Reinheit (z. B. mittels analytischer HPLC).

Die Übertragung der optimierten Parameter auf den präparativen Maßstab kann bei gleicher Säulenlänge  $L$  und gleicher Porosität mit folgender Beziehung (Gleichung 2.32) abgeschätzt werden [88]:

$$\frac{\dot{V}_{analyt}}{\dot{V}_{praep}} = \frac{d_{analyt}^2}{d_{praep}^2} = \frac{m_{Inj,analyt}}{m_{Inj,praep}} \quad (2.32)$$

Dabei ist  $\dot{V}_{analyt} / \dot{V}_{praep}$  der Volumenstrom der analytischen/präparativen Säule,  $d_{analyt}^2 / d_{praep}^2$  der Durchmesser der analytischen/präparativen Säule und  $m_{Inj,analyt} / m_{Inj,praep}$  die Injektionsmasse der analytischen/präparativen Säule.

**Leistungsparameter der Chromatographie** Bei der industriellen chiralen präparativen Chromatographie werden oft mehrere Batch-Injektionen direkt hintereinander durchgeführt, um in minimaler Zeit eine maximale Menge an Substanz aufzutrennen. Dabei

## 2 Theoretische Grundlagen

wird bereits die nächste Injektion  $I + 1$  auf die Säule gegeben, bevor die Enantiomere der vorherigen Injektion  $I$  die Säule komplett verlassen haben. In diesem Fall sind die Produktionsrate  $P^{Chr}$  und die Ausbeute  $Y^{Chr}$  der chromatographischen Trennung von Interesse. Diese werden in dieser Arbeit wie in Gleichung 2.34 und 2.35 beschrieben. Hierbei ist  $m_i$  die Masse der gewonnenen Komponente  $i$ ;  $m_{Inj,i}$  die Masse der injizierten Komponente  $i$ ;  $t_{Zykl}$  die Zykluszeit gemessen ab Startzeit der vorherigen Injektion  $I$  bis zum Start der nächsten Injektion  $I + 1$  und  $V_{stat}$  das Volumen der stationären Phase in der Säule. Die Produktivität  $Pr_i$  wird mit der Produktionsrate abhängig von der Masse der CSP nach Gleichung 2.36 bestimmt.

$$Pu_i^{Chr} = \frac{\int_{t_I}^{t_{II}} c_1(t) dt}{\int_{t_I}^{t_{II}} c_1(t) dt + \int_{t_I}^{t_{II}} c_2(t) dt} \quad t_I/t_{II}: \text{Fraktionszeiten} \quad (2.33)$$

$$P_i^{Chr} = \frac{m_i}{t_{Zykl}} \cdot Pu_i^{Chr} \quad i=1,2,\dots,N \quad (2.34)$$

$$Y_i^{Chr} = \frac{m_i}{m_{Inj,i}} \quad i=1,2,\dots,N \quad (2.35)$$

$$Pr_i^{Chr} = \frac{P_i}{m_{CSP}} \quad i=1,2,\dots,N \quad (2.36)$$

# 3 Materialien und Methoden

Das folgende Kapitel dient der Vorstellung der untersuchten chiralen Systeme und der Methoden sowohl zur Stoffcharakterisierung als auch für Kristallisationsstudien. Besonderer Dank gilt an dieser Stelle der Bayer AG (Crop Science Division, Monheim) für die Bereitstellung der Systeme 2 und 3 (Fenamidone und Mefenpyr-diethyl). Die Substanz des Systems 1 wird nicht benannt oder charakterisiert, um die vom Industriepartner erwünschte Vertraulichkeit zu bewahren. Alle drei Systeme sind als Beispielsubstanzen für die Untersuchung der möglichen Anwendung von Prozessstrategien und Techniken der Bevorzugten Kristallisation gedacht.

## 3.1 Substanzen

Für die Löslichkeitsmessungen, Kristallisationsstudien und HPLC-Analysen wurden verschiedene Lösungsmittel (*LM*) verwendet, die in Tabelle 3.1 mit Zuordnung ihrer Anwendungsbereiche und der kommerziellen Anbieter zusammengefasst sind. Wasser wurde mit Hilfe eines Wasseraufbereitungssystems (Milli-Q®) filtriert und deionisiert. Die zu untersuchenden chiralen Wirkstoffe (*WS*) sowie deren Reinheit sind ebenfalls in Tabelle 3.1 angegeben.

Innerhalb dieser Arbeit standen für das System 1 (*XY*) Gesamtmengen des Racemats von 10 g und des Enantiomers von 11 g bereit. Die Mengen der von der Bayer AG (Crop Science Division) zur Verfügung gestellten agrochemischen Wirkstoffe waren für das System 2 (Fenamidone) beim Racemat 30 g und beim Enantiomer 20 g sowie für das System 3 (Mefenpyr-diethyl) beim Racemat 500 g und bei beiden Enantiomeren jeweils 100 mg.

*LLK = Löslichkeit; Krist. = Kristallisationsstudien; HPLC = analytische HPLC; PHPLC = präparative HPLC.*

### 3.1.1 Substanz „XY“ (System 1)

Die für erste experimentelle Untersuchungen eingesetzte Substanz des Systems 1 wird nicht benannt oder charakterisiert, um die vom Industriepartner erwünschte Vertraulichkeit zu bewahren.

### 3 Materialien und Methoden

Tabelle 3.1: Übersicht zu den verwendeten Materialien, sortiert nach dem Wirkstoff (*WS*) und Lösungsmittel (*LM*) mit zugehöriger Anwendung.

	Substanz	Anwendung ( <i>LM</i> )/ Reinstoff ( <i>WS</i> )	Anbieter	Reinheit [%]
<i>WS</i>	<b>XY</b> ( <i>Syst. 1</i> )	Racemat	OvGU	≥ 95,0
		( <i>S</i> )-Enantiomer	Sigma Aldrich	≥ 98,0
	<b>Fenamidone</b> ( <i>Syst. 2</i> )	Racemat		≥ 96,8
		( <i>S</i> )-Enantiomer	Bayer AG	≥ 99,8
	<b>Mefenpyr- diethyl</b> ( <i>Syst. 3</i> )	Racemat ( <i>R</i> )/( <i>S</i> )-Enantiomer	(CropScience)	≥ 99,3 ≥ 99,5
<i>LM</i>	Ethanol (EtOH)	LLK, Krist., HPLC, PHPLC	VWR	≥ 99,6
	Toluol (Tol)	LLK	VWR	≥ 99,9
	Acetonitril (ACN)	LLK, HPLC	VWR	≥ 99,9
	n-Heptan (n-Hept)	HPLC, PHPLC	VWR	≥ 99,0
	Methanol (MeOH)	HPLC, PHPLC	VWR	≥ 99,9
	1 M wässrige Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> -Lsg.	HPLC	Roth	≥ 99,5
	Wasser (H <sub>2</sub> O)	LLK, Krist.	MilliQ ®	18,2 · 10 <sup>6</sup> Ω · cm spez. Widerst.

Die Aufgabe in den Untersuchungen mit dem System 1 liegt darin, Instrumente und Methoden zur Messung thermodynamischer Stoffdaten sowie zur Durchführung kristallisationsbasierter Darstellung von reinen Enantiomeren im signifikant kleinen Maßstab.

#### 3.1.2 Fenamidone (System 2)

**Fungizide** sind Wirkstoffe biologischer oder chemischer Natur, die Pilze oder dessen Sporen abtöten bzw. deren Wachstum verhindern. Schon Anfang des 19. Jahrhunderts begann mit der Bekämpfung von Mehltau an Obstbäumen die Anwendung von Fungiziden. Die ersten organischen Fungizide wurden zu Beginn des 20. Jahrhunderts eingeführt. Seit den 1930er Jahren erfuhren die organischen fungiziden Wirkstoffe eine große Bedeutung, wobei deren Wirkungsweise als „vielseitig“ beschrieben werden kann, da sie gleichzeitig eine Reihe von Enzymen und Zellstrukturen hemmen und einen präventiven Schutz gegen unterschiedliche Krankheiten gewähren [13].

Speziell im Kartoffelanbau ist die Kraut- und Knollenfäule eine der verheerendsten Pflan-



zenkrankheiten. Der Erreger für diese Krankheit, die zur totalen Zerstörung der Kulturpflanze oder deren Tod und zu signifikanten Ertragseinbußen führen kann, ist ein Pilz, der in den Knollen überwintert [89].

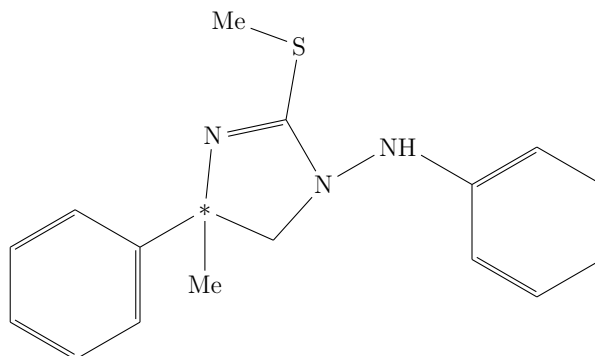


Abbildung 3.1: Strukturformel von racemischem Fenamidone.

*Fenamidone* (Abbildung 3.1), (*S*)-1-anilino-4-methyl-2-methylthio-4-phenyl-imidazolin-5-one, ist ein im Handel erhältliches Fungizid, das 1998 vorgestellt wurde und der Gruppe der Azolone zuzuordnen ist [12, 89, 90]. Mit einem geringen Risiko an Bioakkumulation ( $\log P_{OW} < 3$ ) weist Fenamidone einen hohen Grad an Aktivität zur Bekämpfung von Eipilz-Erkrankungen (Oomyzeten) wie z. B. Falscher Mehltau, *Phytophthora infestans* an Kartoffeln und Tomaten sowie *Pythium*-Arten auf [89, 91].

Aufgrund der Komplexität von Biosystemen ist die Bedeutung der Chiralität für die biologische Aktivität von Fungiziden oft schwer zu ermitteln, da gleichzeitig die Auswirkungen auf die Rezeptoren und Metabolismen des Pilzes als auch auf die Wirtspflanze berücksichtigt werden müssen. Diese können unterschiedlich zur Betrachtung der fungitoxischen Wirkung beitragen [5]. Biologische und biochemische Untersuchungen zeigten, dass die fungizide Aktivität bei Fenamidone vom (*S*)-Enantiomer ausgeht [89].

Das Enantiomer wird in einer vierstufigen Synthese hergestellt (Abbildung 3.2), wobei (*S*)-Phenylglycin als Ausgangssubstanz dient. Diese chirale Aminosäure wird mit klassischer Veresterung im sauren Milieu in ein Methylester umgewandelt. Dieser Aminoester reagiert mit Thiophosgen in z. B. Toluol zum Isothiocyanat. Nach Zugabe von Phenylhydrazin in einem inerten Lösungsmittel wird bei Erwärmung das Thiohydantoin – ein heterozyklischer Thioharnstoff – erhalten. Dieser wird anschließend unter sauren oder basischen Bedingungen mit Dimethylsulfat methyliert und ergibt Fenamidone [12, 90].

Die Herstellung von Fenamidone sowie dessen Anwendung als Fungizid sind patentiert (EP 551,048, EP 629,616) [92, 93].

Für die Untersuchung einer Machbarkeit der Anwendung von Bevorzugter Kristallisation zur Enantiomerentrennung auf einen agrochemischen Wirkstoff wird die racemische Form des Fenamidones in dieser Arbeit als Beispielsubstanz verwendet. Das Fungizid

### 3 Materialien und Methoden

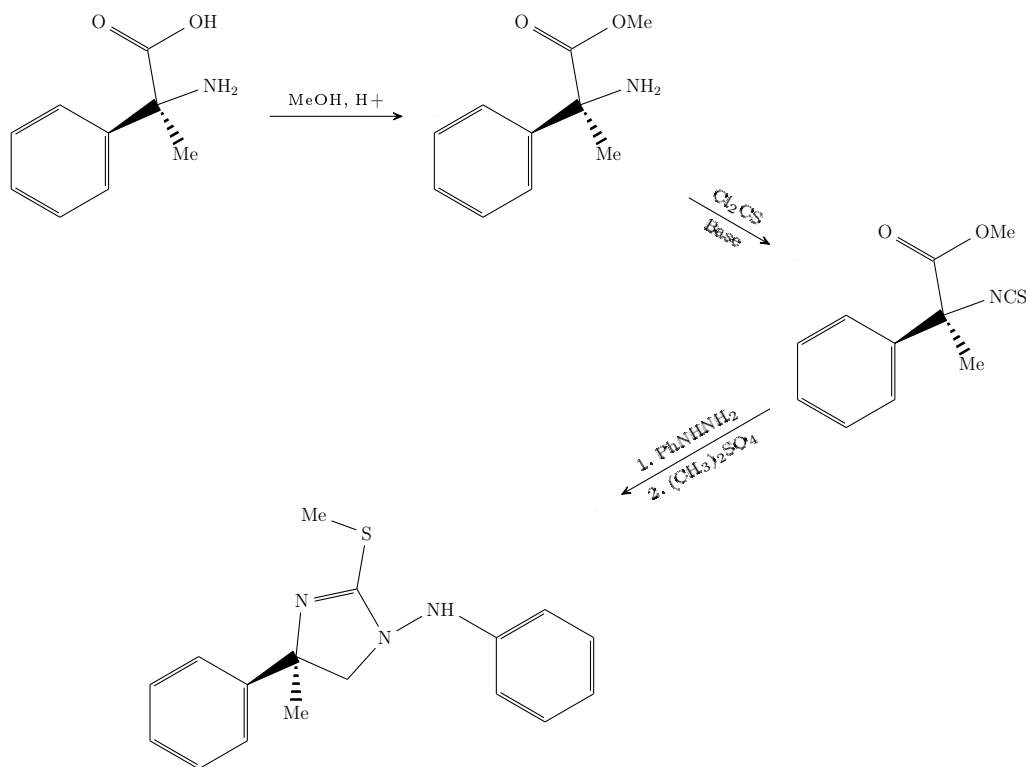


Abbildung 3.2: Reaktionsschema für die Synthese von (*S*)-Fenamidon [13].

wird als chirales System hinsichtlich seiner physikalisch-chemischen Eigenschaften analysiert und eingeordnet. Basierend auf diesen Erkenntnissen wird eine enantioselektive Kristallisations-Strategie erarbeitet, die zunächst bezüglich ihrer Durchführbarkeit untersucht wird. Abschließend werden Untersuchungen zur Effizienzoptimierung dargelegt.

#### 3.1.3 Mefenpyr-diethyl (System 3)

**Safener** (engl. *safer* = sichern, schützen) sind Chemikalien, die zum Schutz der Kulturpflanze vor ungewünschter Beschädigung durch Herbizide eingesetzt werden. Wichtig ist dabei, dass die Anwendung von Safenern nicht die gewünschte Unkrautbekämpfung der Herbizide beeinträchtigt.

In Hinblick auf die Anwendung von Safenern können diese in drei Gruppen eingeteilt werden:

1. hauptsächlich Saatgutbehandlung,
2. Behandlung vor Pflanzenaufgang (Voraufverfahren),
3. Behandlung nach Pflanzenaufgang (Nachaufverfahren).

Der blattaktive Safener *Mefenpyr-diethyl* (Abbildung 3.3), 1-(2,4-Dichlorphenyl)-4,5-dihydro-5-methyl-1H-pyrazole-3,5-dicarboxylic acid diethyl ester, kann sowohl der dritten

Gruppe bezüglich der Anwendung als auch der chemischen Gruppe der Pyrazoline zugeordnet werden.

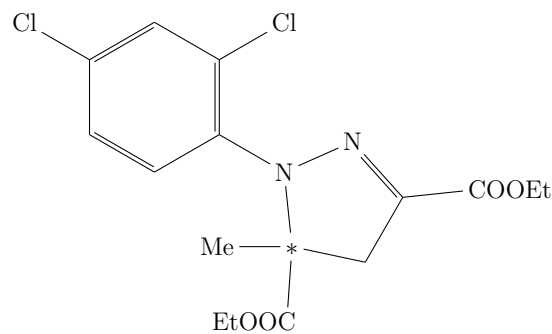


Abbildung 3.3: Strukturformel von racemischem Mefenpyr-diethyl.

In gemeinsamer Anwendung mit verschiedenen Herbiziden der Aryloxyphenopropionate (z. B. Fenoxaprop-P-ethyl) und Sulfonylharnstoffe (z. B. Isodosulfuron-methyl-Natrium) werden deutliche Verbesserungen der Kulturverträglichkeit der herbiziden Wirkstoffe in Weizen, Roggen, Triticale und unterschiedlichen Gerstesorten erzeugt. Somit wird der selektive Einsatz der Unkrautvernichtungsmittel in Getreide im Nachaufverfahren ermöglicht, während die herbizide Wirkung nicht wesentlich beeinflusst wird [12,94]. Hacker et al. berichten von 40 % (Winterweizen) bis 97 % (Sommergerste) Schädigung der Kulturpflanze bei Anwendung von Fenoxaprop-P-ethyl. Durch Zugabe von Mefenpyr-diethyl konnte der Kulturschaden auf 3 - 9 % Restschaden gemindert werden [94].

Das racemische Gemisch von Mefenpyr-diethyl wird in einer zweistufigen Syntheseroute aus den Ausgangsstoffen 2,4-Dichloroanilin und Ethyl-2-chloroacetoacetat dargestellt (Abbildung 3.4).

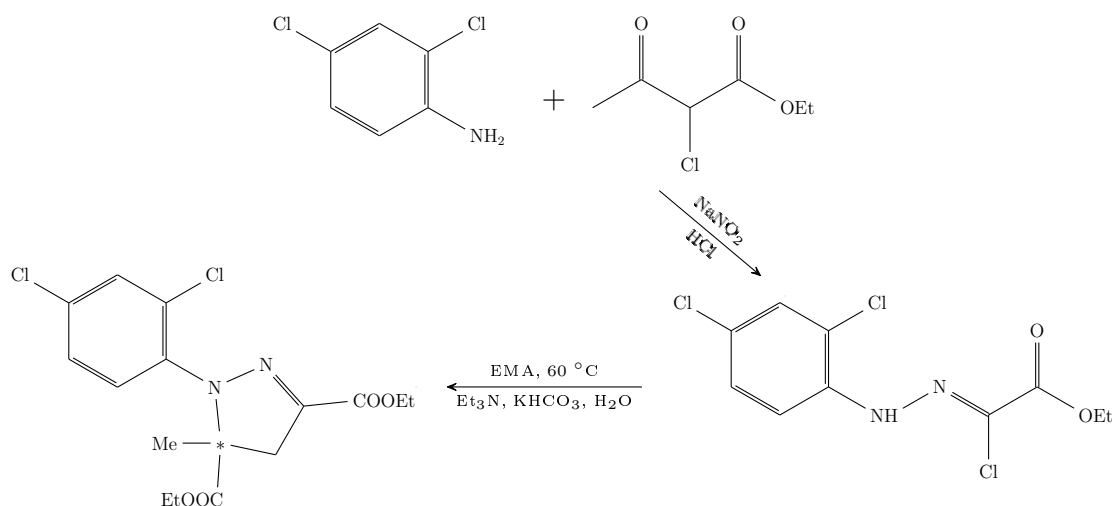


Abbildung 3.4: Reaktionsschema für die Synthese von racemischem Mefenpyr-diethyl [12].

Während der Synthese erfolgt die Umsetzung im ersten Schritt mit Natriumnitrit in saurer

### 3 Materialien und Methoden

Umgebung und im zweiten Schritt mit Methacrylsäureethylester in Wasser, Triethylamin und Kaliumhydrogencarbonat bei 60 °C zum Zielprodukt.

Die Patenterfassung der Pyrazoline-Safener (WO9107874) erfolgte im November 1989 und die erste Registrierung von Mefenpyr-diethyl im Jahre 1994 [12]. Zum derzeitigen Stand ist keine selektive Wirkung der Enantiomeren von Mefenpyr-diethyl bekannt. Deshalb wird es von der Bayer AG als Racemat vermarktet.

Die in dieser Arbeit vorgestellten enantioselektiven Trennverfahren von Mefenpyr-diethyl sollen als Grundlage für enantioselektive Herstellungsprozesse dienen.

## 3.2 Chromatographische Aufreinigung

Für die Bereitstellung enantiomerenreiner Ausgangsstoffe des Mefenpyr-diethyls (System 3) musste eine chromatographische Trennmethode (präparative HPLC) eingesetzt werden. Die reinen Enantiomere wurden für Schmelz- und Löslichkeitsanalysen aber auch als Impfkristalle und zur geringen Anreicherung bei den Kristallisationsstudien benötigt.

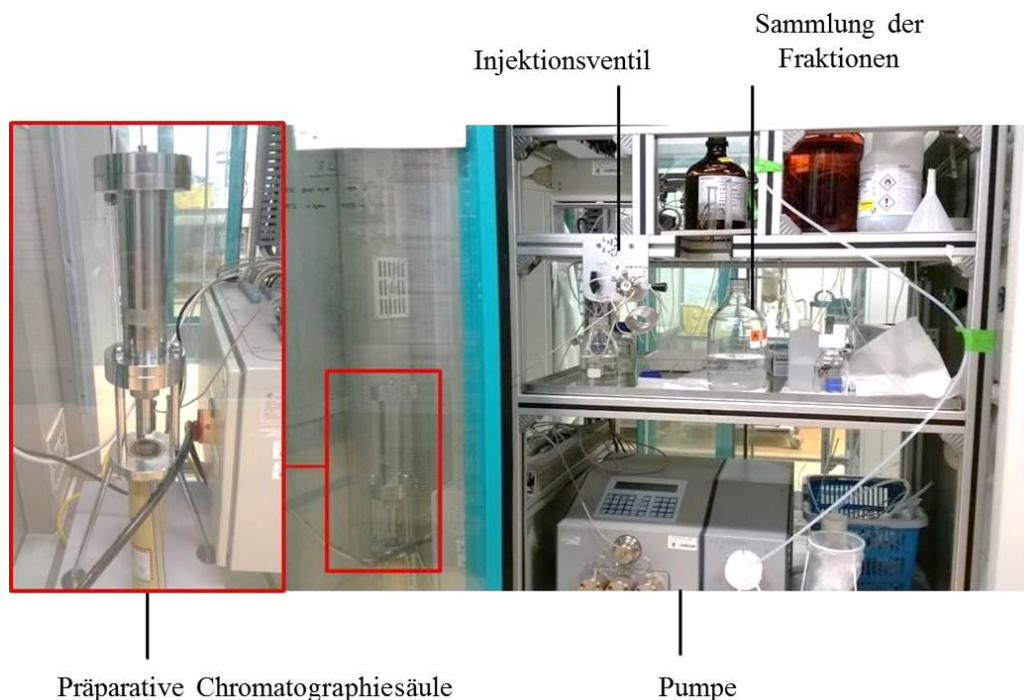


Abbildung 3.5: Versuchsaufbau der präparativen Chromatographieanlage.

Die Versuchsanlage der präparativen HPLC (PHPLC) ist in Abbildung 3.5 abgebildet. Das vorbereitete Eluentengemisch (El<sub>1</sub>: n-Hept (85 %), El<sub>2</sub>: EtOH/MeOH 1/1 (15 %)) wurde während des Trennprozesses mit Hilfe einer ACC 250/500 Pumpe (Armen Instrument) befördert, wobei die Probenaufgaben auf die Säule durch ein Injektionsventil mit

10 ml-Probenschleife erfolgten. Die ausgewählte CSP (ChiralCel OJ, 20  $\mu\text{m}$ ) wurde mit einer Masse von  $m_{CSP} = 206$  g in eine präparative Säule (Merck) mit den Abmessungen 210 · 50 mm gepackt. Die gepackte Säule erzielte für Mefenpyr-diethyl eine Selektivität von  $\alpha = 1,87$ .

Die Trennung erfolgte mit einer Flussrate von  $\dot{V} = 75 \frac{\text{ml}}{\text{min}}$  mit den Retentionszeiten  $t_S = 280\text{s}$  und  $t_R = 450\text{s}$ .

### 3.3 Messtechniken

**Röntgenpulverdiffraktometrie** Zur Untersuchung der festen Phasen in Hinblick auf deren Identifikation und Charakterisierung diente die Röntgenpulverdiffraktometrie (engl. *X-Ray Powder Diffraction*, XRPD). Die für diese Arbeit erstellten Diffraktogramme wurden mit dem XPert Pro (PANalytical) und Cu  $K\alpha$ -Strahlung in einer  $2 + \Theta$ -Spanne von  $3^\circ$  bis  $40^\circ$  bei 40 kV und 40 mA gemessen. Die Detektion erfolgte mit einem Hochgeschwindigkeitsdetektor (X'Celerator) mit der Schrittweite von  $0,017^\circ$  bei der Messzeit von 50 s pro Schritt. Die Probenpräparation erfolgte auf einem Siliziumträger.

Die Referenz-Diffraktogramme für das jeweilige Racemat bzw. Enantiomer von Fenamidone und Mefenpyr-diethyl sind in Abbildung B.1 und B.2 dem Anhang beigelegt.

**Flüssigchromatographie** Für die Identifikation und Quantifikation der Enantiomere und der Enantiomerenzusammensetzung wurde das Flüssigchromatographie-Verfahren „Hochleistungsflüssigkeitschromatographie“ (engl. *high performance liquid chromatography*, HPLC) verwendet. Die Methode basiert auf den physikalisch-chemischen Grundlagen der Adsorption (siehe Kapitel 2.4.1).

Die in dieser Arbeit durchgeführten HPLC-Analysen wurden mit einem Standard-HPLC-System (Dionex) und der chiralen Säule *ChiralCel OJ-RH* (Daicel, 5  $\mu\text{m}$ , 150 x 4,6 mm) bei  $25^\circ\text{C}$  ausgeführt. Die Aufnahme, Darstellung und Auswertung der entsprechenden Chromatogramme erfolgte mit einem UV-Detektor und der Software Chromeleon (Dionex). Die detaillierten Parameter zur HPLC-Analysenmethode von Fenamidone und Mefenpyr-diethyl sind in Tabelle 3.2 aufgeführt. Die gemessenen Retentionszeiten ( $t_R$ ) für das jeweilige Enantiomer der Stoffsysteme entsprechen dem Peakmaximum und wurden anhand der Referenz-Chromatogramme (Abbildung B.3 und B.4, siehe Anhang) bestimmt. Zur Bestimmung der einzelnen Proben hinsichtlich ihrer Enantiomerenzusammensetzung während der Löslichkeitsmessungen oder Kristallisationsstudien dienten die HPLC-Messungen. Die resultierende Peakfläche eines jeden Enantiomers entspricht dabei dem prozentualen Anteil des Enantiomers.

Tabelle 3.2: Messbedingungen der chiralen HPLC für die Analyse der Stoffsysteme Fenamidone und Mefenpyr-diethyl.

Parameter	Einheit	Fenamidone	Mefenpyr-diethyl
Eluent	[v/v] bzw. [v/v/v]	ACN/1 M Na <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> -Lsg. (Gradient: 40/60 → 90/10)	n-Hept/EtOH/MeOH (85/7,5/7,5)
Flussrate	[ $\frac{\text{ml}}{\text{min}}$ ]	1,0	0,8
Inj.-Volumen	[ $\mu\text{l}$ ]	5,0	5,0
Druck	[bar]	75	30
Wellenlänge	[nm]	254	254

**Refraktometrie** Das Refraktometer (RE40, Mettler Toledo) wurde als Offline-Methode zur Konzentrationsbestimmung während der Kristallisationsstudien eingesetzt. Dazu wurde zunächst für die zu untersuchenden Stoffsysteme Fenamidone und Mefenpyr-diethyl im ausgewählten Lösungsmittel eine Kalibrierung durchgeführt. Dafür wurden Proben des jeweiligen Racemats mit genau definierten Konzentrationen präpariert und anschließend hinsichtlich ihres Brechungsindex ( $n_D$ ) vermessen. Die Kalibriergerade resultiert aus der Verbindung der Messdaten im Konzentrations-Brechungsindex-Diagramm. Der Brechungsindex ist dabei unabhängig von der Enantiomerenzusammensetzung.

Innerhalb dieser Arbeit wurden die Refraktometer-Messungen bei 25°C durchgeführt. Die Kalibriergeraden für Fenamidone in Ethanol sowie für Mefenpyr-diethyl in den Ethanol/Wasser-Gemischen 70/30 und 80/20 sind dem Anhang in Abbildung D.1, D.2 sowie D.3 beigelegt und zeigen ein Bestimmtheitsmaß von  $R^2 \geq 0,99$ .

**Dynamische Differenzkalorimetrie** Eine bewährte und exakte Methode, um Schmelzdaten (Schmelztemperatur  $T^f$  und Schmelzenthalpie  $\Delta H^f$ ) zu bestimmen, stellt die dynamische Differenzkalorimetrie (engl. *differential scanning calorimetry*, DSC) dar. Dabei werden mit Hilfe eines linearen Temperaturprogramms Proben der zu analysierenden festen Substanzen unter Schutzatmosphäre (Helium oder Stickstoff) erhitzt und wieder abgekühlt. Zur gleichen Zeit werden Änderungen des differentiellen Wärmestromes  $dq$  im Verhältnis zu einer Referenzprobe aufgenommen. Aus beiden Vorgängen ergeben sich quantitative Informationen zu exothermen und endothermen Effekten als Funktion der Temperatur  $T$  und/oder der Zeit  $t$ . Als Referenz wird ein inertes Material genutzt, das im angewandten Temperaturbereich keine thermischen Transformationen aufweist (z. B. Aluminium) [36, 95].

Üblicherweise werden für die Probenherstellung einer Mischung die zu mischenden Komponenten mit einem Mörser zermahlen. Für DSC-Messungen muss allerdings sicherge-

stellt sein, dass Gemische gegebenenfalls z. B. intermediäre Verbindungen bilden können. Diesbezüglich sind verschiedene spezifische Methoden zur Probenpräparation geeignet. Bei Verfügbarkeit von relativ großen Mengen kann ein hergestelltes Gemisch zunächst geschmolzen und wieder rekristallisiert werden. Anschließend wird die feste Substanz zerkleinert oder gemahlen, sodass eine möglichst homogene Probe entsteht. Eine andere Möglichkeit ist mit dem Lösen der Gemische in leicht flüchtigen Lösungsmitteln (z. B. Aceton oder Ethanol), die anschließend verdampft werden, gegeben. Der kristalline Rückstand wird unter Vakuum ( $T = 20\text{ °C}$ ,  $p \leq 150\text{ mbar}$ ) vollständig von Lösungsmittelspuren befreit und für die DSC-Messung eingewogen. Bei gehemmter Rekristallisation kann durch Kratzen an der Gefäßwand die Kristallisation initiiert werden. Sollten verschiedene Kristallformen einer Substanz oder Mischung auftreten (z. B. Polymorphie), empfiehlt es sich, die Proben für einige Stunden bei einer Temperatur unterhalb der Schmelztemperatur zu erhitzen, um die Gleichgewichtseinstellung der Kristallformen sichern zu können [19]. Die Kristallisation aus der Schmelze kann sich oft als schwierig darstellen, weshalb alternativ häufig eine Lösungskristallisation gewählt wird.

Auf die in dieser Arbeit verwendeten Methoden und Messbedingungen wird in Kapitel 3.4 genauer eingegangen.

## 3.4 Methoden zur Bestimmung thermodynamischer Daten

Im folgenden Kapitel wird die konzeptionelle Vorgehensweise zur experimentellen Bestimmung der für die in dieser Arbeit relevanten Phasendiagramme vorgestellt. Die Kenntnis der Phasendiagramme leistet einen wichtigen Beitrag für die erfolgreiche Planung und Durchführung der Kristallisationsversuche. Dabei können z. B. allgemeine Aussagen zur Machbarkeit eines kristallisationsbasierten Trennverfahrens getroffen, aber auch detailliertere Angaben zur maximal zu erreichenden Ausbeute und/oder Reinheit gemacht werden.

### 3.4.1 Analyse des Schmelzverhaltens (binäre Systeme)

Bei der Analyse des Schmelzverhaltens werden binäre Fest/flüssig-Gleichgewichte (SLE) untersucht.

Zur Detektion der, z. B. in Gleichung 2.10 oder Gleichung 2.12, benötigten Schmelzdaten (Schmelztemperatur  $T^f$  und Schmelzenthalpie  $\Delta H^f$ ) dient die Differenzkalorimetrie (DSC) als zuverlässige Messtechnik (siehe Kapitel 2.3.1). Innerhalb der in dieser Arbeit vorgestellten Analysen wurden ca. 3 – 7 mg zermörserte Feststoffproben in einem geschlossenen Aluminiumtiegel (30  $\mu\text{l}$ ) eingewogen und innerhalb eines bestimmten Tem-

### 3 Materialien und Methoden

peraturprogramms erhitzt. Zur Erstellung eines binären Phasendiagramms wurden die Reinstoffe Racemat ( $x_{(S)} = 0,5$ ) und Enantiomer ( $x_{(S)} = 1,0$ ) der jeweiligen Substanz (Fenamidone bzw. Mefenpyr-diethyl) sowie Mischungen von Racemat und Enantiomer mit einer bestimmten Enantiomerenanreicherung ( $0,5 < x_{(S)} < 1,0$ ) gemessen. Die genauen Probenzusammensetzungen sind in Tabelle E.1 und Tabelle E.2 zusammengefasst.

Die eutektische Zusammensetzung  $x^{eu}$  ist für die Auslegung enantioselektiver Kristallisationsprozesse von besonderer Bedeutung, da diese die Lage der Phasengebiete maßgeblich bestimmt. Die Proben-Nr. 5, 6, 7 und 8 dienten der experimentellen Bestimmung der eutektischen Zusammensetzung von Fenamidone ( $x_{Fen}^{eu}$ ). Eine experimentelle Bestimmung der eutektischen Zusammensetzung von Mefenpyr-diethyl ( $x_{Mef}^{eu}$ ) war nicht möglich, da der eutektische Peak und der Schmelzpeak bei Enantiomerenverhältnissen nahe der eutektischen Zusammensetzung sehr eng beieinander lagen.

Da beide Stoffsysteme eine Hemmung der Rekristallisation aus der Schmelze aufweisen, wurden DSC-Messungen lediglich zur Schmelzanalyse verwendet.

Bei den Untersuchungen zum Stoffsystem Fenamidone wurde im Temperaturbereich zwischen 25 °C bis 250 °C mit einer konstanten Heizrate von  $2 \frac{\text{K}}{\text{min}}$  geheizt. Die Proben wurden so präpariert, dass möglichst molekular disperse Mischungen vorlagen. Dazu wurden das Racemat und das Enantiomer in dem zu untersuchenden Verhältnis zunächst in Ethanol gelöst, damit durch Dissoziation eine weitestgehend ideale Vermischung gewährleistet werden konnte. Nach Verdampfung des Lösungsmittels und der damit einhergehenden Rekristallisation wurden die an der Mörserwand kristallisierten Feststoffproben vorsichtig mit einem Spatel abgetrennt (kein Mörsern), simultan zur DSC-Messung mit der XRPD charakterisiert und anhand von HPLC-Messungen auf ihr Enantiomerenverhältnis  $x_{(S)}$  untersucht.

Die prinzipielle Vorgehensweise erfolgte auch für Mischungen des Stoffsystems Mefenpyr-diethyl. Da dessen Rekristallisation bei Lösungsmittelverdampfung jedoch gehemmt ist, wurden die gemischten Feststoffproben nur teilweise in Ethanol gelöst und während der Lösungsmittelverdampfung bei 10 °C Umgebungstemperatur mit dem Mörser für 5 min zermahlen. Das Mörsern war hierbei notwendig, um eine weitestgehend vollständige Mischung zu bewirken, da keine vollständige Dissoziation im Lösungsmittel erfolgen konnte. Des Weiteren besitzt Mefenpyr-diethyl einen relativ geringen Schmelzpunkt, weshalb die DSC-Messungen im Temperaturbereich zwischen  $-20$  °C bis 60 °C erfolgten. Die geringere angewandte Heizrate von  $1 \frac{\text{K}}{\text{min}}$  ist damit begründet, dass die Temperaturen von eutektischem Effekt und Schmelzeffekt sehr nahe beieinander lagen und mit niedrigerer Heizrate eine bessere Auflösung sichergestellt werden konnte.

Die Schmelzanalysen wurden mit der DSC 131 (Setaram) durchgeführt, die regulär im mittleren Temperaturbereich mit hochreinen Standardmetallen (Indium, Zinn und Blei) kalibriert wurde. Anhand der erhaltenen DSC-Kurven konnte das Schmelzverhalten der



jeweiligen Probe ausgewertet werden. Der Beginn des auftretenden endothermen Effektes (Schmelzpeak) definiert dabei die Schmelztemperatur  $T^f$  und die dazugehörige Peakfläche die Schmelzenthalpie  $\Delta H^f$ . Bei Analyse der Mischungen von Racemat und Enantiomer mit einer bestimmten Zusammensetzung  $x$  treten in der Regel zwei endotherme Effekte auf, zum einen der eutektische Peak und zum anderen der Schmelzpeak. Bei geringerer Temperatur erscheint der eutektische Effekt dabei zuerst. Die eutektische Temperatur  $T_{eu}^f$  ist durch den Anfang des eutektischen Peaks definiert, während die Schmelztemperatur der jeweiligen Zusammensetzung durch das Peakmaximum des Schmelzpeaks festgelegt ist.

## 3.4.2 Löslichkeitsmessungen (binäre und ternäre Systeme)

### 3.4.2.1 Isotherme Löslichkeitsanalysen

Für die isotherme Löslichkeitsmessung wurde eine herkömmliche Äquilibrierungsapparatur, bestehend aus einem mit einem Thermostaten (Lauda) temperierten Doppelwandgefäß verwendet. Die Innentemperatur während der Messung wurde mit einem Temperaturfühler (Pt100) überwacht. Die Proben wurden jeweils als Suspension im jeweiligen Lösungsmittel in 5 ml-Fläschchen präpariert und zunächst auf eine höhere Temperatur als die Messtemperatur erhitzt, um die feste Phase komplett aufzulösen. Anschließend wurde die gewünschte Temperatur eingestellt und die Suspension, nach Rekrystallisation der überschüssigen festen Phase, mit einem elektromagnetischen Rührer für 48 h äquilibriert. Die Zeit bis zur Gleichgewichtseinstellung (Kapitel 2.3.1.2) wurde für Fenamidone mit  $t_{eq} \geq 8$  h und für Mefenpyr-diethyl mit  $t_{eq} \geq 8 - 9$  h bestimmt. Nachdem das Gleichgewicht im Probenvial hergestellt war, wurden drei Proben der flüssigen Phase mit einer Spritze und dazugehörigem Spritzenfilter entnommen und die Sättigungskonzentration ( $c_{sat}$ ) gravimetrisch bestimmt. Dazu wurde nach der Probenentnahme zunächst die Masse der flüssigen Phase ( $m_{LM} + m_{s,sat}$ ) und nach Lösungsmittelverdampfung die Masse der übrigen festen Phase ( $m_{s,sat}$ ) gewogen. Die Konzentration ergibt sich aus dem Quotienten der Trockenmasse und der Gesamtmasse der entnommenen Probe (Gleichung 2.13).

Hinsichtlich der Enantiomerenzusammensetzung wurde die flüssige Phase mittels chiraler HPLC-Messung (Kapitel 3.3) bestimmt, womit ein exakter Sättigungspunkt im ternären System für jede Probe definiert war. Für die Darstellung im ternären Phasendiagramm (TPD) wurden die Mittelwerte der Ergebnisse nach Auswertung der drei entnommenen Proben der flüssigen Phase in das jeweilige Phasendiagramm eingetragen.

Für die Ermittlung der Löslichkeitsisothermen in einem TPD wurden sowohl die Reinstoffe, also Enantiomer und Racemat, als auch genau definierte Mischungen beider Stoffe in bestimmten Lösungsmitteln untersucht.

### 3 Materialien und Methoden

Die Löslichkeitsdaten für das Stoffsystem XY wurden bei den Temperaturen 10 °C, 20 °C, 30 °C und 50 °C bestimmt. Die Proben wurden mit einer Enantiomerenzusammensetzung von  $x_{Enan} = 0,6$  und  $0,8$  in Ethanol hergestellt.

Für das Stoffsystem Fenamidone wurden die Löslichkeitsmessungen in den drei Lösungsmitteln Ethanol, Toluol und Acetonitril innerhalb der Temperaturspanne zwischen 10 °C und 50 °C mit verschiedenen Enantiomerenverhältnissen ( $x_{(S)-Fen} = 0,5; 0,6; 0,7; 0,8; 0,9; 1,0$ ) durchgeführt. Voruntersuchungen ergaben in den ausgewählten Lösungsmitteln ein gutes Auflösungs- und Kristallisationsverhalten.

Das Stoffsystem Mefenpyr-diethyl zeigte ein sehr hohes Löslichkeitsverhalten in polaren organischen Lösungsmitteln, z. B. in Ethanol ( $c_{Mef,sat,EtOH} \geq 20$  wt% bei 10 – 20 °C). Deshalb musste nach Alternativen mit geringerem Lösungsverhalten gesucht werden. Die Untersuchungen in weniger polaren bis unpolaren Lösungsmitteln, wie beispielsweise Isopropanol oder n-Heptan, hatten das Auftreten von Oiling Out zur Folge. Aufgrund der sehr geringen Wasserlöslichkeit ( $c_{Mef,sat,H_2O} = 2 \cdot 10^{-3}$  wt% bei 20 °C) dient die Verwendung von Wasser in diesem System als Antisolvent [94]. Ein gutes Löslichkeits- und Rekrystallisationsverhalten wurde in Ethanol/Wasser-Gemischen beobachtet. Infolgedessen wurden Löslichkeitsuntersuchungen in verschiedenen Volumenverhältnissen ( $\psi = 80/20; 70/30; 50/50$ ) im ternären System mit unterschiedlichen Enantiomerenzusammensetzungen ( $x_{(S)-Fen} = 0,5; 0,65; 0,8; 0,93; 1,0$ ) und einem Temperaturbereich zwischen 0 °C bis 20 °C durchgeführt.

Für die Ermittlung der jeweiligen eutektischen Zusammensetzungen  $x^{eu}$  von Fenamidone und Mefenpyr-diethyl im ausgewählten Temperaturbereich wurden Proben mit einem sehr großen Überschuss an fester Phase mit Enantiomerenverhältnissen von  $x_{(S)-Fen} = 0,6; 0,75; 0,9$  bzw.  $x_{(S)-Mef} = 0,65; 0,8; 0,95$  hergestellt. Für das System XY erfolgte die Einwaage mit den Verhältnissen  $x_{(S)-XY} = 0,6; 0,8$  für die Bestimmung der eutektischen Zusammensetzung. Nach Äquilibrierung bei der jeweils eingestellten Temperatur wurde nach Fest/flüssig-Trennung die flüssige und die feste Phase hinsichtlich ihrer Enantiomerenzusammensetzung mittels HPLC analysiert. Die eutektische Zusammensetzung im chiralen System wurde mit dem Mittelwert aller Proben bestimmt und entspricht dem Verhältnis der Enantiomere in der flüssigen (gesättigten) Phase.

#### 3.4.2.2 Polytherme Löslichkeitsanalysen und Breite des metastabilen Bereichs

Die polythermen Löslichkeitsdaten und die MSZW wurden für die reinen Komponenten (Racemat und Enantiomer) sowie für die jeweilige eutektische Zusammensetzung im ternären System mit Hilfe der Kristallisationsapparatur Crystal16® und der dazugehörigen Software CrystalClear (Technobis Crystallization Systems) ermittelt. Dazu wurden Proben mit genau definierter Konzentration und Enantiomerenzusammensetzung im aus-

### 3.4 Methoden zur Bestimmung thermodynamischer Daten

gewählten Lösungsmittel in einem 1 ml-Maßstab hergestellt und mit bestimmter Heiz-/Kühlrate ( $\pm 0,1 \frac{\text{K}}{\text{min}}$  und  $\pm 0,05 \frac{\text{K}}{\text{min}}$ ) erhitzt und wieder abgekühlt. Währenddessen wurde die Transmission, also die Durchlässigkeit der Lösung, mit Hilfe eines integrierten Laserstrahls gemessen und aufgezeichnet. Die Temperatur, bei der innerhalb des Aufheizens der Proben 100 % Transmission erreicht wurde, kennzeichnet die Löslichkeitstemperatur einer bestimmten Zusammensetzung aus Feststoff und Lösungsmittel und wird als *Clearpoint* bezeichnet. Dementsprechend ist der *Cloudpoint* bei der Temperatur definiert, sobald die Transmission während des Abkühlens weniger als 100 % beträgt. Sie charakterisiert die MSZW. Die entsprechenden spezifischen Kurven – die Löslichkeitskurve (Clearpoints) und die Überlöslichkeitskurve (Cloudpoints) – wurden mit Hilfe der nichtlinearen van't Hoff-Gleichung extrapoliert, wobei die Differenz zwischen beiden Kurven als MSZW bezeichnet wird.

Für die Untersuchung der Stoffsysteme auf eventuell vorkommende Solvate oder Polymorphe wurde die XRPD eingesetzt, mit der Stichproben der festen Phasen während der isothermen und polythermen Löslichkeitsmessungen analysiert wurden.

#### 3.4.3 Bestimmung von Flüssig/flüssig-Gleichgewichten

Bei der Verwendung von Ethanol/Wasser-Gemischen als Lösungsmittel für Kristallisationen von Mefenpyr-diethyl tritt bei einem bestimmten Konzentrationsbereich ein Flüssig/flüssig-Gleichgewicht (Oiling Out) auf. Dieses Phänomen ist in Kapitel 2.3.1.6 genauer erläutert und sollte während eines Kristallisationsprozesses möglichst nicht vorkommen, um unerwünschte Verunreinigungen zu vermeiden und eine kontrollierte Kristallisation durchführen zu können. Deshalb wurden Untersuchungen zu den Phasengrenzen der auftretenden Mischungslücken (Flüssig/flüssig-Gleichgewichte) unternommen. In Abbildung 3.6 sind die Vorgehensweisen zur polythermen und isothermen Messung der Phasengrenzen schematisch dargestellt.

Die experimentelle Vorgehensweise zur Quantifizierung der LLE-Daten stellte sich als schwierig heraus, da die Probenmenge aufgrund der begrenzt zur Verfügung stehenden Substanzmasse gering gehalten werden musste. Die Untersuchungen fanden daher im 1 – 5 ml-Maßstab statt und hatten eine große Fehlerquelle zur Folge. Auf diese wird in Kapitel 6 anhand der Messdaten genauer eingegangen.

Polytherme Untersuchungen des Flüssig/flüssig-Gleichgewichts fanden in den Kristallisationssystemen Crystal16® und Crystalline® PV (Technobis Crystallization Systems) statt. Dazu wurden Proben mit reinem Racemat oder Enantiomer sowie Mischungen aus beiden in den Lösungsmittelgemischen Ethanol/Wasser 80/20 oder Ethanol/Wasser 70/30 im 1 ml – 5 ml-Maßstab präpariert. Der Konzentrationsbereich lag für die jeweilige En-

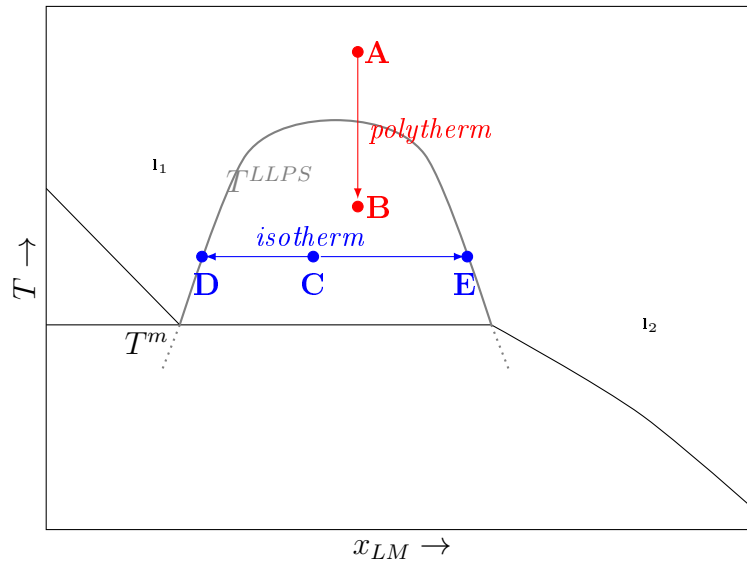


Abbildung 3.6: Schematische Darstellung zur Vorgehensweise der Detektion einer stabilen Oiling Out-Region durch Bestimmung der Phasengrenzen. Rot: polytherm, definierte Konzentration im Punkt **A** wird gekühlt, wobei Phasentrennung bei  $T^{LLPS}$  auftritt. Blau: isotherm, Konzentration von **C** trennt sich bei konstanter Temperatur in die substanzarme Phase ( $I_1$ ) mit der Konzentration im Punkt **D** und in die substanzreiche Phase ( $I_2$ ) mit der Konzentration im Punkt **E**.

antiomerenzusammensetzung im entsprechenden Lösungsmittelgemisch zwischen 3,5 wt% und 90 wt%. Während der Analysen wurden die Proben zunächst bis zum Erreichen einer homogenen Lösung erhitzt (**A**) und anschließend wieder abgekühlt (**B**), sodass bei  $T^{LLPS}$  der Übergang zur Transmission von weniger als 100 % detektiert wurde (Abbildung 3.6). Die entsprechende Temperatur, bei der das Auftreten der Mischungslücke beobachtet wurde, wird mit  $T_{Start}^{LLE}$  angegeben. Mit anschließender Temperaturzunahme wurde der Temperaturwert bestimmt, bei dem die Lösung wieder klar wurde ( $T_{Ende}^{LLE}$ ). Die ermittelten Temperaturen zur Flüssig/flüssig-Phasentrennung (engl. *liquid liquid phase separation*, LLPS) einer jeweiligen Enantiomerenzusammensetzung wurden zu einem arithmetischen Mittelwert zusammengefasst als Funktion der Konzentration dargestellt. Sie definieren die Grenze der Mischungslücke (graue Binodale in Abbildung 3.6). Üblicherweise weist die Kurve der Mischungslücke ein Maximum (UCST) auf, das die höchste Temperatur charakterisiert, bei der beide flüssigen Phasen koexistieren.

