

Löslichkeitsgleichgewichte von Stereoisomeren – Bedeutung, experimentelle Ermittlung und Anwendung

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktoringenieur
(Dr.-Ing.)**

von: Dipl.-Ing. Dragomir Sapoundjiev
geb. am: 15.09.1976
in: Sofia

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

Gutachter: Prof. Dr.-Ing. Karlheinz Schaber

Prof. Dr.-Ing. Andreas Seidel-Morgenstern

eingereicht am: 9.6.2006

Promotionskolloquium am: 14.5.2007

Vorwort

Die vorliegende Arbeit entstand während meiner Tätigkeit als wissenschaftlicher Mitarbeiter am Max-Planck-Institut für Dynamik komplexer technischer Systeme Magdeburg im Zeitraum vom Januar 2001 bis Mai 2006.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr.-Ing. A. Seidel-Morgenstern für die wissenschaftliche Betreuung dieser Arbeit. Sein mir entgegengebrachtes Vertrauen, seine Ratschläge und die zahlreichen Ideen haben wesentlich zur Durchführung und zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Frau Dr. Heike Lorenz danke ich recht herzlich für die stete aktive Unterstützung bei den Forschungsarbeiten, die zahlreichen anregenden Diskussionen und die Möglichkeit, unter ihrer Leitung arbeiten zu können.

Herrn Prof. Dr.-Ing. Karlheinz Schaber danke ich für die Erstellung des Zweitgutachtens.

Mein ausdrücklicher Dank gilt weiterhin allen Mitarbeitern der Arbeitsgruppe „Physikalisch-chemische Grundlagen der Prozesstechnik“ am Max-Planck-Institut für die Kollegialität und das nette Arbeitsklima. Die intensiven Diskussionen im Labor und bei Arbeitsbesprechungen, sowie die stets gute und enge Zusammenarbeit innerhalb der Arbeitsgruppe von Herrn Professor Seidel-Morgenstern haben wesentlich zum erfolgreichen Abschluss der Forschungsarbeiten beigetragen. In besonderem Maße danke ich Frau Jacqueline Kaufmann für die Durchführung zahlreicher Analysen.

Abschließend bedanke ich mich bei meinen Eltern, die mich während meiner ganzen Ausbildung motiviert und gefördert haben.

Dragomir Sapoundjiev

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung und Aufgabenstellung.....	1
2.	Grundlagen und Literaturüberblick	5
2.1.	Bedeutung von Fest-Flüssig-Phasengleichgewichten für die Analyse und Auslegung von Kristallisationsprozessen.....	5
2.1.1.	Einführung.....	5
2.1.2.	Definition von Enantiomeren und deren Bedeutung.....	6
2.1.3.	Trennmöglichkeiten von Enantiomeren durch Kristallisation	7
2.1.4.	Bedeutung und Auswahl von Lösungsmittel	8
2.1.5.	Verfügbarkeit von Fest-Flüssig-Phasengleichgewichtsdaten	10
2.2.	Grundlagen der Phasengleichgewichte	12
2.2.1.	Phasendiagramme	12
2.2.1.1.	Phasenregel	12
2.2.1.2.	Einkomponentensysteme.....	13
2.2.1.3.	Binäre Schmelzpunktphasendiagramme	13
2.2.1.4.	Ternäre Löslichkeitsphasendiagramme	20
2.2.2.	Theoretische Beschreibung der Fest-Flüssig-Phasengleichgewichte.....	23
2.2.2.1.	Gleichgewichtsbedingung und Exzessgrößen	23
2.2.2.2.	Übersättigung	25
2.2.2.3.	Modelle zur Beschreibung der Fest-Flüssig-Phasengleichgewichte	25
2.2.2.4.	Abschätzung des Typs eines chiralen Stoffsystems	31
2.2.2.5.	Aktivitätskoeffizienten	32
2.2.2.6.	Berechnung von Fest-Flüssig-Phasengleichgewichten von Enantiomeren	36
2.3.	Schlussfolgerungen	37
3.	Experimentelle Methoden zur Ermittlung von Löslichkeiten	39
3.1.	Isotherme Bestimmung der Löslichkeit	39
3.2.	Polytherme Bestimmung der Löslichkeit	40
3.3.	Allgemeine Betrachtungen zu Löslichkeitsmessungen	40
3.4.	Löslichkeitsmessungen unter Anwendung von DSC	41
4.	Kalorimetriebasierte Methode zur Löslichkeitsbestimmung	46

4.1.	Prinzip.....	46
4.2.	Mathematische Beschreibung	46
5.	Experimenteller Teil.....	53
5.1.	Stoffsysteme.....	53
5.1.1.	Mandelsäure	53
5.1.2.	Threonin	54
5.1.3.	Pharmazeutisches System: PHB	55
5.1.4.	Weitere Systeme	56
5.1.5.	Materialspezifikation.....	57
5.2.	Untersuchungsmethoden zu den Fest-Flüssig-Phasengleichgewichten	57
5.2.1.	Binäre Schmelzpunktphasendiagramme.....	58
5.2.2.	Isotherme Löslichkeitsmessungen zum Erstellen von ternären Phasendiagrammen	58
5.3.	Kalorimetriebasierte Löslichkeitsmessungen.....	61
5.3.1.	Verwendete Apparaturen	61
5.3.2.	Versuchsdurchführung.....	63
5.4.	Kühlungskristallisationsexperimente	64
5.5.	Versuchsübersicht	64
6.	Ergebnisse 1: Fest-Flüssig-Phasengleichgewichte	67
6.1.	Voruntersuchungen zu den Löslichkeitsmessungen.....	67
6.2.	Mandelsäure.....	70
6.2.1.	Binäres Schmelzpunktphasendiagramm	71
6.2.2.	Löslichkeit der reinen Enantiomeren und des Racemats in Wasser.....	76
6.2.3.	Einfluss des Lösungsmittels	78
6.2.4.	Ternäres Löslichkeitsdiagramm.....	80
6.2.5.	Vorausberechnung der Löslichkeit	82
6.2.6.	Zusammenfassung - Mandelsäure	85
6.3.	Threonin.....	87
6.3.1.	Löslichkeiten der reinen Enantiomeren und des Racemats	87
6.3.2.	Einfluss der Lösungsmittelzusammensetzung	89
6.3.3.	Ternäres Löslichkeitsdiagramm.....	90
6.3.4.	Korrelation der Löslichkeitsdaten.....	92
6.3.5.	Zusammenfassung - Threonin	95

6.4.	PHB.....	96
6.4.1.	Binäres Schmelzpunktphasendiagramm	96
6.4.2.	Löslichkeiten der PHB-Epimeren.....	101
6.4.3.	Ternäres Löslichkeitsdiagramm.....	104
6.4.4.	Zusammenfassung - PHB	107
7.	Ergebnisse 2: Kalorimetriebasierte Löslichkeitsbestimmungen	109
7.1.	Analyse von thermodynamischen Parametern im Modell	109
7.2.	Analyse des kalorimetrischen Experiments	113
7.3.	Ableitung der Löslichkeitsfunktion X(T) aus kalorimetrischen Daten	115
7.4.	Einfluss experimenteller Parameter auf die Löslichkeitsbestimmung	117
7.4.1.	Heizrate.....	117
7.4.2.	Konzentration	119
7.4.3.	Zusätzliche thermische Effekte.....	120
7.5.	Reproduzierbarkeit und Genauigkeit	122
7.6.	Einschränkungen.....	124
7.7.	Methodenbewertung und Vorschläge zur Anwendung auf unbekannte Stoffsysteme	125
8.	Illustration zur Anwendung von Löslichkeitsgleichgewichten bei der Gewinnung von reinen Stereoisomeren	127
8.1.	Mandelsäure.....	127
8.2.	Threonin.....	129
8.3.	PHB.....	133
8.3.1.	Bestehendes Verfahren	134
8.3.2.	Innovatives Konzept.....	135
8.3.3.	Lösungsmittelauswahl und Chromatographie-Ergebnisse.....	139
8.3.4.	Theoretische Ergebnisse zur Kopplung	140
8.3.5.	Ergebnisse von Kristallisationsversuchen.....	141
8.4.	Zusammenfassung zur Anwendung der Phasendiagramme	148
9.	Zusammenfassung und Schlussfolgerungen	149
	Anhang A - Mandelsäure.....	153

Schmelzpunktphasendiagramm	153
Löslichkeitsdaten	154
Wärmekapazitäten	155
Anhang B - Threonin	158
Löslichkeitsdaten	158
Anhang C – PHB	159
Schmelzpunktphasendiagramm	159
Löslichkeitsdaten	160
Literaturverzeichnis.....	163

Formelzeichen und Indizes

Formelzeichen

a	Aktivität / mol/mol
B	Koeffizient (Gl. 6-2)
a,b	Koeffizienten (Gl. 6-1)
C	Komponentenanzahl (Gl. 2-1)
c	Konzentration / Gew. %
c_p	molare Wärmekapazität / J/mol·K
C_p	spezifische Wärmekapazität / J/g·K
D	Enantiomer (Gl. 2-42)
F	Freiheitsgrad (Gl. 2-1)
f	Fehler / %
f	Fugazität (Gl. 2-46) / Pa
G	Gibbs'sche Energie / J
G	Parameter in NRTL-Gleichung (Gl. 2-49)
Δg	Parameter in NRTL-Gleichung (Gl. 2-49) / K
g	molare Gibbs'sche Energie / J/mol
H	Enthalpie / J
\dot{Q}	Wärmestrom (Gl. 4-5) / W
\ddot{Q}	modifizierter Wärmestrom (Gl. 4-14) / J/K
h	molare Enthalpie / J/mol
$\overline{\Delta h_{\text{auflösen}}}$	spezifische Lösungsenthalpie / J/g
K	Verteilungskoeffizient
K_e	kryoskopische Konstante (Gl. 2-6) / K/mol
l	flüssig
L	Enantiomer (Gl. 2-42)
m	Masse
n	Molzahl
p	Druck / Pa
P	Phasenanzahl (Gl. 2-1)
R	universelle Gaskonstante / J/mol·K
Rac	Racemat (Gl. 2-42)
S	Entropie / J/mol·K
S	Übersättigung (Gl. 2-33)
s	Standardabweichung / Gew. %
T	Temperatur / K
t	Zeit

u	Parameter in UNIQUAC-Gleichung (Gl. 2-50) / K
w	Massenanteil
x	Molanteil
X	Löslichkeit in Gew. %
X*	Löslichkeit in g Feststoff / g Lösungsmittel
y	Molanteil in der Dampfphase (Gl. 2-46)

Griechische Formelzeichen

α	Drehwinkel / °
α	Parameter in NRTL-Gleichung (Gl. 2-49)
β	Heizrate / K/min
γ	Aktivitätskoeffizient
Δ	Differenzgröße
δ	Koeffizient (Gl. 6-2)
η	Ausbeute (Gl. 8-2) / %
Λ	Parameter in Wilson-Gleichung (Gl. 2-48) / K ⁻¹
$\Delta\lambda$	Parameter in Wilson-Gleichung (Gl. 2-48) / K
μ	chemisches Potential / J/mol
τ	Parameter in NRTL-Gleichung (Gl. 2-49) / K ⁻¹
v	polymorphe Modifikation
φ	Fugazitätskoeffizient (Gl. 2-46)

Abkürzungen

AL	Ausgangslösung
DSC	Differential Scanning Calorimetry
EtOH	Ethanol
Eu	Eutektikum
H ₂ O	Wasser
LM	Lösungsmittel
Mula	Mutterlauge
MS	Mandelsäure
PRS	Produktivität
Rac	Racemat
SMB	Simulated Moving Bed
SLE	Fest-Flüssig-Phasengleichgewicht
Thr	Threonin
TG	Thermogravimetrie

Tiefgestellte Indizes

D	Enantiomer
En	Enantiomer
Eu	Eutektikum
gelöst	gelöster Feststoff
GG	Gleichgewicht
i	Komponente i
j	Komponente j
L	Enantiomer
l	Lösung
LM	Lösungsmittel
m	schmelzen
mix	Mischen
Rac	racemische Verbindung, Racemat
s	Feststoff
T	Temperatur
tr	Tripelpunkt
0	Phasenübergang
v	Dampfphase
zus.eff.	zusätzliche Effekte

Hochgestellte Indizes

AL	Ausgangslösung
E	Exzessanteil
g	Gasphase
ideal	ideal
Kr	Kristallinat
l	flüssig
Mula	Mutterlauge
p	Phase
Pr	Probebehälter
Ref	Referenzbehälter
SMB	Simulated Moving Bed
s	fest
0	Referenzgröße

1. Einleitung und Aufgabenstellung

Enantiomere stellen eine spezifische Art von Stereoisomeren dar. Sie sind zueinander spiegelbildlich aufgebaute Moleküle, die sich in ihrer biologischen Aktivität voneinander unterscheiden. In der Regel fallen bei ihrer chemischen Synthese als Racemat bezeichnete 50:50 Gemische an. Für die pharmazeutische Industrie ist die Herstellung optisch reiner Substanzen besonders wichtig. Häufig besitzt nur eines der Enantiomeren die gewünschten Eigenschaften und muss aus racemischen Gemischen gewonnen werden. Weltweit wächst der Umsatz von Einzel-Enantiomer- Darreichungsformen mit einer jährlichen Rate von 13%. Er betrug 2000 133 Mrd. \$ (Stinson, 2001), was 40% der gesamten Pharmaproduktion ausmachte. Nach einer Abschätzung (Stinson, 2001) soll der Markt 2008 ein Volumen von 200 Mrd. \$ erreichen.

Die chemische Synthese reiner Stoffe, unter vollständiger Ausnutzung der eingesetzten Ausgangsstoffe und ohne die gleichzeitige Bildung von weiteren Reaktionsprodukten, ist in der Regel ein technisch nicht realisierbarer Idealfall. Aus diesem Grund besitzen Verfahren zur Trennung und Reinigung von Wertprodukten und zur Rückführung nicht umgesetzter Rohstoffe einen sehr hohen Stellenwert (Vauck und Müller, 1994). Dabei stellt die Kristallisation häufig ein geeignetes thermisches Trennverfahren dar, da sie Partikelbildung und Aufreinigung in einem Prozessschritt realisiert, was sie in verschiedenen Verfahren zu einer attraktiven Isolierungsstufe macht. Die Vorteile der Kristallisation als Stofftrenn- und Reinigungsverfahren sind maßgeblich darin begründet, dass der Verteilungskoeffizient zwischen fester und flüssiger Phase durch den spezifischen räumlichen Einbau in das Kristallgitter hohe Werte aufweist (Rittner und Steiner, 1985). Kristalline Produkte stellen Massenwaren sowie hochwertige Feinchemikalien dar. Sie nehmen ungefähr die Hälfte der modernen chemischen Produktion ein (Jones, 2000).

Kristallisation kann aus einer flüssigen, einer Dampf- oder einer Schmelzphase erfolgen. Die in der chemischen Industrie am meisten angewendete Technik ist die Kristallisation aus Lösungen.

Das Verständnis eines Kristallisationsprozesses erfordert die Analyse unterschiedlicher Phänomene. Da in einem kristallisationsbasierten Trennprozess mehrere Phasen in Kontakt miteinander stehen, sind genaue Kenntnisse über Phasengleichgewichte erforderlich. Aus diesen Daten können praktikable Informationen zum Prozessdesign industrieller Verfahren extrahiert werden.

Seit der berühmten Trennung der beiden Enantiomeren des Natriumammoniumtartrats durch *Louis Pasteur* (1848) mittels direkter Kristallisation, wurden beträchtliche Bemühungen der Untersuchung und der Anwendung von Kristallisationsprozessen zur Enantiomerentrennung gewidmet. Die Einsetzbarkeit selektiver Kristallisationstrennungen hängt stark von der Natur der Stoffsysteme ab, insbesondere von den dazugehörigen Fest-Flüssig-Phasengleichgewichten. Die erste detaillierte Klassifikation möglicher Typen von Phasengleichgewichten wurde von *Roozeboom* bereits 1899 veröffentlicht. Eine neuere und umfassende Betrachtung der Thermodynamik von enantiomeren Stoffsystemen ist in *Jacques et al.* (1994) gegeben.

Es ist häufig festzustellen, dass Löslichkeitsgleichgewichtsdaten für einen bestimmten Feststoff unter den gewünschten Bedingungen nicht verfügbar sind. Das trifft insbesondere für sich in der Entwicklungsphase befindende organische Feststoffe (beispielsweise pharmazeutische Wirkstoffe) in gemischten nichtwässrigen Lösungsmitteln zu. Weiterhin enthalten industrielle Systeme oft Verunreinigungen, welche einen drastischen Effekt auf die Löslichkeit haben können. Ein Überblick über die Stoffdaten enthaltenden Nachschlagewerke belegt eindeutig, dass die Datensammlungen selbst für seit langem bekannte enantiomere Stoffsysteme, wie wässrige Lösungen von Aminosäuren, unvollständig bzw. die Angaben inkonsistent sind.

Es gibt prinzipiell zwei Alternativen zur Ermittlung von Löslichkeitsgleichgewichten: a) berechnen oder b) messen. Die Rechenmethoden sind von der Verfügbarkeit von thermodynamischen Reinstoffdaten und Aktivitätskoeffizienten für die Komponenten, die das System bilden, abhängig. Deren Ermittlung ist mit zusätzlichem Aufwand verbunden und sogar häufig unmöglich, weil sich viele organische Substanzen zersetzen. Die Qualität der Vorhersage variiert ebenso stark von System zu System.

Die etablierten experimentellen klassischen Techniken zur Untersuchung von Fest-Flüssig-Phasengleichgewichten liefern üblicherweise zuverlässige Daten, erfordern jedoch einen erheblichen Zeitaufwand und Materialverbrauch. Dies bewirkt Schwierigkeiten bei der Erforschung von industriellen Systemen im Anfangsstadium der Verfahrensentwicklung, wo häufig nur einige Milligramm vom zu untersuchenden Feststoff zur Verfügung stehen. Folglich sind aktuelle Bemühungen auf die Reduzierung des experimentellen Aufwands und die Entwicklung innovativer Methoden gerichtet.

Die vorliegende Arbeit stellt sich das Ziel, einen Beitrag zur systematischen Untersuchung, Interpretation und Beschreibung von Fest-Flüssig-Phasengleichgewichten von Stereoisomeren zu leisten.

Insbesondere sollen ternäre Phasengleichgewichte von zwei Stereoisomeren und einem Lösungsmittel untersucht werden. Eine wichtige Grundlage dabei ist die Kenntnis der binären Schmelzphasengleichgewichte von zwei Stereoisomeren. Eine detaillierte Analyse der erhaltenen Daten soll vorgenommen werden. Dabei sind Berechnungen von Phasengleichgewichten mittels thermodynamischer Ansätze von wesentlicher Bedeutung. Die ermittelten Phasendiagramme sollen weiter aus der Sicht einer kristallisationsbasierten Auftrennung ausführlich diskutiert werden. Ein besonderer Wert ist auf die Untersuchung der Natur der festen Gleichgewichtsphasen zu legen, welche die Trennmöglichkeiten durch Kristallisation signifikant beeinflussen.

Im Rahmen der Arbeit wird eine innovative kalorimetriebasierte Methode zur Ermittlung von Löslichkeitsgleichgewichten entwickelt und erprobt. Das Verfahren ermöglicht, im Vergleich zu klassischen Techniken, die Untersuchung des Löslichkeitsverhaltens eines Systems mit reduziertem experimentellem Aufwand. Somit ist dessen Anwendung für neue industrielle Substanzen von

Interesse, wo thermodynamische Daten möglichst schnell und mit möglichst geringem Materialverbrauch zu erheben sind. Eine mathematische Beschreibung des Experiments soll die Herleitung sowie das Verständnis der Methode unterstützen. Anhand von verschiedenen relevanten Stoffsystemen werden wesentliche Einflussparameter auf die Löslichkeitsmessungen detailliert studiert. Auf dieser Basis können das entwickelte Verfahren kritisch bewertet und sein Einsatzbereich klar definiert werden.

Unterschiedliche Trennkonzeppte zur Herstellung reiner Stereoisomeren sollen anhand von Phasendiagrammen vorgestellt werden. An einem relevanten Beispiel soll die Realisierung einer Stereoisomerentrennung und –aufreinigung unter Einbeziehung des Löslichkeitsdiagramms demonstriert werden.

Die Arbeit ist in folgende Kapitel eingeteilt:

Zunächst wird auf die Anwendung von Fest-Flüssig-Phasengleichgewichten bei der Analyse und Auslegung von Kristallisationsprozessen eingegangen (Kap. 2). Der Schwerpunkt liegt dabei bei der Auftrennung von chiralen Stoffsystemen. Die grundlegenden Typen von Phasendiagrammen werden zusammengestellt. Der Gleichgewichtszustand wird definiert und Modelle zur quantitativen Beschreibung der Löslichkeit werden vorgestellt.

Das nachfolgende Kapitel 3 betrachtet Möglichkeiten der experimentellen Ermittlung von Löslichkeitsgleichgewichten. Zunächst werden die vorhandenen klassischen Techniken vorgestellt. Danach werden in Kapitel 4 das Prinzip der im Rahmen dieser Arbeit entwickelten kalorimetriebasierten Methode zur Löslichkeitsbestimmung erläutert und das für ihre Anwendung erforderliche mathematische Modell aufgestellt.

In Kapitel 5 werden die betrachteten Stoffsysteme und die bei den experimentellen Untersuchungen angewendeten Methoden erläutert.

Kapitel 6 beschreibt die erzielten Resultate zu den Fest-Flüssig-Phasengleichgewichten. Die Diskussion der ternären Löslichkeitsgleichgewichte erfolgt auf der Basis der binären Schmelzpunktphasendiagramme. Der Einfluss verschiedener Parameter auf das Gleichgewicht wird detailliert betrachtet. Zur Beschreibung der erhaltenen Daten werden klassische thermodynamische Ansätze sowie (semi)empirische Anpassungsmodelle herangezogen.

Löslichkeiten, die unter Verwendung der kalorimetrischen Methode ermittelt werden, werden in Kapitel 7 vorgestellt und diskutiert. Der Einfluss verschiedener Parameter auf die Messung wird auf theoretischer und experimenteller Basis untersucht. Eine Analyse mit dem Ziel der gründlichen Erforschung des Potentials der Methode wird gegeben.

Abschließend wird die Anwendung der Phasendiagramme bei der Auslegung von kristallisationsbasierten Trennungen in Kapitel 8 demonstriert. Anhand eines relevanten industriellen Beispiels wird die Entwicklung und Validierung eines Trennkonzepptes vorgestellt.

Zum Schluss wird in Kapitel 9 eine Bewertung der in der Arbeit erzielten Ergebnisse vorgenommen.

2. Grundlagen und Literaturüberblick

Im Folgenden werden wesentliche Grundlagen zum Verständnis und zur Anwendung von Fest-Flüssig-Phasengleichgewichten umrissen. Darüber hinaus wird auf die Darstellung, die theoretische Beschreibung und die Verfügbarkeit von Löslichkeitsdaten für chirale Stoffsysteme eingegangen.

2.1. Bedeutung von Fest-Flüssig-Phasengleichgewichten für die Analyse und Auslegung von Kristallisationsprozessen

2.1.1. Einführung

Fest-Flüssig-Gleichgewichte werden für die Auslegung verfahrenstechnischer Trennprozesse wie Adsorption, Fest-Flüssig-Extraktion und Chromatographie benötigt (Wankat, 1990). Sie liefern die Grenzwerte für den Stoffaustausch und damit die maximal erzielbaren Ausbeuten. Solche Gleichgewichtsdaten stellen zusammen mit kinetischen Daten die wichtigsten Grundlagen bei der Auslegung von Kristallisationsprozessen dar (Myerson, 1993).

Kristallisieren ist das Überführen eines oder mehrerer Stoffe aus dem flüssigen oder gasförmigen Zustand in den kristallinen festen Zustand. Wenn ein Feststoff in einem Lösungsmittel löslich ist, ist seine Sättigungskonzentration die unter bestimmten Bedingungen (Druck und Temperatur) maximal lösbare Menge. Häufig nimmt die Löslichkeit mit der Temperatur zu, es gibt jedoch auch Systeme, bei denen sie nahezu temperaturunabhängig ist oder mit steigender Temperatur fällt (Eddy *et al.*, 1942). Abb. 2-1 zeigt schematisch eine typische *Löslichkeitskurve*, d.h. die Abhängigkeit der Löslichkeit von der Temperatur ($X(T)$).

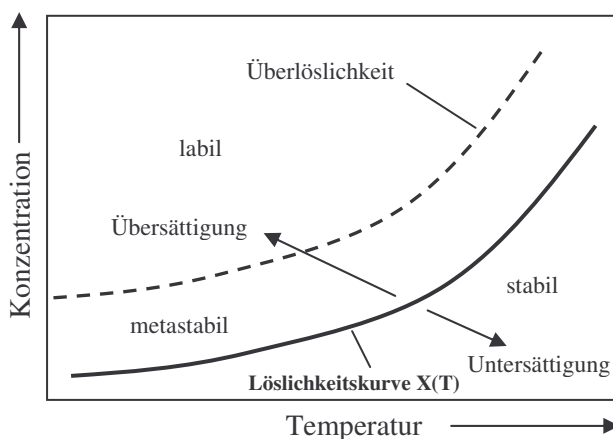


Abb. 2-1: Löslichkeits-Überlöslichkeits-Diagramm

Bei Zuständen unterhalb der Sättigungskurve, d.h. bei verglichen mit der Löslichkeitsgrenze geringeren Konzentrationen, ist die Lösung untersättigt, bei höheren Konzentrationen ist sie übersättigt (Abb. 2-1). Nach Ostwald (1897) kann die übersättigte Region in zwei Zonen aufgeteilt werden, in eine *metastabile* und eine *labile* (instabile). Innerhalb der metastabilen Zone werden bereits

vorhandene Kristalle durch die vorliegende Übersättigung wachsen. Nach Überschreitung der *Überlöslichkeitskurve* erfolgt spontan die Bildung von fester Phase (Tavare, 1995).

Die Eigenschaften von übersättigten Lösungen sind von besonderer Bedeutung für den Ablauf eines Kristallisationsprozesses. Ein wesentlicher Teil der Untersuchung von übersättigten Lösungen zielt auf die Ermittlung der Lösungscharakteristiken, einschließlich der Ermittlung der Breite metastabiler Bereiche. Die Messung von Löslichkeitsgleichgewichten ist der erste Schritt in Richtung eines quantitativen Verständnisses eines Kristallisationsprozesses. Fest-Flüssig-Phasengleichgewichte liefern essentielle Informationen bezüglich der Vorgehensweise zur Erzeugung von Übersättigungen, der Auswahl einer Kristallisationstechnik sowie der maximal erzielbaren Ausbeute eines kristallinen festen Produktes (Nývlt, 1971).

2.1.2. Definition von Enantiomeren und deren Bedeutung

In der vorliegenden Arbeit werden Fest-Flüssig-Gleichgewichte von *Stereoisomeren* in Lösungsmitteln betrachtet. In diesem Zusammenhang wird zunächst auf die Definition sowie die Bedeutung dieser Stoffgruppe eingegangen.

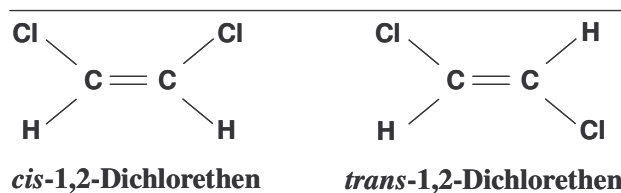
Verschiedene Verbindungen mit gleicher Summenformel werden Isomere genannt. Sie bestehen aus derselben Zahl und Sorte von Atomen, unterscheiden sich jedoch in der Anordnung der Atome im Molekül. Es gibt zwei Arten von Isomeren (Ullmann's Encyclopedia 2003):

- Strukturisomere
- Stereoisomere

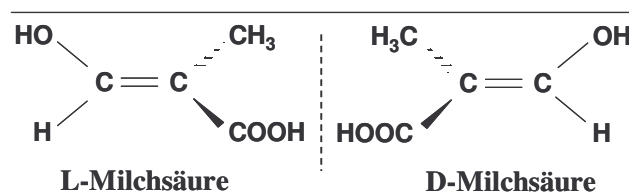
Strukturisomere haben die gleiche Summenformel, unterscheiden sich aber in der Aufeinanderfolge der Atome.

Stereoisomere besitzen die gleiche Konstitution, d.h. die gleiche Verknüpfung der Atome miteinander. Sie unterscheiden sich allein in der räumlichen Anordnung der Atome. Es lassen sich zwei Arten von Stereoisomeren unterscheiden:

- *Diastereomere* (z.B. *cis-trans-Isomere*)



- *Enantiomere*, welche auch als *optische Isomere* bezeichnet werden



Enantiomere sind Moleküle, die sich zueinander wie Bild und Spiegelbild verhalten, aber nicht durch Drehung ineinander überführbar sind. Solche Moleküle enthalten mindestens ein Kohlenstoffatom mit vier verschiedenen Substituenten.

Enantiomere sind optisch aktiv. Die zwei Formen werden häufig als L-Enantiomer (*laevo*) und D-Enantiomer (*dextro*) in Abhängigkeit von der Drehrichtung des polarisierten Lichtes bezeichnet. Die komplexere *R*- und *S*-Bezeichnung wird ebenfalls verwendet, da sie eine präzisere Definition im Hinblick auf die räumliche Konfiguration benutzt (Bähr und Theobald, 1973).

Substanzen, die optische Aktivität aufweisen, werden als chiral bezeichnet (Vollhardt und Schore, 2000). Chirale Moleküle kommen häufig in der Natur vor. Bekannte Beispiele sind fast alle essentiellen Aminosäuren, manche Zuckerarten, Vitamin C, Milchsäure und Weinsäure. Chiralität trifft ebenso für Makroobjekte zu (Eliel *et al.*, 2001). Interessante Beispiele sind in Brunner (1999) aufgeführt. Die breite Präsenz chiraler Verbindungen im „lebenden Bereich“ macht sie äußerst interessant für die Pharma-, Agrar- und Lebensmittelindustrie.

Wegen ihrer Ähnlichkeit weisen die Enantiomeren einer chiralen Verbindung identische physikalische und chemische Eigenschaften in achiraler Umgebung auf. Deren Wirkung unterscheidet sich jedoch erheblich, wenn sie mit anderen chiralen Verbindungen und/oder in chiraler Umgebung, z.B. im menschlichen Organismus, reagieren. Beispielsweise wurde das chirale Medikament *Thalidomid* als *Racemat* (Gemisch beider Enantiomeren im Verhältnis 50:50) von schwangeren Frauen Ende der 50-er/ Anfang der 60-er Jahre eingenommen, wobei das eine Enantiomer den gewünschten schlaffördernden Effekt hatte, das andere jedoch zu Missbildungen der Leibesfrucht führte (Seidel-Morgenstern, 1999).

Die Regulierungsbehörden fordern zunehmend, chirale Arzneimittel in optisch reiner Form auf den Markt zu bringen (Blumenstein, 1997). Das hat die Bemühungen der industriellen und akademischen Forschung verstärkt, enantiomerenreine Produkte herzustellen.

2.1.3. Trennmöglichkeiten von Enantiomeren durch Kristallisation

Bei der chemischen Synthese von chiralen Molekülen fallen in der Regel racemische Mischungen an, die weiter getrennt werden müssen, um reine Enantiomere zu gewinnen. Eine erste erfolgreiche Trennung geht auf *Pasteur* (1848) zurück, der die Enantiomeren eines chiralen Salzes der Traubensäure in reiner Form gewann. Aus der racemischen Mischung scheiden sich bei der langsamen Kristallisation bei Temperaturen unterhalb von 28°C beide Gegenenantiomere getrennt kristallin ab. Durch mechanisches Auslesen lassen sich die beiden Sorten Kristalle trennen. Oberhalb von 28°C kristallisiert die racemische Mischung als Verbindung, so dass in diesem Temperaturbereich keine Trennung per Kristallisation mehr möglich ist. Dieses Beispiel zeigt bereits den Einfluss der Temperatur auf das Phasenverhalten.

Obwohl es weitgehend zitiert wird, ist die mechanische Trennung durch visuelle Beobachtung ein äußerst seltenes Phänomen (Mullin, 1997). Zur praktikablen Trennung von Enantiomeren durch

Kristallisation sind eine Reihe von industriell anwendbaren Techniken entwickelt worden. Die wichtigsten sollen hier kurz umrissen werden:

- Durch „Bevorzugte Kristallisation“ lässt sich aus racemischen Zusammensetzungen eines der beiden Enantiomeren gewinnen. Die Grundlagen dieser Methode sind gut beschrieben, z.B. bei *Jacques et al.* (1994). Neben den etablierten Techniken der Kristallisation werden in neueren Arbeiten Abwandlungen diskutiert, z.B. dass man durch Kristallisation in Emulsionen den Grad der Übersättigbarkeit erhöht (Reuter, 1985; Davey *et al.*, 1997). Letztlich sei auf verschiedene Techniken in Bezug auf die Kristallisationsführung verwiesen (Courvoisier *et al.*, 2003; Ndzié *et al.*, 2003).
- Für Substanzen, die zur Bildung von Salzen geeignet sind, d.h. Basen oder Säuren, kann man mit isomerenreinen Säuren oder Basen sogenannte diastereomere Salze bilden. Hierbei verschiebt sich häufig die Lage des Eutektikums vorteilhaft. Die kommerzielle Trennung von diastereomeren Salzen wurde bereits von *Merck* beschrieben (1965). Entwickelte Methoden und Vorgehensweisen sind bei *Kozma* (2002) zusammengefasst.

Andere Techniken zur Herstellung reiner Enantiomeren sind mit der Anwendung enantioselektiver chiraler Membranen, enantioselektiver Enzym-Katalyse sowie optisch aktiver Lösungsmittel verbunden (Collins *et al.*, 2000). Häufig können allerdings nur chromatographische Methoden unter Anwendung geeigneter chiraler stationärer Phasen hohe Reinheitsanforderungen erfüllen und werden deswegen bevorzugt (Ahuja, 1997). Sie sind dadurch charakterisiert, dass sie bei den hohen angestrebten Reinheiten häufig nur verhältnismäßig geringe Produktivitäten erlauben (Subramanian, 2000).

2.1.4. Bedeutung und Auswahl von Lösungsmittel

Lösungsmittel sind bei vielen Trennprozessen (Kristallisation, Fest-Flüssig-Extraktion, Adsorption) von großer Bedeutung. Die Auswahl des Lösungsmittels beeinflusst häufig die Selektivität und die Ausbeute (Reichardt, 1988). Für ein Kristallisationsverfahren wird diese Auswahl durch eine Reihe von Kriterien bestimmt. Ein geeignetes Lösungsmittel soll spezifische Anforderungen in Bezug auf Sicherheit, industrielle Hygiene (niedrige Toxizität und Hautabsorption), Umweltfreundlichkeit, Zurückgewinnung, Stabilität, Wirkung auf Konstruktionsmaterialien und Verfügbarkeit erfüllen (Joback, 1997; Gessner, 1998; Frank *et al.*, 1999; Reichardt, 2003). Bezüglich der Löslichkeit ist zu fordern, dass diese zu Beginn einer Kühlungskristallisation nicht zu hoch ist, damit die Suspensionsdichte am Ende der Kristallisation nicht zu groß wird. Im Allgemeinen sollte sich die Löslichkeit um einen Faktor von etwa 10 über einen Temperaturbereich von 80 K ändern (Beckmann, 2004). Ab Suspensionsdichten größer 20% (ausgedrückt als $\frac{g_{\text{Feststoff}}}{100g_{\text{Lösung}}}$ in %) sind Suspensionen meistens nicht mehr pump- und rührbar, was die Handhabbarkeit einschränkt und insbesondere die Fest-Flüssig-Trennung erschwert. Sofern die Zielkomponente zu gut in der Mutterlauge löslich ist, ist zudem das Waschen des Filterkuchens mit zu hohen Verlusten an Produkt verbunden (Hofmann,

2004). Ein zweites Lösungsmittel wird manchmal zugegeben, um die Löslichkeit des Feststoffs zu verringern. Auf diese Weise werden Verdrängungs- oder Fällungskristallisationen durchgeführt (Whim und Johnson, 1996). Die absolute Löslichkeit und deren Temperaturabhängigkeit müssen gleichzeitig berücksichtigt werden, wenn ein Lösungsmittel für einen Kühlungskristallisationsprozess gewählt wird. Die erste Größe beeinflusst maßgeblich das Volumen des Reaktors, die Zweite bestimmt die Ausbeute (Tavare, 1995).

In der Literatur sind mehrere Simulationsprogramme zur Unterstützung der Lösungsmittelauswahl angegeben (Zhao und Cabezas, 1998). Die meisten davon beruhen auf den Gruppenbeitrags- oder g^E -Modellen zur Vorausberechnung von Löslichkeiten (s. auch Kap. 2.2.2.5) (Nass, 1994). Ihre Stärke besteht hauptsächlich in Tendaussagen bezüglich des Lösevermögens der in Frage kommenden Lösungsmittel (Frank *et al.*, 1999). Ganz allgemeine empirische Regeln für die Abschätzung der Löslichkeit wurden ebenso abgeleitet. Es gibt viele Ausnahmen für die Faustregel „Ähnliches löst Ähnliches“ (*similia similibus solvuntur*), dennoch eignet sie sich für Abschätzungen als nützliche Richtlinie.

Lösungsmittel können ganz allgemein als *polar* und *unpolar* definiert werden; die erste Bezeichnung bezieht sich auf Flüssigkeiten, welche hohe Dielektrizitätskonstanten besitzen, wie z.B. Wasser, Säuren, Alkohole und die letzte bezieht sich auf Flüssigkeiten mit niedrigen Dielektrizitätskonstanten, wie z.B. aromatische Kohlenwasserstoffe. Ein unpolarer Feststoff (z.B. Anthracen) ist üblicherweise löslicher in einem unpolaren Lösungsmittel (z.B. Benzen) als in einem polaren Lösungsmittel (z.B. Wasser) (Klein und Wu, 1996). Große chemische Ähnlichkeiten zwischen Feststoff und Lösungsmittel sind aber zu vermeiden, da die gegenseitige Löslichkeit vermutlich sehr hoch sein könnte, und demzufolge könnte sich die Kristallisation als schwierig oder unwirtschaftlich erweisen (Mullin, 1997).

Bei der Abreicherung von Substanzen mit unterschiedlicher chemischer Struktur durch Kristallisation kann unter Umständen eine Aufreinigung durch die Auswahl der Polarität des Lösungsmittels erzielt werden, da sich die absoluten Löslichkeiten der Verunreinigungen und der Zielsubstanz in den einzelnen Lösungsmitteln unterscheiden können. Diese Eingriffsmöglichkeit besteht im Allgemeinen bei der Trennung von Enantiomeren wegen ihrer Ähnlichkeit nicht. Daher spielt die Polarität des Lösungsmittels für die Kristallisation von Enantiomeren nur eine untergeordnete Rolle.

Wasser wird meistens als Lösungsmittel in der industriellen Kristallisation von anorganischen Substanzen verwendet (Mullin, 1997). Da Wasser verfügbar, billig und ungefährlich ist, wird es auch bei der Kristallisation von organischen Komponenten eingesetzt, wann immer das möglich ist. Die besonderen Eigenschaften des Wassers beruhen hauptsächlich auf dem Aufbau des Wassermoleküls und der Verkettung der Moleküle über Wasserstoffbrückenbindungen. Daraus ergeben sich unter anderem der hohe Schmelz- und Siedepunkt sowie die Dichteanomalie. Wasser ist durch seinen Dipol ein hervorragendes polares Lösungsmittel für viele Stoffe. Generell gilt, dass die Wasserlöslichkeit mit

steigender Polarität des Stoffes zunimmt. Beim Auflösen von ionischen Stoffen in Wasser laufen der endotherme Gitterabbau und die exotherme Hydratation ab, was Kältemischungen (Salze in Wasser) und Wärmemischungen (Schwefelsäure in Wasser) ermöglicht. Dabei entscheidet die Differenz zwischen dem endothermen Gitterabbau und der exothermen Hydratation, ob eine Abkühlung oder eine Erwärmung eintritt (Wieland, 1999; Höll und Grohmann, 2002).

Es gibt ein paar Hundert organische Lösungsmittel. Die Liste kann im Labor auf etwa ein paar Dutzend reduziert werden, die in folgende Gruppen eingeteilt werden können: Essigsäure und ihre Ester, niedrige Alkohole und Ketone, Ether, chlorierte Kohlenwasserstoffe, Homologe von Benzen, Fraktionen des Leichtbenzins (Flick, 1991; Archer, 1996).

2.1.5. Verfügbarkeit von Fest-Flüssig-Phasengleichgewichtsdaten

Wann immer möglich, sollten Gleichgewichtsdaten für das Design eines Kristallisationsprozesses auf zuverlässigen Experimenten für das jeweilige Gemisch bei den für den Prozess relevanten Temperaturen, Drücken und Zusammensetzungen basieren (Reid *et al.*, 1987). Leider sind diese Daten häufig nicht vorhanden. Das lässt sich mit der erheblichen Komplexität und Anzahl der industriell relevanten Stoffsysteme erklären. In der Regel müssen gezielte Messungen vorgenommen werden, um durch Korrelation der ermittelten Löslichkeitsdaten ausreichend zuverlässige Interpolationen und Extrapolationen zu ermöglichen (Reid *et al.*, 1987).

In Tab. 2-1 sind wesentliche Datensammlungen zusammengefasst, die Fest-Flüssig-Gleichgewichtsdaten enthalten.

Weiterhin sind verschiedene „sekundäre“ Quellen von Stoffdaten vorhanden, welche auf Referenzdaten anderer Nachschlagewerke basieren (Nývlt, 1977; Mullin, 1997).

Es könnte vermutet werden, dass zuverlässige Löslichkeitsdaten für viele wässrige anorganische Zweikomponentensysteme mit genügender Genauigkeit im gewünschten Bereich in der Literatur angegeben sind. Jedoch ist das nicht immer zutreffend. Löslichkeiten unterscheiden sich in verschiedenen Tabellenwerken und deren Temperaturabhängigkeiten sind oft inkonsistent (Broul *et al.*, 1981). Da die Anzahl der organischen Substanzen deutlich die der anorganischen Komponenten übertrifft, findet man Löslichkeitsdaten für ein organisches Stoffsystem unter gewünschten Bedingungen noch seltener. In Bezug auf Enantiomere betreffen die vorhandenen Fest-Flüssig-Gleichgewichte hauptsächlich die breiter hergestellten Produkte wie Aminosäuren und chirale Zuckerarten. Löslichkeitsdaten für Aminosäuren in wässrigen Lösungsmitteln finden sich in Dalton und Schmidt (1933), Dunn *et al.* (1933), Nozaki und Tanford (1965), Dey und Lahiri (1988), Kuramochi *et al.* (1996), Soto *et al.* (1999), Majumder *et al.* (2000), Profir und Matsuoka (2000), Ferreira *et al.* (2004). Aminosäuren werden gewöhnlich durch die Hydrolyse von Keratin gewonnen. Die entsprechenden Prozesse werden in Gegenwart von starken Säuren oder Basen durchgeführt. Deswegen wurde auch in einigen Artikeln der pH-Effekt auf die Löslichkeit untersucht (Carta und Tola, 1996; Khoshkbarchi und Vera, 1997; Pradhan und Vera, 1998). Chirale Zucker sind wichtige Bestandteile vieler Nahrungsmittel. Für die Untersuchung und Entwicklung verfahrenstechnischer

Prozesse zu deren Herstellung können Löslichkeitsdaten zum Teil in der Literatur gefunden werden (Gabas *et al.*, 1988; Bockstanz *et al.*, 1989; Flood *et al.*, 1996). Auffällig bei Aminosäuren sowie Zuckern ist, dass sich die Daten nur auf die Löslichkeiten der reinen Enantiomeren oder des Racemats beziehen. Beiträge, welche sich mit Gemischen aus den beiden Randsystemen (Enantiomer-Lösungsmittel und Racemat-Lösungsmittel) befassen, sind, abgesehen von einigen Beispielen (Jacques und Gabard, 1972; Lim *et al.*, 1995; Wang, X. *et al.*, 2002; Wang, X. J. *et al.*, 2004; Worlitschek *et al.*, 2004), kaum vorhanden.

Tab. 2-1: Datenquellen für Fest-Flüssig-Gleichgewichte

Quelle	Bemerkung
A. Seidell: <i>Solubilities of Inorganic and Organic Compounds</i> , W. R. Linke, A. Seidell: <i>Solubilities-Inorganic and Metal-Organic Compounds</i> (1941)	Datensammlung aus 2 Bänden (plus Anhang). Der erste Band enthält Löslichkeiten von anorganischen und metallorganischen Stoffen in einzelnen oder gemischten Lösungsmitteln; das zweite Band bezieht sich auf organische Substanzen.
H. Stephen and T. Stephen: <i>Solubilities of Inorganic and Organic Compounds</i> (1963)	Datensammlung aus 5 Bänden über Löslichkeiten von anorganischen, metallorganischen und organischen Substanzen in binären, ternären und Mehrkomponentensystemen
Kirginzev (1972)	Löslichkeitsdaten anorganischer Komponenten in Wasser
H. Silcock: <i>Solubilities of Inorganic and Organic Compounds</i> (1979)	Systematische Datensammlung bis 1965 mit Löslichkeiten von anorganischen ternären und Mehrkomponentensystemen
M. Broul et al.: <i>Solubility of Inorganic Two-Component Systems</i> (1981)	Umfassende Sammlung von Löslichkeitsdaten anorganischer Komponenten in Wasser
F. Ullmann: <i>Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry</i> (Ullmann, 1998)	Umfangreiche Datensammlung über thermodynamische Parameter von organischen und anorganischen Komponenten; enthält auch zahlreiche Löslichkeitsdaten.
Landoldt-Börnstein (2000)	Klassisches Tabellenwerk aus aktuell mehr als 280 Bänden; beinhaltet chemische, physikalische und andere in der Ingenieurpraxis erforderliche Daten.
Beilstein Informationssysteme: „ <i>Beilstein Crossfire</i> “ (2001)	Online-Datensammlung; beinhaltet verschiedene thermodynamische Parameter von organischen und anorganischen Stoffen, einschließlich Löslichkeitsdaten.

2.2. Grundlagen der Phasengleichgewichte

Zur Charakterisierung von Mehrphasensystemen, welche miteinander in Kontakt stehen, sind Aussagen über Phasengleichgewichtsbedingungen notwendig.

Eine *Phase* wird als ein homogener Teil eines Systems definiert, in dem gleiche physikalische Eigenschaften und gleiche chemische Zusammensetzung vorliegen.

Eine Klassifizierung der Gleichgewichte erfolgt anhand der Art der Phasen. Die Gleichgewichtsbedingungen können geeignet in grafischer Darstellung, den sogenannten Phasendiagrammen, oder in Form von Gleichungen repräsentiert werden.

Somit befasst sich dieses Kapitel mit den grundsätzlichen Typen von Phasendiagrammen sowie mit den thermodynamischen Modellen, die das Fest-Flüssig-Gleichgewicht beschreiben.

2.2.1. Phasendiagramme

In der vorliegenden Arbeit werden ternäre Löslichkeitsphasendiagramme behandelt, wobei als Basis binäre Schmelzpunktphasendiagramme dienen. Aus diesem Grund wird im Folgenden auf Ein-, Zwei- und Dreikomponentensysteme eingegangen. Im Allgemeinen beschreiben Phasendiagramme das Verhalten von Systemen aus einer oder mehreren Komponenten verteilt in einer oder mehreren Phasen (fest, flüssig usw.) als Funktion von Temperatur, Druck und Konzentrationen.

2.2.1.1. Phasenregel

Die Phasenregel stellt die wichtigste Grundlage zur qualitativen Beschreibung von Gleichgewichtszuständen und damit zur Konstruktion von Phasendiagrammen dar.

Ein System befindet sich im Gleichgewicht, wenn die Temperatur, der Druck und die chemischen Potentiale jeder Teilchenart in allen Phasen gleich sind. Eine Änderung der Temperatur, des Druckes oder der Zusammensetzung führen zu einem neuen Gleichgewichtszustand. Jedes System besitzt *Freiheitsgrade*, welche der Anzahl der Variablen (Temperatur, Druck und Zusammensetzung) entsprechen, die für die Beschreibung eines Gleichgewichtszustandes festzulegen sind. 1876 hat *Gibbs* den Zusammenhang zwischen der Anzahl der Phasen (P), der Anzahl der unabhängigen Komponenten (C) und der Anzahl der Freiheitsgrade (F) aufgestellt:

$$P + F = C + 2 \quad (2-1)$$

Diese Gleichung ist als *Phasenregel* bekannt (Findlay, 1958).

Die Phasenregel besagt, unter welchen Bedingungen ein Stoffsystem im Gleichgewicht ist. Ein einfaches Beispiel zur Veranschaulichung der Anwendung der Phasenregel ist die Analyse eines Feststoffs und einer Lösung, welche ein Lösungsmittel und denselben gelösten Feststoff enthält. Im Gleichgewicht liegen zwei Komponenten (C=2) und drei Phasen (P=3; fest, flüssig und Dampf) vor. Da gilt $F = 1$, führt eine Änderung einer beliebigen Variable (Temperatur, Druck oder Zusammensetzung) zu einem neuen Gleichgewichtszustand.

Gemessene Daten für die Temperatur, den Druck und die Zusammensetzung sowie für die Struktur des kristallinen Feststoffs werden benötigt, um ein Phasendiagramm anhand der Phasenregel zu konstruieren.

2.2.1.2. Einkomponentensysteme

Die maximale Anzahl der Freiheitsgrade in einem Einkomponentensystem ist nach Gl. (2-1) zwei. Eine grafische Darstellung kann in zweidimensionaler Form erfolgen, wobei die Abszisse meist die Temperatur und die Ordinate den Druck repräsentieren (Abb. 2-2). Das Gleichgewicht zwischen zwei korrespondierenden Phasen ist *monovariant* und wird durch eine Linie ausgedrückt, welche einen Freiheitsgrad aufweist ($P=2$, $C=1$ in Gl. 2-1). Liegen alle drei Phasen (Dampf *g*, flüssig *l* und fest *s*) im Gleichgewicht vor, so ist der Freiheitsgrad laut Gl. (2-1) Null, d.h. dieses Gleichgewicht ist *invariant* und stellt sich nur bei einer bestimmten Temperatur und einem bestimmten Druck, dem sogenannten *Tripelpunkt*, ein.

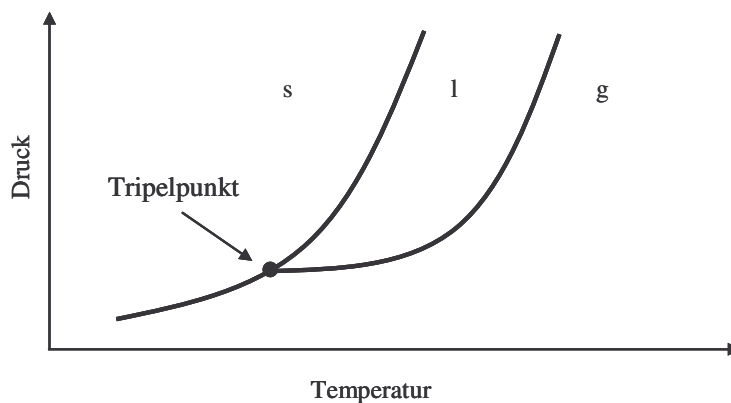


Abb. 2-2: Phasendiagramm eines Einkomponentensystems

2.2.1.3. Binäre Schmelzpunktphasendiagramme

Theorie

Die Ermittlung binärer Schmelzpunktphasendiagramme ist von besonderer Bedeutung bei der Charakterisierung von Systemen mit zwei Komponenten bzw. zwei Spezies einer Substanz (z.B. den zwei Enantiomeren eines chiralen Stoffsystems), da das Schmelzpunktphasendiagramm die für den Kristallisationsprozess erforderlichen Existenzgebiete der reinen Komponenten zeigt.

Ein binäres Stoffsystem, z.B. bestehend aus zwei Enantiomeren *L* und *D*, ist durch deren Mengen n_L und n_D gegeben. Die Zusammensetzung des Systems wird durch folgende Molenbrüche gekennzeichnet:

$$x_L = \frac{n_L}{n_L + n_D} \quad (2-2)$$

$$x_D = \frac{n_D}{n_D + n_L} = 1 - x_L \quad (2-3)$$

Für die Diskussion von Gleichgewichten in einem Zweistoffsystem sind drei unabhängige Variablen, die Temperatur T , der Druck p und einer der beiden Molenbrüche x zu berücksichtigen. Die drei unabhängigen Variablen T , p , x spannen einen dreidimensionalen Zustandsraum auf. Wird bei Umgebungsdruck gearbeitet, so ist dieser konstant. Durch die verbleibenden Variablen T und x erfolgt bei konstantem Druck die Betrachtung in einem zweidimensionalen, isobaren Schnitt durch den dreidimensionalen Zustandsraum.

Zur Auftragung des Phasendiagramms bei konstantem Druck gibt es verschiedene Möglichkeiten. Üblicherweise erfolgt sie in einem Zusammensetzung (x) – Temperatur (T) – Diagramm (Nývlt, 1977). Ein Überblick zur Erstellung entsprechender Diagramme ist in Wilke (1988) gegeben. In Abb. 2-3 ist schematisch ein Schmelzpunktphasendiagramm einer chiralen Substanz dargestellt. Es ist exemplarisch der einfachste Fall ausgewählt, mit *Eutektikum* (Eu) bei der racemischen Zusammensetzung und ohne weitere feste Phasen außer den reinen Enantiomeren. In der Schmelze liegen beide Enantiomere (D und L) in flüssiger Form (l) vor. In diesem Einphasengebiet können die Temperatur und die Konzentration unabhängig voneinander ohne Phasenwechsel variiert werden, da die Anzahl der Freiheitsgrade zwei beträgt (GL. 2-1). Bei der Abkühlung einer Schmelze der Zusammensetzung K beginnt bei einer definierten Temperatur ($T_{m,K}$) durch die Bildung des festen D-Enantiomers D^s (Kristallisation) der Übergang in das Zweiphasengebiet. Das Einsetzen der Kristallisation ist neben der Fest-Flüssig-Gleichgewichtstemperatur von kinetischen Faktoren wie Keimbildung und Kristallwachstum abhängig (Gmehling und Brehm, 1996). Im Zweiphasengebiet stehen die feste (D-Enantiomer) und die entsprechend zusammengesetzte flüssige Phase miteinander im Gleichgewicht. Da die Anzahl der Gleichgewichtsphasen zwei beträgt, ist ein Freiheitsgrad variabel. Dies bedeutet, dass die Änderung der Temperatur eine Änderung der Zusammensetzung der flüssigen Phase bewirkt, wobei das Gleichgewicht zwischen dem Feststoff und der Flüssigkeit durch die *Liquiduslinie* (monovariante Kurve) angegeben ist. Somit entspricht die Liquiduslinie exakt der Löslichkeitskurve. Bei einer beliebigen Temperatur T steht das feste D-Enantiomer D^s im Gleichgewicht mit der flüssigen Phase der Zusammensetzung x^l , wobei eine Linie, die sogenannte *Konode*, beide Phasen verbindet. Die relativen Mengen an D-Enantiomer und restlicher Lösung sind durch das Verhältnis der Abschnitte auf der Verbindungslinie gegeben

$$\frac{e}{f} = \frac{m^l}{m_D^s} \quad (2-4)$$

wobei m^l und m_D^s die Massen der Lösung bzw. des Festkörpers D bezeichnen. Der letzte Zusammenhang ist als *Hebelgesetz* bekannt. Die Massenbilanz lautet:

$$m_{\text{gesamt}} = m^l + m_D^s \quad (2-5)$$

Die Gewinnung von reinem D-Enantiomer ist bis zum Erreichen der eutektischen Temperatur (T_{Eu}) möglich, wo der letzte Flüssigkeitstropfen die eutektische Zusammensetzung besitzt. Am Eutektikum liegen drei Phasen (D^s , L^s und l) im binären System im Gleichgewicht vor, somit gilt $F = 0$ (Gl. 2-1). Das System ist invariant. Die *Soliduslinie* bildet die Grenze zwischen dem Zweiphasengebiet und der vollständig festen Phase. Bei einem eutektischen System ist die Ausbeute für eine Komponente durch die Lage des Startpunktes der Kristallisation und die Lage des eutektischen Punktes begrenzt (Abschnitt *A-Eu* der Liquiduslinie). Das macht die außerordentliche Bedeutung der Kenntnis der eutektischen Temperatur bzw. Zusammensetzung bei der Herstellung von reinen Substanzen durch Kristallisation verständlich. Noch tiefere Abkühlung resultiert nun in der gleichzeitigen Abscheidung einer festen Mischung aus D- und L-Enantiomer. Im allgemeinen Fall ergeben sich die relativen Mengen aus der Lage des Eutektikums.

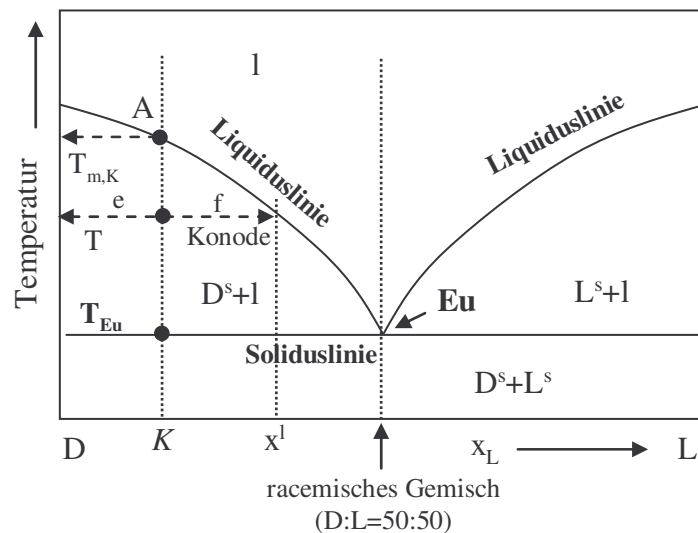


Abb. 2-3: Schematische Darstellung des Schmelzpunktphasendiagramms eines chiralen Systems

Typen

Die Phasendiagramme für binäre Fest-Flüssig-Gleichgewichte zeichnen sich durch eine große Vielfalt aus. In Abb. 2-4 sind – entsprechend einem Vorschlag von *Matsuoka* und *Fukushima* (1986) – die wichtigsten binären Fest-Flüssig-Phasengleichgewichte nach ihrer Art und Häufigkeit klassifiziert. Das am meisten auftretende Gleichgewicht vom Typ A, das sogenannte eutektische System, beschreibt eine Mischung, deren Komponenten in der flüssigen Phase vollständig mischbar und in der festen Phase jedoch vollständig unmischbar sind (diesem Typ gehört das in Abb. 2-3 gezeigte System an). Liegt ein solches Gleichgewicht vor, so ist es prinzipiell möglich, in einer Kristallisationsstufe eine der beiden Komponenten rein zu kristallisieren. Im Gegensatz dazu steht das Gleichgewicht vom Typ F,

bei dem die Komponenten sowohl in der flüssigen als auch in der festen Phase vollständig ineinander löslich sind. In diesem Fall ist eine mehrstufige Kristallisation nötig, um eine Komponente nahezu rein zu erhalten. Gleichgewichte vom Typ E stellen eine Überlagerung der beiden Grundtypen A und F dar: das System weist ein Eutektikum auf, die Komponenten sind aber in der festen Phase teilweise ineinander löslich (*partielle Mischbarkeit* im festen Zustand). Beim Phasendiagramm vom Typ D sind die Komponenten in beiden Phasen vollständig mischbar. Es tritt jedoch ein Minimum (singulärer Punkt, analog zum azeotropen Punkt beim Dampf-Flüssig-Gleichgewicht) auf. Die Typen B und C zeigen neben den reinen Komponenten eine weitere feste Phase, die durch eine bestimmte Zusammensetzung gekennzeichnet ist. Der Typ B wird in der Literatur als Gleichgewicht mit „offenem“ Maximum bezeichnet (Komponenten bilden eine stöchiometrische Verbindung im festen Zustand, welche einen Schmelzpunkt aufweist - *Dystektikum*), während der Typ C als System mit „verdecktem“ Maximum bezeichnet wird (Komponenten bilden eine stöchiometrische Verbindung im festen Zustand, welche am Schmelzpunkt nicht stabil ist - *Peritektikum*).

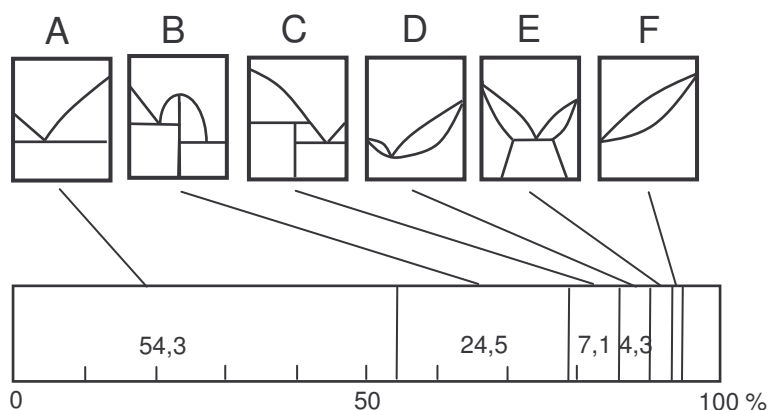


Abb. 2-4: Statistik über die bei organischen Systemen beobachteten binären Phasendiagramme (Matsuoka und Fukushima, 1986)

Um ein binäres Schmelzpunktphasendiagramm zu erstellen, muss das Schmelzverhalten einiger Mischungen beider Komponenten mit bekannten Zusammensetzungen untersucht werden. Die am besten entwickelte Technik zur Ermittlung von binären Phasendiagrammen ist *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) (Höhne *et al.*, 1996).

Nach der Klassifizierung von *Roozeboom* (1899) kann man für chirale Stoffsysteme analoge Typen von Phasendiagrammen definieren. Die wichtigsten sind in Abb. 2-5 aufgeführt. Die erste Gruppe (I und II) charakterisiert konglomeratbildende Systeme. Im Gegensatz zu anderen binären organischen Systemen sind Konglomerate relativ selten unter den chiralen Verbindungen zu treffen (< 10%, (Druot, 1996)). Die Typen III und IV sind Systeme, bei denen die Enantiomere eine 1:1-Verbindung in der festen Phase (racemische Verbindung oder "true racemate") bilden, die durch eine regelmäßige Anordnung beider Enantiomere im Kristall charakterisiert ist. Sie stellen den größten Teil der chiralen Stoffsysteme dar (ca. 90%). Typen V, VI, und VII widerspiegeln das Verhalten enantiomerer

Systeme, die feste Lösungen im gesamten Konzentrationsbereich bilden. Man spricht von *pseudo-racemischen* Systemen. Die Anzahl solcher in der Literatur beschriebenen Verbindungen ist klein (< 1%).

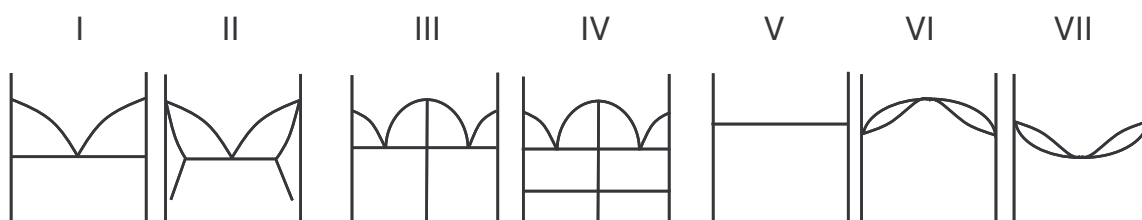


Abb. 2-5: Klassifizierung möglicher binärer Phasendiagramme nach Roozeboom (1899)

Feste Lösungen in chiralen Stoffsystemen

Wenn ein Racemat als Konglomerat (Typ I-II, Abb. 2-5) oder als racemische Verbindung (Typ III-IV, Abb. 2-5) vorliegt, kann außerdem eine nachweisbare feste Lösung zwischen den kristallinen Spezies auftreten, insbesondere in der Nähe entweder der reinen Enantiomeren oder der racemischen Verbindung (partielle Mischbarkeit). Abb. 2-6 zeigt zwei Beispiele von Phasendiagrammen mit solchen festen Lösungen. Im Fall (a) während des Aufschmelzens der Mischung K bis zu einer Temperatur T , ist die Zusammensetzung der flüssigen Phase durch x^l gegeben. Der dazugehörige Feststoff ist eine Mischphase der Zusammensetzung x^s . Im Fall (b) kommt es zur partiellen Mischbarkeit der Enantiomeren mit dem Racemat.

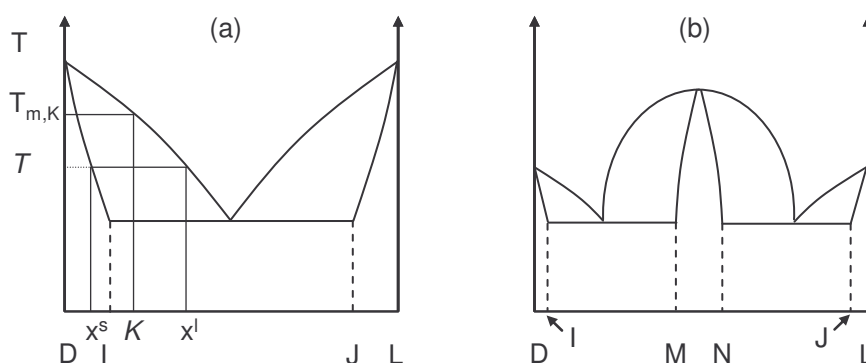


Abb. 2-6: Illustration der Bildung von festen Lösungen von Enantiomeren in einem begrenzten Konzentrationsbereich im binären Schmelzdiagramm: (a) Konglomerat; (b) Racemische Verbindung. Proben mit Zusammensetzung zwischen D und I (oder J und L) bestehen aus einer festen Lösung des wenig vorhandenen Enantiomers im Kristallgitter des Majoritätsevenantiomers. Proben zwischen I und J (Bild (a)) oder I und M und N und J (Bild (b)) enthalten zwei Mischkristalle im dem Hebelgesetz entsprechenden Verhältnis. Zwischen M und N (Bild (b)) wird das Enantiomer in Überschuss im Kristallgitter der racemischen Verbindung aufgenommen (Jacques et al., 1994).

Ein möglicher Weg zur Bestimmung der Grenze der Mischkristallbildung (mit anderen Worten die Bestimmung der Existenzgebiete von festen Lösungen) ist unter Anwendung des *Tammann-Plots*, wobei Schmelzdaten von Mischungen beider Enantiomeren hierfür benötigt werden. Für seine Konstruktion werden der eutektischen Zusammensetzung zugehörige Schmelzenthalpien (Δh_m) als Funktion der Zusammensetzung der untersuchten Mischungen (x_L) aufgetragen. Die eutektischen Schmelzeffekte werden gleich 0 ($\Delta h_m = 0$), wenn die vollständige Mischbarkeit im festen Zustand erreicht ist.