Die monotektische Temperatur  $T^m$  wurde durch schrittweises Kühlen mit einer Kühlrate von  $0,05 \frac{\text{K}}{\text{min}}$  im Intervall von 1 K bestimmt. Dazu wurden Proben mit einer genau definierten Konzentration bis zu der Temperatur gekühlt, bei der eine dritte feste Phase gebildet wurde. Die Art der existierenden Phasen (fest bzw. flüssig) wurde optisch entweder mit dem Auge oder mit einer integrierten mikroskopischen Kamera im Crystalline® identifiziert.

ziert.

Des Weiteren wurden die Grenzen der Mischungslücke auf isotherme Weise quantifiziert, indem Proben des reinen Racemats oder Enantiomers in dem Lösungsmittel Ethanol/Wasser 70/30, im Konzentrationsbereich zwischen 40 wt% und 60 wt% gelöst und bei einer bestimmten Temperatur äquilibriert wurden (C, Abbildung 3.6). Die Temperierung der Proben erfolgte mit Hilfe eines ThermoMixers® (Eppendorf) und die Überprüfung der Gefäßinnentemperatur mit einem Temperaturfühler (Pt100). Das Volumen der einzelnen Proben betrug maximal 1 ml. Bei Gleichgewichtseinstellung bei den jeweiligen Temperaturen ( $T = 30; 40; 50; 60$  °C) wurden zwei koexistierende flüssige Phasen erzeugt. Die sich anschließende Trennung der beiden flüssigen Phasen voneinander erfolgt mittels Pipette. Die entsprechenden Konzentrationen der jeweiligen flüssigen Phase wurden gravimetrisch bestimmt (siehe Kapitel 3.4.2) und bilden die Grenze der Mischungslücke bei einer speziellen Temperatur (D/E).

## 3.5 Kristallisationsversuche

In Kapitel 2.3.3 sind verschiedene Prozessvarianten zur enantioselektiven Kristallisation beschrieben. In dieser Arbeit wird insbesondere die Bevorzugte Kristallisation zunächst an einem konglomeratbildenden System (System 1) und später an zwei verbindungsbildenden agrochemischen Wirkstoffen (System 2 und System 3) in Verbindung und Kombination mit Alternativen systematisch analysiert. Derartige systematische Untersuchungen sind in der Industrie bisher noch nicht ausreichend etabliert.

Die in Kapitel 2.3.4 vorgestellten Trennprozesse (zweistufige Bevorzugte Kristallisation und Bevorzugte Kristallisation mit hoher eutektischer Zusammensetzung) sollen als Vorlage für die Kristallisationsverfahren zur Trennung der zwei verbindungsbildenden Agrochemikalien dienen. Bezugnehmend auf die Unterschiede zwischen den eutektischen Zusammensetzungen werden in dieser Arbeit zwei spezifische Prozessvarianten erläutert:

- **Zweistufige Bevorzugte Kristallisation (Prozessvariante I):** Dieser Prozess besteht aus zwei einzelnen BK und basiert auf der vorherigen Arbeit von Gou [14]. Das gewünschte Enantiomer wird zum einen mit der BK des Racemats in der Mutterlauge angereichert. Zum anderen erfolgt anschließend die BK des Zielenantiomers.
- **Bevorzugte Kristallisation bei extremer eutektischer Zusammensetzung (Prozessvariante II):** Bei diesem Verfahren wird die Lage der eutektischen Zusammensetzung innerhalb des gewählten Temperaturbereiches ausgenutzt, in Anlehnung an die Prozessvariante von Kaemmerer [55]. Die eutektische Zusammensetzung befindet sich sehr nahe der enantiomerenreinen Zusammensetzung. Durch BK der

### 3 Materialien und Methoden

racemischen Komponente wird die Mutterlauge so stark mit dem gewünschten Enantiomer angereichert, dass dieses annähernd rein in der Mutterlauge vorliegt. Zur weiteren Erhöhung der Reinheit kann der Prozess anschließend zur zweistufigen BK erweitert werden.

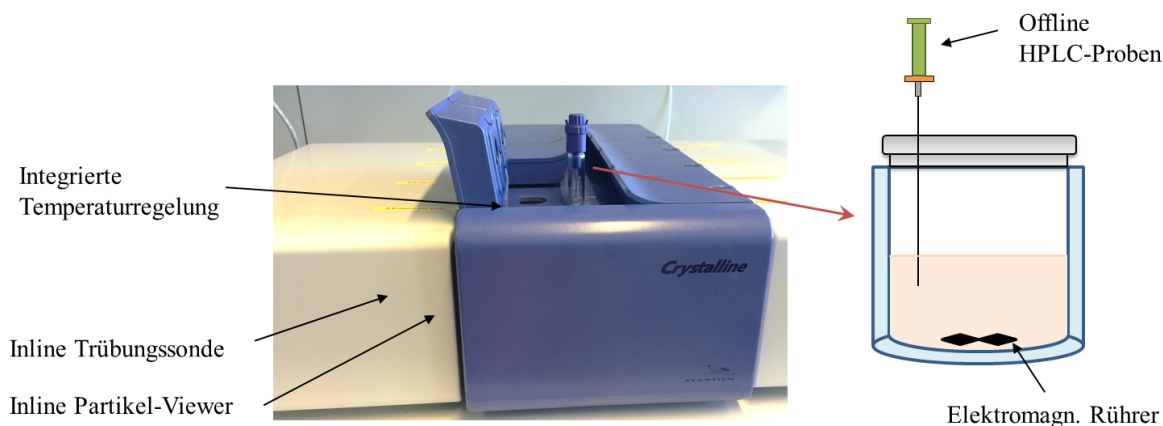


Abbildung 3.7: Photographische und schematische Darstellung der Kristallisationsapparatur (Crystalline®) für die Kristallisationsversuche.

Aufgrund der begrenzt zur Verfügung stehenden Mengen wurden die Kristallisationsstudien mit dem Kristallisationssystem Crystalline® PV (Technobis Crystallization Systems) durchgeführt. Jeder der acht enthaltenen Kristallisatoren kann unabhängig mit der dazugehörigen Software temperiert und hinsichtlich der Trübung und Partikelvisualisierung analysiert werden (Trübungs-Sonde und Partikel-Viewer). Somit wurde ein Online-Monitoring während der Kristallisationen trotz eines kleinen Maßstabs sichergestellt. Die Offline-Analysen erfüllten den Zweck zur Überwachung der Veränderung der Mutterlauge. Dazu wurden in regelmäßigen Abständen Proben der flüssigen Phase mit Hilfe einer Spritze mit dazugehörigem Spritzenfilter (Porengröße: 0,45  $\mu\text{m}$ ) entnommen. In Abbildung 3.7 ist das verwendete Kristallisationsgefäß gemeinsam mit den Inline- und Offline-Monitoring-Instrumenten schematisch dargestellt. Mit Hilfe Ergebnisse der Kristallisationsstudien können voraussichtlich Aussagen zu den Produkt- und Prozesseigenschaften (Reinheit, Ausbeute, Produktivität) getroffen werden.

Innerhalb eines Kristallisationsprozesses ist die *Ostwald-Reifung* für die Kristallqualität wichtig. Während der Reifung lösen sich kleinste Keime bzw. Kristalle zu Gunsten großer Kristalle auf. Das bedeutet, dass sich in Lösung befindende Moleküle an größere existierende Kristalle anlagern können [96]. Dies kann durch Nachrühren zum Ende eines Kristallisationsprozesses bei der Endtemperatur realisiert werden. Hinsichtlich der Gleichgewichtseinstellung während der Studien zur Bevorzugten Kristallisation wurden verschiedene Nachrührzeiten  $t_{\text{quirl}}$  untersucht. Diese wurden während äquivalenter Expe-

rimente variiert, um somit die Zeit ( $t_{eq}$ ) zu bestimmen, bei der nach Erreichen der Endtemperatur  $T_{Ende}$  das System den Gleichgewichtszustand erreicht. Die Kenntnis von  $t_{eq}$  ist von großer Bedeutung für den Erfolg der Bevorzugten Kristallisation, da bei Beginn der Gleichgewichtseinstellung die Gegenspezies kristallisiert und somit die gewünschte Spezies verunreinigt wird.

Für das Gelingen einer Bevorzugten Kristallisation im chiralen, ternären System sind verschiedene Bedingungen von wesentlicher Bedeutung. Zum Einen ist das die thermodynamische Grenze, nämlich die Löslichkeit im gewählten Lösungsmittel. Zum Anderen ist es als kinetische Größe die Grenze des metastabilen Bereiches (MSZW). Die Kenntnis dieser Werte muss dementsprechend sichergestellt werden. Mit Hilfe dieser Messdaten der thermodynamischen und kinetischen Parameter können geeignete Bedingungen für ein Kristallisationsverfahren rational abgeleitet werden.

Die realisierten und in Tabelle 3.3 zusammengestellten Bedingungen gelten für die in dieser Arbeit durchgeführten Kristallisationsversuche. Das Inline-Monitoring erfolgte mit den im Crystalline® integrierten Messgeräten (Trübungssonde und Partikel-Viewer).

Tabelle 3.3: Übersicht zu den realisierten Bedingungen während der Kristallisationsversuche für System 1, System 2 und System 3.

Parameter	System 1	System 2	System 3
Maßstab [ml]	5	30 (Stufe 1) 5 (Stufe 2)	5
T-Bereich [°C]	50 → 20	60 → 10	35 → 10
Kühlrate $\beta$ [ $\frac{K}{min}$ ]	0,5 bis $T_{Keim}$ (isotherme BK)	0,5 (Stufe 1) 0,1/0,2 (Stufe 2)	0,2/0,5/1,0 (Rac.), 0,1/0,2 (Enan.)
Rührergeschwindigkeit $v_{Ruehr}$ [ $\frac{U}{min}$ ]	350	350/500	500
Verfahrensweise	batch	batch	batch
Monitoring	Inline, Offline (HPLC)	Inline, Offline (HPLC, $n_D$ )	Inline, Offline (HPLC, $n_D$ )





# 4 Bevorzugte Kristallisation im konglomeratbildenden System (System 1)

Im folgenden Kapitel wird die Bevorzugte Kristallisation eines gewünschten Enantiomers im 3-Phasengebiet des Stoffes „XY“ (System 1) vorgestellt. Die BK erfolgte im metastabilen konglomeratbildenden System. Zuvor erfolgt die Charakterisierung der Festphase des Systems 1 sowie die Erläuterung zur Herstellung dieses metastabilen Konglomerats. Anschließend werden Phasendiagramme anhand von Löslichkeitsmessungen erstellt und daraus eine Kristallisationsstrategie abgeleitet. Zur Bewahrung der erwünschten Vertraulichkeit vom Industriepartner werden die Struktur und die Bezeichnung des untersuchten Stoffes XY nicht erwähnt. Da es sich um die Beschreibung einer methodischen Vorgehensweise handelt, sind keine strukturellen Angaben notwendig.

Dieses Kapitel soll insbesondere für eine prinzipielle Herangehensweise zur Feststellung der Phasendiagramme, zur Identifikation weiterer existierender Festphasen und deren Phasenverhalten sowie zur anschließenden Entwicklung von Kristallisationsprozessen dienen.

## 4.1 Charakterisierung der Festphase

Die Bestimmung der Art des Racemats ist mit Hilfe von verschiedenen Experimenten durchführbar. Bei den Arten kann es sich, wie in Kapitel 2.3.1 erläutert, um ein konglomeratbildendes oder um ein verbindungsbildendes System handeln. Die jeweiligen Phasendiagramme variieren vor allem hinsichtlich der Anzahl und der Lage der eutektischen Zusammensetzung (Abbildung 2.4 und 2.7).

In der Literatur wird die Beschreibung der Kategorie eines Racemats z. B. anhand der binären Schmelzphasendiagramme (siehe Kapitel 2.3.1) aufgeführt [19]. Das Schmelzverhalten der in diesem Kapitel untersuchten Substanz wurde mittels DSC analysiert. Dabei traten sowohl beim Racemat als auch beim Enantiomer ein für diese Substanzklasse typischer und breiter Sublimationseffekt ohne erkennbare Schmelzeffekte bei  $T \geq 260$  °C auf. Eine Bestimmung des binären Schmelzphasendiagramms war deshalb technisch nicht möglich.

#### 4 Bevorzugte Kristallisation im konglomeratbildenden System (System 1)

Die Identifikation der festen Phase durch XRPD-Messungen ist bei Verfügbarkeit beider Reinstoffe (Racemat und Enantiomer) eine schnelle und zuverlässige Alternative für die Bestimmung der Racematkategorie. Eine vorläufige Aussage über die Art des vorliegenden Racemats der Substanz XY konnte deshalb durch XRPD-Analysen getroffen werden und wird im Folgenden diskutiert.

Aufgrund der Tatsache, dass konglomeratbildende Racemate eine mechanische Mischung zweier Enantiomere sind und die Kristalle beider Enantiomere ein identisches Beugungsmuster aufweisen, kann davon ausgegangen werden, dass das Röntgenpulverdiffraktogramm eines konglomeratbildenden Racemats mit dem der reinen Enantiomere übereinstimmt. Im Umkehrschluss liegt bei unterschiedlichen Diffraktogrammen ein verbindungsbildendes System vor. Bei dem Vergleich wird ausschließlich die Lage der Reflexe berücksichtigt, keine Intensitäten.

Die XRPD-Messungen von den Reinstoffen der Substanz XY zeigten ein unterschiedliches Beugungsmuster, weshalb auf ein verbindungsbildendes System geschlossen wurde (Abbildung 4.1).

Die Möglichkeit eines unter bestimmten Bedingungen existierenden Konglomerats oder anderer fester Phasen kann bei verbindungsbildenden Systemen nicht grundsätzlich ausgeschlossen und sollte daher prinzipiell untersucht werden. Die Konglomeraterzeugung kann durch Temperatur-, Druck- und Lösungsmitteländerungen hervorgerufen werden.

**Umformung zum metastabilen Konglomerat** Das Vorkommen von reversiblen oder irreversiblen Fest/fest-Phasenübergängen in binären Systemen wird in der Literatur häufig als eine Folge von Polymorphie beschrieben [19]. Coquerel korrigierte 2010 die Ursache für Festphasenänderungen mit deren Eingliederung in [97]:

1. Ordnung-Unordnungs-Übergänge,
2. Mischungslücken der festen Phasen und
3. Übergänge mit drei involvierten Phasen.

Darauf beziehend berichteten Lorenz et al. 2011 [98] von der Umformung der verbindungsbildenden 2-Chlormandelsäure durch Kristallisation in ein metastabiles Konglomerat. Die beschriebene Umformung erfolgte unter anderem durch Rekristallisation des Racemats aus einer Lösung. Die letztere Vorgehensweise wurde als Grundlage für die Untersuchungen zum Festphasenverhalten des racemischen XY in Ethanol verwendet. Nach Erhitzen ( $T \geq 60 \text{ °C}$ ) der Lösung und anschließender Kühlung mit einem linearen Kühlprogramm ( $\partial T/\partial t = 0,1 \frac{\text{K}}{\text{min}}$ ) bis  $-10 \text{ °C}$  erfolgte die Rekristallisation. Anhand der XRPD-Ergebnisse konnte kein Übergang vom verbindungsbildenden Racemat zum Konglomerat charakterisiert werden.

Bei Verwendung des Kühlprogramms bis 10 °C zeigten die XRPD-Messungen der erzeugten Kristalle, dass die auftretenden Reflexe der Referenz des Enantiomers entsprachen. Dieses Resultat konnte mit Wiederholung des Experimentes reproduziert werden. Eine Beispielmessung für die Rekristallisation in Ethanol ist in Abbildung 4.1 dargestellt. Die spätere XRPD-Messung von ein und derselben Probe im zeitlichen Abstand von 7 Tagen zeigte, dass das Konglomerat sich bei Raumtemperatur ( $T \approx 23$  °C) und in Abwesenheit des Lösungsmittels wieder in die verbindungsbildende Form umgeformt hatte (Abbildung 4.1).

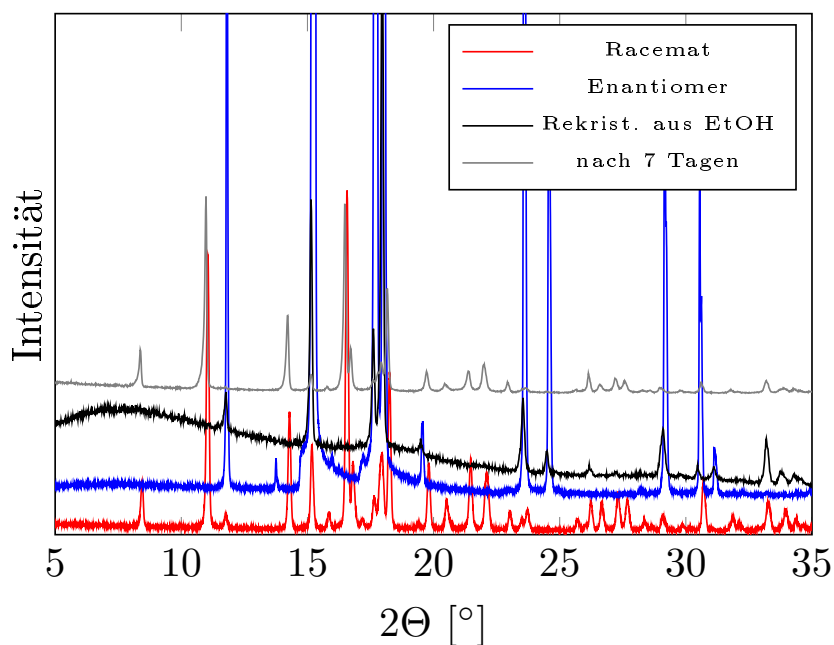


Abbildung 4.1: Vergleich der Beugungsmuster nach den XRPD-Analysen von reinem Racemat und reinem Enantiomer der Substanz XY sowie des rekristallisierten Racemats in Ethanol (EtOH) nach Probenentnahme und nach 7 Tagen.

Die in Abbildung 4.1 auffällig großen Intensitäten der Referenzmessungen von Racemat und Enantiomer folgen aus den geänderten Messbedingungen für diese Proben. Hierbei erfolgte jeweils eine hochauflösende XRPD-Messung, bei der die Schrittweite auf 0,004 ° verringert und die Messzeit auf 300 s pro Schritt erhöht wurde. Für das rekristallisierte Racemat aus Ethanol sind sowohl ein Rauschen der Basislinie und eine Basislinienverschiebung während der Messung erkennbar, was darauf zurückzuführen ist, dass die Probe im nassen Zustand (anhaftendes Ethanol) gemessen wurde und das Lösungsmittel während der Messung verdampfte. Außerdem kann aus der Erhebung der Basislinie zwischen 5–10 ° ein Anteil von amorpher Festphase in der Probe geschlussfolgert werden.

#### 4 Bevorzugte Kristallisation im konglomeratbildenden System (System 1)

In weiteren Studien wurde ein Suspensions-Experiment mit dem Racemat in Aceton bei 60 °C durchgeführt. Die Suspension wurde im Ultraschallbad für 30 min temperiert und deren feste Phase anschließend mit XRPD analysiert. Das resultierende Diffraktogramm zeigte äquivalente Reflexe zu den Enantiomerreflexen (stabil bei Raumtemperatur für mind. 2 Wochen).

Diesen Ergebnissen zufolge besteht eine an Sicherheit grenzende Wahrscheinlichkeit, dass das Racemat – unter Energiezufuhr bei  $T \geq 60$  °C – nach Rekristallisation in Ethanol und bei Aufschlämmung in Aceton ein metastabiles konglomeratbildendes System formt. Die Gemeinsamkeiten und Unterschiede zwischen den verschiedenen kristallinen Formen der gleichen racemischen Komponente (Polymorphen) und dem Vorkommen von Konglomerat/verbindungsbildendem Racemat sind bezugnehmend auf die Art des Fest/ fest-Phasengübergangs zu differenzieren. Das verbindungsbildende Racemat enthält ein äquimolares Verhältnis beider Enantiomere in regelmäßiger Anordnung im Kristallgitter und unterscheidet sich somit vom Enantiomer. Das Konglomerat dagegen besteht aufgrund der mechanischen Mischung beider Enantiomere im äquimolaren Verhältnis aus enantiomerenreinen Kristallen. Daraus ergibt sich die Gemeinsamkeit zur Polymorphie nämlich der Effekt von verschiedenen Diffraktogrammen.

Für die Substanz XY kann zusammengefasst werden, dass eine Umformung von verbindungsbildendem Racemat zum Konglomerat unter folgenden Bedingungen hervorgerufen wird:

- Umformung zum Konglomerat unter Lösungsmiteleinfluss (Ethanol, Aceton) bei  $T \geq 10$  °C,
- vollständige Auflösung der festen Phase nicht maßgeblich,
- bei Abwesenheit von Lösungsmitteln (Luftatmosphäre) Rückwandlung zum verbindungsbildenden Racemat.

Für die präzise Bestimmung der Umformungsphänomene und möglicher Polymorphieerscheinungen bedarf es zu dem in dieser Studie konkret vorliegenden Fall weiterer temperaturabhängiger Untersuchungen, z. B. temperaturabhängige XRPD-Messungen. Die Ursache für die Beständigkeit des Konglomerates in den Lösungsmitteln Ethanol und Aceton unter den genannten Bedingungen kann in der Kristallstruktur und der daraus folgenden Interaktion der funktionellen Gruppen mit dem jeweiligen Lösungsmittel gefunden werden. In weiterführenden Studien müsste dafür die Kristallstruktur der Substanz XY bekannt sein.

## 4.2 Phasengleichgewichte

Das für diese Studie verwendete System XY zeigte ein gutes Löslichkeitsverhalten in protischen Lösungsmitteln. Aufgrund der für den Organismus und die Umwelt ungefährlichen Eigenschaften von Wasser und Ethanol wurden zunächst Lösungs- und Rekristallisationsexperimente mit beiden Lösungsmitteln vorgenommen.

In Wasser wurde eine sehr hohe Löslichkeit ermittelt ( $c_{XY,sat} \geq 30$  wt% bei 20 °C). Im Verlauf einer Kühlungskristallisation mit moderater Konzentration würde das Wasser jedoch gefrieren, bevor die Substanz XY kristallisiert. In Ethanol dagegen wurde ein gutes Löslichkeits- und Rekristallisationsverhalten in einer Temperaturspanne zwischen 0 °C bis 50 °C beobachtet. Dementsprechend wurde dieses Lösungsmittel für weitere Experimente zur Untersuchung der Löslichkeit, der Überlöslichkeitsgrenze (MSZW) und des Festphasenverhaltens verwendet.

### 4.2.1 Löslichkeitsdiagramme

Die Löslichkeiten von XY in Ethanol wurden isotherm in einer Temperaturspanne von 0 °C bis 50 °C und polytherm gemeinsam mit der MSZW im Konzentrationsbereich zwischen 5 wt% bis 8 wt% ermittelt. In Abbildung 4.2 sind die Messergebnisse für das Racemat und das reine Enantiomer im Löslichkeitsdiagramm dargestellt. Es ist deutlich zu erkennen, dass das Racemat eine höhere Löslichkeit als das Enantiomer aufweist. Bezüglich der beobachteten Konglomerat-Bildung des Racemats in Gegenwart von Ethanol war dieses Ergebnis zu erwarten. Denn, wie in Kapitel 2.3.1 erläutert, nimmt bei konglomeratbildenden Systemen die Löslichkeit ausgehend vom reinen Enantiomer bis hin zur racemischen Zusammensetzung zu.

Die gemessenen Löslichkeitswerte des Racemats (Abbildung 4.2) zeigen signifikante Abweichungen zwischen der isothermen und polythermen Methode mit steigender Differenz bei Temperaturen zwischen 0–20°C bzw. 1–4 wt%. Die Unterschiede sind darauf zurückzuführen, dass die polythermen Messungen mit Konzentrationen  $\geq 5$  wt% durchgeführt wurden und somit die polytherme Löslichkeitslinie durch die Extrapolation zu geringeren Konzentrationen möglicherweise Abweichungen aufweist.

Für die Festphasencharakterisierung während der isothermen Löslichkeitsanalysen wurden bei 10 °C und 50 °C Proben der festen Phasen entnommen und mit XRPD analysiert. Beide Messungen ergaben eine Übereinstimmung mit dem verbindungsbildenden Racemat. Während der polythermen Analysen wurden die Lösungstemperaturen des verbindungsbildenden Racemats erfasst. Unterschiede der Löslichkeitswerte ausgehend von verschiedenen Festphasen werden somit ausgeschlossen.

Beim Enantiomer traten keine signifikanten Unterschiede zwischen den isothermen und

#### 4 Bevorzugte Kristallisation im konglomeratbildenden System (System 1)

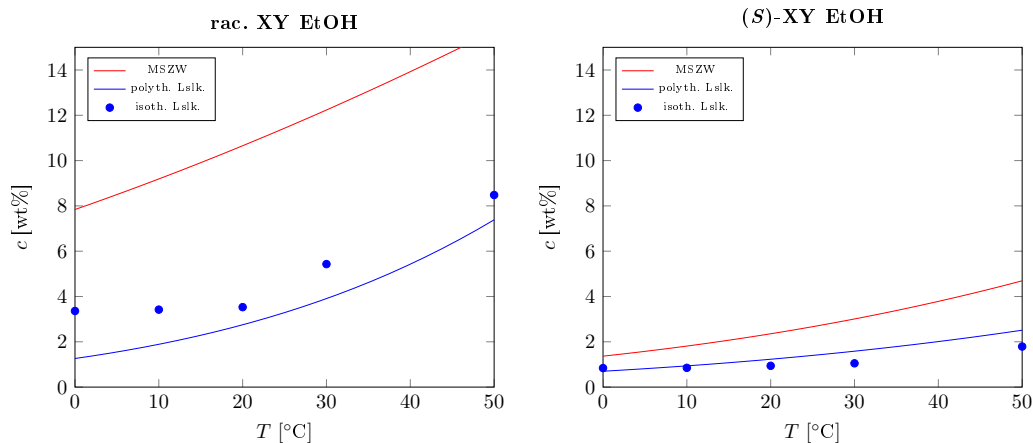


Abbildung 4.2: Isotherme (●) und polytherme (—) Löslichkeitskurven des Racemats und des Enantiomers der Substanz XY in Ethanol mit MSZW (—) im Temperaturbereich zwischen 0 °C und 50 °C.

polythermen Löslichkeitsmessungen auf. Aufgrund der sehr geringen Unterschiede der Löslichkeiten zwischen 0–50 °C ( $\approx 1$  wt%) waren bei der Extrapolation der polythermen Daten nur geringe Ungenauigkeiten zu erwarten.

#### 4.2.2 Ternäres Phasendiagramm

Die für die Bevorzugte Kristallisation essentiellen Isothermen im ternären Phasendiagramm (TPD) wurden gemäß Kapitel 3.4.2 bestimmt. Anschließend erfolgte die Auswertung der Enantiomerenzusammensetzung in der flüssigen und in der festen Phase mittels HPLC. Die festen Phasen wurden außerdem mit Hilfe der XRPD identifiziert und entsprachen dem Beugungsmuster des Enantiomers bzw. Konglomerats. Die ermittelten Isothermen für XY in Ethanol sind in Abbildung 4.3 dargestellt.

Während der Bestimmung der eutektischen Zusammensetzung entsprachen die durch HPLC ermittelten Enantiomerenzusammensetzungen der flüssigen Phasen der racemischen Zusammensetzung und belegen damit die Bildung eines Konglomerats.

Auf die Besonderheit des chiralen Systems XY im Gleichgewicht mit Ethanol, dass nämlich die Steigung der Isothermen sehr groß ist, wird explizit hingewiesen. Dies ist auf die hohe Differenz der Löslichkeiten zwischen Racemat und Enantiomer zurückzuführen (Abbildung 4.2) und kann sich auf die Gestalt des Prozessfensters einer Bevorzugten Kristallisation sowie dessen Machbarkeit auswirken. Zum Einen können durch die große Steigung der Isothermen hohe Übersättigungen erzeugt werden, ohne dass eine spontane Keimbildung erfolgt. Zum Anderen können nur kleine Ausbeuten an reinem Enantiomer erreicht werden.

In Kapitel 2.3.3 wurden Verfahrensweisen zur Enantiomerentrennung und gleichzeitig die

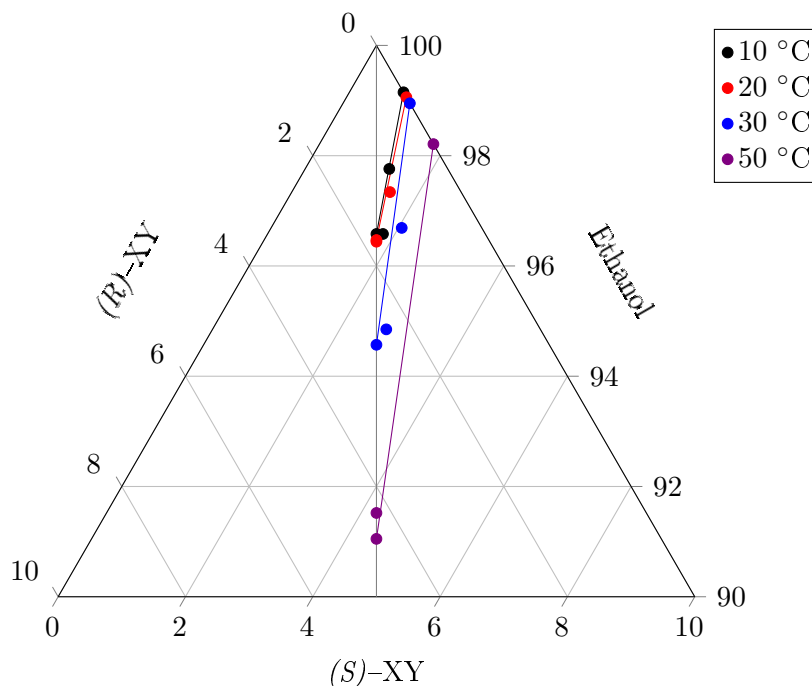


Abbildung 4.3: Ternäres Phasendiagramm von chiraalem XY in Ethanol (obere 10 %) mit Löslichkeitsisothermen bei 10 °C, 20 °C, 30 °C und 50 °C.

Bevorzugte Kristallisation (BK) als spezielle Form der selektiven Kristallisation im 3-Phasengebiet vorgestellt. Außerdem wurde verdeutlicht, dass innerhalb eines konglomeratbildenden Systems eine BK des gewünschten reinen Enantiomers aus der racemischen Zusammensetzung erfolgen kann. Die Machbarkeit der BK von (*S*)-XY in Ethanol – ausgehend vom Racemat – wird im folgenden Abschnitt geprüft.

### 4.3 Bevorzugte Kristallisation aus dem Racemat

Das Prinzip der BK reiner Enantiomere aus der racemischen Zusammensetzung in konglomeratbildenden Systemen wurde in den vergangenen Jahrzehnten ausführlich analysiert und beschrieben [19, 58, 99, 100]. Dabei wurden verschiedene Alternativen zur Verfahrensweise, zu Parametereinstellungen, zum (Online-)Monitoring und zur Impfkristallzugabe diskutiert [8, 62, 101].

Im Folgenden wird die Vorgehensweise einer isothermen geimpften BK zur Gewinnung des reinen (*S*)-Enantiomers der Substanz XY mit Hilfe von Machbarkeitsstudien im 5 ml-Maßstab analysiert. Das in Abhängigkeit von den gemessenen Löslichkeitsisothermen bei 20 °C und 50 °C gewählte Prozessfenster für die BK im 3-Phasengebiet ist in Abbildung 4.4 veranschaulicht. Das Fenster wird durch die Isotherme bei 50 °C und durch die metastabile Löslichkeitsisotherme bei 20 °C definiert. Die metastabile Löslichkeit ist dabei

#### 4 Bevorzugte Kristallisation im konglomeratbildenden System (System 1)

die Verlängerung der Isothermen eines Enantiomers [58] und entspricht der MSZW.

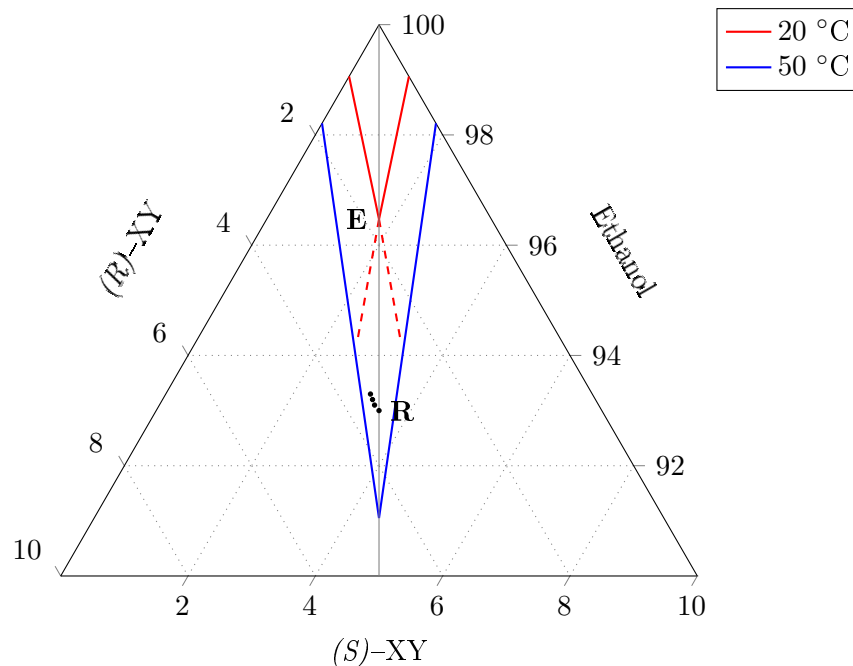


Abbildung 4.4: Veranschaulichung des Prozessfensters und der gemessenen Trajektorie ( $\bullet$ ) für die Bevorzugte Kristallisation von  $(S)$ -XY in Ethanol im 3-Phasengebiet. Grenzen des Prozessfensters: Isotherme bei 50 °C und metastabile Isotherme bei 20 °C. **E**: eutektische Zusammensetzung bei 20 °C; **R**: racemische Zusammensetzung (Startzusammensetzung).

Aufgrund der ausgehend von der racemischen Zusammensetzung hin zum reinen Enantiomer stark ansteigenden Löslichkeitsisothermen ist das Prozessfenster sehr schmal. Dadurch kann der Verlauf der Trajektorie (Änderung der Zusammensetzung der Mutterlösung) während der BK nur geringe Änderungen annehmen. Die Ausbeute des reinen Enantiomers ist dadurch limitiert (Abbildung 4.4).

Beginnend mit dem Racemat **R** kann im konglomeratbildenden System durch Zugabe von Impfkristallen des gewünschten  $(S)$ -Enantiomers dieses bevorzugt kristallisiert werden. Die Kristallisation des Gegenenantiomers bleibt solange kinetisch gehemmt, bis die Triebkraft zu dessen Keimbildung so hoch ist, dass auch dieses kristallisiert. Die daraus resultierende Trajektorie würde in das thermodynamische Gleichgewicht übergehen, das in diesem Fall die eutektische Zusammensetzung bei 20 °C wäre (**E**).

Die von den Löslichkeitsmessungen ausgehenden gewählten Parameter für die Bevorzugte Kristallisation von  $(S)$ -XY in Ethanol werden im Folgenden beschrieben. Während der Machbarkeitsstudien wurde jeweils im 5 ml-Maßstab (siehe Kapitel 3) eine racemische Lösung in Ethanol mit einer Konzentration von  $c_{Start} = 7 \text{ wt}\%$  vorgelegt. Das polytherme Kühlprogramm wurde oberhalb der Sättigungstemperatur bei  $T_{Start} = 50 \text{ °C}$  gestartet



### 4.3 Bevorzugte Kristallisation aus dem Racemat

und für 10 min gehalten, um sicherzustellen, dass alle Kristalle und Keime vollständig gelöst werden. Ziel ist es, eine unkontrollierte Kristallisation auszuschließen. Anschließend erfolgte die Kühlung bis  $T_{Ende} = 20\text{ °C}$  mit einer Kühlrate von  $\beta = 0,5 \frac{\text{K}}{\text{min}}$ . Bei Erreichen der Endtemperatur wurde die übersättigte Mutterlösung mit dem gewünschten Enantiomer durch Zugabe kleinster Kristalle ( $l_{Enan} \leq 100\ \mu\text{m}$ ) geimpft. Die Impfkristallmasse entsprach 10 % der zu erwarteten – sich bildenden – Kristallmasse ( $m_{Keim} = 9\ \text{mg}$ ). Wegen der minimalen Löslichkeitsdifferenz zwischen den Temperaturen von  $20\text{ °C}$  und  $10\text{ °C}$  wurde nach Impfkristallzugabe auf eine weitere Kühlung verzichtet. Das System wurde anschließend für 1,5 h bei der Endtemperatur gerührt. Während dieser Rührphase wurden im zeitlichen Abstand von 30 min Proben der klaren flüssigen Phase entnommen und offline hinsichtlich der Konzentration  $c$  und der Enantiomerenzusammensetzung  $x_{Enan}$  mit HPLC und Refraktometrie analysiert (siehe Kapitel 3). Anhand der Messergebnisse wurde die tatsächliche Trajektorie der Kristallisationsstudien nachgebildet und in Abbildung 4.4 mit Hilfe von Datenpunkten dargestellt.

Die Ergebnisse der Machbarkeitsstudien zeigen, die Machbarkeit der BK von (*S*)-XY aus der racemischen Zusammensetzung ist möglich. Die Enantiomerenzusammensetzung des Kristallisats betrug  $x_{Enan} \geq 0,985$ . Demzufolge konnte das gewünschte Enantiomer mit einer Reinheit von mehr als 98,5 % gewonnen werden. Gemäß der Konzentrationsänderung in der Mutterlauge wurde eine maximale Differenz von  $\Delta c \approx 0,3\ \text{wt}\%$  erreicht (Abbildung 4.4). Dies entspricht einer gewonnenen Masse von  $m_{Enan} \leq 16\ \text{mg}$  (gemäß dem angegebenen Maßstab).

**Massenbilanz** Unter Berücksichtigung der Gleichungen 2.17 bis 2.20 erfolgte die Illustration der Massenbilanz für eine Bevorzugte Kristallisation von XY in Ethanol. Dabei wurde davon ausgegangen, dass sich die Entmischung, welche durch die Kristallisation stattfand, linear erfolgte (vgl. Abbildung 2.14). Die hypothetische Trajektorie entspricht also dem Fall 2 (vgl. Anhang A), wobei durch die kinetische Limitierung des Prozesses keine vollständige Entmischung zu erwarten ist.

Die Bilanzierung wurde anhand der experimentellen Daten von Löslichkeitsuntersuchungen und Machbarkeitsstudien des chiralen Systems XY in Ethanol erstellt. Für die Möglichkeit einer Maßstabsangleichung wurden die Start- und Endwerte in Konzentration  $c$  und dazugehöriger Enantiomerenzusammensetzung  $x_{Enan}$  angegeben, die auf ein beliebiges Prozessvolumen übertragen werden können.

Die Startwerte jedes Machbarkeitsexperimentes der BK von (*S*)-XY werden durch den Punkt **R** in Abbildung 4.4 beschrieben und lagen bei  $c_{Start} = 7,0\ \text{wt}\%$  und  $x_{(S),Start} = 0,5$ . Die daraus resultierenden Daten für die einzelnen Enantiomere sind im Folgenden angegeben:

$$c_{(S),Start} = x_{(S),Start} \cdot c_{Start} \quad (4.1)$$

#### 4 Bevorzugte Kristallisation im konglomeratbildenden System (System 1)

Nach Beenden der Bevorzugten Kristallisation durch Fest/flüssig-Phasentrennung wurde die Mutterlauge mit folgenden Daten analysiert:

$$c_{Ende} = 6,7 \text{ wt}\% \quad (4.2)$$

$$x_{(S),Ende} = 0,47 \quad (4.3)$$

Daraus ergeben sich die Anteile der beiden Enantiomere in der Mutterlauge:

$$c_{(S)-XY,Ende} = 3,16 \text{ wt}\% \quad (4.4)$$

$$c_{(R)-XY,Ende} = 3,54 \text{ wt}\% \quad (4.5)$$

Unter Berücksichtigung von Gleichung 2.20 ergibt sich folgende Ausbeute (Gleichung 4.6)

$$Y_{(S)-XY}^{Kr} = \frac{c_{(S)-XY,Start} - c_{(S)-XY,Ende}}{c_{(S)-XY,Start}} = 9,7 \text{ \%} \quad (4.6)$$

In der Literatur wird die Rückführung der Mutterlauge als Alternative für die Steigerung der Ausbeute beschrieben [102, 103]. Im Hinblick auf die kristallisationsbasierte Enantiomerentrennung wurde die zyklische Fahrweise unter anderem am Max-Planck-Institut in Magdeburg erforscht und mit Hilfe diverser Online-Monitoring-Alternativen charakterisiert [62, 63]. Dabei wurde die nach Beenden der BK mit dem Gegenenantiomer angereicherte Mutterlauge durch Zugabe von frischem Racemat (Feedlösung) als Ausgangslösung für eine zweite BK des Gegenenantiomers genutzt. Der Prozessablauf erfolgte analog der BK des gewünschten Enantiomers. Nach dem Abschluss der zweiten BK des Gegenenantiomers ist die Mutterlauge wieder mit dem anvisierten Enantiomer angereichert. Im Anschluss an die Zufuhr der Feedlösung kann eine erneute BK erfolgen.

Levilain et al., Eicke et al. und Galan et al. dokumentierten Studien zur zyklischen Fahrweise der Bevorzugten Kristallisation in konglomeratbildenden Systemen sowohl als Batch-Prozess als auch in der kontinuierlichen Fahrweise [64, 65, 104]. Eine weitere Perspektive zur Prozessführung bei konglomeratbildenden Systemen wurde von Binev et al. mit Hilfe der Wirbelschichtkristallisation vorgestellt [68].

## 4.4 Fazit System 1

Die in diesem Kapitel vorgestellten Methoden zur Untersuchung von Fest/fest-Phasenübergängen, Löslichkeitsverhalten und zu Kristallisationsstudien wurden für eine Beispielsubstanz mit verhältnismäßig kleinen Substanzmengen durchgeführt.

Es konnte die Erkenntnis gewonnen werden, dass die Umformung von einer verbindungs-bildenden Substanz in ein metastabiles konglomeratbildendes System bei geringen Probenmengen (1 ml-Maßstab) sowohl realisierbar als auch mit XRPD-Messungen nachweisbar

ist.

Die in Kapitel 2.3.3.2 vorgestellte isotherme BK wurde erfolgreich auf das metastabile Konglomerat von XY angewandt. Der Verlauf der gemessenen Trajektorien entspricht dem in der Literatur vorgestellten Prinzip der BK in konglomeratbildenden Systemen. Mit Hilfe der offline durchgeführten HPLC-Analysen kleinster Probenmengen (100  $\mu$ l) konnten die Trajektorien im TPD anhand von Messpunkten dargestellt werden. Somit war eine Verfolgung der Konzentrationsänderung in der Mutterlauge trotz des geringen Maßstabs möglich, während für die Verfolgung mit einem Polarimeter Probenmengen von mehreren Millilitern notwendig gewesen wären.

Die Masse des bevorzugt kristallisierten Enantiomers konnte trotz der geringen Suspensionsmenge gut von der flüssigen Phase getrennt werden und hatte eine sehr hohe Reinheit (< 98 %).

Anhand der physikalisch-chemischen Daten sind Kristallisationsstudien planbar und, wie in diesem Kapitel nachgewiesen, im 5 ml-Maßstab möglich. Auch im Hinblick auf das Monitoring (Inline-Partikel-Viewer und offline Messtechniken) können in diesem Maßstab aussagekräftige Ergebnisse generiert werden.

Die in diesem Kapitel beschriebene Vorgehensweise zur Charakterisierung von System 1 und zu Kristallisationsstudien soll verwendet werden, um die beiden weiteren komplexeren chiralen Systeme 2 und 3 zu behandeln.



# 5 Bevorzugte Kristallisation im verbindungsbildenden System (System 2)

Der Fokus dieser Arbeit liegt in der kristallisationsbasierten enantiomerenreinen Herstellung von zwei chiralen Agrochemikalien – Fenamidone (System 2) und Mefenpyr-diethyl (System 3). Die Grundlage für die Entwicklung eines geeigneten Kristallisationsverfahrens bilden binäre und ternäre Phasendiagramme, die primär für jedes Stoffsystem durch Schmelz- und Löslichkeitsanalysen erstellt wurden. Darauf basierend wurden Strategien für die enantioselektive Produktgestaltung mit Hilfe von Kristallisationsprozessen abgeleitet.

Die Generierung der physikalisch-chemischen Stoffdaten für das System 2 (Fenamidone) sowie die daraus abgeleiteten Studien zur Realisierung der zweistufigen BK wurden 2015 im Tagungsbericht der Konferenz BIWIC (International Workshop on Industrial Crystallization) und 2016 im Journal *Chirality* veröffentlicht [105,106]. In diesem Kapitel werden detailliertere Angaben zu den Kristallisationsstudien gegeben sowie weiterführende Überlegungen bezüglich einer quantitativen Bewertung mittels Massenbilanzen erläutert.

## 5.1 Phasengleichgewichte

Die in Kapitel 4 aufgeführte Herangehensweise zur experimentellen Bestimmung von Phasendiagrammen wird im Folgenden auf die chirale Agrochemikalie Fenamidone angewandt. Das Fungizid wurde zunächst hinsichtlich seines Schmelz- und Löslichkeitsverhaltens analysiert. Mit Hilfe der Daten wurden anschließend Schmelzphasendiagramme und Löslichkeitsdiagramme, bezogen auf verschiedene Lösungsmittel, erstellt. Diese dienten zum einen der Charakterisierung des chiralen Systems, zum anderen als Basis für den zu entwickelnden enantioselektiven Kristallisationsprozess.

### 5.1.1 Schmelzphasendiagramm

Die Bestimmung des Schmelzphasendiagramms erfolgte mittels DSC-Messungen (siehe Kapitel 3.4) von racemischen Fenamidone, (*S*)-Fenamidone sowie präparierter genau definierter Mischungen beider Stoffe (Tabelle E.1).

Die Änderungen des aufgenommenen differentiellen Wärmestroms  $\frac{\partial Q}{\partial T}$  zeigten für die reinen Substanzen (Racemat und Enantiomer) scharfe Schmelzpeaks (Abbildung 5.1). Die Schmelztemperatur der racemischen Verbindung ist höher als die des Enantiomers. Bei den DSC-Analysen für Mischungen ( $0,5 < x_{(S)-Fen} < 1$ ) konnte im Temperaturbereich zwischen 128,5 – 130,5 °C ein eutektischer Effekt identifiziert werden (Abbildung 5.1 für die Mischung  $x_{(S)-Fen} = 0,84$ ).

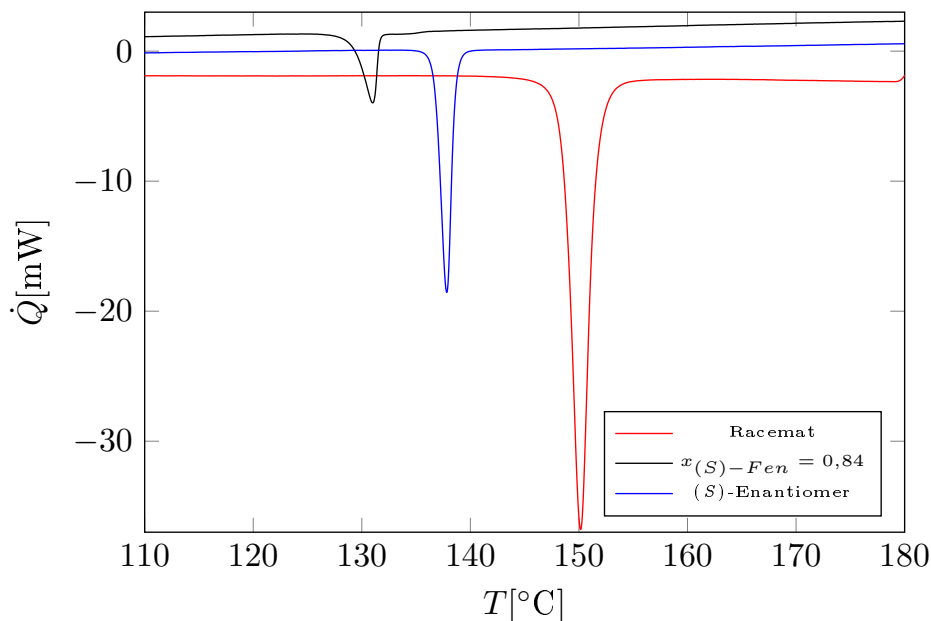


Abbildung 5.1: Aufgenommene DSC-Kurven für racemisches Fenamidone, (*S*)-Fenamidone und einer hergestellten Mischung ( $x_{(S)-Fen} = 0,84$ ).

In Tabelle 5.1 sind die DSC-Resultate der einzelnen Mischungen mit den dazugehörigen Schmelzdaten zusammengefasst. Anhand der Ergebnisse wurde das binäre Schmelzphasendiagramm (Abbildung 5.2) erstellt. Des Weiteren wurden die erhaltenen Schmelzdaten in die Gleichungen (2.11) und (2.12) eingesetzt. Daraus konnte das ideale binäre Schmelzphasendiagramm berechnet und mit dem realen Schmelzverhalten verglichen werden. Die Schmelztemperaturen sowie das berechnete Schmelzphasendiagramm in Abbildung 5.2 zeigen ein typisches Verhalten für ein verbindungsbildendes racemisches System.