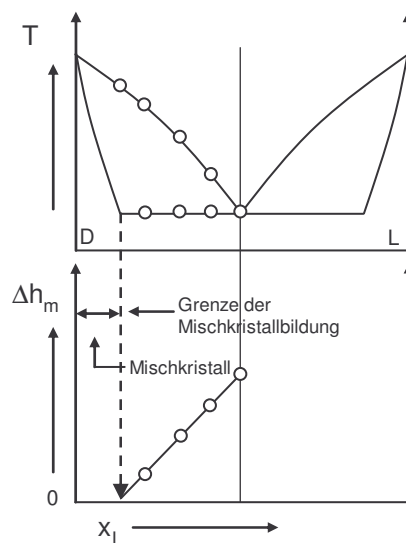


Abb. 2-7: Schematische Darstellung der Konstruktion des Tammann-Plots (Tammann, 1924) zur Ableitung der Grenze der Mischkristallbildung

Eine vollständige Mischbarkeit im Festkörper wird für organische Substanzen nur selten beobachtet, partiell mischbare Systeme treten häufiger auf (Kofler und Kofler, 1945; Kitaigorodskii, 1979), wobei jedoch die analytischen Methoden für eine präzise Quantifizierung oft zu ungenau sind.

Der Ansatz einer begrenzten Löslichkeit im Festkörper ist nicht ohne allgemeine Kritik geblieben. So ist die Annahme der Bildung von Substitutionsmischkristallen (die Moleküle der Gastkomponente nehmen reguläre Gitterplätze des Wirtsgitters ein) inkompatibel mit der Chiralität. Substitutionsmischkristalle setzen die Austauschbarkeit der Bausteine voraus, chirale Moleküle sind aber gerade nicht „superimposable“ (Jacques *et al.*, 1994). Nur geringe Unterschiede in den Strukturen sollte die Mischbarkeit begrenzt zulassen. Dass Mischkristallbildung bei chiralen Systemen sehr selten auftritt, hängt damit zusammen, dass beim Aufbau von Molekülkristallen gewöhnlich ausgeprägte gerichtete Bindungen zwischen den Molekülen (Wasserstoffbrückenbindung) eine besondere Rolle spielen. Mischkristallbildung bei chiralen Substanzen bezieht sich deshalb in der Regel auf Systeme, bei denen die Chiralität im Vergleich zu anderen sterischen Eigenschaften der Moleküle nur wenig Bedeutung bezüglich des Gitteraufbaus besitzt (z.B. große „sphärische“ Moleküle oder Flüssigkristalle) (Jacques *et al.*, 1994).

Polymorphie in chiralen Stoffsystemen

Polymorphie ist die Fähigkeit einer Komponente, in mehr als einer Kristallstruktur zu kristallisieren (McCrone, 1965). Deren Auftreten ist ein häufiges Phänomen unter chiralen Molekülen (Threlfall, 1995). Es wird meistens angegeben, dass annähernd die Hälfte aller kleinen organischen Moleküle Polymorphe oder Solvate bilden (Henck *et al.*, 1997). In Bezug auf pharmazeutische Wirkstoffe sprechen manche Autoren sogar von 80% (Hilfiker *et al.*, 2003).

Unterschiedliche Feststoffmodifikationen besitzen verschiedene physikalische und chemische Eigenschaften. Aus pharmazeutischer Sicht werden die Bioaktivität, die Handhabung und die Stabilität erheblich durch die Existenz von Polymorphen beeinflusst. Zur Vermeidung unerwünschter Phasenumwandlungen während des Produktionsverfahrens oder während der Produktlebensdauer ist von großer Bedeutung, das polymorphe Verhalten jedes Arzneimittels zu ermitteln (Münzel, 1966; Henck *et al.*, 1997).

Im Folgenden werden polymorphe Phasenübergänge kristalliner Substanzen anhand von Abb. 2-8 behandelt.

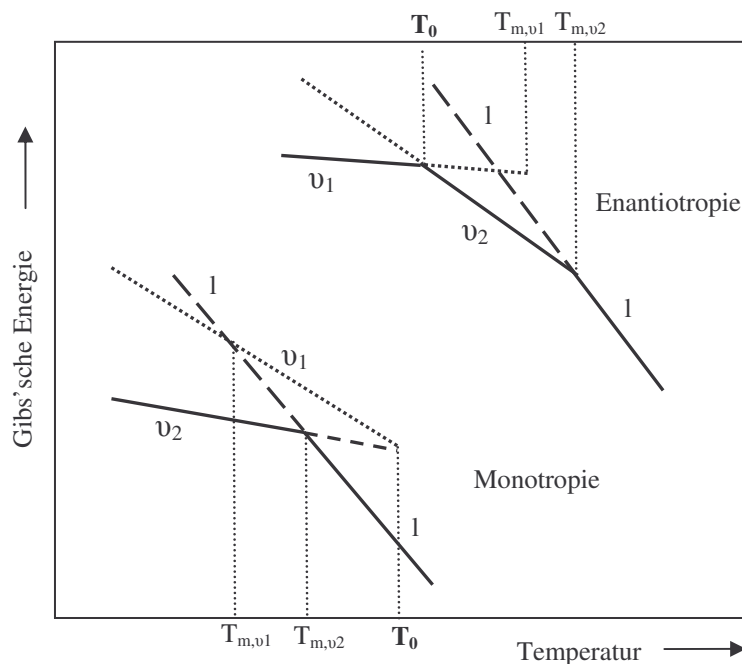


Abb. 2-8: Vereinfachte Beschreibung der enantiotropen und monotropen Übergänge bei konstantem Druck: freie Energie des Systems als Funktion der Temperatur. v_1 und v_2 sind kristalline Phasen, während l die flüssige Phase darstellt; (————) stabil (flüssig oder fest); (— — — —) unterkühlte Flüssigkeit; (- - - - -) metastabiler Kristall (Jacques *et al.*, 1994).

Wenn ein Einkomponentensystem ($C=1$ in Gl. 2-1) in zwei kristallinen Formen (v_1 und v_2 , d.h. die Anzahl der Phasen ist $P=2$) auftritt, ist das System bei konstantem Druck invariant ($F=C-P+1=0$, vorausgesetzt, dass keine Dampf- oder Flüssigphase vorhanden ist). Infolgedessen können beide

kristallinen Phasen derselben Komponente im Gleichgewicht nur bei einer bestimmten Temperatur, der *Phasenumwandlungstemperatur* T_0 , gleichzeitig existieren. Die Untersuchung der Kurven, die die freie Energie des Systems darstellen, lässt zwischen zwei Möglichkeiten unterscheiden (Abb. 2-8): *Enantiotropie*, der Fall mit T_0 kleiner als die Schmelztemperatur beider polymorpher Formen ($T_{m,v1}$ und $T_{m,v2}$). Jede Modifikation ist somit in einem bestimmten Temperaturbereich stabil und die Umwandlung von einer Form in die andere kann bei der Temperatur T_0 reversibel erfolgen. Im zweiten Fall, der sogenannten *Monotropie*, liegt T_0 höher als die Schmelzpunkte beider polymorpher Formen. Damit ist die eine Modifikation (hier v_1) immer metastabil gegenüber der Anderen und der Phasenübergang kann irreversibel nur in Richtung $v_1 \rightarrow v_2$ stattfinden und zwar bei Temperaturen niedriger als $T_{m,v1}$. Dann ist die Phasenübergangstemperatur (T_0) insofern fiktiv, als sie über den Schmelzpunkten liegt. Demzufolge lässt sich die metastabile Modifikation v_1 nur über begrenzte Zeit durch Abkühlung der im Schmelzzustand befindlichen Komponente auf Temperaturen kleiner als $T_{m,v1}$ erhalten.

In Bezug auf die möglichen Phasengleichgewichte beim Auftreten von polymorphen Feststoffmodifikationen sind mehrere Möglichkeiten denkbar. Ein detaillierter Überblick über die heterogenen Gleichgewichte in chiralen Stoffsystemen ist von *Coquerel* (2000) gegeben.

2.2.1.4. Ternäre Löslichkeitsphasendiagramme

Im Fall von Stereoisomeren hat man bei einer Kristallisation aus Lösung mit drei Komponenten zu tun – die zwei Stereoisomeren und das Lösungsmittel. Während sich Änderungen der Temperatur und Konzentration in einem binären System bei isobaren Bedingungen in einer einzigen Ebene darstellen lassen, erfordert die Darstellung ternärer Daten drei Dimensionen. Dies erfolgt üblicherweise mittels eines Dreiecksprismas, dessen vertikale Achsen die Temperatur des Systems beschreiben (Abb. 2-9).

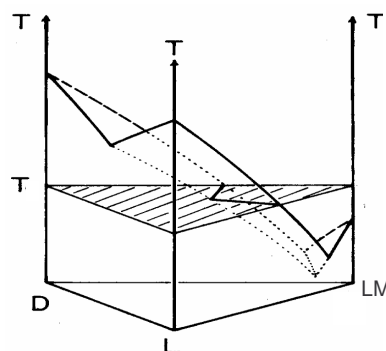


Abb. 2-9: Dreidimensionale Darstellung eines ternären Systems zweier Enantiomere und eines Lösungsmittels. Die linke Seitenfläche des Prismas entspricht dem binären Diagramm von D- und L-Enantiomer. Weiterhin ist die Konstruktion eines Dreiecksdiagramms für eine Isotherme dargestellt (gestrichelte Fläche) (Jacques et al., 1994).

Falls ein enantiomeres Gemisch (D und L) in Gegenwart von Lösungsmittel (LM) vorliegt, bezeichnet eine Seitenfläche des Prismas das binäre Schmelzpunktphasendiagramm beider Enantiomeren (D, L) (Abb. 2-9). Die anderen zwei Seitenflächen sind Lösungsmittel enthaltende binäre Diagramme (D, LM) und (L, LM). Anhand dieser Darstellung lässt sich der Einfluss des Lösungsmittels nachvollziehen. Das Lösungsmittel wirkt wie eine weitere Komponente, genau wie das Gegenenantiomer, und führt zu einer Erniedrigung des Schmelzpunktes im System.

Die Schmelzpunkts- oder Gefrierpunktserniedrigung durch Lösungsmittel und Gegenenantiomer sind nur vom Molenbruch des Zielenantiomers abhängig. Man schreibt für die Gefrierpunktserniedrigung ΔT für die Zielkomponente i (Maurer, 2004):

$$\Delta T = \frac{RT_{m,i}T}{\Delta h_{m,T_{m,i}}} \ln x_i \approx K_e x_i \quad (2-6)$$

wobei K_e die kryoskopische Konstante, $T_{m,i}$ und $\Delta h_{m,T_{m,i}}$ die Schmelztemperatur bzw. Schmelzenthalpie der reinen Komponente i und R die allgemeine Gaskonstante sind. Der Molenbruch der Zielkomponente ist gegeben durch:

$$x_i = \frac{m_i / M_i}{m_i / M_i + Mole_{andere}} \quad (2-7)$$

Für die Anzahl Mole anderer Komponenten kann man je nach Phasendiagramm, Schmelzpunkt- oder Löslichkeitsdiagramm schreiben:

$$Mole_{andere} = \begin{cases} m_i / M_i & \text{binäres Schmelzdiagramm} \\ m_{LM} / M_{LM} & \text{binäres Löslichkeitsdiagramm} \\ m_i / M_i + m_{LM} / M_{LM} & \text{ternäres Löslichkeitsdiagramm} \end{cases} \quad (2-8)$$

Im ternären Fall ist der Ausdruck für die anderen Mole nur eine Erweiterung des Ausdrucks des binären Systems um das Lösungsmittel.

Die dreidimensionale Darstellung des Phasendiagramms ist offensichtlich schwer handhabbar. Man kann sich mit einem zur vertikalen Achse senkrechten zweidimensionalen Ausschnitt behelfen. Somit wird ein Dreieck (isothermer Ausschnitt) erhalten, der das *Löslichkeitsdiagramm* bei der Temperatur T darstellt (Abb. 2-9). Ein solcher isothermer Teil wird üblicherweise als ein gleichseitiges Dreieck gezeichnet.

Die unterschiedlichen Kategorien binärer Phasendiagramme, die bereits für chirale Substanzen gezeigt worden sind (Abb. 2-5), können ebenso für ternäre D-Enantiomer/L-Enantiomer/Lösungsmittel-Systeme definiert werden. Abb. 2-10 zeigt die grundsätzlichen ternären Löslichkeitsdiagramme für chirale Stoffsysteme.

In Abb. 2-11 ist ein ternäres Phasendiagramm eines racematbildenden Systems schematisch dargestellt. Die Eckpunkte des Diagramms stellen die beteiligten reinen Komponenten dar, d.h. die zwei Enantiomeren (D und L) und das Lösungsmittel (LM). Demzufolge beschreiben die

Dreiecksseiten die binären Systeme D-Enantiomer/LM und L-Enantiomer/LM auf der linken und der rechten Seite und D-Enantiomer/L-Enantiomer auf der Dreiecksbasis. Ein weiteres (quasi)binäres System Racemat-Lösungsmittel (Rac/LM) wird durch die Verbindungslinie der racemischen Zusammensetzung auf der Dreiecksbasis und der Lösungsmittlecke gebildet. Jeder Punkt innerhalb des Diagramms stellt ein Gemisch aus allen drei Komponenten dar und widerspiegelt eine Löslichkeit gegebener enantiomerer Zusammensetzung bei einer bestimmten Temperatur. Das Verbinden aller der gleichen Temperatur zugehörigen Punkte definiert eine Löslichkeitskurve im ternären System bei dieser Temperatur (Sättigungs- oder Löslichkeitsisotherme). Über einer bestimmten Sättigungsisotherme ist die Lösung ungesättigt, d.h. es existiert nur eine (flüssige) Phase (l) und unter dieser Isotherme liegen zwei oder drei (eine flüssige und eine oder zwei feste) Phasen vor.

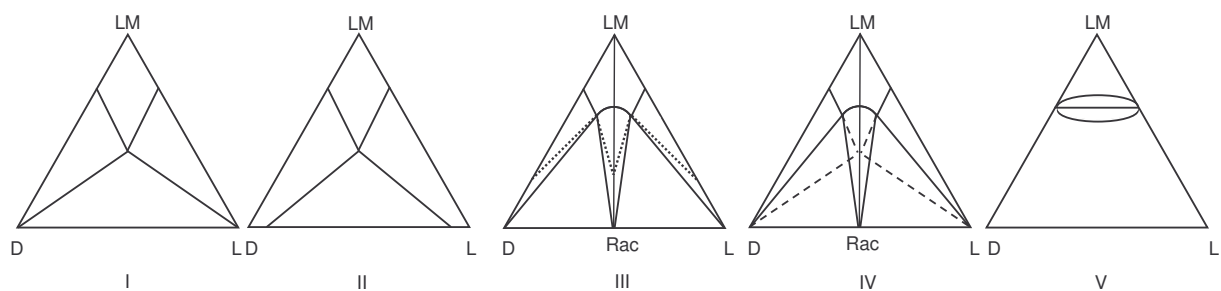


Abb. 2-10: Grundlegende Typen von ternären Löslichkeitsdiagrammen für chirale Stoffsysteme (I-II – eutektische Systeme (II – partielle Mischkristallbildung in der Nähe der reinen Enantiomeren); III – verbindungsbildende Systeme (gestrichelte Linien – solvatisierte Enantiomere oder solvatisiertes Racemat); IV – verbindungsbildende Systeme mit metastabilem Konglomerat; V – pseudo-Racemate (mit Maximum, Minimum und konstanter Löslichkeit).

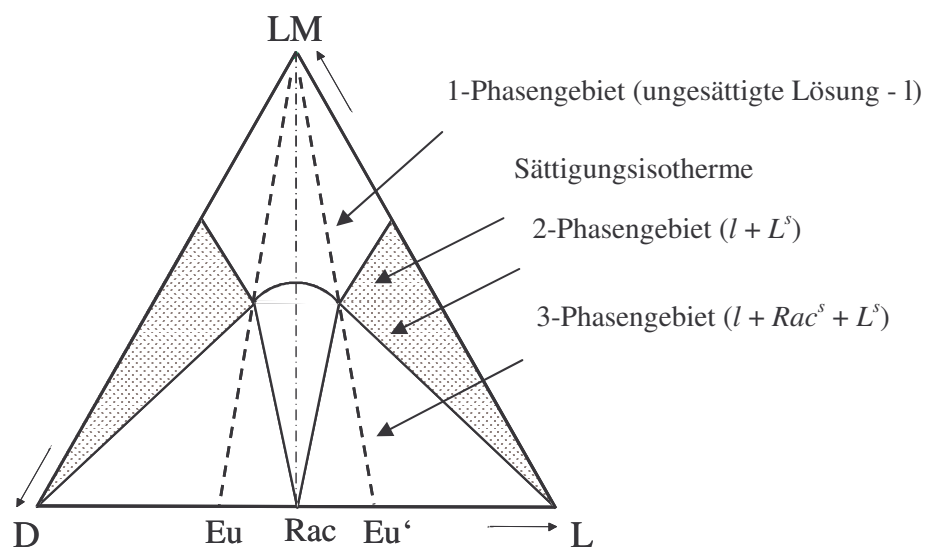


Abb. 2-11: Schematische Darstellung eines Dreiecksphasendiagramms für ein racematbildendes Stoffsystem

Zum Erstellen einer Löslichkeitsisotherme im ternären Phasendiagramm werden folgende Schritte benötigt: (a) Bestimmung der Löslichkeit verschiedener enantiomerer Mischungen bei konstanter Temperatur und (b) Untersuchung der Anzahl und der Natur der im Gleichgewicht mit der Lösung stehenden festen Phasen.

2.2.2. Theoretische Beschreibung der Fest-Flüssig-Phasengleichgewichte

Im Folgenden wird die mathematische Beschreibung von Fest-Flüssig-Phasengleichgewichten erläutert. Zunächst werden der Gleichgewichtszustand und die Triebkraft zur Gleichgewichtseinstellung definiert. Dann werden Modelle für die thermodynamische Beschreibung idealer Fest-Flüssig-Phasengleichgewichte eingeführt. Darüber hinaus werden Ansätze gezeigt, die das reale Verhalten von Fest-Flüssig-Gemischen berücksichtigen. Zum Schluss werden anhand von Literaturdaten Resultate zu Berechnungen von Gleichgewichten von Stereoisomeren vorgestellt.

2.2.2.1. Gleichgewichtsbedingung und Exzessgrößen

Einkomponentensysteme

Zunächst wird das Fest-Flüssig-Phasengleichgewicht einer Schmelze mit dem Feststoff der gleichen Komponente betrachtet. Der Gleichgewichtszustand in diesem System ist gekennzeichnet durch konstante Temperatur T und konstanten Druck p in der flüssigen (l) und festen (s) Phase sowie durch gleiche Werte des chemischen Potentials μ der Komponente in beiden Phasen.

$$T^l = T^s \quad (2-9)$$

$$p^l = p^s \quad (2-10)$$

$$\mu^l = \mu^s \quad (2-11)$$

Der Druck hat dabei keinen wesentlichen Einfluss auf Fest-Flüssig-Phasengleichgewichte und wird bei deren Beschreibung meist vernachlässigt (Mullin, 1997).

Zwei- und Mehrkomponentensysteme

Nun wird ein flüssiges Gemisch aus N Komponenten betrachtet. Für das Gleichgewicht der Komponente i gilt

$$\mu_i^l = \mu_i^s \quad (i=1,N) \quad (2-12)$$

Das chemische Potenzial der Komponente i in der jeweiligen Phase, μ_i^p ($p=1,s$), wird üblicherweise in das chemische Potential in einem Referenzzustand (0) und einen Korrekturbeitrag, der die Abweichung von diesem definierten Zustand beschreibt, aufgespalten:

$$\mu_i^p = \mu_i^{0,p} + \mu_i^p(0 \rightarrow mix) \quad (p=1,s) \quad (i=1,N) \quad (2-13)$$

Die Wahl des Referenzzustandes ist prinzipiell beliebig. Zur Beschreibung fest-flüssiger Mischungen ist es gebräuchlich, als Referenzzustand die reine flüssige bzw. feste Komponente bei Temperatur und Druck der interessierenden Mischung zu wählen (Gmehling und Kolbe, 1992).

Die Abweichungen vom Referenzzustand werden mit Hilfe der Aktivität a_i^p ausgedrückt

$$\mu_i^p(0 \rightarrow mix) = RT \ln a_i^p \quad (p=1,s) \quad (i=1,N) \quad (2-14)$$

wobei R die universelle Gaskonstante und T die absolute Temperatur sind.

Die Aktivität a_i^p wird üblicherweise als Produkt aus dem Molanteil x_i^p und einem Aktivitätskoeffizienten γ_i^p dargestellt:

$$a_i^p = x_i^p \cdot \gamma_i^p \quad (p=1,s) \quad (i=1,N) \quad (2-15)$$

In Kap. 2.2.2.5 werden später konkrete Modelle zur Beschreibung der Aktivität vorgestellt.

Aus Gl. (2-14) und (2-15) folgt

$$\mu_i^p(0 \rightarrow mix) = RT \ln x_i^p + RT \ln \gamma_i^p \quad (p=1,s) \quad (i=1,N) \quad (2-16)$$

Die Abweichungen des chemischen Potentials vom Referenzzustand lassen sich somit in einen Beitrag, der nur eine Konzentrationsänderung (Verdünnung durch die Gegenwart anderer Komponenten) berücksichtigt, und einen Beitrag, der das reale Verhalten erfasst, aufteilen. Eine Mischung, die Änderungen im chemischen Potential nur aufgrund von Konzentrationsänderungen zeigt, wird als ideale Mischung bezeichnet. Für das chemische Potential der Komponente i in einer idealen Mischung folgt:

$$\mu_i^{ideal,p} = \mu_i^{0,p} + RT \ln x_i^p \quad (p=1,s) \quad (i=1,N) \quad (2-17)$$

Die Abweichung einer Eigenschaft der realen Mischung von der einer idealen Mischung wird häufig auch über einen Exzess quantifiziert (Walas, 1985). Der Exzessanteil des chemischen Potentials einer Komponente i wird definiert als:

$$\mu_i^{E,p} = RT \ln \gamma_i^p \quad (p=1,s) \quad (i=1,N) \quad (2-18)$$

$\mu_i^{E,p}$ kann durch die molare Gibbs'sche Exzessenergie (g_i^E) ausgedrückt werden:

$$\mu_i^{E,p} = \left. \frac{\partial G^{E,p}}{\partial n_i^l} \right|_{T,p,n_j(j \neq i)} = g_i^{E,p} \quad (p=1,s) \quad (i=1,N) \quad (2-19)$$

Ansätze, die das reale Verhalten von Mischungen beschreiben, werden deshalb in der Regel als Modelle für die *Gibbs'sche* Exzessenergie (g^E -Modelle) formuliert. Da die feste Phase häufig nur eine Komponente enthält (Entmischung im festen Zustand), beziehen sich die Berechnungen des Fest-Flüssig-Phasengleichgewichts meistens auf die flüssige Phase. Kap. 2.2.2.5 befasst sich mit den verschiedenen Möglichkeiten zur Berechnung von Aktivitätskoeffizienten in der flüssigen Phase.

2.2.2.2. Übersättigung

Lösungen, deren Konzentration höher als die Gleichgewichtskonzentration unter den vorliegenden Bedingungen (T, p) ist, werden als übersättigte Lösungen bezeichnet. Sie können durch Kristallisation wieder ins Gleichgewicht gebracht werden. Die eine Kristallisation veranlassende Triebkraft ist die Differenz zwischen dem chemischen Potential einer Komponente i in der übertragenden und entstehenden Phase, d.h. in Lösung (l) und im Kristall (s)

$$\Delta\mu_i^{l-s} = \mu_i^l - \mu_i^s \quad (i=1,N) \quad (2-20)$$

Bei eingestelltem Gleichgewicht bzw. im Sättigungszustand gilt $a_i^s=1$. Unter Berücksichtigung der Definition für das chemische Potential (Gl. 2-13 und 2-14) ergibt sich damit

$$\Delta\mu_i^{l-s} = \mu_i^{0,l} - \mu_i^{0,s} + RT \ln a_i^l \quad (i=1,N) \quad (2-21)$$

Eine dimensionslose Triebkraft der Kristallisation lässt sich ausdrücken als

$$\frac{\Delta\mu_i^{l-s}}{RT} = \ln(a_i^l / a_{i,GG}^l) = \ln S \quad (i=1,N) \quad (2-22)$$

mit S und $a_{i,GG}^l$ sind die Übersättigung und die Aktivität der flüssigen Phase im Gleichgewicht bezeichnet. Es gilt folglich auch für die Übersättigung

$$S = \exp(\Delta\mu_i^{l-s} / RT) \quad (i=1,N) \quad (2-23)$$

Für praktische Zwecke wird die Übersättigung über den Konzentrationsunterschied zwischen übersättigten und gesättigten Lösungen definiert, da die Aktivitäten schwer messbar sind. Dabei werden mehrere Varianten verwendet. Analog lassen sich auch Temperaturunterschiede zwischen unterkühlten und gesättigten Lösungen zur quantitativen Beschreibung von Übersättigungen verwenden. Dies reflektiert die Tatsache, dass Kristallisationsprozesse ebenso durch Unterkühlung eingeleitet werden können.

2.2.2.3. Modelle zur Beschreibung der Fest-Flüssig-Phasengleichgewichte

Im nachfolgenden Kapitel werden Modelle zur Beschreibung von Fest-Flüssig-Phasengleichgewichten vorgestellt. Dabei werden die zwei grundlegenden Typen betrachtet – Systeme mit Eutektikum und Dystektikum.

Eutektischer Typ

Wie bereits in Kap. 2.2.2.1 definiert, sind die chemischen Potentialen einer Komponente i in beiden Phasen unter Gleichgewichtsbedingungen gleich. Dies bedeutet

$$\mu_i^{o,l} + RT \ln x_i^l \cdot \gamma_i^l = \mu_i^{o,s} + RT \ln x_i^s \cdot \gamma_i^s \quad (i=1,N) \quad (2-24)$$

Nach Umstellung der Gl. (2-24) erhält man

$$\mu_i^{o,l} - \mu_i^{o,s} = \Delta\mu_i^0 = RT \ln \frac{x_i^l \cdot \gamma_i^l}{x_i^s \cdot \gamma_i^s} \quad (i=1,N) \quad (2-25)$$

Die Differenz zwischen den chemischen Standardpotentialen der reinen Komponente i lässt sich über einen thermodynamischen Kreisprozess ableiten. Der Kreisprozess zur Herstellung einer hypothetischen unterkühlten Flüssigkeit ist in Abb. 2-12 dargestellt und enthält folgende Teilschritte: Erwärmen des Feststoffs bis zur Tripelpunkttemperatur, Schmelzen bei der Tripelpunkttemperatur und Abkühlen auf die Ausgangstemperatur (Gmehling und Kolbe, 1992).

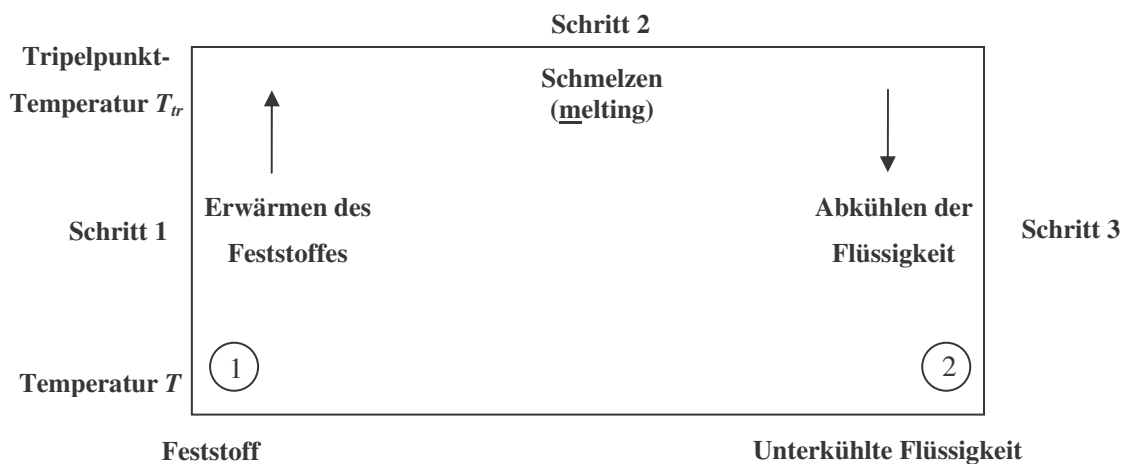


Abb. 2-12: Kreisprozess zur Berechnung der Differenz der chemischen Standardpotentiale $\Delta\mu_i^0$ (Gmehling und Kolbe, 1992)

Die Änderung der molaren Gibbs'schen Energie der Komponente i bei dem Fest-Flüssig-Übergang bei der Temperatur T entspricht der Differenz in den chemischen Potentialen:

$$\Delta g_i^0 = \Delta \mu_i^0 \quad (i=1,N) \quad (2-26)$$

Nach der *Gibbs-Helmholz*-Gleichung lässt sich die Änderung der *Gibbs'schen* Energie mit Hilfe der Enthalpie- (Δh) und Entropieänderungen (Δs) ausdrücken:

$$\Delta g_i^0 = \Delta h_i^0 - T \Delta s_i^0 \quad (i=1,N) \quad (2-27)$$

Laut Abb. 2-12 ergibt sich für die Enthalpieänderung

$$\Delta h_i^0 = \int_T^{T_{tr}} c_{p,i}^s dT + \Delta h_{m,T_{tr,i}} + \int_{T_{tr}}^T c_{p,i}^l dT = \Delta h_{m,T_{tr,i}} + \int_{T_{tr}}^T \Delta c_{p,i} dT \quad (i=1,N) \quad (2-28)$$

wobei $\Delta h_{m,T_{tr,i}}$ die Schmelzenthalpie des reinen Stoffes i am Tripelpunkt, $\Delta c_{p,i}$ die Differenz der molaren Wärmekapazitäten $c_{p,i}^l - c_{p,i}^s$ und T_{tr} die Tripelpunkttemperatur darstellen. Analog ergibt sich für die Entropieänderung

$$\Delta s_i^0 = \frac{\Delta h_{m,T_{tr,i}}}{T_{tr}} + \int_{T_{tr}}^T \frac{\Delta c_{p,i}}{T} dT \quad (i=1,N) \quad (2-29)$$

Unter der Annahme, dass die Differenz der molaren Wärmekapazitäten im betrachteten Temperaturbereich als konstant angesehen werden kann, erhält man durch Integration und Substitution

$$\ln(x_i^l \cdot \gamma_i^l) = \ln(x_i^s \cdot \gamma_i^s) + \frac{\Delta h_{m,T_{tr,i}}}{RT} \left(1 - \frac{T}{T_{tr}}\right) - \frac{\Delta c_{p,i}(T_{tr} - T)}{RT} + \frac{\Delta c_{p,i}}{R} \ln \frac{T_{tr}}{T} \quad (i=1,N) \quad (2-30)$$

Gl. (2-30) ist als *Schröder-van-Laar*-Gleichung bekannt geworden. Sie beschreibt die Zusammensetzung der flüssigen Phase für ein binäres System mit vollständiger Mischbarkeit der Komponenten in der flüssigen Phase und begrenzter Mischbarkeit im festen Zustand. *Schröder*, *Van Laar* und *Le Chatelier* haben diesen Ansatz fast gleichzeitig vorgeschlagen, mit dem die Liquiduskurven von binären Gemischen ohne Verbindungsbildung berechnet werden können (Schröder, 1893; Chatelier, 1894; Laar, 1903).

Durch einige Vereinfachungen lässt sich die Berechnung des Phasengleichgewichts noch erleichtern. So kann die Tripelpunkttemperatur T_{tr} durch die häufiger tabellierte Schmelztemperatur T_m ersetzt werden. Außerdem kann der Unterschied der Schmelzenthalpie für diese Temperaturen vernachlässigt werden, d.h. $\Delta h_{m,T_{tr}} = \Delta h_{m,T_m}$. Weiterhin liefert der zweite Term auf der rechten Seite in Gl. (2-30) den größten Beitrag, die letzten zwei Terme gehen mit unterschiedlichen Vorzeichen ein und haben nicht zu weit vom Schmelzpunkt entfernt die Tendenz, sich gegenseitig aufzuheben (Prausnitz *et al.*, 1986). Somit ergibt sich vereinfachend:

$$\ln(x_i^l \cdot \gamma_i^l) = \ln(x_i^s \cdot \gamma_i^s) + \frac{\Delta h_{m,T_{m,i}}}{RT} \left(1 - \frac{T}{T_{m,i}}\right) \quad (i=1,N) \quad (2-31)$$

In *Jacques et al.* (1994) wird der Beitrag der vernachlässigten c_p -Terme am Beispiel des Schmelzdiagramms von Hydrobenzoin bewertet. Die Berechnungen der Liquiduslinien anhand von

Gl. (2-30) und (2-31) zeigen, dass der größte Unterschied in der Schmelztemperatur ($\Delta T_m = 1,5 \text{ °C}$) beim Eutektikum ($x_i^l = 0,5$) auftritt. Bei höheren Enantiomerenreinheiten ($x_i^l \gg 0,5$) wird die Differenz zwischen den beiden berechneten Kurven deutlich kleiner.

Mit Hilfe der Gl. (2-31) sind sowohl die Liquidus- als auch die Soliduslinien für einen mischkristallbildenden Typ kalkulierbar. Falls nur eine Komponente rein auskristallisiert, gilt $x_i^s = 1$ für jedes x_i^l ($i=i^*$). Die anderen Komponenten bleiben ungesättigt in der Lösung. Da nur eine Komponente fest vorliegt, muss auch $\gamma_i^s = 1$ sein. Somit gelangt man zu einem Ausdruck, der das Fest-Flüssig-Phasengleichgewicht der Komponente $i=i^*$ beschreibt:

$$\ln(x_i^l \cdot \gamma_i^l) = -\frac{\Delta h_{m,T_{m,i}}}{RT} \left(1 - \frac{T}{T_{m,i}}\right) \quad (i=i^*) \quad (2-32)$$

Bei Annahme einer idealen Mischung können die Aktivitätskoeffizienten, welche die realen zwischenmolekularen, energetischen Wechselwirkungen berücksichtigen, $\gamma_i^l \approx 1$ gesetzt werden. Es folgt:

$$\ln x_i^l = -\frac{\Delta h_{m,T_{m,i}}}{RT} \left(1 - \frac{T}{T_{m,i}}\right) \quad (i=i^*) \quad (2-33)$$

Mit Hilfe von Gl. (2-33) können die Liquiduskurven eines binären Systems unter den oben genannten Voraussetzungen berechnet werden. Gl. (2-33) gilt im Zweiphasensystem für beide Komponenten (beispielsweise für D- und L-Enantiomere) im Konzentrationsbereich $x_i^l \in [0, x_{Eu}]$. Der Schnittpunkt der Liquiduslinien weist das „Ende“ des Existenzgebietes der flüssigen Phase aus (s. auch Abb. 2-3). Je nach den Werten der Aktivitätskoeffizienten, der Schmelztemperatur und der Schmelzenthalpie ergeben sich verschiedene Phasendiagramme.

Der Aktivitätskoeffizient (γ_i^l) in Gl. (2-32) hat große Bedeutung bei der Berechnung von Löslichkeiten (x_i^l), da dadurch das reale Verhalten eines fest-flüssigen Systems berücksichtigt wird.

Bei der Betrachtung der Gl. (2-32) ist zu erkennen, dass:

- die Löslichkeit mit zunehmender Temperatur ansteigt, wenn der Aktivitätskoeffizient als konstant betrachtet wird,
- bei gleicher Schmelzenthalpie und gleichen Werten der Aktivitätskoeffizienten, die Verbindung mit der niedrigeren Schmelztemperatur die höhere Löslichkeit besitzt,
- bei gleicher Schmelztemperatur und gleichen Werten der Aktivitätskoeffizienten die Verbindung mit der niedrigeren Schmelzenthalpie besser löslich ist,
- da die meisten Systeme $\gamma_i^l > 1$ aufweisen (positive Abweichungen vom *Raoult'schen* Gesetz), ist deren Löslichkeit kleiner als in idealen Lösungen (Gmehling und Kolbe, 1992).

Gl. (2-32) kann sowohl auf binäre als auch auf Mehrkomponenten-Stoffsysteme angewendet werden. Manchmal sind die Lösungsmittel-Moleküle zum Teil im Kristallgitter des Feststoffs

eingebaut und bilden damit eine feste Lösung (Davey und Garside, 2000). In diesem besonderen Fall wird die Konzentration des Gelösten in der flüssigen Phase geringer sein, als mit Gl. (2-32) berechnet (Prausnitz *et al.*, 1986). Diese Möglichkeit kann bei der Vorausberechnung der Löslichkeit vernachlässigt werden, wenn sich die Größe und die Form der Feststoff- und der Lösungsmittelmoleküle deutlich voneinander unterscheiden, was die Bildung fester Lösungen eher unwahrscheinlich macht (Prausnitz *et al.*, 1986; Vainshtein *et al.*, 1994; Lira-Galeana *et al.*, 1996). Andere Komplikationen sind mit Phasenübergängen in der festen Phase wegen der Existenz mehrerer kristalliner Formen (Polymorphie) (Choi und McLaughlin, 1983; Vainshtein *et al.*, 1994), mit Dissoziation des Feststoffs in der Lösung (Adamson, 1979; Prausnitz *et al.*, 1986) sowie mit der Bildung von Komplexen (Solvatbildung) (Walas, 1985; Vainshtein *et al.*, 1994; Mullin, 1997) verbunden.

Dystektischer Typ

Betrachten wir nun ein chirales Stoffsystem, wo eine racemische Verbindung zwischen den Enantiomeren auftritt. Im Folgenden wird ein Modell vorgestellt, das die Liquiduslinie im Bereich $x_i^l \in [x_{Eu}, x_{Rac}]$ beschreibt.

Es wird angenommen, dass sich das System ideal verhält. Die Triebkraft, die die Dissoziation der racemischen Verbindung in die beiden Enantiomeren in der flüssigen Phase veranlasst, ist gegeben durch

$$\Delta\mu_{Rac-En} = \mu_{Rac}^s - \mu_L^l - \mu_D^l \quad (2-34)$$

wobei μ_{Rac}^s das chemische Potential des festen Racemats, μ_L^l und μ_D^l die chemischen Potentiale des L- bzw. D-Enantiomers in der flüssigen Phase bezeichnen.

Falls die Temperatur (T), der Druck (p) und die Zusammensetzung (x_D^l) als unabhängige Variablen gewählt werden, die den Zustand des Systems bestimmen, werden diese Variablen in einem neuen Zustand folgende Werte aufweisen

$$\begin{array}{lll} \text{Zustand I:} & T & p & x_D^l \\ \text{Zustand II:} & T + dT & p & x_D^l + dx_D^l \end{array}$$

Die Triebkraft der Dissoziation beträgt dann im Zustand I $\Delta\mu_{Rac-En}$ und im Zustand II $\Delta\mu_{Rac-En} + d(\Delta\mu_{Rac-En})$, wobei für $d(\Delta\mu_{Rac-En})$ gilt:

$$d(\Delta\mu_{Rac-En}) = \frac{\Delta\mu_{Rac-En} + \Delta h_{m,T_m,Rac}}{T} dT + \left(\frac{\partial \Delta\mu_{Rac-En}}{\partial x_D^l} \right)_{T,p} dx_D^l \quad (2-35)$$

$\Delta h_{m,T_m,Rac}$ ist die Schmelzwärme (Dissoziationswärme) der racemischen Verbindung.

Benutzt man die *Gibbs-Duhem'sche* Gleichung und berücksichtigt dabei Gl. (2-34), so erhält man

$$\frac{\partial \Delta \mu_{\text{Rac-En}}}{\partial x_D^l} = -\frac{\partial \mu_L^l}{\partial x_D^l} - \frac{\partial \mu_D^l}{\partial x_D^l} = \left(\frac{x_D^l}{x_L^l} - 1 \right) \frac{\partial \mu_D^l}{\partial x_D^l} \quad (2-36)$$

Die Bedingungen, unter denen die Zustände I und II Gleichgewichtszustände sind, lauten

$$\Delta \mu_{\text{Rac-En}} = d(\Delta \mu_{\text{Rac-En}}) = 0 \quad (2-37)$$

Demzufolge liefert Gl. (2-35) zusammen mit Gl. (2-36) die Bedingung in der Form

$$\left(\frac{\partial T}{\partial x_D^l} \right)_p = -\frac{T \left(\frac{x_D^l}{x_L^l} - 1 \right) \frac{\partial \mu_D^l}{\partial x_D^l}}{\Delta h_{m,T_m,\text{Rac}}} \quad (2-38)$$

Nach der Definition für das chemische Potential Gl. (2-13) und (2-16) gilt für eine ideale Mischung

$$\left(\frac{\partial \mu_D^l}{\partial x_D^l} \right)_{T,p} = \frac{RT}{x_D^l} \quad (2-39)$$

Das Einsetzen von Gl. (2-39) in (2-38) liefert

$$\left(\frac{1}{x_D^l} - \frac{1}{1-x_D^l} \right) dx_D^l = \frac{\Delta h_{m,T_m,\text{Rac}}}{RT^2} dT \quad (2-40)$$

Diese Gleichung soll vom dystektischen Punkt, in dem x_D^l und T die Werte x_{Rac}^l und $T_{m,\text{Rac}}$ haben, bis zu einem beliebigen Punkt mit x_D^l und T , integriert werden. Damit erhält man die sogenannte Gleichung von *Prigogine* und *Defay*

$$\ln 4x_D^l(1-x_D^l) = -\frac{\Delta h_{m,T_m,\text{Rac}}}{RT} \left(1 - \frac{T}{T_{m,\text{Rac}}} \right) \quad (2-41)$$

Der Schnittpunkt der anhand von Gl. (2-33) und (2-41) berechneten Liquiduslinien ergibt das Eutektikum in einem chiralen System mit racemischer Verbindung (s. Abb. 2-5, III). Da das Phasendiagramm symmetrisch bezüglich der racemischen Zusammensetzung ist, existieren zwei spiegelbildliche Eutektika auf beiden Seiten des Diagramms (Abb. 2-5, III). Die Ableitung von Gl. (2-41) für eine beliebige dystektische Zusammensetzung findet sich in *Prigogine* und *Defay* (1962).

Mit Hilfe der Gl. (2-33) und (2-41) können bei Kenntnis der entsprechenden Schmelztemperaturen und Schmelzenthalpien die Liquiduslinien eines Phasendiagramms für den Idealfall berechnet werden, andererseits ist bei Kenntnis der Liquiduslinien ein Rückschluss auf die Schmelzwärmen und den Dissoziationsgrad der Verbindung in der flüssigen Phase möglich.

Für die Berechnung der Soliduslinien für den eutektischen und den dystektischen Typ gibt es im Moment noch keine befriedigenden Ansätze (*Predel et al.*, 2004).

2.2.2.4. Abschätzung des Typs eines chiralen Stoffsystems

Es wurden empirische Regeln aufgrund von Reinstoffdaten zur Abschätzung des Typs eines chiralen Stoffsystems hergeleitet.

Die Natur eines chiralen Systems (konglomerat- oder racematbildend, d.h. eutektisch oder dystektisch) ist ausschlaggebend für die kristallisationsbasierte Auftrennung racemischer Lösungen und lässt sich aus den thermophysikalischen Daten Schmelzenthalpie und –temperatur der reinen Spezies (Enantiomer und Racemat) näherungsweise abschätzen. Die Stabilität einer möglicherweise auftretenden racemischen Verbindung kann durch die Änderung der freien *Gibbs'schen* Energie definiert werden, die der Reaktion der zwei Enantiomeren – *D* und *L* – zur Bildung des Racemats (*Rac*) entspricht. *D* und *L* reagieren zu kristallinem Racemat:



Die linke Seite bezeichnet ein racemisches Konglomerat, das ein äquimolares Gemisch aus *L*- und *D*-Kristallen im festen Zustand darstellt. Die Änderung der freien Energie (ΔG^0) muss negativ im Fall einer stabilen racemischen Verbindung sein. Sie lässt sich anhand der Enthalpie (ΔH^0) und Entropie (ΔS^0) der Racematbildung aus beiden Enantiomeren ausdrücken:

$$\Delta G_{Rac}^0 = \Delta H_{Rac}^0 - T \cdot \Delta S_{Rac}^0 \quad (2-43)$$

Die thermodynamischen Größen in Gl. (2-43) sind experimentell nicht direkt zugänglich, lassen sich jedoch aus kalorimetrischen Daten für die Schmelzenthalpie und –temperatur folgendermaßen abschätzen (Li *et al.*, 1999):

$$\Delta G_{Rac}^0 \cong -\Delta S_{m,T_m,En} (T_{m,Rac} - T_{m,En}) - T_{m,Rac} \ln 2 \quad (En=D,L) \quad (2-44)$$

mit $\Delta S_{m,T_m,En}$ sind die Schmelzentropie des Enantiomers, mit $T_{m,Rac}$ und $T_{m,En}$ die Schmelztemperaturen des Racemats und des Enantiomers bezeichnet. Gl. (2-44) gilt, wenn $T_{m,En} > T_{m,Rac}$. Analog lässt sich eine Gleichung im Fall von $T_{m,En} < T_{m,Rac}$ aufstellen (Li *et al.*, 1999).

Eine weitere semiempirische Regel zur Identifizierung eines chiralen Stoffsystems basiert auf dem Verhältnis zwischen den Schmelztemperaturen des Enantiomers und des Racemats (Pettersson, 1957).

Im Fall von konglomeratbildenden enantiomeren Systemen wird davon ausgegangen, dass keine heterochiralen Wechselwirkungen in Lösungen auftreten. Damit sind sie durch eine „ideale“ Mischungsentropie charakterisiert ($\Delta S_{mix}^{ideal,l} = R \ln 2 = 5,768 \text{ J/mol.K}$, Jacques *et al.*, 1994). Abweichungen der realen Mischungsentropie beider Enantiomeren in der Flüssigphase (ΔS_{mix}^l) vom idealen Wert werden meist der Triebkraft zur Bildung des Racemats zugeordnet (Li *et al.*, 1999). Je größer sie sind, desto stabiler ist die racemische Verbindung. Für die reale Mischungsentropie gilt:

$$\Delta S_{mix}^l = \frac{\Delta h_{m,T_m,Rac}}{T_{m,Rac}} - \frac{\Delta h_{m,T_m,En}}{T_{m,En}} - \frac{\Delta h_{m,T_m,Rac} - \Delta h_{m,T_m,En}}{T_{m,Rac} - T_{m,En}} \ln \frac{T_{m,Rac}}{T_{m,En}} \quad (2-45)$$

$\Delta h_{m,T_m,Rac}$ und $\Delta h_{m,T_m,En}$ stellen die Schmelzenthalpien des racemischen Gemisches und des Enantiomers dar.

2.2.2.5. Aktivitätskoeffizienten

Im Rahmen dieser Arbeit wurden Vorausberechnungen mit klassischen thermodynamischen und Anpassungsansätzen durchgeführt, um die erhaltenen Löslichkeitsresultate besser verstehen und interpretieren zu können. Wo immer es möglich war, wurde nach möglichst einfachen Korrelationen zur Quantifizierung der Löslichkeiten gesucht.

Im nachfolgenden Kapitel wird eine kurze Zusammenfassung der Möglichkeiten zur Ermittlung von Aktivitätskoeffizienten gegeben. Im Allgemeinen unterscheidet man zwischen Anpassungsansätzen (Lösungstheorien, chemischen Theorien, g^E -Modellen) und prädiktiven Ansätzen. Die Ersteren benötigen einen relativ großen Dateninput, einschließlich gemessene Löslichkeiten. Die prädiktiven Modelle zielen auf die Vorausberechnung von Phasengleichgewichten nur anhand der chemischen Struktur der beteiligten Komponenten und von Reinstoffdaten.

Bei der Beschreibung der Fest-Flüssig-Phasengleichgewichte ist es üblich, die feste Phase als ideal zu betrachten (Walas, 1985; Prausnitz *et al.*, 1986; Gmehling und Kolbe, 1992). Dies ist häufig berechtigt, da in den meisten Systemen eine Entmischung im festen Zustand auftritt, womit γ_i^s Eins ist. Daher sind die Ansätze auf die Modellierung von γ_i^l gerichtet (s. Gl. 2-32), weil die flüssige Phase für das reale Verhalten des Systems verantwortlich ist.

Anpassungsansätze

Lösungstheorien. Das Ziel der Lösungstheorien ist es, die Eigenschaften einer Lösung aus mehreren Komponenten aufgrund von Daten für die reinen Komponenten zu beschreiben. Der gegenwärtige Stand des Wissens hat noch nicht die Entwicklungsphase erreicht, in der die Vorausberechnung allgemeingültig ist (Prausnitz *et al.*, 1986).

Da beträchtliche Datensätze über Dampf-Flüssig-Phasengleichgewichte im Unterschied zu Fest-Flüssig-Phasengleichgewichten existieren, werden Aktivitätskoeffizienten für die flüssige Phase häufig aus den ersteren Gleichgewichten ermittelt (Fredenslund *et al.*, 1975). Das Modell, das Dampf-Flüssig-Phasengleichgewichte beschreibt (d.h. den Zusammenhang zwischen den Konzentrationen einer Komponente i in der Gas- und Flüssigphase), sieht wie folgt aus:

$$x_i^l \cdot \gamma_i^l \cdot f_i^o = y_i^g \cdot \phi_i^g \cdot p \quad (i=1,N) \quad (2-46)$$

wobei f_i^o die Standardfugazität der Komponente i , y_i^g und ϕ_i^g den Molanteil bzw. den Fugazitätskoeffizient der Komponente i in der Gasphase und p den absoluten Druck darstellen.

Falls beide Phasen als ideal betrachtet werden ($\gamma_i^l = \varphi_i^g = 1$), gilt das Gesetz von *Raoult*. Es besagt, dass das Produkt des Molanteils einer Komponente i in der flüssigen Phase und ihres Dampfdruckes ($p_{i,v}$) gleich ihren partiellen Druck ist:

$$x_i^l \cdot p_{i,v} = y_i^g \cdot p \quad (i=1,N) \quad (2-47)$$

Bei geringen Drücken liefert dieser einfache Zusammenhang sinnvolle Ergebnisse, wenn die Komponenten der Lösung chemisch ähnlich sind (Guggenheim, 1977). Das *Raoult'sche* Gesetz wird üblicherweise als Referenz angewendet, um das Verhalten realer Flüssigkeitsgemische mittels der Abweichung davon zu beschreiben.

van Laar (1935) betrachtete ein *reguläres* Gemisch aus zwei Flüssigkeiten zur Entwicklung seiner Modellvorstellung. Der Begriff „regulär“ ist später von *Hildebrand* eingeführt worden und bezieht sich auf Lösungen, bei deren Herstellung durch Mischen das molare Exzessvolumen und die Exzessentropie gleich Null sind. *Scatchard* und *Hildebrand* (1962) haben unabhängig voneinander die Theorie von *van Laar* weiter entwickelt, indem sie nicht mehr die *van der Waals'sche* Zustandsgleichung als Grundlage verwenden. Sie haben einen Ansatz zur Berechnung von Aktivitätskoeffizienten aufgestellt, mit dem sich nur positive Abweichungen vom *Raoult'schen* Gesetz vorhersagen ($\gamma_i^l \geq 1$) lassen. Ihre *reguläre Lösungstheorie* gibt gute Resultate für viele Flüssigkeitsgemische unpolarer Komponenten, die ein quasi-ideales Verhalten aufweisen (Reid *et al.*, 1987).

Die reguläre Lösungstheorie wurde als Basis zur Entwicklung anderer Modellvorstellungen benutzt (Flory, 1941; Huggins, 1941; Flory, 1953; Prigogine, 1957; Barker, 1963; Guggenheim, 1966; Flory, 1968; Rowlinson und Watson, 1969; Gray und Gubbins, 1984).

Chemische Theorie. Die Lösungstheorien beschreiben die Abweichung vom idealen Zustand einer Lösung aufgrund von physikalischen zwischenmolekularen Wechselwirkungen. Eine alternative Methode setzte voraus, dass die Moleküle miteinander reagieren und dabei neue chemische Spezies entstehen (Dolezalek, 1908). Zwei grundlegende Reaktionen werden in Betracht gezogen: *Assoziation* und *Solvatisierung*. Im Gegensatz zu den regulären Lösungstheorien hat die chemische Theorie den Vorteil, auch negative Abweichungen vom *Raoult'schen* Gesetz vorherzusagen (Prausnitz *et al.*, 1986).

g^E-Modelle. Einige wichtige g^E-Modelle sind in Tab. 2-2 aufgeführt. All diese Gleichungen enthalten anpassbare Parameter (üblicherweise 2 oder 3), die mindestens von der Temperatur abhängig sind. Je größer die Anzahl der Parameter ist, desto genauer lässt sich die Löslichkeit vorausberechnen. Die Anzahl der experimentell ermittelten Werte für die Aktivitätskoeffizienten muss mindestens der Anzahl der anpassbaren Parameter entsprechen (Gmehling und Kolbe, 1992). Diese experimentellen Informationen sind beispielsweise aus Löslichkeitsdaten erhältlich. Die in Tab. 2-2 gezeigten g^E-

Modelle beziehen sich auf binäre Lösungen, können jedoch auch auf Multikomponentengemische erweitert werden.

Die Gleichung von *Wilson* (1964) ist besonders nützlich für Flüssigkeitsgemische, die polare oder assoziierende Komponenten enthalten (*Prausnitz et al.*, 1986). Dem Modell liegt die Vorstellung zugrunde, dass Gemische mit polaren Molekülen nicht völlig regellos angeordnet sind, sondern dass jedes einzelne Molekül je nach Dipolmoment und Größe von vielen Nachbarmolekülen in regelmäßiger Anordnung umgeben ist. Diese Einzelgebilde, bestehend aus einem einzelnen Molekül und seinen unmittelbaren Nachbarn, sind so dicht ineinander geschoben, dass sich eine bestimmte mittlere Zusammensetzung ergibt, die durch den Molenbruch des Gemisches gekennzeichnet ist. Die lokale Zusammensetzung kann davon stark abweichen. Ein Energieverteilungssatz wird zur Definierung von lokalen Volumenanteilen angewendet, die in die Ausdrücke für die Aktivitätskoeffizienten eingehen. Das Modell ist allerdings nur für vollständig mischbare Flüssigkeiten geeignet (*Reid et al.*, 1987). Das Parameter in der *Wilson*-Gleichung, Λ_{ij} , ist Funktion der Molvolumina der reinen flüssigen Komponenten sowie der Wechselwirkungsenergien zwischen den Spezies in der Lösung ($\Delta\lambda_{ij}$). Diese charakteristischen Energien ($\Delta\lambda_{ij}$) können als temperaturunabhängig in einem angemessenen Bereich betrachtet werden (*Prausnitz et al.*, 1986).

Tab. 2-2: Verschiedene Ansätze für den Aktivitätskoeffizienten (*Gmehling und Kolbe, 1992*)

Gleichung	Parameter	Ansätze für den Aktivitätskoeffizienten
<i>Wilson</i>	$\Delta\lambda_{ij}$	$\ln \gamma_i^l = -\ln \left(\sum_j x_j \Lambda_{ij} \right) + 1 - \sum_k \frac{x_k \Lambda_{ki}}{\sum_j x_j \Lambda_{kj}} \quad (2-48)$ $\Lambda_{ij} = f(\Delta\lambda_{ij})$
<i>NRTL</i>	$\Delta g_{ij}, \alpha_{ij}$	$\ln \gamma_i^l = \frac{\sum_j \tau_{ji} G_{ji} x_j}{\sum_k G_{ki} x_k} + \sum_j \frac{x_j G_{ij}}{\sum_k G_{kj} x_k} \left(\tau_{ij} - \frac{\sum_n x_n \tau_{nj} G_{nj}}{\sum_k G_{kj} x_k} \right) \quad (2-49)$ $G_{ij} = f(\Delta g_{ij}, \alpha_{ij})$
<i>UNIQUAC</i>	Δu_{ij}	$\ln \gamma_i^l = \ln \gamma_i^C + \ln \gamma_i^R \quad (2-50)$ $\ln \gamma_i^C = f(S^E)$ $\ln \gamma_i^R = f(\Delta u_{ij})$

Das *NRTL*-Modell (*Non-Random Two Liquids*) wurde von *Renon* und *Prausnitz* (1968) entwickelt. Analog dem Konzept der lokalen Zusammensetzung setzt man auch hier voraus, dass jedes Molekül mit seinen unmittelbaren Nachbarn in Wechselwirkungen tritt. Das Modell für die lokale Zusammensetzung wird um einen dritten Parameter erweitert (α_{ij}), der die nicht willkürliche Anordnung der Moleküle j um das Molekül i charakterisiert. Die Bedeutung von Δg_{ij} ist ähnlich wie

die von $\Delta\lambda_{ij}$ in der *Wilson*-Gleichung. g_{ij} ist ein energetischer Parameter, der die *i-j*-Wechselwirkung charakterisiert. Die *NRTL*-Gleichung ist sowohl auf völlig mischbare als auch auf partiell mischbare Lösungen anwendbar (Stephan und Mayinger, 1999).

Das *UNIQUAC*-Modell (*UNI*versal *QU*asi-*C*hemical) wurde von *Abrams* und *Prausnitz* (1975) auf den Grundlagen von quasichemischen Theorien entwickelt. Die *UNIQUAC*-Gleichung ist – wie die *Wilson*-Gleichung – ein Zweiparametermodell. Sie ist einsetzbar, wenn nicht genügend viele und ausreichend genaue Messungen zur Abschätzung der drei Parameter des *NRTL*-Ansatzes zur Verfügung stehen (Walas, 1985). Der Aktivitätskoeffizient kann laut der Modellvorstellung in zwei Beiträge aufgespalten werden – kombinatorischen (C) und residualen (R). Der kombinatorische Anteil, $\ln\gamma_i^C$, soll die Beiträge der Exzessentropie (S^E) berücksichtigen. Für die Berechnung dieses Terms werden lediglich Reinstoffdaten (van der Waals'sches Volumen und van der Waals'sche Oberfläche des jeweiligen Moleküls) benötigt. Diese Werte findet man für eine Vielzahl von Komponenten in der Literatur (Soave, 1972). Sie lassen sich jedoch auch aus den Beiträgen der Strukturgruppen im Molekül (Peng und Robinson, 1976) berechnen. Durch den zweiten Term, $\ln\gamma_i^R$, sollen die Wechselwirkungskräfte zwischen den Molekülen, d.h. die Exzessenthalpie, berücksichtigt werden. Die Wechselwirkungsparameter, Δu_{ij} , die im zweiten Term enthalten sind, lassen sich aus Phasengleichgewichtsdaten ermitteln. Die *UNIQUAC*-Gleichung ist ungefähr von gleicher Genauigkeit wie die *Wilson*-Gleichung. Im Unterschied zu der Letzteren ist der *UNIQUAC*-Ansatz auch in der Lage, Flüssig-Flüssig-Phasengleichgewichte zu beschreiben (Walas, 1985).

Prädiktive Modelle

UNIFAC. Nach einem Vorschlag von *Langmuir* (1925) wird anstatt der großen Zahl chemischer Verbindungen die deutlich kleinere Zahl von charakteristischen Strukturgruppen (z.B. $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}=\text{C}-$, $-\text{OH}$, $-\text{COOH}$ usw.) zur Berechnung des Phasengleichgewichts untersucht. Wechselwirkungen zwischen den Molekülen werden ersetzt durch in geeigneter Weise gewichtete Wechselwirkungen zwischen Strukturgruppen. Die von *Fredenslund* und Mitarbeitern (*Fredenslund et al.*, 1975; *Fredenslund et al.*, 1977) entwickelte *UNIFAC*-Methode der Gruppenbeiträge (*UNI*versal *F*unctional *G*roup *A*ctivity *C*oefficient) betrachtet die flüssige Mischung nicht als eine Mischung von Molekülen, sondern als ein Gemisch von Strukturgruppen. Eine grundsätzliche Annahme von *UNIFAC* ist, dass der Kontakt zwischen zwei Strukturgruppen von einer spezifischen Wechselwirkungsenergie begleitet ist. Somit ist jeder Kontakt zwischen zwei Gruppen mit derselben Energie verbunden, unabhängig von deren individuellen Lage und Ausrichtung im Molekül (*Gmehling et al.*, 1978). Demzufolge werden intramolekulare Wechselwirkungen von *UNIFAC* nicht berücksichtigt. Die *UNIFAC*-Methode kann für Nichtelektrolytgemische aus zwei und mehr Komponenten ähnlich wie die *UNIQUAC*-Methode bei mittelmäßigen Drücken angewandt werden (Stephan und Mayinger, 1999).

COSMO-RS. Ein zu den Gruppenbeitragsmethoden alternatives Verfahren zur Vorhersage von thermophysikalischen Daten von Flüssigkeitsgemischen stellt die *COSMO-RS*-Methode (*Conductor-like Screening Model for Real Solvents*) dar (Klamt, 1995, 1998; Klamt *et al.*, 1998; Klamt, 2005), welche ebenfalls wenige experimentelle Daten benötigt. Die erforderliche Information bezüglich der molekularen Wechselwirkungen in der Lösung wird durch eine quantenchemische Berechnung für die Komponenten in Kombination mit einer physikalischen Beschreibung der molekularen Wechselwirkungen ermittelt. Zur Zeit ist diese Methode noch nicht zur Beschreibung der unterschiedlichen Löslichkeiten von Enantiomer/Racemat entwickelt.

2.2.2.6. *Berechnung von Fest-Flüssig-Phasengleichgewichten von Enantiomeren*

Während zahlreiche Datensätze über Dampf-Flüssig-Gleichgewichte in der Literatur vorhanden sind, wird Löslichkeiten von Feststoffen in reinen oder gemischten Lösungsmitteln deutlich weniger Aufmerksamkeit gewidmet (Prausnitz *et al.*, 1986). Der Anteil von Modellierungsarbeiten für Stereoisomeren enthaltende Stoffsysteme ist verständlicherweise noch kleiner, wobei sich die Bemühungen hauptsächlich auf die am meisten verbreiteten chiralen Substanzen Aminosäuren und Zucker konzentriert haben. Eine modifizierte *Wilson*-Gleichung wurde von Xu *et al.* (2004) zur Berechnung von Aktivitätskoeffizienten für L- und DL-Aminosäuren in wässrigen Lösungen verwendet. Fest-Flüssig-Gleichgewichte von Aminosäuren sowie von binären Aminosäuren-Gemischen in wässrigen Lösungen werden mittels der *NRTL*-Gleichung korreliert (Soto *et al.*, 1999; Ferreira *et al.*, 2004). Ein empirisches Modell wurde in Khoshbarchi und Vera (1997) zur Berechnung von Löslichkeiten von drei racemischen Aminosäuren in wässrigen Elektrolyt-Lösungen abgeleitet. Das *UNIFAC*-Modell wurde für racemische Aminosäure-Gemische in Wasser eingesetzt (Kuramochi *et al.*, 1996). Die Abweichungen der theoretischen Werte vom Experiment wurden durch die Unfähigkeit der Methode erklärt, zwischen den räumlichen Konfigurationen der Enantiomeren zu unterscheiden. Pinho *et al.* (1994) haben die *UNIFAC*-Methode um einen Term erweitert, der die spezifische Fähigkeit der Aminosäuren zur Bildung eines Zwitterions berücksichtigt, um Löslichkeiten von mehreren Aminosäuren in wässrigen Lösungen vorherzusagen. Eine ähnliche Vorgehensweise zur Berechnung von Löslichkeiten von Aminosäuren in Wasser wurde in Peres und Macedo (1994) vorgeschlagen. Das *NRTL*-Modell wurde zur Anpassung von ternären Löslichkeitsdaten im System (+)-Tröger'sche Base/(-)-Tröger'sche Base/Ethanol verwendet, wobei komplette Isothermen im ternären Löslichkeitsdiagramm vorausberechnet wurden (Worlitschek *et al.*, 2004). Modifizierte *UNIQUAC*- und *UNIFAC*-Gleichungen wurden zur Beschreibung der Fest-Flüssig-Gleichgewichte von Enantiomeren unterschiedlicher Zuckerarten herangezogen (Peres und Macedo, 1999; Macedo und Peres, 2001).

Offensichtlich ist die Anzahl der Beiträge, welche sich mit Modellierung von Fest-Flüssig-Phasengleichgewichten von optisch aktiven Stoffsystemen befassen, sehr beschränkt. Dies ist

einerseits durch die Komplexität der Systeme, andererseits durch die Unmöglichkeit einer Vorhersage der Auswirkung unterschiedlicher sterischer Strukturen der gleichen Substanz zu erklären.

Bei der Vorausberechnung von Löslichkeiten geht es meist um die Randsysteme Enantiomer-Lösungsmittel und Racemat-Lösungsmittel. Das Letztere wird als ein quasi-binäres System betrachtet. Die Löslichkeitsberechnung von mittleren enantiomeren Reinheiten unter Anwendung von Anpassungs- oder prädiktiven Ansätzen gestaltet sich schwierig. Ein empirisches Modell für Interpolation von Löslichkeitsdaten sowohl in Bezug auf die Temperatur als auch in Bezug auf die enantiomere Reinheit wurde von *Kaspereit* (2006) vorgeschlagen.

2.3. Schlussfolgerungen

Fest-Flüssig-Phasengleichgewichte finden eine breite Anwendung in verschiedenen verfahrenstechnischen Prozessen. Deren besondere Bedeutung bei der Auslegung, Analyse und Steuerung von Kristallisationsprozessen ist hervorzuheben. Löslichkeitsgleichgewichte liefern wesentliche Information über die Bedingungen einer Stofftrennung, die zur Erzielung einer bestimmten Ausbeute erforderlich sind.

Es existiert ein erheblicher Mangel an zuverlässigen Löslichkeitsdaten für chirale Stoffsysteme. Die vorhandenen Datensammlungen sind meist auf längst bekannte optisch aktive Substanzen eingeschränkt, wie z.B. auf chirale Aminosäuren in wässrigen Lösungen. Die Verfügbarkeit von Gleichgewichtsdaten für industriell relevante Substanzen in organischen (und ggf. gemischten) Lösungsmitteln ist äußerst begrenzt. Ferner werden üblicherweise keine konsistenten Untersuchungen im gesamten Löslichkeitsdiagramm vorgenommen. Die Messungen konzentrieren sich hauptsächlich auf die binären Randsysteme Enantiomer-Lösungsmittel und Racemat-Lösungsmittel. Die Lage des Eutektikums ist jedoch ausschlaggebend für die Durchführung einer kristallisationsbasierten Trennung und muss in jedem konkreten Fall in Abhängigkeit von Temperatur und Lösungsmittel ermittelt werden. Sowohl in Nachschlagewerken als auch in wissenschaftlichen Veröffentlichungen wird der Analyse der festen Phase häufig keine Aufmerksamkeit gewidmet. Dies ist allerdings ein unentbehrlicher Teil einer Löslichkeitsbestimmung, da die Natur des Feststoffs größtenteils den Typ des Phasendiagramms bestimmt.

Die vereinfachte thermodynamische Beschreibung der Fest-Flüssig-Phasengleichgewichte (Gl. 2-33) trifft für ideale Stoffsysteme zu, d.h. für Spezies mit sehr ähnlicher chemischer Struktur, bei denen keine Wechselwirkungen unter den verschiedenartigen Molekülen in der Lösung auftreten. Somit ist das Einsatzgebiet dieser Modelle verständlicherweise limitiert. Wenn ein System nicht ausreichend stabil ist (sich z.B. zersetzt während des Aufschmelzens), können die erforderlichen Schmelzdaten nicht ermittelt werden und damit sind die Rechenmethoden generell nicht anwendbar. Das reale Verhalten eines Fest-Flüssig-Gemisches wird durch den Aktivitätskoeffizienten (γ_i^l) in der flüssigen Phase berücksichtigt (Gl. 2-32), vorausgesetzt, dass der Feststoff im Gleichgewicht nur eine reine Komponente enthält. Zu deren Ermittlung wurden zahlreiche Theorien mit unterschiedlichem physikalisch-chemischem Hintergrund entwickelt. Im Allgemeinen gilt, je weniger ein System vom

Idealfall abweicht, desto genauer ist die Vorausberechnung des Phasengleichgewichts (Lohmann, 2000). Die Beschreibung eines stark realen Verhaltens resultiert in einer Verkomplizierung der Ansätze und der Einführung schwierig zugänglicher Parameter. Ein weiterer Nachteil der Theorien unter Berücksichtigung von Aktivitätskoeffizienten besteht im Bedarf an zusätzlichen Stoffdaten. Im Gegensatz zu den Anpassungsmodellen (Lösungstheorien, g^E -Ansätzen) versuchen die prädiktiven Modelle (z.B. COSMO-RS), thermodynamische Parameter nur anhand des chemischen Aufbaus vorherzusagen. Dennoch variiert die Genauigkeit der Berechnung auch hier stark in Abhängigkeit vom Stoffsystem. Keines der genannten Modelle kann Raumkonfigurationen berücksichtigen, welche im Fall von enantiomeren Systemen verantwortlich für die physikalisch-chemischen Eigenschaften sind.

Die oft unumgängliche Alternative zur Ermittlung von Fest-Flüssig-Phasengleichgewichten ist die experimentelle Untersuchung. Somit befasst sich das nächste Kapitel mit unterschiedlichen Möglichkeiten zur Messung von Löslichkeiten.

3. Experimentelle Methoden zur Ermittlung von Löslichkeiten

Löslichkeitsmessungen liefern die Grundlagen zur Erstellung von Phasendiagrammen. Es gibt verschiedene Methoden für die Bestimmung der Löslichkeit von Feststoffen in Lösungsmitteln. Dabei gilt, dass keine Methode universell für alle möglichen Stoffsysteme anwendbar ist (Waterbeemd *et al.*, 2003). Die Wahl einer geeigneten Methode muss nach den Systemeigenschaften, dem Konzentrations- und Temperaturbereich, der verfügbaren Analytik, der erforderlichen Genauigkeit und auch nach der verfügbaren Menge an Material getroffen werden (G. T. Hefter, 2003). Ein Überblick über klassische Möglichkeiten zur Messung von Löslichkeiten ist in *Vold* und *Vold* (1949) und *Zimmerman* (1952) gegeben. In diesen Arbeiten wurden praktische Hinweise und allgemeine Fehlerquellen zusammen mit einer Beschreibung von konkreten Vorgehensweisen ausführlich diskutiert. Eine aktuelle Bewertung der Techniken zur Löslichkeitsbestimmung findet sich auch in *Myerson* (1993) und *Mullin* (1997).

Grundsätzlich lassen sich zwei Gruppen von Methoden zur Untersuchung von Löslichkeiten unterscheiden: a) *isotherm* (statisch, auch als *thermostatisch* bezeichnet) und b) *polytherm* (dynamisch, auch als *plethostatisch* (konstante Zusammensetzung) bezeichnet). Für beide Gruppen haben sich verschiedene klassische Techniken etabliert.

3.1. Isotherme Bestimmung der Löslichkeit

Eine typische isotherme Messung kann folgende Vorgehensweise einschließen: a) Feststoff und Lösungsmittel werden in einem geschlossenen thermostatierten Gefäß in Kontakt gebracht, b) das Gemisch wird so lang gerührt, bis ungelöster Feststoff im Gleichgewicht mit einer gesättigten Flüssigphase steht, c) danach wird die Lösung filtriert und beide Phasen (Feststoff- und gesättigte Flüssigkeit) werden nach Konzentration, Zusammensetzung und chemischer Struktur unter Verwendung von Methoden wie Gravimetrie, Dichtemessungen, Refraktometrie, Chromatographie, Pulverdiffraktometrie usw. analysiert (Nývlt, 1977). Der Prozess der Gleichgewichtseinstellung ist schematisch in Abb. 3-1 dargestellt. Die Sättigungskonzentration kann grundsätzlich von zwei Seiten erreicht werden: a) von Übersättigung (wenn beispielsweise eine bei einer höheren Temperatur gesättigte Lösung abgekühlt wird, teilweise kristallisiert und bei der gewünschten Temperatur equilibriert wird) oder b) von Untersättigung (z.B. durch Auflösen der festen Komponente(n) im Lösungsmittel bei der interessierenden Temperatur). Ein wichtiges Kriterium für die Kontrolle eines Gleichgewichtszustandes ist, dass der Letztere tatsächlich von beiden Seiten erreicht ist. Thermodynamisch befindet sich ein System im Gleichgewicht, wenn die Differenz der chemischen Potentiale in beiden Phasen Null wird (s. Kap. 2.2.2.1, Gl. 2-12). Üblicherweise wird das Annähern an den Gleichgewichtszustand im Laufe der Zeit langsamer, da die Triebkraft ($\Delta\mu_i^{l-s}$, Gl. 2-20) sinkt. Die Gleichgewichtseinstellung ist häufig sehr zeitaufwendig und manche Autoren empfehlen Rührzeiten von mindestens 24 Stunden (Jacques *et al.*, 1994).

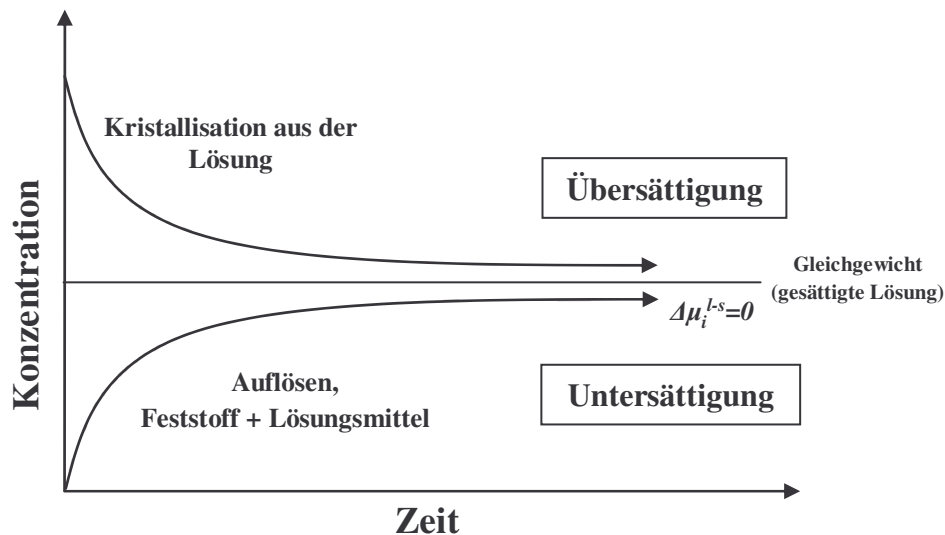


Abb. 3-1: Erreichen der Sättigungskonzentration (Gleichgewichtszustand) durch Übersättigungsabbau (obere Kurve) bzw. durch Auflösen (untere Kurve) (Hofmann, 2004)

Eine andere Möglichkeit für eine isotherme Löslichkeitsbestimmung ergibt sich durch sukzessive Zugabe definierter kleiner Mengen an Lösungsmittel zu einer Feststoff-Flüssigkeitsmischung. Die Sättigungskonzentration wird dabei jeweils beim Verschwinden des überschüssigen Feststoffs ermittelt.

3.2. Polytherme Bestimmung der Löslichkeit

Zur Durchführung einer polythermen Messung wird ein Feststoff-Lösungsmittel-Gemisch mit bekannter Zusammensetzung vorbereitet, wobei der Feststoff überschüssig vorliegt. Nachfolgend wird die Lösung zum Auflösen der festen Phase mit unterschiedlichen Raten aufgeheizt. Die dem Verschwinden der letzten Kristalle entsprechende Temperatur wird visuell oder durch die Verfolgung der Änderung einer physikalischen oder physikalisch-chemischen Eigenschaft (Brechungsindex, Leitfähigkeit, Suspensionsdichte usw.) erfasst. Diese „cloud point method“ wurde zuerst von Alexejew (1882) vorgeschlagen. Die Ermittlung der Löslichkeitstemperatur erfolgt jeweils mittels Extrapolation der ermittelten Temperaturen auf eine Heizrate von Null.

Einer der Hauptvorteile der polythermen Methoden ist deren Anwendbarkeit im Fall von „kleinen“ verfügbaren Feststoffprobenmengen (Seyer *et al.*, 1950).

3.3. Allgemeine Betrachtungen zu Löslichkeitsmessungen

Unabhängig von der Wahl der Methode zur Löslichkeitsmessung müssen bestimmte Anforderungen berücksichtigt werden.

Von besonderer Bedeutung ist die Reinheit des untersuchten Materials. Viele, meistens ältere Literaturquellen, die Daten für identische Stoffsysteme beinhalten, weisen wesentliche Abweichungen voneinander auf, die teilweise auf Verunreinigungen in den Proben zurückzuführen sind.

Erscheinungen wie Isomerie oder Allotropie lassen sich ebenso der Streuung der berichteten Daten zuordnen. Selbst wenn die eingesetzten Techniken zufriedenstellend sind, können manche Kombinationen von Feststoffen Mischkristalle ergeben, welche zu erheblichen Diskrepanzen und Schwierigkeiten bei der Interpretation der Resultate führen (Nývlt, 1977).

Ein weiterer Punkt ist die präzise Steuerung und Messung der *Temperatur*. Da die Gleichgewichtseinstellung Zeit erfordert, reicht es nicht aus, wenn die Temperatur nur einmal ermittelt wird. Genaue Messung und Überwachung sind während der gesamten Equilibrierzeit zu gewährleisten. Temperaturschwankungen ist Rechnung zu tragen.

Die dritte Anforderung betrifft das Erreichen des *Gleichgewichts*. In allen Fällen ist eine gute Durchmischung der Feststoff-Lösungsmittel-Probe unabdingbar. Die Dauer des Equilibrierens ist eine Funktion des Stoffsystems und der Temperatur. Die Bestimmung der erforderlichen Zeit zur Gleichgewichtseinstellung kann üblicherweise durch Probenahmen und Analysen bei Einsatz der isothermen Methode während der Löslichkeitsmessung erfolgen.

Andere Faktoren, welche nur für besondere Systeme zutreffen, müssen ebenso berücksichtigt werden. Beispielsweise muss die Stabilität der Lösung vor dem Beginn der Löslichkeitsmessungen untersucht werden, d.h. es ist zu prüfen, ob der Feststoff in Wechselwirkungen mit dem Lösungsmittel tritt (z.B. durch Hydrolyse). Falls Gefahr von Oxidation besteht, können die Experimente in Stickstoffatmosphäre durchgeführt werden.

Wenn die oben beschriebenen Anforderungen erfüllt sind, muss eine mit allen anderen Besonderheiten des Systems kompatible Methode zur Analyse oder Detektion gewählt werden. Wegen der erheblichen Vielfalt von Systemen können keine allgemeingültigen Regeln definiert werden. Die Wahl einer geeigneten Analysemethode ist in jedem konkreten Fall zu treffen. Nicht selten entscheidet die Größenordnung der Löslichkeit darüber (Yalkowsky, 1999). Wenn die Löslichkeit ausreichend groß ist, lassen sich übliche Methoden zur chemischen Analyse anwenden (Böttger, 1903). Bei geringer Löslichkeit können z.B. optische oder auf der elektrischen Leitfähigkeit basierende Verfahren eingesetzt werden (Mitchell, 1926).

Die Löslichkeitsresultate können ggf. falsch im Phasendiagramm zugeordnet werden. Einen wesentlichen Teil der Löslichkeitsmessung stellt die Analyse der festen Phase dar. Es ist kritisch hervorzuheben, dass in Literaturquellen oft der im Gleichgewicht mit der gesättigten flüssigen Phase stehende Feststoff nicht analysiert und diskutiert wird.

3.4. Löslichkeitsmessungen unter Anwendung von DSC

DSC-Technik. *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) ist eine etablierte thermoanalytische Methode, welche eine breite Anwendung in verschiedenen Bereichen der Forschung, Entwicklung, Qualitätskontrolle und Sicherheitsprüfung findet. Diese Methode ist eine der vielen thermischen Methoden, welche auf Messung des dynamischen Zusammenhangs zwischen Temperatur und

Enthalpie/Wärme basieren. DSC bietet einige Vorteile gegenüber anderen konventionellen Verfahren. Sie könnte für Hochtemperaturmessungen eingesetzt werden, ist äußerst empfindlich und flexibel in Bezug auf das Volumen und das Material der Tiegel. Einer der Hauptvorteile von DSC in der pharmazeutischen Entwicklung liegt in den verhältnismäßig kleinen Probeansätzen (einige mg). Es gibt ebenso Einschränkungen bei den Untersuchungen mit DSC. Die Interpretation der mit der DSC erzielten Resultate ist häufig zur Bestimmung der tatsächlich abgelaufenen Vorgänge nicht ausreichend. Die Unsicherheit in den Messungen muss in Betracht gezogen werden, systematische Fehlerquellen sowie die thermodynamischen Gesetze müssen berücksichtigt werden (Höhne *et al.*, 1996).

Die klassischen isothermen oder polythermen Messungen sind sehr zeitaufwendig. Dazu trägt nicht zuletzt die Entwicklung geeigneter Analytik bei. Außerdem liefert eine Messung typischerweise nur einen Punkt auf der Löslichkeitskurve. Zwecks Reduzierung des experimentellen Aufwands wurden innovative Techniken entwickelt. *Capewell et al.* (1999) beschreiben eine neue Apparatur und Vorgehensweise zur Löslichkeitsmessung von schnell das Gleichgewicht erreichenden Fest-Flüssig-Mischungen. Der Kern der Apparatur stellt ein drehendes Karussell aus einigen parallel angeordneten Scheiben dar, an dem Spritzen mit zu untersuchenden Fest-Flüssig-Mischungen befestigt sind. Das Karussell ist in eine thermostatierte Flüssigkeit eingetaucht, wobei eine hochgenaue Temperaturkontrolle erzielt wird. Die Probenahme erfolgt durch eine anspruchsvolle Vorrichtung direkt im thermostatierten Gefäß. Es wurden Löslichkeiten anorganischer Salze in Wasser mit einer hohen Genauigkeit von $\pm 0,5$ Gew.% und einer Abweichung von tabellierten Werten von $\pm 0,1\%$ geliefert. Obwohl die Durchsatzleistung mit bis zu 56 Proben pro Experiment hoch erscheint, lässt sich der relativ hohe Materialverbrauch (50 ml gesättigte Lösung pro Experiment) nicht überwinden.

Weitere Arbeiten beruhen auf Nutzung der DSC zur Löslichkeitsbestimmung. Die Vorteile gegenüber anderen Techniken liegen in den geringen Probemassen, der hohen Empfindlichkeit und den kurzen Messzeiten.

Anwendung der DSC zur Löslichkeitsuntersuchung

Es wurden unterschiedliche auf DSC-Methode basierende Techniken zur Untersuchung der Löslichkeit entwickelt. Die Einteilung in statisches und dynamisches Messprinzip ist auch hier gültig.

Endoh und *Suga* (1999) haben vorgeschlagen, die Messung der Massenabnahme während Lösungsmittelverdampfung einer ungesättigten Lösung mit bekannter Zusammensetzung zu verfolgen. Die Aufheizmessung erfolgt in einem konventionellen TG-DTA-Gerät (TG - *Thermogravimetrie*, DTA - *Differential Thermal Analysis*). Wenn die Lösungszusammensetzung die Löslichkeitskurve überschreitet, wird eine leichte Änderung der Verdampfungsrate in der TG-Kurve erkannt. Dieser Effekt wird zur Auswertung der aktuellen Lösungszusammensetzung verwendet, um die zutreffende

Temperatur und somit ein Punkt in Phasendiagramm zu bestimmen. Beschränkungen dieser Technik sind mit den Charakteristiken der Thermobilanz (Genauigkeit, Empfindlichkeit, Auflösung) und der erforderlich nicht zu hohen Verdampfungsrate des Lösungsmittels verbunden.

Andere auf DSC basierende kalorimetrische Methoden verwenden den Auflösevorgang begleitenden Wärmeeffekt zur Ermittlung der Löslichkeitstemperatur. *Castronuovo et al.* (1998) haben ein isothermes kalorimetrisches Verfahren veröffentlicht, bei dem unterschiedliche thermodynamische charakteristisch für den Auflöseprozess Parameter gleichzeitig aus einem Experiment abgeleitet werden können. Die Grundlage der Methode liegt in der Bestimmung der freigesetzten Wärme, wenn Lösungsmittel einer übersättigten Lösung zugegeben wird. Unter Anwendung dieser Technik lassen sich die Löslichkeit, die Lösungs- und Verdünnungsenthalpie ermitteln. Eine quasiisotherme thermometrische Methode wurde von *Tavares et al.* (1999) zu SLE-Untersuchungen anorganischer ternärer Systeme aus zwei Feststoffen und Lösungsmittel vorgeschlagen. Das Prinzip basiert auf thermischen Effekten infolge des Auflösevorgangs, ähnlich wie oben. Komplexe ternäre Phasendiagramme in Bezug auf ihre Phasenübergangslinien konnten aus den Messungen abgeleitet werden. Eine theoretische Betrachtung der Methode wird in *Marchand et al.* (2002) vorgenommen.

Eine weitere Anwendung der Kalorimetrie für SLE-Bestimmungen ist mit dynamischen Experimenten verbunden. DSC ist beispielsweise eine etablierte Methode zur Untersuchung des Schmelzpunktphasendiagramms (Wendlandt, 1986). *Countinho et al.* (1998) haben eine fortgeschrittene Technik vorgeschlagen, die auf Messung der Änderungen des relativen Anteils der flüssigen Phase während des Schmelzens einer festen Mischung basiert. Diese Daten werden nachher in Phasendiagramme anhand des Hebelgesetzes umgewandelt. Ein völlig neuer Einsatzbereich der DSC-Methode stellt die polytherme Untersuchung der Löslichkeitsgleichgewichte dar. *Young et al.* (2001) haben Löslichkeitsmessungen von Cycloalkanen in organischen Lösungsmitteln unter Anwendung einer *multicell*-DSC gezeigt. Der aus dem Experiment erhaltene endotherme Peak wird dem Auflösen des festen Materials zugeordnet. Die Heizrate wurde für binäre Gemische variiert und die Löslichkeitstemperatur wurde durch eine lineare Extrapolation der *offset*-Temperaturen auf eine unendlich kleine Heizrate ermittelt. Somit wird ein Punkt auf der Löslichkeitskurve erhalten. Die mittlere Abweichung der gemessenen Löslichkeitstemperaturen von Literaturdaten soll für Oktakosan in Heptan weniger als 1 °C betragen. Unter Anwendung dieser polythermen Methode haben *Lorenz et al.* (2002) und *Mohan et al.* (2002) den Einfluss verschiedener Parameter auf die Löslichkeitsbestimmung untersucht und die Technik für organische Systeme in wässrigen und nichtwässrigen Lösungsmitteln systematisch getestet. Mit dem Verfahren erzielte Löslichkeitsresultate wurden für weniger stabile organische Polymorphe in Wasser berichtet (*Park et al.*, 2003).

Auf der Basis der beschriebenen polythermen DSC-Verfahren befasst sich das nächste Kapitel mit der Entwicklung einer neuen kalorimetriebasierten Methode zur Untersuchung des Löslichkeitsverhaltens. Das Ziel ist es, zunächst die thermodynamischen Grundlagen der Methode darzustellen.

4. Kalorimetriebasierte Methode zur Löslichkeitsbestimmung

In der vorliegenden Arbeit wird ein auf der kalorimetrischen Methode von *Lorenz* und *Seidel-Morgenstern* (2002) und *Mohan et al.* (2002) basierendes Verfahren zur Löslichkeitsuntersuchung weiterentwickelt. Das Ziel ist, wie bei den in Kap. 3.4 genannten anderen DSC-Techniken, den Aufwand für die Ermittlung von Löslichkeiten in Bezug auf Bedarf an Messzeit und Probemasse zu reduzieren. Der Neuheitsgehalt besteht dabei darin, dass das während des Auflöseprozesses aufgezeichnete kalorimetrische Signal in eine Löslichkeitskurve über den gesamten Temperaturbereich der Messung umgewandelt wird. Im Gegensatz zu vorher angewendeten Techniken ist damit nicht nur das Ende des Auflösens zur Ableitung einer Löslichkeitstemperatur zugänglich, sondern der zeitliche Verlauf des thermischen Effekts wird zur Ermittlung der Löslichkeit als Funktion der Temperatur verwendet.

Im Mittelpunkt dieses Kapitels steht die mathematische Beschreibung des kalorimetrischen Experiments, die eine Quantifizierung des Wärmestromsignals ermöglichen soll. Eine systematische Analyse mit theoretischem sowie mit experimentellem Hintergrund wird in Bezug auf die die Löslichkeitsbestimmung beeinflussenden Parameter später durchgeführt. Die diesbezüglich erzielten Resultate werden ausführlich in Kap. 7 gezeigt.

4.1. Prinzip

Abb. 4-1 stellt das kalorimetrische Experiment schematisch dar. Das Kalorimeter besteht aus zwei identischen Behältern – Probe und Referenz (Abb. 4-1a). Im Probebehälter befindet sich ein Gemisch aus Feststoff und Lösungsmittel (LM), während der Referenzbehälter nur Lösungsmittel enthält. Durch die Referenz werden thermische Einflüsse der Umgebung minimiert. Das Messsignal ist die Temperaturdifferenz zwischen den beiden Gefäßen.

Während einer Messung werden die Probe- und Referenzbehälter dem gleichen Temperaturprogramm unterworfen. Die Ermittlung der Löslichkeit erfolgt in einem Aufheizzyklus, d.h. das ganze System wird zunächst temperiert (bei T_{start}) und nachfolgend wird die Temperatur mit einer konstanten Heizrate bis auf ein bestimmtes Niveau erhöht (Abb. 4-1b). Bei T_{start} liegen eine gesättigte Lösung und überschüssiger ungelöster Feststoff im Probegefäß vor; während der Aufheizung löst sich die Menge an Feststoff auf. Da ein Auflöseprozess meist endotherm abläuft (Mullin, 1997), ist der Temperaturanstieg im Probebehälter kleiner als im Referenzbehälter. Folglich kann eine spezifische Temperaturdifferenz gemessen werden, welche zur Ableitung der Löslichkeitskurve verwendet wird. Diese Differenz war für die im Rahmen der Arbeit untersuchten Stoffsysteme und experimentellen Bedingungen sehr klein (typischerweise $< 1\text{K}$). Wenn die Auflösung abgeschlossen ist, erreicht das Signal wieder ein konstantes Niveau, bei dem $T^{\text{Ref}} \approx T^{\text{Pr}}$ ist. Die Form sowie die Stärke des gemessenen thermischen Effekts wird von einer Reihe von Faktoren beeinflusst – Ableitung der Löslichkeit nach der Temperatur, absolute Löslichkeit, Auflösungskinetik,

Heizrate, Konzentration der Probe, Lösungsenthalpie, Wärmekapazitäten des Feststoffs und der Lösung. Diese Parameter müssen quantitativ in die mathematische Beschreibung des Experiments einfließen.

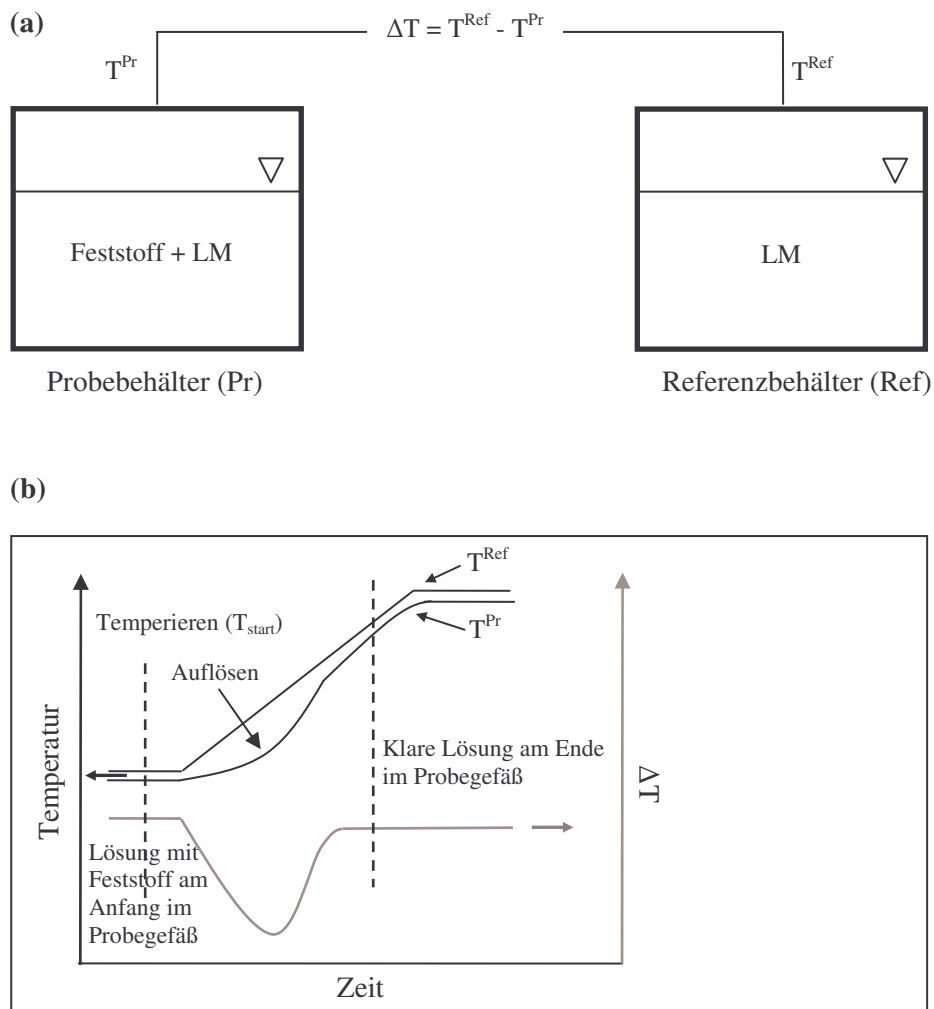


Abb. 4-1: Schematische Darstellung einer kalorimetrischen Löslichkeitsmessung (DSC-Prinzip)

4.2. Mathematische Beschreibung

Das mathematische Modell ist von entscheidender Bedeutung für die Entwicklung und das Verständnis der Methode. Es basiert auf Massen- und Energiebilanzen für beide Behälter (Probe und Referenz, Abb. 4-1a). Folgende Annahmen werden getroffen:

1. Die Gefäße verhalten sich identisch. Daher wird nur das innere Volumen betrachtet.
2. Die Wärmeübergangskoeffizienten des Probe- und Referenzgefäßes sind gleich.
3. Es gibt keine Temperatur- oder Konzentrationsgradienten in der Lösung.
4. Lineare Heizraten, β (in K/s), werden gewählt (s. Abb. 4-1b), d.h.

$$dT^{Pr} / dt = \beta = const. \quad (4-1)$$

5. Die eingesetzten Heizraten sind ausreichend klein, um eine permanente Gleichgewichtseinstellung während der Messung zu gewährleisten. Damit entspricht die Lösungskonzentration der Sättigungskonzentration bei jeder Temperatur.

6. Die Löslichkeit der zu untersuchenden Substanz steigt mit zunehmender Temperatur.

Im Folgenden werden die Massen und Energiebilanzen für das Probe- und Referenzgefäß aufgestellt.

Probegefäß (Pr)

A. Massenbilanz

Da die Gesamtmasse (m_{gesamt}^{Pr}) konstant ist, gilt

$$\frac{dm_{gesamt}^{Pr}}{dt} = 0 = \frac{dm_{LM}^{Pr}}{dt} + \frac{dm_{gelöst}}{dt} + \frac{dm_s}{dt} \quad (4-2)$$

wobei m_{LM}^{Pr} , $m_{gelöst}$ und m_s die Massen des Lösungsmittels, des gelösten bzw. ungelösten Feststoffs (in g) sind. Die Masse des Lösungsmittels ändert sich nicht während des Experiments, d.h. der erste Term auf der rechten Seite in Gl. (4-2) ist Null.

Die Löslichkeit, X^* (in Massebeladung), wird definiert als

$$X^* = \frac{m_{gelöst}}{m_{LM}^{Pr}} \quad (4-3)$$

Aufgrund der Annahme 5 entspricht die Menge an gelöstem Feststoff in der flüssigen Phase der Sättigungskonzentration (Löslichkeit). Nach der Umstellung von Gl. (4-2) gelangt man daher zu

$$m_{LM}^{Pr} \frac{dX^*}{dt} + \frac{dm_s}{dt} = 0 \quad (4-4)$$

Unter Anwendung einer linearen Heizrate (Gl. 4-1) gilt analog

$$m_{LM}^{Pr} \frac{dX^*}{dT} + \frac{dm_s}{dT} = 0 \quad (4-4a)$$

B. Energiebilanz

Im Probegefäß wird eine Energiebilanz für das vorliegende Gemisch aufgestellt, die aus folgenden Termen besteht: Enthalpie der gesättigten Lösung (Lösungsmittel und gelöster Feststoff mit Enthalpie H_l in J), Enthalpie der festen Phase (ungelöste Kristalle mit Enthalpie H_s in J), dem beim Auflösen resultierenden Wärmefluss ($\dot{Q}_{auflösen}$ in W) sowie dem Wärmestrom $\dot{Q}_{zus.eff.}$ (in W), der durch weitere

thermische Phänomene (Zersetzung, polymorphe Phasenumwandlungen, Verdampfung des Lösungsmittels usw.) verursacht werden kann. Demnach sieht die Energiebilanz wie folgt aus ($p=const, dQ=dH$):

$$\frac{dQ^{Pr}}{dT} = \frac{dH_l}{dT} + \frac{dH_s}{dT} + \frac{\dot{Q}_{auflösen}}{\beta} + \frac{\dot{Q}_{zus.eff.}}{\beta} \quad (4-5)$$

Für die zwei temperaturabhängigen Enthalpien, H_l und H_s gilt:

$$H_l(T) = \left(h_l^0 + \int_{T^0}^T \bar{C}_{p_l}(T) dT \right) m_l(T) \quad (4-6)$$

und

$$H_s(T) = \left(h_s^0 + \int_{T^0}^T C_{p_s}(T) dT \right) m_s(T) \quad (4-7)$$

wobei h_l^0 und h_s^0 die Enthalpien bei der Referenztemperatur T^0 (in J/g), $m_l = m_{LM}^{Pr} + m_{gelöst}$ und \bar{C}_{p_l} und C_{p_s} die Wärmekapazitäten der Lösung und des Feststoffs (in J/g.K) sind. Zur weiteren Vereinfachung wird die Wärmekapazität der Lösung, \bar{C}_{p_l} , nur als eine Temperaturfunktion für eine „mittlere“ Lösungskonzentration betrachtet. Die Gültigkeit dieser Annahme wird in Kap. 7.1 geprüft.

Werden die Temperaturabhängigkeit der Enthalpien (Gl. 4-6 und 4-7) und der Zusammenhang zwischen dem Auflösungseffekt und der Änderung der Feststoffmasse berücksichtigt sowie die zusätzlichen thermischen Effekte ($\dot{Q}_{zus.eff.}$) vernachlässigt, lässt sich für $T=T^{Pr}$ schreiben:

$$\left. \frac{dQ^{Pr}}{dT} \right|_{T^{Pr}} = \frac{d}{dT} \left[\left(h_l^0 + \int_{T^0}^{T^{Pr}} \bar{C}_{p_l}(T) dT \right) m_l(T^{Pr}) + \left(h_s^0 + \int_{T^0}^{T^{Pr}} C_{p_s}(T) dT \right) m_s(T^{Pr}) \right] + \Delta \bar{h}_{auflösen} \left. \frac{dm_s}{dT} \right|_{T^{Pr}} \quad (4-8)$$

In Gl. (4-8) stellt $\Delta \bar{h}_{auflösen}$ die spezifische Lösungsenthalpie (in J/g) für unendliche Verdünnung bei der Referenztemperatur T^0 dar. Damit werden mögliche Einflüsse der Temperatur und der Zusammensetzung auf diesen thermodynamischen Parameter vernachlässigt. Da gesättigte Lösungen während des Aufheizens im Probebehälter vorliegen, muss die „letzte“ anstatt von der „ersten“ (bei unendlicher Verdünnung) Lösungsenthalpie im Modell eingesetzt werden. Jedoch sind solche Werte meist nicht tabelliert.

Aus der Massenbilanz (Gl. 4-2 und 4-4a) lässt sich ableiten:

$$\frac{dm_l}{dT} = -\frac{dm_s}{dT} = m_{LM}^{Pr} \frac{dX^*}{dT} \quad (4-9)$$

Die Kombination aus Gl. (4-8) und (4-9) liefert:

$$\begin{aligned} \frac{dQ^{Pr}}{dT} \Big|_{T^{Pr}} = & \left(h_l^0 + \int_{T^0}^{T^{Pr}} \bar{C}_{p_l}(T) dT - h_s^0 - \int_{T^0}^{T^{Pr}} C_{p_s}(T) dT - \Delta \bar{h}_{\text{auflösen}} \right) m_{LM}^{Pr} \frac{dX^*}{dT} \Big|_{T^{Pr}} + \\ & + \bar{C}_{p_l}(T^{Pr}) m_l(T^{Pr}) + C_{p_s}(T^{Pr}) m_s(T^{Pr}) \end{aligned} \quad (4-10)$$

Für den Referenzbehälter lassen sich Massen- und Energiebilanzen analog aufstellen.

Referenzgefäß (Ref)

A. Massenbilanz

Das Referenzgefäß enthält nur Lösungsmittel (m_{LM}^{Ref}). Damit hat die Änderung der Temperatur keinen Einfluss auf die Masse:

$$\frac{dm_{gesamt}^{Ref}}{dT} = \frac{dm_{LM}^{Ref}}{dT} = 0 \quad (4-11)$$

B. Energiebilanz

Die Energieänderung im Referenzbehälter infolge der zunehmenden Temperatur ist:

$$\frac{dQ^{Ref}}{dT} = \frac{dH_{LM}}{dT} \quad (4-12)$$

Analog zu Gl. (4-6) und (4-7) lässt sich für die Temperaturabhängigkeit des Wärmestroms bei $T=T^{Ref}$ schreiben:

$$\frac{dQ^{Ref}}{dT} \Big|_{T^{Ref}} = C_{p_{LM}}(T^{Ref}) m_{LM}^{Ref} \quad (4-13)$$

$C_{p_{LM}}$ stellt die Wärmekapazität des Lösungsmittels dar.

Wärmestrom zwischen Probe- und Referenzgefäß

Nach den Annahmen 1,2,3 und 5 sollen die Temperaturen im Probe- und Referenzgefäß während des Aufheizens annähernd gleich bleiben (s. Abb. 4-1), d.h. $T^{Pr} \approx T^{Ref} \approx T$. Dann gilt folgende Differenz der Temperaturgradienten zwischen der Probe und der Referenzseite:

$$\frac{dQ^{Differenz}}{dT} \Big|_T = \frac{dQ^{Ref}}{dT} \Big|_T - \frac{dQ^{Pr}}{dT} \Big|_T \quad (4-14)$$

$dQ^{Differenz} / dT$ entspricht dem messbaren modifizierten Wärmestrom $\ddot{Q}^{Differenz}$ ($\ddot{Q} = \dot{Q} / \beta$ in J/K). Aufgrund der Gl. (4-10), (4-13), und (4-14) lässt sich folgender Ausdruck für diese Größe aufstellen:

$$\ddot{Q}^{Differenz}(T) = C_{p_{LM}}(T)m_{LM}^{Ref} + \left(-h_l^0 - \int_{T^0}^T \bar{C}_{p_l}(T)dT + h_s^0 + \int_{T^0}^T C_{p_s}(T)dT + \Delta\bar{h}_{auflösen} \right) \cdot m_{LM}^{Pr} \frac{dX^*}{dT} \Big|_T - \bar{C}_{p_l}(T)m_l(T) - C_{p_s}(T)m_s(T) \quad (4-15)$$

Diese Gleichung kann zur Vorausberechnung des modifizierten Wärmestroms als Funktion der Temperatur genutzt werden. Die Anwendung ist relativ kompliziert, da alle Parameter bekannt sein müssen, d.h. die Wärmekapazitäten des Lösungsmittels, des Feststoffs und der Lösung, die Standardenthalpien des Feststoffs und der Lösung, die Lösungsenthalpie, die gesuchte Löslichkeitsfunktion ($X^*(T)$) und die verwendete Probemenge.

Folgende Abschätzung vereinfacht die Berechnung beträchtlich: die Enthalpiedifferenz zwischen dem Feststoff und der Lösung ist häufig kleiner als die Lösungswärme, d.h.

$$\left| -h_l^0 - \int_{T^0}^T \bar{C}_{p_l}(T)dT + h_s^0 + \int_{T^0}^T C_{p_s}(T)dT \right| \ll \left| \Delta\bar{h}_{auflösen} \right| \quad (4-16)$$

Dies ist eine kritische Annahme, die bei Anwendung der Methode in jedem einzelnen Fall zu überprüfen ist.

Damit resultiert folgende vereinfachte Gleichung zur Beschreibung des modifizierten Wärmestroms:

$$\ddot{Q}^{Differenz}(T) = C_{p_{LM}}(T)m_{LM}^{Ref} + \Delta\bar{h}_{auflösen}m_{LM}^{Pr} \frac{dX^*}{dT} \Big|_T - \bar{C}_{p_l}(T)m_l(T) - C_{p_s}(T)m_s(T) \quad (4-17)$$

Zur weiteren Vereinfachung der Korrelation zwischen der Löslichkeitsfunktion ($X^*(T)$) und dem Wärmestrom ($\ddot{Q}^{Differenz}(T)$) werden die Wärmekapazitätsfunktionen enthaltenden Terme nicht berücksichtigt, da deren Beitrag üblicherweise klein im Vergleich zum Auflöseffekt ist. Diese Annahme wird in Kap. 7.1 genauer diskutiert.

Dann erhält man anstatt Gl. (4-17) eine sehr einfache Gleichung zur Beschreibung des durch den Auflöseprozess geprägten Verlaufs des kalorimetrischen Signals:

$$\ddot{Q}^{auflösen}(T) = \Delta\bar{h}_{auflösen}m_{LM}^{Pr} \frac{dX^*}{dT} \Big|_T \quad (4-18)$$

Berechnung der gesuchten Löslichkeitskurve

Die Integration von Gl. (4-18) zwischen T_1 und einer höheren Temperatur T_2 liefert

$$Q_{1-2}^{auflösen} = \int_{T_1}^{T_2} \ddot{Q}^{auflösen}(T)dT = \Delta\bar{h}_{auflösen}m_{LM}^{Pr} (X^*(T_2) - X^*(T_1)) \quad (4-19)$$

Unter Annahme, dass der Feststoff bei T_{end} vollständig gelöst ist, gilt für die Gesamtwärme zum Auflösen des bei T_1 ($m_s(T_1)$) vorhandenen Feststoffs im Temperaturbereich $T_1 - T_{end}$:

$$Q_{1-end}^{auflösen} = \Delta \bar{h}_{auflösen} m_s(T_1) \quad (4-20)$$

Dividieren von Gl. (4-19) durch (4-20) führt zu

$$\frac{Q_{1-2}^{auflösen}}{Q_{1-end}^{auflösen}} = \frac{m_{LM}^{Pr} (X^*(T_2) - X^*(T_1))}{m_s(T_1)} \quad (4-21)$$

Die Umstellung von Gl. (4-21) ergibt schließlich folgende Gleichung, die eine Abschätzung der Löslichkeitskurve im Temperaturintervall $T_1 - T_{end}$ anhand von kalorimetrischen Daten erlaubt:

$$X^*(T_2) = X^*(T_1) + \frac{Q_{1-2}^{auflösen}}{Q_{1-end}^{auflösen}} \frac{m_s(T_1)}{m_{LM}^{Pr}} \quad (4-22)$$

Gl. (4-22) ist direkt zur Bestimmung der Löslichkeitsfunktion verwendbar, vorausgesetzt, dass die Löslichkeit bei T_1 ($X^*(T_1)$) aus einer unabhängigen Messung bereits bekannt ist.

Die Umsetzung des mathematischen Modells zur Vorausberechnung von Wärmeströmen (Gl. 4-17) und zur Ableitung von Löslichkeiten aus kalorimetrischen Daten (Gl. 4-22) mit dem Ziel der Bewertung der Methode wird in Kap. 7 demonstriert.

Im nächsten Kapitel werden die in dieser Arbeit ermittelten Stoffsysteme sowie eingesetzten Methoden zu deren Untersuchung erläutert.

5. Experimenteller Teil

Im Folgenden sollen die untersuchten Stoffsysteme sowie die eingesetzten Apparaturen und Methoden erläutert werden.

Die Ermittlungen von Fest-Flüssig-Phasengleichgewichten umfassten drei stereoisomere Stoffsysteme. Mandelsäure und Threonin wurden als „Standardsysteme“ ausgewählt, da sie einerseits technisch relevante chirale Substanzen darstellen und bezüglich ihrer Phasengleichgewichte unterschiedlichen Typen angehören. Außerdem wurde ein seitens der Industrie interessantes Stoffsystem herangezogen. Zur Bewertung der polythermen kalorimetriebasierten Methode zur Löslichkeitsbestimmung wurden weitere Substanzen in die Untersuchungen einbezogen.

Da die binären Schmelzphasengleichgewichte eine wichtige Grundlage zur Diskussion der ternären Löslichkeitsgleichgewichte sind, wird kurz auf die Untersuchungsmethoden für die Ersteren eingegangen. Nachfolgend werden die Löslichkeitsuntersuchungen erläutert. Sie wurden in verschiedenen Lösungsmitteln durchgeführt, wobei eine klassische isotherme Equilibrierungstechnik hierfür zum Einsatz kam. Unterschiedliche analytische Methoden wurden zur Ermittlung der festen und flüssigen Gleichgewichtsphasen verwendet.

Weiterhin wird die Apparatur zur kalorimetrischen Löslichkeitsbestimmung gezeigt. Der experimentelle Verlauf und die Messbedingungen werden erläutert.

Auf der Basis der ermittelten Löslichkeitsgleichgewichte für ein industriell relevantes Stoffsystem wurden Kristallisationsexperimente durchgeführt. Der Versuchsablauf sowie die dazugehörigen experimentellen Bedingungen werden beschrieben.

Zum Schluss wird ein Überblick über die gesamten experimentellen Arbeiten gegeben.

5.1. Stoffsysteme

5.1.1. Mandelsäure

Mandelsäure (2-Hydroxy-2-phenyl-ethansäure) wurde beim Erhitzen eines Extrakts der bitteren Mandeln mit verdünnter Salzsäure entdeckt. Synthetisch erhält man die RS-Mandelsäure aus Benzaldehyd und Blausäure über das α -Hydroxynitril und dessen saure Hydrolyse. Das Racemat lässt sich mit (+)-Cinchonin in S- und R-Mandelsäure spalten (Elders, 1989). Abb. 5-1 zeigt die Strukturformeln der beiden Enantiomeren, R(-)- und S(+)- Mandelsäure, mit dem asymmetrischen C-Atom in α -Stellung als chiralem Zentrum. An das chirale Zentrum sind eine Hydroxylgruppe und ein Wasserstoffatom angeschlossen. Mandelsäure ist eine starke Säure mit einem pK_s -Wert von 3,4. Die zwei Enantiomeren weisen spezifische Drehwerte von $[\alpha]_D^{20} \approx \pm 156^\circ$ auf (O'Neil und Budavari, 2001). Mandelsäure gehört zur Gruppe der chiralen α -Hydroxycarbonsäuren, die in reiner enantiomerer Form als Trennreagenzien für die „klassische Racematspaltung“, als Liganden in der asymmetrischen Synthese und in der NMR-Analytik Anwendung finden. Racemische Mandelsäure (in

Form ihrer Ester) wird aufgrund ihrer analgetischen, antirheumatischen und spasmolytischen Wirkung als pharmazeutische Komponente eingesetzt (z.B. Spasmocyclon, Mandropin) (Elvers, 1989).

Die Löslichkeitsexperimente mit Mandelsäure wurden mit 5 bis 10 ml Lösungsmittel im Temperaturbereich von 0 bis 60°C durchgeführt.

Die Untersuchungen zum Löslichkeitsgleichgewicht erfolgten in vollentsalztem Wasser und zwei weiteren chromatographischen Lösungsmitteln, deren Zusammensetzung Tab. 5-6 zu entnehmen ist. Wasser wurde wegen dessen günstigen Eigenschaften als Lösungsmittel (Verfügbarkeit, Umweltfreundlichkeit) ausgewählt. Ferner liegen Literaturdaten für dieses Stoffsystem vor, die zum Teil jedoch widersprüchlich sind (Angus und Owen, 1943a; Nishiguchi *et al.*, 1997; Rauls, 2000; Profir *et al.*, 2002). Die zwei chromatographischen Eluenten waren aus der Sicht eines Hybridverfahrens interessant, wobei über Chromatographie eine gewisse Aufspaltung des ursprünglichen racemischen Gemisches und die tatsächliche Gewinnung reiner Enantiomere über selektive Kristallisation erzielt werden sollen (s. Kap. 8).

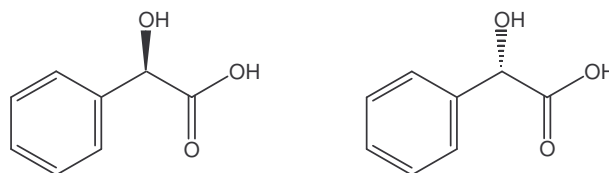


Abb. 5-1: Strukturformel von R-Mandelsäure ((-)-MS, links) und S-Mandelsäure ((+)-MS, rechts)

5.1.2. Threonin

Die Aminosäure Threonin kommt nur in der (2S,3R)-Form natürlich vor, die als L-Threonin bezeichnet wird (Abb. 5-2). Die (2R,3S)-Form (D-Threonin), das racemische Gemisch sowie die anderen Enantiomere des Threonin (Allothreonin) sind synthetisch zugänglich. Threonin ist eine amphotere Verbindung (d.h. es besitzt saure und basische Eigenschaften). Die zwei pK_s -Werte sind $pK_1 = 2,2$ (COOH) und $pK_2 = 9,1$ (NH_3^+) (O'Neil und Budavari, 2001). Threonin ist in den Proteinen von Eiern, Fleisch und Milch zu ca. 5%, von Mehl, Reis, Kartoffeln, Hülsenfrüchten und Kohl zu ca. 3-4% enthalten. Besonders reich an Threonin sind die wichtigen Bestandteile des Haars Keratin und Avidin (>10%). Threonin war die erste als essentiell erkannte Aminosäure; die empfohlene Tagesdosis beträgt für Erwachsene 0,5 g. Es wird allgemein für das Wachstum, den Harnsäure-Stoffwechsel und das Immunsystem benötigt. Threonin ist ein wichtiger Baustein in der Kette des Protein-Stoffwechsels und trägt zur Bildung von Enzymen und Hormonen bei. Es ist an der Biosynthese von Vitamin B12 und Isoleucin beteiligt und braucht für seine Funktionen wiederum Vitamin B6, Magnesium und Niacin. Threonin kann das Immunsystem stärken, es wird für die Bildung von Immunglobulinen und Antikörpern benötigt. Es trägt dazu bei, die Gesundheit der Thymusdrüse zu erhalten, in der die für das Immunsystem wichtigen T-Lymphozyten reifen. Bei starken körperlichen Leistungen kann Threonin zur Gewinnung von Energie dienen. (Izumi *et al.*, 1978; Hoppe und Martens, 1984).

Threonin wird über achirale Synthese z.B. aus dem Kupfer-Komplex von Glycin und Acetaldehyd oder aus 2-Isocyanocitamid und Acetaldehyd hergestellt. Reines L-Threonin erhält man aus Eiweiß-Hydrolysaten oder durch Fermentation (Soukup *et al.*, 1987).

Threonin findet Anwendung zur parenteralen Ernährung oder als Zusatz in Tiernahrung. Bei der sauren Hydrolyse von Threonin entsteht z.T. 2-Oxobuttersäure, die für das Fleischbrüharoma, z.B. bei der Herstellung von Suppenwürze charakteristisch ist. Threonin wurde 1935 von Rose aus Fibrin und Casein-Hydrolysaten isoliert und im gleichen Jahr synthetisiert (Römpp, 1995).

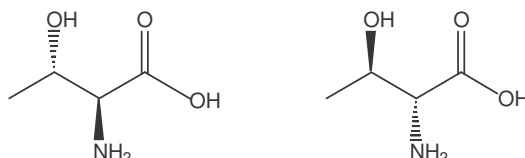


Abb. 5-2: Links: (2*S*,3*R*)-Threonin (in der Natur vorkommende L-Form); Rechts: (2*R*,3*S*)-Threonin (D-Thr)

Die im ternären System D-Threonin/L-Threonin/Lösungsmittel durchgeführten Untersuchungen umfassten Messungen in Wasser/Ethanol-Gemischen im Temperaturintervall 10-46°C. Threonin weist ein völlig unterschiedliches Lösungsvermögen in beiden reinen Lösungsmitteln auf. Dies bietet eine zusätzliche Möglichkeit zur Steuerung der Löslichkeit in einem Kristallisationsprozess durch Änderung der Lösungsmittelzusammensetzung.

5.1.3. Pharmazeutisches System: PHB

Das pharmazeutische System PHB ist eine Zwischenstufe in der Synthese des Wirkstoffs „Sulproston“, welcher unter dem Namen „Nalador“ von der Schering AG vertrieben wird. Es handelt sich um ein wehenförderndes Mittel, welches zur Einleitung des Abgangs bei aufrechter Schwangerschaft im ersten oder zweiten Drittel, bei missed abortion (Ausbleiben einer Fehlgeburt nach Absterben der Leibesfrucht), Blasenmole (tumorartige Fehlentwicklung der Leibesfrucht), Geburtseinleitung bei Fruchttod in der Gebärmutter oder zur Therapie von Blutungen nach der Geburt eingesetzt wird. Bei dem pharmazeutischen System PHB handelt es sich um ein Diastereomergemisch (speziell um ein Epimergemisch¹), dessen Struktur in Abb. 5-3 schematisch dargestellt ist. Das Molekulargewicht beträgt 408,5 g/mol. Die spezifischen Drehwerte der α - und β -Epimere sind $[\alpha]_D^{25} = -89,5^\circ$ und $-80,8^\circ$ (BMBF-Verbund-Projekt, 2005).

Das eingesetzte Material zur Löslichkeitsuntersuchung enthielt eine weitere Komponente, die sogenannte Dihydro-Verunreinigung. Das verfügbare α -Epimer besaß hohe Reinheit (> 99,6%),

¹ Epimere bezeichnen Stereoisomere, die an einem von mehreren asymmetrischen Kohlenstoffatomen Isomerie aufweisen.

jedoch war das vorhandene β -Epimer zwar bezüglich α rein, enthielt aber etwa 5% der Dihydro-Verunreinigung.

Die Dihydro-Komponente weist eine ähnlich chemische Struktur wie PHB auf. Sie ist an der zentralen Doppelbindung des PHB hydriert, wobei es sich vermutlich um ein Gemisch aus α - und β -Dihydro handelt.

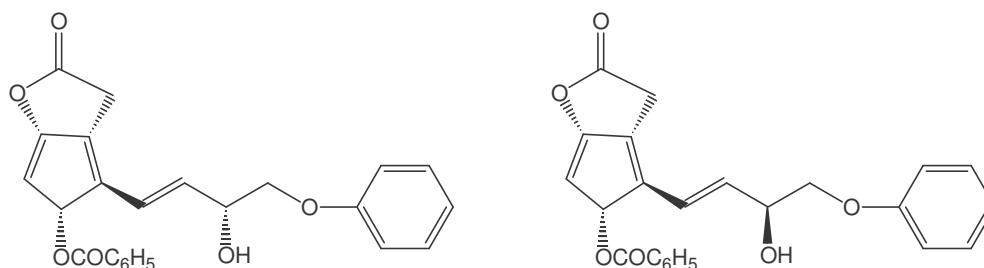


Abb. 5-3: Strukturformel (schematisch) von α -PHB (links) und β -PHB (rechts)

Ein Lösungsmittelscreening wurde für PHB vorgenommen, wobei die eingesetzten Lösungsmittel Aceton, Dichlormethan, Ethylacetat und Hexan waren (Tab. 5-6). Lösungsmittelgemische aus Ethylacetat und Heptan wurden ebenso untersucht. Das Ziel war, ein Lösungsmittel auszuwählen, welches die spezifischen Kriterien für die zwei Trennstufen - chromatographische Vortrennung und Gewinnung reiner Epimeren über Kristallisation - im Rahmen eines Kopplungsverfahrens erfüllt. Einzelheiten sind Kap. 8 zu entnehmen.

5.1.4. Weitere Systeme

Zur Validierung der neu entwickelten, kalorimetriebasierten Methode wurden weitere Stoffsysteme herangezogen - Adipinsäure, die Aminosäure Glycin, der Zucker D-Xylose und ein industriell relevantes chirales Stoffsystem (PDE). Adipinsäure ist ein wichtiger Rohstoff für die Herstellung von Nylon; ferner ist sie ein wichtiges Zwischenprodukt bei der Herstellung von monomeren und polymeren PVC-Weichmachern, Polyamiden, Polyestern, Polyurethanen usw. (Römpp, 1995). Glycin ist die einfachste Protein-bildende, nicht-essentielle Aminosäure. Es spielt eine Rolle bei der Biosynthese von Porphyrinen, Purinen und Kreatin (Foster und Kemp, 1989; Thomson *et al.*, 1989). D-Xylose ist in der Natur vorkommende optisch aktive Form von Xylose. Durch Reduktion von D-Xylose gewinnt man das als Zuckeraustauschstoff verwendbare Xylit (Adv.Biochem.Eng./Biotechnol., 1983).

5.1.5. Materialspezifikation

In Tab. 5-1 sind alle im Rahmen der Arbeit verwendeten Substanzen und Lösungsmittel aufgelistet.

Tab. 5-1: Verwendete Feststoffstoffsysteeme für die Löslichkeitsuntersuchungen

Stoff	Hersteller	Reinheit
DL-Mandelsäure (DL-MS)	Merck	> 99%
(R)-(-)-Mandelsäure ((-)-MS)	Merck	> 99%
(S)-(+)-Mandelsäure ((+)-MS)	Aldrich	99%
(±)-DL-Threonin (DL-Thr)	Aldrich	> 98%
(+)-D-Threonin (D-Thr)	Aldrich	> 98%
(-)-L-Threonin (L-Thr)	Merck	> 99%
PHB	Schering AG, Berlin	α > 99%, β > 99% inkl. ca. 5% Dihydro
Adipinsäure	Aldrich	> 99%
D-Xylose	Nordzucker AG, Braunschweig	> 99%
Glycin	Merck	> 99%
PDE	Schering AG, Berlin	> 99%

Tab. 5-2: Verwendete Lösungsmittel für die Löslichkeitsuntersuchungen

Lösungsmittel	Hersteller	Reinheit
Aceton	Fischer Chemicals	HPLC – Stufe
Acetonitril	VWR	HPLC – Stufe
Dichlormethan	Merck	HPLC – Stufe
Ethanol	Merck	HPLC – Stufe
Ethylacetat	Merck	HPLC – Stufe
Heptan	LabScan Analytical Sciences	HPLC – Stufe
Hexan	VWR	HPLC – Stufe
vollentsalztes Wasser	Max-Planck-Institut	HPLC – Stufe

5.2. Untersuchungsmethoden zu den Fest-Flüssig-Phasengleichgewichten

Die Ermittlung von binären Schmelzpunktphasendiagrammen erfolgte mittels *Differential Scanning Calorimetry*.

Zur Erstellung von ternären Phasendiagrammen vom Typ 1-Stereoisomer/2-Stereoisomer/Lösungsmittel wurde eine klassische isotherme Technik verwendet.

Weiterhin wird auf die eingesetzte Analytik zur Untersuchung der flüssigen und festen Gleichgewichtsphasen in den Löslichkeitsmessungen eingegangen.

5.2.1. Binäre Schmelzpunktphasendiagramme

Die binären Schmelzdiagramme wurden anhand eines konventionellen *Differential Scanning Calorimeter* gekoppelt mit *Thermogravimetrie* (TG-DSC 111, SETARAM, Frankreich) bestimmt. Die Beschreibung des Geräts findet sich in Kap. 5.3.1.

Die Probeherstellung erfolgte anhand unterschiedlicher Techniken. Mechanische Verreibungen ausgewogener Mengen der beiden Stereoisomeren wurden hergestellt und gemessen, wobei die Reproduzierbarkeit der Resultate zufriedenstellend war (Lorenz und Seidel-Morgenstern, 2002). Homogene Gemischproben wurden ebenso durch Lösen und anschließendes Verdampfen des Lösungsmittels sowie durch Lösen und darauf folgende Sublimation des Lösungsmittels bei niedrigen Temperaturen („Gefriertrocknung“) erzeugt.

Zur Bestimmung von Schmelztemperaturen und Schmelzenthalpien wurden Feststoffproben bis zu deren vollständigen Aufschmelzen im DSC-Gerät mit definierten Heizraten aufgeheizt. Die Schmelzkurven binärer Mischungen weisen eine charakteristische Form auf, welche sich in Abhängigkeit von der Zusammensetzung ändert (Jacques *et al.*, 1994). Der Schmelzpunkt der reinen Spezies wurde aus der extrapolierten „onset“-Temperatur der DCS-Kurve ermittelt. Die Solidus- und Liquidustemperaturen von Gemischen wurden jeweils aus der „onset“-Temperatur des eutektischen Effekts und der Peaktemperatur des nachfolgenden „Auflöseffekts“ abgeleitet (Lorenz und Seidel-Morgenstern, 2002).

5.2.2. Isotherme Löslichkeitsmessungen zum Erstellen von ternären Phasendiagrammen

Die isothermen Löslichkeitsmessungen erfolgten in thermostatierten Doppel- oder Dreifachmantelglasgefäßen, in die Vials mit dem zu untersuchenden Feststoff-Lösungsmittel-Gemisch (Lösungsmittel: 1-10 ml, Feststoff: 0,1 – 1,5 g) hineingestellt werden und deren Temperatur konstant gehalten wird. Der verwendete Messplatz ist in Abb. 5-4 gezeigt.

Die Temperatur in den Löslichkeitsvials wurde mittels Temperaturmessfühler Pt-100 (Auflösung 0,01K, Genauigkeit 1/3 DIN) aufgezeichnet. Die Temperaturschwankungen der Messungen waren innerhalb $\pm 0,05\text{K}$. Zur Durchmischung der Lösungen diente ein regelbarer Magnetrührer (Drehgeschwindigkeit 300-500 rpm). Mischungen unterschiedlicher enantiomerer Zusammensetzungen wurden auf ca. 4 K über der gewünschten Temperatur aufgeheizt, zwischen 30 und 60 Minuten bei dieser Temperatur gehalten und anschließend durch Abkühlen auf den gewünschten Wert gebracht. Das Temperieren der Lösungen sollte die Gleichgewichtseinstellung sicherstellen (in Abhängigkeit vom System zwischen 4 und 24 Stunden). Nachfolgend wurden die Lösungen zur Analyse der gesättigten Flüssig- und korrespondierten Feststoffphase möglichst temperaturkonstant filtriert (Glasfritte P16, max. Porenweite 10-16 μm). Dazu wurden sämtliche Filtrationsgerätschaften zuvor thermostatiert oder eine temperierbare Fritte verwendet.

Die Löslichkeit wurde wie folgt berechnet:

$$X = \frac{m_{\text{gelöst}}}{m_l}, \% \quad (5-1)$$

$m_{\text{gelöst}}$ und m_l sind die Masse des gelösten Feststoffs in der gesättigten Lösung und die Masse der gesamten Lösung.

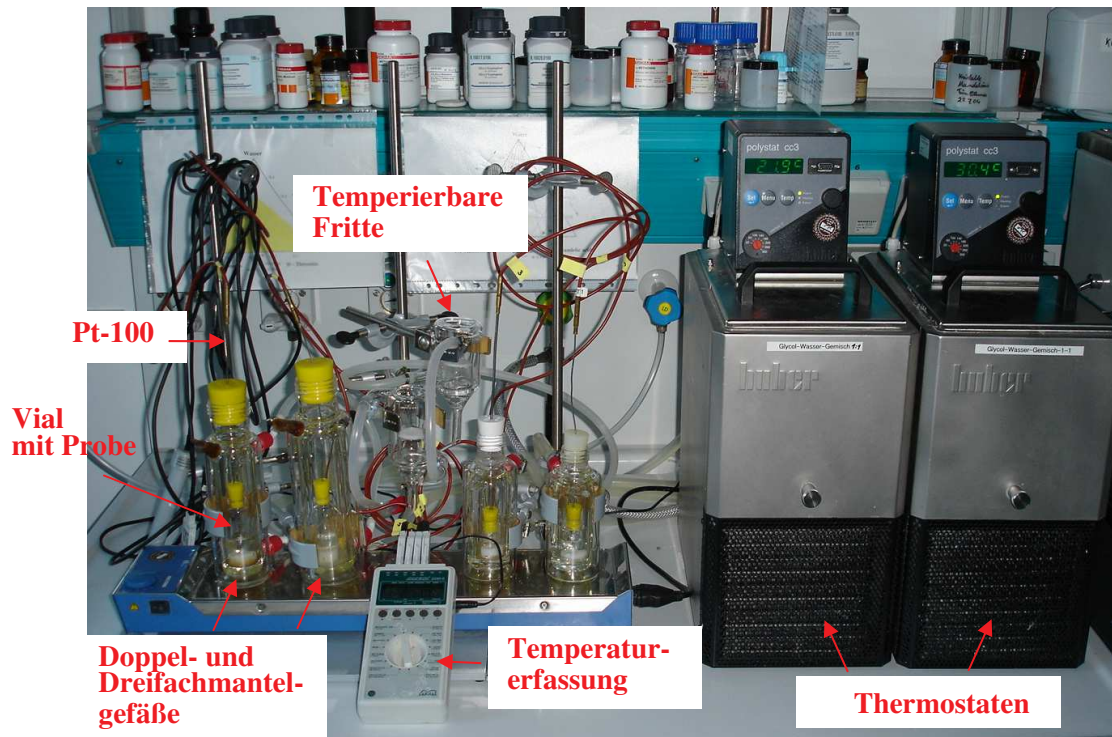


Abb. 5-4: Löslichkeitsapparaturen zur Durchführung isothermer Untersuchungen

Analytik

Die Analytik betrifft die in den isothermen Löslichkeitsversuchen anfallenden festen und flüssigen Phasen.

Die Feststoffkonzentration in der Flüssigphase wurde nach Verdampfung des Lösungsmittels gravimetrisch, mittels chromatographischer Analyse (*High Pressure Liquid Chromatography*, HPLC, HP 1100, Hewlett Packard oder DIONEX, DIONEX GmbH) oder vergleichend über Titration bestimmt. Die Untersuchung der isomeren Zusammensetzung beider Gleichgewichtsphasen erfolgte mittels (im Fall von Enantiomeren chiraler) HPLC. Die Zusammensetzung sowie die Art der festen Phase wurden über DSC (DSC 111, Setaram), HPLC und exemplarisch über Röntgenpulverdiffraktometrie (*X-Ray Powder Diffraction*, XRPD, X'Pert Pro, PANalytical GmbH) ermittelt.

Für die Genauigkeit der Ergebnisse gravimetrischer Bestimmungen sind außer einer sauberen Ausführung von temperaturkonstanten Stofftrennungen exakte Wägungen entscheidend. Die

Abdampfung des Lösungsmittels in der Lösungsprobe wurde abgeschlossen, wenn der Rückstand Massekonstanz aufwies.

Zur Durchführung der HPLC-Analyse der Flüssigphase wurden Proben abpipettiert, verdünnt und vermessen. Vor jeder Messreihe wurden Kalibrierungen im erwarteten Konzentrationsbereich (üblicherweise mind. 4 Konzentrationspunkte) durchgeführt.

Mandelsäure

Die Feststoffkonzentration in den gesättigten Lösungen wurde gravimetrisch oder vergleichend über Titration ermittelt. Die Bestimmung der enantiomeren Zusammensetzung erfolgte mittels HPLC. Die entsprechenden Bedingungen der HPLC-Analyse sind in Tab. 5-3 zusammengefasst.

Für manche Proben wurde die feste Phase aus Löslichkeitsmessungen anhand von DSC und ggf. XRPD analysiert.

Tab. 5-3: HPLC-Analytik zur Untersuchung des Systems Mandelsäure-Lösungsmittel

Mobile Phase	Stationäre Phase
0,3M TriethylNH ₄ Ac-Puffer/Methanol = 80/20 v/v pH=4 (Essigsäure)	Chirobiotic T, 5µm (Astec/USA), 150x4,6 mm

Threonin

Die Konzentration der flüssigen Phase wurde gravimetrisch und vergleichend über HPLC bestimmt, die Analyse der enantiomeren Zusammensetzung erfolgte durch HPLC (Tab. 5-4).