Bei einer Enantiomerenzusammensetzung von  $x_{(S)-Fen} = 0,875$  wurde nur ein einzelner,

Tabelle 5.1: Gemessene Schmelztemperaturen ( $T^f$ ) mit Schmelzenthalpien ( $\Delta H^f$ ) für racemisches Fenamidone, (*S*)-Fenamidone sowie eutektische Temperaturen ( $T^{eu}$ ) und Enthalpien bezogen auf den eutektischen Effekt ( $\Delta H^{f,eu}$ ) der hergestellten Mischungen mittels DSC-Messungen.

$x_{(S)-Fen}[-]$	$T^{eu}[\text{°C}]$	$T^f[\text{°C}]$	$\Delta H^f / \Delta H^{f,eu}[\text{Jg}^{-1}]$
0,5	-	149,2	90,0
0,6	129,0	148,4	-
0,7	129,5	144,2	-
0,84	129,2	133,2	-
0,875	130,4	130,4	86,9
0,875	130,5	130,5	89,6
0,9	130,4	133,2	-
0,9	129,1	132,3	71,6
0,905	129,4	132,7	71,8
0,94	128,5	134,6	43,1
0,996	130,5	136,8	0,38
1,0	-	137,2	98,0

aber großer Schmelzeffekt beobachtet. Der Literatur ist zu entnehmen, dass ein einziger Schmelzeffekt bei einem Substanzgemisch dem eutektischen Peak entspricht [36]. Demzufolge wurde die eutektische Zusammensetzung experimentell bei  $x_{(S)-Fen}^{eu} = 0,875$  mit der dazugehörigen eutektischen Temperatur  $T^{eu} = 130,4 \pm 0,2$  °C ermittelt (Abbildung 5.2). Die aus dem Schnittpunkt der mit Gleichung 2.10 und 2.12 errechneten Liquiduslinien bestimmte eutektische Zusammensetzung lag bei einem Wert von  $x_{(S)-Fen}^{eu,ber} = 0,871$  bei  $T^{eu} = 130,5$  °C. Aus den Angaben des Schmelzphasendiagramms konnte daher eine Kongruenz zwischen den realen gemessenen Schmelzdaten mit dem idealen berechneten Verhalten festgestellt werden.

Eine präzisere Bestimmung der eutektischen Zusammensetzung erfolgte durch die Erstellung des Tammann-Plots (Abbildung 5.3). Dazu wurden die eutektischen Schmelzenthalpien ( $\Delta H^{f,eu}$ ) der hergestellten Mischungen als Funktion der Enantiomerenzusammensetzung  $x_{(S)-Fen}$  dargestellt. Der Schnittpunkt beider extrapolierter Funktionen der gemessenen eutektischen Schmelzenthalpien  $\Delta H^{f,eu}$  entspricht der eutektischen Zusammensetzung mit einem Wert von  $x_{(S)-Fen}^{eu,schmelz} = 0,87$ . Diese Quintessenz bestätigt die bereits diskutierten Ergebnisse.

## 5 Bevorzugte Kristallisation im verbindungsbildenden System (System 2)

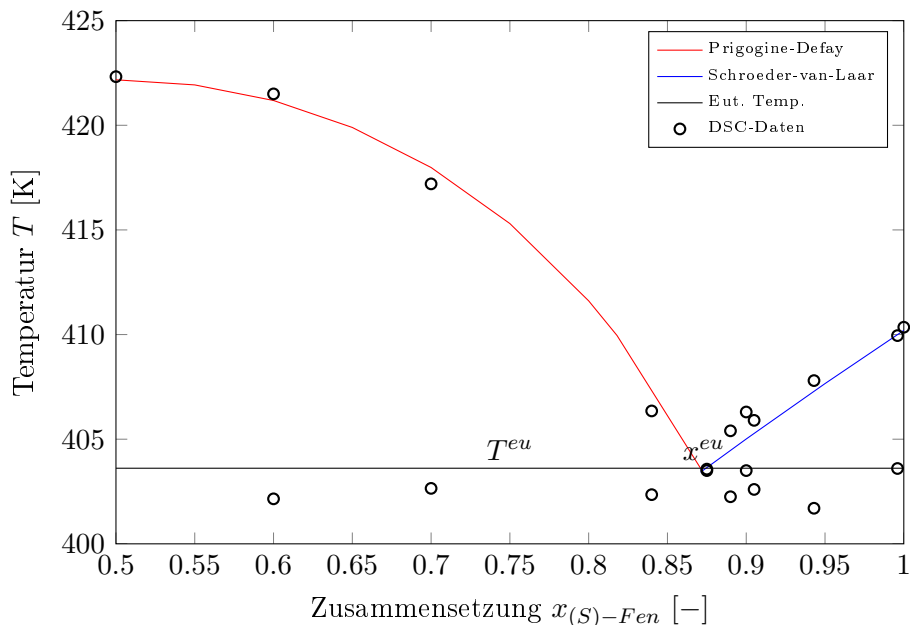


Abbildung 5.2: Binäres Schmelzphasendiagramm von Fenamidone: Vergleich der DSC-Schmelzdaten für Racemat, Enantiomer und präparierten Mischungen mit den berechneten Liquiduslinien (vereinfachte Schröder-van-Laar-Gleichung und Prigogine-Defay-Gleichung).  $T^{eu}$  wurde aus dem Schnittpunkt der berechneten Liquiduslinie ermittelt und als schwarze Linie dargestellt.

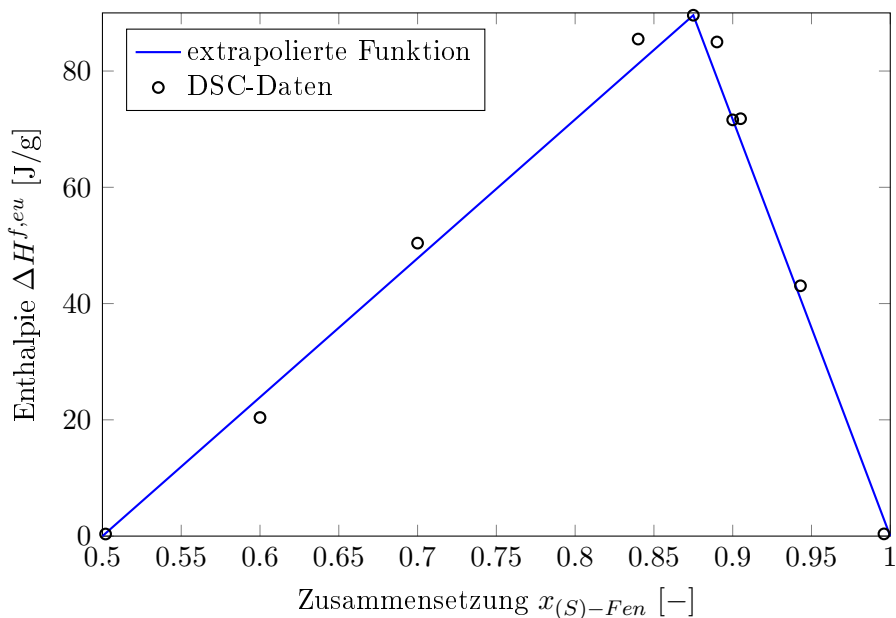


Abbildung 5.3: Tammann-Graph basierend auf den gemessenen eutektischen Schmelzenthalpien ( $\Delta H^{f,eu}$ ) der jeweiligen Mischung aus racemischem Fenamidone und (*S*)-Fenamidone.



Parallel zu den DSC-Analysen wurden XRPD-Messungen durchgeführt. Anhand der gewonnenen Ergebnisse konnten keine Änderungen im Festphasenverhalten des chiralen Fenamidones ermittelt werden. Infolgedessen wird davon ausgegangen, dass die Schmelzexperimente mit den gleichen festen Phasen ausgeführt wurden.

### 5.1.2 Binäre Löslichkeitsdiagramme

Für die Planung einer Kristallisation aus der Lösung wurden Löslichkeitsdiagramme anhand von isothermen und polythermen Löslichkeitsmessungen erstellt (siehe Kapitel 3.4.2). Für die Untersuchungen wurden drei unterschiedliche Lösungsmittel verwendet: Ethanol, Toluol und Acetonitril. Die Temperaturspanne wurde zwischen 10 – 50 °C ausgewählt. In Abbildung 5.4 sind die Messergebnisse im Konzentrations-Temperatur-Diagramm dargestellt. Die Löslichkeiten des Racemats und des Enantiomers nehmen in den verwendeten Lösungsmitteln mit steigender Temperatur exponentiell zu. Innerhalb der Temperaturspanne zwischen 10 °C und 40 °C wiesen die Sättigungstemperaturen des Racemats sowie des Enantiomers im jeweiligen Lösungsmittel ähnliche Werte auf. Die Löslichkeit an sich war in Toluol jedoch höher als in Ethanol. Beispielsweise lag die Löslichkeit bei einer Sättigungstemperatur von 40 °C in Ethanol bei ca. 7 wt% und in Toluol bei ca. 9 wt%. Acetonitril erwies sich innerhalb der Untersuchungen als Lösungsmittel mit der höchsten Sättigungskonzentration – darin lösten sich etwa 25 wt% Fenamidone bei 40 °C.

Anhand der Löslichkeitsdiagramme in Ethanol und Toluol (Abbildung 5.4) ist erkennbar, dass die polytherme Löslichkeitslinie innerhalb des gleichen Konzentrationsbereiches bei höheren Temperaturen liegt als die isothermen Datenpunkte. Dieses Phänomen ist damit zu erklären, dass die Lösungstemperatur überschritten wurde. Außerdem standen für die Extrapolation lediglich maximal fünf Messwerte zur Verfügung. Der Anstieg der Löslichkeitskurven (Abbildung 5.4) ist in den Lösungsmitteln Ethanol und Toluol ähnlich, wenngleich die Löslichkeitszunahme bei Temperaturerhöhung in Toluol insignifikant größer ist. Die Differenz der Sättigungskonzentrationen zwischen 20 °C und 40 °C beträgt in Ethanol  $\Delta_{C_{EtOH}} \approx 2,5$  wt% und in Toluol  $\Delta_{C_{Tol}} \approx 4,5$  wt%. In Acetonitril hingegen ist die Steigung der Löslichkeitskurve mit einer Konzentrationsdifferenz von  $\Delta_{C_{ACN}} \approx 12$  wt% zwischen 20 °C und 40 °C sehr groß. Im Hinblick auf eine Kühlungskristallisation würde das Verfahren in Acetonitril im genannten Temperaturbereich eine größere Ausbeute ergeben als in Ethanol oder Toluol. Aus substanzsparenden Gründen wurden während der Machbarkeitsstudien die weiterführenden Experimente jedoch in Toluol und Ethanol durchgeführt, um mit geringeren Sättigungskonzentrationen arbeiten zu können.

## 5 Bevorzugte Kristallisation im verbindungsbildenden System (System 2)

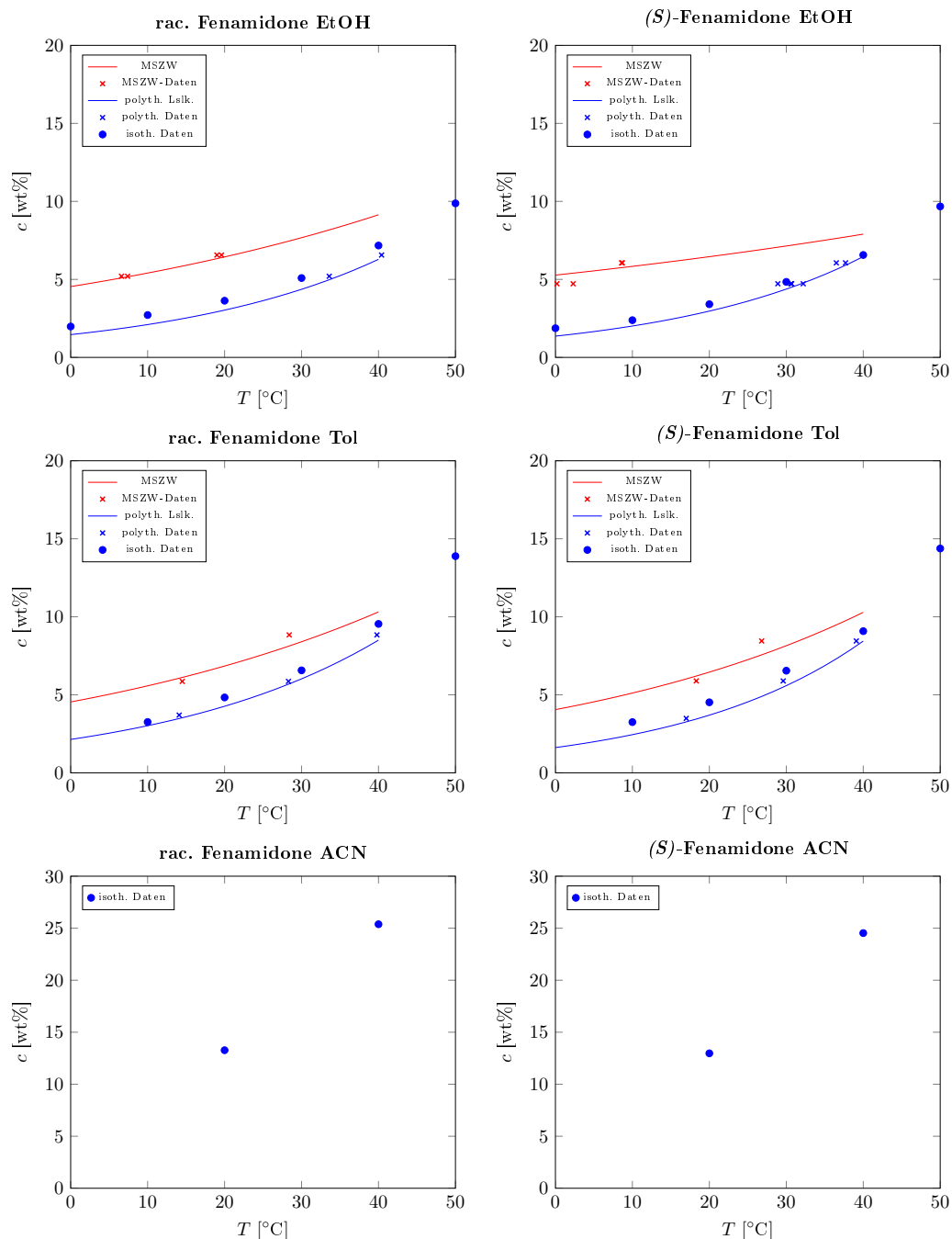


Abbildung 5.4: Isotherme und polytherme Löslichkeitsmessungen und Breite des metastabilen Bereiches (MSZW) von racemischen Fenamidone und (*S*)-Fenamidone in Ethanol (EtOH), Toluol (Tol) und Acetonitril (ACN).

In Anwesenheit von Ethanol und Toluol wurde die eutektische Zusammensetzung mit einem Wert von  $x_{(S)-Fen}^{eu,loes} = 0,82$  ermittelt (vgl. Kapitel 3.4.2.1). Anschließend wurde diese Zusammensetzung in den genannten Lösungsmitteln hinsichtlich ihrer Löslichkeit untersucht. Der Wert der eutektischen Zusammensetzung weicht in geringem Ausmaß von dem

Wert im binären Schmelzphasendiagramm ( $x_{(S)-Fen}^{eu,schmelz} = 0,87$ ) ab. Die Messergebnisse zur Löslichkeit der eutektischen Zusammensetzung sind in Abbildung 5.5 dargestellt und zeigen einen exponentiellen Anstieg bei Temperaturerhöhung. Die polythermen Lösungstemperaturen liegen im gleichen Konzentrationsbereich höher als die isothermen Löslichkeitsdaten. Vor allem bei geringeren Konzentrationen (4–5 wt%) sind Differenzen von etwa 8 K festzustellen. Diese Unterschiede sind darauf zurückzuführen, dass höchstwahrscheinlich die Auflösungsgeschwindigkeit noch langsamer als die verwendete Heizrate ist.

Die Absolutwerte von den gemessenen Sättigungskonzentrationen in Ethanol bzw. Toluol sind bei der eutektischen Zusammensetzung größer als die Werte der Reinsubstanzen (Racemat und Enantiomer). Dies bestätigt das charakteristische Verhalten eines verbindungsbildenden Systems, das bereits während der Schmelzanalysen für Fenamidone bestimmt wurde.

Die Breiten der metastabilen Bereiche (MSZW) des racemischen Fenamidones, (*S*)-Fenamidones und der eutektischen Zusammensetzung sind in Ethanol ausgedehnter als in Toluol (Abbildung 5.4 und 5.5). Hinsichtlich der eingewogenen Konzentrationen von, z. B.  $c_{Fen} = 5$  wt%, wurde die Temperaturdifferenz bis zur spontanen primären Keimbildung (MSZW) in Ethanol mit  $\Delta T_{EtOH}^{MSZW} \approx 30$  °C registriert. Bei gleicher Sättigungskonzentration wurde eine MSZW in Toluol von  $\Delta T_{Tol}^{MSZW} \approx 15$  °C ermittelt. Demzufolge ist – bezogen auf die Temperatur – in dem System Fenamidone/Ethanol eine doppelt so große MSZW beobachtet worden als im System Fenamidone/Toluol.

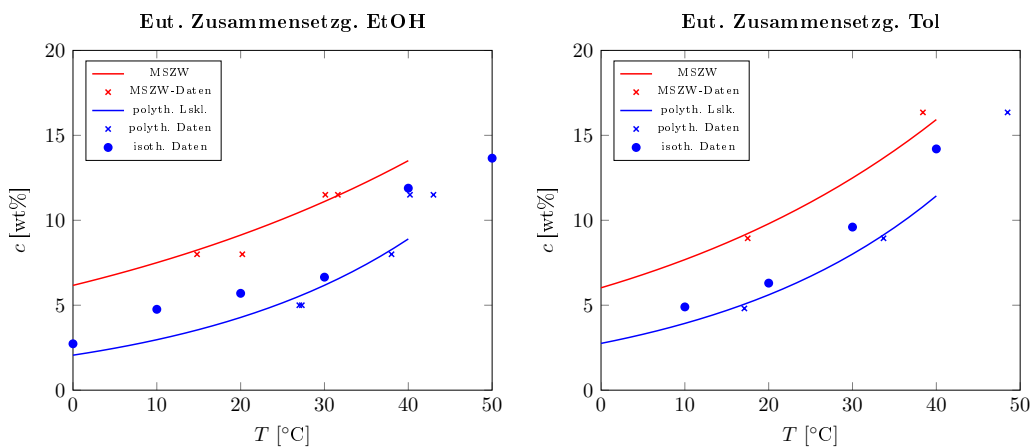


Abbildung 5.5: Darstellung der isothermen und polythermen Temperaturabhängigkeit der Löslichkeit der eutektischen Zusammensetzung mit der Breite des metastabilen Bereiches (MSZW) in Ethanol (EtOH) und Toluol (Tol).

### 5.1.3 Ternäre Phasendiagramme

Die Darstellung und Bedeutung von Löslichkeitsisothermen im ternären Phasendiagramm (TPD) ist in Kapitel 2.3.1.3 erläutert.

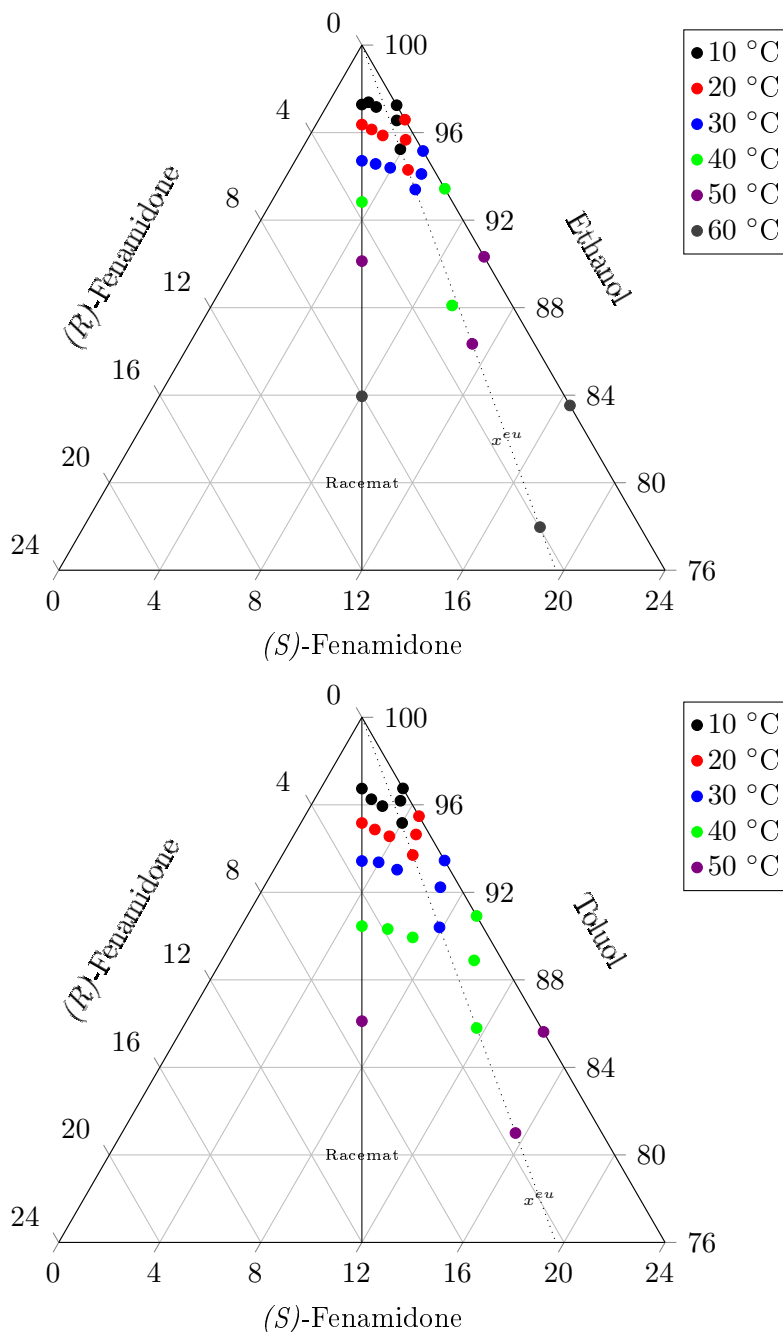


Abbildung 5.6: TPD von (S)/(R)-Fenamidone/Ethanol und (S)/(R)-Fenamidone/Toluol mit Messdaten der Löslichkeitsisothermen zwischen 10 – 60 °C (obere 24 %). Die eutektische Zusammensetzung liegt bei  $x_{(S)-Fen}^{eu} = 0,82$ .

## 5.2 Zweistufige Bevorzugte Kristallisation (Prozessvariante I)

In Abbildung 5.6 sind die Isothermen im Temperaturbereich zwischen 10 °C und 60 °C im jeweiligen TPD für die Systeme (*R*)/(*S*)-Fenamidone/Ethanol und (*R*)/(*S*)-Fenamidone/Toluol dargestellt. Die Diagramme charakterisieren Fenamidone eindeutig als verbindungs bildende Substanz und bestätigen damit die bisherigen Annahmen während der Schmelz- und Löslichkeitsuntersuchungen.

Des Weiteren verdeutlichen die Darstellungen der Löslichkeitsisothermen, dass die eutektische Zusammensetzung  $x_{loes}^{eu}$  unabhängig von der Temperatur sowie dem Lösungsmittel und dementsprechend im untersuchten Temperaturbereich einen konstanten Wert von  $x_{loes}^{eu} = 0,82$  aufwies.

Die mit steigender Temperatur hinsichtlich der Sättigungskonzentration zunehmenden Abstände der Isothermen sind auf die ansteigende Löslichkeit bei Temperaturerhöhung zurückzuführen. Dieses Verhalten von Löslichkeitsisothermen wurde in der Literatur mehrfach in ähnlichen Zusammenhängen beschrieben. Gleichwohl ist eine Vielzahl an Beispielen bekannt, in denen die Löslichkeit linear ansteigt [8, 57, 98].

Im Ergebnis ist festzustellen, dass die Isothermen beider TPD (in Ethanol bzw. Toluol) im Vergleich ein höheres Lösungsverhalten in Toluol zeigten. Dies ist kongruent zu den Ergebnissen der vorausgegangenen Löslichkeitsanalysen. Dennoch wurde Ethanol wegen der größeren zu erzielenden MSZW und seiner geringeren Toxizität gegenüber Organismen und Umwelt als Lösungsmittel für einen kristallisationsbasierten enantioselektiven Trennprozess gewählt.

## 5.2 Zweistufige Bevorzugte Kristallisation (Prozessvariante I)

Das Prinzip der Bevorzugten Kristallisation (BK) im 3-Phasengebiet verbindungs bildender Systeme wurde in Kapitel 2.3.3 beschrieben. Für die Planung eines kristallisationsbasierten Trennexperimentes ist die Kenntnis wichtiger Prozessparameter – z. B. Startbedingungen ( $c_{Start}$ ,  $T_{Start}$  etc.) oder die Übersättigungserzeugung ( $\beta$ ) – von großer Bedeutung. Infolgedessen wurden zunächst Kristallisationsstudien der Reinstoffe (Racemat oder Enantiomer) als Vorversuche durchgeführt, um das Kristallisationsverhalten und damit die Realisierung eines Kristallisationsprozesses zu charakterisieren.

In Kapitel 2.3.3 wurde das Verfahren der Bevorzugten Kristallisation sowie die Nacheinanderschaltung zu einer zweistufigen BK vorgestellt. Die zweistufige Bevorzugte Kristallisation setzt sich aus zwei einzelnen Kristallisationsprozessen zusammen, bei denen zunächst das Racemat und anschließend das Enantiomer aus der gleichen Mutterlauge bevorzugt kristallisiert wird. Erste Ansätze wurden bereits von Gou untersucht [14]. Die Machbarkeit der zweistufigen BK für die chirale Agrochemikalie Fenamidone wurde im

Rahmen dieser Arbeit überprüft und publiziert [106]. Die detaillierte Herangehensweise der veröffentlichten Studien wird im nachfolgenden Abschnitt mit weiterführenden Analysen ergänzt.

### 5.2.1 Vorversuche mit Ethanol

Die Vorversuche erfolgten im Kristallisationssystem Crystalline® PV (siehe Kapitel 3.5). Racemisches Fenamidone und (*S*)-Fenamidone wurden jeweils als Reinstoffe in Ethanol gelöst ( $T_{Start} = 40\text{ °C}$ ) und anschließend durch Kühlung kristallisiert ( $T_{Ende} = 10\text{ °C}$ ). Damit eine kontrollierte Kristallisation erfolgen konnte, wurde mit einer in der Industrie üblichen Kühlrate von  $0,1\frac{\text{K}}{\text{min}}$  gearbeitet. Um einen akuten Keimbildungsschauer bei Überschreiten der Breite des metastabilen Bereiches zu verhindern, wurden im metastabilen Bereich ( $T_{Keim} = 30\text{ °C}$ ) Impfkristalle der Mutterlösung zugegeben und das Kristallwachstum mit Hilfe der integrierten Inline-Messanalytik beobachtet (Abbildung 5.7).

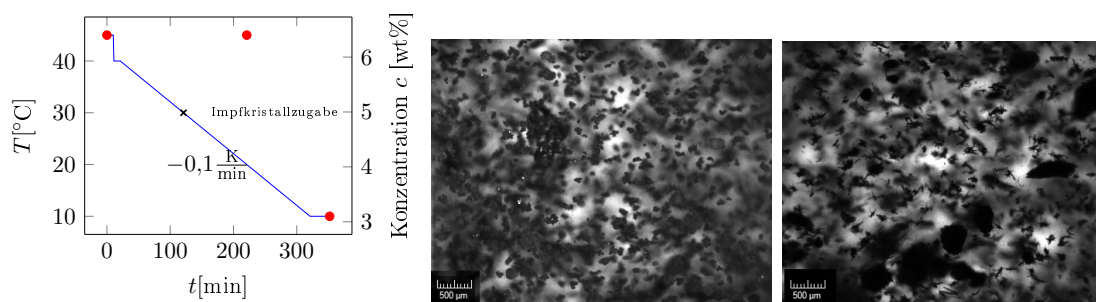


Abbildung 5.7: **links:** Temperaturverlauf (—) und Konzentrationstrend (●) während der Vorversuche zur Kristallisation von racemischen Fenamidone aus Ethanol im Crystalline; **mitte:** racemische Fenamidone-Kristalle in der Mutterlauge (rhombische Kristallform); **rechts:** (*S*)-Fenamidone-Kristalle in der Mutterlauge (nadelförmige Kristallform). Aufnahmen erfolgten mit Inline-Partikelviewer (Crystalline®).

Die Ergebnisse der Vorversuche ergaben, dass eine kontrollierbare Kühlungskristallisation vom racemischen Fenamidone bzw. (*S*)-Fenamidone in Ethanol unter Verwendung der beschriebenen Parameter realisierbar ist und die Ausbeuten den thermodynamischen Grenzen (Löslichkeit) entsprechen (vgl. Tabelle 5.3).

### 5.2.2 Stufe 1: Bevorzugte Kristallisation der racemischen Verbindung

Es werden stets Methoden für die effiziente Gestaltung einer notwendigen Anreicherung des gewünschten Enantiomers – zur Verwirklichung der selektiven oder Bevorzugten Kristallisation – untersucht. In der Literatur werden verschiedene Möglichkeiten beschrie-

## 5.2 Zweistufige Bevorzugte Kristallisation (Prozessvariante I)

Tabelle 5.2: Ergebnisse zu den Vorversuchen der Kristallisationen von racemischem Fenamidone und (*S*)-Fenamidone aus Ethanol.

Exp.	$x_{(S)-Fen,Ende}$ [-]	$Y^{Kr}$ [%]
<b>Racemat</b>	0,509	51,5
<b>(<i>S</i>)-Enantiomer</b>	0,993	53,2

ben. Dazu gehören enantioselektive Membranverfahren oder chromatographische Prozesse [43, 72, 73, 107]. Eine günstige Alternative stellt die Anreicherung des Enantiomers in der flüssigen Phase durch BK des Racemats (*Stufe 1*) dar. Dabei wird aus einer mit dem erwünschten Enantiomer gering angereicherten, untereutektischen Mischung reines Racemat bevorzugt kristallisiert (vgl. Kapitel 2.3.3.2). Resultierend bleibt ein Überschuss des angestrebten Enantiomers in Lösung (siehe Abbildung 2.13).

Die BK des racemischen Fenamidones erfolgte, analog zur Durchführung im Crystalline®, in einem 30 ml-Doppelmantelgefäß, verbunden und temperiert mit einem Thermostaten (Lauda). Die Temperaturverfolgung erfolgte mittels Temperaturfühler (Pt100). Die Konzentration  $c$  sowie die Enantiomerenzusammensetzung  $x_{S-Fen}$  der Mutterlauge wurden offline mittels Refraktometrie und HPLC bestimmt (siehe Kapitel 3.3). Aus den Daten des TPDs vom racemischen Fenamidone in Ethanol (Abbildung 5.6) ist zu schlussfolgern, dass eine Anreicherung von  $x_{(S)-Fen} = 0,6$  bei 55 °C als Starttemperatur bereits ausreichen würde, um die racemische Verbindung im 3-Phasengebiet durch Kühlungskristallisation zu erhalten.

Anhand der Messdaten im TPD und der Vorversuche wurden für die *Stufe 1* folgende Prozessbedingungen ermittelt:  $c_{Start} = 16 - 17$  wt%;  $x_{(S)-Fen,Start} = 0,61$ ;  $T_{Start} = 60$  °C;  $T_{Keim} = 52$  °C;  $m_{Keim} = 15$ mg;  $\beta = 0,5 \frac{K}{min}$ ;  $T_{Ende} = 10$  °C.

Die Machbarkeit der BK vom racemischen Fenamidone wurde in drei Experimenten (Rac1 - Rac3) überprüft und bewertet, deren Parameter und Ergebnisse in Tabelle 5.3 zusammengefasst sind. Die Konzentrationsverläufe sind gemeinsam mit dem Trend der Enantiomerenzusammensetzung in der Mutterlauge in Abbildung 5.8 dargestellt. Innerhalb der Kristallisationsstudien wurde neben der Machbarkeitsanalyse die Keimbildung des Enantiomers definiert. Der entscheidende Unterschied lag hierbei in der Nachrührzeit  $t_{quirl}$ , die bei Erreichen der Endtemperatur  $T_{Ende}$  variiert wurde.

Die Verläufe der Enantiomerenzusammensetzungen und Konzentrationen während der Versuche Rac1 - Rac3 zeigen, dass nach Impfkristallzugabe bei  $T_{Keim} = 52$  °C eine Abnahme der Konzentration in der Mutterlauge erfolgte. Die resultierende Konzentrationsdifferenz betrug  $\Delta c \approx 9 - 11$  wt% und entspricht einer Kristallisatmasse von etwa 65 %.

## 5 Bevorzugte Kristallisation im verbindungsbildenden System (System 2)

Tabelle 5.3: Parameter und resultierende Endzusammensetzungen ( $c_{Ende}$ ,  $x_{(S)-Fen,Ende}$ ) in der Mutterlauge während der Machbarkeitsstudien zur BK des racemischen Fenamidones im 3-Phasengebiet des TPD.

Exp.	$T_{Ende}$ [°C]	$t_{quirl}$ [min]	$c_{Ende}$ [wt%]	$x_{(S)-Fen,Ende}$ [-]
<b>Rac1</b>	10	30	6,23	0,87
<b>Rac2</b>	10	10	6,59	0,874
<b>Rac3</b>	10	0	6,17	0,91

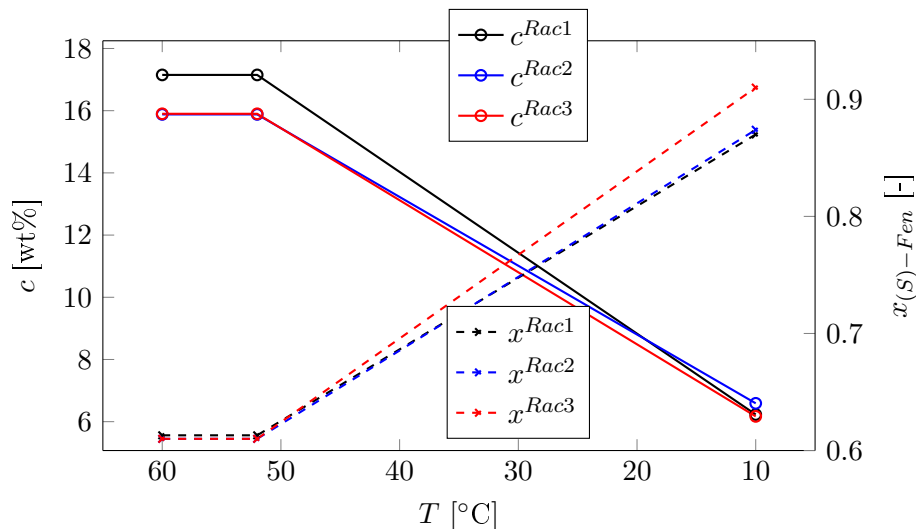


Abbildung 5.8: Trend der Enantiomerenzusammensetzung und Konzentrationsentwicklung in der Mutterlauge im Verlauf der Machbarkeitsstudien der BK vom racemischen Fenamidone in Ethanol (Rac1 - Rac3). Linien dienen der Orientierung des Betrachters.

Hinsichtlich der Enantiomerenzusammensetzung in der Mutterlauge konnte beobachtet werden, dass sich der Enantiomerenüberschuss jeweils bis  $x_{(S)-Fen}^{Stufe1} \approx 0,87-0,91$  vergrößerte. Die Analysen der kristallisierten Feststoffe ergaben Enantiomerenzusammensetzungen von  $x_{(S)-Fen}^{fest} = 0,5$ , das der racemischen Zusammensetzung entspricht. Dieses Ergebnis sowie die resultierenden Diffraktogramme der XRPD-Messungen der festen Phase beweisen die Kristallisation des reinen racemischen Fenamidones.

Die endgültige Enantiomerenzusammensetzung der Versuche Rac1 - Rac3 zeigen unterschiedliche Werte, die auf die verschiedenen Nachrührzeiten zurückzuführen sind. In Folge des Nachrührens für  $t_{quirl}^{Rac1} = 30$  min wurde eine Endzusammensetzung von 0,87 ermittelt. Für  $t_{quirl}^{Rac2} = 10$  min ergab sich ein Endwert von 0,874. Im Experiment Rac3 konnte eine signifikant höhere Zusammensetzung (0,91) bestimmt werden. In Kapitel 2.3.3 wurde beschrieben, dass die Bevorzugte Kristallisation auf der kinetischen Hemmung der Kristallisation der Gegenspezies beruht. Bei Gleichgewichtseinstellung bildet sich in der Mut-



## 5.2 Zweistufige Bevorzugte Kristallisation (Prozessvariante I)

terlauge die eutektische Zusammensetzung. Diese wurde in dem vorliegenden System mit  $x_{(S)-Fen}^{eu} = 0,82$  gemessen. Aufgrund der gewonnenen Ergebnisse wurde geschlossen, dass in den Versuchen Rac1 und Rac2 die Gleichgewichtseinstellung während der Nachrührzeit begann. Infolgedessen sollte die Kristallisation bei Erreichen der Endtemperatur  $T_{Ende}$  durch Fest/flüssig-Trennung beendet werden, um eine höchstmögliche Anreicherung des gewünschten Enantiomers zu erzielen.

In Abbildung 5.9 ist die – mit Hilfe von Refraktometrie und HPLC – offline gemessene Trajektorie der Machbarkeitsstudie Rac3 abgebildet. Der Trajektorienverlauf beginnt bei einer leicht mit dem gewünschten Enantiomer angereicherten ( $x_{(S)-Fen,Start}$ ) und endet bei übereutektischer Zusammensetzung ( $x_{(S)-Fen,Ende}$ ). Aufgrund des Überschreitens der eutektischen Zusammensetzung ist die BK des racemischen Fenamidones machbar.

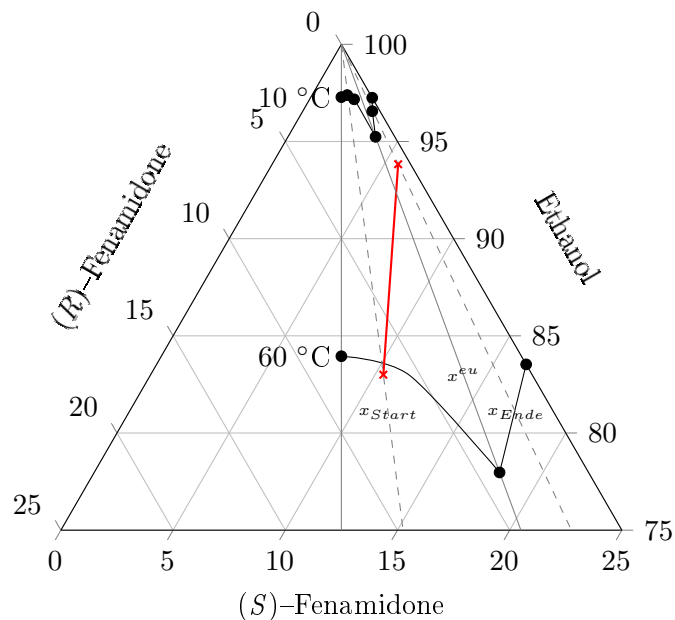


Abbildung 5.9: Darstellung der gemessenen Trajektorie (Rac3) während der BK vom racemischen Fenamidone im TPD (obere 20 %) unter Berücksichtigung der Isothermen bei Start- und Endtemperatur (60 °C bzw. 10 °C).

Die mit dem gewünschten Enantiomer angereicherte Mutterlauge wurde für die zweite Stufe – der BK des (*S*)-Fenamidones – genutzt, um daraus das reine Enantiomer zu gewinnen.

### 5.2.3 Stufe 2: Bevorzugte Kristallisation des (*S*)-Enantiomers

Zunächst wurde die Machbarkeit der BK vom (*S*)-Fenamidone in Ethanol anhand von drei Kristallisationsexperimenten (Enan1 - Enan3) untersucht. Das erste Experiment (Enan1) diente dabei der Analyse der Zusammensetzung der Mutterlauge und des Kristallisats

## 5 Bevorzugte Kristallisation im verbindungsbildenden System (System 2)

durch Nachrühren ( $t_{\text{quirl}} = 30 \text{ min}$ ). Die beiden weiteren Versuche (Enan2 + Enan3) wurden sofort bei Erreichen der Endtemperatur  $T_{\text{Ende}}$  durch Fest/flüssig-Trennung beendet. Innerhalb der Studie Enan2 konnte durch häufigere Probenentnahme (6 Proben) die Veranschaulichung eines präziseren Verlaufs der Kristallisation realisiert werden.

Mit Hilfe der Ergebnisse aus den Vorstudien zur kontrollierten Kristallisation des reinen Enantiomers aus Ethanol wurden für die BK des (*S*)-Fenamidonos folgende Kristallisationsparameter bestimmt:  $c_{\text{Start}} = 6,7 \text{ wt\%}$ ;  $x_{(S)\text{-Fen,Start}} = 0,92$ ;  $T_{\text{Start}} = 45 \text{ °C}$ ;  $T_{\text{Keim}} = 32 - 39 \text{ °C}$ ;  $m_{\text{Keim}} \approx 12,5 \text{ mg}$ ;  $\beta = 0,1 \frac{\text{K}}{\text{min}}$ ;  $T_{\text{Ende}} = 10 \text{ °C}$ .

In Tabelle 5.4 sind die spezifischen Größen der Experimente zur BK vom (*S*)-Fenamidone und deren Resultate zusammengestellt.

Tabelle 5.4: Parameter und Ergebnisse zu den Endkonzentrationen ( $c_{\text{Ende}}$ ) und -zusammensetzungen ( $x_{(S)\text{-Fen,Ende}}$ ) in der Mutterlauge sowie Reinheiten des (*S*)-Enantiomers ( $Pu_{(S)\text{-Fen}}$ ) während der Machbarkeitsstudien zur BK des (*S*)-Fenamidonos im 3-Phasengebiet des TPD.

<b>Exp.</b>	$T_{\text{Keim}}$ [°C]	$T_{\text{Ende}}$ [°C]	$t_{\text{quirl}}$ [min]	$c_{\text{Ende}}$ [wt%]	$x_{(S)\text{-Fen,Ende}}$ [-]	$Pu_{(S)\text{-Fen}}$ [%]
<b>Enan1</b>	39	10	30	2,0	0,85	<b>93,5</b>
<b>Enan2</b>	32	10	0	2,6	0,84	<b>98,9</b>
<b>Enan3</b>	32	10	0	3,5	0,84	<b>98,8</b>

Die erhaltenen Messergebnisse der Offline-Analysen wurden verwendet, um den Konzentrations- und Enantiomerenzusammensetzungs-Trend graphisch in Abbildung 5.10 darzustellen.

Anhand der Graphik ist zu erkennen, dass die Konzentration in den durchgeführten Experimenten während der Kühlung nach Impfkristallzugabe abnimmt ( $c_{\text{Ende}} \approx 2 - 3,5 \text{ wt\%}$ ). Infolgedessen ist die Kristallisation aus der Lösung unter den gegebenen Parametern machbar. Parallel zur Konzentrationsabnahme verringert sich die Enantiomerenzusammensetzung  $x_{(S)\text{-Fen}}$  bis zu einem Endwert von  $x_{(S)\text{-Fen,Ende}} \approx 0,84 - 0,85$  und kennzeichnet somit eine Verminderung des (*S*)-Enantiomers in der Lösung. Die Endwerte der Enantiomerenzusammensetzung liegen bei allen drei Versuchen unterhalb der eutektischen Zusammensetzung, weshalb eine BK des (*S*)-Fenamidonos im 3-Phasengebiet mit Ethanol als realisierbar gilt.

Im Experiment Enan1 wurde im Vergleich zu den zwei weiteren Versuchen die geringste Endkonzentration mit  $c_{\text{Ende}}^{\text{Enan1}} = 2 \text{ wt\%}$  erreicht. Die Enantiomerenzusammensetzung wies in Enan1 den höchsten Betrag mit  $x_{(S)\text{-Fen,Ende}}^{\text{Enan1}} = 0,85$  auf. Es wird daher davon ausgegangen, dass aufgrund der Nachrührzeit von  $t_{\text{quirl}} = 30 \text{ min}$  in Enan1 die Gleichge-

## 5.2 Zweistufige Bevorzugte Kristallisation (Prozessvariante I)

wichtseinstellung und somit die Gegensepezies (Racemat) zu kristallisieren begann (vgl. Abbildung 5.5). Diese Annahme wird durch die geringere erzielte Reinheit (Tabelle 5.4) bestätigt.

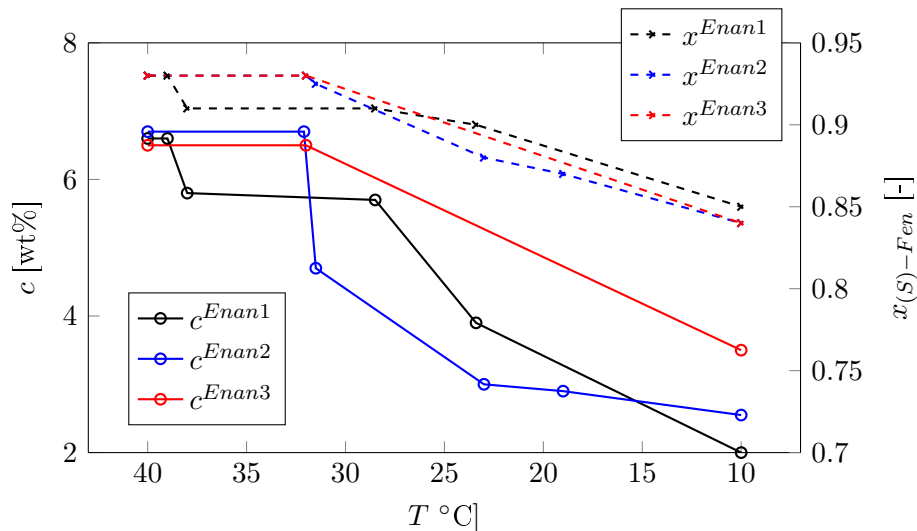


Abbildung 5.10: Trend der Enantiomerenzusammensetzung und Konzentrationsentwicklung in der Mutterlauge im Verlauf der Machbarkeitsstudien der BK vom (S)-Fenamidone in Ethanol (Enan1 - Enan3). Linien dienen der Orientierung des Betrachters.

Die Unterschiede der Trajektorien zwischen den Kristallisationsexperimenten Enan1 - Enan3 wurden möglicherweise durch die verschiedenen Temperaturen während der Impfkristallzugabe hervorgerufen. Im Experiment Enan1 wurde die übersättigte Lösung bei  $T_{Keim} = 39$   $^{\circ}\text{C}$  geimpft, wobei anschließend eine nur sehr geringe Kristallwachstumsgeschwindigkeit zu beobachten war. Bei einer Lösungstemperatur von  $T_{Loes} = 29$   $^{\circ}\text{C}$  wurde jedoch ein Kristallschauer bemerkt, der vermutlich die gebildeten Enantiomerenkristalle zusätzlich mit Racematkristallen verunreinigte. Das kann auf eine zu geringe Übersättigung zurückzuführen sein. Deshalb erfolgte die Impfkristallzugabe für die weiteren Versuche bei geringerer Temperatur und damit einhergehender größerer Übersättigung. Die Kristallisation in Enan2 und Enan3 – verdeutlicht durch die Konzentrationsabnahme – erfolgte jeweils direkt nach der Impfkristallzugabe bei  $T_{Keim} = 32$   $^{\circ}\text{C}$ . Die Differenz der Konzentrationsverläufe zwischen Enan2 und Enan3 ist auf die Anzahl der entnommenen Proben der Mutterlauge zurückzuführen. Der Graph zwischen den Messpunkten dient daher nur zur Orientierung des Betrachters.

### 5.2.4 Kombination der Stufe 1 und Stufe 2

In Analogie zu der in Kapitel 2.3.4 und Kapitel 3.5 vorgestellten zweistufigen Bevorzugten Kristallisation wird im Folgenden deren Anwendbarkeit auf das System 2 untersucht. Auf Grundlage der Experimente zur BK des Enantiomers wurden drei weitere Versuche durchgeführt (Komb1 - Komb3), bei denen die Machbarkeit zur zweistufigen BK untersucht wurde. Die Versuche erfolgten analog zu den Experimenten (Enan1 - Enan3), während die Anfangszusammensetzung der Enantiomere und die Startkonzentration der Mutterlauge dabei den Endwerten der Anreicherungsexperimente (Rac1 - Rac3) entsprach. Die Impfkristalle wurden mit einer Masse von  $m_{Keim} \approx 15 - 33$  mg bei  $T_{Keim} = 30,5$  °C zugegeben. Des Weiteren wurde eine Möglichkeit zur Produktivitätssteigerung untersucht und daher die Kühlrate auf  $\beta = 0,2 \frac{K}{min}$  verdoppelt. Hinsichtlich der Ausbeutesteigerung wurde in den Studien Komb2 und Komb3 der Einfluss der Endtemperatur  $T_{Ende}$  ermittelt. Dazu wurde bis 0 °C (Komb2) bzw. bis -10 °C (Komb3) gekühlt (vgl. Tabelle 5.5).

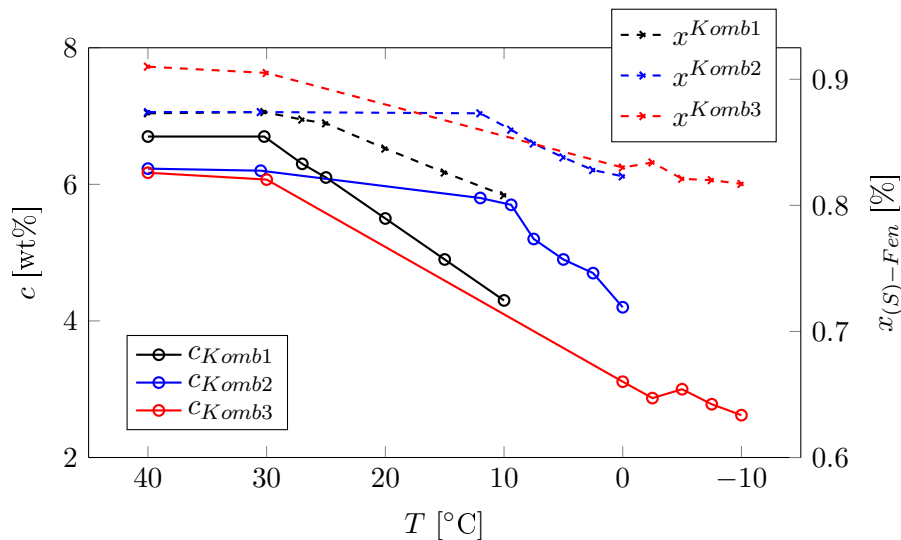


Abbildung 5.11: Trend der Enantiomerenzusammensetzung und Konzentrationsentwicklung in der Mutterlauge im Verlauf der Machbarkeitsstudien der BK vom (*S*)-Fenamidone nach Anreicherung durch BK vom racemischen Fenamidone in Ethanol (Komb1 - Komb3). Linien dienen der Orientierung des Betrachters.

In Abbildung 5.11 sind die Konzentrationsverläufe und Trends der Enantiomerenzusammensetzung während der Kristallisationsversuche Komb1 - Komb3 in Abhängigkeit von der Temperatur dargestellt. Die subeutektische Zusammensetzung in der flüssigen Phase des Versuches Komb1 ( $x_{(S)-Fen,Ende}^{Komb1} = 0,81$ ) verdeutlicht die Machbarkeit der BK des (*S*)-Enantiomers aus der Mutterlauge im Experiment Rac1. Während dieses Experimentes wurde eine Endkonzentration von  $c_{Ende}^{Komb1} = 4,2$  wt% bei  $T_{Ende}^{Komb1} = 10$  °C erreicht. Die Gewinnung des reinen (*S*)-Fenamidones ist durch die Möglichkeit einer zweistufigen

## 5.2 Zweistufige Bevorzugte Kristallisation (Prozessvariante I)

Bevorzugten Kristallisation in Ethanol dementsprechend gegeben.

Mit Erhöhung der Kühlrate auf  $0,2 \frac{\text{K}}{\text{min}}$  wurde ein geringeres Enantiomerenverhältnis erreicht ( $x_{(S)-Fen,Ende}^{Komb1/2} \approx 0,81 - 0,82$ ) als im Verhältnis zu den Versuchen Enan1 - Enan3 ( $x_{(S)-Fen,Ende}^{Enan1-3} \approx 0,84 - 0,85$ ). Dies stimmt mit Angaben aus der Literatur überein [58]. Infolge der größeren MSZW bei höherer Kühlrate kann die Auslenkung der Zusammensetzung im TPD erhöht werden und es ist mit einer höheren Reinheit des Produktes zu rechnen. Diese Annahme konnte durch die Ergebnisse der Kristallisationsstudien (Tabelle 5.5) bestätigt werden. Das weitere Abkühlen der Mutterlauge während der Kristallisationsstudie Komb3 ( $-10 \text{ }^\circ\text{C}$ ) führte zwar zu einer deutlicheren Abnahme der Konzentration in der Mutterlauge ( $c_{Ende} = 2,6 \text{ wt}\%$ ) und somit zu einer erhöhten Ausbeute im Vergleich zu Komb1, jedoch wurde der Endwert der Enantiomerenzusammensetzung nicht signifikant beeinflusst. Die Endtemperatur von  $T_{ende} = -10 \text{ }^\circ\text{C}$  stellte sich somit als ertragreicher heraus.

Auffällig war, dass die Endkonzentrationen in den Versuchen Komb1 - Komb3 höher waren als die der Versuche Enan1 - Enan2 trotz ähnlicher Kristallisationsparameter. Das könnte bedeuten, dass die Kristallisation hinsichtlich ihrer Ausbeute in den Versuchen Komb1 - 3 weniger erfolgreich war. Eine Erklärung dafür wird des Weiteren in der Verwendung der Mutterlauge nach der Enantiomerenanreicherung durch BK des Racemats vermutet. Während dieser Anreicherungsversuche Rac1 - Rac3 wurden zusätzlich Verunreinigungen in der Mutterlauge konzentriert (Reinheit des racemischen Ausgangsstoffes: 99,7 %). Diese Verunreinigungen beeinflussten mit hoher Wahrscheinlichkeit den zweiten Kristallisationsschritt, wodurch das Kristallwachstum gestört worden sein könnte.

Die relevanten Parameter für die Experimente Komb1 - Komb3 sind in Tabelle 5.5 zusammengefasst. Den Messergebnissen ist zu entnehmen, dass die Halbierung der Impfkristallmasse mit nur 5 % der erwarteten Produktmasse keinen relevanten Einfluss auf die Produktausbeute hat. Die eutektische Zusammensetzung wurde zwar bereits im Versuch Komb1 unterschritten, jedoch konnte mit weiterer Kühlung im Experiment Komb3 die Ausbeute vergrößert werden.

In Abbildung 5.12 ist die Trajektorie des zweiten Schrittes (Komb3) der zweistufigen BK vom Fenamidone in Ethanol im TPD eingezeichnet. Ausgehend von einer übereutektischen Zusammensetzung  $x_{(S)-Fen,Start}^{Komb3} = 0,91$  aus der Mutterlauge des Prozesses Rac3 wurde durch BK des Enantiomers eine leicht subeutektische Zusammensetzung  $x_{(S)-Fen,Ende}^{Komb3} = 0,817$  erzielt. Die Analysen mittels HPLC und XRPD des kristallisierten Feststoffes ergaben eine Reinheit des (S)-Enantiomers von 99,3 % ohne weitere Reinigung (Tabelle 5.5). Ein sich anschließender Waschvorgang mit z. B. eisgekühltem Ethanol würde die Reinheit des Enantiomers zwar weiter erhöhen, jedoch kann dabei ein Verlust des Produktes hervorgerufen und somit die Ausbeute verschlechtert werden.

## 5 Bevorzugte Kristallisation im verbindungsbildenden System (System 2)

Tabelle 5.5: Parameter und Ergebnisse zu den Endkonzentrationen ( $c_{Ende}$ ) und -zusammensetzungen ( $x_{(S)-Fen,Ende}$ ) sowie Reinheiten des (*S*)-Enantiomers ( $Pu_{(S)-Fen}$ ) während der Machbarkeitsstudien zur BK des (*S*)-Fenamidonos in Ethanol (*Stufe 2*) aus der Mutterlauge nach BK des racemischen Fenamidones (*Stufe 1*).

Exp.	$T_{Ende}$ [°C]	$c_{Ende}$ [wt%]	$x_{(S)-Fen,Ende}$ [-]	$Pu_{(S)-Fen}$ [%]
<b>Komb1</b>	10	4,2	0,81	98,4
<b>Komb2</b>	0	4,2	0,82	99,4
<b>Komb3</b>	-10	2,6	0,817	99,3

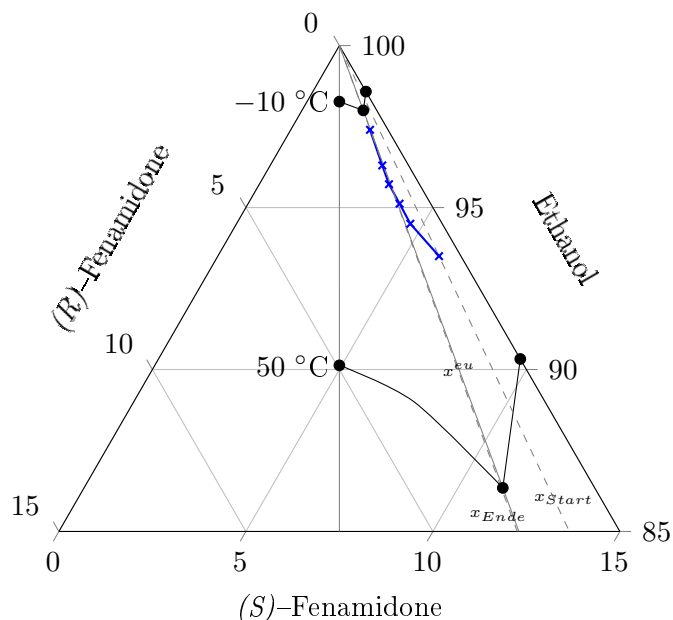


Abbildung 5.12: Darstellung der gemessenen Trajektorie (Komb3) im TPD (obere 15 %) während *Stufe 2* der zweistufigen Kristallisation mit den Isothermen der Start- und Endtemperatur (50 °C bzw. -10 °C).

### 5.2.5 Maßstabsübertragung

Ein wichtiger Aspekt für die Bewertung der Wirtschaftlichkeit eines Kristallisationsprozesses ist die Aufstellung und Lösung der Massenbilanz. Die verwendeten Volumina der Machbarkeitsstudien (2 – 5 ml) waren zu gering, um deutliche Aussagen zur Produktivität und Ausbeute zu treffen. Infolgedessen wurde ein Scale-Up-Versuch im 50 ml-Maßstab (*Stufe 1*) und 30 ml-Maßstab (*Stufe 2*) durchgeführt. Die Parameter entsprachen durch Übertragung auf das größere Volumen denen der Machbarkeitsstudien Rac3 + Komb3.

## 5.2 Zweistufige Bevorzugte Kristallisation (Prozessvariante I)

Auf eine Probenentnahme während des Kristallisationsprozesses wurde unter der Annahme, dass die Trajektorien identisch zu den Machbarkeitsstudien verlaufen, verzichtet. Während der Scale-Up-Versuche wurden deshalb lediglich die Start- und Endparameter untersucht.

In Tabelle 5.6 sind die erhaltenen Analysenergebnisse hinsichtlich ihrer Enantiomerenzusammensetzung und ihrer Konzentration zusammengestellt. Anhand der Resultate wurde die Machbarkeit der zweistufigen BK bei einer Maßstabsvergrößerung verdeutlicht.

Tabelle 5.6: Zusammenfassung der realisierten Parameter und Ergebnisse ( $c_{Ende}$ ,  $x_{(S)-Fen,Ende}$ ,  $Pu_i$ ) für die zweistufige BK von Fenamidone im Scale-Up-Versuch.  $i$  = Racemat bzw. Enantiomer.

Stufe	$c_{Start}$ [wt%]	$x_{(S)-Fen,Start}$ [-]	$m_{Keim}$ [mg]	$c_{Ende}$ [wt%]	$x_{(S)-Fen,Ende}$ [-]	$Pu_i$ [%]
<b>1</b>	17,5	0,6	730	4,6	0,9	<b>99,0</b>
<b>2</b>	6,5	0,9	28,5	3,3	0,79	<b>99,0</b>

Aufgrund der höheren Massen und des damit einhergehenden geringeren Massenverlustes während der experimentellen Arbeiten konnten die Messdaten für die Bewertung der Ausbeute und Produktivität verwendet werden.

**Massenbilanz** Die Massenbilanz stellt einen wesentlichen Teil zur Beurteilung eines Trennverfahrens zur Enantiomerentrennung dar. Im Anhang A ist eine rechnerische Vorgehensweise detailliert aufgeführt.

Für die in diesem Abschnitt vorgestellte zweistufige BK werden die Startwerte (gegebene Daten) mit den Endwerten (erhaltene Daten nach Kristallisation) für die Schlüsselkomponenten Racemat und Enantiomer ins Verhältnis gesetzt und diskutiert.

Die Ausbeute  $Y$  errechnet sich nach Gleichung 2.20 für die jeweilige Stufe unter Berücksichtigung der Messwerte (Tabelle 5.6). Daraus resultieren die Daten für die einzelnen Spezies:

$$c_{(RS)-Fen,Start}^{Stufe1} = 2(1 - x_{(S)-Fen,Start}^{Stufe1}) \cdot c_{Start}^{Stufe1} = 14 \text{ wt\%} \quad (5.1)$$

$$c_{(RS)-Fen,Ende}^{Stufe1} = 2(1 - x_{(S)-Fen,Ende}^{Stufe1}) \cdot c_{Ende}^{Stufe1} = 0,92 \text{ wt\%} \quad (5.2)$$

$$c_{(S)-Fen,Start}^{Stufe2} = x_{(S)-Fen,Start}^{Stufe2} \cdot c_{Start}^{Stufe2} = 4,6 \text{ wt\%} \quad (5.3)$$

$$c_{(S)-Fen,Ende}^{Stufe2} = x_{(S)-Fen,Ende}^{Stufe2} \cdot c_{Ende}^{Stufe2} = 2,61 \text{ wt\%} \quad (5.4)$$

## 5 Bevorzugte Kristallisation im verbindungsbildenden System (System 2)

Die vom Maßstab unabhängigen Ausbeuten errechnen sich aus Gleichung 2.20.

$$Y_{(RS)-Fen,Start}^{Stufe1} = \frac{c_{(RS)-Fen,Start}^{Stufe1} - c_{(RS)-Fen,Ende}^{Stufe1}}{c_{(RS)-Fen,Start}^{Stufe1}} \quad (5.5)$$

$$Y_{(S)-Fen,Start}^{Stufe2} = \frac{c_{(S)-Fen,Start}^{Stufe2} - c_{(S)-Fen,Ende}^{Stufe2}}{c_{(S)-Fen,Start}^{Stufe2}} \quad (5.6)$$

In Tabelle 5.7 sind die Endkonzentrationen nach jeder Stufe der zweistufigen BK in Ethanol und die resultierenden Ergebnisse der Ausbeute für die jeweilige Spezies ( $i \hat{=}$  Racemat bzw. Enantiomer) für den Scale-Up-Versuch aufgeführt.

Tabelle 5.7: Übersicht zu den Anfangs- und Endkonzentrationen ( $c_i$ ) und errechneten Ausbeuten ( $Y_i^{Kr}$ ) nach der BK vom Fenamidone-Racemat (*Stufe 1*) bzw. Fenamidone-Enantiomer (*Stufe 2*) in Ethanol.

Stufe	$c_{i,Start}$ [wt%]	$c_{i,Ende}$ [wt%]	$Y_i^{Kr}$ [%]
<b>1</b>	14	0,92	93,0
<b>2</b>	4,6	2,61	55,0

Die Ausbeuten liegen in einer guten Größenordnung mit Ergebnissen von  $Y \geq 50$  %. Eine Möglichkeit zur Erhöhung der Ausbeute an enantiomerenreinem Produkt liegt in der Modifikation der thermodynamischen Grenzen. Das bedeutet, dass die Temperaturdifferenz und somit die Konzentrationsdifferenz während des zweiten Kristallisationsschrittes erhöht werden könnten, um die zu kristallisierende Masse zu steigern. Dies kann z. B. durch eine größere Anfangskonzentration und dementsprechend eine höhere Starttemperatur realisiert werden. Auf die rechnerische Betrachtungsweise wird in Kapitel 2.3.3.2 eingegangen.

### 5.3 Fazit System 2

Das Ziel in Kapitel 5 war zum Einen die Erstellung von relevanten Phasendiagrammen und zum Anderen die Machbarkeitsuntersuchung zur Anwendung der Bevorzugten Kristallisation als enantioselektive Trennmethode am Beispiel der gegen Pilzerkrankungen relevanten chiralen Agrochemikalie Fenamidone.

Die Lage der eutektischen Zusammensetzung  $x^{eu}$  ist für die enantioselektive Kristallisation von besonderer Bedeutung, da diese die Lage der verschiedenen Phasengebiete bestimmt. Je höher die eutektische Zusammensetzung ist, desto höher muss die vorliegende Anfangsanreicherung des gewünschten Enantiomers sein. Innerhalb der Untersuchungen zu den



Phasengleichgewichten wurde  $x^{eu}$  in der Schmelze mit einem Wert von 0,82 und in Lösung mit 0,87 bestimmt. Mit Hilfe der gemessenen Phasendiagramme wurden enantioselektive Kristallisationsversuche zunächst geplant und anschließend durchgeführt.

Das Prinzip der zweistufigen Bevorzugten Kristallisation (Prozessvariante 1) konnte für dieses Stoffsystem erfolgreich angewandt werden. Durch die BK des Racemats (*Stufe 1*) konnte bereits eine Anreicherung in der Mutterlauge von  $x_{(S)-Fen} \geq 0,87$  erreicht werden. Mit *Stufe 2* war eine Erhöhung der Enantiomerenreinheit auf  $\geq 98,4$  % möglich.

Während der Machbarkeitsstudien konnten die Techniken (vgl. Kapitel 4) zur Handhabung der herausfordernd geringen Probenmengen eingesetzt werden. Für die Offline-Analysen wurde die chirale analytische HPLC und das Refraktometer verwendet. Die Inline-Überwachung erfolgte mit dem integrierten Partikel-Viewer (Crystalline ®).

Erste Ansätze zur Maßstabsvergrößerung im 30/50 ml-Maßstab zeigen Möglichkeiten auf zur Realisierung einer Maßstabsübertragung. Durch die Aufstellung einer Massenbilanz ist ein Ausgangspunkt zur Bewertung dieses Trennverfahren hinsichtlich dessen Wirtschaftlichkeit gegeben.

Die in diesem Kapitel vorgestellte Substanz 2 zeigte ein nahezu ideales Schmelz- und Kristallisationsverhalten. Im folgenden Kapitel werden Möglichkeiten zum Einsatz der Bevorzugten Kristallisation für die Substanz 3 mit weniger idealem Kristallisationsverhalten und Auftreten von Oiling Out untersucht.



# 6 Bevorzugte Kristallisation im verbindungsbildenden System (System 3)

Entsprechend der Experimente des Systems 1 und des Systems 2 wurde die Bestimmung der relevanten physikalisch-chemischen Stoffdaten des chiralen Herbizid-Safeners Mefenpyr-diethyl durchgeführt. Erste ermittelte Daten wurden 2016 innerhalb des Tagungsbandes der Konferenz BIWIC (International Workshop on Industrial Crystallization) veröffentlicht [108]. Weiterführende Messergebnisse und daraus erstellte Phasendiagramme wurden 2017 im *Journal of Chemical & Engineering Data* publiziert [109]. In diesem Kapitel sind weitere Details bezüglich der Interpretation und Verwendung der Phasendiagramme für Kristallisationsstudien aufgeführt. Es wurden Kristallisationsparameter auf Grundlage der erhaltenen Daten für die kristallisationsbasierte Enantiomeren-trennung abgeleitet und experimentell überprüft.

Die Trennmethode der enantioselektiven präparativen HPLC (PHPLC), vorgestellt in Kapitel 2.4, wurde innerhalb dieser Arbeit zur Bereitstellung größerer Mengen der reinen Enantiomere von Mefenpyr-diethyl verwendet (vgl. Tabelle 3.1). Diese wurden für anschließende Untersuchungen hinsichtlich deren Schmelz-, Löslichkeits- und Kristallisationsverhalten sowie für die zur Verfügungstellung von Impfkristallen benötigt. Die Resultate sind im Folgenden zusammengestellt.

## 6.1 Enantioselektive präparative Chromatographie

### 6.1.1 Methodenentwicklung

Die präparative Trennung mittels Chromatographie kann mit Hilfe eines passenden Equipments, z. B. durch Optimierung der Kombination zwischen der chiralen stationären Phase (CSP) und des Eluenten verbessert werden. Innerhalb der letzten zehn Jahre ist die Zahl der käuflichen CSP dramatisch gestiegen, wobei sich die von Daicel (Japan) hergestellten Polysaccharid-Derivate aufgrund ihrer hohen Selektivität und Beladbarkeit absetzen [18]. Die ausgezeichneten Trenneigenschaften der Polysaccharid-Derivate sind mit deren struk-

## 6 Bevorzugte Kristallisation im verbindungsbildenden System (System 3)

turellen Komplexität zu begründen, wobei funktionelle Gruppen (Ester oder Carbamate) eine spezifische Wechselwirkung mit den gelösten Stoffen ermöglichen.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde für die Auswahl einer geeigneten CSP für die chirale Trennung von Mefenpyr-diethyl eine typische HPLC-Anlage verwendet. Dabei wurden durch ein Umschaltventil mehrere verschiedene chirale Säulen innerhalb von kürzester Zeit auf geeignete Trenneigenschaften untersucht. Für das Screening wurde ein Eluentengemisch (El<sub>1</sub>: n-Heptan, El<sub>2</sub>: MeOH/EtOH 1/1) verwendet, das mit einem Gradienten während der Messungen gefahren wurde ( $t_0 = 0\%$  El<sub>2</sub>,  $t_{40\text{min}} = 50\%$  El<sub>2</sub>). Das Injektionsvolumen betrug jeweils 5  $\mu\text{l}$ . In Tabelle C.1 im Anhang C wurden die untersuchten CSP im Zusammenhang mit ihren Trenneigenschaften für Mefenpyr-diethyl zusammengestellt und anhand des resultierenden Trennfaktors  $\alpha$  (Gleichung 2.27) bewertet.

Die ChiralCel OJ-H stellte sich anhand der Voruntersuchungen mit einem Trennfaktor von  $\alpha = 1,71$  als attraktivste CSP heraus und wurde für die weiteren präparativen Trennungen und Optimierungen verwendet.

Das für die nachfolgenden Experimente genutzte isokratische Laufmittel wurde durch das Ergebnis der Voruntersuchungen angepasst. Während der Retentionszeit des ersten Enantiomerenpeaks ( $t_R^1 = 12,2$  min) wurde die Zusammensetzung ermittelt, die mit El<sub>1</sub>/El<sub>2</sub> 85/15 ( $v/v$ ) (entspricht: n-Hept./EtOH/MeOH 85/7,5/7,5 [ $v/v/v$ ]) bestimmt wurde (Abbildung 6.1) und einen resultierenden Trennfaktor von  $\alpha = 1,97$  ergab.

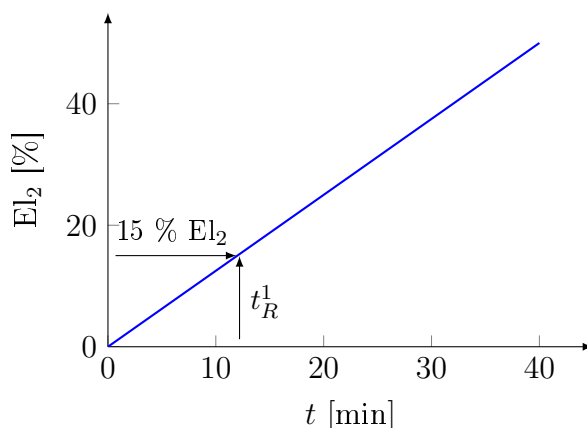


Abbildung 6.1: Ermittlung der isokratischen Zusammensetzung des Eluenten (Verhältnis El<sub>1</sub>/El<sub>2</sub>) aus dem Gradienten der Voruntersuchungen. El<sub>1</sub>: n-Heptan, El<sub>2</sub>: Ethanol/Methanol 1/1.

### 6.1.1.1 Überladungsanalysen

Für die Durchführung des optimierten chromatographischen Trennprozesses mit der PHPLC wurden zunächst Vorversuche zur Überladung mit der analytischen HPLC (Messbedingungen siehe Kapitel 3.3) ausgeführt. Dies hatte den Vorteil, dass aufgrund des geringeren

Maßstabs sowohl Substanz- als auch Lösungsmittelmengen gespart werden konnten (siehe Kapitel 2.4.2). Die Vorstudien dienten der Bestimmung einer geeigneten Kombination von Injektionsvolumen und Konzentration der injizierten Probe mit möglichst hoher Trennleistung bei größtmöglicher Injektionsmenge. Letzteres ist notwendig, um mit der PHPLC bei annehmbaren Ausbeuten eine vorzugsweise hohe Produktivität zu erreichen [84].

Die Überladungsanalysen wurden einerseits durch *Konzentrationsüberladung* und andererseits durch *Volumenüberladung* umgesetzt. In Bezug auf die Konzentrationsüberladung wurden bei konstantem Injektionsvolumen (5  $\mu\text{l}$ ) die injizierten Konzentrationen verändert (5 wt% bis 35 wt%). Während bei der Volumenüberladung gleiche Konzentrationen (25 wt% bzw. 35 wt%) mit variierenden Injektionsvolumina (2  $\mu\text{l}$  bis 200  $\mu\text{l}$ ) verwendet wurden.

Es wurde festgestellt [110], dass bei einem Injektionsvolumen von 5  $\mu\text{l}$  eine Konzentration von 35 wt% (nahe der Sättigungskonzentration von Mefenpyr-diethyl im Eluentengemisch) nicht ausreicht, um eine Überladung der Säule hervorzurufen.

In Abbildung 6.2 sind die Detektorsignale für die Überladungsversuche zur Volumenüberladung mit einer konstanten Konzentration von 35 wt% zusammengefasst [110].

Anhand der Ergebnisse der Analysen zur Volumenüberladung ist zu erkennen, dass mit

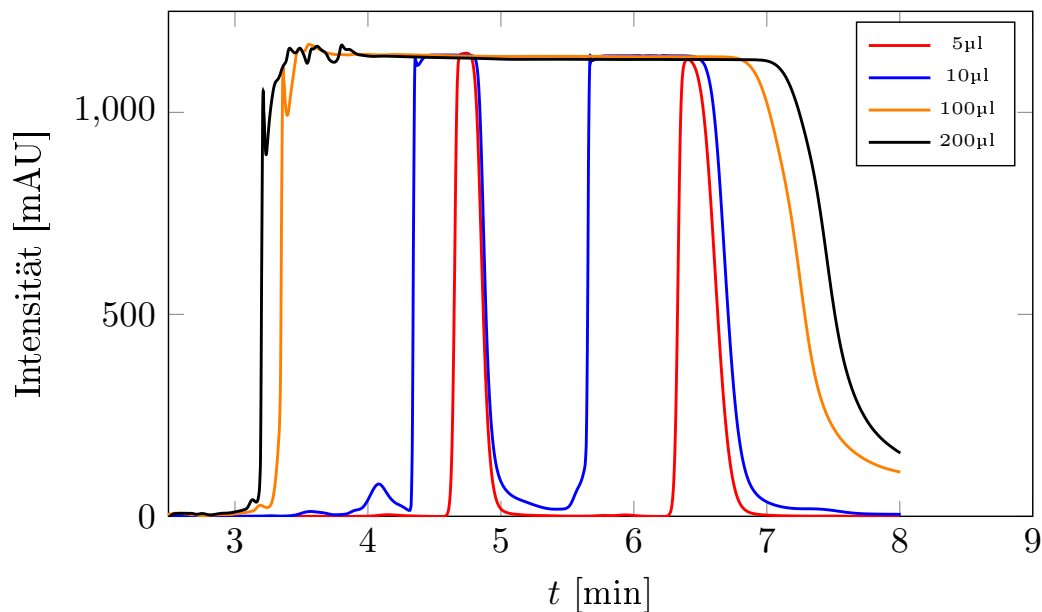


Abbildung 6.2: Chromatogramme ausgewählter Injektionsvolumina ( $V_{Inj} = 5 - 200\mu\text{l}$ ) bei einer Injektionskonzentration von  $c_{Inj} = 35 \text{ wt\%}$ , mit einem Volumenstrom von  $\dot{V} = 0,8 \frac{\text{ml}}{\text{min}}$  und UV-Detektion bei  $\lambda = 254 \text{ nm}$ .

steigendem Injektionsvolumen eine Peakverbreiterung einhergeht. Dies hat eine Peaküber-

lagerung bei einem Injektionsvolumen größer als 50 µl für beide untersuchten Konzentrationen zur Folge. Der Verlauf der Detektorsignale unterscheidet sich nicht signifikant zwischen den verwendeten Injektionskonzentrationen. Um eine möglichst hohe Produktivität zu erreichen, wurde für die weiterfolgenden Untersuchungen eine Injektionskonzentration nahe der Sättigungskonzentration von Mefenpyr-diethyl im Eluentengemisch (35 wt%) eingesetzt.

Für die genaue Bestimmung der Enantiomerenzusammensetzung während der Volumenüberladungsversuche wurden am Säulenausgang einzelne Fraktionen im Abstand von 15 s aufgefangen und mittels HPLC auf ihr Enantiomerenverhältnis hin untersucht. Der jeweilige Verlauf der einzelnen Peaks der jeweiligen Enantiomere konnte somit isoliert nachgebildet und analysiert werden. Im Ergebnis dessen konnte die Zeitspanne ermittelt werden, in der reines Enantiomer aus der Säule austritt. Als geeignetes Injektionsvolumen für eine produktive Trennung reiner Fraktionen wurde  $V_{Inj} = 100 \mu\text{l}$  bestimmt, da bei diesem Volumen für etwa 15 s reines (*S*)-Enantiomer erhalten wurde. Bei Untersuchung der Injektionsvolumina von 150 µl und 200 µl war das (*S*)-Enantiomer bereits zu Beginn des Austretens aus der Säule sehr stark mit dem (*R*)-Enantiomer kontaminiert. Zudem war die Dauer und somit die Menge zur Sammlung der reinen (*R*)-Fraktion bei der Verwendung von 100 µl deutlich größer (4,7min) als bei 150 µl oder 200 µl (4,2min).

### 6.1.2 Präparative chromatographische Trennung

Die erhaltenen optimalen Werte für Injektionskonzentration und -volumen aus den Überladungsversuchen wurden für die Trennung mit der PHPLC auf den präparativen Maßstab übertragen (vgl. Gleichung 2.32).

$$\dot{V}_{praep} = \frac{d_{praep}^2}{d_{analyt}^2} \cdot \dot{V}_{analyt} = \frac{(50 \text{ mm})^2}{(4,6 \text{ mm})^2} \cdot 0,8 \frac{\text{ml}}{\text{min}} = 94,5 \frac{\text{ml}}{\text{min}} \quad (6.1)$$

$$V_{Inj,praep} = \frac{d_{praep}^2}{d_{analyt}^2} \cdot V_{Inj,analyt} = \frac{(50 \text{ mm})^2}{(4,6 \text{ mm})^2} \cdot 100 \mu\text{l} = 11,8 \text{ ml} \quad (6.2)$$

Da die Annahme, dass beide Säulen die gleiche Länge besitzen, nicht zutrifft, wird die Umrechnung von analytischer Säule auf die präparative Säule ungenau. Die realen Säulenlängen unterscheiden sich um  $\Delta L = 51 \text{ mm}$  ( $L_{analyt} = 150 \text{ mm}$ ,  $L_{praep} = 201 \text{ mm}$ ). Infolgedessen werden längere Retentionszeiten einhergehend mit einer Signalverbreiterung erwartet.

#### 6.1.2.1 Trennprozess

Für die Trennexperimente mit der PHPLC wurde zunächst eine Machbarkeitsstudie durchgeführt. Das resultierende Chromatogramm ist in Abbildung 6.3 dargestellt [110].

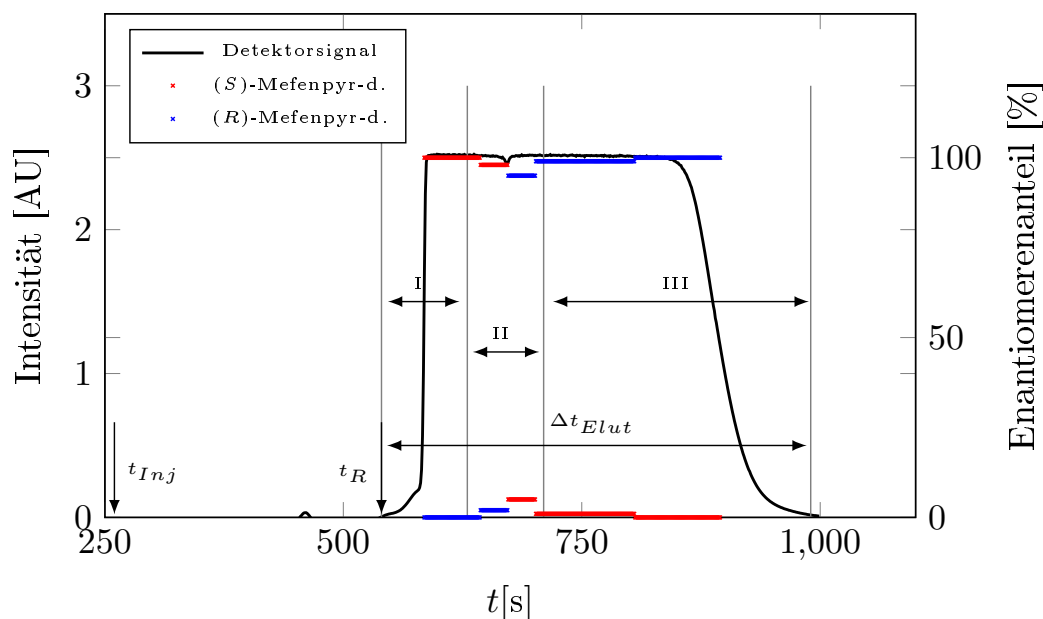


Abbildung 6.3: Elutionsprofil von 35 wt% Mefenpyr-diethyl gelöst im Eluent (El<sub>1</sub>: 85 %, El<sub>2</sub>: 15 %) mit einem Volumen von 10 ml (El<sub>1</sub>: n-Heptan, El<sub>2</sub>: Ethanol/Methanol 1/1). Sammlung und Analyse einzelner Fraktionen (zeitlicher Abstand: 15 s) ergaben Elutionsprofil von (*S*)- bzw. (*R*)-Mefenpyr-diethyl. **I**: (*S*)-Enantiomer; **II**: Zwischenfraktion; **III**: (*R*)-Enantiomer.

Bei einer Injektionszeit  $t_{Inj} = 260$  s wurde eine Bruttoretentionszeit von  $t_R = 280$  s mit einer eingestellten Flussrate von  $\dot{V} = 75 \frac{\text{ml}}{\text{min}}$  gemessen. Die gesamte Peakbreite betrug  $\Delta t_{Elut} = 450$  s. Während der Trennung wurden, analog zu den Voruntersuchungen an der analytischen HPLC, im Abstand von 15 s Fraktionen gesammelt und mittels HPLC auf deren Enantiomerenzusammensetzung analysiert. Somit konnten Cut-Zeiten  $\Delta t_C$  nach einer Injektion für die Sammlung der reinen Enantiomere und der Zwischenfraktion bestimmt werden. In Tabelle 6.1 sind die ermittelten Cut-Zeiten für Mefenpyr-diethyl zusammengefasst.

Tabelle 6.1: Cut-Zeiten ( $t_C$ ) für die Gewinnung reiner Enantiomere und der Zwischenfraktion von Mefenpyr-diethyl mit Hilfe der PHPLC.

Fraktion	$t_{C,Start}$ [s]	$t_{C,Ende}$ [s]	$\Delta t_C$ [s]
<b>(<i>S</i>)-Enantiomer</b>	280	370	90
<b>Zwischenfraktion</b>	370	450	80
<b>(<i>R</i>)-Enantiomer</b>	450	730	280

Basierend auf den Ergebnissen der Machbarkeitsstudie wurde ein Prozessablauf mit Mehrfachinjektionen erstellt und dabei die Reproduzierbarkeit überprüft. Die chromatographische Trennung mit mehreren aufeinanderfolgenden Injektionen wird häufig in der Industrie angewandt, um möglichst viel Substanz in minimaler Zeit und mit möglichst geringen Lösungsmittelmengen zu trennen [18].

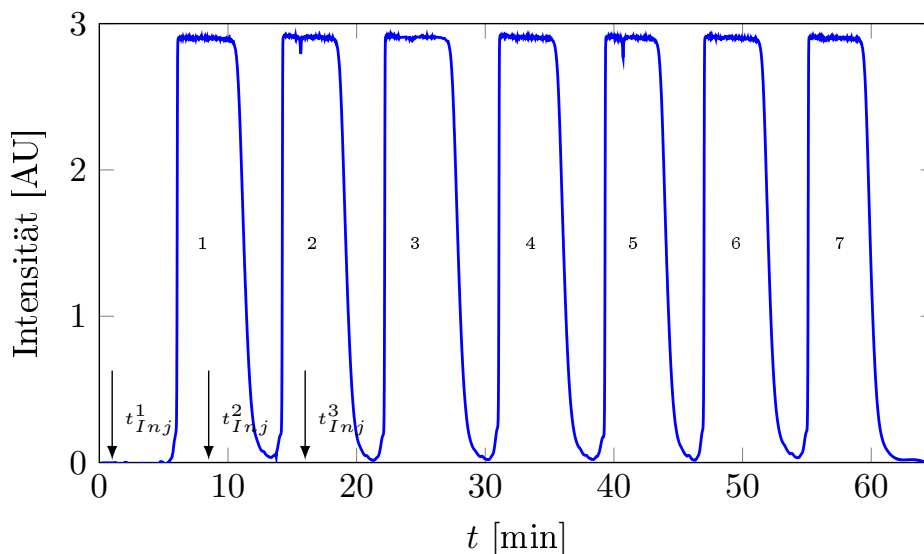


Abbildung 6.4: Darstellung des PHPLC-Chromatogramms von Mefenpyr-diethyl mit sieben aufeinanderfolgenden Injektionszyklen. Pro Injektion:  $V_{Inj} = 10$  ml,  $c_{Mef} = 35$  wt%.

In Abbildung 6.4 ist das Chromatogramm für sieben aufeinanderfolgende Injektionszyklen dargestellt. Daraus ist eine Reproduzierbarkeit der Ergebnisse deutlich sichtbar. Als Ergebnis dieser Machbarkeitsstudie ist zusätzlich festzuhalten, dass sich die Bruttoretenzionszeiten über mehrere Injektionen hinweg nicht ändern [110].

### 6.1.2.2 Ausbeute und Produktivität

Für die Reindarstellung der chromatographisch getrennten Enantiomere mit einer ermittelten Reinheit von  $\geq 99$  % wurde das Lösungsmittel durch Vakuumverdampfung (Rotationsverdampfer) entfernt. Nach sieben aufeinanderfolgenden Injektionen betrug die aus den gesammelten Fraktionen erhaltene Masse für das (*S*)-Enantiomer  $m_{(S)-Mef} = 4,4$  g und für das (*R*)-Enantiomer  $m_{(R)-Mef} = 2,4$  g. Die Massendifferenzen sind damit zu begründen, dass aufgrund der Überladung der Säule ein Tailing für beide Enantiomere auftritt. Das Elutionsprofil des (*S*)-Enantiomers vermischt sich deshalb mit dem Elutionsprofil des (*R*)-Enantiomers (siehe Abbildung 6.3). Zur Gewinnung des reinen (*R*)-Mefenpyr-diethyls



beginnt die Cut-Zeit daher erst, nachdem eine große Menge dieses Enantiomers bereits die Säule verlassen hat.

Für das Trennexperiment mit sieben aufeinanderfolgenden Injektionen wurden – bei Annahme eines Injektionsvolumens von  $V_{Inj} = 10$  ml pro Injektion – insgesamt  $V_{Inj,ges} = 70$  ml injiziert. Dies entspricht bei einer Konzentration von 35 wt% einer injizierten Masse von  $m_{Inj,ges} = 24,6$  g racemischen Mefenpyr-diethyl. Aufgrund des äquimolaren Verhältnisses beider Enantiomere in einem racemischen Gemisch beträgt die auf der Säule aufgebene Masse pro Enantiomer  $m_{Inj,Enan} = 12,3$  g. Daraus ergeben sich die Produktionsraten  $P_i^{Chr}$  zur Gewinnung der jeweiligen reinen Enantiomere von Mefenpyr-diethyl durch PHPLC nach Gleichung 2.34.

$$Pu^{Chr} \geq 99 \% \quad [\text{analytisch}] \quad (6.3)$$

$$P_{(S)-Mef}^{Chr} = \frac{m_{(S)-Mef}}{t_{Zykl}} \cdot Pu^{Chr} = 4 \text{ g/h} \quad (6.4)$$

$$P_{(R)-Mef}^{Chr} = \frac{m_{(R)-Mef}}{t_{Zykl}} \cdot Pu^{Chr} = 2,2 \text{ g/h} \quad (6.5)$$

Die Ausbeute  $Y_i^{Chr}$  für das jeweilige Enantiomer wurden unter Berücksichtigung der Gleichung 2.35 bestimmt.

$$Y_{(S)-Mef}^{Chr} = \frac{m_{(S)-Mef}}{m_{Inj,Enan}} \cdot 100 \% = 35,8 \% \quad (6.6)$$

$$Y_{(R)-Mef}^{Chr} = \frac{m_{(R)-Mef}}{m_{Inj,Enan}} \cdot 100 \% = 19,5 \% \quad (6.7)$$

Die Ausbeute kann durch eine anschließende enantioselektive Kristallisation der mit (*R*)-Enantiomer angereicherten Zwischenfraktion (Fraktion II, Abbildung 6.3) oder durch Rückführung dieser Fraktion als Feed für die PHPLC gesteigert werden.

Ausgehend von den Produktionsraten kann die Produktivität in Abhängigkeit von der eingesetzten Masse der CSP errechnet werden. Gleichung 6.4 wurde zur Bestimmung der Produktivität des (*S*)-Enantiomers  $Pr_{(S)-Mef}^{Chr}$  bei  $m_{CSP} = 206$  g (Gleichung 6.8) genutzt [18].

$$Pr_{(S)-Mef}^{Chr} = \frac{P_{(S)-Mef}^{Chr}}{m_{CSP}} \approx 0,5 \text{ kg}/(\text{kg}(\text{CSP}) \cdot d) \quad (6.8)$$

Die mit Hilfe der PHPLC in systematischen Vorversuchen isolierten reinen Enantiomere von Mefenpyr-diethyl dienten zum Einen als Reinstoff zur Ermittlung relevanter Stoffdaten, die für die weiteren Untersuchungen zur Entwicklung einer enantioselektiven Kristallisation dringend erforderlich sind. Zum Anderen konnten angereicherte Lösungen als Vorstufe für den Feed der Kristallisationsversuche hergestellt werden (vgl. Abbildung 2.16).

In den folgenden Abschnitten dieses Kapitels wird auf Schmelzanalysen, Experimente zur Ermittlung der Löslichkeit sowie einzelne Kristallisationsstudien als Machbarkeitsüberprüfung zum Stoffsystem Mefenpyr-diethyl eingegangen.

## 6.2 Phasengleichgewichte

Analog der Voruntersuchungen am konglomeratbildenden System (Kapitel 4) sowie der Untersuchungen für das System 2 (Fenamidone, Kapitel 5) erfolgte die Analyse des Schmelzphasenverhaltens und die Löslichkeitsbestimmung für das chirale System 3 (Mefenpyr-diethyl).

### 6.2.1 Schmelzphasendiagramm

Die Ermittlung der Schmelzdaten von Mefenpyr-diethyl wurde mit Hilfe der in Kapitel 3.4 vorgestellten DSC-Analysen realisiert. Während der Experimente fand sowohl die Untersuchung der Proben von reinem Racemat oder Enantiomer als auch diverser Mischungen beider Stoffe in bestimmten Enantiomerenverhältnissen ( $0,55 \leq x_{(S)-Mef} \leq 0,97$ ) statt (siehe Tabelle E.2). Für die Generierung einer molekular dispersen Mischung von racemischem und enantiomerenreinem Mefenpyr-diethyl ist das vollständige Auflösen in einem leicht flüchtigen Lösungsmittel ungeeignet, da die Rekristallisation von gelöstem Mefenpyr-diethyl nach der Lösungsmittelverdampfung gehemmt ist. Zur Probenpräparation der angestrebten Mischungen wurden deshalb die Feststoffe nur teilweise in Ethanol gelöst und während der Lösungsmittelverdampfung bei 10 °C für 5 min zermahlen.

Der Verlauf des aufgenommenen differentiellen Wärmestroms zeigte scharfe Schmelzpeaks der Reinsubstanzen mit Schmelztemperaturen von 49,2 °C für das Racemat und 30,5 °C für das (*S*)-Enantiomer. Die dazugehörigen Schmelzenthalpien wurden mit den gemessenen Werten von  $\Delta H_{Rac}^f = 60,5 \text{ Jg}^{-1}$  und  $\Delta H_{En}^f = 48,6 \text{ Jg}^{-1}$  bestimmt. Die Daten lassen vermuten, dass die Löslichkeit des Racemats geringer ist als die des Enantiomers. Die in Tabelle 6.2 aufgeführten Schmelztemperaturen ( $T^f$ ) der verschiedenen Enantiomerenzusammensetzungen zeigten einen typischen Verlauf für ein verbindungsbildendes System mit einem Minimum – die eutektische Enantiomerenzusammensetzung ( $x_{(S)-Mef}^{eu}$ ) – zwischen  $0,9 < x_{(S)-Mef} < 0,97$ .

Jacques et al. [19] dokumentierten 1994, wenn die Schmelztemperatur der racemischen Komponente in verbindungsbildenden Systemen einen viel höheren Wert als das Enantiomer aufweist, die eutektische Zusammensetzung oft nicht bestimmt werden kann, da sie der Zusammensetzung des reinen Enantiomers sehr ähnlich ist. Im Folgenden wird diese Erkenntnis anhand der Analysen für Mefenpyr-diethyl bestätigt.

Das ideale binäre Schmelzdiagramm wurde unter Verwendung der vereinfachten Schröder-van-Laar-Gleichung (Gleichung 2.11) und der Prigogine-Defay-Gleichung (Gleichung 2.12) mit Hilfe der Schmelzdaten für das Racemat und das Enantiomer berechnet. In Abbildung 6.5 ist das gemessene und errechnete binäre Phasendiagramm für Mefenpyr-diethyl zum Vergleich dargestellt. Die berechneten Liquiduslinien befinden sich in guter Über-

Tabelle 6.2: Gemessene eutektische Temperaturen und Schmelztemperaturen ( $T^{eu}$ ,  $T^f$ ) mit Schmelzenthalpien ( $\Delta H^f$ ) für racemisches Mefenpyr-diethyl, (*S*)-Mefenpyr-diethyl und deren hergestellte Mischungen mittels DSC-Messungen.

$x_{(S)-Mef}[-]$	$T^{eu}$ [°C]	$T^f$ [°C]	$\Delta H^f$ [Jg <sup>-1</sup> ]
0,5	-	49,2	60,5
0,55	26,2	49,1	-
0,6	27,1	47,8	-
0,6	26,1	48,8	-
0,7	26,5	46,3	-
0,75	27,4	44,5	-
0,9	27,6	-	-
0,97	-	29,5	-
1,0	-	30,5	48,6

einstimmung mit den experimentell bestimmten Liquidustemperaturen der hergestellten Mischungen.

Die genaue eutektische Zusammensetzung konnte, wie durch die Information von Jacques et al. zu erwarten, experimentell nicht ermittelt werden, da sich zwischen den genannten Zusammensetzungen der eutektische Peak und der Schmelzpeak überlagern. Die berechnete eutektische Zusammensetzung von Mefenpyr-diethyl in der Schmelze ergab einen Wert von  $x_{(S)-Mef}^{eu,ber} = 0,93$  bei der korrespondierenden Temperatur von  $T^{eu,ber} = 27,5$  °C. Aus Abbildung 6.5 konnte eine starke Ähnlichkeit zwischen der berechneten eutektischen Temperatur mit den gemessenen eutektischen Temperaturen festgestellt werden. Daraus wird geschlossen, dass die Verwendung der idealen Gleichungen (Gleichung 2.11 und 2.12) eine gute Annäherung zur Bestimmung des Schmelzverhaltens von chiralem Mefenpyr-diethyl darstellt. Somit konnte als eutektische Zusammensetzung im binären Schmelzphasendiagramm ein Wert von  $x_{(S)-Mef}^{eu} = 0,93$  angenommen werden.

### 6.2.2 Binäre Löslichkeitsdiagramme

Für die Auslegung eines Kristallisationsprozesses spielt das zu verwendende Lösungsmittel und die dadurch bedingte Löslichkeit der zu kristallisierenden Substanz eine wesentliche Rolle.

Aufgrund der hohen Löslichkeit von Mefenpyr-diethyl in polaren organischen Lösungsmitteln, z. B. Ethanol (Abbildung 6.6), wurde nach alternativen Lösungsmitteln mit geringerem Lösungsverhalten eruiert. In Isopropanol und dem unpolaren Lösungsmittel n-Heptan wurde das Auftreten von Oiling Out beobachtet. In dem polaren anorganischen

## 6 Bevorzugte Kristallisation im verbindungsbildenden System (System 3)

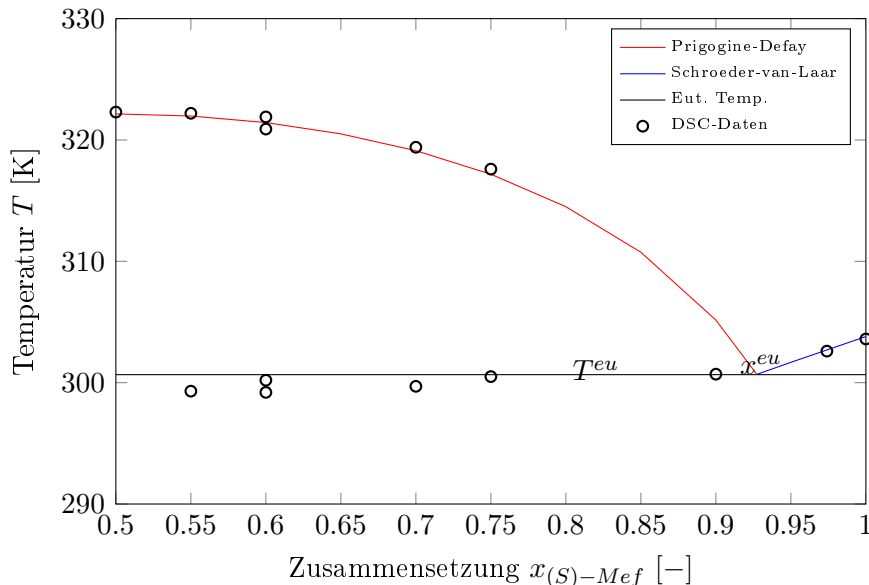


Abbildung 6.5: Binäres Schmelzphasendiagramm von Mefenpyr-diethyl: Vergleich der DSC-Schmelzdaten für Racemat, Enantiomer und präparierte Mischungen mit den idealen berechneten Liquiduskurven (vereinfachte Schröder-van-Laar-Gleichung und Prigogine-Defay-Gleichung) im Bereich zwischen  $0,5 \leq x_{(S)-Mef} \leq 1,0$ . Die schwarze Linie dient der Veranschaulichung der eutektischen Temperatur  $T^{eu}$ .