Tab. 5-4: HPLC-Analytik zur Untersuchung des Systems Threonin-Lösungsmittel

Mobile Phase	Stationäre Phase
H ₂ O/Ethanol = 40/60 v/v	Chirobiotic T, 5µm (Astec/USA), 150x4,6 mm

PHB

Wegen der gering verfügbaren Mengen an PHB wurde die Bestimmung der Sättigungskonzentration sowie der isomeren Zusammensetzung lediglich über HPLC durchgeführt. Die Probenahme der gesättigten flüssigen Phase (0,5 – 1 ml) erfolgte in Abhängigkeit vom Verhalten des Feststoff-Lösungsmittel-Systems entweder direkt aus der Lösung, nachdem die Rührung für ca. 20 Minuten zum Absetzen des Feststoffs eingestellt war, oder unter Anwendung eines Vorsatzfilters (0,45 µm PTFE-Membran). Die Analyse wurde mit separaten Kalibrierungen für alle verwendeten Lösungsmittel durchgeführt. Die eingesetzte mobile und stationäre Phasen sind in Tab. 5-5 aufgeführt.

Stichprobenartig wurde die feste Phase abfiltriert (Glasnutsche P16, max. Porenweite: 10-16 µm), getrocknet und analysiert (HPLC, DSC, XRPD).

Tab. 5-5: HPLC-Analytik zur Untersuchung des Systems PHB-Lösungsmittel

Mobile Phase	Stationäre Phase
5,6 g Weinsäurediethylester 440 ml Ethylacetat 360 ml <i>i</i> -Octan	Hypersil NP, 5 μ m (Bischoff/Germany), 250x4,6 mm

5.3. Kalorimetriebasierte Löslichkeitsmessungen

5.3.1. Verwendete Apparaturen

Die kalorimetrischen Untersuchungen wurden unter Anwendung von zwei Apparaten durchgeführt: einem DSC-Gerät (DSC 111) und einem Zwillingssreaktionskalorimeter (DRC) (beide der Firma SETARAM).

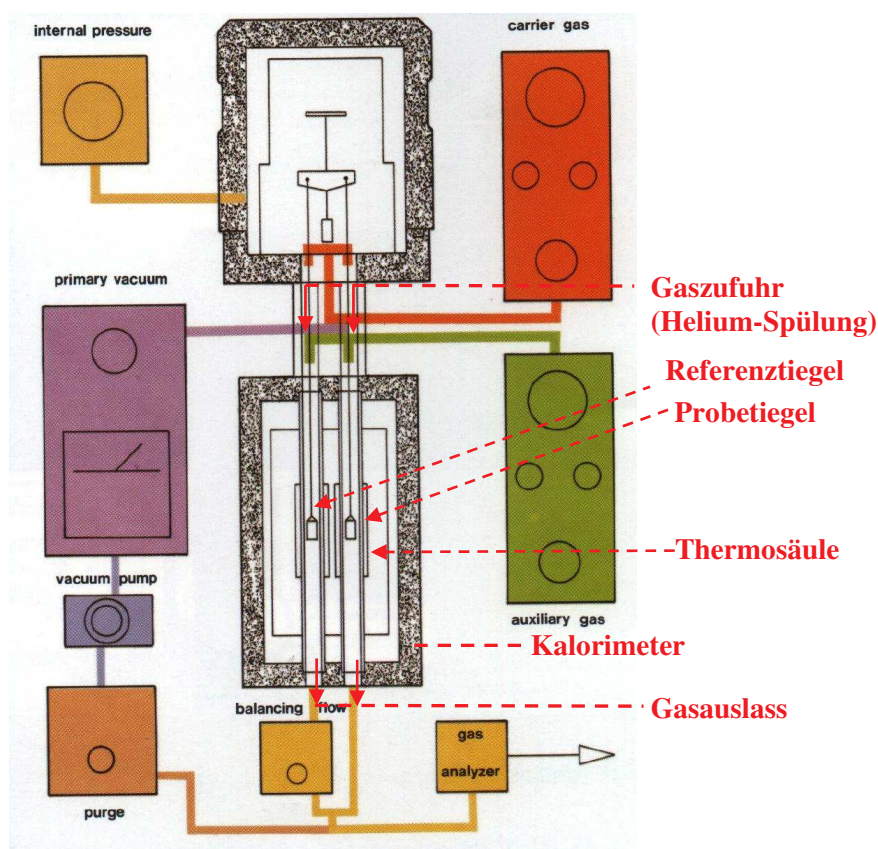


Abb. 5-5: Differential Scanning Calorimeter (TG-DSC 111, Setaram)

Die DSC 111 ist ein Calvet-Wärmestromkalorimeter, in dem Probe- und Referenztiegel vollständig von Thermosäulen zur Messung des Wärmeflusses umgeben sind, damit keine Fehler infolge lokaler Temperaturstreuung und Wärmeverluste auftreten (Abb. 5-5). Der Messblock ist mit einem Wassermantel versehen und kann dementsprechend aufgeheizt oder abgekühlt werden. Verdampfung von flüssigem Stickstoff ermöglicht einen zusätzlichen Kühlungsbetrieb deutlich unter der

Raumtemperatur. Der Wärmeflussensor wird durch die Joule-Effekt-Methode kalibriert. Eine Temperaturkalibrierung wird regelmäßig unter Verwendung der Schmelztemperaturen von hochreinem Indium, Zinn, Blei und Aluminium für hohe Temperaturen und Wasser für die niedrigen Temperaturen der Löslichkeitsmessungen durchgeführt. Die Kalibrierung bezieht sich auf Heizraten zwischen 0,05 und 10 K/min, da meistens dieser Bereich in Frage kommt. In allen Experimenten wird das Kalorimeter mit reinem Helium (99,999%) mit einer Durchflussgeschwindigkeit von ca. 8 ml/min gespült. Die Lösungen wurden in Edelmetalltiegel, verschlossen mit Aluminium-O-Ringen, vorbereitet. Sie sind gasdicht und können Druck und Temperatur bis zu 100 bar bzw. 300°C widerstehen. Um Fehler wegen Verdampfung des Lösungsmittels während der Probevorbereitung zu vermeiden, wurde die tatsächliche Masse des vorhandenen Lösungsmittels nach dem Verschließen der Tiegel durch Wägung ermittelt. Die Gasdichtigkeit wurde durch Rückwägung der Tiegel nach Durchführung der Messungen bestätigt. Der Hauptvorteil der DSC besteht in den äußerst kleinen einsetzbaren Probenmengen. Die Masse der zur Löslichkeitsbestimmung verwendeten fest-flüssigen Gemische lag zwischen 50 und 110mg. Die Abwesenheit von Rührung dagegen ist offensichtlich ein Hindernis für Löslichkeitsuntersuchungen von Stoffsystemen mit Diffusionslimitierungen.

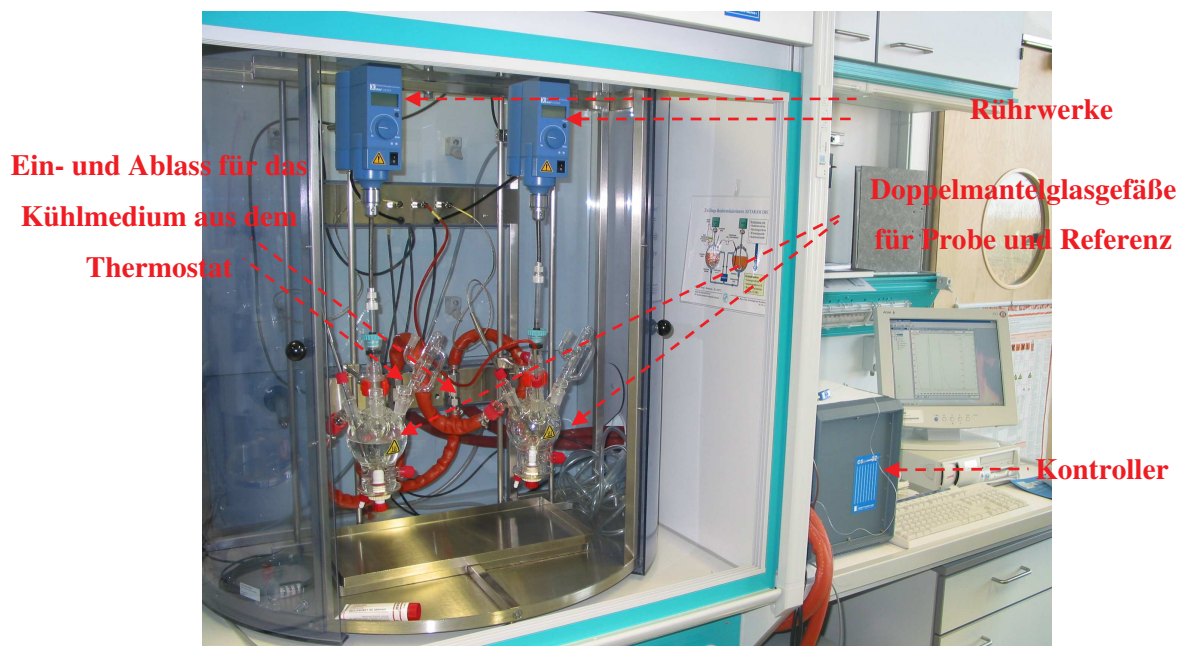


Abb. 5-6: Differential Reaction Calorimeter (DRC, Setaram)

Das DRC ist ein Zwillingsreaktionskalorimeter, das auf zwei Doppelmantelglasgefäßen, Probe und Referenz (inneres Volumen von 100 oder 250 ml), basiert (Abb. 5-6). Im Doppelmantel fließende Temperierflüssigkeit sorgt für gleiche Umgebungstemperatur beider Gefäße. Die einfache symmetrische Konstruktion erlaubt die Kompensation störender thermischer Effekte, die durch Rührung, Wärmeableitung durch die Wand oder Schwankungen in der Raum- und Thermostattemperatur verursacht werden können. Das kalorimetrische Prinzip ist ähnlich wie bei der

DSC, d.h. es basiert auf der kontinuierlichen Messung der Temperaturdifferenz zwischen beiden Gefäßen während des Experiments. Die Temperatur der Temperierflüssigkeit im Doppelmantel wird mittels eines Thermostats (Temperaturstabilität $\pm 0,1^\circ\text{C}$) kontrolliert. Für beide Gefäße werden gleiche Rührer und Rührgeschwindigkeiten gewählt. Die Rührung garantiert einen besseren Wärme- und Stoffaustausch als bei der DSC. Jeder Behälter ist mit einem identischen Temperaturmessfühler (Pt-100, Genauigkeit: $0,15\text{ K} + 0,002\cdot\text{T}$) versehen. Die Temperaturdifferenz kann positiv für exotherme und negativ für endotherme Reaktionen sein. Zur Korrelation der Temperaturdifferenz zum Wärmestrom und zur Bestimmung der Reaktionswärme wird eine Joule-Effekt-Kalibrierung mit einem Platinwiderstand durchgeführt. Verschiedene Betriebsarten des Apparats sind detailliert in (André *et al.*, 2002; André *et al.*, 2003) erläutert.

5.3.2. Versuchsdurchführung

Zur Durchführung eines kalorimetrischen Experiments wird eine Probe mit bekannten Mengen an Lösungsmittel und Feststoff im kalorimetrischen Gefäß vorbereitet. Das Referenzgefäß enthält eine bestimmte Menge an Lösungsmittel, dessen Masse bei der Anfangstemperatur des Experiments (T_{start}) wie folgt berechnet wird:

$$m_{LM}^{Ref} \cdot C_{pLM} = m_s \cdot C_{p_s} + m_{LM}^{Pr} \cdot C_{pLM} \quad (5-2)$$

m_{LM}^{Ref} , m_s und m_{LM}^{Pr} bezeichnen die Massen (in g) des Lösungsmittels im Referenzbehälter, des zu untersuchenden Feststoffs und des Lösungsmittels im Probebehälter; C_{pLM} und C_{p_s} sind die spezifischen Wärmekapazitäten (in J/g.K) des Lösungsmittels und des Feststoffs.

Die Suspension wird zunächst so lange aufgeheizt, bis eine klare Lösung erhalten wird, und dann bei der hohen Temperatur mindestens eine Stunde gehalten, um auch kleinste Partikel bzw. Molekülaggregate zu lösen. Anschließend folgt Abkühlung auf die gewünschte Anfangstemperatur des Löslichkeitsexperiments und damit teilweise Kristallisation des Feststoffs. Danach wird die Lösung equilibriert, bis der Wärmestrom ein konstantes Niveau erreicht, was normalerweise 6-7 Stunden in Anspruch nimmt. Diese Vorbehandlung ist von besonderer Bedeutung zur Bereitstellung von feinem kristallinem Material mit vergleichbarer Partikelgrößenverteilung für jede Messung, welches zu einem besseren Auflösen beiträgt. Eine Vorbehandlungsstufe wird generell für polytherme Messungen zur Sicherstellung identischer „thermischer Vorgeschichte“ empfohlen (Boedeker und Oblad, 1947; Schreiner und König, 2001) und hat sich für kalorimetrische Löslichkeitsuntersuchungen in früheren Studien bewährt (Mohan *et al.*, 2002). Danach wird die Probe einer definierten Heizrate unterworfen. Wie in Kap. 4.1 bereits erklärt, löst sich der überschüssige Feststoff mit zunehmender Temperatur auf, was von einem thermischen Effekt begleitet ist. Der Letztere wird aufgezeichnet und zur Ableitung der Löslichkeitskurve im Temperaturintervall von der Anfangs- bis zur Endtemperatur des Auflösevorgangs verwendet (s. Kap. 4.2, Gl. 4-22).

5.4. *Kühlungskristallisationsexperimente*

Zur Durchführung von Kristallisationsversuchen wurden Lösungen der beiden PHB-Epimeren in Ethylacetat/Heptan (65/35 v/v) einer konstanten Kühlung unterworfen. Die Experimente erfolgten mit Feststoffmengen von 0,5–1 g. Als „Kristaller“ dienten 20 ml Vials hineingestellt in die thermostatierten Löslichkeitsgefäße (Abb. 5-4). Zur Durchmischung der Lösungen wurden Magnetrührer eingesetzt. Unter Zugabe von α -Impfkristallen (2-3 einzelne Kristalle, 100-150 μm) bei der Sättigungstemperatur und mit Kühlraten von 1 und 3 bzw. 4 K/h wurden die Lösungen zur nahezu maximalen Abreicherung von α -PHB (Zielprodukt) in der Nähe der eutektischen Zusammensetzung geführt. Der Kristallisationsverlauf wurde durch Bestimmung der Lösungszusammensetzung zu definierten Zeiten verfolgt. Hierzu wurden Proben (100 μl) der klaren Lösung nach kurzer Einstellung der Rührung mittels Spritze genommen und anschließend über HPLC (identische Bedingungen wie in Tab. 5-5) analysiert. Das Kristallisat am Ende der Messung wurde über eine temperierte Glasfritte (P16, max. Porenweite 10-16 μm) abgesaugt und getrocknet (24 Stunden unter Abzug bei Raumtemperatur). Dessen Phasenanalyse und Reinheitsbestimmung erfolgten mittels DSC, XRPD und HPLC.

5.5. *Versuchsübersicht*

Im Folgenden sind die Stoffsysteme sowie die experimentellen Bedingungen aufgelistet.

Isotherme Löslichkeitsmessungen

Die experimentellen Bedingungen für die Durchführung der isothermen Löslichkeitsuntersuchungen können der Tab. 5-6 entnommen werden.

Tab. 5-6: Stoffsysteme und dazugehörige experimentelle Bedingungen der isothermen Methode

Substanz	Lösungsmittel	T-Bereich /°C
Mandelsäure	a) H ₂ O	0 – 60
	b) 0,05 mol/l NH ₄ Acetat/Acetonitril=95/5 v/v, pH=3 (Essigsäure)	0 – 60
	c) 0,3 mol/l TriethylNH ₄ Acetat/Methanol=80/20 , pH=4 (Essigsäure)	0 – 60
Threonin	H ₂ O/EtOH=20/.. 40/.. 60/.. 80/.. 100 v/v	10 - 46
PHB	a) Aceton, b) Dichlormethan, c) Ethylacetat, d) Hexan	5 – 35
	e) Ethylacetat/Hexan=65/35 v/v	
	f) Ethylacetat/Heptan=65/35 [#] , 55/45 v/v	

[#]Die Löslichkeit von α -PHB wurde in diesem Lösungsmittelgemisch auch bei -8° und -5°C bestimmt.

Kalorimetrische Löslichkeitsmessungen

Die verwendeten Stoffsysteme und experimentellen Bedingungen der kalorimetrischen Messungen sind in Tab. 5-7 zusammengefasst.

Tab. 5-7: Feststoff-Lösungsmittel-Systeme und experimentelle Bedingungen der kalorimetrischen Methode

Stoffsysteme		Apparatur	T-Bereich /°C	Heizrate / K/min	Konzentrations- bereich / Gew.%	Probemenge / g
Feststoff	Lösungsmittel					
Mandel- säure	Wasser	DRC, DSC 111	5 – 75	0,20 – 2,50	10 – 80	0,06 – 160
Adipinsäure	Wasser	DRC	5 – 70	0,20 – 1,50	9 – 15	80
PDE	Acetonitril	DSC 111	10 – 90	0,25 – 8,00	37 – 73	0,05 – 0,11
Glycin	Wasser	DRC	5 – 80	0,35 – 1,00	20 – 30	150 – 220
D-Xylose	Zucker- matrix [#]	DRC	20 – 50	0,20 – 1,00	45 – 65	75 – 120
DL- Threonin	Wasser	DRC	10 – 60	0,50 – 1,50	20 – 22	75 – 90

[#]Zuckermatrix: 50,00 Gew.% Wasser, 18,80 Gew.% Arabinose, 15,35 Gew.% Glukose, 10,60 Gew.% Galaktose, 3,50 Gew.% Mannose, 1,75 Gew.% Rhamnose.

Kühlungskristallisationen

Tab. 5-8 enthält die Probemassen und die Temperaturbreite der durchgeführten Kristallisationsuntersuchungen mit PHB.

Tab. 5-8: Daten zu den Kristallisationsexperimenten mit PHB

Versuch	Feststoff / g	Lösung / g	T-Bereich /°C	Kühlrate / K/h
1	0,95	13,68	60 - 5	3
2	0,92	13,20	60 - 5	1
3	0,38	12,88	30 - 4	1
4	0,38	12,60	30 - 4	1
5	0,77	13,16	45 - 20	1
6	0,77	13,23	45 - 20	4

In den folgenden Kapiteln werden die in der Arbeit erzielten Resultate vorgestellt und diskutiert. Das nächste Kapitel befasst sich mit den Ergebnissen zu den Fest-Flüssig-Phasengleichgewichten.

6. Ergebnisse 1: Fest-Flüssig-Phasengleichgewichte

In diesem Kapitel werden binäre Schmelzgleichgewichte und ternäre Löslichkeitsgleichgewichte der untersuchten Stoffsysteme vorgestellt, wobei der Schwerpunkt auf den Letzteren liegt. Die Resultate zu den Schmelzgleichgewichten wurden anhand von DSC, diese zu den Löslichkeitsgleichgewichten unter Anwendung der isothermen Löslichkeitsmethode erzielt.

Die Ermittlung von Schmelzpunktphasendiagrammen ist wichtig für die Charakterisierung eines Stereoisomerensystems in Bezug auf die Art der Phasengleichgewichte. Entscheidend bei der Klassifizierung der Phasendiagramme ist die Position des Eutektikums, die die Existenzgebiete der reinen Stereoisomeren bestimmt, sowie die Art der festen Phasen.

Auf der Basis der binären Schmelzdaten erfolgten anschließend systematische Untersuchungen im ternären Löslichkeitsdiagramm. Dabei sollten folgende Schwerpunkte verfolgt werden:

- Löslichkeitsverhalten, beispielsweise im Vergleich mit dem Idealfall
- Natur der feste(n) Phase(n)
- Einfluss von Lösungsmittel auf die Löslichkeit
- Einfluss von Temperatur und Lösungsmittel auf die Lage der eutektischen Zusammensetzung
- Vorhersage/Korrelation von Löslichkeitsdaten

Es wurden spezifische Phänomene der Fest-Flüssigphasengleichgewichte, wie Mischkristallbildung und Polymorphie, behandelt.

Es wurden Beispiele zu den grundlegenden Typen von Phasengleichgewichten – eutektisch und dystektisch – betrachtet und deren Verhalten detailliert diskutiert. Als verbindungsbildendes (dystektisches) Stoffsystem wurde im Rahmen dieser Arbeit die chirale Mandelsäure untersucht. Darüber hinaus wurden zwei Systeme des konglomeratbildenden Typs betrachtet – die chirale Aminosäure Threonin und ein als PHB bezeichnetes industrielles Diastereomerengemisch.

Die nachfolgenden zwei Abschnitte befassen sich zunächst mit Voruntersuchungen zu den Löslichkeitsmessungen, die auf die Ermittlung der Reproduzierbarkeit der isothermen Löslichkeitsmethode und der erforderlichen Zeit zur Gleichgewichtseinstellung zielen.

6.1. Voruntersuchungen zu den Löslichkeitsmessungen

Reproduzierbarkeit

Zur Abschätzung der Reproduzierbarkeit der isothermen Löslichkeitsbestimmungen wurden zunächst bei 25 und 40°C 9 bzw. 10 Wiederholungsmessungen für racemische Mandelsäure in Wasser durchgeführt. Die Daten sind in Tab. 6-1 zusammengefasst. Die eingesetzte Menge an Lösungsmittel

lag zwischen 5 und 10 ml. Die statistische Bearbeitung der Daten zeigte einen Fehler $f = 1,34\%$ bei 25°C und $f = 2,4\%$ bei 40°C

Tab. 6-1: Messergebnisse zur Untersuchung der Reproduzierbarkeit der Löslichkeit von racemischer Mandelsäure in Wasser

Temperatur /°C	Löslichkeit X / Gew.%									
25°C	16,98	17,08	17,00	17,04	17,10	16,80	17,63	17,15	17,24	
40°C	51,02	51,82	51,56	51,32	52,85	48,91	50,34	52,51	52,62	50,31

Es gibt verschiedene Ursachen für die Verminderung der Genauigkeit der Messungen bei höheren Temperaturen, wobei das größte Problem die Verdunstung des Wassers zu sein scheint. Ein weiteres Problem war die Filtration der gesättigten Lösung, da alle Gerätschaften (Fritten, Saugflaschen und Pipettenspitzen) exakt auf die Temperatur der Lösung gebracht werden mussten (erfolgte in einem Trockenschrank oder mittels temperierbaren Fritten (Abb. 5-4, Kap. 5.2.2)). Es bestand jedoch immer noch die Gefahr von Kristallisation oder Auflösen während des Filtrierens wegen Temperaturschwankungen.

Weiterhin wurden 10 Wiederholungsmessungen mit DL-Mandelsäure im einen chromatographischen Lösungsmittel (pH=3, Zusammensetzung in Tab. 5-6) bei 20°C durchgeführt, wobei der Fehler zu $2,06\%$ abgeschätzt wurde. Elf Versuche mit DL-Mandelsäure im anderen chromatographischen Eluent (pH=4, Zusammensetzung in Tab. 5-6) bei 25°C zeigten einen Fehler von $1,21\%$.

Die Reproduzierbarkeit der Löslichkeitsexperimente wurde ebenso im Fall von Threonin untersucht. Zwölf Messungen mit DL-Threonin in $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}=60/40$ v/v wurden bei 20°C durchgeführt. Die erhaltenen Löslichkeitswerte sind in Tab. 6-2 gezeigt. Der daraus resultierende Fehler von $2,5\%$ ist etwas größer im Vergleich zur Mandelsäure, was sich mit der geringen Löslichkeit des Threonins erklären lässt (für DL-Threonin $X_{Thr, 20^\circ\text{C}} = 3,18$ Gew.%, für racemische Mandelsäure hingegen $X_{MS, 20^\circ\text{C}} = 17,2$ Gew.%).

Tab. 6-2: Messergebnisse zur Untersuchung der Reproduzierbarkeit der Löslichkeit von DL-Threonin in $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}=60/40$ v/v

Temperatur /°C	Löslichkeit X / Gew.%											
20°C	3,28	3,16	3,11	3,12	3,32	3,31	3,10	3,11	3,16	3,18	3,13	3,18

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass man mit einem durchschnittlichen Fehler von ca. $1,5\%$ bei Raumtemperatur in Bezug auf die Reproduzierbarkeit der durchgeführten Löslichkeitsexperimente rechnen muss. Mit Zunahme der Temperatur ist ein Anstieg des Fehlers wegen der intensiveren Verdunstung des Lösungsmittels und wegen der Bildung von schwierig handhabbaren dicken fest-

flüssigen Suspensionen zu erwarten (die Löslichkeitsapparatur lässt keine Verluste von Lösungsmittel zu; der kritische Schritt ist jedoch die Fest-Flüssig-Trennung). Bei höheren bzw. niedrigeren Temperaturen ist die Temperaturkontrolle schwieriger, was zu größeren Abweichungen zwischen wiederholten Messungen führen kann. Da der Fehler (f) eine relative Größe darstellt, ist er auch von der absoluten Löslichkeit abhängig.

Um den Einfluss der Probemenge auf die Reproduzierbarkeit der Löslichkeitsresultate abzuschätzen, wurden 7 Messungen für racemische Mandelsäure bei 25°C mit 1 und 2 ml Wasser durchgeführt. Im Vergleich zum Mittelwert aus den 5 bzw. 10 ml-Proben trat eine Abweichung von ca. 2% auf. Lösungsmittelmengen kleiner 1 ml waren nicht zuverlässig handhabbar. Bezüglich des Rückstands wurde festgestellt, dass die untere Grenze zur Sicherstellung eines wiederholbaren Messergebnisses bei 100 mg liegt.

Einstellung des Phasengleichgewichts

Die zur Gleichgewichtseinstellung erforderliche Zeit wurde am Beispiel der Mandelsäure und des Threonins untersucht, indem Proben aus der flüssigen Phase während einer Löslichkeitsmessung nach verschiedenen Zeitabständen entnommen und nach Konzentration analysiert wurden.

Eine Untersuchung der Gleichgewichtseinstellung erfolgte bei 50°C mit racemischer Mandelsäure in Wasser. Der Konzentrationsverlauf in Abhängigkeit von der Zeit ist in Abb. 6-1 eingezeichnet. Nach ca. 13 min waren 90% des Gleichgewichtswerts erreicht. Das Gleichgewicht stellt sich nach etwa 30 min ein. Zur Sicherheit wurde für alle spätere Versuche eine Zeitdauer von mindestens 4 Stunden festgelegt.

Die Gleichgewichtseinstellung wurde ebenso für DL-Mandelsäure in einem chromatographischen Lösungsmittel bei 25°C (pH=3, Tab. 5-6) ermittelt. Die Lösung wurde 7 Stunden equilibriert, wobei keine Konzentrationsänderung mehr nach der ersten Probenahme nach 2 Stunden auftrat.

Die Gleichgewichtseinstellung für DL-Threonin wurde in einem Wasser/Ethanol-Gemisch (60/40 v/v) bei 20°C untersucht. Die Konzentrationsänderung während des Experiments ist in Abb. 6-2 gezeigt. Zu jedem Zeitpunkt der Konzentrationsbestimmung der Lösung wurden bis zu fünf Proben genommen und gravimetrisch analysiert. Racemisches Threonin wurde entweder direkt im Lösungsmittelgemisch dispergiert und somit wurde die Messung gestartet, oder zunächst im Wasser gelöst und anschließend, zum Beginn des Versuchs mit der entsprechenden Menge an Ethanol vermischt (Verdrängung). Beide Techniken zeigten einen angesichts der niedrigen Löslichkeit ($X=1,1$ Gew.%) geringe Unterschiede in deren Mittelwerten ($\Delta X = 0,07$ Gew.%). Das Gleichgewicht wurde nach 5 Minuten Equilibrieren der Lösung bereits erreicht (die Konzentrationsschwankungen danach waren innerhalb $\pm 0,007$ Gew.%). Sicherheitshalber wurden die Lösungen für die weiteren Löslichkeitsmessungen, ähnlich wie bei der Mandelsäure, mindestens 4 Stunden equilibriert.

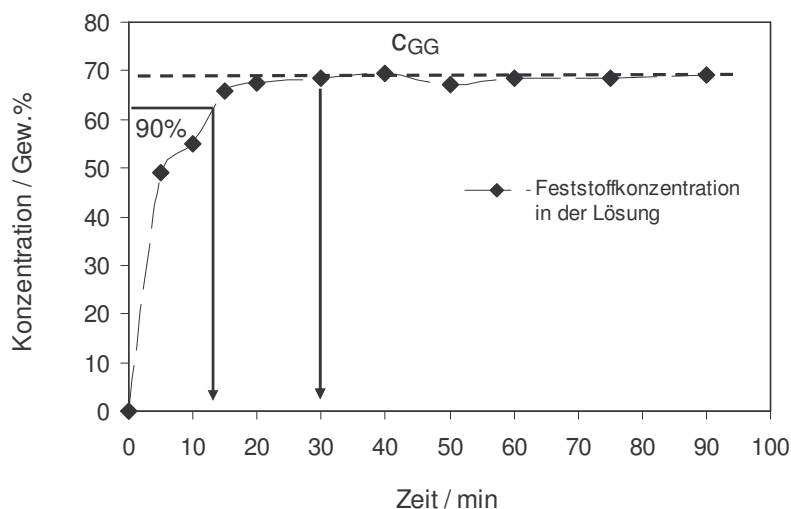


Abb. 6-1: Änderung der Lösungskonzentration racemischer Mandelsäure bis zur Gleichgewichtseinstellung

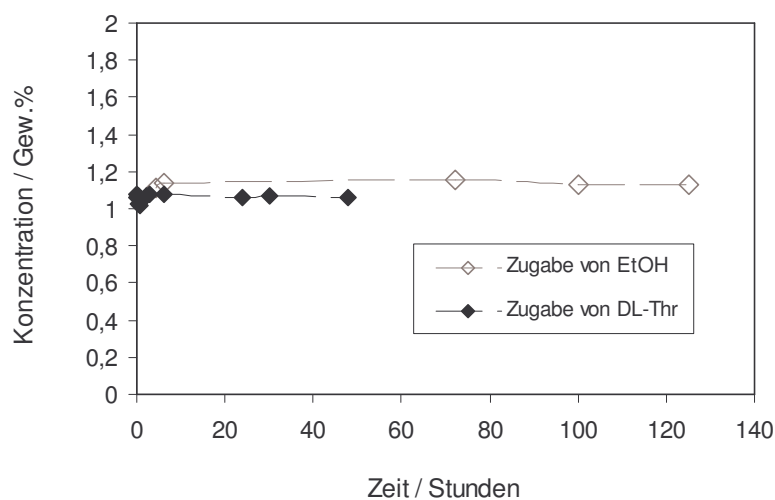


Abb. 6-2: Gleichgewichtseinstellung bei Löslichkeitsmessungen von DL-Threonin in $H_2O/EtOH=40/60$ v/v. Untersuchungen durch Zugabe von EtOH zu einer wässrigen Lösung von Threonin bzw. DL-Threonin zu einem $H_2O/EtOH$ -Lösungsmittelgemisch zu Beginn der Messung.

Um Gleichgewichtsbedingungen für PHB zu gewährleisten, wurden Equilibrierzeiten von 24 Stunden eingehalten.

6.2. Mandelsäure

Die Ermittlung des binären Schmelzpunktphasendiagramms der Mandelsäure wurde wegen partieller Zersetzung erschwert.

Das Löslichkeitsverhalten von Mandelsäure wurde in Wasser und zwei chromatographischen Lösungsmitteln untersucht. Löslichkeitswerte in Wasser liegen zum Teil in der Literatur vor, weisen jedoch deutliche Abweichungen voneinander auf. Das Löslichkeitsgleichgewicht in den chromatographischen Eluenten ist von Interesse, wenn reine Enantiomere über eine Kombination von

chromatographischer Vortrennung und nachfolgender Aufreinigung durch selektive Kristallisation gewonnen werden können, worauf in Kap. 8 eingegangen wird.

Die Löslichkeit der charakteristischen Spezies der Mandelsäure in Wasser wurde anhand von einem empirischen Modell sowie mittels Aktivitätskoeffizientenansätzen vorausberechnet.

6.2.1. Binäres Schmelzpunktphasendiagramm

Die Reproduzierbarkeit der DSC-Messungen zur Untersuchung des binären Schmelzpunktphasendiagramms hat eine Genauigkeit von $\pm 0,2\%$ bezüglich der Schmelztemperatur und $\pm 1,4\%$ bezüglich der Schmelzenthalpie ergeben. Letztere ist auf die Zersetzung der Mandelsäure während des Aufschmelzens zurückzuführen. Der Zersetzungsvorgang beeinflusst den gesamten Schmelzpeak, führt jedoch kaum zu einer Änderung der „onset“-Temperatur, die zur Ableitung des Schmelzpunktes verwendet wird. Die Kopplung mit Thermogravimetrie hat einen Massenverlust von etwa 2,8% bei einer Heizrate von 1 K/min bis zum Ende des Schmelzvorganges gezeigt (Lorenz und Seidel-Morgenstern, 2002).

Drei scharfe Schmelzeffekte wurden für das reine Enantiomer, das Racemat und eine Mischung mit einem Enantiomerenverhältnis 0,6823/0,3177 beobachtet (eutektische Zusammensetzung im Mandelsäure-System). Das ermittelte Schmelzdiagramm ist in Abb. 6-3 dargestellt. Aufgrund der Symmetrie im Phasendiagramm (bestätigt anhand von DSC-Experimenten mit Mischungen des (+)- sowie mit Mischungen des (-)-Enantiomers im Überschuss) ist nur eine Hälfte des Diagramms gezeigt ($0,5 \leq x_{(+)-MS} \leq 1$). Das Schmelzdiagramm weist die typische Form eines verbindungsbildenden Systems auf, wobei die racemische Verbindung einen niedrigeren Schmelzpunkt als das reine Enantiomer hat. Unter Anwendung der erhaltenen Schmelzdaten für die reinen Komponenten (Tab. 6-3) lässt sich die Liquiduskurve mittels der vereinfachten *Schröder-van-Laar*- und *Prigogine-Defay*-Gleichungen (Gl. 2-33 und 2-41) berechnen (gekennzeichnet durch die Linien in Abb. 6-3). Die Übereinstimmung mit den experimentellen Schmelzpunkten ist nicht zufriedenstellend und die erhaltene eutektische Schmelztemperatur liegt deutlich unter dem experimentellen Wert. Die unbefriedigenden Resultate lassen sich einerseits mit dem Zersetzungsverhalten der Mandelsäure (niedrigere messbare Schmelzenthalpien wegen des exothermen Zersetzungsvorgangs), andererseits mit den Vereinfachungen in der Modellvorstellung (Dissoziation in der Schmelze wird im Modell nicht berücksichtigt, was im konkreten Fall zutrifft) erklären. Wenn jedoch nur die äußeren Messpunkte (wo die Auswertung der Schmelzeffekte sicherer ist) berücksichtigt werden ($x_{(+)-MS} \leq 0,605$; $x_{(+)-MS} \geq 0,799$), lassen sich Werte für die Schmelzenthalpien durch eine Anpassung anhand von Gl. (2-33) und (2-41) ableiten (T und x sind die vorgegebenen Schmelzdaten, Δh_m ist die Steigung der Funktion $\ln x = f(1/T)$). Resultate sind in Tab. 6-3 zusammengefasst. Eine Anpassung für die eutektische Schmelzenthalpie ist nicht möglich. Die angepassten Schmelztemperaturen sind nahezu identisch mit experimentell bestimmten Werten und werden nicht berücksichtigt). Unter Einbeziehung der angepassten Schmelzenthalpien ist die Beschreibung der experimentellen Daten wesentlich besser

(Abb. 6-3). Die Anpassung ergibt eine eutektische Zusammensetzung von $x_{Eu} = 0,69$ mit einer dazugehörigen Schmelztemperatur von 114°C . Das eutektische Verhältnis wird in Kap. 6.2.4 in Gegenwart von Lösungsmittel untersucht.

Das Eutektikum im binären Schmelzdiagramm beider Enantiomeren korrespondiert gut mit den Literaturdaten, welche dessen Position mit $0,69 \pm 0,01$ angeben (Fouquey und Leclercq, 1970; Kuhnert-Brandstätter und Ulmer, 1974; Nishiguchi *et al.*, 1997). Wiederum existieren signifikante Diskrepanzen mit anderen Quellen, wo über 0,75 (Fujita *et al.*, 1972), 0,63 und 0,6 in älteren Beiträgen (Adriani, 1900; Angus und Owen, 1943b) in Bezug auf die eutektische Zusammensetzung berichtet wird. Das Auftreten von Mischkristallen in der festen Phase wurde durch die Auftragung der Schmelzdaten im *Tamman-Plot* (hier nicht gezeigt) ausgeschlossen.

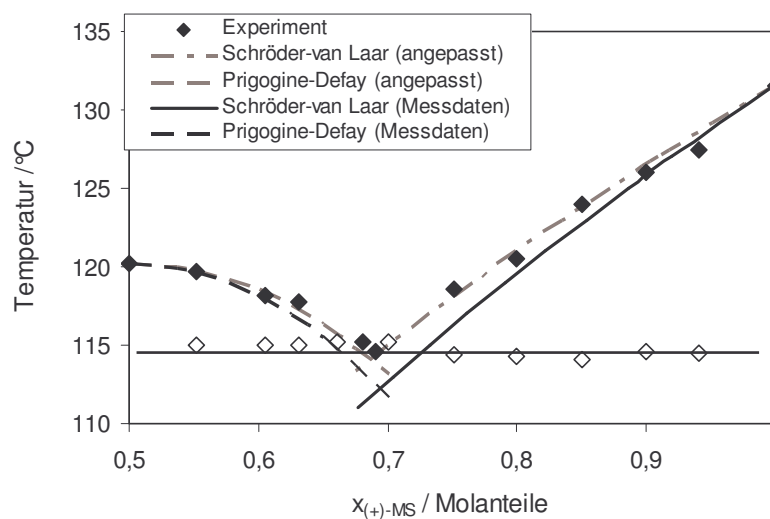


Abb. 6-3: Binäres Schmelzpunktphasendiagramm der Mandelsäure-Enantiomeren (experimentelle und angepasste Daten) (Lorenz *et al.*, 2002)

Benutzt man die Schmelzdaten für die Bestimmung des Charakters der Mandelsäure (racemat- oder konglomeratbildend) aufgrund der in Kap. 2.2.2.4 gezeigten empirischen Regeln (Gl. 2-44), wird der negative Wert von $-1,576 \text{ kJ/mol}$ für die Änderung der *Gibbs'schen* Energie zur Bildung des Racemats (ΔG^0) erhalten, der die Existenz einer stabilen racemischen Verbindung impliziert. Es ist jedoch zu beachten, dass ΔG^0 sich nicht erheblich von Null unterscheidet, d.h. die Stabilität des Racemats ist laut dieser empirischen Regel nicht „stark“ ausgeprägt.

Weiterhin ist die ermittelte Mischungsenthalpie von $1,793 \text{ J/mol.K}$ (Kap. 2.2.2.4, Gl. 2-45) zwar niedriger als die im Idealfall ($\Delta S_{mix}^{l,id} = 5,768$), jedoch wird auf weitere verbindungs bildende Systeme verwiesen, wo diese Differenz deutlich größer ist (Li *et al.*, 1999).

Tab. 6-3: Schmelzenthalpie und -temperatur des Enantiomers, des Racemats und des Eutektikums der Mandelsäure (Lorenz et al., 2002)

	Δh_m / kJ/mol gemessen/angepasst	T_m /°C
(+)-MS	24,5 / 28,1	131,6
Racemat	25,6 / 31,2	120,2
Eutektikum (68,23/31,77)	24,9	114,8

Wie bereits erwähnt, zeigt die Literaturstudie der vorhandenen Daten für das Schmelzpunktphasendiagramm Inkonsistenz hinsichtlich der Lage des Eutektikums. Ferner berichten manche Autoren über die Existenz von zwei Polymorphen der racemischen Mandelsäure. Es wurde eine Niedertemperaturform beschrieben, welche instabil bezüglich der bekannten Modifikation ist (Lehmann, 1887; Rose, 1952; Kuhnert-Brandstätter und Ulmer, 1974). Aussagekräftige Information über die Natur der metastabilen Modifikation liefert das Schmelzverhalten der racemischen Mandelsäure. Abb. 6-4 zeigt Schmelz- und Kristallisationszyklen des Mandelsäure-Racemats, aufgenommen unter TG-DSC-Bedingungen (Lorenz und Seidel-Morgenstern, 2004). Jeder Schmelzvorgang ist mit einem Massenverlust wegen der partiellen Zersetzung der Mandelsäure verbunden, wobei die Massenverminderung im ersten Zyklus 1,05 Gew.% beträgt und in den weiteren Zyklen wegen der verringerten Menge an Mandelsäure leicht abnimmt. Dadurch steigen die Massenverluste nach 6 Schmelz- und Kristallisationszyklen bis zu 5,03 Gew.% an. Der Zersetzungsgrad ist verständlicherweise von der Heizrate und dem Temperaturintervall der Messung abhängig. Die Massenabnahme ist simultan von der Abschwächung des dazugehörigen thermischen Effekts sowie der Erniedrigung der Schmelztemperatur begleitet (Abb. 6-4). Das wird durch die fortschreitende Zersetzung und die gleichzeitige Steigung der Verunreinigungsmenge in der Probe verursacht. Jedoch ist die größte Senkung der Schmelztemperatur von 119,6°C auf 107,4°C (Peakmaximum) nach der primären Kristallisation des Rohmaterials zu beobachten. Ab dem zweiten Zyklus wird der Schmelzpunkt fortschreitend um ca. 2,5 K erniedrigt.

Die mit Pulverdiffraktometrie durchgeführten Untersuchungen hatten das Ziel, die Natur der aus der Schmelze gewonnenen Phase aufzuklären. Abb. 6-5 vergleicht Pulverdiffraktogramme der racemischen Mandelsäure, des (+)-Enantiomers und des aus der Schmelze kristallisierten Feststoffs. Typische Reflexe, die die verschiedenen Spezies charakterisieren, sind durch gestrichelte Linien gekennzeichnet, z.B. der Reflex bei 6° ist typisch für das Enantiomer, der Reflex bei 10,84° für die racemische Verbindung. Wie auffällig, ist die racemische Verbindung und das Enantiomer eindeutig voneinander zu unterscheiden (Abb. 6-5a und b). Sie kristallisieren in verschiedenen Kristallsystemen und Raumgruppen und besitzen diesbezüglich unterschiedliche Elementarzellen (Wei und Ward, 1977; Patil et al., 1987). Da sich die Pulverdiffraktogramme der racemischen Phase aus der Schmelze vom Enantiomer sowie vom bekannten Racemat unterscheiden, wird offenbar eine neue Phase gebildet. Untersuchungen haben gezeigt, dass diese Modifikation mindestens 4 Tage stabil ist und

danach die Umwandlung ins stabile Racemat beginnt (Lorenz und Seidel-Morgenstern, 2004). Abb. 6-5d stellt den Umwandlungszustand einen Monat nach der Herstellung dar. Neben Reflexen der metastabilen Phase sind solche der stabilen racemischen Verbindung aufgetreten. Auch nach fünf Monaten ist die Phasenumwandlung noch nicht abgeschlossen.

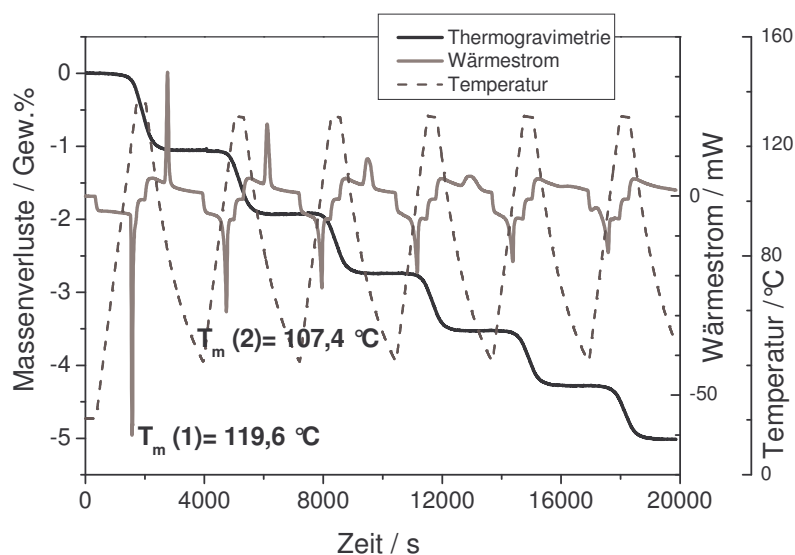


Abb. 6-4: Thermogravimetrische Analyse der racemischen Mandelsäure (TG-DSC, Setaram, 5 K/min, gasdichte Al-Tiegel, Probemenge: 20,03 mg) (Lorenz und Seidel-Morgenstern, 2004)

Somit wird die metastabile Phase als monotrope Modifikation der stabilen racemischen Verbindung identifiziert. Sie ist die Niedertemperaturform mit einem Schmelzpunkt von $108,7 \text{ °C}$ (Der Wert wurde erhalten, indem eine Extrapolation auf eine Reinheit von 100% durchgeführt wurde, d.h. das Zersetzungsprodukt in der Probe wurde berücksichtigt), die metastabil bezüglich der bekannten stabilen Form ist (Lorenz und Seidel-Morgenstern, 2004). In Abb. 6-6 ist das modifizierte Schmelzpunkphasendiagramm unter Einbeziehung des metastabilen Gleichgewichts eingezeichnet. Wenn die Schmelzenthalpie und -temperatur der metastabilen Phase in *Prigogine-Defay*-Gleichung (Gl. 2-41) eingesetzt werden, lässt sich die entsprechende Liquiduskurve berechnen (unter Annahme von idealem Verhalten). Der Schnittpunkt mit der verlängerten Liquiduslinie des Enantiomers bestimmt die Lage des metastabilen Eutektikums im System.

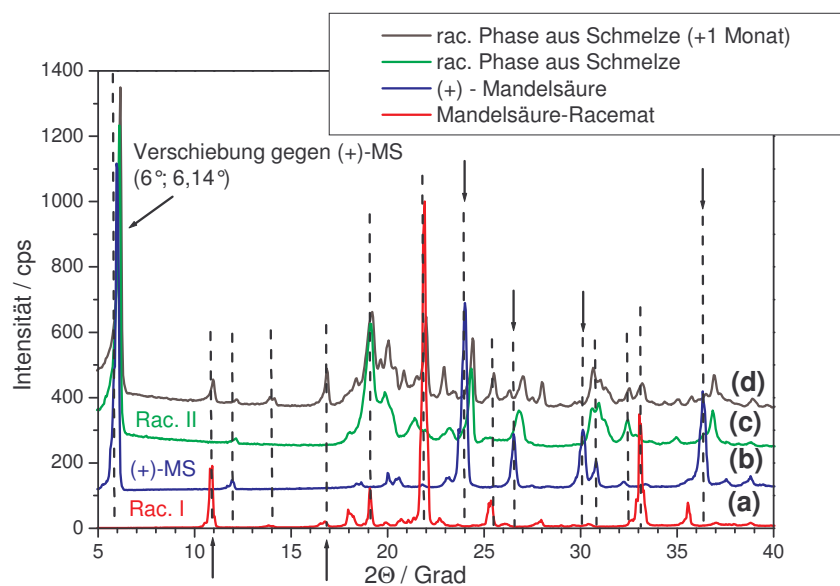


Abb. 6-5: Pulverdiffraktogramme der Mandelsäure-Spezies: (a) racemische Mandelsäure, (b) (+)-Mandelsäure, (c) racemische Phase aus der Schmelze, (d) racemische Phase aus der Schmelze (+1 Monat) (Diffraktometer Siemens D-5000, Cu $K\alpha$ -Strahlung, wenige mg Probe auf Aluminiumprobeträger, Schrittweite: 0.05° , Zeit/Schritt: 10 s) (Lorenz und Seidel-Morgenstern, 2004)

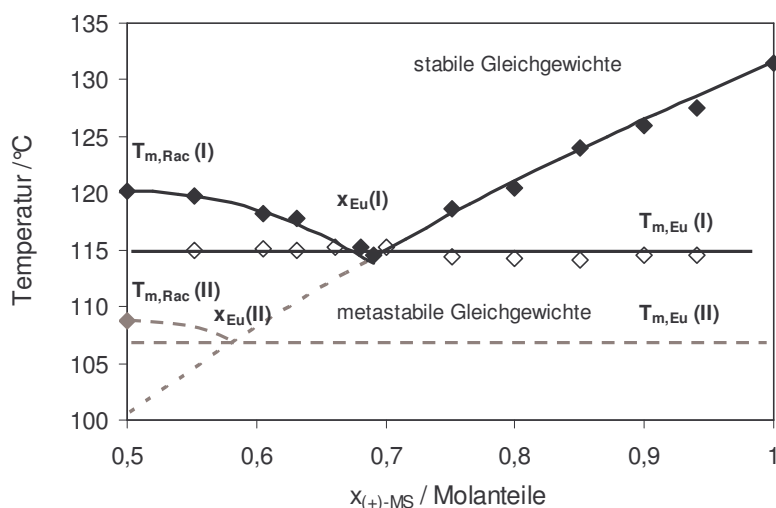


Abb. 6-6: Modifiziertes binäres Schmelzpunktphasendiagramm der Mandelsäure (Symbole: experimentelle Daten; durchgezogene Linien: stabile Gleichgewichte; gestrichelte Linien: metastabile Gleichgewichte; Liquiduskurven: angepasst mittels Schröder-van-Laar- oder Prigogine-Defay-Ansatz) (Lorenz und Seidel-Morgenstern, 2004)

6.2.2. Löslichkeit der reinen Enantiomeren und des Racemats in Wasser

Zunächst wird das Löslichkeitsverhalten der Randsysteme Enantiomer-Wasser und Racemat-Wasser betrachtet.

Eigene Resultate und Literaturdaten sind in Abb. 6-7 zusammengestellt. Die gemessenen Werte resultieren aus mindestens drei Wiederholungsmessungen.

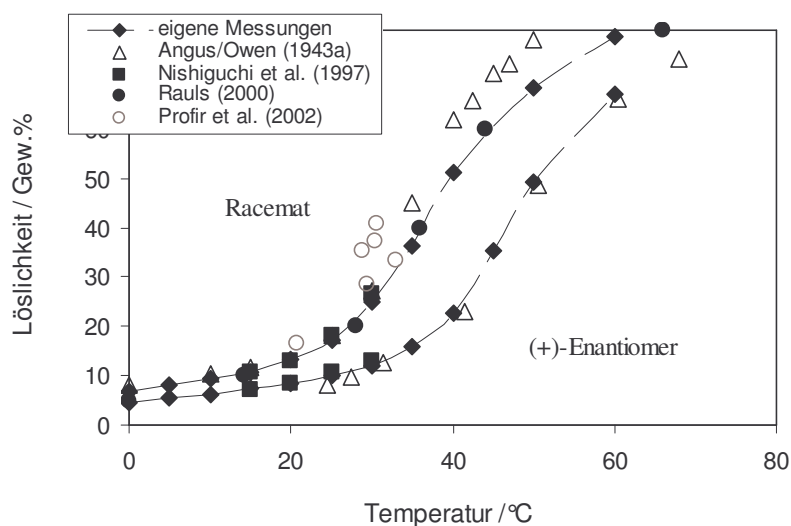


Abb. 6-7: Löslichkeit (X) von Mandelsäure in Wasser als Funktion der Temperatur

Der untersuchte Temperaturbereich liegt zwischen 0° und 60°C. Die Löslichkeit steigt eindeutig mit der Temperatur in beiden Fällen an. Das Racemat ist nicht nur wesentlich löslicher als das reine Enantiomer (wie bereits aus dem binären Phasendiagramm aufgrund der niedrigeren Schmelztemperatur ableitbar), sondern weist eine andere Temperaturabhängigkeit der Löslichkeit auf. Die schnelle Zunahme der Löslichkeit nach der eher angemessenen Steigung fängt bei deutlich niedrigeren Temperaturen (etwa 10 K) im Vergleich zum Enantiomer an. Das führt zu erheblichen Unterschieden in den Löslichkeiten des Racemats und des Enantiomers bei Temperaturen höher als 30 °C. Es gibt Regionen, wo die Löslichkeit des Racemats doppelt so hoch wie die der (+)-Mandelsäure ist. Die günstigsten Bedingungen, unter denen ein Kühlungskristallisationsvorgang zur Feststoffgewinnung aus Lösung durchgeführt werden sollte, liegen im Bereich mit dem stärksten Einfluss der Temperatur auf die Löslichkeit. Das entspricht dem steilsten Anstieg der Löslichkeitskurve, der annähernd zwischen 30 und 40 °C für das Racemat und 40 und 50 °C für das Enantiomer liegt.

Parallel zu den gravimetrischen Konzentrationsbestimmungen wurde die Löslichkeit des Enantiomers, des Racemats und der eutektischen Gemische ($w_{Eu} = 0,69$) im Temperaturbereich 40°-60°C über eine Säure-Base-Titration mit Natronlauge ermittelt. Beide Techniken ergaben ähnliche Werte mit einem Unterschied innerhalb $\pm 0,5\%$.

Die gemessenen Löslichkeitsdaten für das Enantiomer sind in guter Übereinstimmung mit den wenigen Literaturquellen (Abb. 6-7). In Bezug auf die Löslichkeit des Racemats berichten manche Autoren über wesentlich höhere Werte bei Temperaturen oberhalb 25°C, die der Existenz eines metastabilen Konglomerats der DL-Mandelsäure zugeordnet werden (Profir *et al.*, 2002). Es wurden mehrere Versuche vorgenommen, die metastabile Phase aus wässrigen Lösungen zu erhalten. Zu diesem Zweck wurde racemische Mandelsäure bei hohen Temperaturen in Wasser vollständig gelöst (sogar ganz kleine Keime sollten nicht mehr vorhanden sein), nachfolgend durch rasche Abkühlung übersättigt und ca. 30 Minuten nach dem Eintritt der Keimbildung equilibriert. Nach der Fest-Flüssig-Trennung erfolgte gravimetrische Konzentrationsanalyse der Flüssigkeit. Es gelang nur einmal, einen deutlich höheren Löslichkeitswert ($T=30^{\circ}\text{C}$, $X=33$ Gew.%) zu messen, der in sehr guter Übereinstimmung mit Literaturdaten für die metastabile Phase bei dieser Temperatur ist (vergleiche mit (Mohan, 2001; Profir und Rasmuson, 2001; Profir *et al.*, 2002). Die Phasenumwandlung ins stabile Racemat bei diesem Experiment erfolgte schnell, so dass die unmittelbare DSC-Analyse der festen Phase eine der stabilen Modifikation entsprechende Schmelztemperatur aufwies.

Kristalle der metastabilen Phase konnten für kurze Zeit unter dem Mikroskop beobachtet werden. Deren Form unterscheidet sich eindeutig von der des stabilen Racemats Abb. 6-8.

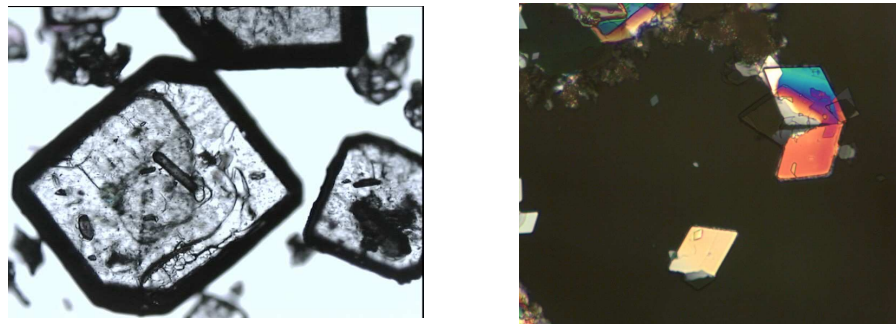


Abb. 6-8: Kristalle der Mandelsäure, erhalten aus wässrigen Lösungen: links - stabiles Racemat, rechts - metastabiles Racemat (Perlberg, 2006)

Um zu prüfen, ob die metastabile Phase aus der Schmelze identisch mit dieser durch die hohen Löslichkeiten charakterisierte Phase ist, wurden weitere Versuche zu deren Gewinnung aus wässrigen Lösungen vorgenommen. Es ist einmal gelungen, diese Modifikation mit ausreichender Stabilität zu erhalten, und zwar aus leicht an einem Enantiomer angereicherten Lösungen (enantiomerer Überschuss von 0,29%). Aus 1:1 Mischungen war es unmöglich, die metastabile Form für eine Analyse über längere Zeit zu gewinnen. Unter Berücksichtigung des Gehalts an „Verunreinigung“ wurde die Schmelztemperatur der reinen Phase zu 109°C bestimmt (Abb. 6-9). Dieser Wert korrespondiert recht gut mit dem Schmelzpunkt des aus der Schmelze erhaltenen metastabilen Racemats – 108,7 °C. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass es sich in der Lösung um das gleiche metastabile Racemat wie in der Schmelze handelt und nicht um ein metastabiles Konglomerat. Das

Letztere sollte außerdem eine wesentlich niedrigere Schmelztemperatur von ca. 100°C (s. Abb. 6-6) und dementsprechend deutlich höhere Löslichkeit besitzen.

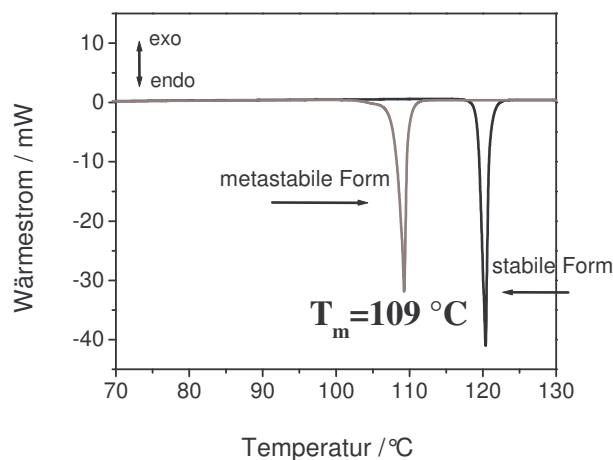


Abb. 6-9: DSC-Kurven der stabilen und metastabilen Phasen der racemischen Mandelsäure (Probemenge: 15 mg; enantiomerer Überschuss in der Probe der metastabilen Form – 0,29%; Heizrate: 1 K/min) (Lorenz und Seidel-Morgenstern, 2004)

6.2.3. Einfluss des Lösungsmittels

Die Kristallisation der Mandelsäure kann auch aus Lösungsmitteln erfolgen, die zur chromatographischen Anreicherung bzw. Auftrennung der Enantiomeren eingesetzt werden. Um den Einfluss des Lösungsmittels zu untersuchen, wurden Löslichkeitsmessungen der Mandelsäure in zwei chromatographischen Eluenten vorgenommen. Die Letzteren sind Puffer-Lösungsmittel-Gemische mit verschiedenen *pH*-Werten (s. Tab. 5-6, Kap. 5.5), die sich bei der Auftrennung der Mandelsäure-Enantiomeren bewährt haben (Kaspereit *et al.*, 2002; Lorenz *et al.*, 2003; Kaspereit *et al.*, 2005). In Abb. 6-10 sind Löslichkeitsdaten für das Enantiomer der Mandelsäure zwischen 0 °C und 60 °C eingezeichnet. Wie ableitbar, weist Mandelsäure in allen verwendeten Lösungsmitteln eine starke Abhängigkeit der Löslichkeit von der Temperatur auf. Bei niedrigen Temperaturen liegen die Löslichkeiten unter der idealen Kurve, was auf abstoßende Wechselwirkungen unter den Feststoffmolekülen hindeutet. Die Löslichkeitskurven nähern sich dem idealen „Zustand“ mit steigender Temperatur an. Für das Lösungsmittel mit *pH* = 4 erfolgt eine Änderung der intermolekularen Kräfte bei höheren Temperaturen (die ideale Kurve wird überschritten), demzufolge liegen anziehende Wechselwirkungen in dieser Region vor. Während die Löslichkeitskurven in den gepufferten Lösungsmitteln nahezu stetig ansteigen, ist die Zunahme der Löslichkeit in Wasser bei Temperaturen kleiner 35 °C weniger ausgeprägt, doch wird sie schnell größer bei höheren Temperaturen. Damit ist die Löslichkeit von Mandelsäure in Wasser über einen breiten Temperaturbereich wesentlich kleiner als in den beiden Eluenten. Dieses Verhalten kann mit der Abhängigkeit der Löslichkeit vom *pH*-Wert erklärt werden. Wenn Mandelsäure in Wasser gelöst ist, ändert sich der *pH*-Wert der Lösung erheblich mit der Konzentration (Dissoziation der Mandelsäure).

In gepufferten Lösungsmitteln wird der Dissoziationsgrad nahezu konstant im Bereich der vorhandenen Pufferkapazität gehalten. Als Resultat erreichen die Löslichkeitsfunktionen der Mandelsäure in den chromatographischen Eluenten schneller den idealen Zustand.

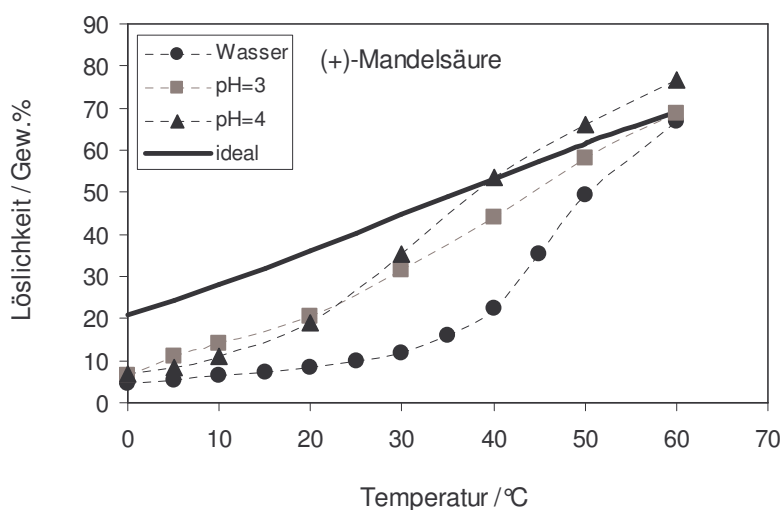


Abb. 6-10: Löslichkeitskurven der (+)-Mandelsäure in unterschiedlichen Lösungsmitteln („ideale“ Kurve berechnet mittels vereinfachten Schröder-van-Laar-Gleichung (Gl. 2-33))

Ähnliche Erkenntnisse lassen sich in Bezug auf die Löslichkeit der racemischen Mandelsäure in beiden chromatographischen Lösungsmitteln ableiten, wobei das „Überqueren“ der idealen Löslichkeit in diesem Fall noch früher erfolgt (Abb. 6-11).

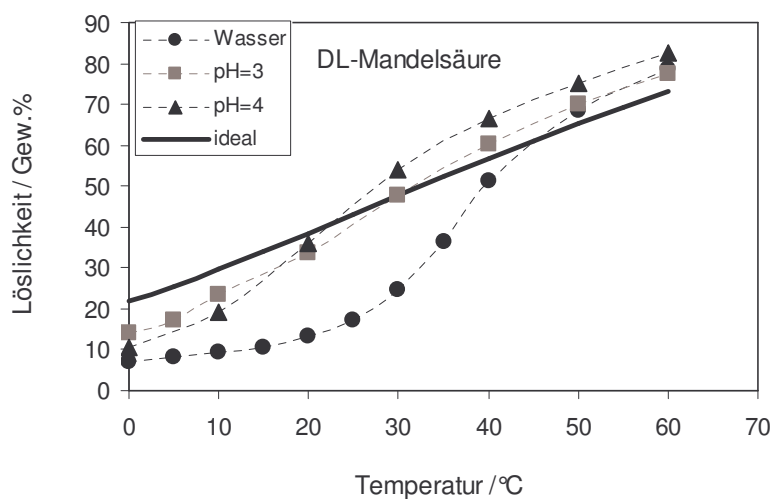


Abb. 6-11: Löslichkeit der DL-Mandelsäure in unterschiedlichen Lösungsmitteln („ideale“ Kurve berechnet mittels vereinfachten Schröder-van-Laar-Gleichung (Gl. 2-33))

Die Puffer-Lösungsmittel üben wieder eine stabilisierende Wirkung auf die Löslichkeit der DL-Mandelsäure aus (Abb. 6-11), deren Verlauf nahezu stetige Funktionen aufweist. Die heterochiralen Wechselwirkungen begünstigen offensichtlich das Lösevermögen der Mandelsäure, da hier ein ideales

Verhalten bei ca. halb so niedriger Löslichkeit für die chromatographischen Lösungsmittel und wesentlich niedrigerer Löslichkeit für Wasser beobachtet wird. Bei höheren Temperaturen gleichen sich die Löslichkeiten in allen Lösungsmitteln allmählich an.

6.2.4. Ternäres Löslichkeitsdiagramm

In Abb. 6-12 ist das ternäre Phasendiagramm der Mandelsäure-Enantiomeren in Wasser dargestellt.

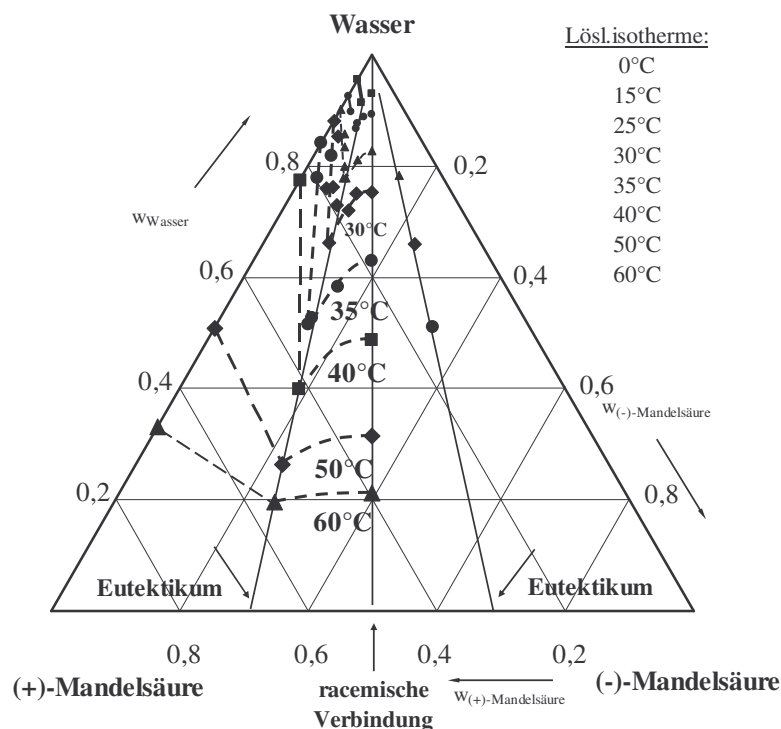


Abb. 6-12: Ternäres Löslichkeitsdiagramm des Mandelsäure-Wasser-Systems (Achsen in Massenanteilen(w))

Die Löslichkeitsexperimente konzentrieren sich analog zu den Messungen zur Ermittlung des binären Schmelzdiagramms hauptsächlich auf Mischungen mit einem Überschuss an (+)-Mandelsäure. Für Mischungen mit Überschuss an (-)-Mandelsäure erfolgten nur einzelne Experimente zur Bestätigung der erwarteten Symmetrie. Damit kann die rechte Seite des ternären Phasendiagramms als Spiegelung der Löslichkeitskurven im Dreieck (+)-Mandelsäure-Racemat-Wasser an der Verbindungslinie Racemat-Wasser konstruiert werden. Wegen ihrer Relevanz wurden vorwiegend die drei charakteristischen Spezies der Mandelsäure untersucht – das Enantiomer, die racemische Verbindung und die eutektische Mischung.