Lösungsmittel Wasser ist Mefenpyr-diethyl fast unlöslich. Es kann daher als Antisolvent verwendet werden. Im Ethanol/Wasser-Gemisch erfolgte für Mefenpyr-diethyl ein gutes Löslichkeits- und Rekristallisationsverhalten.

Abbildung 6.6 zeigt eine deutliche Abnahme der Löslichkeit bei Zugabe von Wasser zum Ethanol. Während in reinem Ethanol das racemische Mefenpyr-diethyl eine Löslichkeit von etwa 28 wt% bei 20 °C aufwies, konnte bei dem Lösungsmittelgemisch Ethanol/Wasser 50/50 ( $v/v$ ) lediglich ein Wert von 1,2 wt% bei gleicher Temperatur erreicht werden. Aufgrund der sehr gering zu erzielenden Ausbeuten ist die Löslichkeit in einem äquivalenten Volumenverhältnis von Wasser und Ethanol für eine Kühlungskristallisation jedoch ungeeignet.

Für die Löslichkeitsanalysen wurden daher Ethanol/Wasser-Gemische mit den Volumenverhältnissen 70/30 ( $v/v$ ) und 80/20 ( $v/v$ ) untersucht. Die Löslichkeit wurde isotherm in einem Temperaturbereich zwischen 0 °C und 20 °C gemessen und gravimetrisch unter Verwendung der Gleichung 2.13 ausgewertet (siehe Kapitel 3.4.2). Bei Temperaturen oberhalb von 20 °C trat Oiling Out auf. In einem separaten Abschnitt (Kapitel 6.2.4) wird dieses Phänomen genauer untersucht.

In Abbildung 6.7 zeigt der Vergleich der Löslichkeit von racemischem Mefenpyr-diethyl bzw. (*S*)-Mefenpyr-diethyl in dem Lösungsmittelgemisch Ethanol/Wasser 70/30 ( $v/v$ )

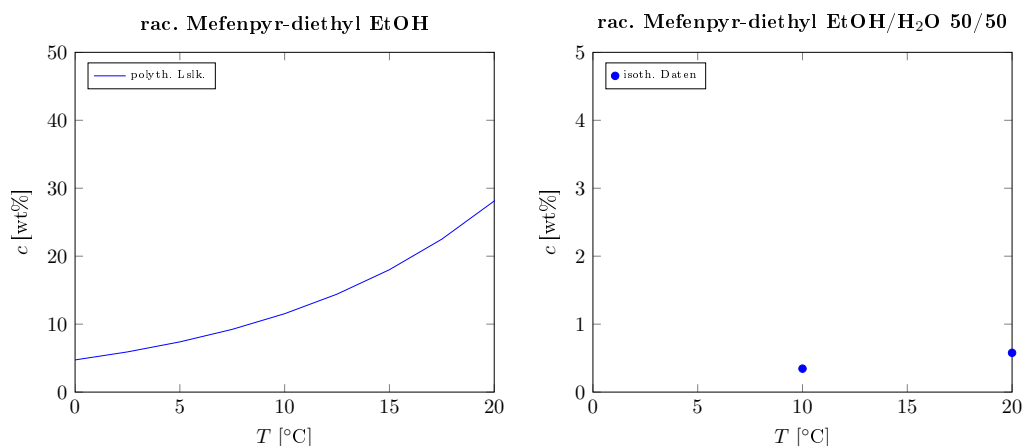


Abbildung 6.6: Vergleich der Löslichkeitsdaten: racemisches Mefenpyr-diethyl in Ethanol (links) und im Ethanol/Wasser-Gemisch 50/50 ( $v/v$ ) (rechts).

eine deutlich geringere Löslichkeit als im Ethanol/Wasser-Gemisch 80/20 ( $v/v$ ). Diese Beobachtung wird z. B. durch die Sättigungskonzentration vom Racemat bei 10 °C verdeutlicht, die im Ethanol/Wasser-Gemisch von 70/30 ( $v/v$ )  $c_{\text{Rac}}^{70/30} = 3,6 \text{ wt}\%$  und von 80/20 ( $v/v$ )  $c_{\text{Rac}}^{80/20} = 6,6 \text{ wt}\%$  beträgt.

Die Löslichkeit weist in allen der vier dargestellten Diagrammen in Abb 6.7 eine signifikante Abhängigkeit von der Temperatur auf, wobei der Anstieg im untersuchten Temperaturbereich einen leicht exponentiellen Verlauf zeigt.

Anhand der polythermen Löslichkeitslinie für das Racemat in Ethanol/Wasser 70/30 ( $v/v$ ) sind für die Lösungstemperaturen stets höhere Werte als die korrespondierenden isothermen Sättigungstemperaturen zu erkennen. Für das Enantiomer im selben Lösungsmittelgemisch ergibt die polytherme Löslichkeitslinie geringere Lösungstemperaturen im Bereich zwischen 0 – 15 °C als die isothermen Werte. Als Ursache für die Abweichungen werden die Konzentrationsbereiche der hergestellten Proben (3 – 7 wt% für das Racemat, 5 – 10 wt% für das Enantiomer) gesehen, auf dessen gemessene Lösungstemperaturen die Extrapolation der polythermen Löslichkeitslinie erfolgte, die offensichtlich signifikante Ungenauigkeiten ergab. Die polythermen und isothermen Werte vom Racemat bzw. Enantiomer in Ethanol/Wasser 80/20 ( $v/v$ ) weichen im Temperaturbereich zwischen 0 – 15 °C nur gering voneinander ab. Die Proben für die polythermen Messungen lagen im Konzentrationsbereich zwischen 6 – 12 wt%, sodass die Ausgangswerte für die Extrapolation der polythermen Daten nicht außerhalb des betrachteten Temperaturbereiches (0 – 20 °C) lagen.

Aus Abbildung 6.7 konnte unter Berücksichtigung der gemessenen polythermen Löslichkeiten und Überlöslichkeiten vom racemischen Mefenpyr-diethyl und (*S*)-Mefenpyr-diethyl in Ethanol/Wasser 70/30 ( $v/v$ ) die Breite des metastabilen Bereiches (MSZW) im Kon-

## 6 Bevorzugte Kristallisation im verbindungsbildenden System (System 3)

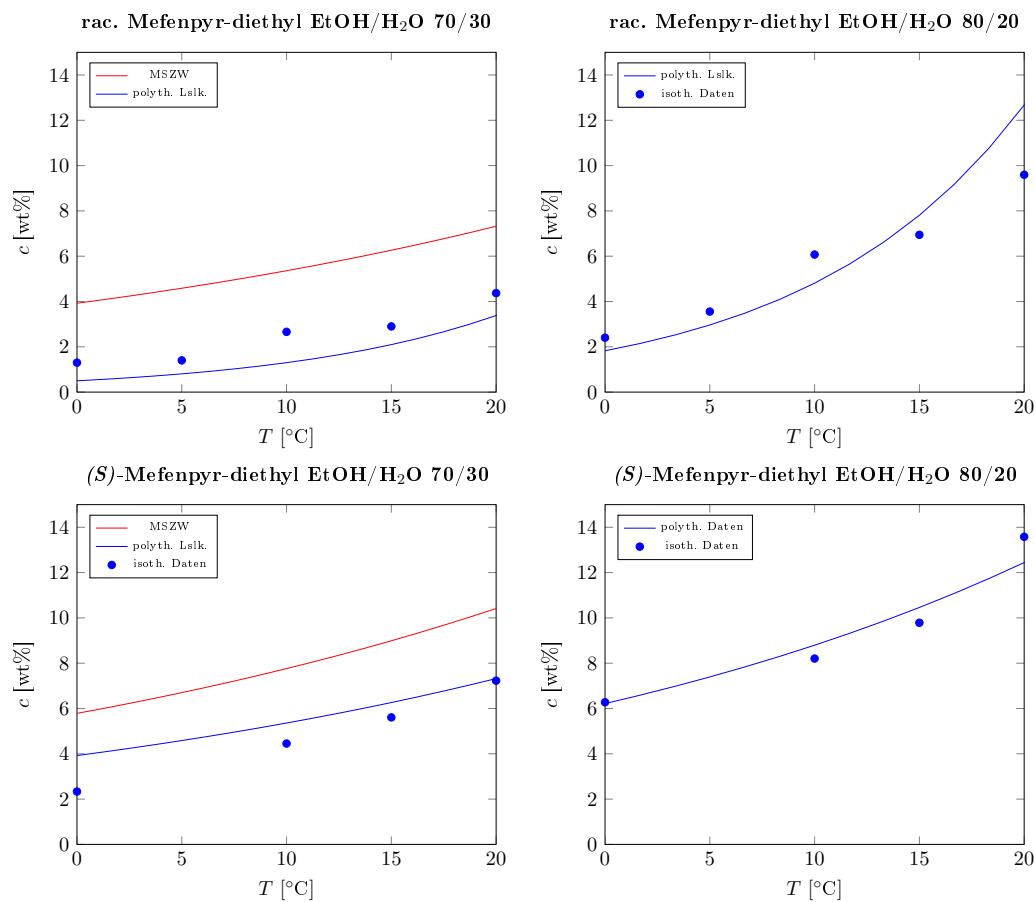


Abbildung 6.7: Isotherme und polytherme Löslichkeitsmessungen und Breite des metastabilen Bereiches (MSZW) von racemischem Mefenpyr-diethyl und (*S*)-Mefenpyr-diethyl im Ethanol/Wasser-Gemisch 70/30 ( $v/v$ ) (links) und im Ethanol/Wasser-Gemisch 80/20 ( $v/v$ ) (rechts).

zentrationsbereich zwischen 0 wt% und 10 wt% ermittelt werden. Diese liegt beispielsweise bei einer Sättigungskonzentration von 7,2 wt% bei  $\Delta T = 30$  °C. Für das System Mefenpyr-diethyl in Ethanol/Wasser 80/20 ( $v/v$ ) konnte die MSZW experimentell nicht gemessen werden. Das System zeigte bei einer Übersättigung von  $\geq 30$  °C keine Keimbildung bzw. Rekristallisation. Daraus wurde geschlossen, dass die MSZW einen Wert von  $\Delta T \geq 30$  °C besitzen muss.

In den zwei verwendeten Lösungsmittelgemischen wurde eine sehr große MSZW festgestellt. Demnach kann angenommen werden, dass in beiden eine kontrollierte Kristallisation als durchführbar gilt.

Der Vergleich der Konzentrationsunterschiede im gesättigten Zustand zwischen den Temperaturen 20 °C und 10 °C ergibt eine größere Differenz in Ethanol/Wasser 80/20 ( $v/v$ ) ( $\Delta c^{80/20} = 3,5$  wt%) als in Ethanol/Wasser 70/30 ( $v/v$ ) ( $\Delta c^{70/30} = 1,7$  wt%). Vor dem Hintergrund einer Kühlungskristallisation zur enantioselektiven Darstellung von Mefenpyr-

diethyl aus den Lösungsmittelgemischen würde die Verwendung des Ethanol/Wasser-Gemisches 80/20 ( $v/v$ ) eine größere Ausbeute einbringen als das Ethanol/Wasser-Gemisch 70/30 ( $v/v$ ).

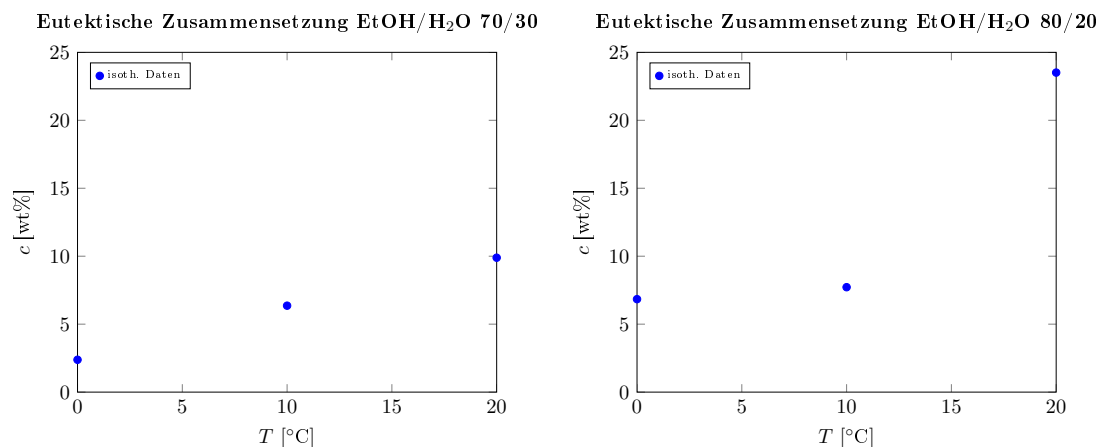


Abbildung 6.8: Isotherme der eutektischen Zusammensetzung von Mefenpyr-diethyl ( $x_{(S)-Mef}^{eu} = 0,93$ ) im Ethanol/Wasser-Gemisch 70/30 ( $v/v$ ) (links) und im Ethanol/Wasser-Gemisch 80/20 ( $v/v$ ) (rechts).

Unter Verwendung stark übersättigter Proben mit den Enantiomerenzusammensetzungen  $x_{(S)-Mef} = 0,65; 0,8; 0,95$  wurden für die Systeme ( $R$ )/( $S$ )-Mefenpyr-diethyl in Ethanol/Wasser 70/30 ( $v/v$ ) und ( $R$ )/( $S$ )-Mefenpyr-diethyl in Ethanol/Wasser 80/20 ( $v/v$ ) die eutektischen Zusammensetzungen bestimmt (siehe Kapitel 3.4.2). In beiden Fällen wurde die Enantiomerenzusammensetzung von  $x_{(S)-Mef}^{eu} = 0,93$  ermittelt. Demzufolge ist die eutektische Zusammensetzung erwartungsgemäß sehr hoch und liegt nahe der enantiomerenreinen Komponente. Außerdem scheint die eutektische Zusammensetzung unabhängig von der Anwesenheit von Wasser und/oder Ethanol zu sein.

Die Löslichkeiten der spezifischen eutektischen Enantiomerenzusammensetzung zwischen 0 °C und 20 °C in den Gemischen Ethanol/Wasser 70/30 ( $v/v$ ) und 80/20 ( $v/v$ ) sind in den Diagrammen in Abbildung 6.8 dargestellt. Die Sättigungskonzentrationen sind stets größer als die der reinen Komponenten (Racemat bzw. Enantiomer) bei gleichen Temperaturen. Diese Feststellung ist kongruent zu der Beobachtung, dass Mefenpyr-diethyl als verbindungsbildendes System kristallisiert.

Hinsichtlich der Tatsache, dass die gleiche eutektische Zusammensetzung im binären und ternären System gemessen wurde und anhand dessen keine Verschiebung durch den Einfluss eines Ethanol/Wasser-Gemisches festgestellt werden kann, ist die Wahl des Volumenverhältnisses vom Lösungsmittelgemisch weniger bedeutend.

### 6.2.3 Ternäre Phasendiagramme

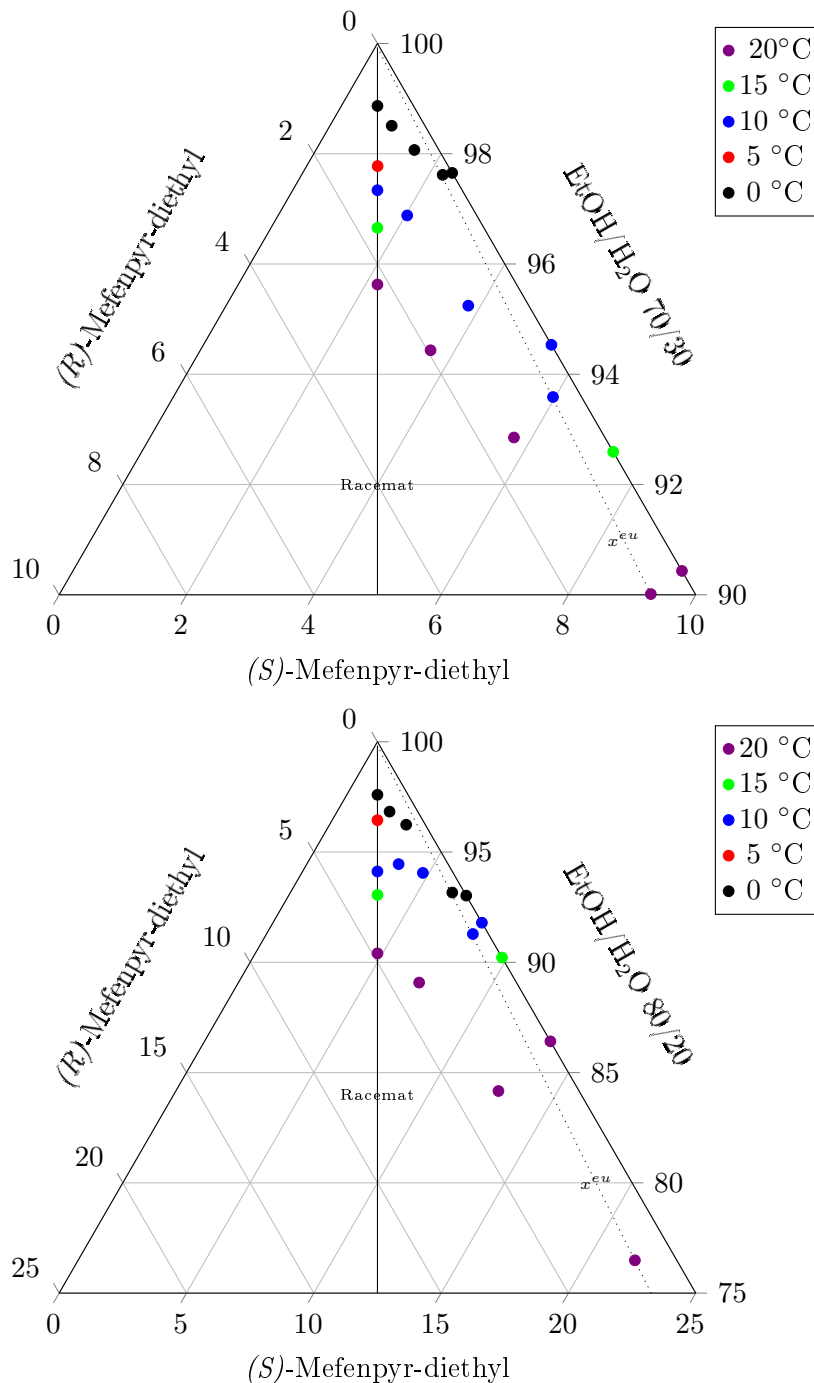


Abbildung 6.9: TPD von (S)/(R)-Mefenpyr-diethyl in Ethanol/Wasser 70/30 (v/v) (obere 10 %) und in Ethanol/Wasser 80/20 (v/v) (obere 25 %) mit Messdaten der Löslichkeitsisothermen zwischen 0 – 20 °C. Die eutektische Zusammensetzung liegt bei  $x_{(S)-Mef}^{eu} = 0,93$ .



Die Sättigungskonzentrationen des Racemats, des Enantiomers und der Mischungen beider Komponenten im jeweiligen Lösungsmittelgemisch (Ethanol/Wasser 70/30 ( $v/v$ ) bzw. 80/20 ( $v/v$ )) sind graphisch im ternären Phasendiagramm (TPD) dargestellt (Abbildung 6.9).

Die im vorherigen Abschnitt dokumentierte starke Temperaturabhängigkeit der Sättigungskonzentrationen wird im TPD durch die sich vergrößernden Abstände zwischen den Löslichkeitsisothermen bei steigender Temperatur verdeutlicht. Dieses Verhalten ist kongruent zu dem großem Anstieg der Löslichkeitskurven in Abbildung 6.7. Des Weiteren zeigt der Verlauf der Löslichkeitslinien ein Maximum der Sättigungskonzentration bei  $x_{(S)-Mef} = 0,93$ . Dieser Wert ist äquivalent zur ermittelten eutektischen Zusammensetzung. Mit dem Konzentrationsmaximum in Abbildung 6.7 kann diese charakteristische Enantiomerenzusammensetzung sowie die Bildung eines verbindungs bildenden Systems von chiralem Mefenpyr-diethyl veranschaulicht werden.

Oberhalb einer Temperatur von 25 °C trat in beiden Lösungsmitteln eine Flüssig/flüssig-Phasentrennung (engl. *liquid-liquid phase separation* – LLPS) auf.

#### 6.2.4 Flüssig/flüssig-Phasentrennung: Oiling Out

Innerhalb eines bestimmten Konzentrationsbereiches trat während der Löslichkeitsuntersuchungen in den Ethanol/Wasser-Gemischen 70/30 ( $v/v$ ) und 80/20 ( $v/v$ ) eine Flüssig/flüssig-Phasenaufspaltung (LLPS), sogenanntes Oiling Out, auf. Oiling Out sollte für die kontrollierte Prozessführung während eines Kristallisationsprozesses vermieden werden. Die Kenntnis der Lage des Oiling Out-Gebietes ist dabei eine wesentliche Voraussetzung. Deshalb wurden für das System 3 zusätzlich die Grenzen der Oiling Out-Regionen im ternären System in den genannten Ethanol/Wasser-Gemischen untersucht und veranschaulicht (vgl. Kapitel 3.4.3).

In Abbildung 6.10 ist der Unterschied zwischen einem Fest/flüssig-Gleichgewicht (SLE) und einem Flüssig/flüssig-Gleichgewicht (LLE) mit Hilfe des Inline-Mikroskopes (Crystalline®) dargestellt. Im rechten Bild sind kleine Flüssigkeitströpfchen, die die zweite flüssige Phase bilden zu erkennen, während im linken Bild Kristalle als feste Phase ersichtlich sind.

Die Ergebnisse für die polythermen Analysen zur Grenze der Oiling Out-Region sind im Anhang in den Tabellen F.2 und F.3 zusammengefasst. Die Auflistung erfolgte in Abhängigkeit von der Enantiomerenzusammensetzung ( $1,0 \geq x_{(S)-Mef} \geq 0,5$ ) in beiden Lösungsmittelgemischen. Innerhalb der jeweiligen Zusammensetzung wurde einer genau definierten Konzentration die gemessene Temperatur, bei der sich zwei flüssige Phasen aus einer flüssigen Phase bilden bzw. eine flüssige Phase aus zwei flüssigen Phasen entsteht ( $T_{Start}^{LLE}$  bzw.  $T_{Ende}^{LLE}$ ), zugeordnet. Anhand der Analysen wurde deutlich, dass die

## 6 Bevorzugte Kristallisation im verbindungsbildenden System (System 3)

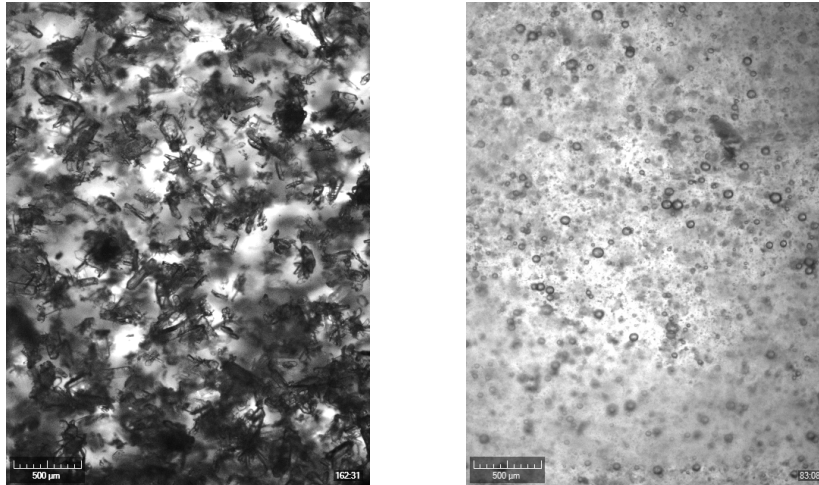


Abbildung 6.10: Vergleich der mikroskopischen Aufnahmen (Crystalline®) des Fest/flüssig-Gleichgewichts (links,  $T = 10\text{ °C}$ ,  $c = 6\text{ wt\%}$ ) und des Flüssig/flüssig-Gleichgewichts (rechts,  $T = 40\text{ °C}$ ,  $c = 43\text{ wt\%}$ ).

Übergangstemperaturen zum Oiling Out-Gebiet bei gleichen Konzentrationen in Ethanol/Wasser 70/30 ( $v/v$ ) höher lagen als bei einem Ethanol/Wasser-Verhältnis von 80/20 ( $v/v$ ). Daraus konnte geschlussfolgert werden, die Grenzen der Mischungslücken treten mit steigendem Wassergehalt im Lösungsmittelgemisch bei höheren Temperaturen auf (vgl. Gleichung 6.9).

$$x_{H_2O} \uparrow \Rightarrow T^{LLPS} \uparrow \quad (6.9)$$

Gemeinsam mit den gemessenen Löslichkeitsdaten sind in den Abbildungen 6.11 und 6.12 die Binodalen des Oiling Out-Gebietes jeweils für das Racemat und das Enantiomer in den für die Untersuchungen verwendeten Ethanol/Wasser-Lösungsmittelgemischen dargestellt. Die mit Hilfe der Daten aus der Schmelzanalyse (Gleichung 2.11) errechneten Liquiduslinien sowie die Schmelztemperaturen der Reinstoffe (Racemat/Enantiomer) und des entsprechenden Lösungsmittelgemisches [111] sind ebenso in den Diagrammen abgebildet. Der Vergleich verdeutlicht das nicht-ideale Verhalten von Mefenpyr-diethyl in wässrigen Ethanollösungen, weshalb die Schröder-van-Laar-Gleichung (Gleichung 2.11) für die Vorhersage der Löslichkeit in diesem System keine Anwendung finden kann.

Des Weiteren wurde die ideale Siedepunktskurve in Abhängigkeit von der Feststoffkonzentration im jeweiligen Lösungsmittelgemisch mit Hilfe der Clausius-Clapeyron-Gleichung unter Berücksichtigung des Raoult'sches Gesetzes (vgl. Gleichung 6.10) berechnet.

$$T - T_2 = \frac{R \cdot T_2^2}{\Delta H^v} \cdot \frac{m_1}{m_2} \quad (6.10)$$

Dabei ist  $T_2$  die Siedetemperatur der Komponente 2 (Lösungsmittelgemisch),  $R$  die allgemeine Gaskonstante,  $\Delta H^v$  die Verdampfungsenthalpie und  $m$  die jeweilige Masse der

Komponente 1 (Mefenpyr-diethyl) oder der Komponente 2 (Lösungsmittelgemisch) [35]. Die Werte für die jeweiligen Siedetemperaturen der Komponente 2 sowie für die Verdampfungsenthalpie wurden der Literatur entnommen [112]. Die resultierende Linie für das jeweilige Lösungsmittelgemisch ist in den Abbildungen 6.11 und 6.12 dargestellt.

In den Diagrammen ist deutlich zu erkennen, dass bei kleinen Konzentrationen beginnend die LLPS-Temperatur in beiden Lösungsmittelgemischen mit Konzentrationserhöhung ansteigt und eine Binodale kennzeichnet. Die festgestellten Temperaturen ( $T_{Start}^{LLE}$  bzw.  $T_{Ende}^{LLE}$ ) zeigten somit eine starke Konzentrationsabhängigkeit mit einem lokalen Maximum, nämlich der oberen kritischen Lösungstemperatur (engl. *upper critical solution temperature*, UCST). Bei weiterer Konzentrationserhöhung (oberhalb des UCST-Wertes) verringerte sich die LLPS-Temperatur wieder, während die Binodale bei der monotektischen Temperatur  $T^m$  endet.

Die Werte der monotektischen Temperatur waren bei den Untersuchungen mit der racemischen Komponente höher ( $T_{Rac}^m \approx 30$  °C) als mit dem Enantiomer ( $T_{Enan}^m \approx 25$  °C), unabhängig von der Lösungsmittelzusammensetzung.

Bei niedrigen Konzentrationen ( $c^{70/30} \leq 10$  wt% bzw.  $c^{80/20} \leq 50$  wt%) wurde innerhalb polythermer Analysen unterhalb der monotektischen Temperatur, trotz der ermittelten Fest/flüssig-Gleichgewichte in diesem Temperaturbereich Oiling Out beobachtet. Diese Daten stehen im Einklang mit dem metastabilen LLE in den quasi-binären Phasendiagrammen (Abbildungen 6.11 und 6.12) und kennzeichnen das durch polytherme Messungen erreichbare metastabile Gleichgewicht.

**Ethanol/Wasser 70/30 (v/v)** Während der isothermen Untersuchungen im Lösungsmittelgemisch Ethanol/Wasser 70/30 (v/v) wurden die Konzentrationen der beiden koexistierenden Phasen, der geringer konzentrierten Phase (Phase 1) und der höher konzentrierten Phase (Phase 2), im Temperaturbereich zwischen 30 – 75 °C bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle F.1 zusammenfassend dargestellt und zeigen Konzentrationswerte für Phase 1 zwischen  $\approx 18$  bis  $\approx 46$  wt%. Die Konzentrationen für Phase 2 sind deutlich größer im Bereich von  $\approx 72$  bis  $\approx 90$  wt%. Der Vergleich der isothermen mit der polythermen Methode (Abbildung 6.11) zeigt im Allgemeinen eine gute Übereinstimmung der erforschten Grenzen des Oiling Out-Gebietes im Lösungsmittelgemisch Ethanol/Wasser 70/30 (v/v). Dennoch ist zu berücksichtigen, dass die Lösungsmittelzusammensetzungen der koexistierenden Phasen innerhalb der isothermen Messungen höchstwahrscheinlich variieren. Die Darstellung im quasi-binären Phasendiagramm dient daher lediglich als Veranschaulichung der guten Übereinstimmung zwischen den isotherm gemessenen Konzentrationen und entsprechenden polythermen Messwerten. Für detailliertere Aussagen zu den Lösungsmittelzusammensetzungen während der isothermen Messungen sind weiterführende Experimente in größerem Maßstab mit Untersuchung des Ethanol- bzw.

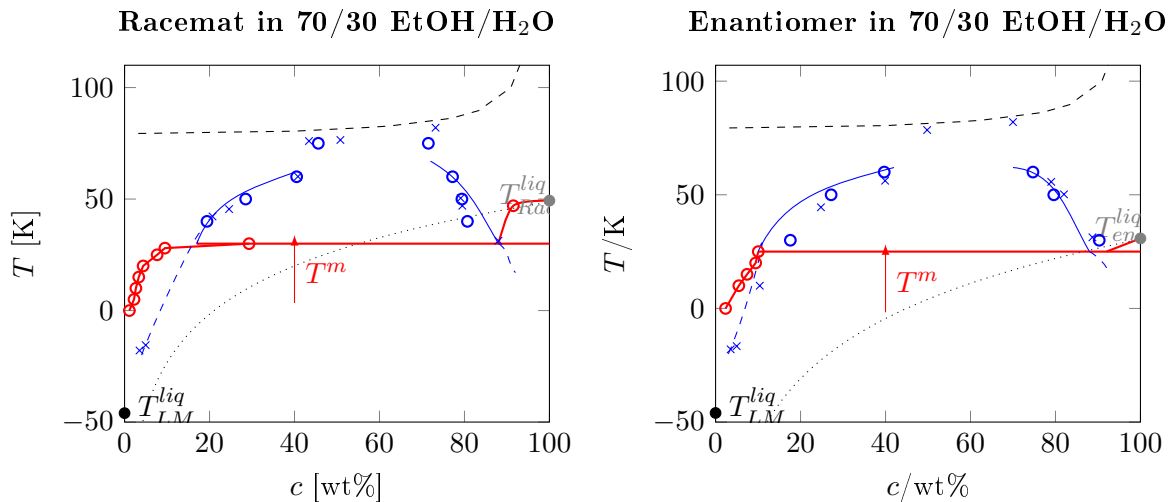


Abbildung 6.11: Quasi-binäres Phasendiagramm des Racemats (links) und des Enantiomers (rechts) in Ethanol/Wasser 70/30 ( $v/v$ ) zur Veranschaulichung der Oiling Out-Region.  $\circ$ : isotherme SLE-Daten (mit roter Linie: Hilfslinie für den Betrachter);  $\bullet$ : Schmelztemperaturen für Racemat bzw. Enantiomer;  $\bullet$ : Schmelztemperatur von Ethanol/Wasser 70/30 ( $v/v$ );  $\times$ : polytherme LLE-Daten;  $\circ$ : isotherme LLE-Daten; blaue durchgezogene/gestrichelte Linie: hypothetische Binodale (Hilfslinie für den Betrachter); gepunktete Linie: berechnete Liquiduskurve (vgl. Gleichung 2.11); gestrichelte Linie: ideale Siedepunktskurve (vgl. Gleichung 6.10).

Wasseranteils notwendig, die im Rahmen dieser Arbeit nicht möglich waren.

In Ethanol/Wasser 70/30 ( $v/v$ ) erscheint die obere kritische Lösungstemperatur (UCST) bei viel höheren Temperaturen als in Ethanol/Wasser 80/20 ( $v/v$ ). Die LLPS-Temperatur innerhalb des Konzentrationsbereiches zwischen 40 wt% und 70 wt% liegt sehr nahe der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittelgemisches. Das bedeutet, dass im resultierenden Phasendiagramm eventuell ein zusätzliches Gas/flüssig-Gleichgewicht (VLE) das Flüssig/flüssig-Gleichgewicht (LLE) überlappt. Diese Vermutung wird durch die Beobachtung von gebildeten Bläschen mit dem Inline-Mikroskop (Crystalline  $\text{\textcircled{R}}$ ) bestärkt. Somit wird zum Einen das Phasendiagramm komplexer und zum Anderen könnte sich die Lösungsmittelzusammensetzung bei höheren Temperaturen ( $T \geq 77^\circ\text{C}$ ) ändern. Während der Messungen wurde das Auftreten eines VLE nicht berücksichtigt, da eine Quantifizierung durch die stark begrenzten Probenmengen im Rahmen dieser Untersuchungen nicht möglich war. Die Annahme der Überlappung von LLE und VLE korreliert mit der leichten Vertiefung in der Binodalen im genannten Konzentrationsbereich. Daher wurde die Binodale in den Abbildungen 6.11 und 6.12 als unterbrochene Kurve angedeutet.

**Ethanol/Wasser 80/20 ( $v/v$ )** Die erstellten graphischen Darstellungen (Abbildung 6.12) zeigen, dass die Binodale mehr als 50 % des gesamten Konzentrationsbereiches der quasi-

binären Diagramme in Ethanol/Wasser 80/20 ( $v/v$ ) umfasst. Für das Racemat in diesem Lösungsmittelgemisch lag die UCST bei 39 °C mit einer Konzentration von etwa 75 wt%. Für die LLE-Daten des Racemats im genannten Lösungsmittelgemisch ist im Konzentrationsbereich unterhalb des genannten Temperaturmaximums eine gute Übereinstimmung mit der ideal berechneten Liquiduslinie zu erkennen. Die Messwerte vom Racemat im Konzentrationsbereich zwischen 60 – 70 wt% und vom Enantiomer im Bereich zwischen 45 – 60 wt% liegen sehr nahe der monotektischen Temperatur. Möglicherweise konnte bei diesen Messungen nicht eindeutig zwischen Flüssigkeitströpfchen des LLE und kleinster Partikel des SLE visuell unterschieden werden.

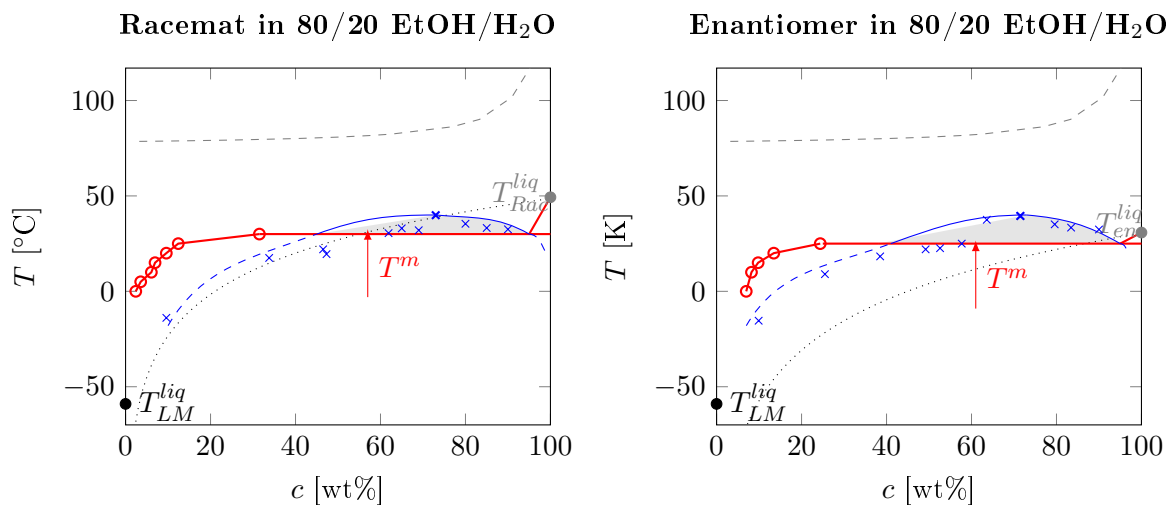


Abbildung 6.12: Quasi-binäres Phasendiagramm des Racemats (links) und Enantiomers (rechts) in Ethanol/Wasser 80/20 ( $v/v$ ) zur Veranschaulichung der Oiling Out-Region.  $\circ$ : isotherme SLE-Daten (mit roter Linie: Hilfslinie für den Betrachter);  $\bullet$ : Schmelztemperaturen für Racemat bzw. Enantiomer;  $\bullet$ : Schmelztemperatur von Ethanol/Wasser 80/20 ( $v/v$ );  $\times$ : polytherme LLE-Daten; blaue durchgezogene/gestrichelte Linie: hypothetische Binodale (Hilfslinie für den Betrachter); gepunktete Linie: berechnete Liquiduskurve (vgl. Gleichung 2.11); schwarze gestrichelte Linie: ideale Schmelzpunktcurve (vgl. Gleichung 6.10).

In diesem Lösungsmittelgemisch war keine Messung von isothermen Daten möglich, da die Phase 1 im untersuchten Maßstab in zu geringen Mengen vorhanden war, um eine Flüssig/flüssig-Trennung ausführen zu können.

Mit Hilfe der erhaltenen Messwerte konnte ein dreidimensionales ternäres Phasendiagramm (3D-TPD) konstruiert werden, bei denen die Daten der Fest/flüssig-Gleichgewichte und der Flüssig/flüssig-Gleichgewichte im TPD räumlich in Abhängigkeit von der Temperatur dargestellt wurden. Die Temperaturachse liegt dabei senkrecht auf den

## 6 Bevorzugte Kristallisation im verbindungsbildenden System (System 3)

Dreiecksseiten des TPDs (Abbildung 6.13). Das 3D-TPD in Ethanol/Wasser 80/20 ( $v/v$ ) involviert acht verschiedene Oberflächen von Phasengleichgewichten:

- Sieben SLE-Oberflächen:
  - drei im Bereich der Liquidus-Oberfläche oberhalb der Oiling Out-Region,
  - drei im Bereich der Liquidus-Oberfläche unterhalb der Oiling Out-Region,
  - eine im Bereich des Lösungsmittelgemisches.
- Eine LLE-Oberfläche (trennt die obere von der unteren Liquidus-Oberfläche).

Codan et al. [50] leiteten exemplarisch TPDs für Konglomerate mit und ohne dem Auftreten von Oiling Out ab. Mit Hilfe dieser Grundlagen konnten anschließend geeignete Betriebsbedingungen für die Enantiomerentrennung durch Kristallisation bestimmt werden. Die in dieser Arbeit ermittelten Messdaten können unter Berücksichtigung der Voruntersuchungen von Codan et al. als Basis für die Bestimmung entsprechender Parameter zur enantioselektiven Kristallisation für das Stoffsystem Mefenpyr-diethyl dienen.

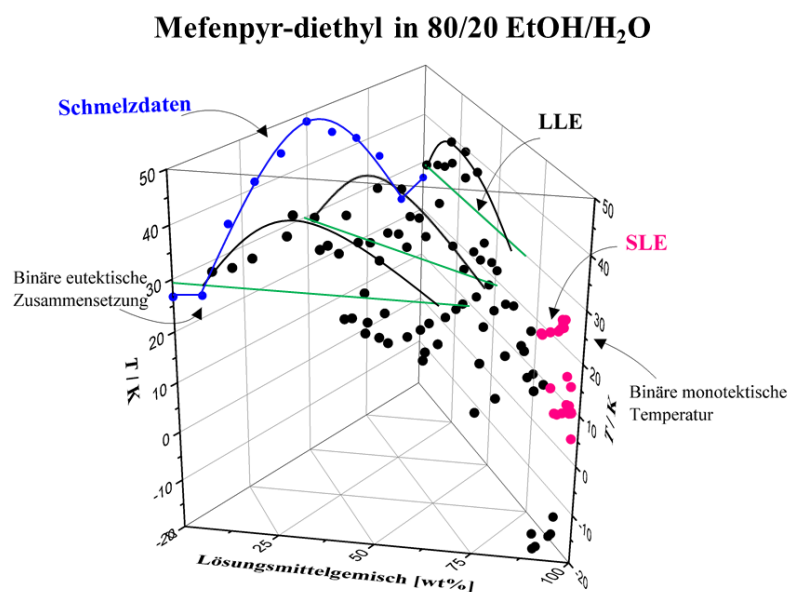


Abbildung 6.13: Veranschaulichung der Temperaturabhängigkeit der Fest/flüssig-Gleichgewichte (SLE und Schmelzdaten) und Flüssig/flüssig-Gleichgewichte (LLE) von Mefenpyr-diethyl in Ethanol/Wasser 80/20 ( $v/v$ ) anhand eines dreidimensionalen ternären Phasendiagramms (3D-TPD). Linien der monotektischen Temperatur und der Oiling Out-Region dienen der Orientierung des Betrachters.

Die unterschiedlichen Enantiomerenzusammensetzungen bei äquivalenten Konzentrationen zeigen ähnliche Werte bei den Übergangstemperaturen zum Oiling Out-Gebiet auf

(Abbildung 6.13). Es wird daher davon ausgegangen, dass das Enantiomerenverhältnis keinen wesentlichen Einfluss auf die LLPS-Temperaturen hat und im ternären System die koexistierenden Phasen innerhalb der Mischungslücke keine Enantioselektivität aufweisen.

## 6.3 Bevorzugte Kristallisation mit extremer eutektischer Zusammensetzung (Prozessvariante II)

Eine Besonderheit des Systems 3 ist in der Lage der eutektischen Zusammensetzung zu erkennen. Diese liegt sowohl im Schmelzgleichgewicht als auch im Lösungsgleichgewicht bei  $x^{eu} = 0,93$  (vgl. Abbildung 6.5 und 6.9). Aufgrund dieses verhältnismäßig hohen Wertes ergeben sich Alternativen bei der Gestaltung einer Kristallisationsstrategie zur Trennung eines Enantiomergemisches von Mefenpyr-diethyl. Von den in Kapitel 2.3.4 eingeführten Methoden zur Prozessführung sollen hierbei das zweistufige Kristallisationsverfahren mit sehr hoher Lage der eutektischen Zusammensetzung [55] und die zweistufige Bevorzugte Kristallisation [14] erwähnt werden. Im folgenden werden die Ergebnisse der darauf basierenden durchgeführten Studien erläutert.

Für die Durchführung der kontrollierten Kristallisation wurden Strategien unter Berücksichtigung der gewonnenen Ergebnisse zu den Phasenübergängen und der Lage der Oiling Out-Region der Stoffsysteme Mefenpyr-diethyl in Ethanol/Wasser 70/30 ( $v/v$ ) bzw. Ethanol/Wasser 80/20 ( $v/v$ ) entworfen, wobei die quaternären Systeme, bestehend aus (*R*)-/(*S*)-Mefenpyr-diethyl/Ethanol/Wasser, als quasi-ternäre Systeme behandelt wurden, da die Ethanol/Wasser-Verhältnisse konstant blieben. Grundlage zur Auslegung der Kristallisationsprozesse bildeten die Löslichkeitsdiagramme (Abbildung 6.7) und die ternären Phasendiagramme (Abbildung 6.9) von Mefenpyr-diethyl in Ethanol/Wasser 70/30 ( $v/v$ ) bzw. in Ethanol/Wasser 80/20 ( $v/v$ ) [109].

### 6.3.1 Bevorzugte Kristallisation der racemischen Verbindung

Dieser Abschnitt beschreibt die Untersuchung zur Realisierbarkeit einer Bevorzugten Kristallisation der racemischen Komponente des chiralen Herbizid-Safeners Mefenpyr-diethyl im quaternären System mit zwei verschiedenen Ethanol/Wasser-Lösungsmittelgemischen und deren Bewertung in Abhängigkeit des Wassergehaltes und der eingesetzten Kühlrate. In Kapitel 2.3.3 wurde beschrieben, dass durch selektive Kristallisation einer Spezies diese als reines Produkt gewonnen werden kann [19]. Als besonderer Fall der selektiven Kristallisation wurde die BK im 3-Phasengebiet dargestellt. Die BK des Racemats ist schematisch in Abbildung 2.13 als Verlauf der roten Trajektorie (**A'** → **B'**) veranschau-

## 6 Bevorzugte Kristallisation im verbindungsbildenden System (System 3)

licht. Die Zusammensetzung der Mutterlauge verläuft von einer subeutektischen zu einer übereutektischen Zusammensetzung.

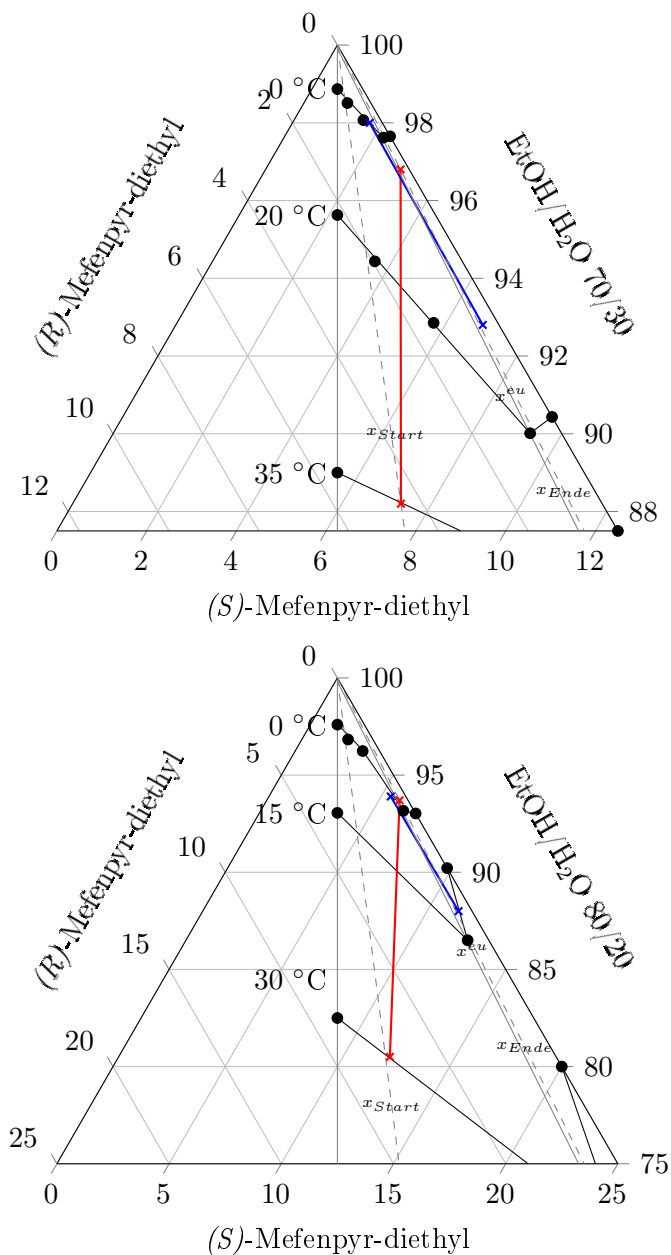


Abbildung 6.14: Darstellung der gemessenen Trajektorien im TPD während der BK von racemischem (— $\times$ —) und (*S*)-Mefenpyr-diethyl (— $\times$ —) in Ethanol/Wasser 70/30 (*v/v*) (obere 12,5 %) und in Ethanol/Wasser 80/20 (*v/v*) (obere 25 %). Isothermen bzgl. der Starttemperaturen für die BK des Racemats ( $T_{Start}^{70/30} = 35\text{ °C}$  bzw.  $T_{Start}^{80/20} = 30\text{ °C}$ ) und für die BK des Enantiomers ( $T_{Start}^{70/30} = 20\text{ °C}$  bzw.  $T_{Start}^{80/20} = 15\text{ °C}$ ) sowie der jeweiligen Endtemperaturen ( $T_{Ende} = 0\text{ °C}$ ).

In diesem Abschnitt werden die durchgeführten Machbarkeitsstudien zur BK von racemi-



### 6.3 Bevorzugte Kristallisation mit extremer eutektischer Zusammensetzung (Prozessvariante II)

schem Mefenpyr-diethyl in den zwei Lösungsmittelgemischen Ethanol/Wasser 70/30 ( $v/v$ ) und Ethanol/Wasser 80/20 ( $v/v$ ) erläutert.

In Abbildung 6.14 ist die Prozessplanung zur BK im 3-Phasengebiet schematisch für die Ethanol/Wasser-Gemische Ethanol/Wasser 70/30 ( $v/v$ ) und 80/20 ( $v/v$ ) dargestellt. Der rote Pfad in Abbildung 6.14 beschreibt die Trajektorie für die BK des Racemats, während der blaue Pfad die der BK des Enantiomers angibt. Mit einer BK des Racemats könnte eine sehr hohe Reinheit des gewünschten Enantiomers bereits in der Mutterlauge erreicht werden, da die eutektische Zusammensetzung von Mefenpyr-diethyl nahe 1 liegt ( $x_{(S)-Mef}^{eu} = 0,93$ ). Diese Annahme soll im Folgenden geprüft werden.

Für die BK des Racemats wird in beiden Lösungsmittelgemischen zunächst eine Anreicherung des gewünschten Enantiomers – z. B. durch asymmetrische Synthese oder Chromatographie erzielt – benötigt ( $x_{(S)-Mef,Start}$ ).

Wichtige Kenngrößen bei der Planung der Kristallisationsprozesse sind die Startparameter ( $x_{Start}$ ,  $c_{Start}$  und  $T_{Start}$ ) sowie die Kühlrate ( $\beta$ ) und die Endtemperatur ( $T_{Ende}$ ) [58]. Da der Prozess der BK kinetisch bestimmt ist, wurde für die Machbarkeitsstudien zunächst eine moderate Kühlrate von  $0,2 \frac{K}{min}$  gewählt. Für die Bewertung der Produktivität des Prozesses erfolgte in weiteren Untersuchungen die Erhöhung der Kühlraten und die Ermittlung deren Einflusses.

In Tabelle 6.3 sind die Parameter für die einzelnen Machbarkeitsstudien zur BK des Racemats in den Lösungsmittelgemischen Ethanol/Wasser 70/30 ( $v/v$ ) und 80/20 ( $v/v$ ) zusammengefasst.

Tabelle 6.3: Realisierte Parameter während der Machbarkeitsstudien zur BK des racemischen Mefenpyr-diethyls aus Ethanol/Wasser 70/30 ( $v/v$ ) und Ethanol/Wasser 80/20 ( $v/v$ ) im 3-Phasengebiet des jeweiligen TPDs.

<b>Lösungsmittel- gemisch</b>	$\beta$ [ $\frac{K}{min}$ ]	$T_{Start}$ [°C]	$c_{Start}$ [wt%]	$x_{(S)-Mef,Start}$ [-]	$T_{Keim}$ [°C]	$T_{Ende}$ [°C]
<b>EtOH/H<sub>2</sub>O 70/30</b>	0,2	35	12,5	0,64	28	0
	0,5	35	12,0	0,63	28	0
	1,0	35	12,5	0,64	28	0
<b>EtOH/H<sub>2</sub>O 80/20</b>	0,2	30	19,5	0,63	23	0
	0,5	30	20,0	0,61	23	0
	1,0	30	20,0	0,62	23	0

Die Startzusammensetzung wurde so gewählt, dass im 3-Phasengebiet des entsprechenden TPDs kristallisiert werden konnte, wobei eine möglichst geringe Anreicherung des Enantiomers mit einer Enantiomerenzusammensetzung von ca.  $x_{Start} = 0,6$  angestrebt wurde.

## 6 Bevorzugte Kristallisation im verbindungsbildenden System (System 3)

Der Extrapolation der Löslichkeitslinien (Abbildung 6.7 und 6.8) wurde entnommen, bei einer Temperatur von etwa 35 °C für Ethanol/Wasser 70/30 (*v/v*) und 30 °C für Ethanol/Wasser 80/20 (*v/v*) liegt die Ausgangslösung untersättigt vor (vgl. Abbildung 6.14). Da bei diesen Temperaturen das Oiling Out-Phänomen auftreten konnte, waren die Konzentrationen nicht höher als die im vorherigen Abschnitt angegebenen Grenzwerte (Tabelle F.2 und F.3) zu wählen. Im Lösungsmittelgemisch Ethanol/Wasser 70/30 (*v/v*) wurde eine Startkonzentration von 12 – 12,5 wt% und in Ethanol/Wasser 80/20 (*v/v*) von 19,5 – 20 wt% abgeleitet. Anhand der Löslichkeitslinien (Abbildung 6.7) ist zu schlussfolgern, dass die Steigung ab 0 °C mit sinkender Temperatur gegen Null verläuft. Dieser Erkenntnis zufolge würde die Produktivität einer Kühlungskristallisation ab 0 °C negativ beeinflusst werden. Deshalb wurde diese Temperatur als Endtemperatur ( $T_{Ende}$ ) für die Kristallisationsexperimente festgelegt. Die MSZW wurde mit Werten größer als 30 K im ausgewählten Temperaturbereich quantifiziert (vgl. Kapitel 6.2). Die Zugabe der racemischen Impfkristalle erfolgte innerhalb der MSZW bei  $T_{Keim} = 28$  °C für Ethanol/Wasser 70/30 (*v/v*) und  $T_{Keim} = 23$  °C für Ethanol/Wasser 80/20 (*v/v*). Die BK-Experimente wurden jeweils bei Erreichen der Endtemperatur durch Fest/flüssig-Phasentrennung (Filtration) beendet.

Eine wichtige Größe bei der BK ist die Rührergeschwindigkeit  $v_{Ruehr}$ , die die Empfindlichkeit des Prozesses stark beeinflussen kann [58]. Je höher die Rührergeschwindigkeit gewählt wird, desto besser erfolgt die Durchmischung der Komponenten und damit die Erneuerung der Mutterlauge um die Kristalle. Andererseits kann durch die hohe Rührergeschwindigkeit sekundäre Nukleation und somit die Kristallisation der (unerwünschten) Gegenspezies hervorrufen werden, weshalb die Geschwindigkeit nicht zu hoch eingestellt werden sollte. Die Einstellung der Prozessparameter erfolgte analog der beschriebenen Verfahrensweise für Kristallisationsstudien (vgl. Kapitel 3.5). Die BK des Racemats in den Gemischen Ethanol/Wasser 70/30 (*v/v*) und 80/20 (*v/v*) konnte erfolgreich im 5 ml-Maßstab realisiert werden, wobei das Racemat in hoher Reinheit ( $\geq 97,6$  %) kristallisiert wurde.

Die in Tabelle 6.4 zusammengestellten Kristallisationsergebnisse zeigten im Lösungsmittelgemisch Ethanol/Wasser 70/30 (*v/v*) mit den Kühlraten von 0,2; 0,5; 1,0  $\frac{K}{min}$  eine Endkonzentration zwischen 3,2 wt% und 3,8 wt%. Dies entspricht Konzentrationsdifferenzen zwischen 8,7 – 8,9 wt%, wobei die maximale Differenz, definiert durch die Löslichkeitsisotherme im TPD bei 0 °C (Abbildung 6.14), bei ca. 10 wt% liegen würde. Die Differenzen der Endkonzentrationen in den Mutterlösungen lagen in einer analogen Größenordnung und stiegen mit Verringerung der Kühlrate. Somit wird angenommen, dass durch eine Minderung der Kühlrate die Kristallisation bis  $T_{Ende}$  weiter vorangeschritten war. Dieses Ergebnis ist kongruent zu den Feststellungen von Matz 1954 [41], die innerhalb dieser Studien bestätigt werden konnten. Des Weiteren wurde mit der Bestimmung der Endzu-

### 6.3 Bevorzugte Kristallisation mit extremer eutektischer Zusammensetzung (Prozessvariante II)

Tabelle 6.4: Ergebnisse zur Endkonzentration des Feststoffes in der Mutterlauge ( $c_{Ende}$ ), zu erreichenden Konzentrationsdifferenzen ( $\Delta c$ ), Endzusammensetzungen in der Mutterlauge ( $x_{(S)-Mef,Ende}$ ) sowie Reinheiten des kristallisierten Racemats ( $Pu_{(RS)-Mef}$ ) während der Machbarkeitsstudien zur BK mit unterschiedlichen Kühlraten ( $\beta$ ) des racemischen Mefenpyr-diethyls aus Ethanol/Wasser 70/30 ( $v/v$ ) und Ethanol/Wasser 80/20 ( $v/v$ ) im 3-Phasengebiet der jeweiligen TPDs.

<b>Lösungsmittel- gemisch</b>	$\beta$ [ $\frac{K}{min}$ ]	$c_{Ende}$ [wt%]	$\Delta c$ [wt%]	$x_{(S)-Mef,Ende}$ [-]	$Pu_{(RS)-Mef}$ [%]
<b>EtOH/H<sub>2</sub>O 70/30</b>	0,2	3,6	8,9	0,95	99,5
	0,5	3,2	8,8	0,94	99,8
	1,0	3,8	8,7	0,92	97,6
<b>EtOH/H<sub>2</sub>O 80/20</b>	0,2	6,3	13,2	0,94	99,6
	0,5	6,5	13,5	0,91	98,0
	1,0	6,9	13,1	0,90	96,4

sammensetzung in der Mutterlösung, die bei einer Kühlrate von  $0,2 \frac{K}{min}$  eine übereutektische Zusammensetzung aufwies, diese Schlussfolgerung bekräftigt. Der Überschuss an Enantiomer in der Mutterlösung war zum Ende der Kristallisation mit einer Kühlrate von  $0,5 \frac{K}{min}$  übereutektisch, lag hingegen mit einer Zusammensetzung von  $x_{Ende} = 0,94$  unter dem Wert der Kristallisation mit kleinerer Kühlrate. Der Versuch mit  $1,0 \frac{K}{min}$  ergab eine Kristallisation des reinen Racemats, aber die Zusammensetzung der Mutterlösung blieb untereutektisch.

Ein analoges Verhalten konnte im Lösungsmittelgemisch Ethanol/Wasser 80/20 ( $v/v$ ) beobachtet werden. Bei den damit durchgeführten Kristallisationsexperimenten wurden Konzentrationsdifferenzen von 13,1–13,5 wt% erzielt (Tabelle 6.4), wobei die Endkonzentrationen mit steigendem Wert bei zunehmender Kühlrate jeweils zwischen 6,3 wt% und 6,9 wt% lagen. Die Löslichkeitsisotherme in Abbildung 6.14 gibt für die Endtemperatur eine Sättigungskonzentration von  $c_0^{sat} \approx 6,8 \text{ wt}\%$  bei der analysierten Enantiomerenzusammensetzung an. Nach Beendigung der einzelnen Kristallisationsexperimente stimmten die gemessenen Werte mit den Löslichkeitsdaten überein. Der Anteil des angereicherten Enantiomers nimmt in der Mutterlösung mit steigender Kühlrate ab. Bei Verwendung einer Kühlrate von  $0,2 \frac{K}{min}$  war mit BK des Racemats eine übereutektische Zusammensetzung der Mutterlösung erreichbar. Für die Versuche mit Kühlungsgeschwindigkeiten von  $0,5 \frac{K}{min}$  und  $1,0 \frac{K}{min}$  blieb die Mutterlösung untereutektisch. Da bei diesen Versuchen die Reinheit des Produktes abnahm und damit einhergehend ein Trend zur Enantiomerenanreicherung im Kristallisat zu beobachten war, wird vermutet, dass die unerwünschte

## 6 Bevorzugte Kristallisation im verbindungsbildenden System (System 3)

Gegenspezies (Enantiomer) kristallisierte, bevor die Kristallisation beendet wurde. Für eine erfolgreiche BK des racemischen Mefenpyr-diethyls werden anhand der dargestellten Ergebnisse die folgenden Parametereinstellungen vorgeschlagen:

1. Ethanol/Wasser 70/30 ( $v/v$ );  $\beta = 0,2 \frac{\text{K}}{\text{min}}$ ;  $x_{\text{Ende}} \approx 0,95$
2. Ethanol/Wasser 70/30 ( $v/v$ );  $\beta = 0,5 \frac{\text{K}}{\text{min}}$ ;  $x_{\text{Ende}} \approx 0,94$
3. Ethanol/Wasser 80/20 ( $v/v$ );  $\beta = 0,2 \frac{\text{K}}{\text{min}}$ ;  $x_{\text{Ende}} \approx 0,94$

Für die Kristallisation des hoch angereicherten ( $S$ )-Enantiomers (94–95 %) aus der Mutterlauge wurde die im Folgenden erläuterte Antisolvent-Kristallisation (Abbildung 6.15) verwendet.

**Antisolvent-Kristallisation** In der Literatur wird die Nutzung eines Antisolvents für die Steigerung der Produktausbeute eines Kristallisationsprozesses beschrieben [54]. Ein entsprechendes Verfahren wird im folgenden Abschnitt für die Herstellung des kristallinen Mefenpyr-diethyl-Enantiomers aus der gelösten Phase mit sehr hoher Ausbeute beschrieben.

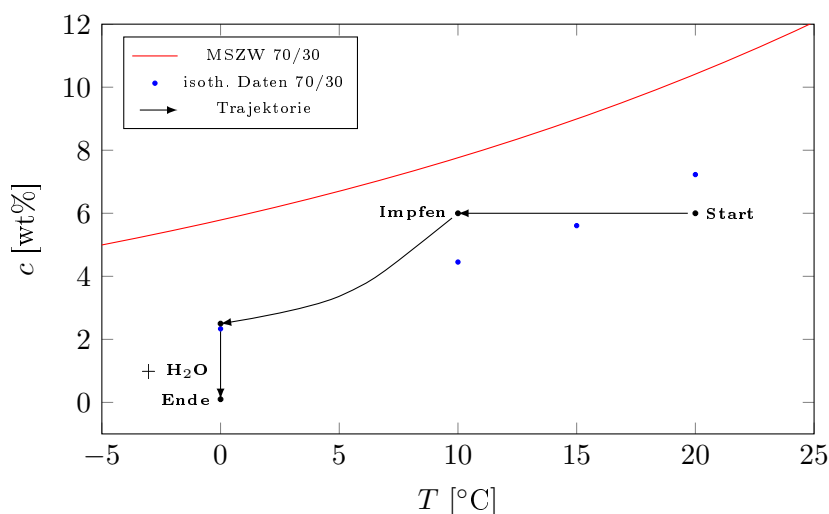


Abbildung 6.15: Verlauf der Kristallisation von ( $S$ )-Mefenpyr-diethyl in Ethanol/Wasser 70/30 ( $v/v$ ) mit Antisolventzugabe zum Endverhältnis Ethanol/Wasser 50/50 ( $v/v$ ). Löslichkeit und Überlöslichkeit beziehen sich auf Messungen in Ethanol/Wasser 70/30 ( $v/v$ ).

In Abbildung 6.15 ist die Planung einer Antisolvent-Kristallisation ausgehend vom Löslichkeitsdiagramm von ( $S$ )-Mefenpyr-diethyl in Ethanol/Wasser 70/30 ( $v/v$ ) verdeutlicht. Der Kristallisationsprozess begann mit einer leicht untersättigten Lösung ( $c_{\text{Start}} = 6$  wt%) bei  $20$  °C, die anschließend mit  $0,1 \frac{\text{K}}{\text{min}}$  bis  $10$  °C gekühlt wurde. Bei dieser Temperatur

### 6.3 Bevorzugte Kristallisation mit extremer eutektischer Zusammensetzung (Prozessvariante II)

befand sich die Lösung im übersättigten metastabilen Bereich und es erfolgte die Impfkristallzugabe mit einer errechneten Masse abhängig von der erwarteten Kristallmasse (Gl 2.16). Im Anschluss wurde mit gleicher Kühlgeschwindigkeit bis  $T_{Ende} = 0\text{ °C}$  gekühlt und bei der Endtemperatur für  $t_{quirt} = 20\text{ h}$  gerührt. Zur Steigerung der Kristallmasse wurde bei Erreichen der Endtemperatur Wasser als Antisolvent hinzugegeben, bis ein Volumenverhältnis von Ethanol/Wasser 50/50 ( $v/v$ ) vorlag. Mit Hilfe der Antisolvent-Kristallisation konnte aufgrund der im Allgemeinen sehr geringen Löslichkeit von Mefenpyr-diethyl in diesem Lösungsmittelgemisch (vgl. Abbildung 6.6 für Racemat) 95 – 99 % der gelösten Masse auskristallisiert werden (Gleichung 2.20).

#### 6.3.2 Bevorzugte Kristallisation des Enantiomers

In Abbildung 2.13 (Kapitel 2.3.3.2) ist die BK des Enantiomers durch die blaue Trajektorie (**A** → **B**) im 3-Phasengebiet dargestellt. Die übereutektische Lösung, die nach der BK des Racemats angereichert war, konnte als Ausgangslösung für die BK des gewünschten Enantiomers verwendet werden. Damit war die Erhöhung der Reinheit des Produktes (reines Enantiomer) möglich. Zu erörtern wäre hinsichtlich der erzielten Aufreinigung und Produktivität der Nutzen aus diesem weiteren Kristallisationsprozess. Die nachfolgenden Analysenergebnisse bilden die eine Grundlage dieser später aufgeführten Diskussion.

Zunächst wurden weitere Kristallisationsprozesse als BK des Enantiomers in den zuvor genannten Ethanol/Wasser-Lösungsmittelgemischen untersucht. Ausgegangen wurde dabei von der mit dem gewünschten Enantiomer angereicherten, übereutektischen Mutterlauge (Abbildung 6.14). Da die Löslichkeitslinie des Enantiomers in Ethanol/Wasser 70/30 ( $v/v$ ) zwischen  $0\text{ °C}$  und  $20\text{ °C}$  eine größere Steigung aufweist als die des Racemats (vgl. Abbildung 6.7), wurden die in diesem Lösungsmittel durchgeführten Kristallisationsexperimente mit einer Temperatur von  $T_{Start} = 20\text{ °C}$  gestartet. Die entsprechende Anfangskonzentration wurde mit 7,2 wt% festgestellt, wobei sich anhand Abbildung 6.14 eine Startzusammensetzung der Enantiomere von maximal 0,95 ergab. Eine höhere Zusammensetzung hätte dazu geführt, dass sich die Mischung außerhalb des 3-Phasengebietes befände, im 2-Phasengebiet des Enantiomers. Damit wäre eine Alternative Prozessstrategie durch selektive Kristallisation des Enantiomers möglich gewesen, worauf später genauer eingegangen wird. Die Impfkristallzugabe erfolgte bei einer Temperatur von  $T_{Keim} = 12\text{ °C}$  innerhalb der MSZW. Der jeweilige Kristallisationsprozess wurde durch Fest/flüssig-Trennung beim Erreichen von  $T_{Ende} = 0\text{ °C}$  beendet (vgl. Abbildung 6.14).

Ausgegangen wurde bei der BK in Ethanol/Wasser 80/20 ( $v/v$ ) mit einer Startkonzentration von  $c_{Start}^{max} = 12\text{ wt\%}$ . Die Verwendung höherer Ausgangskonzentrationen hätte Oiling Out zur Folge. Dementsprechend wurden die Experimente mit der angegebenen Konzentration und einer Enantiomerenzusammensetzung zwischen 0,94–0,95 bei  $T_{Start} =$

## 6 Bevorzugte Kristallisation im verbindungsbildenden System (System 3)

15 °C gestartet (Abbildung 6.14). Die Impfkristallzugabe erfolgte bei  $T_{Keim} = 5$  °C. Die festgelegte Endtemperatur betrug  $-10$  °C bzw.  $-7,5$  °C. Die Isothermen Endtemperaturen wurden der Übersichtlichkeit halber nicht in Abbildung 6.14 dargestellt, da keine signifikanten Abweichungen von der 0 °C-Isotherme zu erwarten sind. In Tabelle 6.5 sind die Ausgangsparameter für die BK des Enantiomers aus beiden Ethanol/Wasser-Gemischen zusammengefasst.

Tabelle 6.5: Realisierte Parameter während der Machbarkeitsstudien zur BK des (*S*)-Mefenpyr-diethyls aus Ethanol/Wasser 70/30 (*v/v*) und Ethanol/Wasser 80/20 (*v/v*) im 3-Phasengebiet des jeweiligen TPDs.

Lösungsmittel- gemisch	$\beta$ [ $\frac{K}{min}$ ]	$T_{Start}$ [°C]	$c_{Start}$ [wt%]	$x_{(S)-Mef,Start}$ [-]	$T_{Keim}$ [°C]	$T_{Ende}$ [°C]
<b>EtOH/H<sub>2</sub>O 70/30</b>	0,1	20	7,2	0,95	12	0
	0,2	20	7,2	0,95	12	0
<b>EtOH/H<sub>2</sub>O 80/20</b>	0,1	15	12	0,95	5	-10
	0,2	15	12	0,94	5	-7,5

Mit den durchgeführten Experimenten zur BK des Enantiomers wurde das Ziel verfolgt, eine subeutektische Zusammensetzung der Mutterlösung und hochreines Enantiomer als Kristallisat nach Beendigung der jeweiligen Kristallisation zu erhalten. Die Ergebnisse sind in Tabelle 6.6 zusammengefasst und zeigen, dass im Ethanol/Wasser-Gemisch 70/30 (*v/v*) mit einer Kühlrate von  $0,1 \frac{K}{min}$  das vorformulierte Ziel erreicht wurde. Die Zusammensetzung erreichte einen Wert von  $x_{(S)-Mef,Ende} = 0,86$  und liegt unterhalb der eutektischen Zusammensetzung ( $x_{(S)-Mef}^{eu} = 0,93$ ). Mit einer Konzentrationsdifferenz im Verlaufe der Kristallisation von  $\Delta c = 5,2$  wt% lag die Endkonzentration bei diesem Versuch bei 2,0 wt%. Ein analoges Phänomen wurde in einem weiteren Versuch mit doppelter Kühlungsgeschwindigkeit von  $0,2 \frac{K}{min}$ , wie bei den Kristallisationsexperimenten des racemischen Mefenpyr-diethyls, festgestellt: Durch Erhöhung der Kühlrate ist der Endwert der Konzentration in der Mutterlauge mit  $c_{Ende} = 2,7$  wt% höher als bei geringerer Kühlrate. Folglich verringern sich die Konzentrationsdifferenz und die auskristallisierte Produktmasse. Festzustellen ist, dass mit höherer Kühlgeschwindigkeit eine geringere Produktausbeute einhergehen könnte. Dennoch konnte auch mit doppelter Kühlrate eine BK realisiert werden.

Im Lösungsmittelgemisch Ethanol/Wasser 80/20 (*v/v*) war die Durchführung einer erfolgreichen BK des Enantiomers lediglich mit einer Kühlungsgeschwindigkeit von  $0,1 \frac{K}{min}$  möglich. Die Endkonzentration entsprach mit  $c_{Ende} = 6,1$  wt% annähernd dem Wert der Löslichkeitsisotherme bei 0 °C (Abbildung 6.14). Durch die Verdoppelung der Kühlrate

### 6.3 Bevorzugte Kristallisation mit extremer eutektischer Zusammensetzung (Prozessvariante II)

wurde etwa die Hälfte der enantiomerenreinen Masse kristallisiert und die Zusammensetzung der Mutterlauge ging in die eutektische Zusammensetzung über. Die Unterschiede zwischen den Endkonzentrationen aufgrund der verschiedenen Endtemperaturen ( $T_{Ende}$ ) können hierbei vernachlässigt werden, da die Löslichkeitsdifferenzen zwischen diesen Temperaturen sehr gering sind ( $\Delta c \approx 0,2$  wt%).

Als Ergebnis ist festzuhalten, dass (*S*)-Mefenpyr-diethyl durch Bevorzugte Kristallisation des Enantiomers mit einer Reinheit von  $\geq 99$  % gewonnen werden konnte.

Tabelle 6.6: Ergebnisse zur Endkonzentration des (*S*)-Enantiomers in der Mutterlauge ( $c_{(S)-Mef,Ende}$ ), zu erreichenden Konzentrationsdifferenzen ( $\Delta c$ ), Endzusammensetzungen in der Mutterlauge ( $x_{(S)-Mef,Ende}$ ) sowie Reinheiten des kristallisierten (*S*)-Enantiomers ( $Pu_{(S)-Mef}$ ) während der Machbarkeitsstudien zur BK mit unterschiedlichen Kühlraten ( $\beta$ ) des (*S*)-Mefenpyr-diethyls aus Ethanol/Wasser 70/30 (*v/v*) und Ethanol/Wasser 80/20 (*v/v*) im 3-Phasengebiet des jeweiligen TPDs.

<b>Lösungsmittel- gemisch</b>	$\beta$ [ $\frac{K}{min}$ ]	$c_{(S)-Mef,Ende}$ [wt%]	$\Delta c$ [wt%]	$x_{(S)-Mef,Ende}$ [-]	$Pu_{(S)-Mef}$ [%]
<b>EtOH/H<sub>2</sub>O 70/30</b>	0,1	2,0	5,2	0,86	<b>99,8</b>
	0,2	2,7	4,5	0,89	<b>99,0</b>
<b>EtOH/H<sub>2</sub>O 80/20</b>	0,1	6,1	5,9	0,89	<b>100</b>
	0,2	8,3	3,7	0,93	<b>100</b>

**Massenbilanz** Im Hinblick auf die großtechnische Umsetzung der BK zur enantiomerenreinen Darstellung von Mefenpyr-diethyl müssen die Anforderungen an das Produkt (z. B. Reinheit, Ausbeute) genau definiert werden, um anschließend die Prozessparameter entsprechend zu gestalten. Im Anhang A ist eine detaillierte Illustration der Massenbilanz aufgeführt.

Im folgenden wird die Massenbilanz für die innerhalb diesem Kapitels beschriebenen zwei-stufige Bevorzugte Kristallisation von Mefenpyr-diethyl aufgestellt. Die Messergebnisse der Analysen während der Kristallisationsversuche liefern die für die Ausbeuteberechnung notwendigen Informationen zu den Konzentrationen.

$$c_{(RS)-Mef,Start}^{Stufe1,LM} = 2 \left( 1 - x_{(S)-Mef,Start}^{Stufe1,LM} \right) \cdot c_{Start}^{Stufe1,LM} \quad (6.11)$$

$$c_{(S)-Mef,Start}^{Stufe2,LM} = x_{(S)-Mef,Start}^{Stufe2,LM} \cdot c_{Start}^{Stufe2,LM} \quad (6.12)$$

Die Ausbeute  $Y$  wird nach Gleichung 2.20 errechnet. Die Produktivität  $Pr$  wurde mit Gleichung 2.21 berechnet. In Tabelle 6.7 sind die maßstabsunabhängigen Konzentrationen und Ausbeuten für die jeweilige BK von Mefenpyr-diethyl angegeben.

## 6 Bevorzugte Kristallisation im verbindungsbildenden System (System 3)

Tabelle 6.7: Zusammenfassung der Start- und Endkonzentrationen ( $c_i$ ), Ausbeuten ( $Y_i^{Kr}$ ) und Produktivitäten bezogen auf das (S)-Enantiomer ( $Pr_{(S)-Mef}^{Kr}$ ) nach der zweistufigen BK von Mefenpyr-diethyl in den Lösungsmittelgemischen Ethanol/Wasser 70/30 ( $v/v$ ) und 80/20 ( $v/v$ ).

Stufe	Lösungsmittel- gemisch	$c_{i,Start}$ [wt%]	$c_{i,Ende}$ [wt%]	$Y_i^{Kr}$ [%]	$Pr_{(S)-Mef}^{Kr}$ [ $\frac{g}{kg \cdot d}$ ]
1	70/30	9,0	0,36	96,0	21,6
	80/20	15,2	1,6	89,5	96
2	70/30	6,8	1,7	75,0	306
	80/20	11,4	5,4	52,6	288

Die Ergebnisse zur Massenbilanz zeigen relativ hohe Ausbeuten der jeweiligen Spezies  $i$  (Racemat für Stufe 1 bzw. Enantiomer für Stufe 2) nach deren jeweiligen BK mit Werten zwischen 52 – 96 %. Die Berechnung der Produktivität erfolgte mit dem (S)-Enantiomer als Vergleichsparameter. Für Stufe 1 wurde also berechnet wie hoch die Produktivität für das angereicherte Enantiomer in der Mutterlösung ist, während die Produktivität der Stufe 2 die auskristallisierte Menge des (S)-Mefenpyr-diethyls aus der angereicherten Lösung berücksichtigt. In die Produktivitäten der Stufe 1 fand kein Einbezug einer Antisolvent-Kristallisation statt.

## 6.4 Fazit System 3

Das Ziel dieses Kapitels war einerseits die Bereitstellung einer ausreichenden Menge von reinen Enantiomeren von Mefenpyr-diethyl durch präparative Chromatographie und andererseits die Trennung der Enantiomere durch Bevorzugte Kristallisation nach Ermittlung der dafür relevanten Stoffdaten und Phasendiagramme.

Die präparative enantioselektive Chromatographie unter Verwendung einer etablierten chiralen stationären Phase (CSP) konnte erfolgreich durchgeführt werden und ergab eine Produktivität von  $466 \frac{g}{kg(CSP) \cdot d}$ .

Die BK mit chiraalem Mefenpyr-diethyl war sowohl in Ethanol/Wasser 70/30 ( $v/v$ ) als auch in Ethanol/Wasser 80/20 ( $v/v$ ) realisierbar. Die Ergebnisse verdeutlichten, dass außerhalb der definierten Oiling-Out-Regionen (Tabellen F.2 und F.3) eine Kristallisation kontrolliert durchgeführt werden konnte, ohne dass während des Kühlens eine zweite flüssige Phase ausölte.

Aus vorausgegangenen Untersuchungen ist bekannt, dass die Kristallisation des Mefenpyr-diethyl-Enantiomers gehemmt ist. Dies wurde z. B. bei Kühlung in reinem Ethanol



oder aus der Schmelze aber auch bei Lösungsmittelverdampfung beobachtet.

Bei Verwendung von ethanolreicherem Lösungsmittel (Ethanol/Wasser 80/20 ( $v/v$ )) wurde eine insgesamt größere Konzentrationsdifferenz erzielt als im ethanolärmeren Lösungsmittel (Ethanol/Wasser 70/30 ( $v/v$ )). Die Ausbeute könnte demnach mit Erhöhung des Ethanolgehaltes im Lösungsmittelgemisch innerhalb einer BK von Mefenpyr-diethyl gesteigert werden (vgl.  $\Delta c$  in Tabelle 6.4 und Tabelle 6.6). Diese Annahme wird durch die ermittelten Löslichkeitsdaten von Mefenpyr-diethyl in wässrigen Ethanolösungen (Abbildung 6.7) bekräftigt. Dabei ist erkennbar, dass der Anstieg der Löslichkeitskurven in Abhängigkeit von der Temperatur mit Zunahme des Ethanolanteils größer wird und dementsprechend höhere Konzentrationsdifferenzen erzielt werden könnten.

Die „hohe“ Lage der eutektischen Zusammensetzung  $x^{eu} = 0,93$  erforderte einerseits eine ausreichende Anfangsanreicherung des gewünschten Enantiomers für die BK des Racemats. Andererseits hatte sie zur Folge, dass das gewünschte Enantiomer nach der ersten Stufe in der Mutterlauge bereits sehr hoch angereichert war. Festgestellt werden kann, dass bei der BK die Überschreitung der eutektischen Linie im Ethanol/Wasser-Gemisch 70/30 ( $v/v$ ) deutlicher als in Ethanol/Wasser 80/20 ( $v/v$ ) war. Wasser als Antisolvent unterstützte die Kristallisation (Keimbildung und Kristallwachstum). Die Verwendung dieses Antisolvents ist somit vorteilhaft für die Ausbeute des Enantiomers.

Anfänglich wurden in Kapitel 2.3.3.2 verschiedene Alternativen zur Trenntechnik unter Verwendung der Bevorzugten Kristallisation vorgestellt. Für das in diesem Kapitel untersuchte Stoffsystem Mefenpyr-diethyl sind auf Basis der beschriebenen Ergebnisse folgende Strategien zur Erhöhung der Enantiomerenreinheit vorstellbar:

1. Zweistufige BK,
2. BK des Racemats und anschließende selektive Kristallisation des Enantiomers,
3. BK des Racemats und anschließende Antisolvent-Kristallisation.

Innerhalb der zweistufigen Bevorzugten Kristallisation erfolgte zunächst die BK des Racemats und anschließend eine BK des Enantiomers aus der Mutterlösung. Die zu erreichende Reinheit des Enantiomers lag dabei bei  $\geq 99\%$ . Bei der zweiten genannten Strategie erfolgte die Bevorzugte Kristallisation des Racemats im 3-Phasengebiet, wobei durch die hohe Lage der eutektischen Zusammensetzung das 2-Phasengebiet des Enantiomers erreicht wurde und anschließend eine selektive Kristallisation im 2-Phasengebiet durchgeführt werden könnte [55]. Die Möglichkeit der selektiven Kristallisation wurde innerhalb dieser Arbeit nicht experimentell überprüft, ergäbe aber sicherlich reines Enantiomer. Bei der dritten Strategie wurde wiederum die hohe Lage der eutektischen Zusammensetzung genutzt, wobei durch BK des Racemats eine Enantiomerenreinheit von mindestens 93 %

## *6 Bevorzugte Kristallisation im verbindungsbildenden System (System 3)*

erreicht wurde. Die Antisolvent-Kristallisation diente dabei der Separation des angereicherten Enantiomers vom Lösungsmittel.

Die Auswahl der dabei aufgeführten Strategien zur Reindarstellung eines Enantiomers ist somit abhängig von den Reinheitsanforderungen.

## 7 Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen dieser Arbeit konnte eine methodische Vorgehensweise für auf Kristallisation und Chromatographie basierende Prozesse im Hinblick auf die Trennung der Enantiomere chiraler Agrochemikalien entwickelt und erfolgreich umgesetzt werden. Folgende zentrale Schwerpunkte wurden bearbeitet:

- Experimentelle Bestimmung physikalisch-chemischer Stoffdaten und daraus die Erstellung von Phasendiagrammen zur Planung und Durchführung von entsprechenden Trennexperimenten.
- Auslegung und experimentelle Durchführung enantioselektiver Trennverfahren basierend auf den Prinzipien der Kristallisation für drei Stoffsysteme (System 1, 2 und 3) und Chromatographie (System 3).
- Aufstellen und Illustration von Massenbilanzen und Prozessbewertung durch geeignete Leistungsparameter.

Ein spezieller Fokus der Arbeit lag auf der Anwendung der gewählten enantioselektiven Trennverfahren auf agrochemische Wirkstoffe. Für diese Arbeit wurden dabei zwei verbindungs bildende chirale Pflanzenschutzmittel, Fenamidone (Fungizid) und Mefenpyr diethyl (Herbizid-Safener), als Beispielsubstanzen verwendet. Anhand von Analysen zum Schmelzverhalten mittels DSC, klassischen Löslichkeitsexperimenten (isotherm und polytherm) sowie Festphasenuntersuchungen mit XRPD wurden diese Substanzen umfassend charakterisiert.

Eine häufiger anzutreffende Herausforderung bestand in der Notwendigkeit der experimentellen Durchführung zur Stoffcharakterisierung und der Kristallisationsversuche mit sehr kleinen zur Verfügung stehenden Probenmengen.

Die Studien zur Enantiomerentrennung mittels Bevorzugter Kristallisation wurden als Erweiterung der Dissertationen von Gou und Kaemmerer durchgeführt [14, 55]. Eine wesentliche Bedeutung für die Prozessauswahl hat hierbei die Lage der eutektischen Zusammensetzung  $x^{eu}$ . Je höher der Wert der eutektischen Zusammensetzung ist, desto höher muss die Anfangsanreicherung des gewünschten Enantiomers sein. Eine hohe Lage von  $x^{eu}$  kann andererseits den positiven Effekt mit sich bringen, dass in der Mutterlösung nach

## 7 Zusammenfassung und Ausblick

Bevorzugter Kristallisation des Racemats bereits eine große Anreicherung des gewünschten Enantiomers vorliegt, welche unter Umständen bereits die Reinheitsanforderungen bezüglich des Wirkstoffes erfüllt.

Innerhalb der Untersuchungen wurde zunächst im Kapitel 4 sowohl die Bevorzugte Kristallisation (BK) für eine konglomeratbildende Substanz XY (System 1) vorgestellt als auch Methoden zur Durchführung und Analyse im 5 ml-Maßstab erarbeitet und bewertet. Die Ausführung und Überwachung einer BK in dem geringfügigen Maßstab erwies sich dabei als möglich. Außerdem konnte deren Planung auf Grundlage der experimentell und rechnerisch ermittelten thermodynamischen Gegebenheiten erfolgen.

Die Möglichkeit der Umformung dieser Beispielsubstanz in ein metastabiles Konglomerat in Anwesenheit eines Lösungsmittels wurde nachgewiesen und für die direkte BK aus dem racemischen Gemisch verwendet. Daraus schlussfolgernd ist die attraktive Umwandlung einer verbindungsbildenden Substanz zu einem Konglomerat unter Lösungsmiteleinfluss und normalen Druck- und Temperaturbedingungen generell realisierbar.

Die vorausgegangenen Untersuchungen dienten als methodische Vorlage für nachfolgende Experimente und die Entwicklung von möglichen Verfahren zur enantiomerenreinen Darstellung des Fungizids Fenamidone und des Herbizid-Safeners Mefenpyr-diethyl in Kapitel 5 und 6.

In Kapitel 5 wurde die zweistufige BK von Fenamidone (System 2) als nutzbare Verfahrensweise zur Enantiomerentrennung demonstriert. Die vorangegangenen Analysen der physikalisch-chemischen Eigenschaften von Fenamidone zeigten bei Normaldruck ein stabiles Phasenverhalten im untersuchten Temperatur- und Konzentrationsbereich. Dadurch konnte ein relativ robuster Kristallisationsprozess gestaltet werden. Die Auswahl der Kristallisationsparameter wurden maßgeblich durch die Lage der eutektischen Zusammensetzung dieser Substanz in Lösung ( $x^{eu} = 0,82$ ) bestimmt. Die Kristallisationsversuche zeichneten sich vor allem durch die Resultate mit hohen Reinheiten ( $\geq 98\%$ ) und guter Ausbeute aus.

Für die Bereitstellung von reinen Enantiomeren des in Kapitel 6 untersuchten Mefenpyr-diethyls erfolgte die Enantiomerentrennung zunächst durch präparative HPLC (PHPLC). Dabei wurde herausgestellt, dass die chromatographische Trennung im präparativen Maßstab für Mefenpyr-diethyl, unter Verwendung der optimierten Säulenparameter und Einsatz einer geeigneten chiralen stationären Phase (CSP) und dem Eluentengemisch als mobile Phase mit sehr guten Trennleistungen erfolgte. Dementsprechend konnte mit hohen Überladungen der Trennsäule gearbeitet werden, wobei sich die Konzentrationsüberladung wegen der höheren Produktivität als effizientere Methode herausstellte. Die ermittelten Stoffdaten des Wirkstoffes Mefenpyr-diethyl ließen ein weniger ideales Verhalten erkennen. Aufgrund des sehr niedrigen Schmelzpunktes des Enantiomers ( $30\text{ °C}$ ) und des Racemats

(50 °C) sowie des daraus folgenden Auftretens von Oiling Out in diversen Lösungsmittelgemischen musste das zu verwendende Prozessfenster für die Entwicklung eines robusten Kristallisationsverfahrens aufwendig identifiziert werden. Die dazu untersuchten Grenzen der sogenannten Oiling Out-Region dienten der Bestimmung des auszuwählenden Prozessfensters, wobei die essentiellen Kristallisationsparameter präzisiert und festgelegt werden konnten.

Eine weitere Besonderheit des Mefenpyr-diethyls ist die Lage seiner eutektischer Zusammensetzung, die sich mit einem Wert von 0,93 sehr nahe der enantiomerenreinen Mischung befindet. Dadurch blieb nach der BK des Racemats und der damit einhergehenden Überschreitung der eutektischen Zusammensetzung nahezu reines Enantiomer ( $\geq 93\%$ ) in der Mutterlösung. Dieses wurde durch die herausgearbeitete Antisolvent-Kristallisation mit sehr hohen Ausbeuten als kristalliner Feststoff gewonnen.

Eine alternative Prozessstrategie unter Verwendung der zweistufigen BK wurde ebenfalls als Möglichkeit zur Darstellung des hochreinen Enantiomers von Mefenpyr-diethyl ( $\geq 99\%$ ) identifiziert. Die zweistufige BK stellt somit eine vielseitig einsetzbare Alternative zur Enantiomerentrennung verbindungsbildender Systeme agrochemischer Wirkstoffe dar.

Die in dieser Arbeit untersuchten Trennverfahren (TV) zur enantiomerenreinen Herstellung von Wirkstoffen sind im Folgenden zusammengefasst und in Tabelle 7.1 systematisiert. Die Einordnung der Aufwandskosten basiert auf einer Abschätzung der Investitionskosten (z. B. Geräte, Lösungsmittel) sowie der Betriebskosten (z. B. Energie, weitere Aufarbeitung). Die betrachteten Trennverfahren sind:

1. BK mit Konglomerat (System 1)
2. BK mit verbindungsbildendem Racemat (System 2 und 3)
3. Zweistufige BK mit verbindungsbildendem Racemat (System 2 und 3)
4. BK mit verbindungsbildendem Racemat und einer eutektischen Zusammensetzung nahe 1 (System 3)
5. Präparative enantioselektive Chromatographie (PHPLC) (System 3)

Innerhalb der dargelegten Untersuchungen wurde erstmalig ein komplettes Herstellungsverfahren, beginnend mit der Erfassung der thermodynamischen Grunddaten bis zum erfolgreich abgeschlossenen Trennprozess im Labormaßstab, durchlaufen. Dabei konnte bereits eine ergiebige Masse im Labormaßstab erzielt werden.

Tabelle 7.1: Bewertung der betrachteten Trennverfahren zur Darstellung reiner Enantiomere aus Enantiomergemischen hinsichtlich der Ausgangszusammensetzung  $x_{Start}$ , der Reinheit der Zielkomponente  $Pu_i$ , des relativen Aufwands sowie der spezifischen Voraussetzungen zur erfolgreichen Anwendung.

Trennverfahren	$x_{Start}$ [-]	$Pu_i$ [%]	Aufwandskosten	Voraussetzung für erfolgreiche Anwendung
1	0,5 (racemisch)	$\geq 96$	niedrig	Verfügbarkeit von Konglomerat-Eigenschaften
2	$\geq x^{eu}$	$\geq 96$	niedrig	Hohe Anfangsanreicherung erforderlich
3	$\leq x^{eu}$	$\geq 96$	niedrig	Mäßige Ausbeuten $\rightarrow$ Rezyklisierungen nötig
4	$\leq x^{eu}$	90 – 95	niedrig	Vorliegen von $x^{eu}$ nahe 1
5	0,5 (racemisch)	$\geq 96$	hoch	Verfügbarkeit von geeigneten CSP und HPLC-Technik

## Ausblick

In mehreren in dieser Arbeit untersuchten Bereichen sind weiterführende Untersuchungen anzustreben.

1. Die Ausbeute von Bevorzugten Kristallisationsprozessen ist unter Berücksichtigung und Analyse der kinetischen Bedingungen noch steigerbar. Durch Anpassung der Fahrweise (Kühlrate, Impfkristallzugabe und -masse, Rührerart und Rührgeschwindigkeit) könnte die Auslenkung der Trajektorie, d. h. die Lage des Endpunktes im TPD und somit die Masse der auskristallisierten Spezies, erhöht werden.
2. In den hier aufgeführten Kristallisationsversuchen wurden lediglich Batch-Experimente betrachtet. Durch die Modifikation in einen zyklisch bzw. kontinuierlich ablaufenden Prozess würden die Verfahren einerseits komplexer, andererseits jedoch produktiver.
3. Die Steigerung der Produktivität eines Kristallisationsprozesses durch Maßstabsvergrößerung konnte als eine kostengünstige Alternative herausgestellt werden. Die dafür zu optimierenden prozessspezifischen Parameter müssten in zukünftigen Studien noch tiefgründiger herausgearbeitet und angepasst werden. Dazu gehören z. B. im Hinblick auf den Wärmeübergang und auf den gleichmäßigen Konzentrations-

verlauf die geometrischen Eigenschaften des Kristallisators, die Rührerart und -geschwindigkeit oder die Art der Heiz-/Kühlvorrichtung am/im Reaktor.

4. Der Einsatz diverser vorgeschalteter Trenntechniken oder der asymmetrischen Synthese zur Anreicherung des gewünschten Enantiomers und anschließender BK bieten weitere Perspektiven, um die „Opferung“ der reinen Enantiomere während des enantioselektiven Herstellungsprozesses zu vermeiden. Unter Opferung wird hierbei die Verwendung des durch BK hergestellten enantiomerenreinen Produktes zur subeutektischen Anreicherung des Racemats verstanden. Die vorgeschaltete Trennung könnte z. B. durch bereits in früheren Studien untersuchte Membranverfahren oder Chromatographie erfolgen (vgl. Abbildung 2.16) [14, 55]. Die Ergebnisse aus Kapitel 6.1 bilden beispielsweise eine gute Grundlage für die Entwicklung einer effizienten Chromatographie-Methode zur Anreicherung der Enantiomere des chiralen agrochemischen Wirkstoffs Mefenpyr-diethyl.





# Literaturverzeichnis

- [1] N. Birdsall, A.C. Kelley, and S.W. Sinding. *Population Matters: Demographic Change, Economic Growth, and Poverty in the Developing World*. Oxford University Press, 2001.
- [2] R. Heitefuss. *Pflanzenschutz: Grundlagen der praktischen Phytomedizin*. Flexibles Taschenbuch. Thieme, Stuttgart, 2000.
- [3] G. Haug, G. Schuhmann, and G. Fischebeck. *Pflanzenproduktion im Wandel. Neue Aspekte in den Agrarwissenschaften*. VCH, Weinheim, 1990.
- [4] B. Sugavanam. Diastereoisomers and Enantiomers of Paclobutrazol: Their Preparation and Biological Activity. *Pestic. Sci.*, 15:296–302, 1984.
- [5] G. M. R. Tombo and D. Belluš. Chiralität und Pflanzenschutz. *Angewandte Chemie*, 103(10):1219–1241, 1991.
- [6] A.N. Collins, G.N. Sheldrake, and J. Crosby. *Chirality in Industry*. Wiley, Chichester, 1992.
- [7] N. Kurihara and J. Miyamoto. *Chirality in Agrochemicals*. Wiley Series in Agrochemicals & Plant Protection. Wiley, Chichester, 1998.
- [8] H. Lorenz and A. Seidel-Morgenstern. Processes to Separate Enantiomers. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 53(5):1218–1250, 2014.
- [9] D. Fox. *Physics and chemistry of the organic solid state*. Interscience Publ., 1967.
- [10] R. Hilfiker. *Polymorphism: In the Pharmaceutical Industry*. Wiley, Weinheim, 2006.
- [11] J.W. Mullin. *Crystallization*. Chemical, Petrochemical & Process. Elsevier Science, 2001.
- [12] U. Schirmer, P. Jeschke, and M. Witschel. *Modern Crop Protection Compounds: Herbicides*. Wiley-VCH-Verlag, Weinheim, 2012. Bd. 1.
- [13] U. Schirmer, P. Jeschke, and M. Witschel. *Modern Crop Protection Compounds: Fungicides*. Wiley-VCH-Verlag, Weinheim, 2012. Bd. 2.

- [14] L. Gou. *Erweiterung des Anwendungspotentials der Bevorzugten Kristallisation zur Enantiomerentrennung*. Dissertation, Otto-von-Guericke-Universität, 2015.
- [15] A. Chianese and H.J. Kramer. *Industrial Crystallization Process Monitoring and Control*. Wiley, 2012.
- [16] K.P.C. Vollhardt, H. Butenschön, and N.E. Schore. *Organische Chemie*. VCH, New York, 2011.
- [17] A.W. Garrison. Probing the Enantioselectivity of Chiral Pesticides. *Environ. Sci. Technol.*, 40(1):16–23, 2006.
- [18] G.B. Cox. *Preparative Enantioselective Chromatography*. Blackwell, Oxford, 2008.
- [19] J. Jacques, A. Collet, and S.H. Wilen. *Enantiomers, racemates, and resolutions*. Krieger Pub. Co., 1994.
- [20] F. Müller. *Agrochemicals: composition, production, toxicology, applications*. Wiley-VCH, Chichester, 2000.
- [21] E. R. Gesing. Strategien zur Auffindung und Entwicklung neuer Pflanzenschutzmittel. Vortrag auf GDCh-Kolloquium Ortsverband Magdeburg, 2017. Universität Magdeburg (27. April 2017).
- [22] D. Williams. Agrochemicals – a Modern Love Story. <http://www.chemanager-online.com/en/topics/economy-business/agrochemicals-modern-love-story>, April 2016. chemanager-online.
- [23] A. Geipel-Kern. Bayer bietet 62 Milliarden US-Dollar für Monsanto. <http://www.process.vogel.de/bayer-bietet-62-milliarden-us-dollar-fuer-monsanto-a-535750/>, Mai 2016. PROCESS.
- [24] A. Geipel-Kern. Basf will Chemie und Biologie kombinieren. <http://www.process.vogel.de/basf-will-chemie-und-biologie-kombinieren-a-530614/>, April 2016. PROCESS.
- [25] BASF verdoppelt Investition in Pflanzenschutz-Sparte. <http://www.chemanager-online.com/printausgabe/chemanager-202013>, Oktober 2013. chemanager-online.
- [26] T. Hüser. BASF kündigt 200 Millionen Euro Investition in US-Landwirtschaft an. <http://www.process.vogel.de/basf-kuendigt-200-millionen-euro-investition-in-us-landwirtschaft-an-a-449433/>, Juni 2014. PROCESS.