Die ermittelten Löslichkeitsisothermen weisen die gleiche Form wie die Liquiduskurven im Schmelzpunktphasendiagramm auf (Abb. 6-3), was ein Beleg für den verbindungsbildenden Charakter der Mandelsäure ist. Es wurde festgestellt, dass die eutektische Zusammensetzung nahezu unabhängig von der Temperatur und vom Lösungsmittel bei einem Massenanteil des jeweiligen überschüssigen Enantiomers von etwa $w_{Eu} = 0,69$ liegt (Abb. 6-12) und somit dem Eutektikum im binären

Schmelzdiagramm entspricht. Dies bedeutet, dass die monovariante „eutektische Kurve“, welche eine invariante Lösung bei konstanter Temperatur kennzeichnet, unverändert bleibt. Die starke Temperaturabhängigkeit der Löslichkeit für das reine Enantiomer und das Racemat im mittleren Temperaturbereich (s. Abb. 6-7) wird durch zunehmende Abstände zwischen den Sättigungsisothermen im ternären Löslichkeitsdiagramm ausgedrückt. Ausgehend vom reinen Enantiomer und der racemischen Zusammensetzung steigt die Löslichkeit auf einer Isotherme stetig an. Das Maximum ist bei der eutektischen Zusammensetzung erreicht. Das Gebiet im Phasendiagramm, in dem die Enantiomeren der Mandelsäure aus wässriger Lösung bei einer bestimmten Temperatur rein kristallisiert werden können, ist durch das Dreieck zwischen der Ecke des reinen Enantiomers, der Löslichkeit des reinen Enantiomers und der Löslichkeit des eutektischen Gemisches bei dieser Temperatur definiert (Existenzgebiet des Enantiomers).

Löslichkeitsuntersuchungen wurden ebenso in den zwei ternären Systemen (+)-MS/(-)-MS/chromatographischer Eluent vorgenommen. In Abb. 6-13 ist das Phasendiagramm im Lösungsmittel mit pH=3 exemplarisch dargestellt. Die nähere Ermittlung der 20°C-Isotherme zeigte die typische verbindungs bildende Form. Die stichpunktartige Bestimmung der eutektischen Zusammensetzung in beiden chromatographischen Lösungsmitteln bestätigte den Befund aus dem binären Schmelzdiagramm und dem ternären Löslichkeitsdiagramm in Wasser ($w_{Eu}=0,69$). Die höhere Löslichkeit bei niedrigeren Temperaturen im Vergleich zum Wasser lässt sich durch die Verschiebung der Löslichkeitsisothermen nach unten (in Richtung der festen Enantiomeren) erkennen.

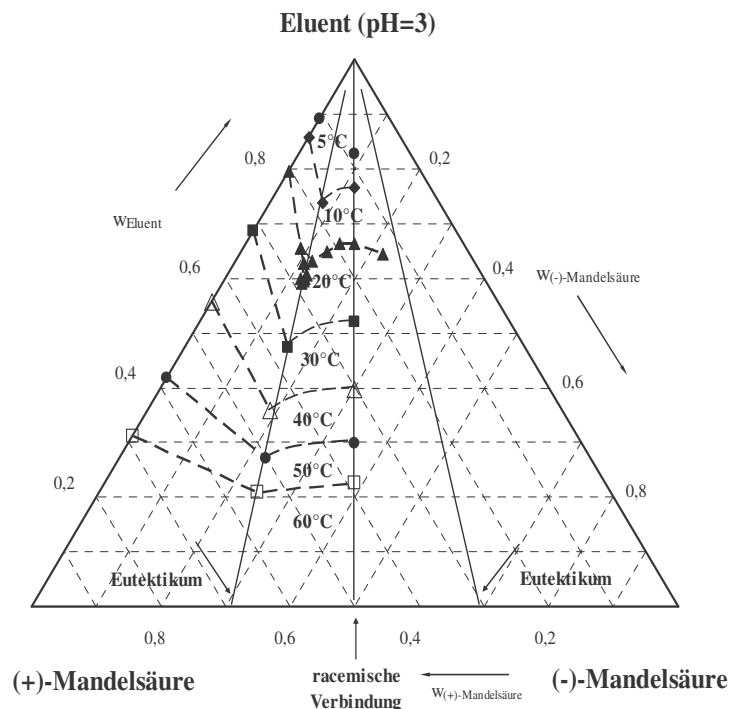


Abb. 6-13: Ternäres Phasendiagramm der Mandelsäure im chromatographischen Eluent mit pH=3. Die eutektische Zusammensetzung von $w_{Eu} = 0,69$ ist unabhängig von Temperatur und eingesetztem Lösungsmittel.

6.2.5. Vorausberechnung der Löslichkeit

Anhand von Abb. 6-10 und Abb. 6-11 wurde bereits demonstriert, dass die Mandelsäure-Spezies ein stark nichtideales Verhalten in verschiedenen Lösungsmitteln aufweisen. Der Aktivitätskoeffizient (γ) ist das Maß für die Nichtidealität eines Systems. Unter Anwendung des *Schröder-van-Laar*-Modells (Gl. 2-32) lässt sich die Funktion $\gamma_i^l = f(T)$ ermitteln, wobei x_i^l die experimentell bestimmten Löslichkeiten (in Molanteilen) darstellt:

$$\ln x_i^l \gamma_i^l = -\frac{\Delta h_{m,T_{m,i}}}{RT} \left(1 - \frac{T}{T_{m,i}} \right)$$

Da die drei spezifischen enantiomeren Zusammensetzungen – Enantiomer, Racemat und eutektisches Gemisch - die größte Bedeutung im Phasendiagramm haben, werden sie hier genauer betrachtet, wobei die Systeme Racemat-Wasser und eutektisches Gemisch-Wasser als quasi-binär angesehen werden (die enantiomeren Gemische stellen die eine, das Wasser die andere Komponente dar). Abb. 6-14 illustriert die erhaltenen γ_i^l -Funktionen. Die Schmelzpunkte der unterschiedlichen reinen Mandelsäure-Spezies sind ebenso berücksichtigt worden (mit $x_i^l = 1$).

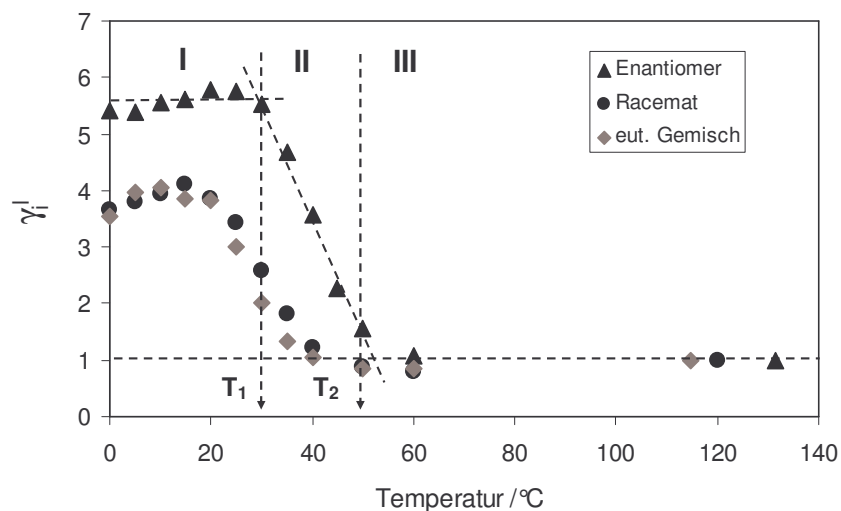


Abb. 6-14: Temperaturabhängigkeit des Aktivitätskoeffizienten γ_i^l für das Enantiome, das Racemat und das eutektische Gemisch der Mandelsäure

Wie ersichtlich, zeigen die drei Spezies einerseits verschiedene Abweichungen vom idealen Verhalten. Andererseits ist der Verlauf der $\gamma_i^l(T)$ -Funktion in allen Fällen ähnlich. Die niedrigeren Temperaturen sind durch eine negative Abweichung von der idealen Löslichkeit ($\gamma_i^l > 1$) gekennzeichnet, wobei die Differenz (γ_i^l) annähernd konstant bleibt. Die Nichtidealität ist stärker ausgeprägt für das Enantiomer im Temperaturbereich $0^\circ - 30^\circ\text{C}$, für das Racemat und die eutektische Zusammensetzung dagegen liegt dieses Intervall zwischen 0° und 20°C . Die Gegenwart des Gegenenantomers verringert offensichtlich die abstoßenden Wechselwirkungen zwischen

Lösungsmittel und Feststoff, was einen Ausdruck in kleineren Werten für γ (Racemat, eutektisches Gemisch) findet. Der Aktivitätskoeffizient sinkt fast linear für alle drei Spezies beginnend ab einer bestimmten Temperatur bis zum Erreichen des idealen Zustandes ($\gamma_i^l = 1$). Nachfolgend liegt ein nahezu ideales Verhalten in der Lösung vor. Aufgrund dieser Betrachtungen bezüglich des Verlaufs der γ_i^l -Funktionen lässt sich ein einfaches empirisches 3-Stufen-Modell zur Beschreibung der Aktivitätskoeffizienten für jede charakteristische Spezies der Mandelsäure aufstellen. In den drei Temperaturregionen, welche durch T_1 und T_2 abgegrenzt sind, können verschiedene $\gamma_i^l(T)$ -Funktionen definiert werden. Bei niedrigeren Temperaturen ($T < T_1$) nimmt der Aktivitätskoeffizient maximale Werte an und ist annähernd konstant ($\gamma_i^l = \gamma_{\max}^*$). Zwischen T_1 und T_2 sinkt der Aktivitätskoeffizient nahezu linear mit der Temperatur. Bei hohen Temperaturen ($T > T_2$) wird ein ideales Verhalten beobachtet und damit ist $\gamma_i^l = 1$. Die entsprechenden Korrelationen sind in Tab. 6-4 angegeben.

Tab. 6-4: Empirisches 3-Stufen-Modell zur Beschreibung der Aktivitätskoeffizienten des Enantiomers, des Racemats und des eutektischen Gemischs der Mandelsäure in Wasser

	$T_1 / ^\circ\text{C}$	$T_2 / ^\circ\text{C}$	$T < T_1$	$T_1 < T < T_2$	$T > T_2$
Enantiomer	30	52	$\gamma_{\max}^* = 5,59$	$\gamma_i^l = -0,2083 \cdot T + 11,861$	$\gamma_i^l = 1$
Racemat	20	41	$\gamma_{\max}^* = 3,89$	$\gamma_i^l = -0,1381 \cdot T + 6,7279$	$\gamma_i^l = 1$
eut. Gemisch	20	37	$\gamma_{\max}^* = 3,85$	$\gamma_i^l = -0,1697 \cdot T + 7,2091$	$\gamma_i^l = 1$

Nun kann man das oben abgeleitete Modell für den Aktivitätskoeffizienten zur Berechnung der Löslichkeit der Mandelsäure mit der *Schröder-van-Laar*-Gleichung verwenden. In Abb. 6-15 sind berechnete und experimentelle Löslichkeitswerte gegenübergestellt. Wie ersichtlich, ist die Übereinstimmung zufriedenstellend im gesamten Temperaturbereich mit bester Approximation der Löslichkeit für das Enantiomer. Die mittlere Abweichung von den experimentellen Daten wurde zu 2,3% für das Enantiomer, 2,85% für die racemische Verbindung und 3% für die eutektische Zusammensetzung berechnet.

Es soll weiter auf die Möglichkeit der Vorausberechnung der Löslichkeit unter dem Einsatz von Anpassungsansätzen für den Aktivitätskoeffizienten wie *Wilson*, *NRTL* und *UNIQUAC* eingegangen werden. Das sind semiempirische Aktivitätskoeffizientenmodelle, die bereits in Kap. 2.2.2.5 (s. auch Tab. 2-2) vorgestellt wurden.

Für die durchgeführten Berechnungen stand das Programm „Recval/3“ zur Verfügung (Version 2001, © DDBST Software and Separation Technology GmbH). Da die Resultate für beide Randsysteme – Enantiomer-Wasser und Racemat-Wasser - von sehr ähnlicher Qualität waren, werden hier berechnete Daten exemplarisch nur für die racemische Mandelsäure gezeigt. In Abb. 6-16 sind Aktivitätskoeffizienten aus der Anpassung mit den Modellen dargestellt. Die Anwendung der *Wilson*-

und *NRTL*-Gleichungen führen zu ähnlichen Ergebnissen, die den aus dem Experiment abgeleiteten Aktivitätskoeffizienten relativ gut folgen. Obwohl der Kurventrend durch den *UNIQUAC*-Ansatz prinzipiell auch wiedergegeben wird, ist die Abweichung vom Experiment größer.

Eine Anpassung des Aktivitätskoeffizienten wurde ebenso mit *UNIFAC* und *modified UNIFAC* (Dortmund) (Weidlich und Gmehling, 1987) vorgenommen. Die anpassbaren Parameter zur Beschreibung des Fest-Flüssig-Phasengleichgewichts werden in beiden prädiktiven Modellen aus Dampf-Flüssig-Phasengleichgewichtsdaten ermittelt. Da eine Mischungslücke in der flüssigen Phase gefunden wurde, führten die Berechnungen zu fehlerhaften Resultaten, die hier nicht berücksichtigt werden. Das „Versagen“ beider Methoden im Fall von Mischungslücken in der flüssigen Phase ist eine bekannte Problematik bei der Vorhersage des Fest-Flüssig-Phasengleichgewichts, die insbesondere wässrige Systeme betrifft (Lohmann, 2000).

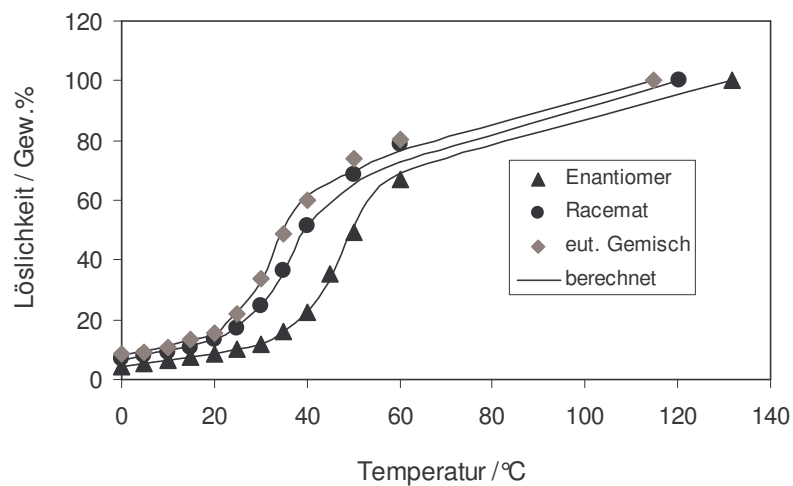


Abb. 6-15: Anhand Gl. (2-32) berechnete (γ_i^l aus dem empirischen 3-Stufen-Modell (Tab. 6-4)) und experimentell ermittelte Löslichkeiten für die drei charakteristischen Mandelsäure-Spezies

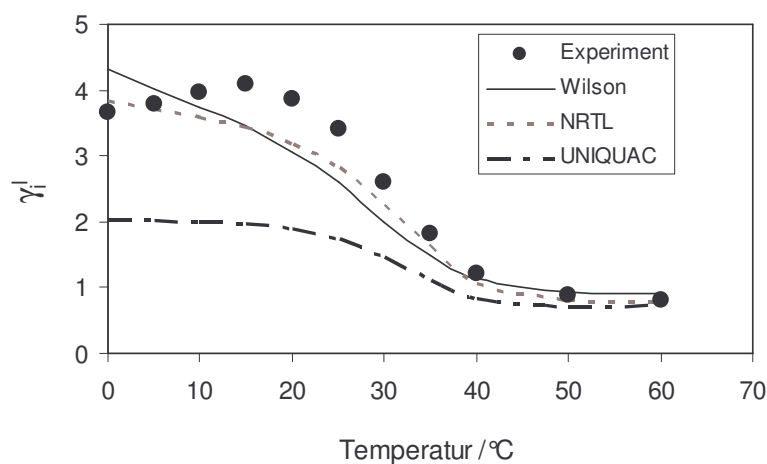


Abb. 6-16: Anpassung des Aktivitätskoeffizienten für DL-Mandelsäure unter Anwendung der Wilson-, NRTL- und UNIQUAC-Ansätze

Abb. 6-17 zeigt die Resultate für die Löslichkeit der DL-Mandelsäure, erzielt mit den oben erwähnten Modellen. Wie bereits aus Abb. 6-16 zu erwarten, ist die bessere Approximation dem *Wilson*- und *NRTL*-Ansatz zuzuordnen. Beide Methoden besitzen ähnlichen Hintergrund, demzufolge unterscheiden sich die vorhersagten Löslichkeiten nur geringfügig. Die mittleren Abweichungen können wie folgt angegeben werden: *Wilson* – 10,3%, *NRTL* – 5,1%, *UNIQUAC* – 32%. Obwohl diese Differenzen etwas groß scheinen, muss man in Betracht ziehen, dass die Vorausberechnung der Löslichkeit mittels der *Schröder-van-Laar*-Gleichung (Idealfall) zu einer wesentlich größeren Diskrepanz zu den experimentellen Daten führt (Abb. 6-17). Die Beschreibung der vermessenen Löslichkeitsmesswerte ist jedoch am besten mit dem oben dargestellten empirischen Modell. Dennoch ist es nur auf das System chirale Mandelsäure-Wasser anwendbar und zwar im begrenzten, untersuchten Temperaturbereich.

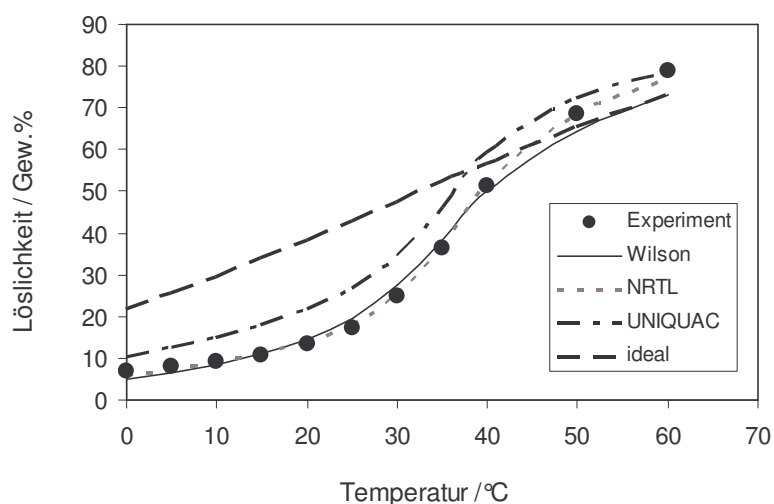


Abb. 6-17: Vorausberechnung der Löslichkeit für racemische Mandelsäure mittels *Wilson*-, *NRTL*- und *UNIQUAC*-Ansätze im Vergleich zu experimentellen und idealen Werten

6.2.6. Zusammenfassung - Mandelsäure

Mandelsäure wurde als Vertreter der verbindungs bildenden Enantiomeren betrachtet. Diese organische chirale Verbindung ist von Interesse nicht nur als akademisches Modellsystem, sondern findet eine breitere industrielle Anwendung. Obwohl erste Untersuchungen der binären sowie ternären Phasengleichgewichte bereits vor mehreren Jahrzehnten durchgeführt wurden, sind die veröffentlichten Daten spärlich und widersprüchlich. Es wurde in dieser Arbeit eindeutig belegt, dass eine monotrope polymorphe Niedertemperaturmodifikation des Racemats der Mandelsäure existiert. Die Phasenumwandlung ins stabile Racemat ist schnell und irreversibel, folglich ist diese Form schwer zugänglich. Andererseits begründet sie die signifikanten Diskrepanzen in den berichteten Daten bezüglich der Position der eutektischen Zusammensetzung und der Schmelztemperatur im binären

Phasendiagramm der zwei Enantiomeren. Die Interpretation der erhaltenen Schmelzdaten ist zusätzlich erschwert durch die partielle Zersetzung der Mandelsäure. Das metastabile Racemat kristallisiert ebenso aus wässrigen Lösungen und weist eine höhere Löslichkeit im Vergleich zur stabilen Modifikation auf. Das Auftreten einer oder mehrerer polymorphen Modifikationen kann ernsthafte Probleme in einem Kristallisationsprozess bewirken. Es ist nicht nur die Ausbeute durch das veränderte Phasenverhalten betroffen, sondern viel mehr die Produktqualität. Trotz der schnellen Kristallisation der stabilen Form in der Lösung wurde gezeigt, dass Verunreinigungen (Zersetzungsmaterial, Gegenenantomer) einen erheblichen Stabilisierungseffekt auf das metastabile Polymorph haben können. Dieser Befund ist zu beachten, da industrielle Stoffsysteme häufig Verunreinigungen beinhalten.

Das Löslichkeitsverhalten von Mandelsäure in den hier untersuchten Lösungsmitteln (Wasser und zwei wässrigen Puffer enthaltenden Lösungsmitteln) hat einen stark nicht idealen Charakter mit negativen Abweichungen vom *Raoult'schen* Gesetz ($\gamma > 1$). Mit Zunahme der Temperatur ändern sich die Wechselwirkungen in der Lösung und der ideale Zustand wird ab einer bestimmten Temperatur annähernd erreicht. Dabei ist die aus dem Schmelzpunktphasendiagramm ermittelte eutektische Zusammensetzung keine Funktion des Lösungsmittels oder der Temperatur. Auf dem Vergleich mit der idealen Löslichkeit basierend, wurden Werte für den Aktivitätskoeffizienten charakteristischer Mandelsäure-Spezies abgeleitet. Die so erhaltenen $\gamma(T)$ -Funktionen wurden mittels eines einfachen empirischen Modells beschrieben. Berechnungen der Löslichkeit mit diesem und anderen g^E - und Gruppenbeitragsmodellen wurden vorgenommen. Die beste Approximation der experimentellen Löslichkeitsdaten konnte mit dem empirischen Ansatz erzielt werden, wobei zu beachten ist, dass dieses Modell nur im vorgegebenen Konzentrations-, bzw. Temperaturintervall eingesetzt werden kann. Eine prädiktive Vorhersage mit *UNIFAC* und *modified UNIFAC* war nicht möglich.

6.3. Threonin

Bereits seit langem ist bekannt, dass Threonin ein konglomeratbildendes Stoffsystem ist (Jacques *et al.*, 1994). Die Bestimmung des binären Schmelzpunktphasendiagramms mittels DSC ist wegen der kontinuierlichen Zersetzung sowohl der L- als auch der DL-Spezies nicht möglich (Lorenz *et al.*, 2006). Die Zersetzung überlagerte sich mit dem Schmelzeffekt und endete bei 232°C, bzw. 239°C, d.h. deutlich unter den in der Literatur angegebenen Schmelztemperaturen ($T_m = 250\text{-}260^\circ\text{C}$, „Beilstein Crossfire“ (2001)).

Die Enantiomeren von Aminosäuren werden häufig in chromatographischen Säulen unter Anwendung von Wasser/Alkohol-Gemischen (Methanol, Ethanol oder 2-Propanol) als Eluenten aufgetrennt (Berthod *et al.*, 1996; Wallworth und Beesley, 2002). Da Threonin begrenzt löslich in Alkoholen ist, könnten Probleme mit Kristallisationen in der chromatographischen Säule auftreten. Andererseits könnte dieses Löslichkeitsverhalten zum Übersättigungsaufbau in einem Kristallisationsprozess benutzt werden. Auf dieser Basis umfassten die durchgeführten Untersuchungen im ternären System L-Threonin/D-Threonin/Lösungsmittel auch Messungen in Wasser/Ethanol-Gemischen im Temperaturintervall 10-46°C. Die reinen Enantiomeren, das Racemat und enantiomere Gemische dazwischen wurden zur Erstellung des Phasendiagramms herangezogen. Außer gravimetrisch wurden Löslichkeitsdaten vergleichsweise mittels HPLC bestimmt.

6.3.1. Löslichkeiten der reinen Enantiomeren und des Racemats

Da Threonin zu den konglomeratbildenden chiralen Stoffsystemen gehört, konzentrieren sich die Löslichkeitsbestimmungen hauptsächlich auf das Enantiomer und Racemat. In Abb. 6-18 sind die gemessenen Löslichkeiten ($X(T)$) von L- und DL-Threonin in Wasser sowie Literaturwerte eingezeichnet. Die Löslichkeitswerte resultieren aus Doppel-, teilweise auch Drei- und Vierfachwiederholungsmessungen.

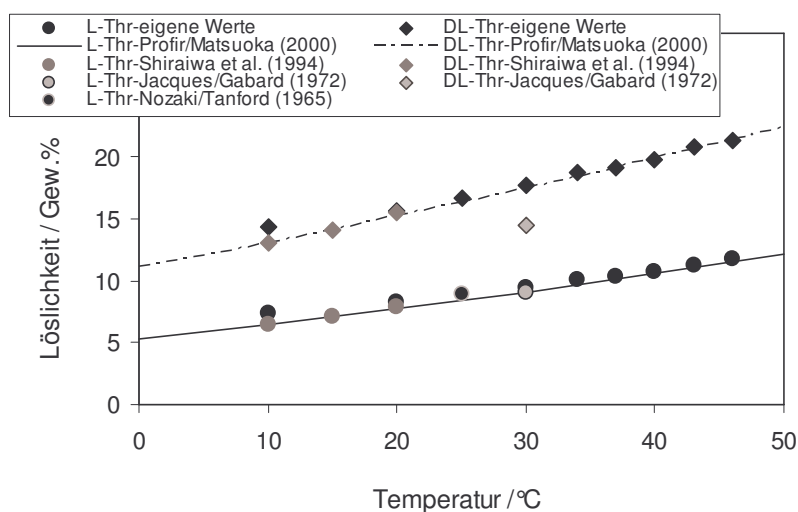


Abb. 6-18: Löslichkeitsmessungen von L- und DL-Threonin in Wasser. Mit eingetragen sind die gefundenen Literaturdaten.

Es fällt auf, dass der Umfang der Messungen aus den Literaturdaten für beide Spezies relativ klein ist. *Profir* und *Matsuoka* (2000) haben lineare Funktionen zur Beschreibung der Löslichkeit vorgeschlagen. Die Temperaturabhängigkeit der beiden Threonin-Spezies ist eindeutig ableitbar. Jedoch ist der absolute Anstieg von ca. 4,5 und 7 Gew.% für das Enantiomer und das Racemat in einem Temperaturbereich von 36 K (10 – 46°C) eher moderat. Diesbezüglich würde sich hier eine Kombination aus Verdampfungs- und Kühlungskristallisation zur Ausbeutesteigerung reiner Enantiomeren anbieten. Wie erwartet, weist das Racemat die höhere Löslichkeit auf. Die größte Abweichung im Vergleich zu den Daten von *Shiraiwa et al.* (1990) und *Profir* und *Matsuoka* (2000) tritt für beide Spezies bei der niedrigsten Temperatur (10°C) auf, wobei die Differenz in den absoluten Löslichkeiten in beiden Fällen nur etwa 1,3 Gew.% beträgt. Die Übereinstimmung mit den von *Profir* und *Matsuoka* verwendeten Polynomen zur Beschreibung der Löslichkeit ist bei höheren Temperaturen (ab 25°C) ausgezeichnet. Die von *Jacques* und *Gabard* (1972) und *Nozaki* und *Tanford* (1965) berichteten Daten beziehen sich auf einzelne Messungen und lassen sich diesbezüglich schwierig bewerten. Eine Berechnung von Aktivitätskoeffizienten unter Anwendung der *Schröder-van-Laar*-Gleichung (Gl. 2-32) ist aufgrund des Zersetzungsverhaltens von Threonin nicht möglich (Reinstoffdaten sind nicht zugänglich). Folglich sind Aktivitätskoeffizientenmodelle zur Vorhersage von Löslichkeiten ebenso nicht brauchbar.

Abb. 6-19 befasst sich mit dem Vergleich zwischen gravimetrisch und anhand von HPLC bestimmten Löslichkeitsdaten. Die zwei Methoden ergeben sehr ähnliche Werte. Die HPLC-Analyse liefert prinzipiell etwas höhere Löslichkeiten, wobei die Abweichung bei höheren Temperaturen leicht zunimmt. Die mittlere Abweichung kann mit 5,5%² angegeben werden. Ein ähnlicher Trend lässt sich ebenso für die anderen Lösungsmittelgemischen ableiten, was auf eine konstante Abweichung zwischen beiden Methoden hinweist. Mit der Zunahme der Löslichkeit bzw. Konzentration der Lösung müssen die Proben für die HPLC-Analyse stärker verdünnt werden, was zur Verfälschung der Resultate führen könnte. Ein Vergleich unterschiedlicher analytischer Techniken (IR-Spektroskopie, Dichtemessungen, Refraktometrie, Gravimetrie und HPLC) zur Löslichkeitsuntersuchung von Nitraminen ist in *Teipel et al.* (2003) gegeben. Für den Temperaturbereich von 20-80°C ist eine Abweichung von 15% bei niedrigeren und von 20% bei höheren Temperaturen abgeschätzt worden.

Die Symmetrie in den physikalisch-chemischen Eigenschaften beider Enantiomeren lässt sich zum Ausdruck bringen, wenn die jeweiligen Löslichkeitsdatensätze verglichen werden (Tab. 6-5). Die Löslichkeiten können im Fehlerbereich als identisch angesehen werden.

$$^2 \text{ mittlere Abweichung} = \sum_i^n \left[\sqrt{\left(X_i^{HPLC} - \bar{X}_i \right)^2 / \bar{X}_i} \right] / n, \%, \text{ wobei } X_i^{HPLC}, \bar{X}_i \text{ und } n \text{ die Löslichkeit der}$$

Messung i (HPLC-Bestimmung), den Mittelwert aus der gravimetrischen und HPLC Messung i und die Anzahl der Messungen darstellen.

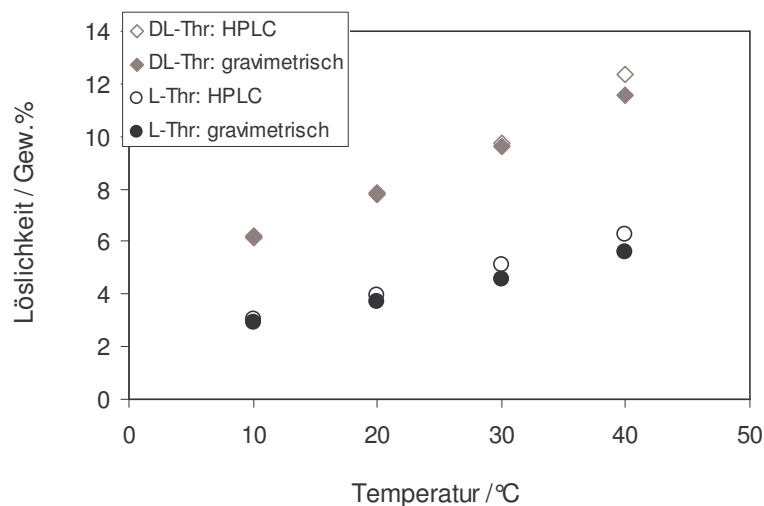


Abb. 6-19: Vergleich zwischen gravimetrischen und auf HPLC-Analyse basierenden Löslichkeitsbestimmungen in Wasser

Tab. 6-5: Löslichkeitsmessungen beider Enantiomeren in Wasser (Löslichkeit in Gew.%)

Temperatur / °C	L-Thr	D-Thr
10	7,34	7,29
20	8,31	8,34
30	9,49	9,52
40	10,76	10,71

6.3.2. Einfluss der Lösungsmittelzusammensetzung

Der Wasseranteil in den Lösungsmittelgemischen wurde von 20 bis 100 Vol.% variiert (bzw. von 0,39 bis 1 Molanteile). Da Threonin den polaren hydrophilen Aminosäuren angehört, löst es sich gut in Wasser, ist hingegen in Ethanol kaum löslich. Die Hydroxylgruppe von Threonin ist größtenteils für seine Polarität und Reaktivität verantwortlich.

In Abb. 6-20a und b ist die Löslichkeit der Threonin-Spezies bei verschiedenen Temperaturen als Funktion der Lösungsmittelzusammensetzung dargestellt. Mit steigendem Wasser/Ethanol-Verhältnis nehmen die Löslichkeitsisothermen signifikant zu. Daraus resultieren nahezu lineare Zusammenhänge für die logarithmische Auftragung der Daten. Weiterhin deutet die lineare Approximation der Daten auf eine ähnliche Steigung für beide Threonin-Spezies hin. Die annähernd identischen Gradienten der Löslichkeitsisothermen sind einerseits auf die Temperaturunabhängigkeit der intermolekularen Wechselwirkungen zwischen Lösungsmittel und Threonin, andererseits auf fehlende heterochirale Wechselwirkungen zurückzuführen (das eine Enantiomer wird nicht durch die Gegenwart des Anderen beeinflusst). Das Löslichkeitsverhalten in Wasser/Ethanol-Gemischen bietet die Möglichkeit,

durch gezielte Änderung der Lösungsmittelzusammensetzung Übersättigung in der Lösung aufzubauen und folglich Kristallisation einzuleiten.

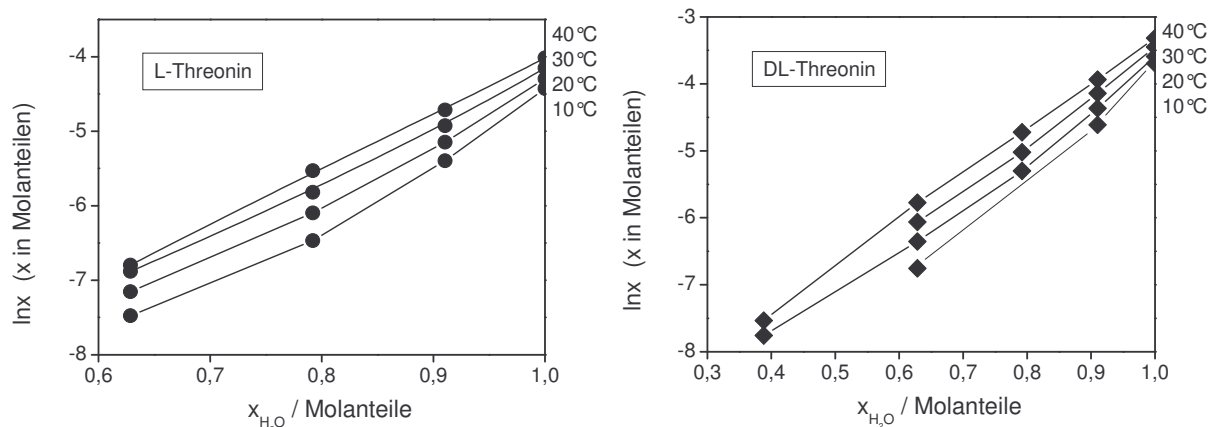


Abb. 6-20: Logarithmische Darstellung der Löslichkeitsisothermen von L- und DL-Threonin in H_2O /Ethanol-Gemischen als Funktion der Lösungsmittelzusammensetzung

6.3.3. Ternäres Löslichkeitsdiagramm

In Abb. 6-21 ist ein 20%-iger Ausschnitt aus der Lösungsmittellecke des ternären Phasendiagramms von Threonin in Wasser dargestellt, wobei vier Isothermen, zwischen 10 und 40°C, berücksichtigt werden. Mit Ausnahme der 20°C-Isotherme beschränken sich die Löslichkeitsmessungen auf beide Enantiomere (zur Bestätigung der Symmetrie im System, wie bereits erwähnt; s. Tab. 6-5) und das racemische Gemisch. Das Diagramm weist die für konglomeratbildende Stoffsysteme typische Form mit Eutektikum in der Mitte auf. Vergleicht man die Temperaturfunktion der Löslichkeit des Threonins mit anderen in dieser Arbeit untersuchten Systemen, erkennt man die deutlich niedrigeren Löslichkeiten bei höheren Temperaturen und einen schwächeren Effekt der Temperatur auf die Löslichkeit. So steigt z.B. die Löslichkeit der racemischen Mandelsäure im Temperaturbereich von 10 bis 40°C von 9,32 auf 51,33 Gew.%, während das Racemat des Threonins Werte zwischen 14,30 und 19,80 Gew.% annimmt. Das *Löslichkeitsverhältnis* (Verhältnis der Löslichkeit des Racemats zur Löslichkeit des Enantiomers) beträgt ca. 2 in Wasser (Löslichkeit ausgedrückt in Molanteilen) und nimmt leicht mit steigendem Ethanol-Anteil zu (2,3 in H_2O /Ethanol=40/60 v/v). Daraus folgt ein nahezu ideales Verhalten des Systems, d.h. die Löslichkeit des einen Enantiomers wird durch die Gegenwart des anderen nicht beeinflusst und somit ergibt sich die Löslichkeit des Racemats aus der Überlagerung beider Enantiomere („double solubility rule“ - Jacques *et al.*, 1994). Eine Bestätigung der Idealität im System lässt sich am besten für die 20°-Isotherme erkennen. Die gemessenen Punkte liegen nahezu auf einer Isoplethe im Diagramm.

Abb. 6-22 veranschaulicht den Einfluss der Lösungsmittelzusammensetzung auf die Löslichkeit von Threonin im ternären Phasendiagramm. Der zunehmende Anteil an Ethanol im Lösungsmittel hat einen signifikanten Effekt auf die Position der Löslichkeitsisothermen, die sich dementsprechend zu

niedrigeren Konzentrationen (in Richtung des reinen Lösungsmittels) bewegen. Ein Hinweis auf das nahezu konstante *Löslichkeitsverhältnis* in den verschiedenen Lösungsmittelgemischen ist durch den parallelen Verlauf der Isothermen gegeben (≈ 2).

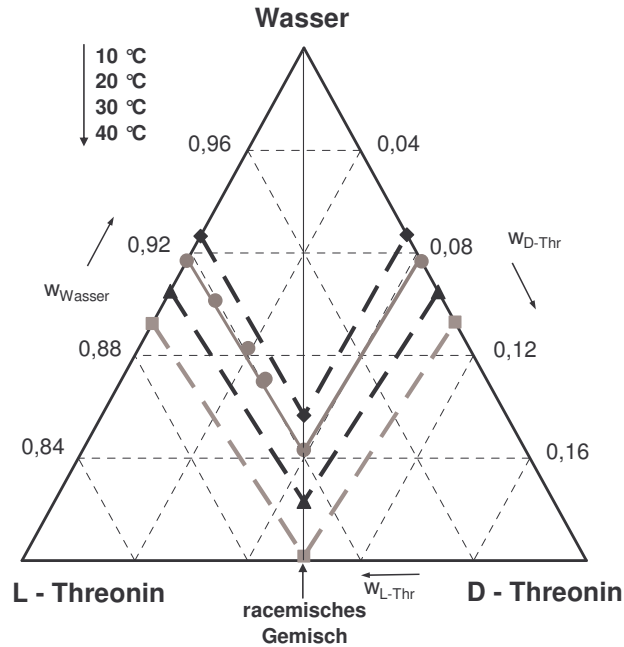


Abb. 6-21: Ternäres Löslichkeitsdiagramm von Threonin in Wasser (20% Ausschnitt, Achsen in Massenanteilen)

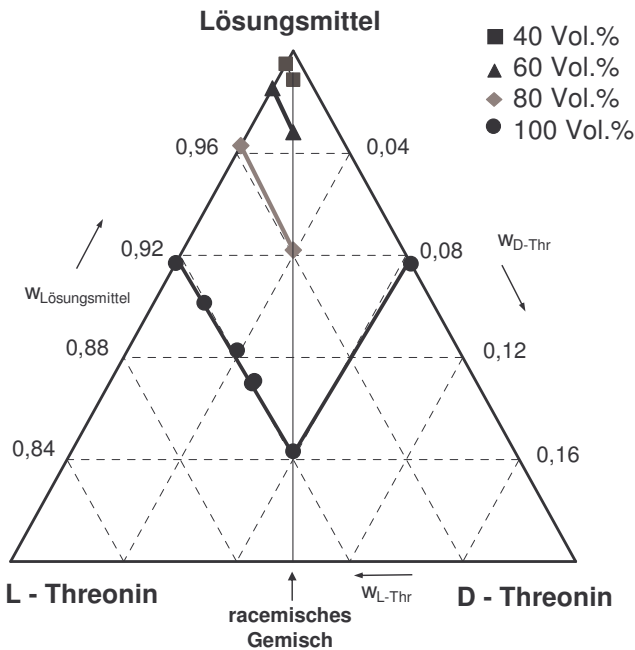


Abb. 6-22: Lage der Löslichkeitsisothermen (20°C) für verschiedenen Lösungsmittelzusammensetzungen im ternären Diagramm des Threonin (rechts: Wasseranteile im Lösungsmittel in Volumenprozenten)

6.3.4. Korrelation der Löslichkeitsdaten

Abb. 6-23 stellt die gemessenen Löslichkeiten für L- und DL-Threonin in Wasser dar, ausgedrückt in Molanteilen (x). Beide Kurven zeigen nahezu lineare Temperaturfunktionen der Löslichkeit im untersuchten Bereich, ähnlich wie die Auftragung der Daten in Gewichtsprozenten (X in Abb. 6-18). Daher lassen sich folgende einfache lineare Funktionen für die Interpolation der Löslichkeit von Threonin in Bezug auf die Temperatur, $x^{H_2O}(T)$, einsetzen

$$x^{H_2O}(T) = a \cdot T + b \quad (6-1)$$

Die angepassten Koeffizienten a und b in Gl. (6-1) sind in Tab. 6-6 für das Enantiomer und racemische Gemisch eingetragen.

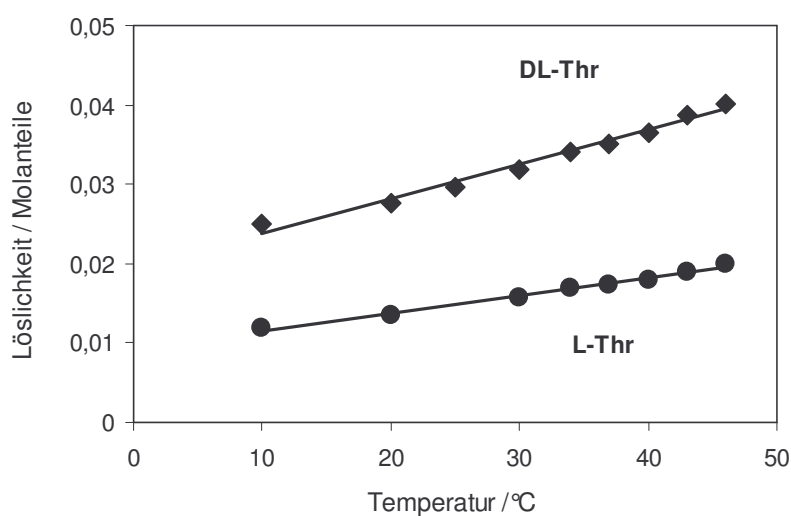


Abb. 6-23: Löslichkeitsdaten von Threonin in Wasser dargestellt als Molanteile x (Symbole: experimentelle Werte; Linien: lineare Anpassung, s. auch Gl. (6-1) und Tab. 6-6)

Tab. 6-6: Koeffizienten von Gl. (6-1) für L- und DL-Threonin. Mit eingetragen ist das Bestimmtheitsmaß (R).

	a / K^{-1}	b	R
L-Thr	0,0002	0,0093	0,9902
DL-Thr	0,0004	0,0195	0,9832

Analog können Geraden für die Threonin-Spezies zur Beschreibung der Löslichkeitsdaten in Abb. 6-20 als Funktion der Lösungsmittelzusammensetzung benutzt werden. Der Logarithmus der Löslichkeit bei einer bestimmten Temperatur, $\ln x_T^{H_2O/EtOH}$, lässt sich als Funktion des Molanteils Wasser im Lösungsmittel, x_{H_2O} , folgendermaßen beschreiben:

$$\ln x_T^{H_2O/EtOH} = \delta \cdot x_{H_2O} + B \quad (6-2)$$

Die abgeleiteten Anstiege, δ , sind in Tab. 6-7 zusammengefasst. Die mittlere Abweichung für δ (s. Fußnote auf S. 88) lässt sich mit 5,7% angeben, wobei deren Mittelwert $\bar{\delta} = 7,4$ ist.

Tab. 6-7: Anstiegskoeffizienten (δ) erhalten aus der linearen Anpassung der Löslichkeitsdaten in Abb. 6-20

	10°C	20°C	30°C	40°C
L-Thr	8,15	7,64	7,3	7,4
DL-Thr	8,09	6,75	7,03	6,85

In Bezug auf die Löslichkeit in reinem Wasser, liefert Gl. (6-2)

$$\ln x_T^{H_2O} = \delta + B \quad (6-3)$$

Der Löslichkeitswert in Gl. (6-3), $x_T^{H_2O}$, kann nun mittels Gl. (6-1) berechnet werden. Die Kombination zwischen Gl. (6-2) und (6-3) führt zu

$$\ln x_T^{H_2O/EtOH} = \delta \cdot (x_{H_2O} - 1) + \ln x_T^{H_2O} \quad (6-4)$$

Berücksichtigt man Gl. (6-1) und unter Einbeziehung des Mittelwerts für δ , lässt sich Gl. (6-4) folgendermaßen umschreiben

$$\ln x_T^{H_2O/EtOH} = \bar{\delta} \cdot (x_{H_2O} - 1) + \ln(a \cdot T + b) \quad (6-5)$$

Gl. (6-5) erlaubt nun die Interpolation von Löslichkeitsdaten als Funktion der Temperatur (T) bzw. der Lösungsmittelzusammensetzung in Wasser/Ethanol-Gemischen (x_{H_2O}).

Abb. 6-24 stellt exemplarisch einige experimentell ermittelte und berechnete Löslichkeitsdaten zusammen. Anhand von Abb. 6-25 kann die Genauigkeit der vorgeschlagenen Vorgehensweise bewertet werden. Es lässt sich daraus ableiten, dass Löslichkeiten für die Threonin-Spezies bei den verschiedenen Lösungsmittelzusammensetzungen mit einer mittleren Abweichung vom Experiment kleiner 2,2% vorausberechnet werden können.

Wie bereits erwähnt, lässt sich die stark ausgeprägte Abhängigkeit der Löslichkeit vom Wasser/Ethanol-Verhältnis zur Feststoffgewinnung durch Verdrängungskristallisation verwenden. Die oben abgeleiteten Korrelationen der Löslichkeit (Gl. 6-5) können hilfreich bei der Planung geeigneter Temperatur/Konzentration -Bereiche sein.

Weiterhin sind diese Daten für eine chromatographische Auftrennung von Bedeutung. Die Löslichkeit des Feststoffs im angewendeten Eluenten muss bekannt sein, da im Fall einer Kristallisation auf einer wertvollen chiralen stationären Phase (CSP) in der chromatographischen Säule die Letztere beschädigt werden kann. Erstens, ist die Differenz in den Löslichkeiten zwischen den zu gewinnenden Enantiomeren und den in die Säule eintretenden racemischen Mischungen normalerweise groß. Ferner tragen die in manchen kontinuierlichen chromatographischen Trennprozessen eingesetzten hohen Konzentrationen zu diesem Problem bei. Eigene Untersuchungen

haben beispielsweise gezeigt, dass eine gute Auftrennung (stationäre Phase in Tab. 5-4, Kap. 5.2.2) von Threonin-Gemischen in einem H₂O/Ethanol-Eluent bei $x_{\text{H}_2\text{O}}=0,63$ (=40 Vol.% H₂O) erfolgt. Bei dieser Zusammensetzung ist das Löslichkeitsniveau des Threonins wesentlich niedrig ($X=0,5$ Gew.% des Enantiomeres bei 20°C).

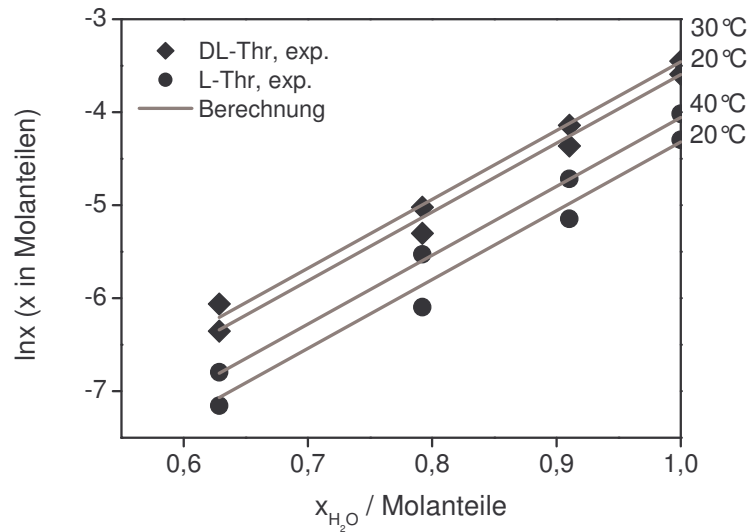


Abb. 6-24: Vergleich zwischen berechneten anhand Gl. (6-5) und experimentell bestimmten Löslichkeiten für L- und DL-Threonin

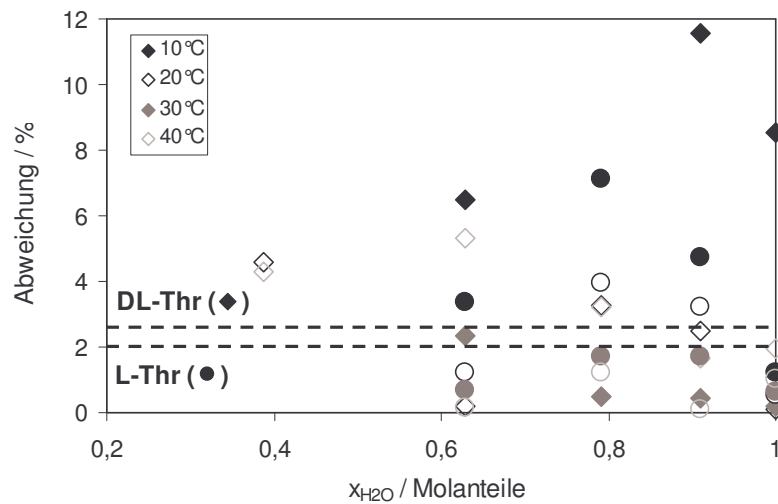


Abb. 6-25: Genauigkeit der berechneten Löslichkeiten für das Racemat und das Enantiomer von Threonin unter Verwendung der Gl. (6-5) bei verschiedenen Temperaturen und Lösungsmittelzusammensetzungen (gestrichelte Linien weisen auf die mittlere Abweichung für DL- und L-Thr hin)

6.3.5. Zusammenfassung - Threonin

Threonin ist ein konglomeratbildendes Stoffsystem. Sein Schmelzverhalten lässt sich wegen der überlagerten Zersetzung nicht untersuchen. Threonin weist eine gute Löslichkeit in Wasser auf. Es ist hingegen in Ethanol schwach löslich. Die Temperaturabhängigkeit der Löslichkeit der Threonin-Spezies ist schwach ausgeprägt. Das ideale Verhalten der Aminosäure in Wasser/Ethanol-Gemischen lässt sich an den nahezu unabhängigen Wechselwirkungen zwischen den Enantiomeren erkennen – die Löslichkeit des einen Enantiomers ist von der Anwesenheit des Gegenenantiomers in der Lösung nicht beeinflusst. Die quasi-linearen Zusammenhänge der ermittelten Löslichkeitsfunktionen, die sich bezüglich der Temperatur und Lösungsmittelzusammensetzung ergaben, ermöglichten eine einfache Interpolation der Daten. Diese können u.a. eine Anwendung bei der Durchführung einer Verdrängungskristallisation finden. Überdies ist die Kenntnis von Löslichkeitsgrenzen auch bei der chromatographischen Trennung von Threonin nützlich, da eine Erhöhung des Ethanolanteils im Eluenten oder eine Änderung der enantiomeren Zusammensetzung auf die reinen Enantiomeren hin eine signifikante Abnahme der Löslichkeit zur Folge haben und somit spontane Kristallisation auf der chromatographischen Säule bewirken können.

Da Threonin ein konglomeratbildendes System ist, lässt sich das racemische Gemisch auch über die so genannte „Bevorzugte Kristallisation“ in die reinen Enantiomeren auftrennen. Auf diese Technik wird in Kap. 8 noch genauer eingegangen.

6.4. PHB

Zunächst werden Messungen des Schmelzpunktphasendiagramms der PHB-Diastereomeren gezeigt.

Löslichkeitsgleichgewichte von PHB wurden in Dichlormethan, Aceton, Ethylacetat, Hexan, Heptan und deren Gemischen untersucht. Die gewonnenen Daten dienen als Grundlagen zur Ableitung eines Verfahrens zur Auftrennung der PHB-Epimeren. Der Trennprozess wird später in Kap. 8.3 detailliert erläutert.

Eine Korrelation der Löslichkeiten wurde vorgeschlagen.

6.4.1. Binäres Schmelzpunktphasendiagramm

Zur Bewertung der thermischen Stabilität der PHB-Epimeren wurden Voruntersuchungen in Kopplung mit Thermogravimetrie vorgenommen. Dabei wurde für das α -PHB ein Masseverlust von 0,48 Gew.% bis zum vollständigen Aufschmelzen („Endset“ des Schmelzpeaks) gemessen.

Die erhaltenen Schmelzdaten von Gemischen beider Epimeren erlauben die Erstellung des binären Schmelzpunktphasendiagramms (Abb. 6-26).

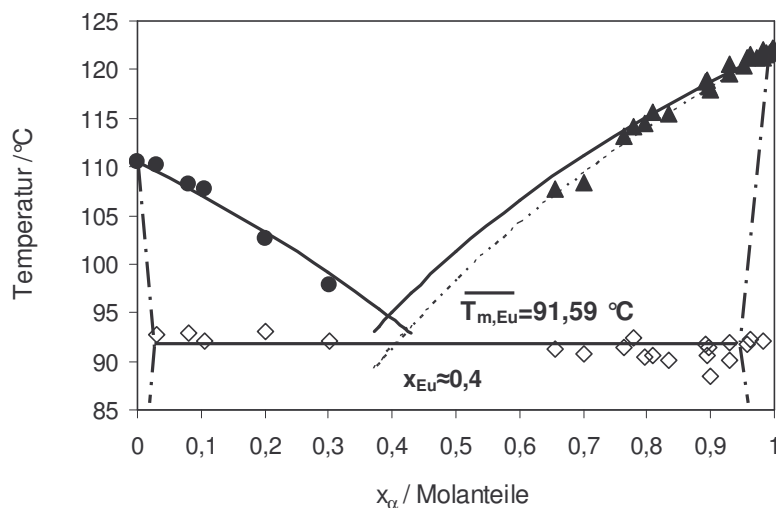


Abb. 6-26: Schmelzdiagramm von PHB als Resultat aus Lösungsmittel kristallisierter Proben (Strich-Punkt-Linien: mögliche Solidus- und Solvuslinien auf Basis der Grenzmischkristallzusammensetzungen aus Abb. 6-27) (Sapoundjiev et al., 2004; Lorenz et al., 2005)

Das System der beiden Epimeren ist mit einfachem Eutektikum, wobei der Schmelzpunkt des α -Epimers ca. 11,6 K über dem des β -Epimers liegt. Diesbezüglich ist eine höhere Löslichkeit von β zu erwarten, womit α -PHB als kristalline Phase aus äquimolaren Lösungen beider Epimeren anfallen würde. Die Liquiduslinien, berechnet nach der vereinfachten Schröder-van-Laar-Gleichung (Gl. 2-33) unter Verwendung der Reinstoffdaten (Tab. 6-8), beschreiben die Messdaten recht gut, womit das System als nahezu ideal betrachtet werden kann. Die gestrichelt dargestellte Liquiduslinie im Schmelzdiagramm resultiert aus der Verwendung einer Schmelzenthalpie von $\Delta h_m = 35,86$ kJ/mol in

der *Schröder-van-Laar'schen* Gleichung als Mittelwert aller gemessenen Schmelzwärmen auf der α -Seite. Diese Mittelung ist eine anerkannte Methode zur Anpassung der Liquiduslinie unter Berücksichtigung der mit der Temperatur veränderlichen Schmelzenthalpie (Jacques *et al.*, 1994). Damit wird im vorliegenden Stoffsystem auch der Einfluss der stark sinkenden Schmelzwärmen im Randsystem berücksichtigt, worauf bei der Betrachtung des *Tammann-Plots* (Abb. 6-27) eingegangen wird. Die eutektische Zusammensetzung lässt sich aus dem Schmelzdiagramm und dem *Tammann-Plot* übereinstimmend zu nahe $x_{Eu(\alpha\text{-Anteile})} = 0,4$ angeben, die mittlere gemessene Schmelztemperatur der eutektischen Mischung ($\overline{T_{m,Eu}}$) beträgt $91,59^\circ\text{C}$ (Abb. 6-26) (Sapoundjiev *et al.*, 2004; Lorenz *et al.*, 2005).

Bezieht man in die Bewertung des Schmelzdiagramms auch den *Tammann-Plot* (s. Kap. 2.2.1.3) und damit die eutektischen Enthalpiedaten ein, so lässt sich partielle Mischkristallbildung im Bereich der Randsysteme deutlich nachweisen. Gemische mit $x_\alpha \geq 0,95$ weisen keine oder nur sehr kleine eutektische Schmelzeffekte ($< 1,1 \text{ J/g}$) auf, wobei Letztere auf unvollständige Gleichgewichtseinstellung im Feststoffgemisch zurückzuführen sind. Die gesamte verbrauchte Schmelzwärme $\Delta h_{m,gesamt}$ (Abb. 6-27) steigt in diesem Bereich zum Reinstoff hin signifikant an. Ursache ist die zunehmende Stabilisierung des Kristallgitters des α -Epimers mit abnehmendem β -Anteil. Gleiches gilt prinzipiell auch für das β -Randsystem. Die Zusammensetzung der jeweiligen Grenzmischkristalle bei der eutektischen Temperatur (α -Grenzmischkristall: an β -PHB gesättigter α -Mischkristall bzw. β -Grenzmischkristall: an α -PHB gesättigter β -Mischkristall) kann aus den Schnittpunkten der extrapolierten Geraden für $\Delta h_{m,Eu}$ mit der x-Achse im *Tammann-Plot* (Abb. 6-27) abgeleitet werden. Damit folgt für die PHB-Epimeren partielle Mischbarkeit im festen Zustand unterhalb $x_\alpha = 0,026$ und oberhalb $x_\alpha = 0,956$. Der kleinere Mischungsbereich auf der β -Seite im Vergleich zur α -Seite deutet darauf hin, dass die Bildung von festen Lösungen auf dieser Seite des Diagramms weniger begünstigt ist. Die Temperaturabhängigkeit der Mischbarkeitsgrenze, d.h. der Verlauf der Solvuslinie im binären Diagramm (Abb. 6-26) konnte nicht genau festgelegt werden. Üblicherweise nimmt die Mischbarkeit mit sinkender Temperatur ab, wie in Abb. 6-26 hypothetisch dargestellt. Die mit Fest-Fest-Umwandlungen verbundenen thermischen Effekte sind meistens gering. Darüber hinaus sind solche Umwandlungen diffusionslimitierte Vorgänge (insbesondere bei niedrigen Temperaturen) und infolgedessen kann thermodynamisches Gleichgewicht in absehbarer Zeit nicht erreicht werden (Duddu *et al.*, 1993). Häufig kommt es vor, dass die Bildung eines thermodynamisch stabilen Mischkristalls mit abnehmender Triebkraft nachlässt, d.h. das System könnte in diesem metastabilen Zustand unendlich lang bleiben (Vogel, 1959). Weiterhin ist bezüglich der Resultate zu berücksichtigen, dass in den meisten untersuchten Proben die sogenannte Dihydro-Verunreinigung (s. Kap. 5.1.3) enthalten war ($< 3 \text{ Gew.}\%$) (in den Darstellungen bezüglich der x-Achse „herausgerechnet“).

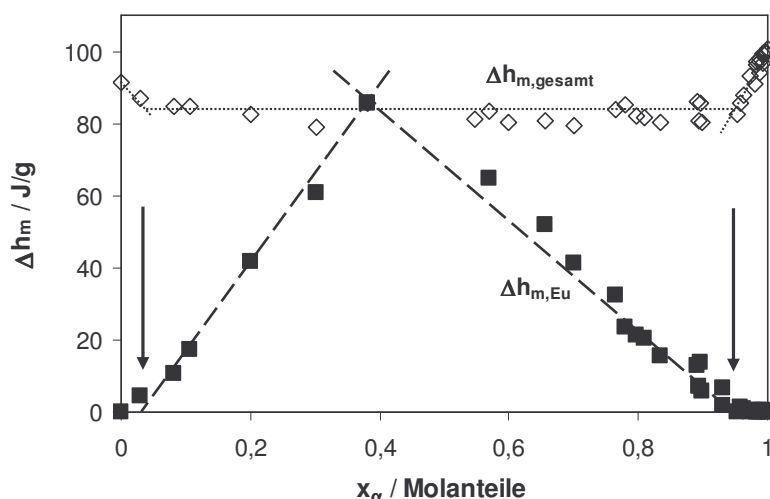


Abb. 6-27: Tammann-Plot zu Abb. 6-26 (Geradenschnittpunkte: $x_{Eu,\alpha\text{-Anteile}} = 0,398$; $x_{\alpha}(\text{gesättigter } \beta\text{-Mischkristall}) = 0,026$; $x_{\alpha}(\text{gesättigter } \alpha\text{-Mischkristall}) = 0,956$) (Sapoundjiev et al., 2004; Lorenz et al., 2005)

Tab. 6-8: Schmelztemperaturen (T_m) und Schmelzenthalpien (Δh_m) der PHB- Epimeren

	$T_m / ^\circ\text{C}$	$\Delta h_m / \text{J/g}$	$\Delta h_m / \text{kJ/mol}$
α -Epimer	122,08	100,34	40,99
β -Epimer	110,5	91,41	37,34

Ein Nachweis über die Bildung von festen Lösungen ließ sich über DSC- und XRPD-Untersuchungen von Gemischen beider Epimeren auch ohne die Dihydro-Verunreinigung erbringen. Die Vorbereitung der Mischungen schloss Tempern bei 85°C für 64 Stunden zwecks Sicherstellung von Gleichgewichtsbedingungen ein. Nachfolgend wurden eine DSC- und eine XRPD-Analyse durchgeführt. Wie aus Abb. 6-28 ableitbar, weist der Ansatz mit 4,8% β -Anteil keinen eutektischen Schmelzeffekt auf. Stattdessen kann ein etwas breiterer Schmelzpeak infolge des kontinuierlichen Aufschmelzens der homogenen festen Phase beobachtet werden. Im Gegensatz dazu zeigt die Probe mit dem β -Anteil von 7% einen deutlichen Schmelzeffekt bei der eutektischen Temperatur (Unmischbarkeit im festen Zustand), welcher jedoch kleiner ist als derjenige, der aufgrund dieser Zusammensetzung zu erwarten war.

Untersuchungen mit Pulverdiffraktometrie (XRPD) belegen ebenso die Bildung von festen Lösungen. Abb. 6-29 und 6-30 stellen Analysen von Proben nahe den Randgebieten im Schmelzdiagramm sowie der reinen Epimere zusammen. Während Mischungen mit einem α -Gehalt ≤ 93 Gew.% neben α -zugehörigen auch β -Reflexe aufweisen (Abb. 6-29), fehlen Letztere vollständig bei $w_{\alpha} \geq 95,2\%$, was auf ein einheitliches Kristallgitter (Mischkristall) zurückzuführen ist. Dies bestätigt den Befund aus den DSC-Messungen (Abb. 6-28) und dem Schmelzdiagramm (Abb. 6-26) bezüglich des Vorliegens von Mischkristallen auf der α -Seite oberhalb dieser Zusammensetzung. Die

zu erwartende übliche Reflexverschiebung wird hier nicht beobachtet. Die untersuchten Proben mit β -Epimer als Majoritätskomponente ($w_\alpha = 3$ und $8,1\%$) zeigten sowohl α - als auch β -zugehörige Peaks (Abb. 6-30). Dies korrespondiert gut mit dem Schmelzdiagramm, wo die Grenze des Existenzgebietes der β -Mischkristalle zu $w_\alpha = 2,6\%^3$ bestimmt wurde.

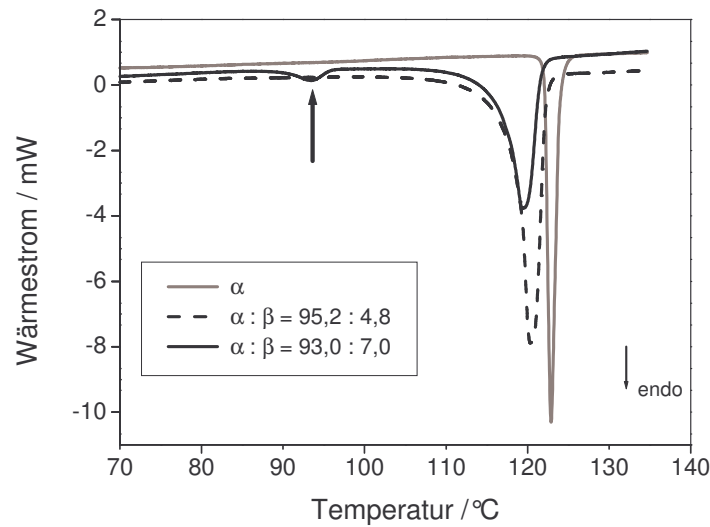


Abb. 6-28: DSC-Kurven von Proben unterschiedlicher Zusammensetzung zur Detektion des Vorliegens fester Lösungen (Probemenge: 7,8/21,4/15,6 mg)

³ Da die Molmasse für beide Isomere gleich ist, gilt: $x_i \equiv w_i$.