- [27] Bayer investiert in Agrarchemie. <http://www.chemanager-online.com/printausgabe/chemanager-172014>, September 2014. chemanager-online.
- [28] EG Nr. 1107/2009 Verordnung (EG) Nr. 1107/2009, 2009. des Europäischen Parlaments und des Rates vom 21. Oktober 2009 über das Inverkehrbringen von Pflanzenschutzmitteln und zur Aufhebung der Richtlinien 79/117/EWG und 91/414/EWG des Rates.
- [29] PflSchG 2012, 2012. Pflanzenschutzgesetz vom 6. Februar 2012 (BGBl. I S. 148, 1281), das zuletzt durch Artikel 4 Absatz 84 des Gesetzes vom 18. Juli 2016 (BGBl. I S. 1666) geändert worden ist.
- [30] D. Dent, N.C. Elliott, J.A. Farrell, A.P. Gutierrez, J.C. van Lenteren, M.P. Walton, and S. Wratten. *Integrated Pest Management*. Chapman & Hall, London, 1995.
- [31] A. Williams. Opportunities for chiral agrochemicals. *Pesticide Science*, 46(1), 1996.
- [32] E. M. Ulrich, C. N. Morrison, M. R. Goldsmith, and W. T. Foreman. *Chiral Pesticides: Identification, Description, and Environmental Implications*. Springer US, Boston, MA, 2012.
- [33] Y. Ma, J. Gan, and W. Liu. Chiral pesticides and environmental safety. In A. Garrison, editor, *Chiral Pesticides: Stereoselectivity and Its Consequences*, chapter 6, pages 97–106. ACS, 2011.
- [34] C. Draghici, E. Chirila, and M. Sica. Enantioselectivity of chiral pesticides in the environment. In L. I. Simeonov, editor, *Environmental Security Assessment and Management of Obsolete Pesticides in Southeast Europe*, chapter 7, pages 91–102. Springer, 2013.
- [35] G. Wedler. *Lehrbuch der Physikalischen Chemie*. Wiley, Weinheim, 2005.
- [36] H. Lorenz. Solubility and solution equilibria in crystallization. In W. Beckmann, editor, *Crystallization: Basic Concepts and Industrial Applications*, chapter 3, pages 35–74. Wiley-VCH Verlag, 2013.
- [37] J. E. Ricci. *The Phase Rule and Heterogeneous Equilibria*. Van Nostrand, 1951.
- [38] G. Kostorz. *Phase Transformations in Materials*. Wiley, 2001.
- [39] M. Hillert. *Phase Equilibria, Phase Diagrams and Phase Transformations: Their Thermodynamic Basis*. Cambridge University Press, 2007.

- [40] H. W. B. Roozeboom. *Löslichkeit und Schmelzpunkt als Kriterien für racemische Verbindungen, pseudoracemische Mischkristalle und inaktive Konglomerate*. Engelmann, 1899.
- [41] G. Matz. *Die Kristallisation in der Verfahrenstechnik*. Verfahrenstechnik in Einzeldarstellungen. Springer, 1954.
- [42] G. Hofmann. *Kristallisation in der industriellen Praxis*. Wiley, Weinheim, 2006.
- [43] H. Kaemmerer, A. Seidel-Morgenstern, and H. Lorenz. Alternatives Verfahren zur Racemattrennung verbindungsbildender Systeme mittels Kristallisation. *Chem. Ing. Tech.*, 81(12):1955–1965, 2009.
- [44] R. Hilfiker. Polymorphism of crystalline systems. In W. Beckmann, editor, *Crystallization: Basic Concepts and Industrial Applications*, chapter 5, pages 85–103. Wiley-VCH Verlag, 2013.
- [45] H.H. Tung, E.L. Paul, M. Midler, and J.A. McCauley. *Crystallization of Organic Compounds: An Industrial Perspective*. Wiley, New Jersey, 2009.
- [46] S. Grouazel, J. Perez, J.-P. Astier, F. Bonnete, and S. Veessler. BPTI liquid-liquid phase separation monitored by light and small-angle x-ray scattering. *Acta Crystallogr.*, D58:1560–1563, 2002.
- [47] K. Kiesow, F. Tumakaka, and G. Sadowski. Experimental investigation and prediction of oiling out during crystallization process. *J. Cryst. Growth*, 310(18):4163–4168, 2008.
- [48] A. Prudic, Y. Ji, and G. Sadowski. Thermodynamic Phase Behavior of API/Polymer Solid Dispersions. *Mol. Pharmaceutics*, 11(7):3394–2304, 2014.
- [49] M. Svaerd, S. Gracin, and A. C. Rasmuson. Oiling Out or Molten Hydrate – Liquid-Liquid Phase Separation in the System Valin-Water. *J. of Pharmaceut. Sci.*, 96(9):2390–2398, 2007.
- [50] L. Codan, M. U. Baebler, and M. Mazzotti. Design of Crystallization Processes for the Resolution of Conglomerate-Forming Chiral Compounds Exhibiting Oiling Out. *Org. Process Dev.*, 16:294–310, 2011.
- [51] B. Harjo and K. M. Ng. Visualization of High-Dimensional Liquid-Liquid Equilibrium Phase Diagrams. *Ind. Eng. Chem. Res.*, 43(14):3566–3576, 2004.

- [52] S. M. Lai, M. Y. Yuen, L. K. S. Siu, K. M. Ng, and C. Wibowo. Experimental determination of solid-liquid-liquid equilibrium phase diagrams. *AIChE Journal*, 53(6):1608–1619, 2007.
- [53] L. Codan, M. U. Baebler, and M. Mazzotti. Phase Diagram of a Chiral Substance Exhibiting Oiling Out in Cyclohexane. *Cryst. Growth Des.*, 10(9):4005–4013, 2010.
- [54] D. Wieckhusen. Development of batch crystallizations. In W. Beckmann, editor, *Crystallization: Basic Concepts and Industrial Applications*, chapter 10, pages 187–202. Wiley-VCH Verlag, 2013.
- [55] H. Kaemmerer. *New concepts for Enantioselective Crystallization*. Dissertation, Otto-von-Guericke-Universität, 2012.
- [56] L. Pasteur. *Ann. Chim. Phys.*, 24:442–459, 1848.
- [57] H. Lorenz, F. Czapla, D. Polenske, M. P. Elsner, and A. Seidel-Morgenstern. Crystallization based separation of enantiomers. *J. Chem. Technol. Metall. (Online)*, 42(1):5–16, 2007.
- [58] Gérard Coquerel. Preferential crystallization. In K. Sakai, N. Hirayama, and R. Tamura, editors, *Novel Optical Resolution Technologies*, pages 1–51. Springer, Berlin, Heidelberg, 2007.
- [59] D. Polenske, M. P. Elsner, H. Lorenz, and A. Seidel-Morgenstern. Alternative Einsatzmöglichkeiten der Bevorzugten Kristallisation zur Enantiomerentrennung. *Chem. Ing. Tech.*, 78(8):1101–1110, 2006.
- [60] D. Polenske. *Bewertung des Potentials der Bevorzugten Kristallisation zur Enantiomerentrennung*. Dissertation, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, 2010.
- [61] A. Collet, M. J. Brienne, and J. Jacques. Optical resolution by direct crystallization of enantiomer mixtures. *Chemical Reviews*, 80(3):215–230, 1980.
- [62] H. Lorenz, A. Perlberg, D. Sapoundjiev, M. P. Elsner, and A. Seidel-Morgenstern. Crystallization of enantiomers. *Chem. Eng. Process.*, 45(10):863–873, 2006.
- [63] M. P. Elsner, G. Ziomek, and A. Seidel-Morgenstern. Simultaneous preferential crystallization in a coupled batch operation mode. Part II: Experimental study and model refinement. *Chem. Eng. Sci.*, 66(6):1269–1284, 2011.
- [64] G. Levilain, M. J. Eicke, and A. Seidel-Morgenstern. Efficient resolution of enantiomers by coupling preferential crystallization and dissolution. Part 1: Experimental proof of principle. *Cryst. Growth Des.*, 12(11):5396–5401, 2012.

- [65] M. J. Eicke, G. Levilain, and A. Seidel-Morgenstern. Efficient resolution of enantiomers by coupling preferential crystallization and dissolution. Part 2: A parametric simulation study to identify suitable process conditions. *Cryst. Growth Des.*, 13(4):1638–1648, 2013.
- [66] K. Galan. *Continuous Preferential Crystallization of Enantiomers: Simulation, Analysis, Process Design and Experimental Validation*. Dissertation, Otto-von-Guericke-Universität, 2016.
- [67] D. Binev. *Continuous fluidized bed crystallization*. Dissertation, Otto-von-Guericke-Universität, 2015.
- [68] D. Binev, A. Seidel-Morgenstern, and H. Lorenz. Continuous separation of isomers in fluidized bed crystallizers. *Cryst. Growth Des.*, 16(3):1409–1419, 2016.
- [69] A. Seidel-Morgenstern, H. Lorenz, and D. Polenske. Method for separating compound-forming chiral systems, WO 2007023129 B1, 2007. WO Patent App. PCT/EP2006/065,413.
- [70] H. Lorenz, D. Polenske, L. Klukas, and A. Seidel-Morgenstern. Verfahren zum Trennen von racemischen verbindungsbildenden chiralen Substanzen durch ein zyklisches Kristallisationsverfahren und eine Kristallisationsvorrichtung, EP 2292306 B1, 2013. Europäische Patentschrift.
- [71] H. Lorenz, H. Kaemmerer, D. Polenske, and A. Seidel-Morgenstern. Process for enantioseparation of chiral systems with compound formation using two subsequent crystallization steps, EP 2334620 A2, 2011. Europäische Patentschrift.
- [72] H. Lorenz, D. Polenske, and A. Seidel-Morgenstern. Application of preferential crystallization to resolve racemic compounds in a hybrid process. *Chirality*, 18(10):828–840, 2006.
- [73] D. Polenske, H. Lorenz, and A. Seidel-Morgenstern. Potential of different techniques of preferential crystallization for enantioseparation of racemic compound forming systems. *Chirality*, 21(8):728–737, 2009.
- [74] L. Klukas, H. Lorenz, and A. Seidel-Morgenstern. Preferential Crystallization of Mandelic Acid: New Technological Aspects. In M. Louhi-Kultanen, editor, *Proceedings of the 16th International Workshop on Industrial Crystallization*, pages 218–224. Wiley Online Library, 2009.

- [75] D. Polenske, H. Lorenz, and A. Seidel-Morgenstern. Separation of propranolol hydrochloride enantiomers by preferential crystallization: thermodynamic basis and experimental verification. *Cryst. Growth Des.*, 7(9):1628–1634, 2007.
- [76] M. Kind. Grundlagen der Technischen Kristallisation. In G. Hofmann, editor, *Kristallisation in der industriellen Praxis*, chapter 4, pages 101–114. Wiley, 2006.
- [77] W. Beckmann. Basics of industrial crystallization from solution. In W. Beckmann, editor, *Crystallization: Basic Concepts and Industrial Applications*, chapter 9. Wiley, 2013.
- [78] M. J. Eicke. *Process Strategies for Batch Preferential Crystallization*. Dissertation, Otto-von-Guericke-Universität, 2016.
- [79] S. Fanali, P.R. Haddad, C. Poole, and M.L. Riekkola. *Liquid Chromatography: Fundamentals and Instrumentation*. Handbooks in Separation Science. Elsevier Science, 2017.
- [80] C. Roussel, J. Pierrot-Sanders, I. Heitmann, and P. Piras. *CHIRBASE: Database Current Status and Derived Research Applications Using Molecular Similarity, Decision Tree and 3D Enantiophore Search*, pages 95–125. Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, 2001.
- [81] J.J. Kirkland. *Modern Practice of Liquid Chromatography*. Wiley-Interscience, 1971.
- [82] V.R. Meyer. *Praxis der Hochleistungs-Flüssigchromatographie*. Wiley-VCH, 2009.
- [83] E. Forgacs and T. Cserhati. *Molecular Basis of Chromatographic Separation*. Analytical chemistry chromatography. CRC Press, Boca Raton, 1997.
- [84] G. Guiochon, A. Felinger, and D.G.G. Shirazi. *Fundamentals of Preparative and Nonlinear Chromatography*. Elsevier Science, San Diego, 2006.
- [85] S. Kromidas. *Der HPLC-Experte: Möglichkeiten und Grenzen der modernen HPLC*. Wiley-VCH, Weinheim, 2014.
- [86] H. Schmidt-Traub, M. Schulte, and A. Seidel-Morgenstern. *Preparative Chromatography*. Wiley, Weinheim, 2012.
- [87] W. Beck and I. Halász. Einige praktische Probleme der präparativen HPLC. *Fresenius J. Anal. Chem.*, 291(4):312–318, 1978.
- [88] A. Seidel-Morgenstern. *Mathematische Modellierung der präparativen Flüssigchromatographie*. Habilitation, Technische Universität Berlin, 1994.

- [89] R. T. Mercer, G. Lacroix, J. M. Gouot, and M. P. Latorse. A novel fungicide for the control of downy mildews, late blight and other diseases on a range of crops. *The Brighton Conference - Pests and Diseases*, pages 319–326, 1998.
- [90] P. Genix, J.-L. Guesnet, and G. Lacroix. Chemistry and stereo-chemistry of fenamidone. *Pflanzenschutz-Nachrichten Bayer (English edition)*, 56:421–434, 2003.
- [91] R. T. Mercer and M. P. Latorse. Fungicidal properties of the active ingredient - fenamidone. *Pflanzenschutz-Nachrichten Bayer (English edition)*, 56:465–476, 2003.
- [92] G. Lacroix and R. Peignier, R. und Pepin. EP 551,048, 1992. Europäische Patentschrift.
- [93] J. P. Bascou, G. Lacroix, A. Gadras, and J. Perez. EP 629,616, 1994. Europäische Patentschrift.
- [94] E. Hacker, H. Bieringer, L. Willms, W. Roesch, H. Koecher, and R. Wolf. Mefenpyr-diethyl: Ein Safener für Fenoxaprop-P-ethyl und Isosulfuron in Getreide. *Z. Pfl-Krankh. PflSchutz, Sonderh.*, 17:493–500, 2000.
- [95] B. Wunderlich. *Thermal analysis*. Studies in Social Discontinuity. Academic Press, San Diego, 1990.
- [96] P. W. Voorhees. The theory of Ostwald ripening. *J. Stat. Phys.*, 38(1):231–252, 1985.
- [97] G. Coquerel. Review on the Heterogeneous Equilibria between Condensed Phases in Binary Systems of Enantiomers. *Enantiomer*, 5:481–498, 2010.
- [98] H. Lorenz, J. von Langermann, G. Sadiq, C. C. Seaton, R. J. Davey, and A. Seidel-Morgenstern. The Phase Behavior and crystallization of 2-Chloromandelic Acid: The Crystal Structure of the Pure Enantiomer and the Behavior of Its Metastable Conglomerate. *Cryst. Growth Des.*, 11(5):1549–1556, 2011.
- [99] K. D. Bauer, R. D. Hopp, and J. D. Fleischer. Verfahren zur Abtrennung von optisch reinem d- und l-Menthol, DE: P 21 09 456.4, 1972. DE Patent.
- [100] M. P. Elsner, D. F. Menendez, E. A. Muslera, and A. Seidel-Morgenstern. Experimental study and simplified mathematical description of preferential crystallization. *Chirality*, 17(S1):S183–195, 2005.
- [101] F. Czaplá, D. Polenske, L. Klukas, H. Lorenz, and A. Seidel-Morgenstern. Cyclic auto-seeded polythermal preferential crystallization - Effect of impurity accumulation. *Chem. Eng.Process.*, 49(1):22–28, 2010.



- [102] A. Randolph. *Theory of particulate processes: analysis and techniques of continuous crystallization*. Elsevier, 2012.
- [103] A. J. Alvarez, A. Singh, and A. S. Myerson. Crystallization of cyclosporine in a multistage continuous MSMPR crystallizer. *Cryst. Growth Des.*, 11(10):4392–4400, 2011.
- [104] K. Galan, M. J. Eicke, M. P. Elsner, H. Lorenz, and A. Seidel-Morgenstern. Continuous preferential crystallization of chiral molecules in single and coupled mixed-suspension mixed-product-removal crystallizers. *Cryst. Growth Des.*, 15(4):1808–1818, 2015.
- [105] A.-K. Kort, H. Lorenz, and A. Seidel-Morgenstern. Resolving mixtures of enantiomers of two agrochemicals. In K.-J. Kim and K. Lee, editors, *Proceedings 22nd Int Workshop on Industrial Crystallization (BIWIC 2015)*, pages 130–135. 2015.
- [106] A.-K. Kort, H. Lorenz, and A. Seidel-Morgenstern. Physical-chemical Properties of the Chiral Fungicide Fenamidone and Strategies for Enantioselective Crystallization. *Chirality*, 28:514–520, 2016.
- [107] S. Robl, L. Gou, A. Gere, M. Sordo, A. Lorenz, H. and Mayer, C. Puls, K. Leonhard, A. Bardow, A. Seidel-Morgenstern, and K. Schaber. Chiral separation by combining pertraction and preferential crystallization. *Chem. Eng. Process.*, 67:80–88, 2013.
- [108] A.-K. Kort, H. Lorenz, and A. Seidel-Morgenstern. Phase behavior of a chiral agrochemical as basis for crystallization based separation. In H. Lorenz and H. Buchholz, editors, *Proceedings 23rd Int Workshop on Industrial Crystallization (BIWIC 2016)*, pages 21–25. 2016.
- [109] A.-K. Kort, H. Lorenz, and A. Seidel-Morgenstern. Melting Behavior and Solubility Equilibria of (R)- and (S)-Mefenpyr-diethyl in Ethanol/Water Mixtures. *J. Chem. Eng. Data*, 2017.
- [110] J. Reuter. *Untersuchungen zur Trennung einer chiralen Agrochemikalie*. Masterarbeit, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, 2015.
- [111] E. W. Flick. *Industrial Solvents Handbook*. Noyes Data Corp., 1998.
- [112] Dortmund Data Bank, Explorer Version. <http://www.ddbst.com/vle-databanks.html>, 2013.



# A Bilanzierung von Phasenzерfall und Mischen für ternäre Systeme

Die nachfolgende Beschreibung hat die Bilanzierung bei Mischungs- und Entmischungsprozessen von ternären Gemischen und eine geeignete Illustration der Prozesse als Ziel.

## A.1 Aufstellen und Lösen der Massenbilanzen: Mischen von zwei ternären Gemischen oder Zerfall eines ternären Gemisches

Betrachtet werden soll das Mischen von zwei ternären Gemischen in ein drittes ternäres Gemisch ( $A + B \rightarrow M$ ) bzw. der Zerfall eines ternären Gemisches in zwei ternäre Gemische ( $M \rightarrow A + B$ ).

Berechnet werden soll für zwei gegebene Zusammensetzungen und Mengen von ternären aus Komponente 1, 2, 3 bestehenden Gemischen, z. B. M und A, die Zusammensetzung und Menge des dritten ternären Gemisches, d. h. für B.

Der Punkt A soll im speziellen Fall ein lösungsmittelfreies, binäres Feststoffgemisch sein.  
gegeben:

M  $x_{1M}, x_{2M}, x_{3M} \mid n_{tM}(= 1)$  wird angenommen

A allgemein:  $x_{1A}, x_{2A}, x_{3A} = 0$ ,

z. B. speziell für rac. Verbindung:  $x_{1A} = x_{2A} = 0,5$

gesucht:

B  $x_{1B}, x_{2B}, x_{3B}$

$n_{tA}, n_{tB}$

Zur Lösung werden die im Folgenden aufgestellten Gleichungen benötigt.

### Allgemeine Komponentenbilanz

$$x_{iM} \cdot n_{tM} = x_{iA} \cdot n_{tA} + x_{iB} \cdot n_{tB} \quad i = 1,2,3 \quad (\text{A.1})$$

$$\sum_{i=1}^N x_i = 1 \quad (\text{A.2})$$

$$n_{tM} = n_{tA} + n_{tB} \quad (\text{A.3})$$

### Komponentenbilanz für Komponente 1

$$\begin{aligned} x_{1M} \cdot n_{tM} &= x_{1A} \cdot n_{tA} + x_{1B} \cdot n_{tB} \\ &= x_{1A} (n_{tM} - n_{tB}) + x_{1B} \cdot n_{tB} \\ n_{tB} &= \frac{n_{tM} (x_{1A} - x_{1M})}{x_{1A} - x_{1B}} \end{aligned} \quad (\text{A.4})$$

### Komponentenbilanz für Komponente 2 (allgemein)

$$\begin{aligned} x_{2M} \cdot n_{tM} &= x_{2A} \cdot n_{tA} + x_{2B} \cdot n_{tB} \\ &= x_{2A} (n_{tM} - n_{tB}) + x_{2B} \cdot n_{tB} \\ x_{2B} &= \frac{n_{tM} (x_{2M} - x_{2A})}{n_{tB}} + x_{2A} \end{aligned} \quad (\text{A.5})$$

### Einsetzen von $n_{tB}$ (Gleichung A.4) in Gleichung A.5

$$\begin{aligned} x_{2B} &= \frac{n_{tM} (x_{2M} - x_{2A})}{\frac{n_{tM} (x_{1A} - x_{1M})}{x_{1A} - x_{1B}}} + x_{2A} \\ &= \frac{(x_{2M} - x_{2A}) (x_{1A} - x_{1B})}{x_{1A} - x_{1M}} + x_{2A} \end{aligned} \quad (\text{A.6})$$

## A.2 Darstellung im ternären Phasendiagramm und im kartesischen Koordinatensystem

Für Berechnungen kann das ternäre Phasendiagramm des Dreikomponentensystems (1,2 und 3) als Dreieck im kartesischen Koordinatensystem dargestellt werden (Abbildung A.1). Im folgenden Abschnitt sind die Umrechnungen zwischen beiden Darstellungen, dem ternären Phasendiagramm und dem kartesischen Koordinatensystem gegeben.

## A.2 Darstellung im ternären Phasendiagramm und im kartesischen Koordinatensystem

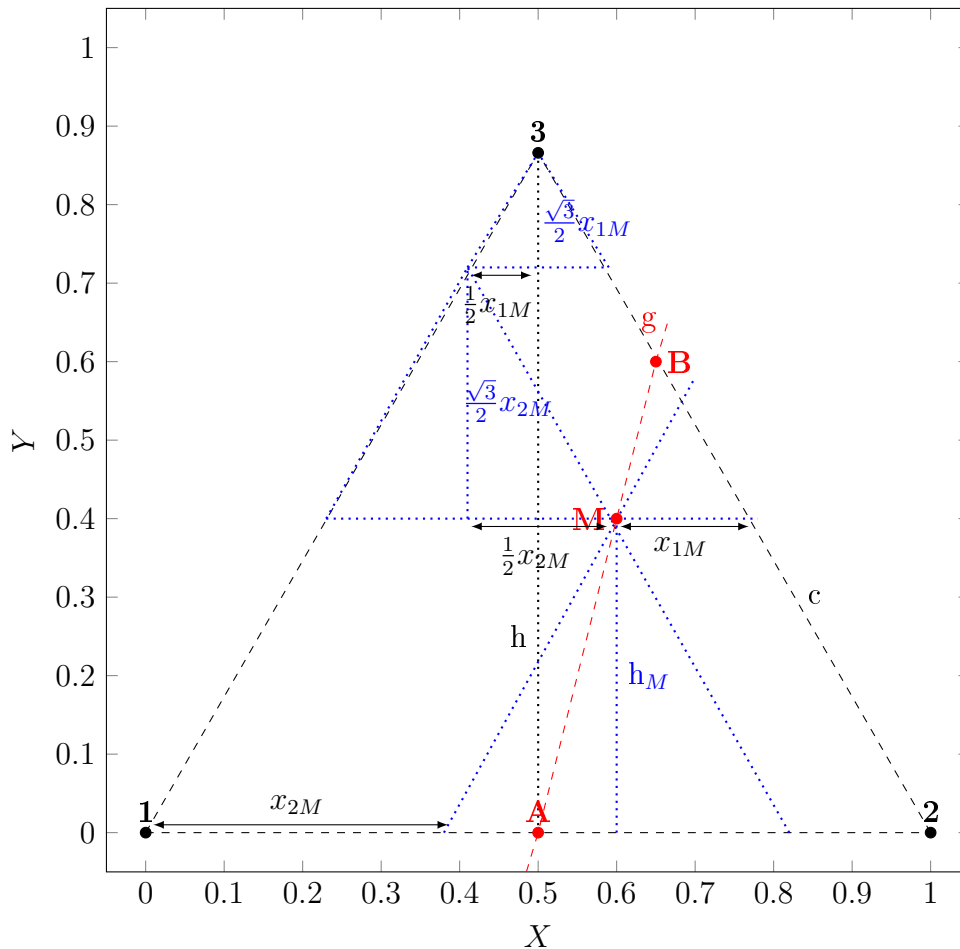


Abbildung A.1: Darstellung des ternären Phasendiagramms der Komponenten 1, 2 und 3 im kartesischen Koordinatensystem. Der Eckpunkt der reinen Komponente 1 liegt im Koordinatenursprung. Die Punkte 2 und 3 liegen auf der Geraden  $c$ . Die Gerade  $g$  wird durch die Punkte A, M und B beschrieben. Der maximale Endpunkt B liegt auf der Geraden  $c$ .

### A.2.1 Umrechnung von Molenbrüchen $(x_1, x_2, x_3)$ im ternären Phasendiagramm in kartesische Koordinaten $(X; Y)$

Der Zusammenhang zwischen kartesischen Koordinaten  $(X; Y)$  und die Molenbrüche  $(x_1, x_2, x_3)$  kann mit folgenden Gleichungen ausgedrückt werden:

$$X = \frac{1}{2}(1 - x_1 + x_2) \quad (\text{A.7})$$

$$Y = \frac{\sqrt{3}}{2}(1 - x_1 - x_2) \quad (\text{A.8})$$

bzw.

$$x_2 = X - \frac{2}{\sqrt{3}} \cdot Y \quad (\text{A.9})$$

$$x_1 = 1 - x_2 - 2 \cdot X = 1 - 3X - \frac{2}{\sqrt{3}} \cdot Y \quad (\text{A.10})$$

sowie mit Gleichung A.2

$$x_3 = 1 - x_1 - x_2 = \frac{2 \cdot Y}{\sqrt{3}} \quad (\text{A.11})$$

### A.2.2 Beweis, dass A, M und B auf einer Geraden liegen

**Hypothese:** Die Punkte **A**, **M** und **B** liegen unter Respektive der Massenbilanz (Gleichungen A.1 bis A.2) auf einer Geraden. Somit muss der Anstieg der Geraden  $\overline{\mathbf{AM}}$  ( $m_{AM}$ ) gleich dem Anstieg der Geraden  $\overline{\mathbf{MB}}$  ( $m_{MB}$ ) sein. Es muss gelten:

$$m_{AM} = \frac{Y_M - Y_A}{X_M - X_A} = m_{MB} = \frac{Y_B - Y_M}{X_B - X_M} \quad (\text{A.12})$$

Unter Berücksichtigung der Gleichungen A.7 und A.8 kann für die beiden Anstiege  $m_{AM}$  und  $m_{MB}$  formuliert werden:

$$m_{AM} = \frac{\frac{\sqrt{3}}{2}(1 - x_{1M} - x_{2M}) - \frac{\sqrt{3}}{2}(1 - x_{1A} - x_{2A})}{\frac{1}{2}(1 - x_{1M} + x_{2M}) - \frac{1}{2}(1 - x_{1A} + x_{2A})} \quad (\text{A.13})$$

$$m_{MB} = \frac{\frac{\sqrt{3}}{2}(1 - x_{1B} - x_{2B}) - \frac{\sqrt{3}}{2}(1 - x_{1M} - x_{2M})}{\frac{1}{2}(1 - x_{1B} + x_{2B}) - \frac{1}{2}(1 - x_{1M} + x_{2M})} \quad (\text{A.14})$$

Also gilt mit Gleichung A.12:

$$\frac{x_{1A} + x_{2A} - x_{1M} - x_{2M}}{x_{1A} - x_{2A} - x_{1M} + x_{2M}} = \frac{x_{1M} + x_{2M} - x_{1B} - x_{2B}}{x_{1M} - x_{2M} - x_{1B} + x_{2B}} \quad (\text{A.15})$$

Nun kann  $x_{2B}$  durch Gleichung A.6 ersetzt werden, sodass  $x_{1B}$  als einzige Unbekannte bleibt.

$$\frac{x_{1A} + x_{2A} - x_{1M} - x_{2M}}{x_{1A} - x_{2A} - x_{1M} + x_{2M}} = \frac{x_{1M} + x_{2M} - x_{1B} - \left( \frac{(x_{2M} - x_{2A})(x_{1A} - x_{1B})}{x_{1A} - x_{1M}} + x_{2A} \right)}{x_{1M} - x_{2M} - x_{1B} + \left( \frac{(x_{2M} - x_{2A})(x_{1A} - x_{1B})}{x_{1A} - x_{1M}} + x_{2A} \right)} \quad (\text{A.16})$$

Damit gilt  $x_{1B} = 0$  und folglich die Identität:

$$\frac{x_{1A} + x_{2A} - x_{1M} - x_{2M}}{x_{1A} - x_{2A} - x_{1M} + x_{2A}} = \frac{x_{1A} + x_{2A} - x_{1M} - x_{2M}}{x_{1A} - x_{2A} - x_{1M} + x_{2M}} \quad (\text{A.17})$$

**Folgerung:** Die Anstiege sind gleich. Somit liegen die Punkte **A**, **M** und **B** auf einer Geraden.

### A.2.3 Beschreibung der charakteristischen Geradengleichungen

Die Beschreibung der charakteristischen Geradengleichungen kann zur Berechnung von Schnittpunkten genutzt werden. Dieser erhält für das betrachtete Beispiel die Informationen für das zu bestimmende ternäre Gemisch im Punkt **B**.

**Beschreibung der Gerade  $\overline{\mathbf{AM}}$ :**

$$Y_A = m_{AM}X_A + n_{AM} \quad (\text{A.18})$$

$$Y_M = m_{AM}X_M + n_{AM} \quad (\text{A.19})$$

Berechnung der Steigung  $m_{AM}$ :

$$m_{AM} = \frac{Y_M - Y_A}{X_M - X_A} \quad (\text{A.20})$$

Einsetzen in Gerade  $g$  und Umstellen nach  $n_g$ :

$$n_{AM} = Y_A - \frac{Y_M - Y_A}{X_M - X_A} \cdot X_A \quad (\text{A.21})$$

Die Geradengleichung für  $\overline{\mathbf{AM}}$  lautet:

$$Y_{AM}(X) = \frac{Y_M - Y_A}{X_M - X_A} \cdot X + Y_A - \frac{Y_M - Y_A}{X_M - X_A} \cdot X_A \quad (\text{A.22})$$

**Beschreibung der Gerade  $\overline{\mathbf{23}}$**

$$Y_2 = m_{23}X_2 + n_{23} \quad (\text{A.23})$$

$$Y_3 = m_{23}X_3 + n_{23} \quad (\text{A.24})$$

Berechnung der Steigung  $m_{23}$ :

$$m_{23} = \frac{Y_3 - Y_2}{X_3 - X_2} \quad (\text{A.25})$$

Einsetzen in Gerade und Umstellen nach  $n_{23}$ :

$$n_{23} = Y_2 - \frac{Y_3 - Y_2}{X_3 - X_2} \cdot X_2 \quad (\text{A.26})$$

Die Geradengleichung für  $\overline{\mathbf{23}}$  lautet:

$$Y_{23}(X) = \frac{Y_3 - Y_2}{X_3 - X_2} \cdot X + Y_2 - \frac{Y_3 - Y_2}{X_3 - X_2} \cdot X_2 \quad (\text{A.27})$$

Durch Gleichsetzen der Geraden kann der Schnittpunkt bestimmt werden. Für die Gerade  $\overline{\mathbf{AM}}$  gilt  $Y_A = 0$  und für die Gerade  $\overline{\mathbf{23}}$  gilt  $Y_2 = 0$ .

$$\frac{Y_M - Y_A}{X_M - X_A} \cdot X - \frac{Y_M - Y_A}{X_M - X_A} \cdot X_A = \frac{Y_3 - Y_2}{X_3 - X_2} \cdot X - \frac{Y_3 - Y_2}{X_3 - X_2} \cdot X_2 \quad (\text{A.28})$$

$$X = \frac{\frac{Y_M}{X_M - X_A} \cdot X_A - \frac{Y_3}{X_3 - X_2} \cdot X_2}{\frac{Y_M}{X_M - X_A} - \frac{Y_3}{X_3 - X_2}} \quad (\text{A.29})$$

**Ergebnis der Darstellung im kartesischen Koordinatensystem:** Einfache Möglichkeit, um den Schnittpunkt **B** der zwei Geraden  $\overline{\mathbf{23}}$  und  $\overline{\mathbf{AM}}$  zu bestimmen und damit die fehlende Information bezüglich  $x_{1B}$  zu erhalten.

### A.2.4 Abstände zwischen zwei Punkten M und B: Gesamtmengen (Hebelgesetz)

Aus dem Abstand zwischen den Punkten **M** und **B** kann die Menge an kristallisiertem **A** ermittelt werden. Abhängig von der Zeit während des Mischens bzw. Entmischens ergeben sich die Abstände  $l_1$  und  $l_2$ . Diese stehen in direktem Bezug zu den erhaltenen Mengen von A, B und M ( $n_{tA}, n_{tB}, n_{tM}$ ).

Der Abstand  $l_1$  errechnet sich nach folgender Beziehung:

$$\begin{aligned} l_1 &= \sqrt{(X_B - X_M)^2 + (Y_B - Y_M)^2} \\ &= \sqrt{\frac{1}{4}(x_{1M} - x_{2M} - x_{1B} + x_{2B})^2 + \frac{3}{2}(x_{1M} + x_{2M} - x_{1B} - x_{2B})^2} \end{aligned} \quad (\text{A.30})$$

$$\begin{aligned} l_2 &= \sqrt{(X_M - X_A)^2 + (Y_M - Y_A)^2} \\ &= \sqrt{\frac{1}{4}(x_{1A} - x_{2A} - x_{1M} + x_{2M})^2 + \frac{3}{2}(x_{1A} + x_{2A} - x_{1M} - x_{2M})^2} \end{aligned} \quad (\text{A.31})$$

Unter Berücksichtigung der Massenbilanz gilt:

$$\begin{aligned} l_1 + l_2 = n_{tM} &= 1 \\ \frac{x_{1A} - x_{1M}}{x_{1A} - x_{1B}} + \frac{x_{1B} - x_{1M}}{x_{1B} - x_{1A}} &= 1 \end{aligned} \quad (\text{A.32})$$

Die Ergebnisse bestätigen das klassische Hebelgesetz (vgl. Kapitel 2.3.1).

### A.2.5 Phasengrenzendiskussion

Es besteht die Möglichkeit, dass aus thermodynamischen Gründen die Entmischung nicht bis zum Punkt **B** verlaufen kann, sondern bis zu einem bestimmten Punkt **B'**, der auf einer Phasengrenze liegt. Diese Phasengrenze ist in Abbildung A.2 anhand einer Polynomfunktion ( $Y(X)$ ) dargestellt.



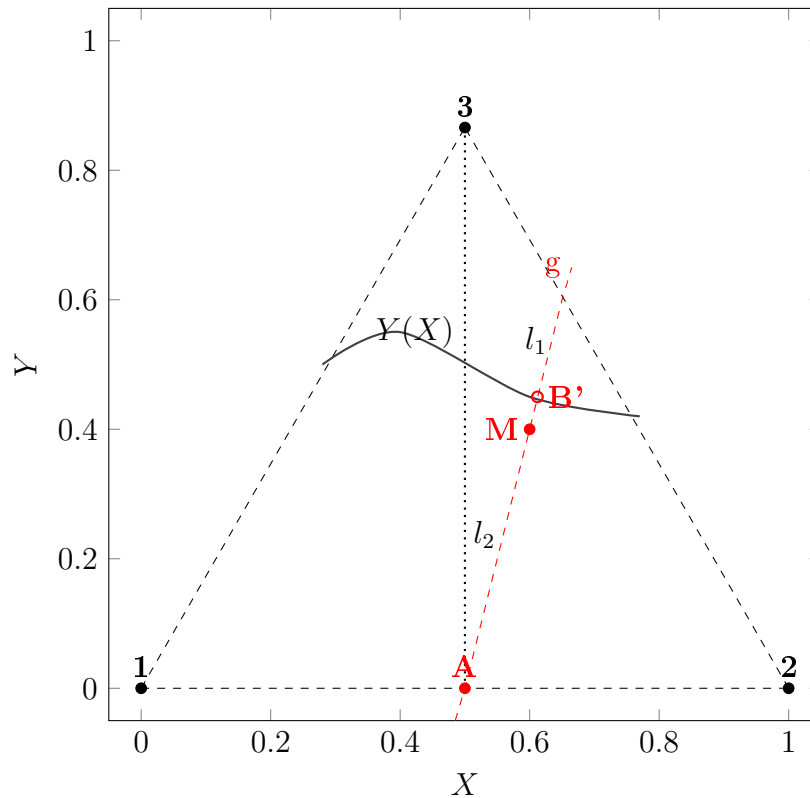


Abbildung A.2: Darstellung des ternären Phasendiagramms der Komponenten 1, 2 und 3 im kartesischen Koordinatensystem. Ein beliebiger Endpunkt  $B'$  kann z. B. durch thermodynamische Gegebenheiten (Polynomfunktion) festgelegt sein.

Die fehlenden Informationen zum Punkt  $B'$  können durch den Schnittpunkt der Funktion  $Y(X)$  mit der Geraden  $g$  berechnet werden.

## A.3 Spezialfälle

**Fall 1:**  $B$  besteht aus zwei Komponenten 2 und 3 (liegt auf der Kante  $x_{1B} = 0$ );  $A$  besteht aus Komponente 1 und 2 in einem beliebigen Verhältnis  $1 \neq x_{1A} \neq 0,5$ .

$$\begin{aligned}
 n_{tB} &= \frac{n_{tM}(x_{1A} - x_{1M})}{x_{1A} - x_{1B}} \\
 &= \frac{1(x_{1A} - x_{1M})}{x_{1A} - 0} \\
 &= \frac{x_{1A} - x_{1M}}{x_{1A}} = 1 - \frac{x_{1M}}{x_{1A}}
 \end{aligned} \tag{A.33}$$

A Bilanzierung von Phasenzерfall und Mischen für ternäre Systeme

$$\begin{aligned}
 x_{2B} &= \frac{n_{tM}(x_{2M} - x_{2A})}{n_{tB}} + x_{2A} \\
 &= \frac{1(x_{2M} - x_{2A})}{1 - \frac{x_{1M}}{x_{1A}}} + x_{2A} \\
 &= \frac{(x_{2M} - x_{2A})x_{1A}}{x_{1A} - x_{1M}} + x_{2A}
 \end{aligned} \tag{A.34}$$

**Fall 2:** A entspricht der reinen Komponente 1 ( $x_{1A} = 1 \Rightarrow x_{2A} = 0$ ); B besteht nur aus Komponente 2 und 3 (liegt auf der Kante  $x_{1B} = 0$ ).

Einsetzen der gegebenen Werte  $n_{tM}$ ,  $x_{1A}$  und  $x_{1B}$  in Gleichung A.4

$$\begin{aligned}
 n_{tB} &= \frac{n_{tM}(x_{1A} - x_{1M})}{x_{1A} - x_{1B}} \\
 &= \frac{1(1 - x_{1M})}{1 - 0} \\
 &= 1 - x_{1M}
 \end{aligned} \tag{A.35}$$

Einsetzen der gegebenen Werte  $n_{tM}$ ,  $x_{2A}$  und  $n_{tB}$  in Gleichung A.5

$$\begin{aligned}
 x_{2B} &= \frac{n_{tM}(x_{2M} - x_{2A})}{n_{tB}} + x_{2A} \\
 &= \frac{1(x_{2M} - 0)}{1 - x_{1M}} + 0 \\
 &= \frac{x_{2M}}{1 - x_{1M}}
 \end{aligned} \tag{A.36}$$

**Fall 3:** A entspricht der racemischen Verbindung (1:1-Gemisch aus Komponente 1 und 2  $\rightarrow x_{1A} = 0,5 \Rightarrow x_{2A} = 0,5$ ); B besteht nur aus Komponente 2 und 3 (liegt auf der Kante  $x_{1B} = 0$ ).

Einsetzen der gegebenen Werte  $n_{tM}$ ,  $x_{1A}$  und  $x_{1B}$  in Gleichung A.4

$$\begin{aligned}
 n_{tB} &= \frac{n_{tM}(x_{1A} - x_{1M})}{x_{1A} - x_{1B}} \\
 &= \frac{1(0,5 - x_{1M})}{0,5 - 0} \\
 &= 1 - 2x_{1M}
 \end{aligned} \tag{A.37}$$

Einsetzen der gegebenen Werte  $n_{tM}$ ,  $x_{2A}$  und  $n_{tB}$  in Gleichung A.5

$$\begin{aligned}
 x_{2B} &= \frac{n_{tM}(x_{2M} - x_{2A})}{n_{tB}} + x_{2A} \\
 &= \frac{x_{2M} - 0,5}{1 - 2x_{1M}} + 0,5
 \end{aligned} \tag{A.38}$$

## A.4 Illustration eines Beispiels

Annahme: **Fall 3**

Punkt A hat die Zusammensetzung gemäß der Koordinaten  $\begin{pmatrix} X_A \\ Y_A \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0,5 \\ 0 \end{pmatrix}$ .

Der Punkt M befindet sich im kartesischen Koordinatensystem bei den Koordinaten  $\begin{pmatrix} X_M \\ Y_M \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0,6 \\ 0,4 \end{pmatrix}$ . Diese entsprechen den folgenden Molenbrüchen im ternären Phasendiagramm werden mit Hilfe der Gleichung A.9 bis A.11 berechnet.

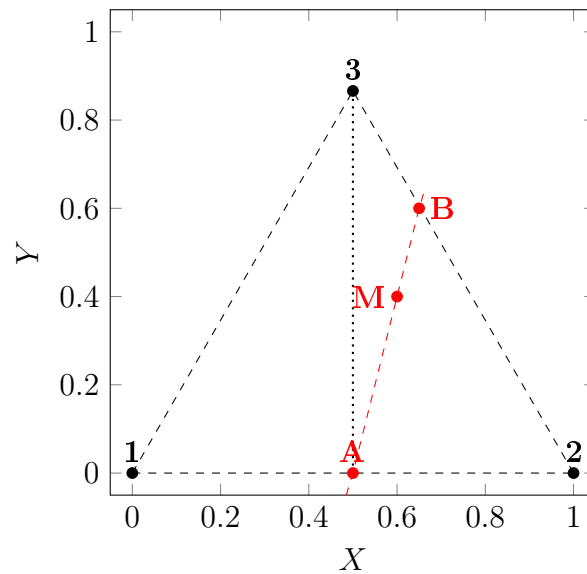


Abbildung A.3: Darstellung des ternären Phasendiagramms im kartesischen Koordinatensystem: Entmischung des Gemisches M, bestehend aus den Komponenten 1, 2 und 3, in die Gemische A, bestehend aus Komponenten 1 und 2, und B, bestehend aus Komponenten 2 und 3.

$$x_{3M} = \frac{0,4}{\frac{\sqrt{3}}{2}} = 0,462 \quad (\text{A.39})$$

$$x_{2M} = 0,6 - \frac{1}{\sqrt{3}} \cdot 0,4 = 0,369 \quad (\text{A.40})$$

$$x_{1M} = 1 + 0,369 - 2 \cdot 0,6 = 0,169 \quad (\text{A.41})$$

Die Geradengleichungen für  $g$  (Gleichungen A.18 - A.21) und  $c$  (Gleichungen A.23 - A.26) sind:

$$Y = 4 \cdot X - 2 \quad (\text{A.42})$$

$$Y = -\sqrt{3} \cdot X + \sqrt{3} \quad (\text{A.43})$$

## A Bilanzierung von Phasenzерfall und Mischen für ternäre Systeme

Gleichsetzen der Geraden  $g$  und  $c$  (Gleichung A.28) zur Berechnung des Schnittpunktes  $\mathbf{B}$  mit  $\begin{pmatrix} X_B \\ Y_B \end{pmatrix}$ .

$$\begin{aligned} 4 \cdot X_B - 2 &= -\sqrt{3} \cdot X_B + \sqrt{3} \\ X_B &= \frac{2 + \sqrt{3}}{4 + \sqrt{3}} \\ &= 0,65 \end{aligned} \tag{A.44}$$

$$\begin{aligned} Y_B &= 4 \cdot \frac{2 + \sqrt{3}}{4 + \sqrt{3}} - 2 \\ &= 0,60 \end{aligned} \tag{A.45}$$

Rücktransformation auf Molenbrüche  $x_{1B}$ ,  $x_{2B}$  und  $x_{3B}$  des TPD mit Gleichungen A.9 bis A.11.

$$\begin{aligned} \vec{x}_B &= \begin{pmatrix} X_B \\ Y_B \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -\frac{1}{2} & \frac{1}{2} \\ -\frac{\sqrt{3}}{2} & -\frac{\sqrt{3}}{2} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x_{1B} \\ x_{2B} \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \frac{1}{2} \\ \frac{\sqrt{3}}{2} \end{pmatrix} \\ 1 + x_{2B} - 2X_B &= 1 - x_{2B} - \frac{2}{\sqrt{3}}Y_B \\ x_{2B} &= X_B - \frac{1}{\sqrt{3}}Y_B \\ &= 0,30 \end{aligned} \tag{A.46}$$

$$\begin{aligned} x_{1B} &= 1 + x_{2B} - 2X_B \\ &= 0 \end{aligned} \tag{A.47}$$

$$\begin{aligned} x_{3B} &= 1 - x_{1B} - x_{2B} = \frac{0,6}{\frac{\sqrt{3}}{2}} \\ &= 0,70 \end{aligned} \tag{A.48}$$

**Erfolgreiche Überprüfung mit Massenbilanz** aus Gleichung A.38:

$$\begin{aligned} x_{2B} &= \frac{x_{2M} - 0,5}{1 - 2x_{1M}} + 0,5 \\ &= \frac{0,369 - 0,5}{1 - 0,338} + 0,5 \\ &= 0,30 \end{aligned} \tag{A.49}$$

$$\begin{aligned} x_{3B} &= 1 - x_{1B} - x_{2B} \\ &= 0,70 \end{aligned} \tag{A.50}$$

# B Referenzmessungen zur Substanzanalyse

Im Folgenden sind die Referenzmessungen der Reinsubstanzen (Racemat und Enantiomer) von Fenamidone (System 2) bzw. Mefenpyr-diethyl (System 3) als Vergleichsmessungen für die Auswertung der Analysenergebnisse von XRPD- und HPLC-Messungen dargestellt. Die Reinheiten entsprechen den Angaben aus Tabelle 3.1.

## B.1 Referenzdiffraktogramme

Abbildung B.1 zeigt die XRPD-Struktur des racemischen und enantiomerenreinen Fenamidones.

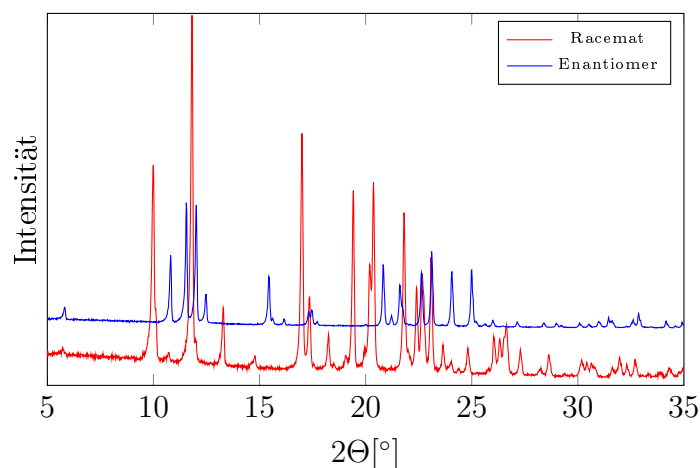


Abbildung B.1: XRPD-Referenzmessungen für das Racemat bzw. das Enantiomer von Fenamidone. Substanzreinheiten entsprechen den Angaben aus Tabelle 3.1.

In Abbildung B.2 ist das Diffraktogramm des Racemats von Mefenpyr-diethyl sowie das Diffraktogramm einer hochreinen (Reinheit 99,95 %) von der Bayer AG (Division CropScience) zur Verfügung gestellten Probe des (*S*)-Enantiomers dargestellt.

## B Referenzmessungen zur Substanzanalyse

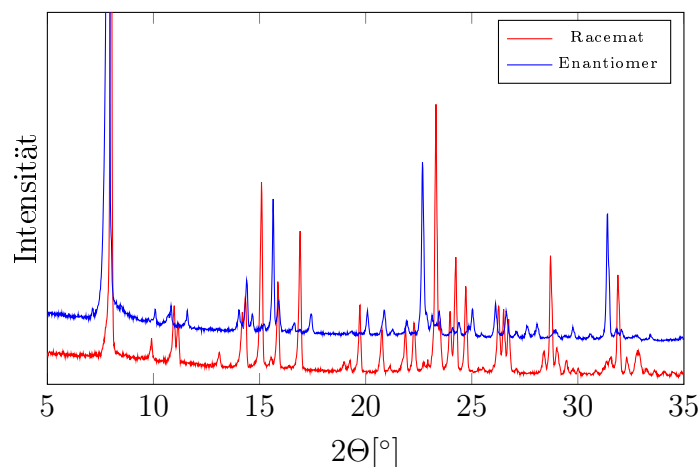


Abbildung B.2: XRPD-Referenzmessungen für das Racemat bzw. das Enantiomer von Mefenpyr-diethyl. Substanzreinheiten entsprechen den Angaben aus Tabelle 3.1.

## B.2 Referenzchromatogramme

Abbildung B.3 veranschaulicht das resultierende Chromatogramm von racemischen Fenamidone, gelöst in Ethanol, mit der chiralen stationären Phase ChiralCel OJ-RH (Daicel) bei einer Flussrate von 1 ml/min mit dem Eluentengemisch El<sub>1</sub>: Acetonitril und El<sub>2</sub>: 1 molare Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>-Lsg. (Gradient: El<sub>1</sub>: 40 %, El<sub>2</sub>: 60 % → El<sub>1</sub>: 90 %, El<sub>2</sub>: 10 %) sowie einer Wellenlänge von 254 nm. Die Retentionszeiten sind 8,4 min für das (*R*)-Enantiomer und 10,2 für das (*S*)-Enantiomer.

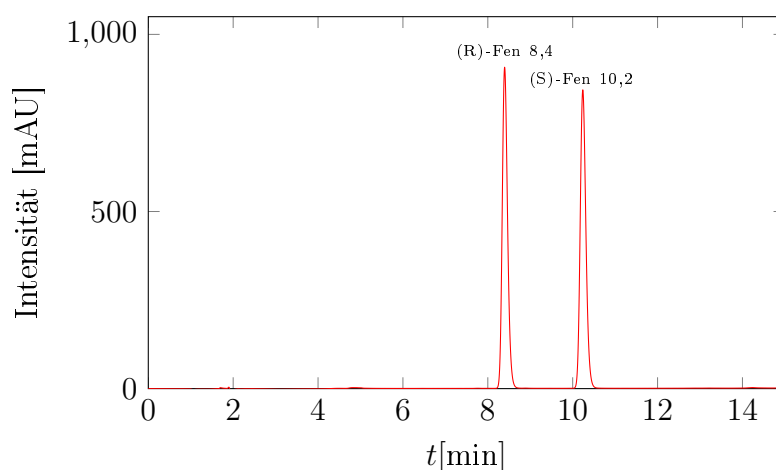


Abbildung B.3: Referenz-Chromatogramm von Fenamidone. Eluentengemisch: El<sub>1</sub>: Acetonitril, El<sub>2</sub>: 1 molare Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>-Lsg. (Gradient: El<sub>1</sub>: 40 %, El<sub>2</sub>: 60 % → El<sub>1</sub>: 90 %, El<sub>2</sub>: 10 %),  $t = 15$  min, Flussrate: 1 ml/min, UV-Detektor: 254 nm.

Das Chromatogramm von racemischen Mefenpyr-diethyl, gelöst im Eluentengemisch

El<sub>1</sub>: n-Heptan und El<sub>2</sub>: Ethanol/Methanol 1/1 (El<sub>1</sub>: 85 %, El<sub>2</sub>: 15 %) ist in Abbildung B.4 dargestellt. Als chirale stationäre Phase wurde ChiralCel OJ-RH (Daicel) mit einer Flussrate von 0,8 ml/min und einer Wellenlänge von 254 nm verwendet. Die Retentionszeiten sind 4,6 min für das (*S*)-Enantiomer und 5,9 min für das (*R*)-Enantiomer.

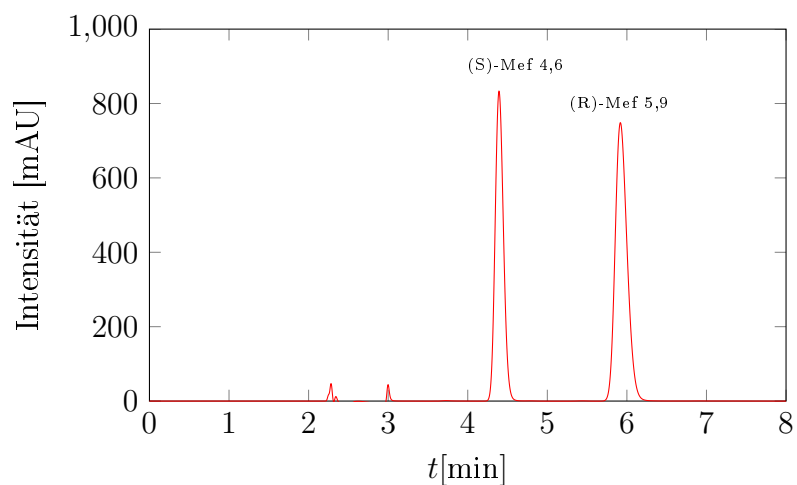


Abbildung B.4: Referenz-Chromatogramm von Mefenpyr-diethyl. Eluentengemisch: El<sub>1</sub>: n-Heptan, El<sub>2</sub>: Ethanol/Methanol 1/1 (El<sub>1</sub>: 85 %, El<sub>2</sub>: 15 %),  $t = 8$  min, Flussrate: 0,8 ml/min, UV-Detektor: 254 nm.





# C Präparative chromatographische Trennung (System 3)

Für die Wahl einer geeigneten chiralen stationären Phase (CSP) zur chromatographischen Trennung von racemischen Mefenpyr-diethyl (System 3) wurden 14 verschiedene CSP hinsichtlich ihres Trennfaktors  $\alpha$  (Gleichung 2.27) untersucht.

Die Ergebnisse sind in Tabelle C.1 aufgelistet und zeigen ein sehr gutes Ergebnis für die ChiralCel OJ-H mit einem Trennfaktor von 1,71.

Tabelle C.1: Zusammenfassung der Trennfaktoren ( $\alpha$ , Gleichung 2.27) der untersuchten chiralen stationären Phasen (CSP) als vorausgegangene Selektionsmaßnahme zur Methodentwicklung der präparativen HPLC für Mefenpyr-diethyl (System 3).

CSP	Porengröße [ $\mu\text{m}$ ]	$t_R^1 / t_R^2$ [min]	$\alpha$ [-]
ChiralCel OJ-H	5	12,2 / 15,6	<b>1,71</b>
ChiralPak AD-H	5	10,3 / 10,7	1,06
ChiralCel OG	10	12,0 / 13,2	1,20
ChiralPak AS-H	5	8,5 / 9,4	1,31
ChiralCel OD-H	5	10,1 / 10,5	1,10
ChiralCel OZ-H	5	11,6 / 12,0	1,07
Lux Cellulose-2	5	13,3 / 13,9	1,12
ChiralCel OB-H	5	13,0	1,00
ChiralCel OC-H	5	13,1	1,00
ChiralCel OA	10	10,2	1,00
Astec SS P-CAP-DP	5	10,5	1,00
ChiralPak AS-RH	5	16,2 / 16,6	1,03
ChiralPak AD-RH	5	16,5	1,00
ChiralCel OD-RH	5	17,7	1,00



# D Kalibrierung zur Konzentrationsbestimmung

Innerhalb der Offline-Messungen zur Auswertung/Überwachung der Kristallisationsstudien in Kapitel 5.2 und 6.3 wurde zur Konzentrationsbestimmung der Brechungsindex  $n$  gemessen (RI-Messung).

In den Abbildungen D.1 bis D.3 sind die Kalibriergeraden zur Konzentrationsbestimmung von Fenamidone (System 2) in Ethanol sowie Mefenpyr-diethyl (System 3) in Ethanol/Wasser 70/30 ( $v/v$ ) bzw. 80/20 ( $v/v$ ) dargestellt. Aus den Regressionsgleichungen können Rückschlüsse auf die jeweilige Konzentration der Offline-Proben gezogen werden.

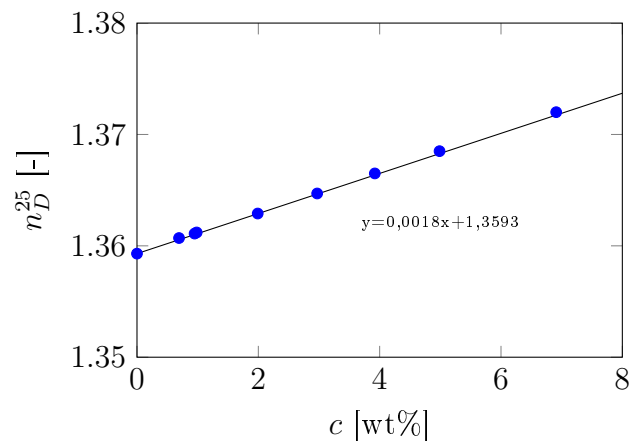


Abbildung D.1: Kalibriergerade zur Konzentrationsbestimmung von Fenamidone in Ethanol. Dargestellt ist der Brechungsindex ( $n_D$ ) bei 25 °C in Abhängigkeit von der Konzentration  $c$ .

## D Kalibrierung zur Konzentrationsbestimmung

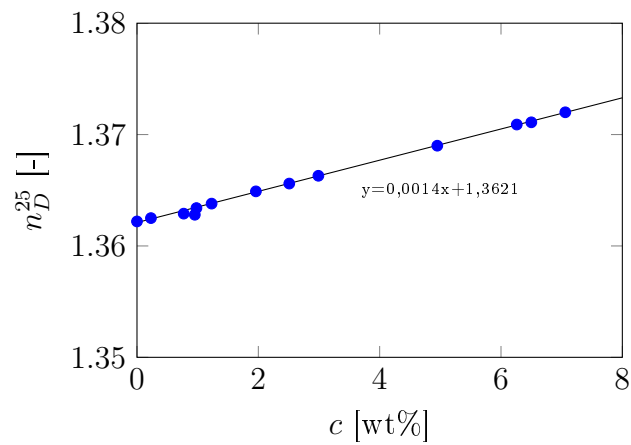


Abbildung D.2: Kalibriergerade zur Konzentrationsbestimmung von Mefenpyr-diethyl in Ethanol/Wasser 70/30 ( $v/v$ ). Dargestellt ist der Brechungsindex ( $n_D$ ) bei 25 °C in Abhängigkeit von der Konzentration  $c$ .

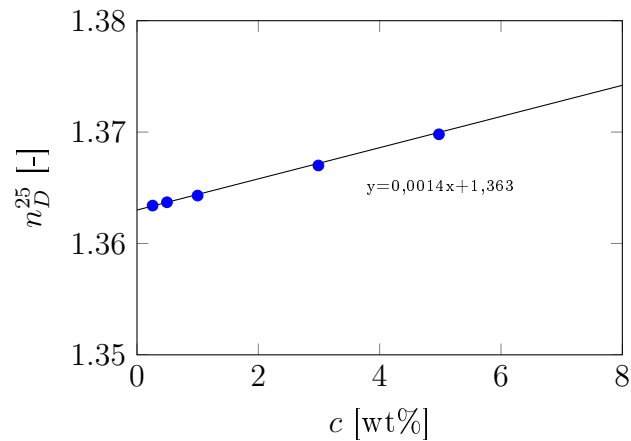


Abbildung D.3: Kalibriergerade zur Konzentrationsbestimmung von Mefenpyr-diethyl in Ethanol/Wasser 80/20 ( $v/v$ ). Dargestellt ist der Brechungsindex ( $n_D$ ) bei 25 °C in Abhängigkeit von der Konzentration  $c$ .

# E Probenpräparation für Thermoanalysen

In den Tabellen E.1 und E.2 sind die Feststoffeinwaagen während der Probenpräparation von chiralem Fenamidone (System 2) und chiralem Mefenpyr-diethyl (System 3) aufgelistet. Mit Hilfe von Gleichung E.1 wurde der Stoffmengenanteil des Enantiomers  $x_{(S)}$  aus den eingewogenen Massen des Racemats ( $m_{Rac}$ ) und des Enantiomers ( $m_{(S)}$ ) bestimmt.

$$x_{(S)} = \frac{\frac{m_{Rac}}{2} + m_{(S)}}{m_{Rac} + m_{(S)}} \quad (\text{E.1})$$

Tabelle E.1: Übersicht der Feststoffeinwaagen und entsprechender Enantiomerenanteile für die DSC-Messungen des Stoffsystems Fenamidone.

Nr.	$x_{(S)-Fen}$	$m_{rac.Fen}[\text{mg}]$	$m_{(S)-Fen}[\text{mg}]$
1	0,5	5,11	0
2	0,6	2,41	0,61
3	0,7	1,79	1,19
4	0,84	1,08	2,27
5	0,875	0,83	2,48
6	0,875	1,11	3,33
7	0,9	0,56	2,34
8	0,9	0,52	2,18
9	0,94	0,38	2,83
10	1,0	0	2,99

Tabelle E.2: Übersicht der Feststoffeinwaagen und entsprechender Enantiomerenanteile für die DSC-Messungen des Stoffsystems Mefenpyr-diethyl.

Nr.	$x_{(S)-Mef}$	$m_{rac.Mef}$ [mg]	$m_{(S)-Mef}$ [mg]
1	0,5	11,70	0
2	0,55	5,14	0,64
3	0,6	3,36	0,85
4	0,6	6,13	1,53
5	0,7	3,25	2,23
6	0,75	3,95	3,37
7	0,97	0,29	4,50
8	1,0	0	8,04

## F Messdaten Flüssig/flüssig-Gleichgewichte (System 3)

Im Folgenden sind die Ergebnisse für die isotherme Bestimmung der Flüssig/flüssig-Gleichgewichte von Mefenpyr-diethyl (System 3) in Ethanol/Wasser 70/30 ( $v/v$ ) zusammengestellt (Tabelle F.1). Des Weiteren sind in den Tabellen F.2 und F.3 die polythermen Messungen der LLE-Regionen von Mefenpyr-diethyl in Ethanol/Wasser 70/30 ( $v/v$ ) und Ethanol/Wasser 80/20 ( $v/v$ ) tabellarisch aufgeführt.

Tabelle F.1: Experimentell isotherm bestimmte Grenzen der LLE-Region des Racemats und des Enantiomers von Mefenpyr-diethyl nach Equilibrieren in Ethanol/Wasser 70/30 ( $v/v$ ) bei verschiedenen Temperaturen.

$T$ [°C]	$x_{En}$ [-]	$c_{Phase1}$ [wt%]	$c_{Phase2}$ [wt%]
<b>30</b>	1.0	17.56	90.34
<b>40</b>	0.5	19.41	80.68
<b>50</b>	1.0	27.21	79.63
	0.5	28.49	79.40
<b>60</b>	1.0	39.70	74.68
	0.5	40.53	77.24
<b>75</b>	0.5	45.56	71.45

F Messdaten Flüssig/flüssig- Gleichgewichte (System 3)

Tabelle F.2: Gemessene Temperaturen der Flüssig/flüssig-Phasenauftrennung als Funktion der Konzentration und Enantiomerenzusammensetzung von Mefenpyr-diethyl in Ethanol/Wasser 70/30 ( $v/v$ ). Kursive Daten kennzeichnen die angenommene Überlagerung von LLE und VLE.

$x_{En}$ [—]	$c$ [wt%]	$T_{Start}$ [°C]	$T_{Ende}$ [°C]	$x_{En}$ [—]	$c$ [wt%]	$T_{Start}$ [°C]	$T_{Ende}$ [°C]	
<b>1,0</b>	90,0	31,4	34,9	<b>0,8</b>	9,92	22,4	21,5	
	85,0	50,2	50,3		5,13	-15,7	-15,0	
	80,0	56,4	55,7		3,59	-18,8	-18,0	
	<i>70,0</i>	<i>82,0</i>	n. d.		<i>71,6</i>	<i>82,0</i>	n. d.	
	<i>49,8</i>	<i>78,5</i>	n. d.		<i>47,8</i>	<i>75,0</i>	n. d.	
	39,9	x	56,2		37,0	61,5	60,5	
	24,8	44,5	43,8		<b>0,65</b>	25,4	46,3	45,6
	10,4	10,0	12,4		9,96	24,5	24,1	
	4,97	-15,6	-15,1		4,93	-15,6	-15,0	
	3,55	-18,0	-18,7		3,62	-18,1	-18,2	
<b>0,93</b>	<i>72,2</i>	<i>82,5</i>	n. d.	90,0	31,3	32,5		
	<i>48,7</i>	<i>75,3</i>	n. d.	85,0	47,5	48,3		
	38,9	57,0	55,1	80,0	50,7	51,6		
	24,2	43,4	43,3	<i>73,2</i>	<i>82,0</i>	n. d.		
	10,1	20,4	18,1	<i>50,8</i>	<i>76,5</i>	n. d.		
	5,05	-15,5	-15,1	<b>0,5</b>	<i>43,4</i>	<i>76,0</i>	<i>76,4</i>	
	3,49	-18,6	-19,0	40,8	60,1	59,7		
<b>0,8</b>	<i>72,4</i>	<i>82,0</i>	n. d.	24,6	45,5	46,5		
	<i>47,8</i>	<i>75,0</i>	n. d.	20,6	41,9	42,6		
	37,9	x	57,9	4,97	-15,5	-15,0		
	24,6	45,5	45,6	3,52	-17,9	-18,9		



Tabelle F.3: Gemessene Temperaturen der Flüssig/flüssig-Phasenauftrennung als Funktion der Konzentration und Enantiomerenzusammensetzung von Mefenpyr-diethyl in Ethanol/Wasser 80/20 (*v/v*). Kursive Daten symbolisieren die UCST (Obere kritische Lösungstemperatur).

$x_{En}$ [—]	$c$ [wt%]	$T_{Start}$ [°C]	$T_{Ende}$ [°C]	$x_{En}$ [—]	$c$ [wt%]	$T_{Start}$ [°C]	$T_{Ende}$ [°C]	
<b>1,0</b>	90,0	31,4	32,6	<b>0,8</b>	39,7	21,0	19,1	
	85,0	32,8	33,4		23,2	7	10,5	
	80,0	35,1	35,0		9,8	x	-18,0	
	<i>71,5</i>	<i>39,5</i>	<i>38,9</i>		<i>74,1</i>	<i>37,1</i>	<i>37,2</i>	
	63,6	37,5	36,9		70,2	32,5	30,9	
	57,7	25,0	25,5		66,3	33,2	33,0	
	52,6	22,6	22,4		63,3	31,5	30,2	
	49,2	22,0	21,4		<b>0,65</b>	49,8	18,6	18,5
	38,5	18,3	17,7		47,1	21,9	20,3	
	25,5	9,0	8,0		23,2	17,8	16,8	
9,9	-14,6	-14,5	14,0	x	12,5			
<b>0,93</b>	<i>73,5</i>	<i>42,0</i>	<i>41,6</i>	8,0	17,9	16,2		
	64,7	37,1	36,9	90,0	32,5	31,8		
	58,5	24,0	25,5	85,0	33,2	34,8		
	54,5	23,5	23,0	80,0	35,4	35,0		
	49,2	20,4	20,0	<i>73,0</i>	<i>39,9</i>	<i>37,5</i>		
	39,7	19,0	19,6	69,0	32,0	30,3		
	25,8	18,0	x	65,0	33,0	32,5		
	9,9	x	-18,0	<b>0,5</b>	61,9	30,5	29,4	
<b>0,8</b>	<i>74,8</i>	<i>39,2</i>	<i>39,0</i>	47,3	19,5	17,9		
	67,9	33,2	31,2	46,5	22,0	20,3		
	60,6	x	26,5	33,8	17,5	18,5		
	54,8	23,3	23,2	9,6	x	13,9		
	48,3	19,5	19,0	8,7	20,1	17,6		



# Abbildungsverzeichnis

2.1	Modell der enantiomeren Beziehung mit C als Chiralitätszentrum. . . . .	5
2.2	Klassifizierung der agrochemischen Wirkstoffe (organisch chiral bzw. achiral, anorganisch, biologisch) und statistische Angaben zur Verwendbarkeit [32]. . . . .	8
2.3	Schematische Darstellung eines binären Phasendiagramms der Komponenten 1 und 2. Daten der Liquiduslinie (blau) entsprechen den Schmelztemperaturen der jeweiligen Komponentenzusammensetzungen. $x^{eu}$ entspricht der thermodynamisch stabilen Zusammensetzung und besitzt die geringste Schmelztemperatur; (l) flüssige Phase, (s,l) feste und flüssige Phase, (s,s) zwei feste Phasen (1 und 2) . . . . .	11
2.4	Veranschaulichung binärer Phasendiagramme der drei grundlegenden Arten von kristallinen Racematen: Konglomeratbildendes System (links), Verbindungsbildendes System (mittig), mischkristallbildendes System (rechts; 1 - ideal, 2 - mit Maximum, 3 - mit Minimum). . . . .	13
2.5	Schematische Darstellung eines Löslichkeitsdiagramms mit der Löslichkeitskurve als temperaturabhängige Sättigungskonzentration einer zu lösenden Komponente im Lösungsmittel. Der Bereich zwischen Überlöslichkeitslinie (spontane Keimbildung) und Sättigungslinie ergibt den resultierenden metastabilen Bereich der Übersättigung (MSZW) [36,41]. . . . .	15
2.6	Darstellung der Gleichgewichtseinstellung zwischen zu lösender Komponente und Lösungsmittel durch Auflösen (untere Kurve) bzw. durch Übersättigungsabbau (obere Kurve) [42]. . . . .	16
2.7	Beispielhafte Darstellung des ternären Phasendiagramms mit einer beliebigen Löslichkeitsisotherme für konglomeratbildende Systeme (links) und für Verbindungsbildende Racemate (rechts). . . . .	17
2.8	Schematische Darstellung eines enantiotropen Systems (links) und eines monotropen Systems (rechts) im Energie-Temperatur-Diagramm [10]. . . . .	20
2.9	Schematische Darstellung von Oiling Out (Bildung einer zweiten flüssigen Phase) mit einer stabilen Mischungslücke (links) und einer metastabilen Mischungslücke (rechts) bei einem Zweikomponentensystem (1 und 2) in Abhängigkeit von der Temperatur ( $T$ ) [36]. . . . .	21

2.10	Vergleich der qualitativen Kinetiken in Abhängigkeit von der Übersättigung zwischen primärer und sekundärer Keimbildung sowie dem Kristallwachstum [42]. . . . .	23
2.11	Schematische Darstellung der theoretischen Trajektorie der Bevorzugten Kristallisation (blau bzw. rot) und einer realen Trajektorie (grün) in einem konglomeratbildenden System ausgehend vom Racemat. . . . .	26
2.12	Schema zur Veranschaulichung der Bevorzugten Kristallisation für ein konglomeratbildendes System (links BK des ( <i>S</i> )-Enantiomers, rechts BK des ( <i>R</i> )-Enantiomers). Eine Möglichkeit zur zyklischen Fahrweise ist durch den dargestellten Mutterlaugenaustausch möglich [?, 59]. . . . .	27
2.13	Schematische Darstellung von Trajektorien der Bevorzugten Kristallisation in einem verbindungsbildenden System. Blau: BK des ( <i>S</i> )-Enantiomers; rot: BK der racemischen Verbindung [60]. . . . .	28
2.14	Darstellung der Mischung bzw. Entmischung dreier Gemische (A, B und M) im ternären Diagramm ( $M \longleftrightarrow A + B$ ) . . . . .	31
2.15	Schema zur Veranschaulichung der zweistufigen Bevorzugten Kristallisation für ein verbindungsbildendes System mit geringer Anfangsanreicherung des gewünschten Enantiomers. . . . .	32
2.16	Schematische Darstellung eines Gesamtprozesses mit Berücksichtigung eines Anreicherungsschrittes, Varianten der Bevorzugten Kristallisation für verbindungsbildende Systeme sowie perspektivisch der Rückführung von Mutterlauge und dem Kristallisat der unerwünschten Spezies (nicht im Rahmen dieser Arbeit). . . . .	33
2.17	Schematische Darstellung eines Chromatogramms als Abhängigkeit des Detektorsignals von der Zeit mit den charakteristischen Zeiten: Totzeit $t_0$ und Bruttoretentionszeiten zweier Komponenten (1 und 2) $t_{R,i}$ . . . . .	34
2.18	Darstellung eines Chromatogramms bei starker Überladung der chromatographischen Säule mit Überschneidung zweier Peaks. <b>I</b> : erste Fraktion (z. B. reines ( <i>S</i> )-Enantiomer), <b>II</b> : Zwischenfraktion bestehend aus zwei Komponenten (z. B. ( <i>S</i> )-Enantiomer und ( <i>R</i> )-Enantiomer), <b>III</b> : zweite Fraktion (z. B. reines ( <i>R</i> )-Enantiomer). . . . .	37
3.1	Strukturformel von racemischem Fenamidone. . . . .	41
3.2	Reaktionsschema für die Synthese von ( <i>S</i> )-Fenamidone [13]. . . . .	42
3.3	Strukturformel von racemischem Mefenpyr-diethyl. . . . .	43
3.4	Reaktionsschema für die Synthese von racemischem Mefenpyr-diethyl [12].	43
3.5	Versuchsaufbau der präparativen Chromatographieanlage. . . . .	44

3.6	Schematische Darstellung zur Vorgehensweise der Detektion einer stabilen Oiling Out-Region durch Bestimmung der Phasengrenzen. Rot: polytherm, definierte Konzentration im Punkt <b>A</b> wird gekühlt, wobei Phasentrennung bei $T^{LLPS}$ auftritt. Blau: isotherm, Konzentration von <b>C</b> trennt sich bei konstanter Temperatur in die substanzarme Phase ( <b>I</b> <sub>1</sub> ) mit der Konzentration im Punkt <b>D</b> und in die substanzreiche Phase ( <b>I</b> <sub>2</sub> ) mit der Konzentration im Punkt <b>E</b> . . . . .	52
3.7	Fotographische und schematische Darstellung der Kristallisationsapparatur (Crystalline®) für die Kristallisationsversuche. . . . .	54
4.1	Vergleich der Beugungsmuster nach den XRPD-Analysen von reinem Racemat und reinem Enantiomer der Substanz XY sowie des rekristallisierten Racemats in Ethanol (EtOH) nach Probenentnahme und nach 7 Tagen. . .	59
4.2	Isotherme (•) und polytherme (—) Löslichkeitskurven des Racemats und des Enantiomers der Substanz XY in Ethanol mit MSZW (—) im Temperaturbereich zwischen 0 °C und 50 °C. . . . .	62
4.3	Ternäres Phasendiagramm von chiralem XY in Ethanol (obere 10 %) mit Löslichkeitsisothermen bei 10 °C, 20 °C, 30 °C und 50 °C. . . . .	63
4.4	Veranschaulichung des Prozessfensters und der gemessenen Trajektorie (•) für die Bevorzugte Kristallisation von ( <i>S</i> )-XY in Ethanol im 3-Phasengebiet. Grenzen des Prozessfensters: Isotherme bei 50 °C und metastabile Isotherme bei 20 °C. <b>E</b> : eutektische Zusammensetzung bei 20 °C; <b>R</b> : racemische Zusammensetzung (Startzusammensetzung). . . . .	64
5.1	Aufgenommene DSC-Kurven für racemisches Fenamidone, ( <i>S</i> )-Fenamidone und einer hergestellten Mischung ( $x_{(S)-Fen} = 0,84$ ). . . . .	70
5.2	Binäres Schmelzphasendiagramm von Fenamidone: Vergleich der DSC-Schmelzdaten für Racemat, Enantiomer und präparierten Mischungen mit den berechneten Liquiduslinien (vereinfachte Schröder-van-Laar-Gleichung und Prigogine-Defay-Gleichung). $T^{eu}$ wurde aus dem Schnittpunkt der berechneten Liquiduslinie ermittelt und als schwarze Linie dargestellt. . . . .	72
5.3	Tammann-Graph basierend auf den gemessenen eutektischen Schmelzenthalpien ( $\Delta H^{f,eu}$ ) der jeweiligen Mischung aus racemischem Fenamidone und ( <i>S</i> )-Fenamidone. . . . .	72
5.4	Isotherme und polytherme Löslichkeitsmessungen und Breite des metastabilen Bereiches (MSZW) von racemischen Fenamidone und ( <i>S</i> )-Fenamidone in Ethanol (EtOH), Toluol (Tol) und Acetonitril (ACN). . . . .	74

5.5	Darstellung der isothermen und polythermen Temperaturabhängigkeit der Löslichkeit der eutektischen Zusammensetzung mit der Breite des metastabilen Bereiches (MSZW) in Ethanol (EtOH) und Toluol (Tol). . . . .	75
5.6	TPD von ( <i>S</i> )/( <i>R</i> )-Fenamidone/Ethanol und ( <i>S</i> )/( <i>R</i> )-Fenamidone/Toluol mit Messdaten der Löslichkeitsisothermen zwischen 10–60 °C (obere 24 %). Die eutektische Zusammensetzung liegt bei $x_{(S)-Fen}^{eu} = 0,82$ . . . . .	76
5.7	<b>links:</b> Temperaturverlauf (—) und Konzentrationstrend (●) während der Vorversuche zur Kristallisation von racemischen Fenamidone aus Ethanol im Crystalline; <b>mitte:</b> racemische Fenamidone-Kristalle in der Mutterlauge (rhombische Kristallform); <b>rechts:</b> ( <i>S</i> )-Fenamidone-Kristalle in der Mutterlauge (nadelförmige Kristallform). Aufnahmen erfolgten mit Inline-Partikelviewer (Crystalline®). . . . .	78
5.8	Trend der Enantiomerenzusammensetzung und Konzentrationsentwicklung in der Mutterlauge im Verlauf der Machbarkeitsstudien der BK vom racemischen Fenamidone in Ethanol (Rac1 - Rac3). Linien dienen der Orientierung des Betrachters. . . . .	80
5.9	Darstellung der gemessenen Trajektorie (Rac3) während der BK vom racemischen Fenamidone im TPD (obere 20 %) unter Berücksichtigung der Isothermen bei Start- und Endtemperatur (60 °C bzw. 10 °C). . . . .	81
5.10	Trend der Enantiomerenzusammensetzung und Konzentrationsentwicklung in der Mutterlauge im Verlauf der Machbarkeitsstudien der BK vom ( <i>S</i> )-Fenamidone in Ethanol (Enan1 - Enan3). Linien dienen der Orientierung des Betrachters. . . . .	83
5.11	Trend der Enantiomerenzusammensetzung und Konzentrationsentwicklung in der Mutterlauge im Verlauf der Machbarkeitsstudien der BK vom ( <i>S</i> )-Fenamidone nach Anreicherung durch BK vom racemischen Fenamidone in Ethanol (Komb1 - Komb3). Linien dienen der Orientierung des Betrachters. . . . .	84
5.12	Darstellung der gemessenen Trajektorie (Komb3) im TPD (obere 15 %) während <i>Stufe 2</i> der zweistufigen Kristallisation mit den Isothermen der Start- und Endtemperatur (50 °C bzw. –10 °C). . . . .	86
6.1	Ermittlung der isokratischen Zusammensetzung des Eluenten (Verhältnis El <sub>1</sub> /El <sub>2</sub> ) aus dem Gradient der Voruntersuchungen. El <sub>1</sub> : n-Heptan, El <sub>2</sub> : Ethanol/Methanol 1/1. . . . .	92
6.2	Chromatogramme ausgewählter Injektionsvolumina ( $V_{Inj} = 5 - 200\mu\text{l}$ ) bei einer Injektionskonzentration von $c_{Inj} = 35 \text{ wt}\%$ , mit einem Volumenstrom von $\dot{V} = 0,8 \frac{\text{ml}}{\text{min}}$ und UV-Detektion bei $\lambda = 254 \text{ nm}$ . . . . .	93

6.3	Elutionsprofil von 35 wt% Mefenpyr-diethyl gelöst im Eluent (El <sub>1</sub> : 85 %, El <sub>2</sub> : 15 %) mit einem Volumen von 10 ml (El <sub>1</sub> : n-Heptan, El <sub>2</sub> : Ethanol/Methanol 1/1). Sammlung und Analyse einzelner Fraktionen (zeitlicher Abstand: 15 s) ergaben Elutionsprofil von ( <i>S</i> )- bzw. ( <i>R</i> )-Mefenpyr-diethyl. <b>I</b> : ( <i>S</i> )-Enantiomer; <b>II</b> : Zwischenfraktion; <b>III</b> : ( <i>R</i> )-Enantiomer. . . . .	95
6.4	Darstellung des PHPLC-Chromatogramms von Mefenpyr-diethyl mit sieben aufeinanderfolgenden Injektionszyklen. Pro Injektion: $V_{Inj} = 10$ ml, $c_{Mef} = 35$ wt%. . . . .	96
6.5	Binäres Schmelzphasendiagramm von Mefenpyr-diethyl: Vergleich der DSC-Schmelzdaten für Racemat, Enantiomer und präparierte Mischungen mit den idealen berechneten Liquiduskurven (vereinfachte Schröder-van-Laar-Gleichung und Prigogine-Defay-Gleichung) im Bereich zwischen $0,5 \leq x_{(S)-Mef} \leq 1,0$ . Die schwarze Linie dient der Veranschaulichung der eutektischen Temperatur $T^{eu}$ . . . . .	100
6.6	Vergleich der Löslichkeitsdaten: racemisches Mefenpyr-diethyl in Ethanol (links) und im Ethanol/Wasser-Gemisch 50/50 ( <i>v/v</i> ) (rechts). . . . .	101
6.7	Isotherme und polytherme Löslichkeitsmessungen und Breite des metastabilen Bereiches (MSZW) von racemischem Mefenpyr-diethyl und ( <i>S</i> )-Mefenpyr-diethyl im Ethanol/Wasser-Gemisch 70/30 ( <i>v/v</i> ) (links) und im Ethanol/Wasser-Gemisch 80/20 ( <i>v/v</i> ) (rechts). . . . .	102
6.8	Isotherme der eutektischen Zusammensetzung von Mefenpyr-diethyl ( $x_{(S)-Mef}^{eu} = 0,93$ ) im Ethanol/Wasser-Gemisch 70/30 ( <i>v/v</i> ) (links) und im Ethanol/Wasser-Gemisch 80/20 ( <i>v/v</i> ) (rechts). . . . .	103
6.9	TPD von ( <i>S</i> )/( <i>R</i> )-Mefenpyr-diethyl in Ethanol/Wasser 70/30 ( <i>v/v</i> ) (obere 10 %) und in Ethanol/Wasser 80/20 ( <i>v/v</i> ) (obere 25 %) mit Messdaten der Löslichkeitsisothermen zwischen 0 – 20 °C. Die eutektische Zusammensetzung liegt bei $x_{(S)-Mef}^{eu} = 0,93$ . . . . .	104
6.10	Vergleich der mikroskopischen Aufnahmen (Crystalline®) des Fest/flüssig-Gleichgewichts (links, $T = 10$ °C, $c = 6$ wt%) und des Flüssig/flüssig-Gleichgewichts (rechts, $T = 40$ °C, $c = 43$ wt%). . . . .	106

- 6.11 Quasi-binäres Phasendiagramm des Racemats (links) und des Enantiomers (rechts) in Ethanol/Wasser 70/30 ( $v/v$ ) zur Veranschaulichung der Oiling Out-Region.  $\circ$ : isotherme SLE-Daten (mit roter Linie: Hilfslinie für den Betrachter);  $\bullet$ : Schmelztemperaturen für Racemat bzw. Enantiomer;  $\bullet$ : Schmelztemperatur von Ethanol/Wasser 70/30 ( $v/v$ );  $\times$ : polytherme LLE-Daten;  $\circ$ : isotherme LLE-Daten; blaue durchgezogene/gestrichelte Linie: hypothetische Binodale (Hilfslinie für den Betrachter); gepunktete Linie: berechnete Liquiduskurve (vgl. Gleichung 2.11); gestrichelte Linie: ideale Siedepunktskurve (vgl. Gleichung 6.10). . . . . 108
- 6.12 Quasi-binäres Phasendiagramm des Racemats (links) und Enantiomers (rechts) in Ethanol/Wasser 80/20 ( $v/v$ ) zur Veranschaulichung der Oiling Out-Region.  $\circ$ : isotherme SLE-Daten (mit roter Linie: Hilfslinie für den Betrachter);  $\bullet$ : Schmelztemperaturen für Racemat bzw. Enantiomer;  $\bullet$ : Schmelztemperatur von Ethanol/Wasser 80/20 ( $v/v$ );  $\times$ : polytherme LLE-Daten; blaue durchgezogene/gestrichelte Linie: hypothetische Binodale (Hilfslinie für den Betrachter); gepunktete Linie: berechnete Liquiduskurve (vgl. Gleichung 2.11); schwarze gestrichelte Linie: ideale Schmelzpunktskurve (vgl. Gleichung 6.10). . . . . 109
- 6.13 Veranschaulichung der Temperaturabhängigkeit der Fest/flüssig-Gleichgewichte (SLE und Schmelzdaten) und Flüssig/flüssig-Gleichgewichte (LLE) von Mefenpyr-diethyl in Ethanol/Wasser 80/20 ( $v/v$ ) anhand eines dreidimensionalen ternären Phasendiagramms (3D-TPD). Linien der monotektischen Temperatur und der Oiling Out-Region dienen der Orientierung des Betrachters. . . . . 110
- 6.14 Darstellung der gemessenen Trajektorien im TPD während der BK von racemischem ( $\text{---}\times\text{---}$ ) und ( $S$ )-Mefenpyr-diethyl ( $\text{---}\bullet\text{---}$ ) in Ethanol/Wasser 70/30 ( $v/v$ ) (obere 12,5 %) und in Ethanol/Wasser 80/20 ( $v/v$ ) (obere 25 %). Isothermen bzgl. der Starttemperaturen für die BK des Racemats ( $T_{Start}^{70/30} = 35\text{ °C}$  bzw.  $T_{Start}^{80/20} = 30\text{ °C}$ ) und für die BK des Enantiomers ( $T_{Start}^{70/30} = 20\text{ °C}$  bzw.  $T_{Start}^{80/20} = 15\text{ °C}$ ) sowie der jeweiligen Endtemperaturen ( $T_{Ende} = 0\text{ °C}$ ). 112
- 6.15 Verlauf der Kristallisation von ( $S$ )-Mefenpyr-diethyl in Ethanol/Wasser 70/30 ( $v/v$ ) mit Antisolventzugabe zum Endverhältnis Ethanol/Wasser 50/50 ( $v/v$ ). Löslichkeit und Überlöslichkeit beziehen sich auf Messungen in Ethanol/Wasser 70/30 ( $v/v$ ). . . . . 116



A.1	Darstellung des ternären Phasendiagramms der Komponenten 1, 2 und 3 im kartesischen Koordinatensystem. Der Eckpunkt der reinen Komponente 1 liegt im Koordinatenursprung. Die Punkte 2 und 3 liegen auf der Geraden $c$ . Die Gerade $g$ wird durch die Punkte A, M und B beschrieben. Der maximale Endpunkt B liegt auf der Geraden $c$ . . . . .	141
A.2	Darstellung des ternären Phasendiagramms der Komponenten 1, 2 und 3 im kartesischen Koordinatensystem. Ein beliebiger Endpunkt B' kann z. B. durch thermodynamische Gegebenheiten (Polynomfunktion) festgelegt sein.	145
A.3	Darstellung des ternären Phasendiagramms im kartesischen Koordinatensystem: Entmischung des Gemisches M, bestehend aus den Komponenten 1, 2 und 3, in die Gemische A, bestehend aus Komponenten 1 und 2, und B, bestehend aus Komponenten 2 und 3. . . . .	147
B.1	XRPD-Referenzmessungen für das Racemat bzw. das Enantiomer von Fenamidone. Substanzreinheiten entsprechen den Angaben aus Tabelle 3.1. . . .	149
B.2	XRPD-Referenzmessungen für das Racemat bzw. das Enantiomer von Mefenpyr-diethyl. Substanzreinheiten entsprechen den Angaben aus Tabelle 3.1. . . .	150
B.3	Referenz-Chromatogramm von Fenamidone. Eluentengemisch: El <sub>1</sub> : Acetonitril, El <sub>2</sub> : 1 molare Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> -Lsg. (Gradient: El <sub>1</sub> : 40 %, El <sub>2</sub> : 60 % → El <sub>1</sub> : 90 %, El <sub>2</sub> : 10 %), $t = 15$ min, Flussrate: 1 ml/min, UV-Detektor: 254 nm. . . . .	150
B.4	Referenz-Chromatogramm von Mefenpyr-diethyl. Eluentengemisch: El <sub>1</sub> : n-Heptan, El <sub>2</sub> : Ethanol/Methanol 1/1 (El <sub>1</sub> : 85 %, El <sub>2</sub> : 15 %), $t = 8$ min, Flussrate: 0,8 ml/min, UV-Detektor: 254 nm. . . . .	151
D.1	Kalibriergerade zur Konzentrationsbestimmung von Fenamidone in Ethanol. Dargestellt ist der Brechungsindex ( $n_D$ ) bei 25 °C in Abhängigkeit von der Konzentration $c$ . . . . .	155
D.2	Kalibriergerade zur Konzentrationsbestimmung von Mefenpyr-diethyl in Ethanol/Wasser 70/30 ( $v/v$ ). Dargestellt ist der Brechungsindex ( $n_D$ ) bei 25 °C in Abhängigkeit von der Konzentration $c$ . . . . .	156
D.3	Kalibriergerade zur Konzentrationsbestimmung von Mefenpyr-diethyl in Ethanol/Wasser 80/20 ( $v/v$ ). Dargestellt ist der Brechungsindex ( $n_D$ ) bei 25 °C in Abhängigkeit von der Konzentration $c$ . . . . .	156



# Tabellenverzeichnis

3.1	Übersicht zu den verwendeten Materialien, sortiert nach dem Wirkstoff ( $WS$ ) und Lösungsmittel ( $LM$ ) mit zugehöriger Anwendung. . . . .	40
3.2	Messbedingungen der chiralen HPLC für die Analyse der Stoffsysteme Fenamidone und Mefenpyr-diethyl. . . . .	46
3.3	Übersicht zu den realisierten Bedingungen während der Kristallisationsversuche für System 1, System 2 und System 3. . . . .	55
5.1	Gemessene Schmelztemperaturen ( $T^f$ ) mit Schmelzenthalpien ( $\Delta H^f$ ) für racemisches Fenamidone, ( $S$ )-Fenamidone sowie eutektische Temperaturen ( $T^{eu}$ ) und Enthalpien bezogen auf den eutektischen Effekt ( $\Delta H^{f,eu}$ ) der hergestellten Mischungen mittels DSC-Messungen. . . . .	71
5.2	Ergebnisse zu den Vorversuchen der Kristallisationen von racemischem Fenamidone und ( $S$ )-Fenamidone aus Ethanol. . . . .	79
5.3	Parameter und resultierende Endzusammensetzungen ( $c_{Ende}$ , $x_{(S)-Fen,Ende}$ ) in der Mutterlauge während der Machbarkeitsstudien zur BK des racemischen Fenamidones im 3-Phasengebiet des TPD. . . . .	80
5.4	Parameter und Ergebnisse zu den Endkonzentrationen ( $c_{Ende}$ ) und -zusammensetzungen ( $x_{(S)-Fen,Ende}$ ) in der Mutterlauge sowie Reinheiten des ( $S$ )-Enantiomers ( $Pu_{(S)-Fen}$ ) während der Machbarkeitsstudien zur BK des ( $S$ )-Fenamidones im 3-Phasengebiet des TPD. . . . .	82
5.5	Parameter und Ergebnisse zu den Endkonzentrationen ( $c_{Ende}$ ) und -zusammensetzungen ( $x_{(S)-Fen,Ende}$ ) sowie Reinheiten des ( $S$ )-Enantiomers ( $Pu_{(S)-Fen}$ ) während der Machbarkeitsstudien zur BK des ( $S$ )-Fenamidones in Ethanol ( <i>Stufe 2</i> ) aus der Mutterlauge nach BK des racemischen Fenamidones ( <i>Stufe 1</i> ). . . . .	86
5.6	Zusammenfassung der realisierten Parameter und Ergebnisse ( $c_{Ende}$ , $x_{(S)-Fen,Ende}$ , $Pu_i$ ) für die zweistufige BK von Fenamidone im Scale-Up-Versuch. $i =$ Racemat bzw. Enantiomer. . . . .	87
5.7	Übersicht zu den Anfangs- und Endkonzentrationen ( $c_i$ ) und errechneten Ausbeuten ( $Y_i^{Kr}$ ) nach der BK vom Fenamidone-Racemat ( <i>Stufe 1</i> ) bzw. Fenamidone-Enantiomer ( <i>Stufe 2</i> ) in Ethanol. . . . .	88

6.1	Cut-Zeiten ( $t_C$ ) für die Gewinnung reiner Enantiomere und der Zwischenfraktion von Mefenpyr-diethyl mit Hilfe der PHPLC. . . . .	95
6.2	Gemessene eutektische Temperaturen und Schmelztemperaturen ( $T^{eu}, T^f$ ) mit Schmelzenthalpien ( $\Delta H^f$ ) für racemisches Mefenpyr-diethyl, ( <i>S</i> )-Mefenpyr-diethyl und deren hergestellte Mischungen mittels DSC-Messungen. . . . .	99
6.3	Realisierte Parameter während der Machbarkeitsstudien zur BK des racemischen Mefenpyr-diethyls aus Ethanol/Wasser 70/30 ( <i>v/v</i> ) und Ethanol/Wasser 80/20 ( <i>v/v</i> ) im 3-Phasengebiet des jeweiligen TPDs. . . . .	113
6.4	Ergebnisse zur Endkonzentration des Feststoffes in der Mutterlauge ( $c_{Ende}$ ), zu erreichenden Konzentrationsdifferenzen ( $\Delta c$ ), Endzusammensetzungen in der Mutterlauge ( $x_{(S)-Mef,Ende}$ ) sowie Reinheiten des kristallisierten Racemats ( $Pu_{(RS)-Mef}$ ) während der Machbarkeitsstudien zur BK mit unterschiedlichen Kühlraten ( $\beta$ ) des racemischen Mefenpyr-diethyls aus Ethanol/Wasser 70/30 ( <i>v/v</i> ) und Ethanol/Wasser 80/20 ( <i>v/v</i> ) im 3-Phasengebiet der jeweiligen TPDs. . . . .	115
6.5	Realisierte Parameter während der Machbarkeitsstudien zur BK des ( <i>S</i> )-Mefenpyr-diethyls aus Ethanol/Wasser 70/30 ( <i>v/v</i> ) und Ethanol/Wasser 80/20 ( <i>v/v</i> ) im 3-Phasengebiet des jeweiligen TPDs. . . . .	118
6.6	Ergebnisse zur Endkonzentration des ( <i>S</i> )-Enantiomers in der Mutterlauge ( $c_{(S)-Mef,Ende}$ ), zu erreichenden Konzentrationsdifferenzen ( $\Delta c$ ), Endzusammensetzungen in der Mutterlauge ( $x_{(S)-Mef,Ende}$ ) sowie Reinheiten des kristallisierten ( <i>S</i> )-Enantiomers ( $Pu_{(S)-Mef}$ ) während der Machbarkeitsstudien zur BK mit unterschiedlichen Kühlraten ( $\beta$ ) des ( <i>S</i> )-Mefenpyr-diethyls aus Ethanol/Wasser 70/30 ( <i>v/v</i> ) und Ethanol/Wasser 80/20 ( <i>v/v</i> ) im 3-Phasengebiet des jeweiligen TPDs. . . . .	119
6.7	Zusammenfassung der Start- und Endkonzentrationen ( $c_i$ ), Ausbeuten ( $Y_i^{Kr}$ ) und Produktivitäten bezogen auf das ( <i>S</i> )-Enantiomer ( $Pr_{(S)-Mef}^{Kr}$ ) nach der zweistufigen BK von Mefenpyr-diethyl in den Lösungsmittelgemischen Ethanol/Wasser 70/30 ( <i>v/v</i> ) und 80/20 ( <i>v/v</i> ). . . . .	120
7.1	Bewertung der betrachteten Trennverfahren zur Darstellung reiner Enantiomere aus Enantiomerengemischen hinsichtlich der Ausgangszusammensetzung $x_{Start}$ , der Reinheit der Zielkomponente $Pu_i$ , des relativen Aufwands sowie der spezifischen Voraussetzungen zur erfolgreichen Anwendung. . . . .	126
C.1	Zusammenfassung der Trennfaktoren ( $\alpha$ , Gleichung 2.27) der untersuchten chiralen stationären Phasen (CSP) als vorausgegangene Selektionsmaßnahme zur Methodenentwicklung der präparativen HPLC für Mefenpyr-diethyl (System 3). . . . .	153

E.1	Übersicht der Feststoffeinwaagen und entsprechender Enantiomerenanteile für die DSC-Messungen des Stoffsystems Fenamidone. . . . .	157
E.2	Übersicht der Feststoffeinwaagen und entsprechender Enantiomerenanteile für die DSC-Messungen des Stoffsystems Mefenpyr-diethyl. . . . .	158
F.1	Experimentell isotherm bestimmte Grenzen der LLE-Region des Racemats und des Enantiomers von Mefenpyr-diethyl nach Equilibrieren in Ethanol/Wasser 70/30 ( <i>v/v</i> ) bei verschiedenen Temperaturen. . . . .	159
F.2	Gemessene Temperaturen der Flüssig/flüssig-Phasenauftrennung als Funktion der Konzentration und Enantiomerenzusammensetzung von Mefenpyr-diethyl in Ethanol/Wasser 70/30 ( <i>v/v</i> ). Kursive Daten kennzeichnen die angenommene Überlagerung von LLE und VLE. . . . .	160
F.3	Gemessene Temperaturen der Flüssig/flüssig-Phasenauftrennung als Funktion der Konzentration und Enantiomerenzusammensetzung von Mefenpyr-diethyl in Ethanol/Wasser 80/20 ( <i>v/v</i> ). Kursive Daten symbolisieren die UCST (Obere kritische Lösungstemperatur). . . . .	161



# Lebenslauf

---

## Persönliche Daten

---

Name	Anne-Kathleen Kort
Geburtsdaten	Schwerin, 24. November 1989
Adresse	Kurt-Schumacher-Str. 100, 82256 Fürstenfeldbruck

---

## Berufserfahrung

---

10/2013 - 09/2017	<i>Max-Planck-Institut Magdeburg</i> Wissenschaftliche Mitarbeiterin
-------------------	---

---

## Bildungsgang

---

08/1999 - 07/2008	<i>Goethe-Gymnasium Schwerin</i> Abitur
10/2008 - 04/2012	<i>Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg</i> Studium (B. Sc.) – Molekulare und strukturelle Produktgestaltung
01/2012 - 04/2012	<i>Max-Planck-Institut Magdeburg</i> Bachelorarbeit (Note 1,3) „Trennung eines pharmazeutischen Zwischenproduktes durch Bevorzugte Kristallisation“
04/2012 - 09/2013	<i>Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg</i> Studium (M. Sc.) – Molekulare und strukturelle Produktgestaltung
04/2013 - 09/2013	<i>Max-Planck-Institut Magdeburg</i> Masterarbeit (Note 1,0) „Untersuchungen zur Aufreinigung von Artemisinin“
seit 10/2013	<i>Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg</i> Promotionsstudentin (Ph.D.) – Verfahrenstechnik „Enantioselektive Kristallisation chiraler Agrochemikalien“

---

Fürstenfeldbruck, 01. September 2017