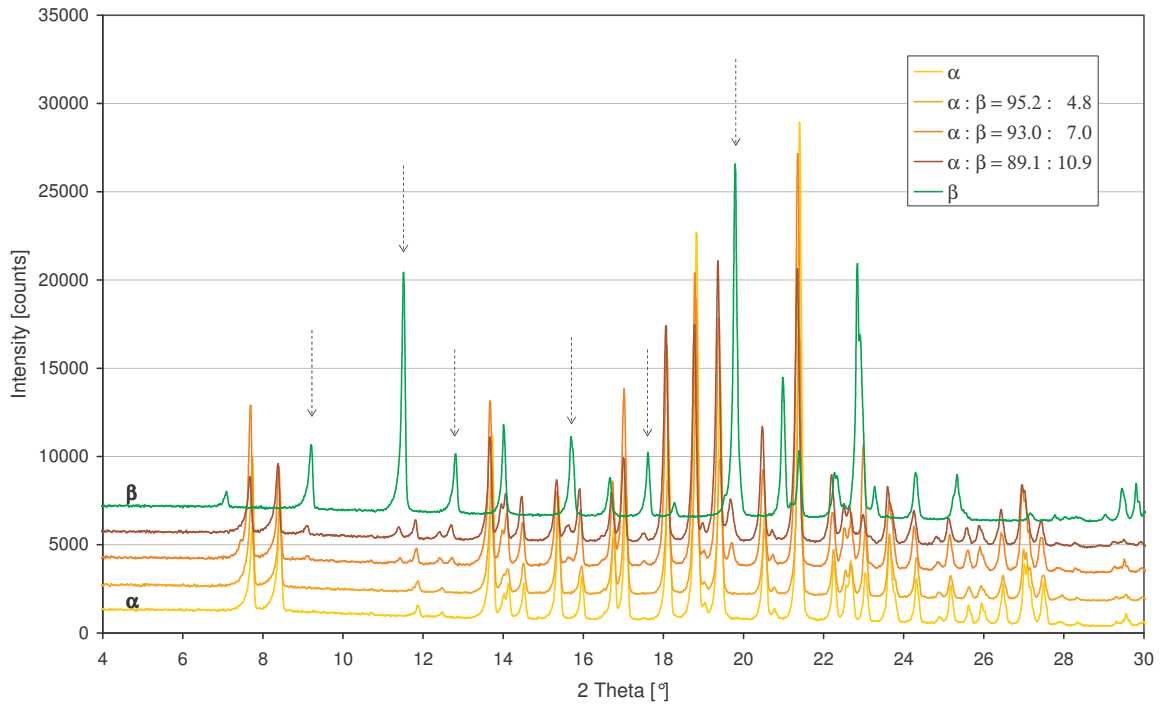


Abb. 6-29: Pulverdiffraktogramme der reinen Epimeren sowie von Mischungen nahe der α -Seite
(Diffraktometer X'Pert Pro/PANalytical GmbH, Cu $K\alpha$ -Strahlung, Detektor: X'Celerator, wenige mg Probe auf untergrundfreiem Probeträger, Schrittweite: 0.017° , Zeit/Schritt: 50 s)

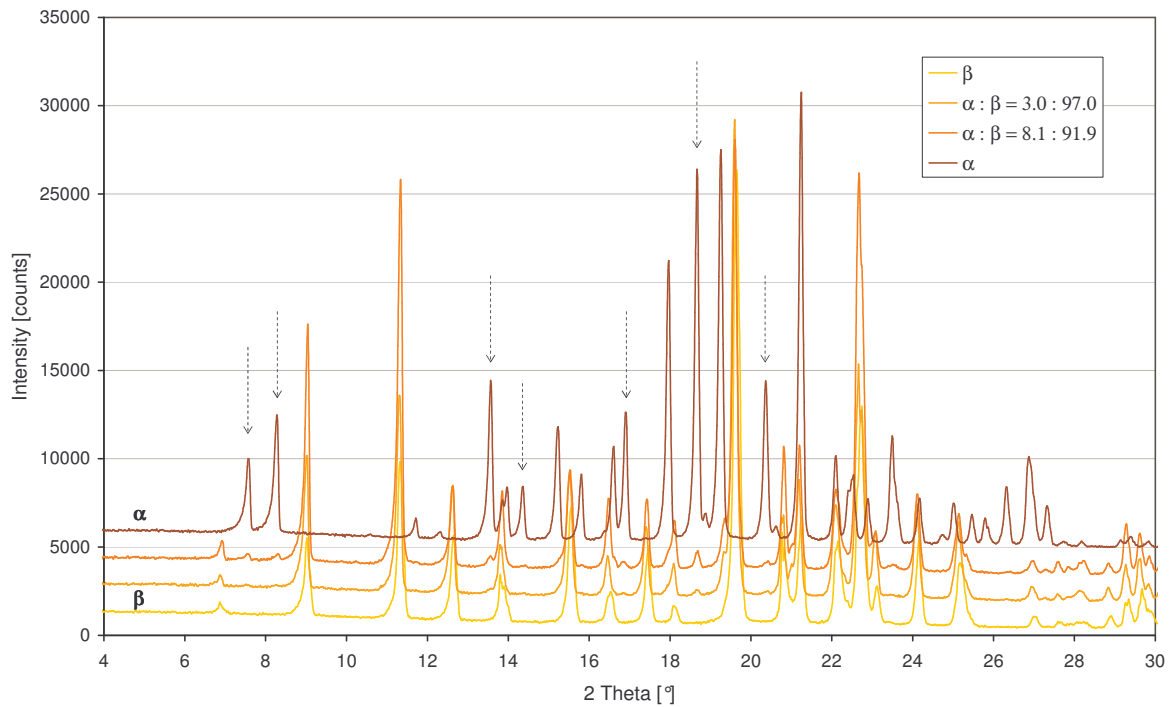


Abb. 6-30: Pulverdiffraktogramme der reinen Epimeren sowie von Mischungen nahe der β -Seite
(Bedingungen wie in Abb. 6-29)

6.4.2. Löslichkeiten der PHB-Epimeren

Das Löslichkeitsverhalten von PHB wurde in unterschiedlichen reinen oder gemischten Lösungsmitteln hauptsächlich im Temperaturbereich 5 – 35°C untersucht. Das Ziel war es, eine optimale Lösungsmittelauswahl für einen Prozess zur Trennung der beiden Epimeren zu treffen (Kap. 8). Die Messungen konzentrierten sich auf die charakteristischen Spezies – α , β -Epimere und eutektische Zusammensetzung. Das α -Epimer besaß eine hohe Reinheit (> 99,6%), wobei im eingesetzten β -Epimer bis zu 5% der Dihydro-Verunreinigung enthalten war, deren Anteil in den Löslichkeitsresultaten nicht berücksichtigt wurde. Wegen der begrenzt vorhandenen Mengen an Feststoff (α : \approx 5g, β : \approx 1g) beziehen sich die Resultate hauptsächlich auf einzelne Experimente für jeden Löslichkeitspunkt. Die eingesetzten Feststoffprobenmengen wurden minimal gehalten (im Durchschnitt kleiner als 0,5 g), wobei das Material aus den Löslichkeitsmessungen wieder gewonnen und erneut verwendet wurde. Die Löslichkeitsuntersuchungen zeigten, dass keine Solvatbildung stattfindet.

Für das α - bzw. β -Epimer ermittelte Löslichkeitsdaten in reinen Lösungsmitteln sind in Abb. 6-31 zusammengestellt.

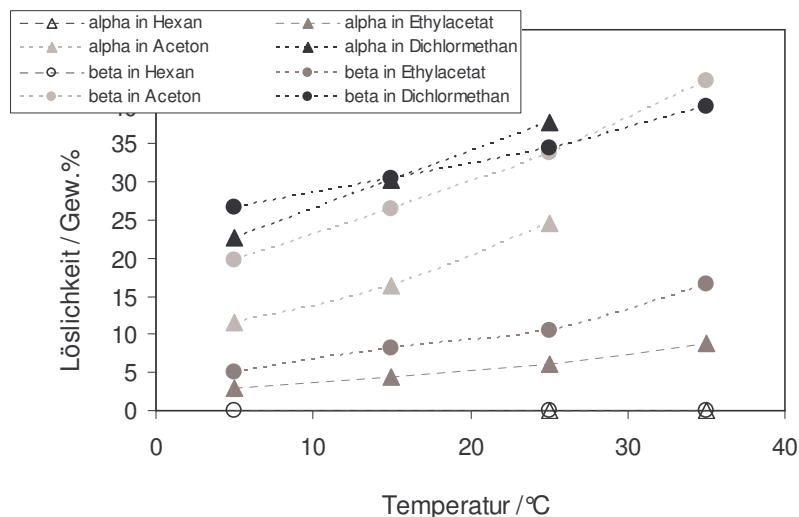


Abb. 6-31: Löslichkeit X des α - und β -Epimers in unterschiedlichen Lösungsmitteln als Funktion der Temperatur

Für beide Epimeren lässt sich eine ausgeprägte Temperaturabhängigkeit der Löslichkeit erkennen. Die Löslichkeit steigt jeweils in der Reihenfolge Hexan, Ethylacetat, Aceton, Dichlormethan, d.h. PHB-Spezies sind in unpolaren Lösungsmitteln kaum löslich (Hexan), in Lösungsmitteln „mittlerer“ Polarität am besten löslich (Dichlormethan) und mit steigender Polarität nimmt ihr Lösevermögen wieder ab (Aceton, Ethylacetat). Die bei höheren Untersuchungstemperaturen (ab 25 °C) in Aceton und Dichlormethan gemessenen Daten für das α -Epimer weisen zu niedrige Werte auf, die sich nicht in den Trend der Löslichkeitskurven einpassen (nicht im Diagramm eingetragen). In diesen

Lösungsmitteln schneiden sich die Löslichkeitskurven des β -Epimers, was bisher noch nicht erklärt werden kann. Die Ursachen für diese Phänomene wurden nicht weiter verfolgt, da aufgrund der zu hohen Löslichkeiten diese Lösungsmittel für den Einsatz im später gezeigten Trennprozess (Kap. 8) nicht mehr in Frage kamen. Wie aus dem binären Schmelzdiagramm beider Epimeren erwartet (Abb. 6-26), ist die Löslichkeit von β -PHB höher als die des α -Epimers. In Aceton und Ethylacetat ist der Verlauf deren Löslichkeitskurven nahezu parallel, d.h. die Wechselwirkungen zwischen dem jeweiligen Epimer und Lösungsmittel sind identisch. In Hexan liegt die Löslichkeit beider Epimeren im untersuchten Temperaturbereich unter 0,05 Gew.%.

Löslichkeiten von PHB wurden ebenso in einem Ethylacetat/Hexan-Gemisch (65/35 v/v) und in Ethylacetat/Heptan-Gemischen (65 bzw. 55 Vol.% Ethylacetat) vermessen. Wie erwartet, unterscheiden sich die Löslichkeiten in beiden Alkan-Gemischen (65 Vol.% Ethylacetat) nur gering (innerhalb $\pm 3\%$). In Abb. 6-32 ist die logarithmische Auftragung der Löslichkeit gegen die Lösungsmittelzusammensetzung gezeigt. Der Anteil an Heptan hat einen eindeutigen Einfluss auf das Lösevermögen beider Epimere. Mit abnehmender Konzentration des Ethylacetats im Lösungsmittel sinken die Löslichkeitsisothermen nahezu linear und bei $\ln x_{\text{Ethylacetat}} = -0,43$ (55 Vol.% Ethylacetat) erreichen die $\ln x_{\text{PHB}}$ -Werte nur noch 50% ihres Niveau in reinem Ethylacetat. Das β -Epimer weist in allen Fällen die höhere Löslichkeit auf. Die quasi-linearen Zusammenhänge ermöglichen, ähnlich wie für Threonin (Abb. 6-20, Kap. 6.3.4), eine Interpolation der Löslichkeit in Bezug auf die Lösungsmittelzusammensetzung im Rahmen des untersuchten Konzentrationsintervalls. Das ist beispielsweise für die Prozessführung einer Verdampfungs- oder Verdrängungskristallisation von Bedeutung. Die Abdampfung des Lösungsmittels oder die Zugabe von Heptan würden eine Änderung der Lösungsmittelzusammensetzung verursachen. Daraus ergibt sich gleichfalls eine Änderung der Löslichkeit, die sich über die linearen Zusammenhänge in Abb. 6-32 voraussagen lässt.

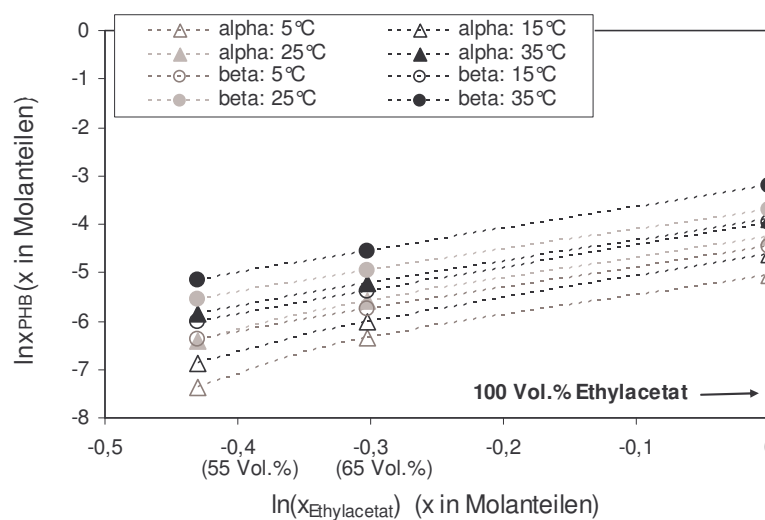


Abb. 6-32: Logarithmische Darstellung der Abhängigkeit der Löslichkeit x vom Anteil an Ethylacetat $x_{\text{Ethylacetat}}$ im Lösungsmittel

Zur Beschreibung der Löslichkeiten wurde die vereinfachte Form der *Schröder-van-Laar*-Gleichung (Gl. 2-33, Kap. 2.2.2.6) unter Einbeziehung der ermittelten Reinstoffdaten (Tab. 6-8) herangezogen. In Abb. 6-33a und b sind die ideal berechneten Löslichkeitskurven für beide Epimere im Vergleich zu experimentellen Daten zusammengestellt.

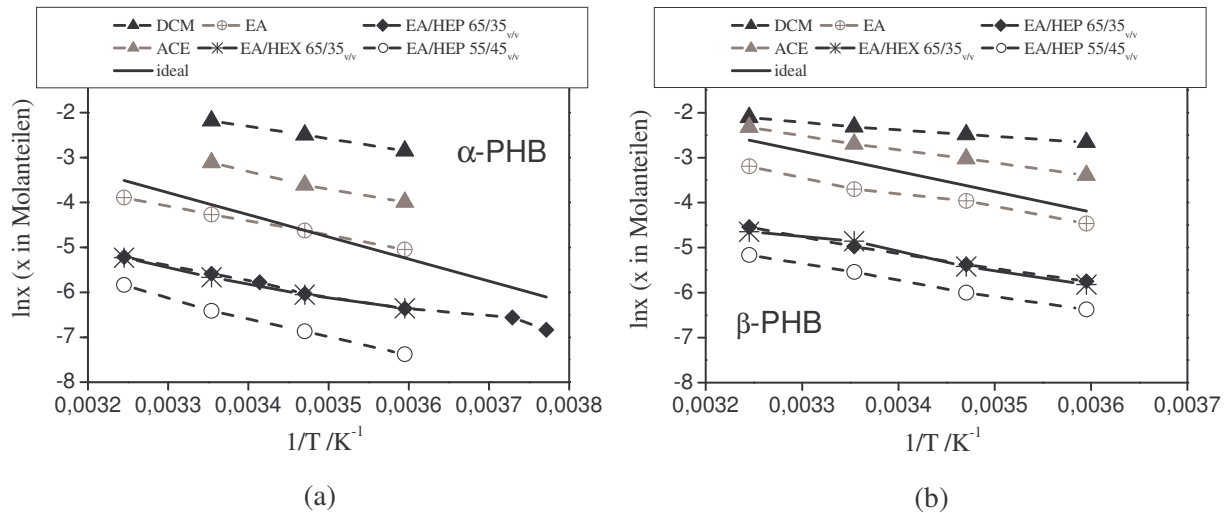


Abb. 6-33: Theoretisch (unter Annahme idealen Verhaltens) ermittelte Löslichkeitskurven im Vergleich mit experimentellen Daten (van't Hoff Plot; $\Delta h_{m,\alpha}=40,99$ kJ/mol, $T_{m,\alpha}=122,08^\circ\text{C}$, $\Delta h_{m,\beta}=37,34$ kJ/mol, $T_{m,\beta}=110,5^\circ\text{C}$; ACE-Aceton, EA-Ethylacetat, DCM – Dichlormethan, HEX – Hexan, HEP - Heptan)

Wie ableitbar, werden experimentell sowohl zu höheren (Aceton, Dichlormethan), als auch zu niedrigeren Löslichkeiten (Gemische des Ethylacetats) abweichende Resultate für beide Epimere erhalten. In reinem Ethylacetat, d.h. in stärker polarer Umgebung, nähert sich die Löslichkeit des α -PHB dem idealen Verhalten an. Alle experimentell ermittelten Kurven weisen einen annähernd linearen und parallelen Verlauf auf, was auf von der Temperatur nahezu unabhängige Wechselwirkungen zwischen Lösungsmittel und gelöstem Feststoff zurückzuführen ist (der Aktivitätskoeffizient ist keine Funktion der Temperatur aber des Lösungsmittels). Im Lösungsmittel mit 65 Volumenanteilen Ethylacetat wurden zusätzliche Messungen bei niedrigen Temperaturen (-8° und -5°C) durchgeführt, die sich gut in den linearen Verlauf einpassen. Aus den Kurvenanstiegen lassen sich mittels der vereinfachten *Schröder-van-Laar*-Gleichung Werte für die Lösungsenthalpien ableiten, die in Tab. 6-9 dargestellt sind. Mit Ausnahme des α -PHB in Ethylacetat/Heptan (55/45 v/v) und β -PHB in Dichlormethan, sind die anderen Anstiege bzw. Lösungsenthalpien ähnlich, was auf annähernd konstante Wechselwirkungen zwischen Lösungsmittel und gelöstem Epimer hindeutet. Da alle Lösungswärmen kleiner als die jeweilige Schmelzenthalpie sind, soll die das Auflösen von PHB begleitende Mischungsenthalpie exotherm sein. Die Linearität der $\ln(x)=f(1/T)$ -Funktionen ermöglicht die Interpolation der Löslichkeiten im gemessenen Temperaturbereich.

Tab. 6-9: Schmelzenthalpien, Δh_m , für α/β -Epimer sowie aus $\ln x$ -Funktionen (Abb. 6-33) berechnete nach Gl. (2-33) Lösungsenthalpien, $\Delta h_{\text{auflösen}}$ (in kJ/mol)

Δh_m	$\Delta h_{\text{auflösen}}$ /Dichlormethan	/Ethylacetat	/Aceton	/Hexan ^a /35 /v	/Heptan ^a /35 /v	/Heptan ^a /45 /v
α	40,99	23,1	27,3	30,35	26,83	24,11
β	37,34	12,99	29,07	25,12	29,12	28,53

^a Der restliche Volumenanteil im Lösungsmittelgemisch ist Ethylacetat.

6.4.3. Ternäres Löslichkeitsdiagramm

Die Löslichkeitsmessungen sollten die wichtigsten PHB-Spezies umfassen und zwar – die reinen Epimeren und die aus dem binären Diagramm bekannte eutektische Zusammensetzung (Kap. 6.4.1). Dabei wurden die Temperaturfunktion der Löslichkeit und der Einfluss des Lösungsmittels auf die eutektische Zusammensetzung untersucht. Aus Gründen der Materialersparnis wurde auf Messungen zwischen diesen Zusammensetzungen verzichtet und lediglich eine ausgewählte Löslichkeitsisotherme wurde durch detaillierte Messungen studiert.

Gemische aus beiden Epimeren wurden in Ethylacetat, Aceton, Ethylacetat/Hexan (65/35 v/v) und Ethylacetat/Heptan (65/35 und 55/45 v/v) vermessen.

In Abb. 6-34 sind exemplarisch die ermittelten Werte der drei charakteristischen epimeren Zusammensetzungen in Ethylacetat und Aceton im Löslichkeitsdiagramm eingezeichnet.

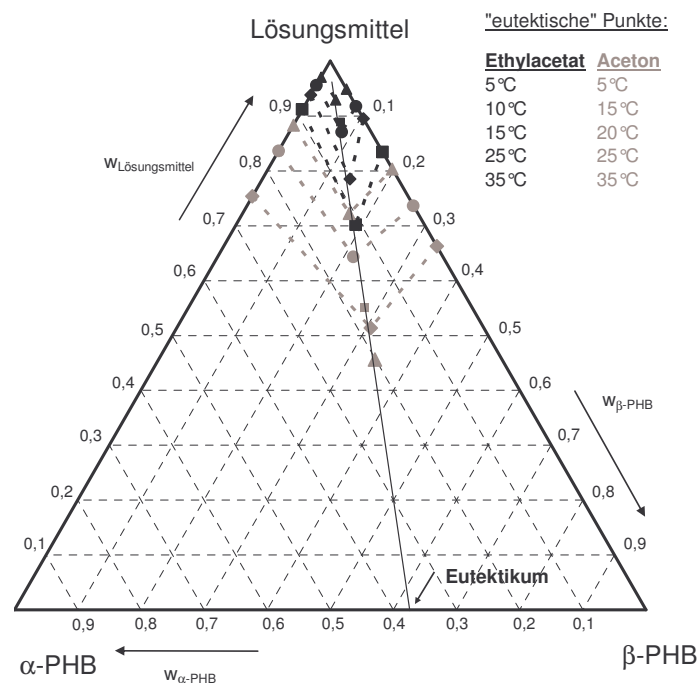


Abb. 6-34: Ternäres Phasendiagramm der PHB-Epimeren in Ethylacetat und Aceton, Achsen in Massenanteilen

Wie aus Abb. 6-34 ableitbar, wird die eutektische Zusammensetzung nicht durch die Gegenwart der eingesetzten Lösungsmittel oder durch die Temperaturänderung beeinflusst. Die Resultate in den anderen Lösungsmitteln haben diesen Befund ebenso bestätigt. Für die isomere Zusammensetzung der „eutektischen Kurve“ im ternären Fall wurden in den verschiedenen Lösungsmitteln im untersuchten Temperaturbereich 5 - 35°C Werte zwischen 35 und 38 Gew.% α -PHB ermittelt, was mit den Resultaten des binären Phasendiagramms gut übereinstimmt. Die Position der eutektischen Zusammensetzung eröffnet einen breiten Bereich für die Gewinnung des α -Epimers über Kristallisation. Fällt bei der Synthese ein 1:1-Gemisch der Epimeren an, so kann der anfängliche Überschuss an α -PHB durch selektive Kristallisation gewonnen werden.

Die höhere Löslichkeit in Aceton lässt sich eindeutig an den tiefer in Richtung reiner Epimeren liegenden Isothermen erkennen. Die Temperaturabhängigkeit der Löslichkeit findet einen Ausdruck in der Änderung der Position der Löslichkeitsisothermen. Ferner fällt das nahezu ideale Verhalten des Systems, insbesondere bei niedrigeren Temperaturen, auf, d.h. das Lösevermögen beider Epimeren wird nicht gegenseitig beeinflusst. Die Idealität des Systems lässt sich an dem nahezu parallelen Verlauf der Löslichkeitsisothermen erkennen. Somit ergibt sich z.B. die Löslichkeit der eutektischen Zusammensetzung bei gegebener Temperatur annähernd aus der Summe der Löslichkeiten der beiden reinen Epimeren. Diese Korrelation wird noch deutlicher, wenn die Löslichkeiten in Molanteilen ausgedrückt werden (Abb. 6-35).

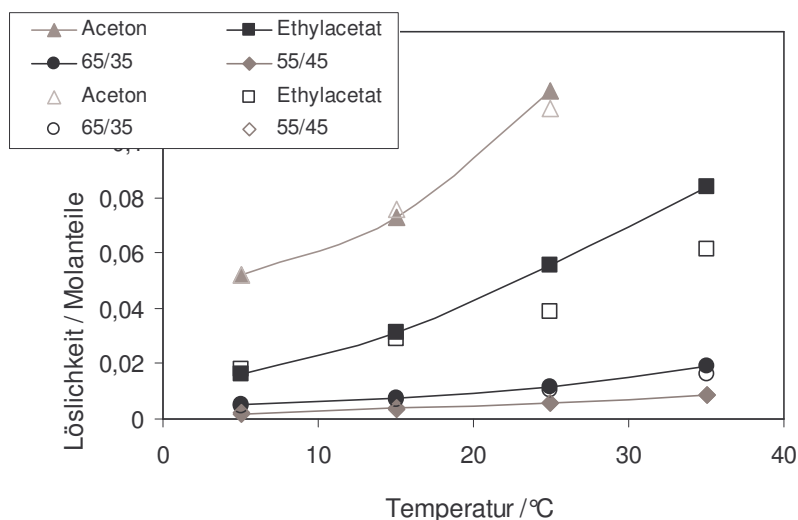


Abb. 6-35: Vergleich der Löslichkeit x der eutektischen Mischung mit der Summe der Löslichkeiten der reinen Epimeren. Gefüllte Symbole mit durchgezogenen Linien entsprechen gemessenen Werten, offene Symbole resultieren aus der Summierung der Löslichkeiten beider Epimeren. Lösungsmittelgemische bestehen aus Ethylacetat/Heptan (65/35 und 55/45 v/v), angegeben in Volumenprozenten.

Mit steigender Temperatur und jeweils steigender Konzentration in der Lösung, ändern sich die Wechselwirkungen unter den beiden Epimeren meist geringfügig (Abb. 6-35). In reinem Ethylacetat

ist diese Änderung etwas größer und die „eutektische“ Löslichkeit übertrifft die aus der Summe beider Epimeren resultierende, d.h. es treten anziehende Wechselwirkungen zwischen α und β -Epimer auf.

Eine detaillierte Untersuchung einer Löslichkeitsisotherme erfolgte bei 25°C in Ethylacetat. Die Anfangszusammensetzungen wurden in Bezug auf den Feststoff zwischen 80 und 95 α -Anteilen variiert. Die vorliegende feste und flüssige Phase wurden nach dem Equilibrieren der Proben wie gewöhnlich separiert und analysiert (DSC, HPLC, XRPD). Die Resultate sind im Phasendiagramm eingetragen (Abb. 6-36), wobei die Dihydro-Verunreinigung bei der Erstellung des Diagramms nicht in Betracht gezogen wurde. Es werden ebenso die Anfangszusammensetzungen und die festen Gleichgewichtsphasen berücksichtigt.

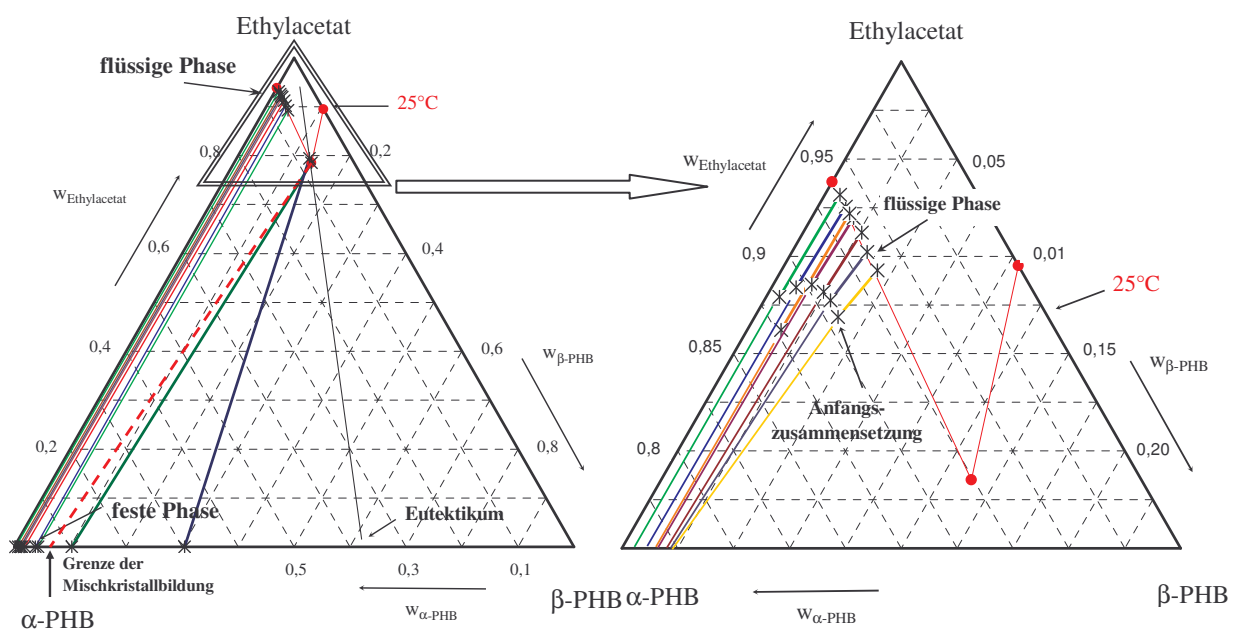


Abb. 6-36: Ermittlung der 25°C-Isotherme von PHB in Ethylacetat (ohne Berücksichtigung der Dihydro-Verunreinigung)

In allen Fällen enthielt das gewonnene feste Material Anteile des β -Epimers und der Dihydro-Komponente (Abb. 6-36). Da der Filtrerrückstand nicht gewaschen wurde, könnten Einschlüsse von Mutterlauge in den Kristallen vorhanden sein. Dies ist jedoch auszuschließen, da die Filtration der Lösungen wegen der kleinen Probemengen schnell und temperaturkonstant erfolgte. Weiterhin wurden die Löslichkeitsmessungen unter Anwendung eines Magnetrührers durchgeführt, der normalerweise die feste Gleichgewichtsphase zu feinem Pulver zermahlt hat. Hinweis auf eine mögliche Mischkristallbildung wie im binären Schmelzpunktphasendiagramm ist ebenso der kontinuierlich ansteigende Gehalt an β -Epimer im festen Material mit dessen Zunahme in der flüssigen Phase (die Konoden in Abb. 6-36 überschneiden sich nicht). Eine Mischkristallbildung auf der β -Seite in Gegenwart von Lösungsmittel muss noch nachgewiesen werden.

In Abb. 6-37 ist die Verteilung der β - Anteile zwischen der festen und der flüssigen Phase aus den Experimenten dargestellt. Wie ersichtlich, steigt die Reinheit des α -Feststoffs mit der Verringerung der Anteile an β -PHB in der flüssigen Phase an. Die Extrapolation der Löslichkeitsdaten auf die eutektische Zusammensetzung ($w_{Eu(\beta\text{-Anteile})}$) in der flüssigen Phase ermöglicht näherungsweise die Bestimmung der Grenze der festen Lösungen im α -Mischkristall, die sich mit $w_{\beta} \approx 6\%$ angeben lässt. Falls sie überschritten wird (grüne und blaue Konoden in Abb. 6-36), liegt ein Konglomerat aus α - und β -Mischkristallen als feste Phase vor.

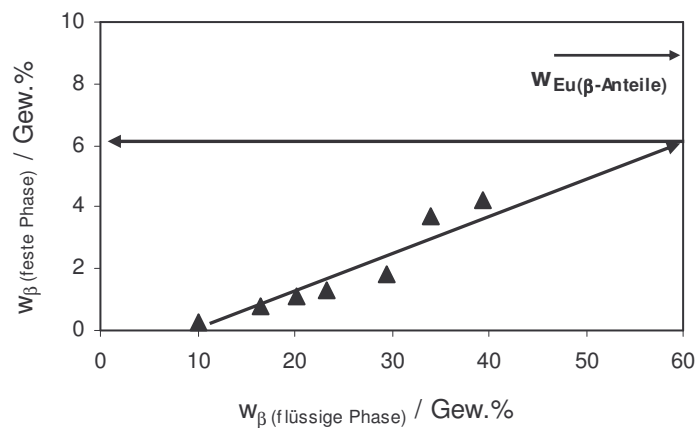


Abb. 6-37: Anreicherung des β -PHB in der festen Phase in Abhängigkeit von dessen Anteil in der flüssigen Phase

6.4.4. Zusammenfassung - PHB

Auf der Basis der Untersuchungen des binären Schmelzpunktphasendiagramms und der ternären Löslichkeitsdiagramme lässt sich zusammenfassend sagen, dass PHB ein konglomeratbildendes System aus zwei Epimeren darstellt, in dem eine partielle Mischkristallbildung nachgewiesen werden konnte. Mischkristalle treten in den Randegebieten beider Epimere im Schmelzphasendiagramm auf. Im ternären System PHB-Lösungsmittel wurde die Mischkristallbildung nur auf der α -Seite untersucht und bestätigt. In Bezug auf eine Kristallisationstrennung ist folglich zu erwarten, dass kein reines α -PHB gewonnen werden kann. Die Reinheit der festen Phase hängt von der Grenze der Mischbarkeit unter den aktuellen experimentellen Bedingungen (Temperatur, Lösungsmittel).

Ein Lösungsmittelscreening wurde für PHB vorgenommen. In Abhängigkeit vom Lösungsmittel steigt die Löslichkeit mit zunehmender Polarität des Lösungsmittels an. In Ethylacetat konnte ein quasi-ideales Verhalten beobachtet werden. Die Wechselwirkungen zwischen den unterschiedlichen Lösungsmitteln und gelösten PHB-Spezies sind nahezu temperaturunabhängig und konstant. Die aufgrund der erhaltenen Löslichkeitsdaten abgeleiteten Lösungsenthalpien wiesen größtenteils

ähnliche und nahezu konstante Werte auf, welche Anwendung bei Interpolationen von Löslichkeiten in den untersuchten Temperaturbereichen finden können.

Das nächste Kapitel befasst sich mit Resultaten zur kalorimetriebasierten Methode für Löslichkeitsbestimmung. Eine detaillierte theoretische Analyse und eine experimentelle Bewertung der Methode werden durchgeführt, wobei für die letztere Aufgabe die erzielten Versuchsergebnisse den klassisch ermittelten Löslichkeitsdaten gegenübergestellt werden.

7. Ergebnisse 2: Kalorimetriebasierte Löslichkeitsbestimmungen

Im Folgenden werden Resultate zur Ermittlung von Löslichkeiten unter Verwendung der kalorimetriebasierten Methode gezeigt, die sich darauf richten, Einflussparameter auf das kalorimetrische Experiment zu studieren und auf dieser Basis das Einsatzgebiet der Methode zu bewerten. Zunächst werden in einer theoretischen Vorstudie thermodynamische Parameter, wie die Lösungsenthalpie und die Wärmekapazitäten, im mathematischen Modell (Kap. 4.2) untersucht. Nachfolgend werden theoretisch berechnete Wärmeflüsse mit Experimenten verglichen, was dem Verständnis des Ablaufs der Messung erheblich verhilft. Der Konzentrationsverlauf des Experiments wird über offline Refraktometrie-Analyse verfolgt. Daraus lassen sich noch die Bedingungen für den Gültigkeitsbereich der Gleichung für die Berechnung der Löslichkeitskurve (Kap. 4.2, Gl. 4-22) bestimmen. Weiterhin wird anhand von verschiedenen experimentellen Beispielen auf die wichtigen Einflussgrößen Heizrate und Konzentration eingegangen. Darüber hinaus werden während der Messung auftretende unspezifische thermische Effekte gezeigt und diskutiert. Den Reproduzierbarkeit und Genauigkeit der Methode wird ebenso Aufmerksamkeit gewidmet. Um das Potential der kalorimetrischen Technik korrekt einschätzen zu können, werden zuletzt Stoffsysteme aufgeführt, bei denen die Methode keine akzeptablen Resultate geliefert hat.

Die erzielten Ergebnisse werden klassisch ermittelten Löslichkeitsdaten gegenübergestellt und daraus Rückschlüsse gezogen. Die Methode wird anhand verschiedener Stoffsysteme (Mandelsäure, Adipinsäure, PDE, Glycin, D-Xylose, und DL-Threonin in unterschiedlichen Lösungsmitteln) validiert.

7.1. Analyse von thermodynamischen Parametern im Modell

Zunächst wurde eine Parameterstudie mit dem Ziel der Bewertung des Einflusses von thermodynamischen Größen auf den vorausberechneten Wärmestrom vorgenommen. Der Auflöseprozess der racemischen Mandelsäure in Wasser wurde als Beispiel herangezogen. Die Berechnungen beziehen sich auf eine 45%-ige Probe bei einer Heizrate von 0,5 K/min. Die eingesetzten Daten sind in Tab. 7-1 zusammengefasst.

Zu Beginn wird der Effekt der Feststoffkonzentration auf die Wärmekapazität der Lösung untersucht. Es wird demonstriert, dass die Annahme bezüglich \bar{C}_p (nur als Temperaturfunktion für eine „mittlere“ Lösungskonzentration zu betrachten) gerechtfertigt ist. Dazu wurde die Wärmekapazität von Mandelsäure- Wasser- Gemischen im DRC für verschiedene Konzentrationen, jeweils bei unterschiedlichen Temperaturen ermittelt. Die Resultate (s. Anhang A) haben gezeigt, dass C_p für eine bestimmte Konzentration innerhalb eines Temperaturintervalls von 30-40 K nahezu konstant bleibt. In solchen Temperaturbereichen wurden die Löslichkeitsbestimmungen für die verschiedenen Stoffsysteme meistens durchgeführt. Damit kann der Temperatureffekt auf C_p von Mandelsäure vernachlässigt werden. Dann lässt sich die Wärmekapazität nur als Funktion der

Zusammensetzung ausdrücken, d.h. $C_{p_i} = f(c)$ (Tab. 7-1). Wie für andere in Wasser gelöste organische Substanzen gefunden wurde (Cabani *et al.*, 1977; Clarke *et al.*, 2000), sind Vereinfachungen bezüglich des Einflusses entweder der Temperatur oder der Konzentration auf die Wärmekapazität zulässig, da die Änderung von C_{p_i} in engen Temperatur-/ Konzentrationsgrenzen gering ist. Nach der Annahme im Modell $\bar{C}_{p_i} = f(T)$ - soll die Wärmekapazität für eine „mittlere“ Konzentration im Fall der Mandelsäure konstant sein ($\bar{C}_{p_i} = const \neq f(T)$).

Tab. 7-1: Experimentelle und thermodynamische Daten für das racemische Mandelsäure- Wasser- System zur Vorausberechnung der kalorimetrischen Kurven in Abb. 7-1- 7-4 ($\Delta\bar{h}_{\text{auflösen}}$ - dem Perry und Green (1997) entnommene spezifische Lösungsenthalpie; $X^*(T)$ - polynomisch angepasste Löslichkeitskurve aus eigenen Messungen; $C_{p_{i,s}}$ - in unserem Labor ermittelte Wärmekapazitäten (s. Anhang A); m_s - Masse der Mandelsäure; c - Feststoffkonzentration in der Lösung in g/g; T - Temperatur in °C)

m_s	m_{LM}^{Pr}	m_{LM}^{Ref}	$\Delta\bar{h}_{\text{auflösen}}$	$X^*(T) / \text{g/g}$	$C_{p_i}^1$	$\bar{C}_{p_i}^2$	$C_{p_{LM}}^3$	$C_{p_s}^4$
/ g	/ g	/ g	/ J/g		/ J/g·K	/ J/g·K	/ J/g·K	/ J/g·K
50	60	100	84,9	$3,68 \cdot 10^{-3} \cdot T^2 -$ $0,1819 \cdot T +$ $2,4789$	$-0,9724 \cdot c +$ $4,0872$	3,6	4,18	$4,3 \cdot 10^{-3} \cdot T$ $+ 0,9483$
				T=20-40	c=0,2-0,8	c=0,5	T=0-100	T=20-100

¹ Wärmekapazität der Lösung als Funktion der Feststoffkonzentration c

² Wärmekapazität der Lösung bei $c = 0,5$ g/g (≈ 33 Gew.%)

³ Wärmekapazität des Wassers (mittlerer Wert)

⁴ Wärmekapazität der racemischen Mandelsäure als Funktion der Temperatur T

In Abb. 7-1 ist ein mit der gemessenen ($C_{p_i} = f(c)$) und der laut dem Modell vereinfachten Wärmekapazitätsfunktion ($\bar{C}_{p_i} = const$) vorausberechnetes Thermogramm dargestellt. Es wird angenommen, dass die Lösung bei der Anfangstemperatur (T_{start}) equilibriert vorliegt, d.h. die gesättigte Flüssigphase ist im Gleichgewicht mit dem ungelösten Feststoff. Die Messung beginnt mit der Zunahme der Temperatur. Es wird ein kleiner Sprung im kalorimetrischen Signal beobachtet, der dem unterschiedlichen Anstieg der Wärmekapazitätsfunktionen im Probe- und Referenzgefäß mit der Temperatur zuzuordnen ist. Der endotherme Auflösprozess findet im Temperaturbereich $T_{\text{start}} - T_{GG}$ statt, wobei die Letztere die Gleichgewichtstemperatur der Lösung bezeichnet. Die zur Berechnung der Wärmeströme in Abb. 7-1 benötigte Löslichkeitskurve ($X^*(T)$ in Gl. 4-17) wurde aus extrapolierten Messwerten erhalten. Aus Abb. 7-1 lässt sich ableiten, dass die Differenz zwischen beiden Kurven gering ist. Daher sollte die Näherung im Modell $\bar{C}_{p_i} = f(T)$ - vollkommen

gerechtfertigt sein wegen des schwachen Effekts der Konzentration auf die Wärmekapazität in den untersuchten Temperaturbereichen.

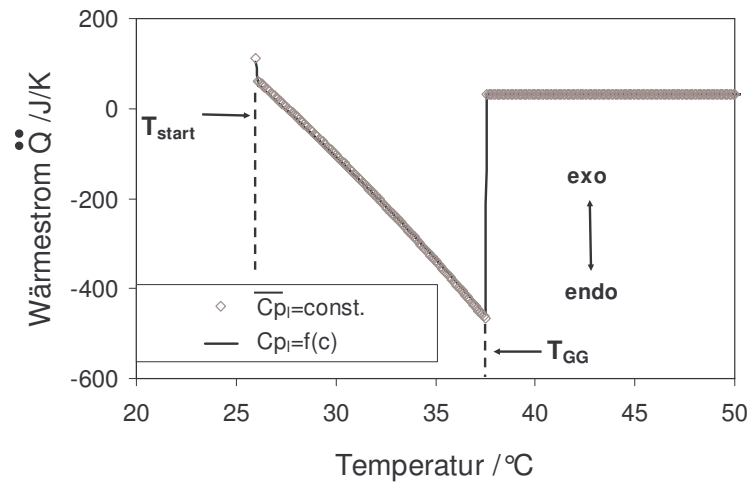


Abb. 7-1: Mittels Gl. (4-17) berechnete Wärmeströme mit $\bar{C}_{p_i} = \text{const}$ und $C_{p_i} = f(c)$

Der Einfluss der Wärmekapazitätsterme wird anhand Abb. 7-2 demonstriert.

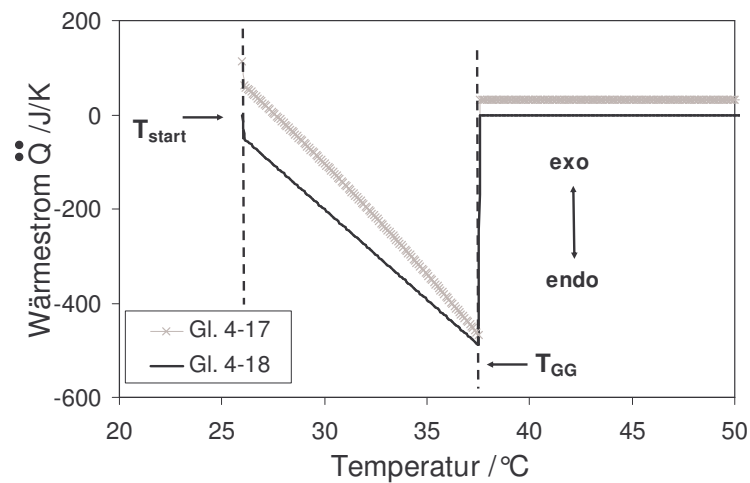


Abb. 7-2: Vergleich anhand Gl. (4-17) und (4-18) berechneter Wärmeströme

Die Berechnung der Wärmeströme in Abb. 7-2 wurde unter Einbeziehung der Gl. (4-17) und (4-18) durchgeführt. Die erste Gleichung beinhaltet Wärmekapazitäts- und Auflösungssterme, wobei die Zweite lediglich den Auflöseprozess berücksichtigt. Die Anstiege beider kalorimetrischen Kurven zwischen T_{start} und T_{GG} unterscheiden sich, was verschiedenen Gradienten der Löslichkeit mit der Temperatur entsprechen würde. Das Niveau des Wärmestroms am Anfang und am Ende im Fall vom „alleinigen“ Auflösen (Gl. 4-18) wird Null, da Wärmefluss nur infolge des Auflöseprozesses generiert wird. Nach Gl. (4-17) gibt es einen Beitrag zum kalorimetrischen Signal auch durch die Wärmekapazitätsdifferenz zwischen dem Probe- und Referenzbehälter, der zu einem bestimmten Wert

des Wärmeflusses (ungleich Null) vor dem Aufheizen und nach dem vollständigen Auflösen führt. Die

entwickelte Gesamtwärme ($\int_{T_{start}}^{T_{GG}} \ddot{Q}(T) dT$) ist nahezu gleich in beiden Fällen, d.h. der thermische

Effekt wird hauptsächlich von der Lösungswärme beeinflusst.

Ferner wird der Einfluss der spezifischen Lösungsenthalpie auf das kalorimetrische Signal bewertet. Solche Stoffdaten sind in der Literatur kaum vorhanden und häufig wird die Schmelzenthalpie anstatt die Lösungsenthalpie zur Vorhersage von Löslichkeitsgleichgewichten verwendet (Mersmann, 1995). In Abb. 7-3 sind mit Gl. (4-17) unter Anwendung der Lösungsenthalpie ($\Delta \bar{h}_{auflösen} = 84,9 \text{ J/g}$) und der Schmelzenthalpie ($\Delta h_{m,Rac} = 165,3 \text{ J/g}$) berechnete Wärmestromkurven dargestellt. Wie ersichtlich, wird das thermische Signal stark von der Größenordnung der Enthalpie

beeinflusst. Der Unterschied in der entwickelten Lösungswärme ($\int_{T_{start}}^{T_{GG}} \ddot{Q}(T) dT$) zeigt annähernd einen

Faktor von 2 im Einklang mit den Enthalpiewerten. Die Anstiege zwischen T_{start} und T_{GG} unterscheiden sich ebenso, was unterschiedliche Löslichkeitsfunktionen voraussetzen würde. Der Verlauf der kalorimetrischen Kurven bei $T > T_{GG}$ ist identisch, da sich die Wärmeströme nur durch die Wärmekapazitätsdifferenz zwischen der Probe und der Referenz ergeben.

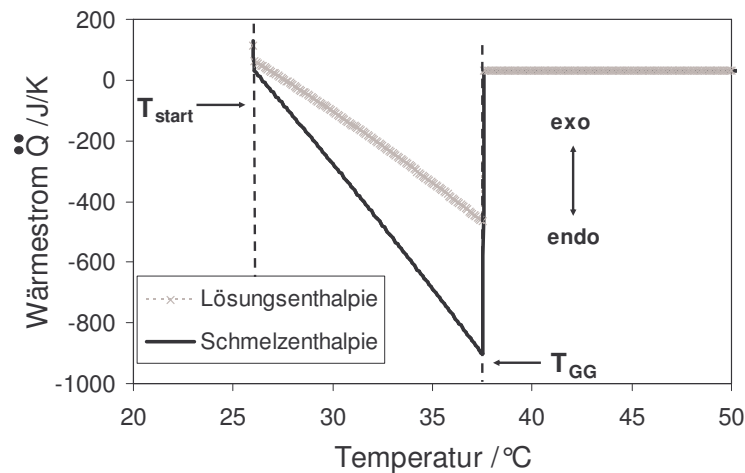


Abb. 7-3: Die Verwendung der Schmelz- (Δh_m) anstatt Lösungsenthalpie ($\Delta \bar{h}_{auflösen}$) zur Berechnung der Wärmestromkurve

Auf der Basis der gezeigten Ergebnisse lässt sich allgemein schlussfolgern, dass der Auflöseprozess den wesentlichen Beitrag zum kalorimetrischen Signal leistet. Der Auflöseffekt wird durch die Änderung der Löslichkeit mit der Temperatur (dX^*/dT) und durch die spezifische Lösungsenthalpie ($\Delta \bar{h}_{auflösen}$) bestimmt, welche den Anstieg und die Größe des kalorimetrischen Peaks beeinflussen. Da die Auswirkung der Wärmekapazitätsfunktionen nicht so stark ausgeprägt ist,

sind die in Kap. 4.2 getroffenen Annahmen zur Ableitung der Gleichung für die Löslichkeitskurve (Gl. 4-22) zulässig.

7.2. Analyse des kalorimetrischen Experiments

In Abb. 7-4 ist die aus einer Löslichkeitsmessung der racemischen Mandelsäure in Wasser resultierende Wärmestromkurve mit dem für die gleiche Probe vorausberechneten Signal verglichen.

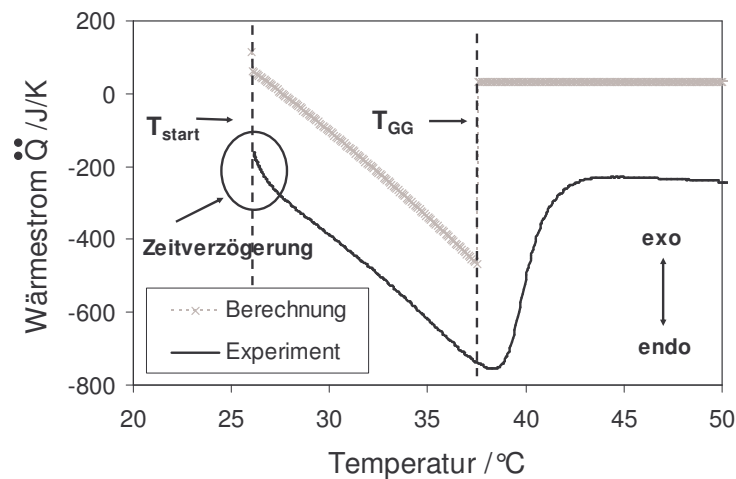


Abb. 7-4: Vergleich zwischen vorausberechnetem (Gl. 4-17, Daten in Tab. 7-1) und experimentellem kalorimetrischen Signal für eine 45 %-ige Lösung von racemischer Mandelsäure in Wasser

Die Probe wird zunächst bei der Anfangstemperatur (T_{start} , Abb. 7-4) equilibriert. Theoretisch beginnt der Auflöseprozess sofort mit der Zunahme der Temperatur bei T_{start} . Im kalorimetrischen Experiment hingegen ist meistens eine in Abb. 7-4 gezeigte Zeitverzögerung aufgrund der etwas langsameren Aufheizung am Anfang der Messung (Trägheit des Thermostats) zu beobachten. Da sich der Feststoff im Lösungsmittel aufzulösen beginnt, lässt sich die Änderung der Enthalpie infolge der verbrauchten Lösungswärme als Wärmestrom erfassen. Der Wärmestrom ist nach dem Modell (Gl. 4-17) dem Gradienten der Löslichkeitsfunktion proportional. Wenn keine Transportlimitierungen auftreten (ideale Durchmischung) und das System bei jeder Temperatur im Gleichgewicht ist, sollten sich die letzten festen Partikeln bei der Löslichkeitstemperatur (T_{GG}) auflösen, d.h. wenn der Peak ein Maximum aufweist. Danach erreicht die berechnete Kurve sofort ein Niveau, das nur durch die Wärmekapazitätsdifferenz zwischen dem Probe- und dem Referenzgefäß gebildet wird. Das Peakmaximum der experimentellen Kurve erscheint bei einer etwas höheren Temperatur als T_{GG} . Das nahezu konstante Niveau des kalorimetrischen Signals nach dem Auflösen wird wegen der Trägheit des Systems nicht sofort erreicht. Im Allgemeinen gibt der berechnete Wärmestrom die Form der experimentellen Kurve wider, obwohl eine Verschiebung des theoretischen Signals zu beobachten ist.

Die „ideale“ Peakfläche, die dem Wärmeverbrauch entspricht ($\int_{T_{\text{start}}}^{T_{\text{GG}}} \dot{Q}(T) dT$), korrespondiert gut mit

dem gemessenen thermischen Effekt. Der parallele Verlauf des vorausberechneten Thermogramms und das kalorimetrische Signal zwischen T_{start} und T_{GG} weisen darauf hin, dass sich das System unter Quasigleichgewichtsbedingungen während der kontrollierten Aufheizung befand, d.h. Annahme 5 in Kap. 4.2 ist gültig. Die Abweichung vom Experiment lässt sich folgendermaßen erklären: Die Symmetrie beider Gefäße im Kalorimeter ist nicht strikt gegeben, da Einbauten (Temperatur- und Kalibrierungsmessfühler) im Probe- und Referenzbehälter sowie die Gefäße selbst nicht völlig identisch sind. Aus der vorhandenen Wärmekapazitätsdifferenz resultiert ein entsprechender Wärmestrom. Ferner ist die Wärmekapazität der Probe nur teilweise durch das Lösungsmittel im Referenzgefäß kompensiert. Schließlich wurde die Berechnung anhand einer vereinfachten Wärmekapazitätsfunktion für die Lösung (auch wenn deren Einfluss gering ist, wie bereits in Kap. 7.1 gezeigt) sowie unter Vernachlässigung der Lösungs- und Feststoffenthalpie durchgeführt.

Um das Verständnis des Prozesses im Kalorimeter zu vertiefen, wurde die Lösungskonzentration während der Löslichkeitsversuche mit racemischer und (+)- Mandelsäure in Wasser analysiert. Dazu wurden Proben von der Lösung im Laufe der Versuche genommen, deren Konzentration anhand von offline- Refraktometrie bestimmt wurde. Als Beispiel kann eine Messung mit (+)-Mandelsäure angeführt werden (Abb. 7-5).

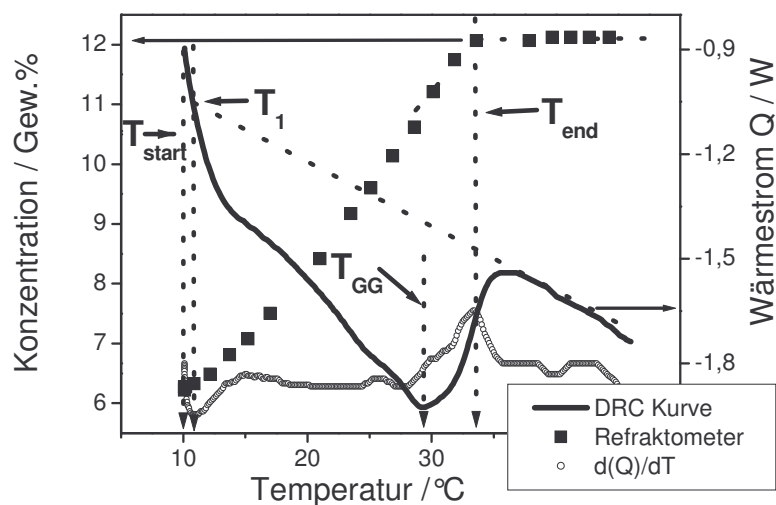


Abb. 7-5: Kalorimetrische Messung einer Probe von Mandelsäure in Wasser (DRC, Probemasse: 80 g, $c=12$ Gew.%, $\beta=0,5$ K/min), begleitet von offline- Konzentrationsanalyse mittels Refraktometrie

Es wurde festgestellt, dass eine wesentliche Zunahme der Lösungskonzentration erst bei T_1 zu verzeichnen ist (Abb. 7-5). Die Sättigungskonzentration der Probe sollte am Maximum des kalorimetrischen Peaks laut der Berechnung erreicht werden (s. Abb. 7-4), da die Lösung im Aufheizzyklus im Gleichgewicht sein sollte. Die offline- Analyse hat jedoch gezeigt, dass der Auflösungsprozess bei einer deutlich höheren Temperatur (T_{end}) wegen der kinetischen Limitierung des Systems abgeschlossen war. Demzufolge unterscheidet sich der tatsächliche Prozessverlauf von der

theoretischen Vorstellung und findet im Temperaturbereich $T_1 - T_{end}$ statt. Beide charakteristischen Temperaturen, die den Auflöseprozess beschreiben, lassen sich mittels der Ableitung des Wärmestroms ($d(\dot{Q})/dT$), (Abb. 7-5) bestimmen. Der Beginn sowie das Ende des Auflöses bewirken Änderungen im kalorimetrischen Signal, welche als Wendepunkte detektierbar sind. Die Ableitung des Wärmestroms weist ein Minimum bzw. Maximum an dieser Position auf und beide Peaks entsprechen genau der von der Refraktometrie-Konzentrationsanalyse ermittelten spezifischen Temperaturen T_1 and T_{end} .

Weiterhin wurde eine Messung mit racemischer Mandelsäure in Wasser per Video aufgezeichnet, um visuell das Verschwinden der letzten Kristalle in der Lösung zu beobachten und damit die Messdaten zu korrelieren. Abb. 7-6 zeigt Bilder, die der Sättigungstemperatur der Probe T_{GG} , jeweils dem Maximum der DRC-Kurve und der abgeleiteten Temperatur T_{end} entsprechen. Es liegt eine deutlich erkennbare Menge an ungelöstem Feststoff bei T_{GG} vor, während eine klare Lösung bei T_{end} gebildet ist.

Auf der Basis der durchgeführten theoretischen und experimentellen Vorstudien wurden Löslichkeitsfunktionen aus kalorimetrischen Daten anhand Gl. (4-22) im Temperaturintervall $T_1 - T_{end}$ ermittelt.

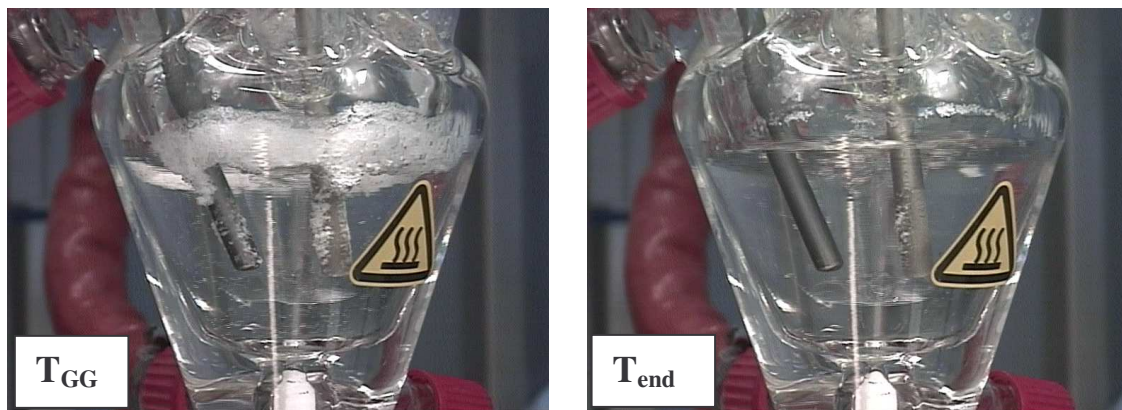


Abb. 7-6: Aufnahmen von Löslichkeitsversuch mit racemischer Mandelsäure in Wasser, die den Auflöseprozess im Probegefäß bei den zwei charakteristischen Temperaturen, T_{GG} and T_{end} zeigen (DRC, Probe: 80 g, $c=13$ Gew.%, $\beta=0,5$ K/min)

7.3. Ableitung der Löslichkeitsfunktion $X(T)$ aus kalorimetrischen Daten

Das Prinzip der Ableitung der Löslichkeitsfunktion $X(T)$ aus kalorimetrischen Daten sollte anhand Abb. 7-7 schematisch veranschaulicht werden.

Zunächst werden beide charakteristische Temperaturen T_1 und T_{end} , die den Anfang und das Ende des Auflöseprozesses bestimmt, mit Hilfe der Ableitung des Wärmestroms $d(\dot{Q})/dT$ ermittelt. Die Wärme, die dem Auflösevorgang entspricht, wird durch das kalorimetrische Signal und die Basislinie

abgegrenzt. Die Basislinie verbindet das konstante Niveau des Wärmestroms zu Beginn (nach Equilibrieren) und am Ende (nach vollständigem Auflösen) der Messung. Es wird angenommen, dass sie den Verlauf des thermischen Signals „nur“ infolge der Änderungen der Wärmekapazitäten im Probe- und Referenzbehälter (ohne Auflösen) beschreibt. Diese Behandlung von kalorimetrischen Effekten hat sich bereits in der Praxis bewährt (Hemminger und Cammenga, 1989). Die Integration des Wärmestroms zwischen T_1 und T_{end} ergibt die verbrauchte Wärme zum Auflösen des bei T_1

vorhandenen Feststoffs $m_s(T_1)$ ($Q_{1-end}^{auflösen} = \int_{T_1}^{T_{end}} \dot{Q}(T) dT$). Die zur Ableitung der Löslichkeitskurve

benötigte Löslichkeit bei T_1 ($X^*(T_1)$) wird aus interpolierten isothermen Daten erhalten. Die in den nachfolgenden Bildern benutzten Anfangswerte sind in Tab. 7-2 zusammengefasst. Das kalorimetrische Signal kann nun aufintegriert werden und unter Verwendung von Gl. (4-22) wird die Löslichkeitsfunktion $X^*(T)$ im Temperaturbereich $T_1 - T_{end}$ erhalten. Zwecks einer besseren Übersichtlichkeit wird die Löslichkeit in Gewichtsprozenten ($X(T)$) in den weiteren Bildern dieses Kapitels ausgedrückt.

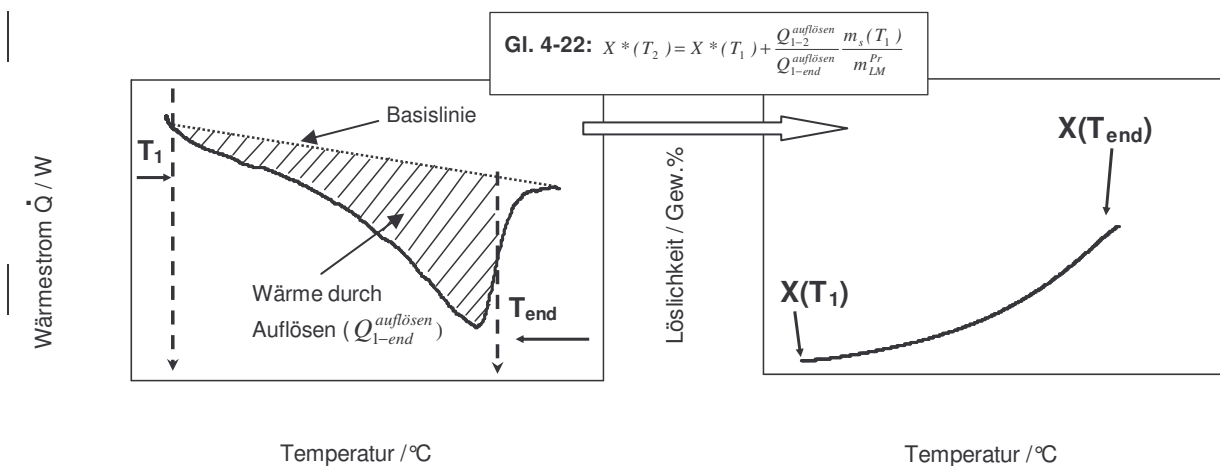


Abb. 7-7: Ableitung (schematisch) der Löslichkeitsfunktion $X(T)$ aus kalorimetrischen Daten

Tab. 7-2: Anfangswerte $X^*(T_1)$ bzw. $X(T_1)$ für die in Kap. 7 abgeleiteten Löslichkeiten, erhalten aus interpolierten isothermen Daten

Abb.	$T_1 / ^\circ\text{C}$	$X^*(T_1) / \text{g/g}$	$X(T_1) / \text{Gew.}\%$
7-8b	15,50	0,014	1,40
7-9b	26,60	0,231	18,80
7-10b	22,20	0,116	10,40
7-13	5,80	0,100	9,12

7.4. Einfluss experimenteller Parameter auf die Löslichkeitsbestimmung

Das aus dem Auflösen eines Feststoffs in einer Lösung resultierende Wärmestromsignal ist eine Funktion von mehreren Parametern, wie: Auflösungs geschwindigkeit, Lösungsenthalpie, Temperaturabhängigkeit der Löslichkeit, Heizrate, Wärmekapazitätsfunktionen des Feststoffs, der Lösung und des Lösungsmittels und Lösungskonzentration bzw. Suspensionsdichte.

Als entscheidende Einflussfaktoren für die Löslichkeitsbestimmung werden im Folgenden die Heizrate und die Probekonzentration analysiert. Ferner wird das Auftreten weiterer thermischer Effekte diskutiert.

7.4.1. Heizrate

Da die Löslichkeit eine Gleichgewichtsgröße ist, sollte eine unendlich kleine Heizrate die Lösung während des Experiments im Gleichgewicht halten. Jedoch ist so eine Vorgehensweise wegen Zeiteinschränkungen sowie wegen der Abschwächung des thermischen Effekts nicht sinnvoll. Ein Kompromiss ist zu schließen zwischen Messen ausreichender Wärmeeffekte in akzeptablen Zeiten und Genauigkeit der Löslichkeitsergebnisse. Da die Auflösungskinetik von System zu System variiert, muss eine geeignete Heizrate in jedem konkreten Fall bestimmt werden.

Der Einfluss der Heizrate auf die Löslichkeitsresultate wird zunächst für das System Adipinsäure-Wasser demonstriert. In Abb. 7-8 sind die kalorimetrischen Messungen (a) sowie die entsprechend ermittelten Löslichkeitskurven (b) gezeigt.

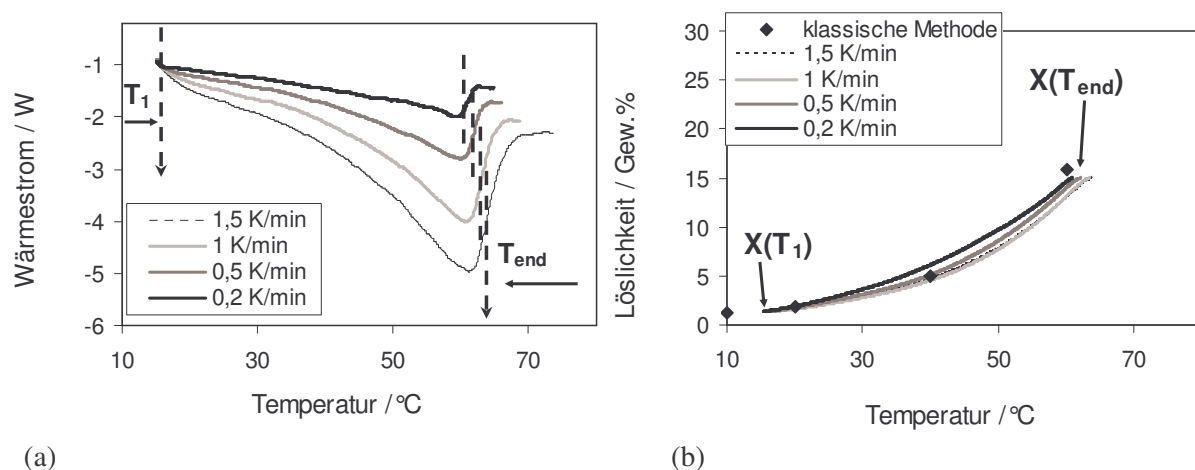


Abb. 7-8: (a): Wärmestromkurven von Löslichkeitsmessungen mit unterschiedlichen Heizraten (Adipinsäure in Wasser, DRC, Probe: 80 g, $c=15$ Gew.%); (b): Vergleich zwischen aus kalorimetrischen Daten ermittelten Löslichkeitskurven und Literaturwerten (Rauls, 2000)

Heizraten zwischen 1,5 und 0,2 K/min wurden für eine Feststoff-Lösungsmittel-Probe eingesetzt (Abb. 7-8). Die Wärmestromkurven weisen eine ähnliche Form und stark ausgeprägte thermische Effekte auf (Abb. 7-8a). Die Gesamtmenge an verbrauchter Wärme ist für alle Heizraten gleich, doch nimmt der messbare Wärmefluss mit sinkender Heizrate ab. Die ermittelten Auflösungstemperaturen

(T_{end}), d.h. die „Sättigungstemperaturen“, unterscheiden sich nur gering. Die abgeleiteten Löslichkeitskurven sind in Abb. 7-8b im Vergleich mit unter Anwendung einer klassischen polythermen Methode erhaltenen Daten (Rauls, 2000) zusammengestellt. Die Übereinstimmung ist zufriedenstellend mit einer mittleren Abweichung kleiner 7%. Alle Heizraten liefern ähnliche Löslichkeitsergebnisse über einen breiten Temperaturbereich von über 45 K. Die Auflösungskinetik ist offenbar ausreichend, um diese Heizraten zu gestatten. Sogar die höchste eingesetzte Aufheizgeschwindigkeit von 1,5 K/min ist völlig akzeptabel zur Messung der Löslichkeiten. Folglich kann die Löslichkeitskurve in diesem Temperaturintervall anhand eines einzigen Versuchs erhalten werden, womit sich die experimentelle Arbeit deutlich reduzieren lässt.

Der Einfluss der Heizrate wird ferner am Beispiel des Systems racemische Mandelsäure-Wasser veranschaulicht. Die kalorimetrischen sowie die daraus resultierenden Löslichkeitsdaten sind in Abb. 7-9 zusammengefasst.

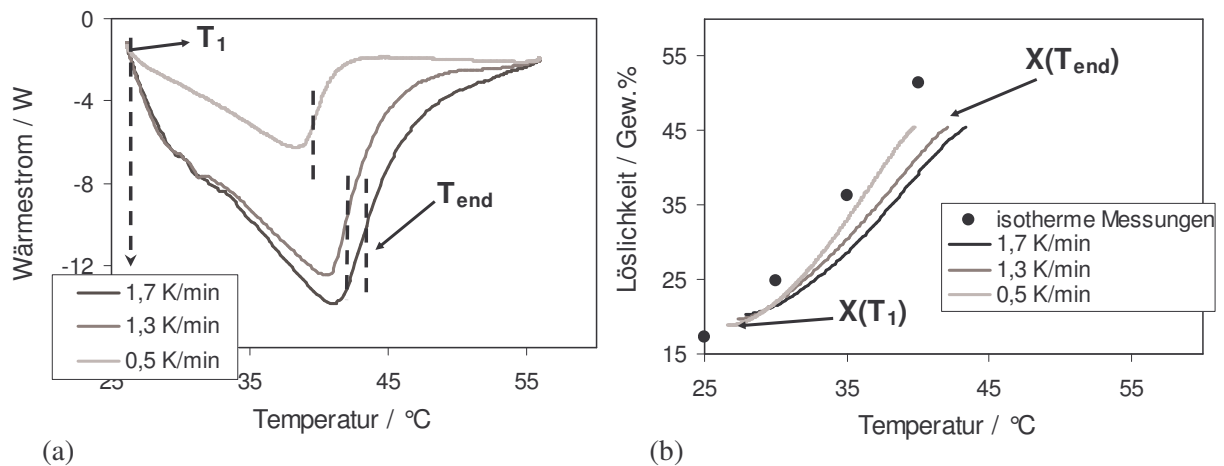


Abb. 7-9: (a): Wärmestromkurven von Löslichkeitsmessungen mit unterschiedlichen Heizraten (racemische Mandelsäure in Wasser, DRC, Probe: 110 g, $c=45$ Gew.%); (b): Vergleich zwischen aus kalorimetrischen Daten ermittelten Löslichkeitskurven und Referenzwerten

Im Gegensatz zu Adipinsäure sind die gemessenen Wärmeströme für die Auflösung von Mandelsäure nicht so ausgeprägt (Abb. 7-9a). Die Auflösungs geschwindigkeit ist offensichtlich zu langsam für das Erreichen des Gleichgewichts bei jeder Temperatur während der Messungen mit den zwei höheren Heizraten (1,3 und 1,7 K/min). Infolgedessen stellt sich die Basislinie am Ende bei Temperaturen deutlich höher als T_{end} ein. Die beste Übereinstimmung mit den über die klassische isotherme Methode erhaltenen Löslichkeitsdaten ergibt die kleinste Heizrate von 0,5 K/min (Abb. 7-9b). Bei diesem Beispiel wird die Löslichkeitskurve innerhalb ca. 15 K mit einer mittleren Abweichung von 9% (mit $\beta = 0,5$ K/min) bestimmt. Der Temperaturbereich ist enger im Vergleich zum System Adipinsäure-Wasser (Abb. 7-8), da der Anstieg der Löslichkeitsfunktion des Letzteren kleiner ist ($dX/dT \approx 2,1$ Gew.% / K für Mandelsäure, $dX/dT \approx 0,3$ Gew.% / K für Adipinsäure). Dies erklärt auch die größeren Abweichungen zu den klassischen Daten unter Anwendung höherer

Heizraten. Die Auflösungsrate und der Stoff- bzw. Wärmetransport müssen im Fall von Mandelsäure deutlich besser sein, um die wesentlich höhere Zunahme der Löslichkeit mit der Temperatur zu kompensieren. Alle ermittelten Löslichkeitskurven liegen bereits zu Beginn des jeweiligen Experiments unter den Vergleichsdaten. Die Heizrate von 0,5 K/min hat sich als ausreichend langsam erwiesen, um das Gleichgewicht allmählich anzunähern. Folglich kann diese Aufheizgeschwindigkeit zur Messung von Löslichkeiten in diesem System gewählt werden.

7.4.2. Konzentration

Die Probekonzentration steht in direktem Zusammenhang mit der Breite des ermittelten Temperaturintervalls der Löslichkeitsfunktion. Es gilt allgemein, je höher die Konzentration der Probe einer bestimmten Komponente ist, desto größer ist der ermittelte Temperaturbereich der Änderung von $X(T)$. Dabei sollte der Stoff- und Wärmeaustausch nicht limitierend werden.

In Abb. 7-10 sind DSC-Kurven gemessen mit Proben unterschiedlicher Konzentration für das PDE-Enantiomer in Acetonitril und die daraus resultierenden Löslichkeiten dargestellt.

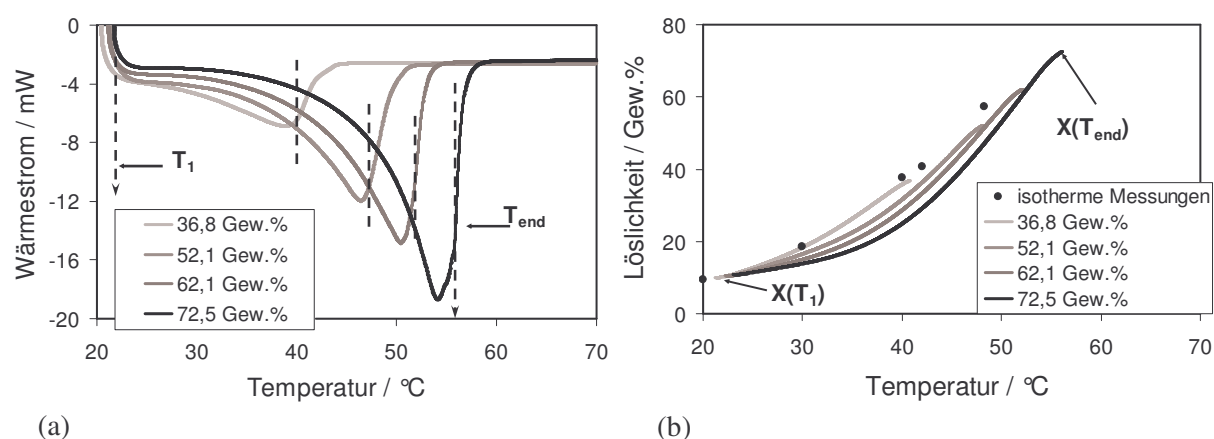


Abb. 7-10: (a): Wärmestromkurven von Löslichkeitsuntersuchungen mit unterschiedlichen Konzentrationen (PDE-Enantiomer in Acetonitril, DSC, Probe: 68 – 78 mg, $\beta=1$ K/min); (b): Vergleich zwischen aus kalorimetrischen Daten ermittelten Löslichkeitskurven und Referenzwerten

Die scharfe Peakform aller Messsignale (Abb. 7-10a) kann einer stark ausgeprägten Auflösung zugeordnet werden, d.h. die Überlagerung verschiedener Einflussgrößen wie Lösungswärme, Auflösungskinetik und Löslichkeitsfunktion ergibt deutliche thermische Effekte. Mit zunehmender Konzentration werden die Peakflächen größer und die letzten Auflösungstemperaturen treten bei höheren Werten auf. Demzufolge ist ein positiver Anstieg der Löslichkeitskurve zu erwarten. In Abb. 7-10b sind die entsprechenden Löslichkeitskurven eingetragen. Proben mit einem größeren Feststoffüberschuss am Anfang der Aufheizung (Differenz zwischen der Anfangs- und Endkonzentration der Lösung) liefern größere Abschnitte aus der Löslichkeitskurve. Simultan nimmt die Genauigkeit ab und die mittlere Abweichung von den Vergleichsdaten erreicht 25% bei der

höchsten Konzentration (72,5 Gew.%). Am Beispiel von PDE in Acetonitril lässt sich schlussfolgern, dass DSC-Messungen von konzentrierten Proben die Gewinnung von Löslichkeitskurven in weiten Temperaturbereichen ermöglichen, womit eine Reduzierung des experimentellen Aufwandes erzielt wird. Bei hohen Feststoffkonzentrationen macht sich jedoch die Stofftransportlimitierung durch fehlende Rührung bemerkbar.

Der Einfluss der Konzentration wurde weiterhin für das System Mandelsäure – Wasser unter Anwendung des DRC untersucht (s. Tab. 5-7). Dabei wurden befriedigende Resultate für Proben mit einer niedrigeren Konzentration bis 50 Gew.% erhalten, wobei der größte Feststoffüberschuss zu Beginn der Messung 30 Gew.% betrug. Die mittlere Abweichung letzterer Messungen von isotherm gemessenen Löslichkeitswerten konnte zu 6% bestimmt werden. Proben mit einer höheren Konzentration als 50 Gew.% haben dichte Suspensionen gebildet, die zu Störungen des kalorimetrischen Signals wegen der unzureichenden Rührung führten.

7.4.3. Zusätzliche thermische Effekte

Bisher wurden experimentelle Ergebnisse von Stoffsystemen diskutiert, wo dem Auflösevorgang entsprechende „charakteristische“ thermische Effekte aufgetreten sind. In manchen Fällen können andere Prozesse parallel ablaufen, die ebenso eine Wärmetönung bewirken. Anhand des Systems Glycin – Wasser wird ein Beispiel für aus Löslichkeitsexperimenten resultierende spezifische kalorimetrische Signale gezeigt.

Löslichkeitsmessungen von Glycin in Wasser für eine 30%-ige Probe sind in Abb. 7-11 gezeigt.

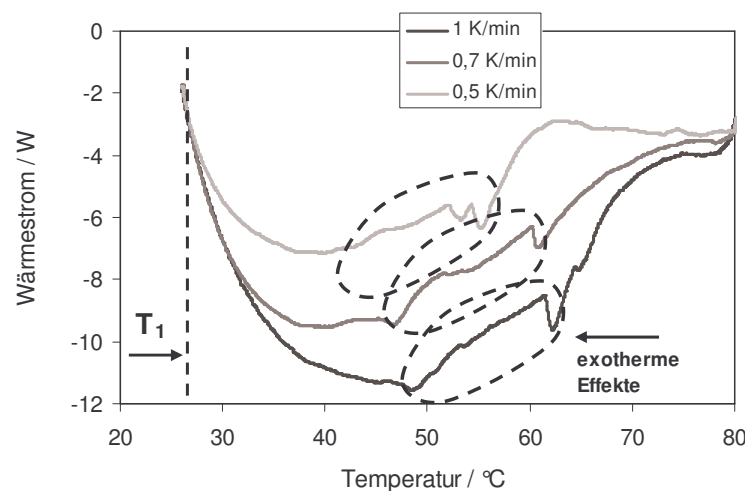


Abb. 7-11: Wärmestromkurven von Löslichkeitsmessungen von Glycin in Wasser unter Anwendung unterschiedlicher Heizraten (DRC, Probe: 214 g, $c=30$ Gew.%)

Wie ableitbar, weisen die gemessenen thermischen Effekte eine „untypische“ Form auf (Abb. 7-11). Bei einer bestimmten Temperatur, beispielsweise 50°C für die Kurve mit 1 K/min, tritt ein zusätzlicher exothermer Effekt auf, der den Auflöseprozess überlagert. Wie bekannt, kristallisiert Glycin aus wässrigen Lösungen in zwei enantiotropen polymorphen Formen: α -Glycin und γ -Glycin

(Matsumoto *et al.*, 1986). Laut *Ostwald's* Stufenregel (1897) ist die ursprünglich erhaltene Form, die bezüglich der freien Energie am nächsten dem Anfangszustand steht, am wenigsten stabil, d.h. das kinetisch bevorzugte α -Glycin wird üblicherweise spontan bei einer „schnellen“ Kristallisation gebildet (Perlovich *et al.*, 2001). Das fest-flüssig Phasenverhalten wässriger Lösungen von Glycin ist weitgehend in *Suzuki* und *Franks* (1993) untersucht. Für Glycin-Wasser-Gemische mit Konzentrationen zwischen 27 und 45 Gew.% wird über einen Phasenübergang vom α -Glycin ins γ -Glycin berichtet, der in Abhängigkeit von den experimentellen Bedingungen im Temperaturbereich 40- 80°C stattfindet. Ferner sei der polymorphe Phasenübergang zwischen den Glycin- Modifikationen stark von der Größe und Form sowie von der thermischen und mechanischen Vorbehandlung der Kristalle abhängig (Boldyreva *et al.*, 2003). Auf Basis der Literaturdaten und der erhaltenen kalorimetrischen Kurven (Abb. 7-11) könnte ein exothermer polymorpher Phasenübergang aufgetreten sein. Die gemessenen exothermen Effekte könnten damit auf eine Phasenumwandlung vom metastabilen α - ins stabile γ -Glycin zurückzuführen sein. Dennoch erfordert die Abklärung dieses Phänomens weitere experimentelle Untersuchungen, insbesondere Phasenanalyse der entstandenen festen Phase(n), was nicht Ziel dieser Arbeit war.

Solche zusätzliche Informationen über das Phasenverhalten sind wertvoll beispielsweise für die Entwicklung eines Kristallisationsprozesses. Diese Phänomene sind über klassische isotherme Techniken nicht zugänglich, da Phasenumwandlungen temperaturabhängig sind, d.h. sie finden meist während einer breiten Temperaturänderung der Messbedingungen statt.

„Untypisches“ Auflösungsverhalten zeigte auch racemische Mandelsäure bei verschiedenen Löslichkeitsmessungen. Ein Beispiel ist in Abb. 7-12 angeführt.

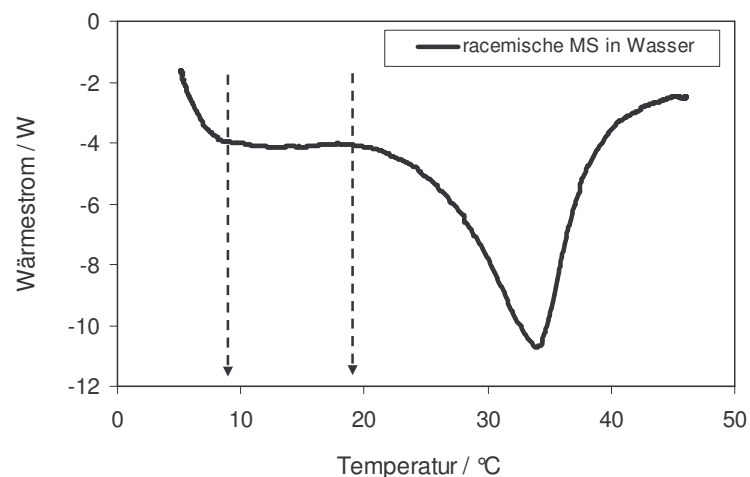


Abb. 7-12: DRC-Messung einer Probe von 30 Gew.% für racemische Mandelsäure in Wasser (Probemenge: 200,14 g, $\beta=1\text{K/min}$)

Das kalorimetrische Signal bleibt annähernd unverändert im Temperaturbereich 8-18°C, was aufgrund des stetigen Anstiegs der Löslichkeitsfunktion nicht zu erwarten ist. Eine mögliche Erklärung könnte die Kristallisation des stabilen Racemats während der Messung aus anfänglich in der

Vorbehandlungsstufe gebildetem metastabilem Racemat sein. Die dadurch bewirkte exotherme Wärmeabgabe überlagert sich mit dem endothermen Auflöseeffekt. Daraus ergibt sich das nahezu konstante Niveau der kalorimetrischen Kurve. Anschließend löst sich das stabile Racemat mit steigender Temperatur. Auch hier könnte Feststoffphasenanalyse während der Messung zur Klärung beitragen. Auf die Existenz des metastabilen Polymorphs der racemischen Mandelsäure wurde näher in Kap. 6.2.1 und 6.2.2 eingegangen.

7.5. Reproduzierbarkeit und Genauigkeit

Reproduzierbarkeit

Damit die kalorimetrische Methode zur Löslichkeitsbestimmung einsetzbar ist, müssen die ermittelten Daten ein akzeptables Niveau der Genauigkeit und Reproduzierbarkeit erreichen. Ein Problem, welches einen ausgeprägten Einfluss auf beides – die Genauigkeit und die Reproduzierbarkeit – zu haben scheint, ist der Massentransport. Die fehlende Rührung in den DSC-Tiegeln kann zu einer unzureichenden Durchmischung führen, welche die Auflösungsrate beeinträchtigt. Man kann sich vorstellen, dass nach der Probevorbereitung (Zugabe von Feststoff und anschließend Lösungsmittel) der Feststoff im Überschuss auf dem Boden des Tiegels liegt, d.h. ein optimaler Kontakt zwischen der Kristalloberfläche und dem Lösungsmittel ist nicht gewährleistet. Während die Probe aufgeheizt wird, löst sich die feste Komponente auf und verschwindet in der Lösung. Wenn die gleiche Probe danach unter deren Löslichkeitstemperatur abgekühlt und ins Gleichgewicht gebracht wird, würde eine anschließende Wiederholung des Experiments eine veränderte Wärmestromkurve ergeben, da die Dispergierung der Partikel sowie deren Größenverteilung im Tiegel anders sind. Wenn die Messung mit dem gleichen Ansatz fortgesetzt wird, ergeben die weiteren kalorimetrischen Aufheizzyklen identische Wärmestromkurven, was auf den nach der Kristallisation eingestellten „stationären“ Zustand bezüglich der Partikelgrößenverteilung innerhalb des Tiegels zurückzuführen ist. Die gleichen Beobachtungen gelten auch im Fall von DRC-Messungen, d.h. reproduzierbare thermische Signale werden erst nach der ersten Wiederholung des Experiments erzielt. Dies ist mit relativ grobem Material am Anfang der Messung zu erklären, obwohl die Durchmischung durch Rührung besser ist. Eine Möglichkeit zur Verbesserung des Auflösens wäre die Herstellung von pulverförmigen Material über Vermörserung. Untersuchungen mit unterschiedlichen Partikelfractionen zur Messung von Löslichkeiten mittels DSC sind ausführlich von *Mohan* (2001) diskutiert.

Daraus ergibt sich für die Gewährleistung von feiner Partikeldispergierung zu Beginn des Experiments die Notwendigkeit einer Vorbehandlung der Probe. Die Vorbehandlung schließt die Aufheizung der Probe auf eine hohe Temperatur (deutlich über der Löslichkeitstemperatur) und die anschließende Abkühlung auf die Anfangstemperatur vor der tatsächlichen Messung zur Bestimmung

der Löslichkeitskurve ein (s. auch Kap. 5.3). Es ist empfehlenswert, eine kontrollierte Kühlrate zu verwenden, da eine Abschreckung der Probe die Reinheit, Größe und Morphologie der Kristalle beeinflussen sowie zu amorphen Formen führen kann.

Die Reproduzierbarkeit der vorgeschlagenen Methode wird exemplarisch am Beispiel der Mandelsäure in Wasser demonstriert. Fünf unter den gleichen Bedingungen durchgeführte Messungen werden in (Abb. 7-13) verglichen. Zunächst wurde die Programmtemperatur auf 60°C erhöht, dort ca. eine Stunde gehalten (der Feststoff wurde vollständig gelöst), und nachfolgend auf 5°C mit 0,5 K/min abgekühlt und für 6 Stunden bei dieser Temperatur equilibriert. Wie erkennbar, ist die Reproduzierbarkeit zufriedenstellend und die Abweichung zwischen den kalorimetrischen Kurven und den entsprechenden Löslichkeitskurven ist vernachlässigbar (bezüglich der Löslichkeitsresultate – mittlere Abweichung < 0,5%).

Die gut reproduzierbaren Resultate, erhalten nach der Vorbehandlung der Proben, beheben den Bedarf an Analyse der ursprünglichen Partikelgrößenverteilung der verwendeten festen Substanzen.

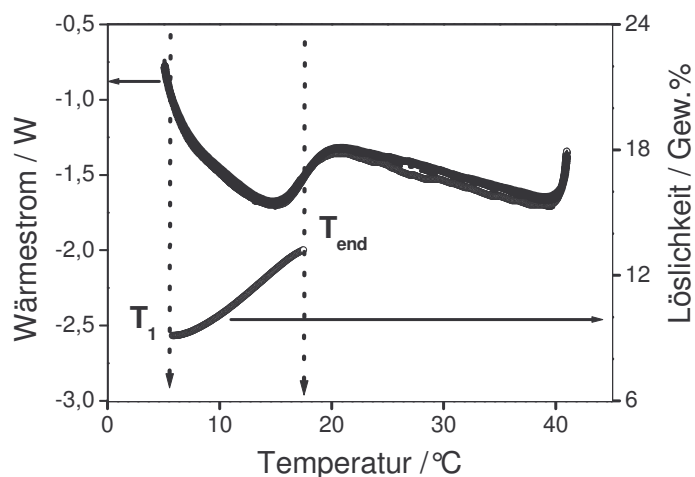


Abb. 7-13: Bewertung der Reproduzierbarkeit: Löslichkeitsmessungen von racemischer Mandelsäure in Wasser (DRC, Probe: 81 g, $c=13$ Gew.%, $\beta=0,5$ K/min).

Genauigkeit

Die Genauigkeit des kalorimetrischen Verfahrens, d.h. die Abweichung von klassischen Gleichgewichtsmessungen, hängt von unterschiedlichen Faktoren, wie der Heizrate, der Auflösungskinetik und dem Feststoffüberschuss zu Beginn ab. An dieser Stelle lässt sich hervorheben, dass das Hauptziel der vorgeschlagenen Technik die schnelle Ermittlung der Löslichkeitskurve und schnelle Gewinnung von Informationen bezüglich des Gradienten der Löslichkeit und der Stärke des Auflöseeffekts ist. Damit kann die kalorimetrische Methode die klassischen Messungen nicht ersetzen, lässt sich aber gut bei vorläufigen Untersuchungen des Fest-Flüssig-Gleichgewichts anwenden, beispielsweise wenn Löslichkeitsdaten in mehreren Lösungsmittelsystemen über breite Temperaturbereiche in kürzeren Zeiten erforderlich sind (Lösungsmittelscreening in einer frühen

Phase der Prozessentwicklung). Für die in dieser Arbeit untersuchten Stoffsysteme und eingesetzten experimentellen Bedingungen wurde die maximale Abweichung von klassischen Daten bestimmt, deren mittlerer Wert ca. 12% beträgt.

7.6. Einschränkungen

Die Einschränkungen der Einsetzbarkeit der kalorimetrischen Methode werden in diesem Abschnitt anhand von zwei Systemen – D-Xylose und DL-Threonin - diskutiert. Sie sind einer „schlechten“ Auflösungskinetik oder einer unzureichenden Zunahme der Löslichkeit mit der Temperatur zuzuordnen.

Zunächst wurden Löslichkeitsmessungen für D-Xylose in einem Lösungsmittelgemisch (Tab. 5-7) durchgeführt. Nach der Abkühlung in der Vorbehandlungsstufe wurden die Lösungen bei der Anfangstemperatur für einige Stunden ohne sichtbares Auftreten von Keimbildung gehalten. Zwecks Einleitung der Kristallisation wurden 2-3 Kristalle zugegeben (Abb. 7-14). Die Proben wurden weiter gerührt und wurden innerhalb einiger Stunden allmählich trüb und viskos wegen der eintretenden Kristallisation. Dennoch konnte der dazugehörige thermische Effekt nicht beobachtet werden, da die Kristallisationskinetik äußerst langsam war. Folglich war es nicht möglich, nur anhand des kalorimetrischen Signals zu bestimmen, ob die Lösung im Gleichgewicht vor dem Beginn des Aufheizzyklus war. Dieses Hindernis macht die kalorimetrische Methode unanwendbar für Systeme mit „langsamer“ Kristallisationskinetik, obschon die Auflösungsgeschwindigkeit und der daraus resultierende thermische Effekt viel deutlicher wie im Fall von D-Xylose sein könnten.

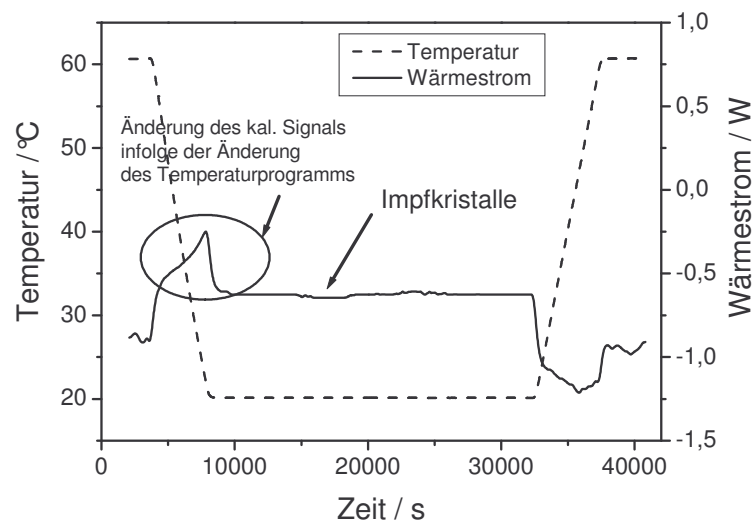


Abb. 7-14: Löslichkeitsmessungen von D-Xylose in einer Zuckermatrix (DRC, Probe: 77 g, $c=45$ Gew.%, $\beta=0,5$ K/min)

Eine andere Einschränkung der Methode wird anhand des Systems DL-Threonin in Wasser veranschaulicht. Dieses Stoffsystem ist durch eine schwach ausgeprägte Abhängigkeit der

Auflösungskinetik sowie der Löslichkeit von der Temperatur gekennzeichnet (Shiraiwa *et al.*, 1990; Profir und Matsuoka, 2000). In Abb. 7-15 sind Messungen mit zwei Heizraten dargestellt. Die aufgezeichneten Kurven in Abb. 7-15 zeigen geringe und undeutliche thermische Effekte. Aufgrund der kalorimetrischen Daten kann der Bereich des Auslösens ($T_1 - T_{\text{end}}$) und damit die Löslichkeitsfunktion nicht korrekt bestimmt werden. Daher ist die Methode nicht auf Systeme mit „langsamer“ Auflösungskinetik oder mit „schwacher“ Temperaturabhängigkeit der Löslichkeit anwendbar. Die Erfahrung mit den untersuchten Systemen zeigte, dass ein absoluter Anstieg der Löslichkeitsfunktion von mindestens 0,1 Gew.%/K zur Messung von erkennbaren Auflöseeffekten erforderlich ist.

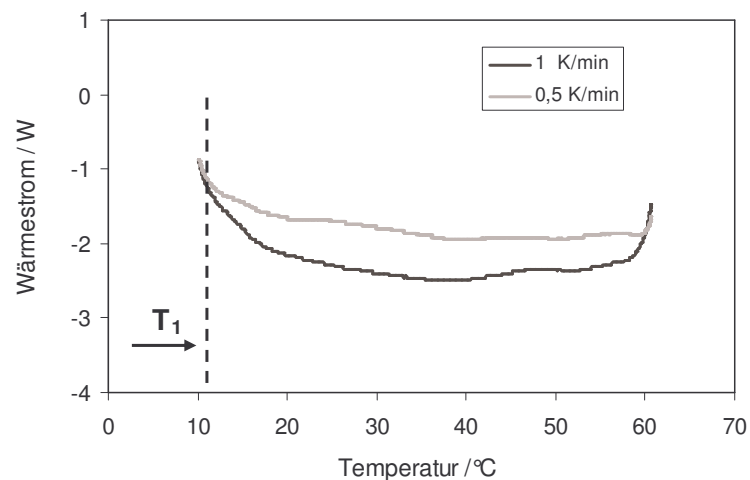


Abb. 7-15: Wärmestromkurven für DL-Threonin in Wasser (DRC, Probe: 75 g, $c=20$ Gew.%)

7.7. Methodenbewertung und Vorschläge zur Anwendung auf unbekannte Stoffsysteme

In der vorliegenden Arbeit wurde eine bekannte kalorimetriebasierte Methode zur Löslichkeitsbestimmung weiterentwickelt und anhand einiger organischer Systeme in verschiedenen Lösungsmitteln validiert. Das zur Beschreibung des Löslichkeitsexperiments abgeleitete Modell unterstützt das Verständnis des Auflöseprozesses und liefert eine Korrelation zwischen dem gemessenen Wärmestrom und der Löslichkeitsfunktion. Während nur ein Punkt auf der Löslichkeitskurve aus einer kalorimetrischen Messung in den vorigen Beiträgen bestimmt wurde, ermöglicht das neue Verfahren die Ermittlung der Löslichkeitskurve in einem breiten Temperaturintervall unter Anwendung des gesamten Auflöseeffekts. Damit wird eine Reduzierung des experimentellen Aufwandes zur Löslichkeitsmessung erzielt. Die Voraussetzung für den Einsatz der Methode ist die Kenntnis der Löslichkeit bei einer Anfangstemperatur $X(T_1)$ aus einem unabhängigen Experiment. Aufgrund der minimierten experimentellen Arbeit ist die vorgeschlagene Methode von

besonderer Bedeutung zur Untersuchung neuer Substanzen oder pharmazeutischer Produkte in der frühen Entwicklungsphase. Neben der Bestimmung von Löslichkeitsdaten trägt das Verfahren zur Analyse des Auflösungsverhaltens bei. Informationen bezüglich des Gradienten der Löslichkeitskurve, der Auflösungsgeschwindigkeit und der Größe der Lösungswärme werden ebenso aus dem kalorimetrischen Versuch erhalten.

Folgende Hinweise im Hinblick auf die Anwendung des neuen Verfahrens auf unbekannte Stoffsysteme können gegeben werden:

1. Falls keine Löslichkeitsdaten zur Verfügung stehen, kann, beispielsweise, die in *Lorenz et al.* (2002) und *Mohan et al.* (2002) beschriebene Vorgehensweise zur Ermittlung eines Startpunkts ($X(T_1)$) verwendet werden.

2. Vor dem Beginn der Löslichkeitsexperimente muss der Arbeitstemperaturbereich für das System bestimmt werden. Die untere Grenze der Arbeitstemperatur ist durch den Gefrierpunkt des Lösungsmittels und der Kühlkapazität des entsprechenden Geräts festgesetzt. Die obere Temperaturgrenze ist die maximale Temperatur, bei der das Material stabil ist und keine Zersetzung auftritt. Unter normalem Druck kann das Temperaturintervall 5 – 90 °C für Wasser als Lösungsmittel empfohlen werden.

3. Heizraten zwischen 0,5 und 2 K/min führen üblicherweise zu akzeptablen Ergebnissen. Messungen mit zwei oder drei Heizraten in diesem Bereich geben einen Hinweis über die Gleichgewichtseinstellung während der Aufheizzyklen.

4. Eine vorbereitende Auflösungs- und Kristallisationsstufe ist zu empfehlen, um gleiche Anfangsbedingungen zu sichern.

5. Im Fall von zusätzlichen während des Kristallisations-/Auflösungsexperiments auftretenden thermischen Effekten ist eine Phasenanalyse des Bodenkörpers beispielsweise zum Nachweis von möglichen Phasenübergängen erforderlich.

6. Hochkonzentrierte Proben können mittels DSC vermessen werden, wenn nur geringe Feststoffmengen vorhanden sind (Probemenge ≥ 50 mg). Dennoch ist eine ausreichende Auflösungskinetik zur Gewinnung von zuverlässigen Daten erforderlich. Dieses Gerät ist insbesondere für Hochdruck- und Temperaturmessungen zu empfehlen. Die Grenzen für solche Untersuchungen sind von der Widerstandsfähigkeit der Tiegel gegenüber hohen Temperaturen und Drücken abhängig. Das DRC als Reaktionskalorimeter bietet einen besseren Masse- und Wärmeaustausch an, jedoch erfordert es größere Probemengen (Probemenge ≥ 70 g) und kann nicht unter Überdruck angewendet werden.

Es ist ebenso möglich, dass die kalorimetrischen Resultate keine Änderung des thermischen Signals zeigen. Dies ist auf verschiedene Ursachen zurückzuführen, wie niedrige Löslichkeit, kleiner Temperaturgradient der Löslichkeit, kleiner Wert der Lösungsenthalpie oder schlechte Auflösungskinetik.

8. Illustration zur Anwendung von Löslichkeitsgleichgewichten bei der Gewinnung von reinen Stereoisomeren

Dieses Kapitel befasst sich mit der Ableitung und Beschreibung konkreter Trennverfahren zur Gewinnung von reinen Stereoisomeren auf der Basis der ermittelten ternären Phasendiagramme.

Mögliche Kristallisationsprozesse werden für Mandelsäure und Threonin diskutiert. Im Fall von Threonin werden einige experimentelle Resultate zur Enantiomerentrennung exemplarisch angeführt.

Detaillierter wird auf das System PHB eingegangen. Die Entwicklung eines Trennkzeptes für die PHB-Epimeren wird vorgestellt. Der komplexe Einfluss verschiedener Parameter auf den Trennprozess wird systematisch betrachtet.

8.1. Mandelsäure

Im Folgenden werden mögliche Vorgehensweisen zur enantioselektiven Kristallisation im Mandelsäure-System anhand des schematisch dargestellten ternären Phasendiagramms diskutiert. Zwei charakteristische Konzepte werden betrachtet – eine Verdampfungs- und eine Kühlungskristallisation (Abb. 8-1a und 8-1b).

Gehört ein chirales System zum verbindungsbildenden Typ, ist eine Racematspaltung durch direkte Kristallisationsverfahren, d.h. ohne Zusatz chiraler Reagenzien (Trennreagenzien zur Diastereomerenkristallisation, chirale Lösungsmittel) nicht realisierbar. Zunächst ist eine enantiomere Anreicherung der Lösung notwendig, die die eutektische Zusammensetzung überschreitet. Die erforderliche Anreicherung kann z.B. in einem chromatographischen Trennschritt oder unter Anwendung chiraler Membranen erfolgen.

Die enantiomere Anreicherung wird im Phasendiagramm (Abb. 8-1a und 8-1b) durch einen Pfeil (beginnend beim Racemat R und endend am Punkt P) illustriert. Der begleitende Verdünnungseffekt ist dabei in Betracht gezogen (Konzentrationsverschiebung zu höheren Lösungsmittelanteilen, d.h. in Richtung der Lösungsmittellecke). Nach Eindampfen von Lösungsmittel (Abb. 8-1a) gelangt man z.B. an den Punkt P_1 , der im Gleichgewicht in eine feste Phase aus reinem (+)-Enantiomer und eine gesättigte Lösung der Zusammensetzung M zerfällt. Die Menge an gewonnenem reinem Enantiomer bei solcher selektiver Kristallisation lässt sich unter Anwendung des Hebelgesetzes im Phasendiagramm errechnen (s. auch Gl. 2-4, Kap. 2.2.1.3):

$$\frac{P_1 M}{P_1 (+)} = \frac{m_{En}^s}{m^l} \quad (8-1)$$

wobei m_{En}^s und m^l die Massen des festen (+)-Enantiomers und der flüssigen Phase bezeichnen.

Nach der Feststoffabtrennung kann die Lösung M erneut z.B. bis zum Punkt P_2 eingedampft werden und somit weiter Kristalle aus reinem (+)-Enantiomer und gesättigte Lösung der Zusammensetzung N geliefert werden. In Abhängigkeit von den Anfangsbedingungen und der Form

des Phasendiagramms kann die Kristallisation bis zum Erreichen der eutektischen Zusammensetzung *Eu* gefahren werden. Es ist zu erwähnen, dass die Lösungszusammensetzung während dieser Kristallisationsstufen das Existenzgebiet des reinen Enantiomers nicht überschreiten darf. Wenn beispielsweise zu viel Lösungsmittel eingedampft wird, tritt die Lösungszusammensetzung in das durch das Dreieck (+)-Enantiomer-Eu-racemische Verbindung definierte 3-Phasen-Gebiet ein, in dem das Enantiomer und das Racemat gleichzeitig kristallisieren. Infolgedessen kann kein reines (+)-Enantiomer mehr gewonnen werden. Eine Lösung P_3 zerfällt im Gleichgewicht beispielsweise in ein Gemisch aus (+)-Enantiomer und Racemat mit der Zusammensetzung *O* und eine gesättigte Lösung mit der eutektischen Zusammensetzung. Eine Lösung innerhalb des Gebietes Eu-racemische Verbindung-Eu' (z.B. P_4) ergibt immer Racemat als feste Phase.

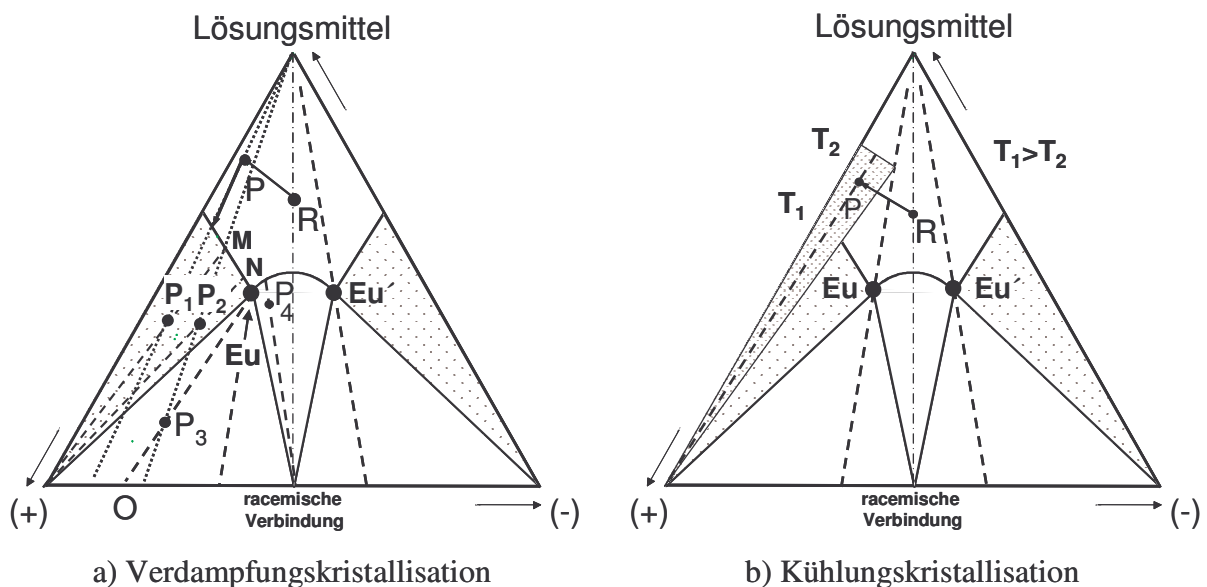


Abb. 8-1: Möglichkeiten zur Enantiomerentrennung im ternären Phasendiagramm der Mandelsäure

Im Fall einer Kühlungskristallisation (Abb. 8-1b) wird eine Lösung mit der Anfangszusammensetzung *P*, die außerhalb des Existenzgebietes des reinen Enantiomers bei der höheren Temperatur T_1 liegt, übersättigt, wenn sie auf die niedrigere Temperatur T_2 unterhalb der Löslichkeitsgrenze abgekühlt wird. Eine Kristallisation bei dieser Temperatur liefert reines (+)-Enantiomer. Aufgrund der starken Temperaturabhängigkeit der Löslichkeit der Mandelsäure lassen sich beide Techniken – Verdampfungs- und Kühlungskristallisation – einsetzen, um Enantiomer als Feststoff aus ausreichend angereicherten wässrigen Lösungen herzustellen.

Ergebnisse umfangreicher Untersuchungen zur selektiven Kristallisation der Mandelsäure-Enantiomeren enthält die Arbeit von *Perlberg* (2006).

8.2. Threonin

Zur Enantiomerentrennung in konglomeratbildenden Stoffsystemen, wie Threonin, lässt sich die sogenannte „Bevorzugte Kristallisation“ („Preferential Crystallization“) einsetzen (Jacques *et al.*, 1994). Der wesentliche Vorteil dieser Technik besteht darin, dass sie direkt auf racemische Gemische anwendbar ist und somit eine verhältnismäßig billige Alternative bietet. Dieses Verfahren wurde bereits zur Herstellung von reinen Enantiomeren in unterschiedlichem Maßstab umgesetzt (Sheldon *et al.*, 1990; Jacques *et al.*, 1994; Beilles *et al.*, 2001).

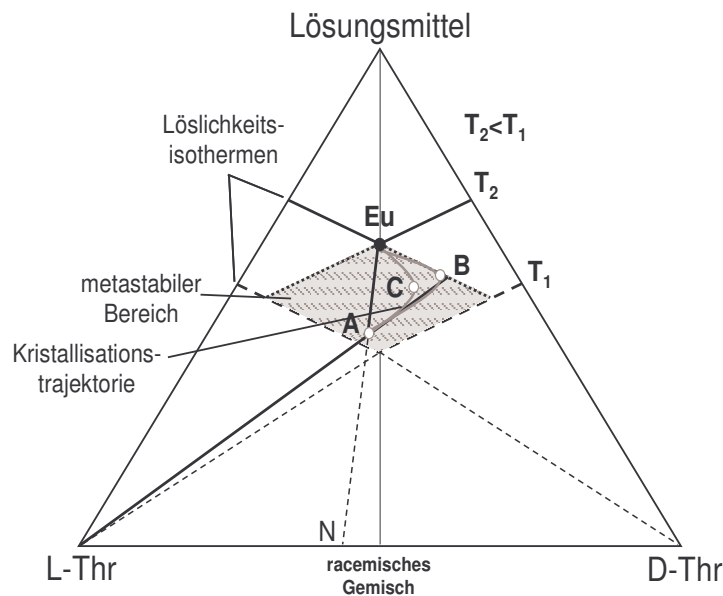


Abb. 8-2: Prinzip der „Bevorzugten Kristallisation“, anwendbar auf konglomeratbildende Stoffsysteme

Abb. 8-2 illustriert das Prinzip des „Entrainment“-Effekts (Mitreißen), der dieser Kristallisationstechnik zugrunde liegt. Punkt A stellt ein Dreikomponentengemisch, bestehend aus L-, D-Threonin und Lösungsmittel, mit einem kleinen Überschuss an L-Threonin dar. Bei der Temperatur T_1 liegt dieses Gemisch als ungesättigte Lösung im Einphasengebiet vor. Wenn nun die Lösung schnell auf die Temperatur T_2 abgekühlt wird, befindet sich das Gemisch A im Dreiphasengebiet. Hier ist die Lösung übersättigt und ihre Zusammensetzung wird sich bis zur Einstellung des thermodynamischen Gleichgewichts im Punkt *Eu* ändern. Falls beide Enantiomere mit der gleichen Geschwindigkeit kristallisieren, wird die Lösungskonzentration der Trajektorie $A \rightarrow Eu$ folgen, und es wird ein Gemisch aus L- und D-Kristallen der Zusammensetzung *N* erhalten. Wenn hypothetisch die Kristallisation in zwei Stufen stattfinden würde, d.h., wenn zunächst ein vollständiger Übersättigungsabbau für das L-Enantiomer erfolgt und erst dann das Gegenenantiomer kristallisiert, würde der Verlauf die Linie $A \rightarrow B \rightarrow Eu$ beschreiben. Das Prinzip der „Bevorzugten Kristallisation“ beruht nun auf der Tatsache, dass es tatsächlich möglich ist, die Kristallisation nur des einen Enantiomers zu begünstigen, wenn der Prozess im metastabilen Bereich (bei kleineren Übersättigungen) unter Zugabe homochiraler Impfkristalle abläuft. In der Realität folgt der

„Entrainment“-Effekt üblicherweise nicht perfekt der Idealtrajektorie $A \rightarrow B \rightarrow Eu$, d.h. die Kristallisation des (ungeimpften) Gegenenantomers beginnt, bevor die maximale Menge an (geimpften) Enantiomer auskristallisiert ist. Folglich liegt die tatsächliche Trajektorie zwischen den beschriebenen Grenzfällen (beispielsweise auf der Kurve $A \rightarrow C \rightarrow Eu$). Je näher dieser Verlauf der Trajektorie $A \rightarrow B \rightarrow Eu$ kommt, um so größer ist der Effekt des „Mitreißens“ und damit die Ausbeute des Prozesses an reinem Enantiomer. An dieser Stelle wirkt sich neben den Phasengleichgewichten die Kinetik auf den Verlauf des Kristallisationsprozesses aus. Es soll erwähnt werden, dass die Anfangslösung ebenso racemische Zusammensetzung haben kann (der Punkt A liegt dann auf der Verbindungslinie des racemischen Gemisches mit dem Lösungsmittel).

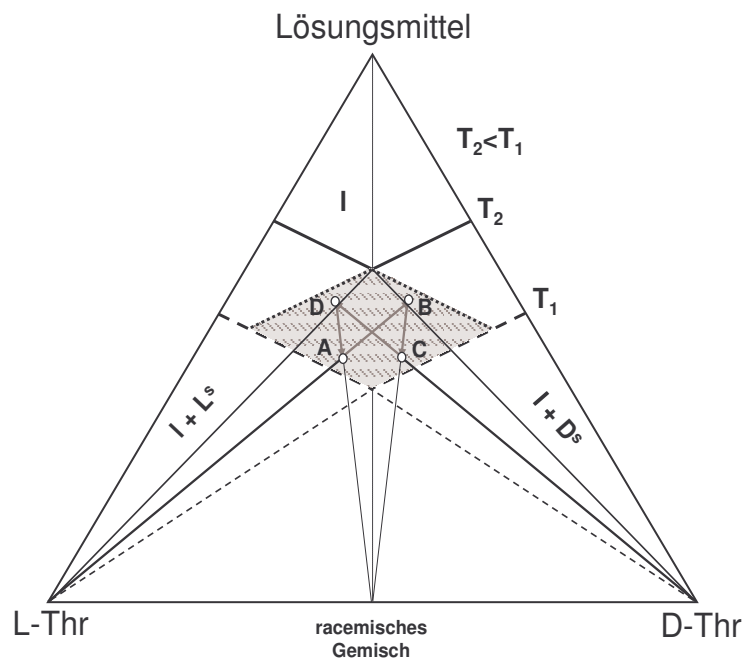


Abb. 8-3: Zyklischer Prozess der „Bevorzugten Kristallisation“ zur Enantiomerenherstellung

Abb. 8-3 illustriert die vier Stufen einer quasi-kontinuierlichen Trennung von Konglomeraten zur Gewinnung beider Enantiomeren in einem zyklischen Prozess. Zunächst wird eine bestimmte Übersättigung aufgebaut, indem die Lösung der Zusammensetzung A von T_1 auf die Kristallisationstemperatur T_2 abgekühlt wird. Dabei ist zu beachten, dass keine spontane Kristallisation eintritt, d.h. die Grenze des metastabilen Bereiches in Bezug auf primäre Keimbildung muss bekannt sein. Zur Initiierung der Kristallisation werden Impfkristalle des überschüssigen Enantiomers (L-Threonin) der Lösung zugesetzt, welche Oberfläche zum Kristallwachstum des Zielenantiomers anbieten. Damit kristallisiert L-Threonin entlang der Trajektorie $A \rightarrow B$ in Gegenwart von L-Kristallen. An diesem Punkt (vor dem Beginn der spontanen Kristallisation von D-Threonin) wird der Prozess abgebrochen und die L-Kristalle werden geerntet. Die Linie $B \rightarrow C$ illustriert die Zugabe „frischer“ Ausgangslösung (racemisches Gemisch). Die Menge entspricht dem im vorangegangenen Schritt gewonnenen Kristallisat. Nach der vollständigen Auflösung des zugegebenen Racemats (T_1) und

anschließender Abkühlung (T_2) kristallisiert nun das D-Enantiomer auf der Strecke $C \rightarrow D$ auf den zugesetzten arteigenen D-Impfkristallen bis zur Prozessunterbrechung zwecks erneuter Vermeidung der Keimbildung des Gegenenantiomers. Die reinen D-Kristalle werden abgetrennt und racemische Lösung wird für die Wiederholung des Zyklus zugegeben ($D \rightarrow A$).

Ergebnisse verschiedener in Parallelarbeiten in der Arbeitsgruppe durchgeführten Untersuchungen zur Trennung von DL-Threonin durch „Preferential Crystallization“ liegen vor (Rodrigo *et al.*, 2004; Elsner *et al.*, 2005; Lorenz *et al.*, 2006). Die Planung des Prozesses erfolgte anhand des im Rahmen dieser Arbeit bestimmten ternären Löslichkeitsdiagramms. Die Konzentrationsänderung während der Kristallisation wurde über eine Kombination von Dichtemessung und Messung des optischen Drehwinkels in der Lösung verfolgt. Die erste Technik lieferte dabei Auskunft über die absolute Konzentration, während die online- Polarimetrie das sich ändernde Verhältnis zwischen beiden Enantiomeren zeigte. Die Kombination beider analytischen Methoden ermöglichte die quantitative online-Verfolgung der Konzentrationsänderung des jeweiligen Enantiomers in der flüssigen Phase. Abb. 8-4 zeigt den Verlauf des Drehwinkels eines typischen Batch-Kristallisationsexperiments zur Gewinnung von L-Threonin (Elsner *et al.*, 2005). Der Anfangswert des aufgezeichneten Drehwinkels entspricht dem ursprünglichen enantiomeren Überschuss. Die „Bevorzugte Kristallisation“ des einen Enantiomers startet mit dem Animpfen der Lösung (in unserem Fall mit L-Threonin). Anschließend werden reine Kristalle des Zielenantiomers infolge von sekundärer Keimbildung und Wachstum erhalten. Aufgrund der Kristallisation von L-Threonin wächst der Massenanteil von D-Threonin in der Lösung. Folglich nimmt der Drehwinkel mit der Zeit zu (Abb. 8-4). Nach einer bestimmten Zeit wird ein kritischer Überschuss an D-Threonin erreicht, was Keimbildung und nachfolgend Wachstum von D-Threonin hervorruft. Damit wird die Übersättigung des Letzteren bis zur Einstellung des Gleichgewichts abgebaut. Zur Bewertung der Reinheit des gewonnenen Materials wurde der Kristallisationsvorgang bei dem Drehwinkel $\alpha = -\alpha^0$ (s. Bild Abb. 8-4) abgebrochen und die feste Phase analysiert (HPLC). Die Resultate mehrerer Experimente zeigten Produktreinheiten größer 96% (Elsner *et al.*, 2005).

In Abb. 8-5 ist die Änderung der Zusammensetzung im Phasendiagramm während einer Kristallisationstrennung eingezeichnet. Das Phasendiagramm ist hier als ein quasi-binärer Plot dargestellt. Beide Achsen bezeichnen die Massenanteile des jeweiligen Enantiomers in der Lösung. Damit ist die racemische Zusammensetzung durch die gestrichelte Linie (Diagonale im Diagramm) gegeben. Die durchgezogenen Linien stellen die Löslichkeitsisothermen von L- und D-Threonin dar. Der Vorteil einer solchen Auftragung liegt in der verbesserten Übersichtlichkeit; wenn sich nur die Konzentration des einen Enantiomers ändert, findet diese Änderung einen Ausdruck im parallelen Verlauf zur Achse des kristallisierenden Enantiomers. In Abb. 8-5 stellen die Symbole die experimentell ermittelte Zusammensetzung der flüssigen Phase dar. Die Kristallisation startet am Punkt 1, an dem L-Threonin im Überschuss vorliegt (der Punkt liegt unterhalb der racemischen Zusammensetzung). Nach gewisser Zeit wird die „racemische Linie“ überschritten (zwischen Punkt 2

und 3), womit der Anteil an D-Threonin größer als der an L-Threonin wird. Der Überschuss an D-Threonin erreicht den größten Wert am Punkt 5. Bis dahin erfolgte nur die Kristallisation von L-Threonin, was sich am nahezu parallelen Verlauf zur w_{L-Thr} -Achse erkennen lässt. Danach beginnt die spontane Kristallisation von D-Threonin. Folglich ändert sich die Konzentration der Lösung auf die racemische Zusammensetzung hin. Punkt 8 am Ende des Experiments liegt auf der Sättigungsisotherme, womit das Gleichgewicht erreicht ist.

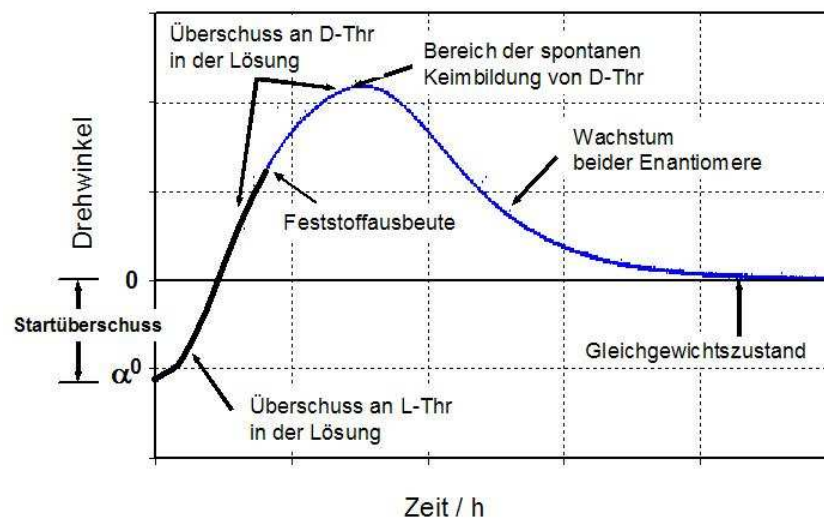


Abb. 8-4: Typischer Verlauf des polarimetrischen Signals in einem Experiment zur „Preferential Crystallization“ (Elsner et al., 2005)

Abb. 8-6 illustriert den Verlauf eines quasi-kontinuierlichen Prozesses anhand des polarimetrischen Signals, wie er in Abb. 8-3 bereits theoretisch diskutiert wurde. Der Versuch wurde so geplant, dass der Überschuss an jeweiligem Enantiomer innerhalb eines bestimmten Bereiches $\pm\alpha$ variieren sollte. Die Kristallisation startet bei der racemischen Zusammensetzung ($\alpha^0=0^\circ$) unmittelbar nach der Animpfung mit L-Threonin (erster Pfeil). Nachdem die gewünschte Menge an Produkt (L-Threonin) kristallisiert, wird der Prozess abgebrochen und das Kristallisat durch Filtrieren von der Mutterlauge abgetrennt. Die Kristallisation wird nach Zugabe von DL-Threonin wieder in Gang gesetzt. Der vorliegende enantiomere Überschuss beschleunigt den Kristallisationsvorgang, d.h. die Kristallisationsrate von L-Threonin aus der racemischen Lösung im ersten Zyklus ist kleiner als im Zweiten, was sich an dem Anstieg beider Kurven erkennen lässt. Die Symmetrie des Prozesses bezüglich der Kristallisation beider Enantiomeren ist deutlich abzuleiten. Im zweiten Zyklus ist jedoch eine Abweichung vom gewünschten Kurs zu beobachten (zu niedriger Anfangswert für L-Threonin), die auf die fortschreitende Kristallisation von D-Threonin im ersten Zyklus während der Fest-Flüssig-Trennung zurückzuführen ist. Das angeführte Beispiel zeigt, dass die online- Aufzeichnung des Drehwinkels die kontinuierliche Verfolgung der „Bevorzugten Kristallisation“ sowie die Erkennung

von Abweichungen vom vorgesehenen Ablauf des Experiments ermöglicht. Somit ist die Möglichkeit zum schnellen Eingriff gegeben.

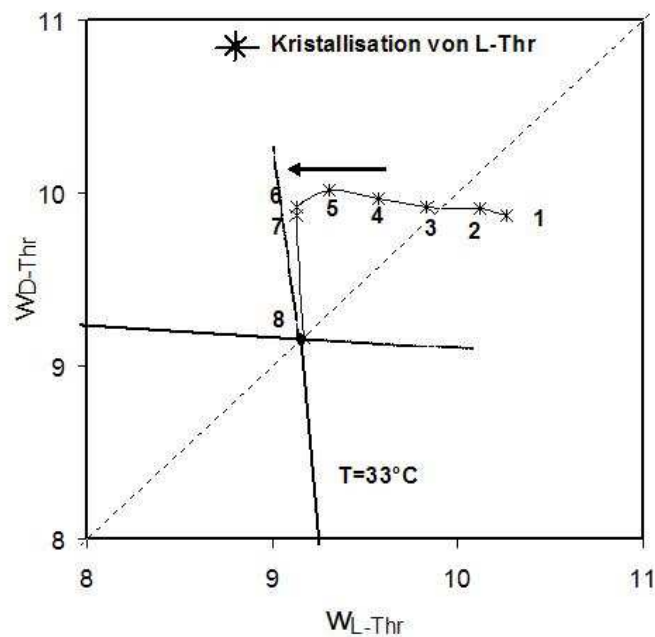


Abb. 8-5: Resultate der "Bevorzugten Kristallisation" von L-Threonin im quasi-binären Phasendiagramm (Unterkühlung $\Delta T=7K$, Kristallisationstemperatur $T=33^{\circ}C$) (Lorenz et al., 2006)

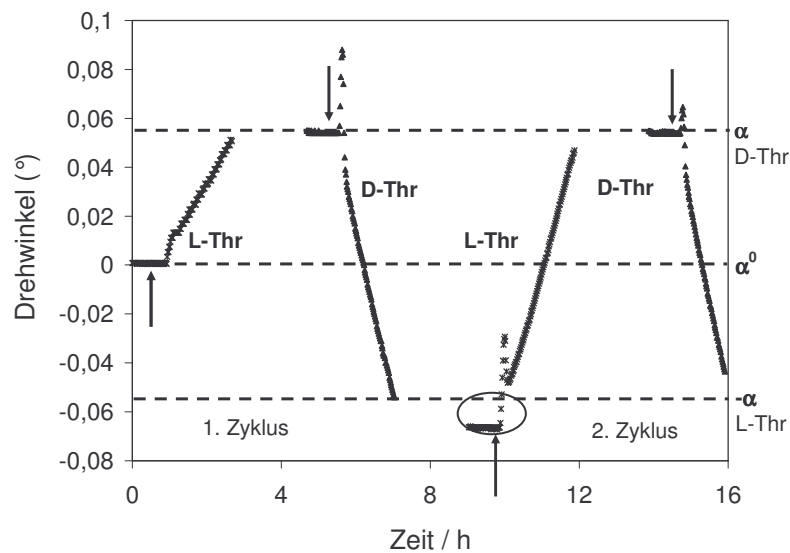


Abb. 8-6: Polarimetrisches Signal für zwei aufeinanderfolgende Trennzyklen von Threonin (Rodrigo et al., 2004)

8.3. PHB

In Kap. 6.4 wurden Resultate zu den Untersuchungen der Fest-Flüssig-Phasengleichgewichte von PHB vorgestellt. Das Löslichkeitsverhalten des aus zwei Epimeren bestehenden PHB-Systems wurde in unterschiedlichen Lösungsmitteln studiert. Die Arbeiten sind im Rahmen eines größeren Verbund-

Projektes zwischen dem Max-Planck-Institut Magdeburg, der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg und der Schering AG Berlin (BMBF-Verbund-Projekt, 2005) entstanden. Gegenstand des Projektes war die Untersuchung einer effizienten Trennung der PHB-Epimeren durch Kombination von zwei aufeinanderfolgenden Prozessen – Chromatographie und Kristallisation. Die Arbeiten zum chromatographischen Trennschritt sowie zur Optimierung des Hybridverfahrens wurden von anderen Mitarbeitern bzw. Kooperationspartnern am Projekt durchgeführt. Die in Kap. 8.3.5 vorgestellten Kristallisationsversuche erfolgten im Rahmen der vorliegenden Dissertation.

Bei der Diskussion der Entwicklung des Trennkzeptes für die PHB-Epimeren werden folgende Schwerpunkte verfolgt: Zunächst wird ein bereits bestehender industrieller Prozess zur Herstellung des Zielproduktes (α -PHB) erläutert. Dann wird auf die Motivation für die Verbesserung dieses Verfahrens durch Entwicklung eines neuen Trennkzeptes eingegangen, das eine Kopplung von Chromatographie und Kristallisation darstellt. Das neue Hybridverfahren soll dabei zu einer Produktivitätserhöhung führen. Eine mögliche apparative Gestaltung sowie der Prozessverlauf im Löslichkeitsdiagramm werden beschrieben. Anschließend werden einige ausschlaggebende Resultate der chromatographischen Untersuchungen vorgestellt. Nachfolgend werden wichtige Randbedingungen für die Kopplung der einzelnen Trennschritte auf der Basis von Simulationsergebnissen zum Hybridverfahren festgelegt. Unter Berücksichtigung der erzielten Erkenntnisse werden Kristallisationsexperimente durchgeführt. Nach einer detaillierten Analyse der Ergebnisse werden abschließend verallgemeinerte Schlussfolgerungen hinsichtlich des betrachteten neuen Trennkzeptes gezogen.

Insbesondere soll im Folgenden der ausgeprägte Einfluss der im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Phasengleichgewichte auf das betrachtete Kopplungsverfahren demonstriert werden.

8.3.1. Bestehendes Verfahren

Die konventionelle Vorgehensweise der Schering AG zur Gewinnung des α -PHB basiert auf der in Abb. 8-7 dargestellten Kombination von Prozessen und Anlagen.

Bei der Synthese fällt PHB in einem äquimolaren Gemisch des α - und β -Epimers an, wobei das Zielprodukt das α -PHB ist. Weiterhin wird aus der Synthese die Dihydro-Verunreinigung (s. Kap. 5.1.3) erhalten, welche zu 1-2% in dem zu trennenden Gemisch vorliegt und ebenso entfernt werden muss.

Die Aufreinigung des PHB wird gegenwärtig mit Hilfe einer diskontinuierlich arbeitenden präparativen Flüssigkeitschromatographie durchgeführt, wobei die Abtrennung des unerwünschten Epimers und der Dihydro-Komponente nahezu vollständig ist. Die nachfolgende Kristallisation dient hauptsächlich der Überführung des Produktes in die feste Form. Laut der gültigen Produktspezifikation soll das Zielepimer (α -PHB) mit einer Reinheit > 99% hergestellt werden (BMBF-Verbund-Projekt, 2005).

Zwei Stellen im dargestellten Prozessschema bieten Optimierungspotential: die Chromatographie und die Kristallisationsstufe.

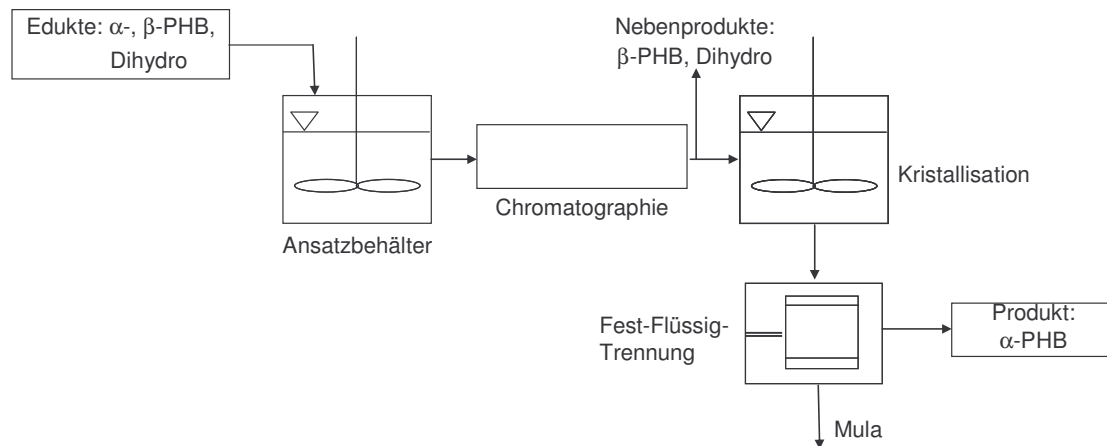


Abb. 8-7: Schematische Darstellung des konventionellen Verfahrens zur Aufreinigung von α -PHB (BMBF-Verbund-Projekt, 2005)

8.3.2. Innovatives Konzept

Chromatographieprozesse werden erfolgreich zur enantiomeren Anreicherung oder zur Herstellung reiner Enantiomeren angewendet (Ahuja, 1997). Chromatographische Auftrennungen sind typischerweise durch eine erhebliche Produktivitätssenkung gekennzeichnet, wenn die Reinheitsanforderungen steigen (Collins *et al.*, 2000). Auf dieser Basis kann ein Hybridverfahren durch Kopplung von Chromatographie und Kristallisation zu einer Produktivitätserhöhung führen, wenn der erste Prozess nur einer enantiomeren Anreicherung dient und dabei hochproduktiv bleibt und der zweite Prozess effizient das reine Enantiomer in fester Form liefert (Lorenz *et al.*, 2001; Kaspereit *et al.*, 2002; Lorenz, 2003; Kaspereit *et al.*, 2005). Die Idee dieser Prozesskombination soll im Fall der Auftrennung der PHB-Epimeren umgesetzt werden.

In Abb. 8-8 ist schematisch die Produktivität der chromatographischen Trennung (beispielsweise als Masse Produkt pro Masse stationäre Phase) gegen die Reinheit des Zielepimers aufgetragen. Eine bis zu bestimmten Reinheiten durchzuführenden Vortrennung durch Chromatographie soll mit einer anschließenden selektiven Kristallisation des Zielepimers kombiniert werden. Die möglichen Übergangsregionen zwischen den zwei Prozessen sowie die Einflussparameter auf die Produktivität sind in Abb. 8-8 gezeigt. Zunächst wird die Produktivitätssenkung der chromatographischen Trennung mit Erhöhung der gewünschten Reinheit angedeutet. Bei niedrigeren Reinheiten kann das Chromatographieverfahren immer noch effizient sein und die Produktivität wird hoch gehalten, wenn die zugrunde liegenden Adsorptionsgleichgewichte die entsprechende Trennung zulassen. Die Gewinnung reiner Epimeren durch Kristallisation ist nur dann möglich, wenn die Lösungszusammensetzung die eutektische Zusammensetzung (Eu) überschreitet. Die Effizienz des

Kristallisationsprozesses hängt vom Typ des Phasendiagramms (d.h. den SLE) und von der Kristallisationskinetik ab. Die Kristallisationstrennung sollte in den Existenzgebieten der reinen Epimeren im Löslichkeitsdiagramm erfolgen, ansonsten wird die gewonnene feste Phase auch das Gegenepimer enthalten (rote Linie in Abb. 8-8). Eine Produktivitätserhöhung des Gesamtprozesses ist nur im Fall einer ausreichend schnellen Kristallisationskinetik zu erzielen. Eine solche hypothetische Situation ist mit der grünen Linie in Abb. 8-8 zum Ausdruck gebracht. Auch bei einer langsamen Kinetik lässt sich epimerreines Produkt erhalten, doch kann die Produktivitätserhöhung niedriger sein als bei alleiniger chromatographischer Auftrennung (gestrichelte schwarze Linie) (Lorenz *et al.*, 2001). Am hier betrachteten Beispiel von PHB wird eine Berechnung der Produktivität des Hybridprozesses gegenüber einer kontinuierlichen chromatographischen Auftrennung in Kap. 8.3.4 diskutiert.

Zur Bewertung des Potentials des Hybridprozesses muss die Produktivitäts/Reinheits-Kurve für den chromatographischen Schritt untersucht werden. Weiterhin muss die optimale Schnittstelle zwischen den zwei Prozessen festgelegt werden. Anschließend ist anhand der Kristallisationswege zu bewerten, ob das Kopplungsverfahren zur Epimerentrennung effektiver ist als das chromatographische Einzelschrittverfahren. Bestimmend sind folglich zuverlässige Kenntnisse der Phasen- und Adsorptionsgleichgewichte sowie der Kristallisationskinetik.

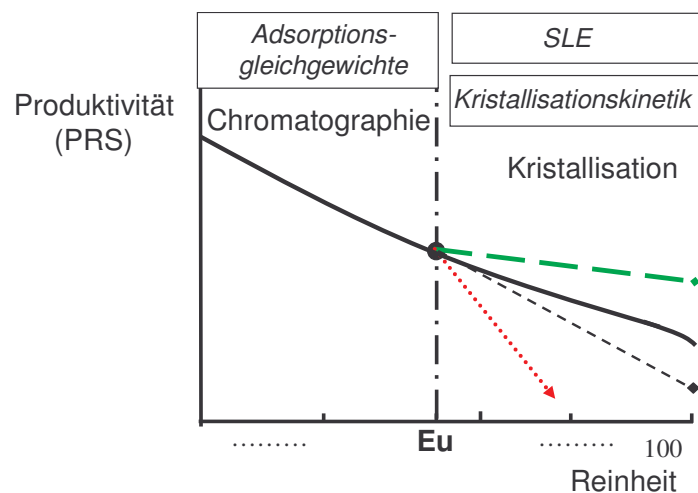


Abb. 8-8: Abhängigkeit der Produktivität einer Epimerentrennung von der Reinheit des Produktes (Lorenz *et al.*, 2001)

Apparative Gestaltung

Abb. 8-9 beschreibt schematisch die apparative Gestaltung des Hybridprozesses für die Gewinnung von α -PHB. Die chromatographische Vortrennung kann in einer kontinuierlich betriebenen konventionellen SMB-Anlage (SMB – *Simulated Moving Bed*) erfolgen (BMBF-Verbund-Projekt, 2005) (1). Zwei Ströme unterschiedlicher Zusammensetzung verlassen derartige SMB-Anlagen (Extrakt und Raffinat). Aus chromatographischen Voruntersuchungen ist bekannt, dass die am

Raffinat-Auslass abzutrennende, schwächer adsorbierende Phase das α -Epimer ist. Folglich muss die Raffinatlösung an α -PHB angereichert sein und zwar mit einer höheren als der eutektischen Konzentration, während in der Extraktlösung hauptsächlich β -PHB vorliegen soll (Abb. 8-9). Die Dihydro-Verunreinigung soll am Extrakt-Auslass möglichst vollständig abgetrennt werden. Da im chromatographischen Schritt stark verdünnte Lösungen eingesetzt werden, muss eine Aufkonzentrierung der Raffinatlösung zur Erzeugung der für die Kristallisation notwendigen Übersättigung vorgenommen werden (2). Die anschließende selektive Kristallisation dient der Gewinnung der Zielkomponente in reiner Form (3). Die verbleibende Mutterlauge kann mit dem äquimolaren Gemisch aus der Synthese dem SMB-Einlass (als Feed bezeichnet) zugeführt werden.

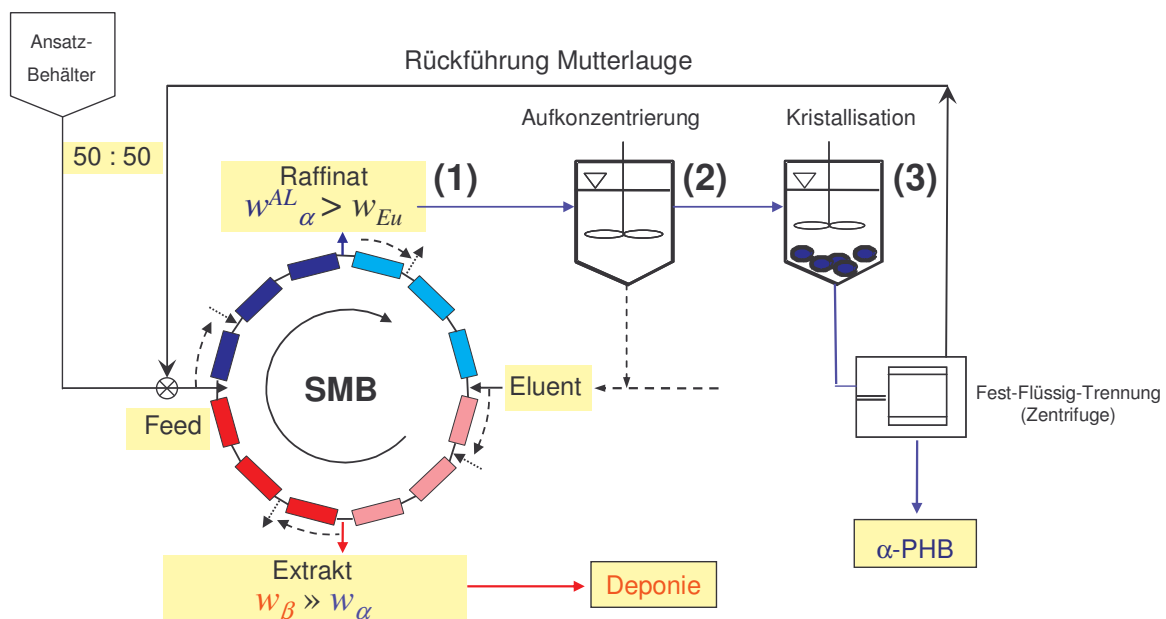


Abb. 8-9: Schematische Darstellung der Verschaltung von SMB und Kristallisation. Das α -Epimer ist die schwächer adsorbierende Komponente in der Chromatographie-Vortrennung (nach BMBF-Verbund-Projekt, 2005). Schritte (1), (2) und (3) sind im Löslichkeitsdiagramm von PHB gezeigt (Abb. 8-10).

Hybridprozess im Löslichkeitsdiagramm

Abb. 8-10 illustriert das Hybridverfahren im Phasendiagramm. Der Feedstrom mit einer Zusammensetzung in der Nähe von $\alpha:\beta = 1:1$ wird zunächst der SMB-Vortrennung vorgelegt. Nach der erzielten Anreicherung an α -Epimer gelangt man an den Punkt 1, der die Zusammensetzung der Raffinatlösung (Ausgangslösung AL für die nachfolgende Kristallisation) kennzeichnet. Der verdünnten Raffinatlösung aus der Chromatographie wird Lösungsmittel zum Übersättigungsaufbau bei der Temperatur T_1 entzogen. Der Einstellung der Konzentration des gelösten Feststoffs nach der Einengung des Raffinatstroms vor der Kristallisation kommt eine entscheidende Bedeutung zu, da die Ausbeute und die erzielte Reinheit hierdurch bestimmt werden. Je nach dem Eindampfungsgrad kann man sich auf der Linie 2'-2'' bewegen. Zur Einleitung der Kristallisation wird die Lösung auf die Temperatur T_2 abgekühlt. Die höchste Ausbeute an Feststoff ist laut Hebelgesetz (Gl. 2-4, Kap.

2.2.1.3) durch den Abschnitt 2-3 definiert, d.h. wenn die Kristallisation bis zur eutektischen Zusammensetzung geführt wird. Offensichtlich besteht auch die Gefahr, durch das Einengen in das 3-Phasen-Gebiet zu gelangen (Punkt 2''), insbesondere wenn keine genauen Kenntnisse der Löslichkeitsgleichgewichte vorliegen. Dann enthält der Feststoff nach dem Kristallisationsschritt beide Epimere.

Wie ersichtlich, ist die Ausbeute des Gesamtprozesses von der ursprünglichen Anreicherung und von der Art der Phasengleichgewichte abhängig. Somit liefert das Löslichkeitsdiagramm erste wichtige thermodynamische Grundlagen zum Design eines mehrstufigen Trennprozesses.

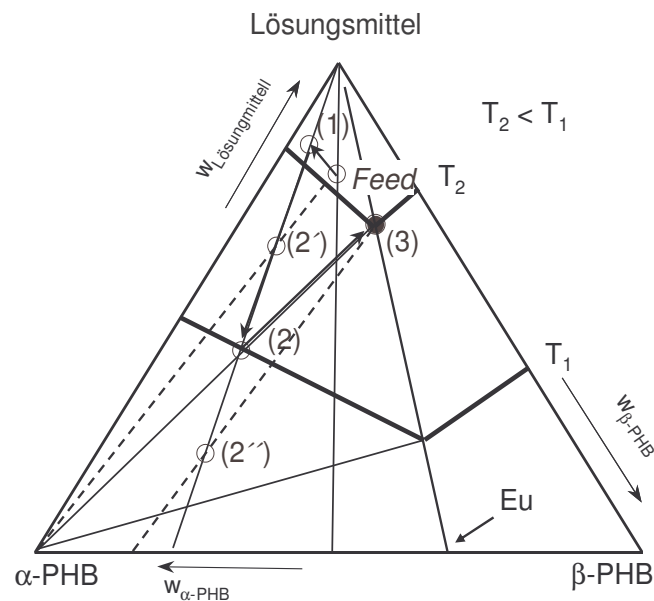


Abb. 8-10: Verlauf des hybriden Trennprozesses im Phasendiagramm

Nun wird der Kristallisationsschritt näher betrachtet. Für PHB konnte eine Mischkristallbildung nachgewiesen werden (s. Kap. 6.4.1). Dies bedeutet, dass sich während der Abkühlung in einer Kristallisationsstufe die Zusammensetzung der flüssigen Phase w_{α}^{Mula} entlang der Liquiduslinie in Richtung „Eutektikum“ bewegt. Das ist schematisch im Löslichkeitsdiagramm von PHB illustriert (Abb. 8-11). Gleichzeitig ist der kristallisierende Feststoff ein Mischkristall aus α - und β -Epimer mit der Zusammensetzung w_{α}^{Kr} . Mit fortschreitender Abkühlung steigt der β -Anteil im Kristallinat (kontinuierliche Änderung der Mischkristallzusammensetzung). Dessen maximale Konzentration im Feststoff wird erreicht, wenn die Mutterlauge (Mula) die eutektische Zusammensetzung erreicht. Anhand von Abb. 6-37 (Kap. 6.4.3) kann die Existenzgrenze der festen Lösung nach Extrapolation der Daten bei 25 °C zu $w_{\beta} = 6\%$ abgeschätzt werden. Diese Löslichkeitsgrenze im festen Zustand kann in Abhängigkeit vom Lösungsmittel, von der Temperatur und den vorhandenen Verunreinigungen (z.B. Dihydro-Anteile) variieren. Weiterhin müssen Gleichgewichtsbedingungen in der festen Phase (gesättigter Mischkristall) vorliegen, was nicht sicherzustellen ist. Der exakte Verlauf der Solvuslinie

als Funktion der Temperatur war im binären Schmelzpunktphasendiagramm von PHB experimentell nicht zugänglich.

Bezüglich der kristallisationsbasierten Abtrennung des Zielepimers α aus einem Epimerengemisch bedeutet dies, dass mit zunehmender Abreicherung der Mutterlauge an α der Anteil an eingebautem β -Epimer im Produkt steigt, d.h. die Produktreinheit sinkt. Eine kinetisch limitierte Festkörperreaktion und/oder eine mögliche Temperaturunabhängigkeit der Löslichkeit des β -Epimers im α -Mischkristall können bei einer Kühlungskristallisation zu unerwarteten Produktreinheiten führen. Dies ist bei der Ableitung der Kristallisationsbedingungen für die Epimerentrennung zu berücksichtigen.

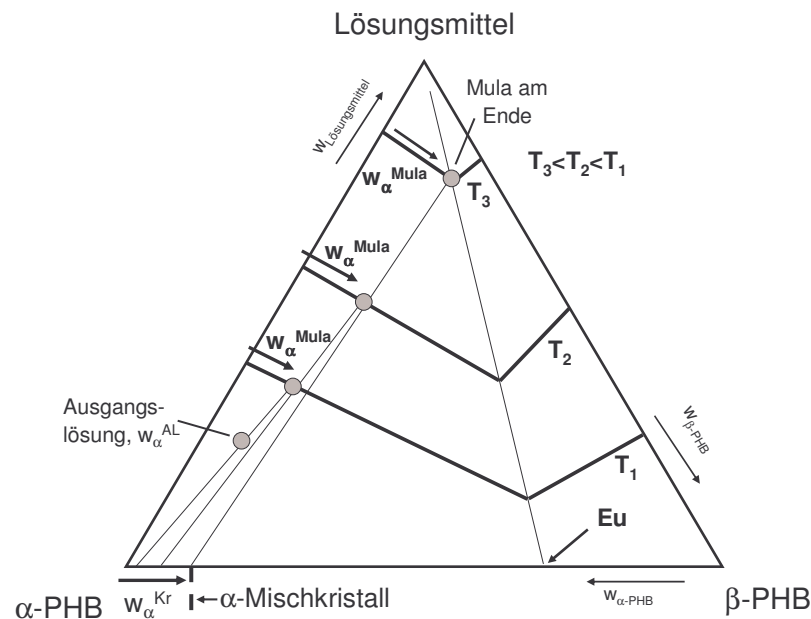


Abb. 8-11: Schematische Darstellung einer Kühlungskristallisation von PHB im Löslichkeitsdiagramm. Es wird besonders auf die Änderung der Mutterlaugezusammensetzung (w_{α}^{Mula}) sowie der Feststoffzusammensetzung (w_{α}^{Kr}) auf das Eutektikum hin hingewiesen.

8.3.3. Lösungsmittelauswahl und Chromatographie-Ergebnisse

Für die Kopplung von Chromatographie und Kristallisation sind neben der Festlegung der Reinheit des Raffinats (bezeichnet als w_{α}^{AL}) (Übergang zwischen den beiden Prozessen) auch die Art des verwendeten Lösungsmittels für die Chromatographie und Kristallisation zu beachten.

Nach einer detaillierten Analyse sowohl der chromatographischen Eigenschaften als auch des Löslichkeitsverhaltens von PHB in unterschiedlichen Lösungsmitteln (Kap. 6.4) wurde ein Lösungsmittelsystem aus Ethylacetat/Heptan (65/35 v/v) für das Kopplungsverfahren gewählt (BMBF-Verbund-Projekt, 2005).

Die im Rahmen des genannten Verbundprojektes erzielten Ergebnisse der Methodenentwicklung des SMB-Trennprozesses zeigten, dass eine Auftrennung des PHB-Systems in die einzelnen Epimeren

erfolgreich realisiert werden konnte. Mit dem Eluenten Ethylacetat/Heptan (65/35 v/v) gelang die vollständige Abtrennung der Dihydro-Komponente am Extraktauslass (s. Abb. 8-9) unter Verwendung von *Kromasil NP* 16 μ m, 100 Å als stationäre Phase (BMBF-Verbund-Projekt, 2005). Diesbezüglich erfolgten die in diesem Kapitel (Kap. 8.3.5) gezeigten Kristallisationsexperimente zur Validierung des Trennverfahrens mit Feststoffmaterial bestehend nur aus α - und β -PHB. In Bezug auf die Kopplung von Chromatographie und Kristallisation wurde in Parallelarbeiten weiterhin festgestellt, dass der SMB-Prozess so gesteuert werden kann, dass beliebige Auslassreinheiten (w_{α}^{AL}) für die nachfolgende Kristallisation geliefert werden können.

8.3.4. Theoretische Ergebnisse zur Kopplung

Im Folgenden wird die Anwendung der Kopplung zur effizienten Auftrennung der PHB-Epimeren diskutiert. Die Bewertung des Potentials des Hybridverfahrens erfolgt, wie in Kap. 8.3.2 (Abb. 8-8) beschrieben, ausgehend von Untersuchungen der chromatographischen Produktivitäts/Reinheitskurve. Da nur geringe Verluste an Produkt zugelassen werden sollen, wurde die Bewertung für eine Extrakt-Reinheit von $w_{\beta}^{Extrakt,SMB} = 0,99$ und bei vollständiger Rückführung der Mutterlauge aus der Kristallisationsstufe durchgeführt. Die Durchsatz-Kennlinien wurden von *Gedicke et al.* (2004) mittels Simulationen bestimmt und durch experimentelle Ergebnisse bestätigt.

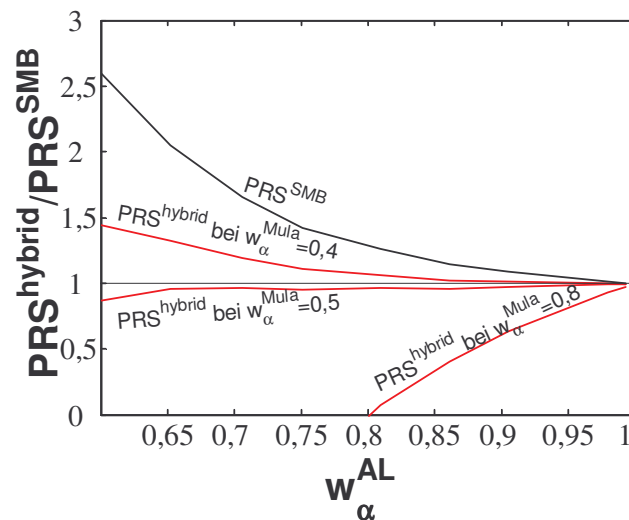


Abb. 8-12: Produktivität des gekoppelten (hybriden) Trennprozesses (PRS^{hybrid}) im Vergleich zum Einzelverfahren (PRS^{SMB}) der Trennung von PHB als Funktion der Produktreinheit des SMB-Ausgangs (w_{α}^{AL}).

Die schwarze Linie entspricht der optimierten alleinigen SMB-Trennung. Die roten Linien sind Simulationsergebnisse für den hybriden Prozess. Bedingungen: vollständiger Rücklauf, $w_{\beta}^{Extrakt,SMB} = 0,99$, Zuwachs der Produktivität bezogen auf die Menge an stationärer Phase (*Kromasil NP* 16 μ m, 100 Å); Referenzwert: Produktivität der alleinigen SMB-Trennung (PRS^{SMB}) bei einer Produktreinheit von $w_{\alpha} = 0,99$ (*Gedicke et al.*, 2004).

Die y-Achse in Abb. 8-12 stellt das Verhältnis zwischen der Produktivität des Hybridverfahrens (PRS^{hybrid}) und der Produktivität des alleinigen SMB-Prozesses (PRS^{SMB} ; Annahme: die SMB-

Trennung liefert eine Produktreinheit von $w_\alpha = 0,99$) dar. Beide Produktivitätswerte sind auf die Menge an stationärer Phase bezogen. Auf der x-Achse ist die Reinheit der Ausgangslösung (AL) nach der SMB-Trennung (Raffinatlösung mit w_α^{AL}) aufgetragen. Die Isolinien (rot) beziehen sich auf die Zusammensetzung der Mutterlauge (Mula) nach der Kristallisationsstufe (w_α^{Mula}). Wie erkennbar, ist das alleinige SMB-Verfahren produktiver, wenn es nur bis zu niedrigeren Reinheiten gefahren wird (schwarze Linie PRS^{SMB}). Die Produktivität sinkt bei Einbeziehung des Kristallisationsprozesses. Vorausgesetzt, dass sich die eutektische Zusammensetzung von 0,4 durch die Kristallisation erreichen lässt, hätte das Hybridverfahren das Potential produktiver in Bezug auf die Ausnutzung der stationären Phase zu sein (Einsparpotential ca. 40% bei $w_\alpha^{AL} = 0,6$, $w_\alpha^{Mula} = 0,4$). Allerdings führt der hybride Trennprozess ab einer Mutterlaugeinheit $w_\alpha^{Mula} \geq 0,5$ nicht mehr zu einer Verbesserung gegenüber dem chromatographischen Einzelschrittverfahren.

8.3.5. Ergebnisse von Kristallisationsversuchen

Nach einer gründlichen Analyse verschiedener Verfahrensparameter (BMBF-Verbund-Projekt, 2005) wurden als entscheidende Einflussgrößen auf den Erfolg der Abreicherung des β -Epimers in Kristallisationstrennungen die Konzentrationsdifferenzen $w_\alpha^{AL} - w_\alpha^{Mula}$ und die Temperatur festgelegt. In Kap. 8.3.4 wurden Voraussetzungen für eine Produktivitätssteigerung für $w_\alpha^{AL} = 60\%$ (Zusammensetzung der Raffinatlösung) und $w_\alpha^{Mula} = 40\%$ (die über Kristallisation zu erreichende eutektische Zusammensetzung) bereits definiert.

Die Ausbeute η des Kristallisationsprozesses kann als relativer Gewinn an reinem Zielprodukt ausgedrückt werden, d.h. das reine Kristallinat wird auf die Feststoffmasse an Zielkomponente in der Anfangslösung bezogen:

$$\eta \equiv \frac{w_\alpha^{Kr} m^{Kr}}{w_\alpha^{AL} m^{AL}} = \frac{w_\alpha^{Kr} w_\alpha^{AL} - w_\alpha^{Mula}}{w_\alpha^{AL} w_\alpha^{Kr} - w_\alpha^{Mula}} \quad (8-2)$$

Mit m^{Kr} und m^{AL} sind die Massen des gewonnenen Produktes und des vor der Kristallisation in der Lösung gelösten Feststoffs bezeichnet; w_α^{Kr} , w_α^{AL} , w_α^{Mula} stellen die α -Massenanteile im Kristallinat, Anfangslösung und Mutterlauge dar.

Auf der Basis der ermittelten Phasengleichgewichtsdaten (Kap. 6.4.3) und des im Abschnitt 8.3.4 abgeleiteten „Übergangsbereiches“ zwischen Chromatographie und Kristallisation erfolgten mehrere Validierungsversuche mittels Kühlungskristallisation. Dazu wurden Lösungen von Gemischen beider Epimeren mit einem α -Anteil von $w_\alpha^{AL} = 84, 65$ und 60% einer Kühlung mit Kühlraten von 1, 3 und 4 K/h unterworfen. Die Versuche wurden im für das Hybridverfahren bereits festgelegten Lösungsmittelgemisch Ethylacetat/Heptan (65/35 v/v) durchgeführt.

In Abb. 8-13 ist exemplarisch der Verlauf des β -Anteils und der Konzentrationen von α - und β -PHB in der Mutterlauge während einer Kühlungskristallisation gezeigt. Im Versuch wurde eine

Lösung mit $w_{\alpha}^{AL} = 84\%$ angesetzt. Während der Abkühlung mit einer konstanten Kühlrate von 3 K/h wurden bei der aus extrapolierten Löslichkeitsdaten berechneten Sättigungstemperatur ($\sim 60^{\circ}\text{C}$) zwei bis drei α -Impfkristalle (100-150 μm) der Lösung zugesetzt. Damit startete die Kristallisation. Während des Experiments wurden Proben aus der flüssigen Phase genommen und analysiert, die die Erstellung der in Abb. 8-13 dargestellten Konzentrationsprofile ermöglichten. Da α -PHB kristallisierte, sank dessen Konzentration in der flüssigen Phase kontinuierlich. Die Änderung des β -Anteils nahm erwartungsgemäß ständig zu und lag zum Schluss nahe der eutektischen Zusammensetzung ($w_{\text{Eu}(\beta\text{-Anteile})}$). Die entsprechende Temperatur, bei der die Kühlung abgebrochen wurde (ca. 5°C), wurde mittels der extrapolierten Löslichkeit ermittelt. Wie weiter ableitbar, blieb die absolute Konzentration von β beim Abkühlen nahezu konstant (Schwankungen lagen im Fehlerbereich der Messung bei ca. $\pm 0,1$ Gew.%). Dieses war zu erwarten, da die Konzentration des β -Epimers nur infolge Kristallisation abnehmen konnte, was sich in einer Verunreinigung des Kristallisats mit diesem unerwünschten Epimer ausgedrückt hätte.

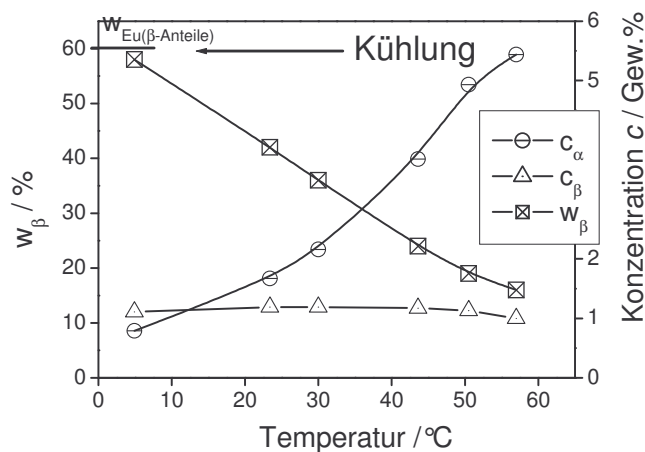


Abb. 8-13: Änderung des β -Massenanteils in der Mutterlauge (w_{β}) während der Kühlungskristallisation im Versuch 1 (s. Tab. 8-1). Ferner sind die Änderungen der absoluten Konzentrationen von α - und β -PHB eingezeichnet.

Die Änderung der Mutterlaugezusammensetzung während des Versuchs 1 ist auch im ternären Löslichkeitsdiagramm von PHB in Abb. 8-14 eingezeichnet. Wie ersichtlich, wurde die eutektische Zusammensetzung am Ende nicht völlig erreicht, wofür eine noch tiefere Unterkühlung oder ein niedrigerer α -Anteil zu Beginn (Verschiebung der Kristallisationstrajektorie nach unten) erforderlich wären. Die Konzentrationsänderung findet annähernd auf der $w_{\beta} = 1\%$ - Isoplethe im Diagramm statt, was auf die erfolgte selektive Abreicherung des Zielproduktes und die nahezu konstante Konzentration an β -Epimer in der Lösung hinweist.

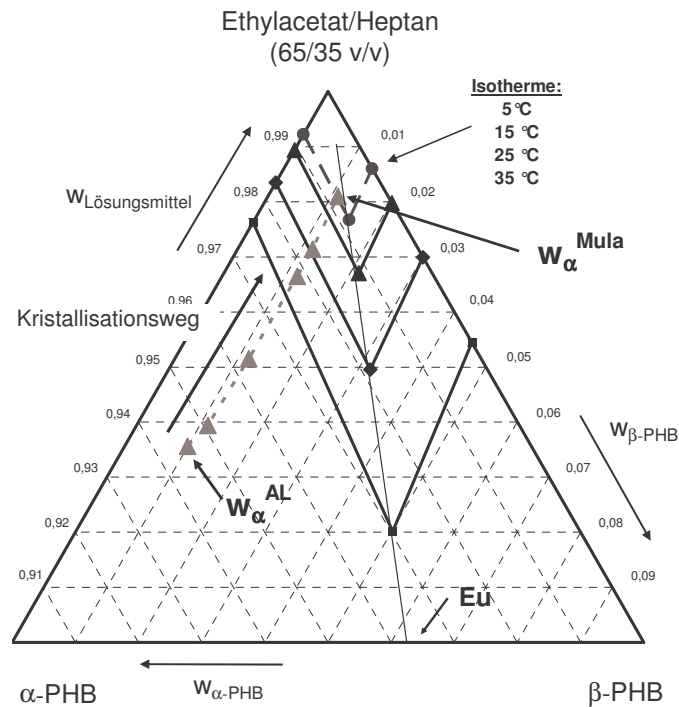


Abb. 8-14: Konzentrationsverlauf von Versuch 1 (Tab. 8-1) im Löslichkeitsdiagramm von PHB (10%-iger Ausschnitt, Achsen in Massenanteilen)

Die Abnahme der Konzentration des α -Epimers in den Kristallisationsversuchen ist gegen die Temperatur in Abb. 8-15 aufgetragen und mit der Löslichkeitskurve verglichen.

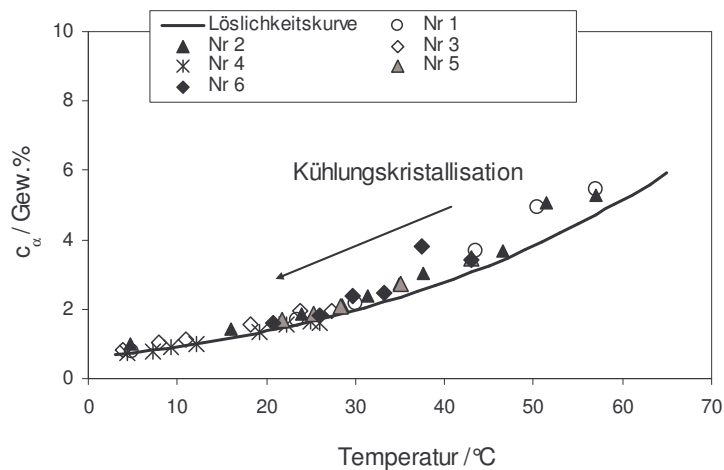


Abb. 8-15: Konzentration des α -PHB als Funktion der Temperatur aus sämtlichen Kristallisationsversuchen (Tab. 8-1). Der Konzentrationsverlauf ist mit der Löslichkeitskurve (extrapolierte Löslichkeitsdaten, Lösungsmittel: Ethylacetat/Heptan = 65/35 v/v, s. Kap. 6.4.2) verglichen.

Die Konzentrationsverläufe von α -PHB in der Lösung folgen nahezu der Sättigungslinie (Abb. 8-15). Abweichungen zur Löslichkeitskurve treten insbesondere bei höheren Konzentrationen auf, was

entgegengesetzt zu den abgeleiteten Löslichkeiten aus kalorimetrischen Daten beim Auflösen ist (s. Abb. 7-9 – 10b). Damit machen sich erneut die Schwierigkeiten bei der Gleichgewichtseinstellung unter „dynamischen“ Bedingungen (steigende oder sinkende Temperatur) bemerkbar. Größere Abweichungen, welche ggf. längeren Induktionszeiten zuzuordnen sind, wurden zu Beginn der Experimente oberhalb 40°C beobachtet. Es ist jedoch zu beachten, dass die in Abb. 8-15 dargestellte Löslichkeitskurve aus extrapolierten Daten erhalten wurde (Löslichkeiten wurden im Temperaturbereich 5-35 °C gemessen).

In Abb. 8-16 ist die Änderung des α -Anteils in der Mutterlauge (w_α) während der Kühlungskristallisationen dargestellt. Die Pfeile deuten auf die entsprechenden Anfangszusammensetzungen hin. Gleichzeitig sind in die Abbildung die aus der Löslichkeit ermittelten Trajektorien des α -Anteils in der Flüssigkeit für die Kristallisation von α -PHB aus α/β -Gemischen eingezeichnet. Für die Berechnung der theoretischen Kurven wurde folgendermaßen vorgegangen: die Löslichkeitsdaten von α -PHB (c_α) wurden in einem breiten Temperaturbereich extrapoliert. Es wurde angenommen, dass eine bestimmte Menge an β -Epimer (c_β) bei einer beliebigen Temperatur in der Lösung vorliegt. Dadurch ergibt sich für den Massenanteil von α -PHB das Verhältnis $w_\alpha = c_\alpha / (c_\alpha + c_\beta)$ (Konzentrationen $c_{\alpha,\beta}$ in Gew.%) bei dieser Temperatur. Da weiter angenommen wurde, dass sich die Konzentration von β während des Versuchs nicht mehr ändert (Kristallisation nur des Zielproduktes, experimentell nachgewiesen; Abb. 8-13), konnten die entsprechenden w_α -Trajektorien berechnet werden. Sie dienen als Grundlagen zur Planung der Kristallisationsversuche, speziell eines sinnvollen Konzentrations- und Temperaturbereiches.

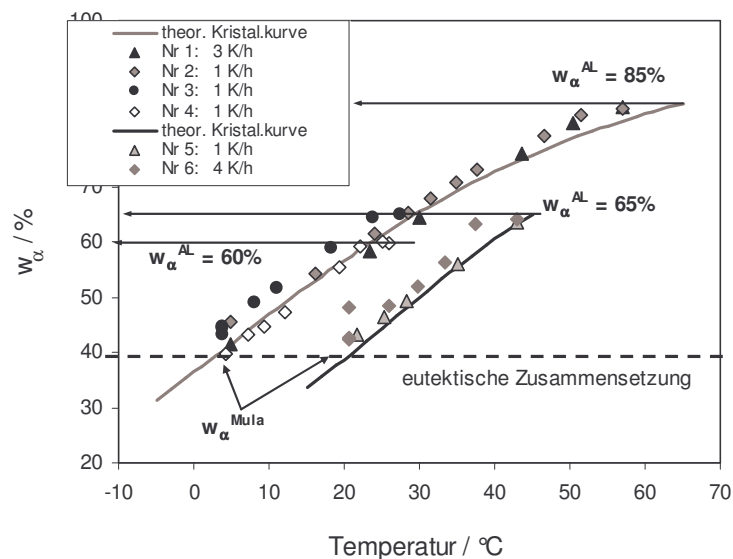


Abb. 8-16: Theoretische (Gleichgewichtsdaten) und experimentelle Änderung des α -Anteils in der Mutterlauge (w_α) während der durchgeführten Batch-Kühlungskristallisationsversuche (Nr. 1 – Nr. 6, Tab. 8-1)

Wie Abb. 8-16 zeigt, korrespondieren die theoretischen und experimentellen Versuchsverläufe recht gut, d.h. die getroffenen Annahmen sind zulässig. Es fällt auf, dass nur der Versuch mit 4 K/h etwas stärker vom theoretischen Verlauf abweicht. Kühlraten kleiner 3 K/h hielten dagegen die Lösungen offenbar im Gleichgewicht. Damit lässt sich die Kristallisationskinetik als relativ langsam einschätzen. Die erwartete Zusammensetzung der Lösung am Ende des Versuchs ($w_{\alpha}^{Mula} \approx 40$) wurde jedoch nicht immer erreicht, obwohl die Lösungen bei der jeweiligen Endtemperatur zwischen 24 und 48 Stunden nachgerührt wurden. Während der Nachrührzeit blieb die Konzentration der Mutterlauge in den meisten Fällen unverändert. Die einzige Ausnahme war der Versuch mit 4 K/h (Nr. 6), in dem eine weitere Konzentrationsabnahme beobachtet wurde. Das Kristallwachstum in der Nähe des Eutektikums ist offensichtlich gehemmt, was auch einen negativen Effekt auf die Ausbeute hat. Andererseits wird die Kristallisationsführung „sicherer“, d.h. die eutektische Zusammensetzung kann nicht so leicht überschritten und somit das Produkt weiter verunreinigt werden. Die Ausbeute (η , Gl. 8-2) ist erwartungsgemäß bei den Versuchen mit einer Ausgangszusammensetzung $w_{\alpha}^{AL} \approx 85\%$ relativ hoch, während die Ausbeute bei den Proben mit $w_{\alpha}^{AL} = 60-65\%$ deutlich niedriger ist (Tab. 8-1). Einer der niedrigsten Produktgewinne wurde bei dem Versuch mit dem kleinsten Anteil an α -Epimer in der Anfangszusammensetzung erzielt ($w_{\alpha}^{AL} = 60\%$), wobei hier die Ausbeute ebenso durch das mitkristallisierte β -PHB im Produkt reduziert wurde. Versuch Nr. 5 ergab eine ähnliche Ausbeute, da in diesem Fall die Kristallisation oberhalb der eutektischen Zusammensetzung endete ($w_{\alpha}^{Mula} = 43\%$). Aus Gl. (8-2) ist ersichtlich, dass die Zunahme der Differenz zwischen der Anfangs- und Endreinheit einen höheren Gewinn an Feststoff ergibt. Die untere Grenze der Lösungszusammensetzung (w_{α}^{Mula}) ist aber durch die Lage des Eutektikums bestimmt.

Tab. 8-1: Experimentelle Daten zu den Kühlungskristallisationsversuchen. Die Ausbeute wurde anhand Gl. (8-2) berechnet. Bei allen Versuchen wurde jeweils 12g Lösungsmittel (Ethylacetat/Heptan 65/35 v/v) eingesetzt. m^{AL} und m^{Kr} sind die Massen des eingesetzten Feststoffs und des gewonnenen Kristallisats. Die Masse des Kristallisats m^{Kr} entspricht nicht der theoretisch berechneten Ausbeute η , da die Verluste bei der Fest-Flüssig-Trennung zur Gewinnung des Kristallisats wegen der geringen Probemengen erheblich sind.

Versuch	m^{AL} / g	w_{α} / %		m^{Kr} / g	η / %	w_{α}^{Kr} / %
		AL	Mula			
1	0,95	84	42	0,59	87	99,40
2	0,92	84	45	0,50	85	99,50
3	0,38	65	43	0,15	60	98,22
4	0,38	60	40	0,10	56	97,60
5	0,77	63	43	0,29	56	98,80
6	0,77	64	42	0,29	60	98,50

Aufgrund der partiellen Mischkristallbildung wurden Anteile des β -Epimers im Kristallinat aller Proben gefunden (Tab. 8-1, w_{α}^{Kr}). Startet man die Kristallisation mit einer Anfangszusammensetzung $w_{\alpha}^{AL} = 84\%$ (Versuche 1 und 2), werden Reinheiten $w_{\alpha}^{Kr} > 99\%$ (d.h. Erfüllung der Reinheitsanforderungen für das Produkt) erhalten. Gemische mit einer geringeren Anreicherung an α -PHB ($w_{\alpha}^{AL} = 60\text{-}65\%$) führten zu Kristallinat mit Reinheiten zwischen 97,6 und 98,8%, womit die Reinheitsspezifikation nicht mehr erfüllt wurde. Die niedrigste Reinheit des Kristallinats (97,6%) wies die Messung mit dem kleinsten α -Anteil in der Anfangslösung ($w_{\alpha}^{AL} = 60\%$, Versuch 4) auf.

Wie die Untersuchungen zum Schmelzpunktphasendiagramm von PHB gezeigt haben (s. Kap. 6.4.1) ist mit einer Löslichkeit des β -Epimers im α -Mischkristall von etwa 4,4% bei der eutektischen Temperatur zu rechnen, womit die Grenze der Mischbarkeit definiert ist. Dies ermöglicht aus Gleichgewichtsdaten die Abschätzung eines Verteilungskoeffizienten der Verunreinigung (β -PHB) zwischen der flüssigen Phase und dem Mischkristall:

$$K_{\text{Gleichgewicht}} = \frac{w_{\beta}^{Kr}}{w_{\beta}^{Mula}} = 0,07 \quad (8-3)$$

wobei $w_{\beta}^{Kr} = 4,4\%$ und $w_{\beta}^{Mula} = 60\%$. Eine ähnliche Verteilung ist ebenso aus den Kristallisationsexperimenten zu erwarten, da das Kristallinat am Ende der Kühlung im Gleichgewicht mit der eutektischen Zusammensetzung der Mutterlauge steht. Die Analyse des gewonnenen Produktes wies hingegen auf deutlich höhere Reinheiten hin (Tab. 8-1). Ein Einfluss des Lösungsmittels auf die Grenze der Mischbarkeit ist, wie bereits diskutiert (Kap. 6.4.3), auszuschließen. Die ermittelte Löslichkeitsisotherme im ternären Phasendiagramm (s. Abb. 6-36, Kap. 6.4.3) belegt das ebenfalls. Die Extrapolation der Löslichkeitsdaten aus Abb. 6-36 auf die eutektische Zusammensetzung (Abb. 6-37) lieferte einen sogar noch breiteren Existenzbereich des Mischkristalls auf der α -Seite des Diagramms ($w_{\beta}^{Kr} \approx 6\%$). Ferner wurde die Löslichkeitsisotherme bei einer verglichen mit der Schmelztemperatur ($T_{m,Eu} = 91,6\text{ }^{\circ}\text{C}$) deutlich niedrigeren Temperatur ($T = 25\text{ }^{\circ}\text{C}$) bestimmt, d.h. eine signifikante Temperaturabhängigkeit der Grenze der partiellen Mischkristallbildung ist eher unwahrscheinlich.

Die erzielten hohen Reinheiten des Kristallinats lassen sich allerdings mit Nichtgleichgewichtszuständen im Feststoff erklären. Die Aufnahme des Gegenepimers (β -PHB) im α -Kristall während der Kühlungskristallisation ist offenbar erschwert. Das bedeutet, dass in den Kristallisationen kein Gleichgewicht in der festen Phase vorlag. Die langen Nachrührzeiten bis 48 Stunden konnten zu dessen Einstellung auch nicht wesentlich beitragen.

Die Einführung eines Verteilungskoeffizienten, der Nichtgleichgewichtszustände beim Einbau von Verunreinigungen in wachsenden Kristallen in einem Kristallisationsprozess berücksichtigt, wurde von *Bézar* et al. (1997) vorgeschlagen. Dabei geht man von der Vorstellung aus, dass das Kristallwachstum in einer Kühlungskristallisation anfänglich aus einer „reineren“ Mutterlauge erfolgt

und diesbezüglich reinere (keine Gleichgewichts-) Schichten auf der Kristalloberfläche entstehen. Zu einem späteren Zeitpunkt ist die Zielkomponente bereits abgereichert und dementsprechend ist der Anteil an Verunreinigung in der Mutterlauge angestiegen. Der Massenstrom zur Bildung einer neuen Schicht ist nun „kontaminierter“, was die Herabsetzung der Kristallreinheit zur Folge hat. Das semiempirische Modell definiert die Produktreinheit (w_{β}^{Kr}) als eine Funktion nicht nur der Mutterlaugezusammensetzung (w_{β}^{Mula}), sondern im Gegensatz zum thermodynamischen Verteilungskoeffizienten (Gl. 8-3), auch der Anfangszusammensetzung (w_{β}^{AL}). Dieser „Nicht Gleichgewichtsverteilungskoeffizient“ $K_{Nicht-Gleichgewicht}$ wird wie folgt definiert (Bézar *et al.*, 1997):

$$K_{Nicht-Gleichgewicht} = \frac{w_{\beta}^{Kr}}{\sqrt{w_{\beta}^{AL} \cdot w_{\beta}^{Mula}}} \quad (8-4)$$

Ein formeller Vergleich zwischen Gl. (8-3) und (8-4) liefert, dass $K_{Gleichgewicht} = K_{Nicht-Gleichgewicht}$ ist, wenn $w_{\beta}^{AL} = w_{\beta}^{Mula}$. Da dies jedoch nicht zutrifft, gilt $w_{\beta}^{Gleichgewicht} \gg w_{\beta}^{Nicht-Gleichgewicht}$.

In Abb. 8-17 ist die Konzentration des β -Epimers im kristallinen Produkt (w_{β}^{Kr}) als Funktion von w_{β}^{AL} und w_{β}^{Mula} eingezeichnet. Die rechteckigen Symbole auf den Linien $w_{\beta}^{AL} - w_{\beta}^{Mula}$ stellen $\sqrt{w_{\beta}^{AL} \cdot w_{\beta}^{Mula}}$ dar. Verbindet man diese, lässt sich aus dem Anstieg der angepassten „Gerade“ ein Wert für $K_{Nicht-Gleichgewicht}$ ableiten (Gl. 8-4). Im konkreten Fall kann $K_{Nicht-Gleichgewicht}$ zu 0,03 abgeschätzt werden. Dieser Wert liegt erwartungsgemäß niedriger als der thermodynamische Verteilungskoeffizient ($K_{Gleichgewicht} = 0,07$), was sich in einer verminderten Anreicherung an unerwünschtem β -Epimer im Kristallinat im Vergleich zu Gleichgewichtsbedingungen ausdrückt. Obwohl $K_{Nicht-Gleichgewicht}$ semiempirischer Natur ist, kann dieser Verteilungskoeffizient Anwendung bei der Vorausberechnung der Produktreinheit in einem vorgegebenen Konzentrationsintervall einer Kühlungskristallisation finden.

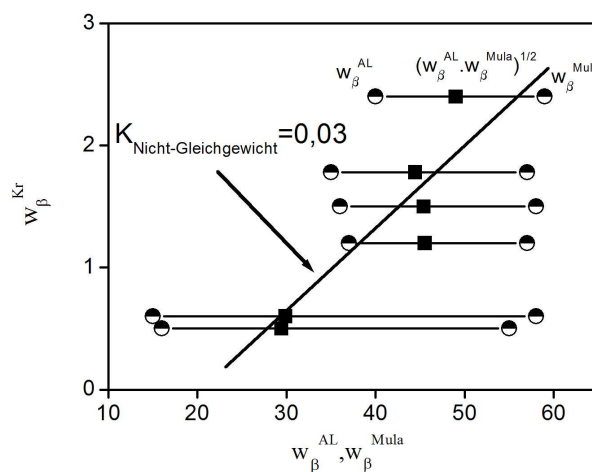


Abb. 8-17: Darstellung der Kristallisationsversuche in einem w_{β}^{Kr} vs. w_{β}^{AL} , w_{β}^{Mula} - Diagramm zur Ableitung des Verteilungskoeffizienten $K_{Nicht-Gleichgewicht}$

Unter Berücksichtigung des abgeleiteten Kristallisationsverteilungskoeffizienten $K_{\text{Nicht-Gleichgewicht}}$ lässt sich auch der zulässige α -Anteil in der Ausgangslösung der Kristallisation zu $w_{\alpha}^{AL} \approx 85\%$ bestimmen, um Produkt mit der erforderlichen Reinheit von 99% zu erhalten (Gl. 8-4). Die durchgeführten Versuche haben diesen Befund bereits belegt (s. Tab. 8-1).

Die Arbeiten in Bezug auf das Kopplungsverfahren haben jedoch gezeigt, dass der Hybridprozess nur sinnvoll ist, wenn die Raffinatlösung die SMB mit einer maximalen Reinheit von $w_{\alpha}^{AL} = 60\%$ verlässt (Kap. 8.3.4, Abb. 8-12). Somit kann das Kopplungsverfahren unter den oben beschriebenen Randbedingungen nicht zu einer Produktivitätserhöhung führen, wenn gleichzeitig die Reinheitsspezifikation erfüllt werden muss.

Die Konsequenzen des beobachteten limitierten Einbaus des β -Epimers im α -Kristall bei der Kristallisation sind, dass Gleichgewichtsbedingungen im Kristall nie sicherzustellen und dadurch hohe Reinheiten des Zielproduktes im untersuchten Bereich zu erzielen sind.

8.4. Zusammenfassung zur Anwendung der Phasendiagramme

Im Kapitel 8 wurde die Möglichkeit der Auftrennung von Enantiomeren durch Kristallisation anhand der Phasendiagramme von Mandelsäure und Threonin gezeigt. Während sich die Herstellung reiner Enantiomeren im Fall von eutektischen Systemen (wie Threonin) direkt realisieren lässt, ist eine kristallisationsbasierte Trennung hingegen für dystektische Systeme (wie Mandelsäure) nur nach einer vorgeschalteten Anreicherung möglich. Diese Anreicherung muss höhere enantiomere Reinheiten als die Eutektische liefern. Somit ist die Position des Eutektikums ausschlaggebend für die Kopplung der Trenntechniken. Die Kenntnis der Phasendiagramme ist in beiden Fällen äußerst wichtig. Die für Threonin realisierbare direkte „Bevorzugte Kristallisation“ ist ein im metastabilen Bereich ablaufender empfindlicher Prozess, bei dem präzise Daten über die Löslichkeitsgleichgewichte bedeutsam sind.

Weiterhin wurde ein komplexes Trennproblem zur effizienten Herstellung von reinen Epimeren eines industriellen Beispiel-Stoffsystems untersucht. Das vorgeschlagene Verfahren kombiniert die zwei Trennstufen Chromatographie und Kristallisation, die separat untersucht und diskutiert wurden. Die Arbeiten haben gezeigt, wie auf der Basis der bekannten Phasengleichgewichte eine selektive Kristallisation des α -PHB aus α/β -Mischungen möglich ist. Weiterhin wurde demonstriert, wie sich die Zusammensetzung der Raffinatlösung aus einer kontinuierlich durchgeführten SMB-Chromatographie (liefert die Ausgangslösung für die Kristallisation) auf die Ausbeute des Kristallisationsschrittes und des Gesamtprozesses sowie auf die Produktreinheit auswirkt. Mit dieser Studie wurde die besondere Rolle der Phasengleichgewichte bei der Realisierung komplexer Trennaufgaben eindeutig unterstrichen. Insbesondere wurde der oft bei der Trennung von Stereoisomeren unterschätzte und wenig beachtete Einfluss der Randlöslichkeit im Kristall auf die maximal zu erzielende Aufreinigung verdeutlicht.

9. Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

Kristallisationsverfahren stellen etablierte und verhältnismäßig preiswerte Prozesse zur Auftrennung von Stoffgemischen dar. Sie finden Anwendung bei der Herstellung von optisch reinen Substanzen. Ihre Stärke liegt in der Reproduzierbarkeit von angeordneten Strukturen, welche nur einen streng definierten Einbau in das Kristallgitter zulassen.

Eine Voraussetzung für die Realisierung eines Kristallisationsprozesses ist die Kenntnis der zugrunde liegenden Fest-Flüssig-Phasengleichgewichte. Sie liefern wesentliche Informationen darüber, ob eine Trennung unter den gewünschten Bedingungen realisierbar ist, wie hoch die Ausbeuten sein können und welche Trenntechniken anwendbar sind.

Die vorliegende Arbeit hat einen Beitrag zur Untersuchung der Fest-Flüssig-Phasengleichgewichte von Stereoisomeren geleistet, wobei der Schwerpunkt auf Löslichkeitsgleichgewichten lag.

In der Anfangsphase einer Prozessentwicklung werden Löslichkeitsdaten benötigt. Diese müssen oft experimentell bestimmt werden. Dabei sollte der Materialverbrauch minimal sein. In diesem Zusammenhang wurde im Rahmen der Dissertation eine *kalorimetriebasierte Methode zur Löslichkeitsuntersuchung* entwickelt, die, verglichen mit anderen Methoden, Sparpotential in Bezug auf Material- und Zeitaufwand besitzt. Die Löslichkeitskurve wird mit dieser Technik in einem breiten Temperaturbereich anhand eines einzigen optimierten Experiments erhalten. Die Messung des den Auflösungsprozess von Feststoffen begleitenden Wärmeeffekts liegt der Methode zugrunde. Die Ermittlung der Löslichkeit erfolgt dabei in einem Aufheizzyklus. Eine Schlüsselrolle für die Entwicklung und Quantifizierung der Methode hat die mathematische Beschreibung des dynamischen Experiments. Sie ermöglicht einerseits die Bewertung unterschiedlicher Einflussparameter auf die Löslichkeitsresultate, wie Lösungsenthalpie, Wärmekapazitäten und Temperaturgradienten der Löslichkeiten, andererseits liefert sie den Zusammenhang zwischen den gemessenen Wärmeströmen und den gesuchten Löslichkeiten. Auf der Basis umfangreicher Untersuchungen mit verschiedenen Stoffsystemen lassen sich folgende allgemeine Schlussfolgerungen in Hinblick auf die Anwendbarkeit des entwickelten Verfahrens ziehen:

- Die kalorimetrische Methode lässt sich gut als eine schnelle Screening-Methode bei Voruntersuchungen zur Löslichkeit anwenden. Damit können breite Temperaturbereiche mit einem reduzierten Materialverbrauch schnell erfasst werden.
- Ein wesentlicher Vorteil der Methode besteht in den geringen einzusetzenden Probemengen.
- Wie für polytherme Methoden typisch, hat dieses Verfahren den Vorteil, temperaturabhängige Phasenumwandlungen zu detektieren.

- Messungen bei hohen Drücken und hohen Temperaturen sind mit einem DSC-Gerät möglich.
- Zur Messung von auswertbaren thermischen Effekten müssen die Auflösungskinetik, der Anstieg der Löslichkeit mit der Temperatur und die Lösungswärme ausreichend sein (Dieses lässt sich an der charakteristischen Form des kalorimetrischen Signals leicht erkennen).

Diese Arbeit umfasste weiterhin umfangreiche Untersuchungen von Fest-Flüssig-Phasengleichgewichten unter Verwendung von klassischen Methoden für ausgewählte Stoffsysteme. Es handelte sich dabei um Mandelsäure, die Aminosäure Threonin und eine industriell relevante, als PHB bezeichnete, Substanz.

Zunächst wurden Schmelzphasengleichgewichte der Stereoisomeren von Mandelsäure und PHB ermittelt. Deren Bestimmung war von Bedeutung, da sie erste Auskünfte über das Phasenverhalten, die Form des Phasendiagramms und die Natur der festen Gleichgewichtsphasen gaben. Ferner wurden die Schmelzdaten der reinen Komponenten bei der Vorausberechnung von Löslichkeitsgleichgewichten benötigt.

Größtenteils war die vorliegende Arbeit mit der Untersuchung von ternären Phasengleichgewichten der Stereoisomeren von Mandelsäure, Threonin und PHB in unterschiedlichen Lösungsmitteln verbunden. Durch die Auswahl der Stoffsysteme wurden die zwei wichtigsten Typen berücksichtigt: Systeme mit Dystektikum und mit Eutektikum.

Das binäre System der *Mandelsäure*-Enantiomeren wurde als dystektisch (mit Bildung einer racemischen Verbindung) charakterisiert. Die Ermittlung des Schmelzpunktphasendiagramms ergab eine weitere racemische Phase, welche eine deutlich niedrigere Schmelztemperatur und -enthalpie im Vergleich zur bekannten stabilen Modifikation aufwies. Die gleichen Beobachtungen konnten in Gegenwart von Lösungsmittel gemacht werden, wobei die Löslichkeit höher als die des stabilen Racemats war.

Diese metastabile Phase wurde über eine Analyse mit DSC und XRPD eindeutig als monotrope Form des stabilen Racemats identifiziert.

Das Löslichkeitsverhalten der Mandelsäure-Spezies wurde in Wasser und zwei gepufferten chromatographischen Eluenten untersucht. In allen Lösungsmitteln zeigte Mandelsäure eine stark ausgeprägte Temperaturabhängigkeit der Löslichkeit, die insbesondere bei niedrigeren Temperaturen erhebliche Abweichungen vom idealen Zustand aufwies ($\gamma_i^l \gg 1$). Das Löslichkeitsverhalten lässt sich mit ionischen und heterochiralen Wechselwirkungen erklären. Die im Schmelzdiagramm gefundene eutektische Zusammensetzung wurde unabhängig vom Lösungsmittel und von der Temperatur bestätigt. Mit dem Ziel der Beschreibung der ermittelten Löslichkeiten der Mandelsäure wurde ein semiempirisches Modell auf der Basis der gemessenen Daten abgeleitet. Die Approximation der

Messwerte mittels dieses Modells sowie Löslichkeitsvorhersagen unter Verwendung klassischer thermodynamischer Ansätze (*Wilson, NRTL, UNIQUAC*) waren besser als Berechnungen für ideales Löslichkeitsverhalten. Allgemein lässt sich jedoch hervorheben, dass die Vorausberechenbarkeit von Löslichkeitsgleichgewichten mittels klassischer thermodynamischer Methoden begrenzt ist, da die verschiedenen räumlichen Konfigurationen von Stereoisomeren nicht berücksichtigt werden können. Weiterhin wird bei der Berechnung eine größere Anzahl von Stoffdaten benötigt, die nicht immer zugänglich ist (u.a. auch wegen der Möglichkeit der Zersetzung insbesondere von organischen Substanzen).

Im Fall von dystektischen Systemen lässt sich die Gewinnung reiner Enantiomeren aus dem Racemat über Kristallisation nur dann umsetzen, wenn ein anderes Trennverfahren der Kristallisationsstufe vorgeschaltet wird, welches eine Reinheit oberhalb der Eutektischen liefert.

Das zweite untersuchte Stoffsystem war die konglomeratbildende chirale Aminosäure *Threonin*.

Die Bestimmung des binären Schmelzpunktphasendiagramms war nicht möglich, weil die Substanz sich vor dem Erreichen des Schmelzpunktes zersetzte.

Das Löslichkeitsgleichgewicht von *Threonin* wurde in Wasser-Ethanol-Gemischen untersucht. *Threonin* ist gut in Wasser und kaum in Ethanol löslich. Diesbezüglich kann die Löslichkeit durch eine Änderung der Lösungsmittelzusammensetzung herabgesetzt und damit ein Kristallisationsprozess eingeleitet werden. *Threonin* verhält sich in Lösungen ideal, d.h. heterochirale Wechselwirkungen treten nicht auf. Es wurden lineare Zusammenhänge für die Löslichkeitsdaten der *Threonin*-Spezies in Bezug auf die Lösungsmittelzusammensetzung und Temperatur gefunden und mit einfachen Modellen beschrieben.

Da *Threonin* ein konglomeratbildendes Stoffsystem ist, lassen sich seine Enantiomeren direkt aus racemischen Lösungen durch die sogenannte „Bevorzugte Kristallisation“ herstellen. Obwohl sich der Trennprozess von der apparativen Seite her relativ leicht und wirtschaftlich gestalten lässt, ist dessen Realisierung und Steuerung anspruchsvoll. Die Grundvoraussetzung hierfür ist die Verfügbarkeit von präzisen Löslichkeitsgleichgewichten.

Weiterhin wurden Arbeiten zur Untersuchung der Fest-Flüssig-Phasengleichgewichte des industriellen Stoffsystems PHB durchgeführt. PHB bestand aus zwei Diastereomeren (Epimeren). Das Schmelzpunktphasendiagramm war vom konglomeratbildenden Typ.

Es konnte eine partielle Löslichkeit in den Randgebieten unter Anwendung von DSC- und XRPD-Analysen nachgewiesen werden. Die genaue Ermittlung der Grenze der Mischkristallbildung gestaltete sich als besonders schwierig, da Fest-Fest-Übergänge im Kristall die Gleichgewichtseinstellung verlangsamten. Darüber hinaus ist die Löslichkeit im festen Zustand von der Temperatur abhängig.

Die Löslichkeit von PHB wurde in unterschiedlichen Lösungsmitteln untersucht. Die PHB-Spezies zeigten ein schwaches Lösevermögen in unpolaren Lösungsmitteln, eine stark ausgeprägte Löslichkeit in Lösungsmitteln „mittlerer“ Polarität und eine gute Löslichkeit in stark polaren Lösungsmitteln. Die Untersuchung des ternären Phasendiagramms bestätigte die eutektische Zusammensetzung unabhängig vom Lösungsmittel und von der Temperatur. Aufgrund der erhaltenen Löslichkeitsdaten konnten Werte für die Lösungswärmen abgeleitet werden, die sich für die Interpolation der Löslichkeit einsetzen ließen.

Die gewonnenen Daten zum ternären Phasengleichgewicht von PHB flossen in die Auslegung eines gekoppelten Verfahrens zur Trennung beider Epimeren ein. Kühlungskristallisationsversuche wurden zwecks Validierung des Trennkzeptes durchgeführt. Die Resultate zeigten, dass aufgrund der partiellen Löslichkeit der Epimeren im festen Zustand eine Produktgewinnung mit der erforderlichen hohen Reinheit nicht realisierbar ist. Die Ergebnisse der Untersuchungen zu diesem Stoffsystem illustrieren nachdrücklich die besondere Rolle der Phasengleichgewichte. Die genauere Aufklärung des Mechanismus der Mischkristallbildung erfordert weitere Forschungsarbeiten, z.B. unter Einsatz von Molecular Modelling - Methoden.

Fazit der Arbeit ist, dass Untersuchungen von Fest-Flüssig-Phasengleichgewichten von Stereoisomeren keine triviale Aufgabe darstellen. Die Methoden zur theoretischen Vorausberechnung haben noch nicht die Phase erreicht, zuverlässige Daten für Verbindungen unterschiedlicher Raumkonfigurationen (Stereoisomeren) erzeugen zu können. Experimentelle Arbeiten hingegen liefern die erforderlichen Phasengleichgewichtsdaten. Es ist dabei mit einer großen Sorgfalt vorzugehen, um präzise thermodynamische Werte erzielen zu können. Eine Kombination verschiedener Techniken zur Analyse der Gleichgewichtsphasen ist meist unentbehrlich. Experimentelle Screening-Methoden, die keine hochgenauen Daten ergeben, jedoch zu einer Reduzierung des Aufwandes führen, sind insbesondere in der Anfangsphase einer industriellen Prozessentwicklung von Interesse.

Anhang A - Mandelsäure

Schmelzpunktphasendiagramm

Tab. A-1: Solidus- und Liquidustemperaturen, T_{eu} und T_m , im Schmelzpunktphasendiagramm der Mandelsäure als Funktion der Molanteile der (+)-Mandelsäure, $x_{(+)-MA}$ (gemessen mittels DSC)

$x_{(+)-MA}$	$T_{eu} / ^\circ C$	$T_m / ^\circ C$
1,0000		131,5
0,9406	114,5	127,5
0,9002	114,6	126,0
0,8504	114,1	124,0
0,7997	114,3	120,5
0,7508	114,4	118,6
0,7008	115,2	n.e.b. ^a
0,6902		114,6
0,6807		115,2
0,6604	115,2	n.e.b.
0,6310	115,0	117,8
0,6050	115,1	118,2
0,5514	115,0	119,7
0,5000		120,2
0,4000	114,6	118,2
0,3192		114,4
0,3096	115,2	n.e.b.
0,1994	115,1	120,5
0,0000		131,6

^a n.e.b. – nicht eindeutig bestimmbar

Tab. A-2: Schmelzenthalpie und -temperatur des Enantiomers, des Racemats und des Eutektikums der Mandelsäure (gemessen mittels DSC)

	$\Delta h_m / \text{kJ/mol}$	$T_m / ^\circ C$
(+)-MS	24,5	131,6
Racemat	25,6	120,2
Eutektikum (68,23/31,77)	24,9	114,8

Löslichkeitsdaten

Tab. A-3: Löslichkeit, X , der Enantiomeren, des Racemats und der eutektischen Zusammensetzung der Mandelsäure in Wasser. Mit $w_{(+)-MS}$ sind die Massenanteile von (+)-Mandelsäure in der eutektischen Zusammensetzung bezeichnet.

T /°C	(+)- MS	rac. Verbindung	eutektisch	
	X / Gew. %	X / Gew. %	X / Gew. %	$w_{(+)-MS}$
0	4,94	6,91	8,62	0,689
5	5,42	8,10	9,28	
10	6,30	9,32	10,81	
15	7,40	10,70	13,30	0,691
20	8,44	13,30	15,63 / 15,81	0,689 / 0,309
25	9,94	17,20	22,20 / 21,70	0,702, 0,685/ 0,308
30	11,90	24,79	33,90 / 34,10	0,707 / 0,305
35	15,83	36,20	48,50 / 48,90	0,705 / 0,307
40	22,56	51,33	60,18	
45	35,30			
50	49,19	68,47	73,76	
50	40,07			
55	60,32			
60	66,90	78,75	80,47	0,691

Tab. A-4: Löslichkeit, X , weiterer Mandelsäure-Mischungen in Wasser. Die Zusammensetzung der ternären Gemische ist in Massenanteilen, w , angegeben.

T /°C	X / Gew. %	w_{Wasser}	$w_{(-)-MS}$	$w_{(+)-MS}$
15	10,30	0,897	0,019	0,084
	12,30	0,877	0,038	0,085
	11,30	0,887	0,043	0,070
25	14,30	0,857	0,029	0,114
	16,50	0,835	0,039	0,126
	20,10	0,799	0,057	0,144
	22,20	0,778	0,066	0,156
	19,00	0,810	0,071	0,119
30	14,80	0,852	0,021	0,127
	23,80	0,762	0,057	0,181
	27,00	0,730	0,079	0,191
	28,10	0,719	0,104	0,177
	25,00	0,750	0,100	0,150

T /°C	X / Gew. %	w _{Wasser}	w _{(-)-MS}	w _{(+)-MS}
35	18,10	0,819	0,027	0,154
	22,10	0,779	0,025	0,196
	47,30	0,527	0,142	0,331
	41,70	0,583	0,155	0,262

Tab. A-5: Löslichkeit X in Gew. % der Enantiomeren, des Racemats und der eutektischen Zusammensetzung der Mandelsäure in chromatographischen Lösungen (s. Tab. 5-6). Mit $w_{(+)-MS}$ sind die Massenanteile von (+)-Mandelsäure in der eutektischen Zusammensetzung bezeichnet.

T /°C	Lösungsmittel (pH=3)				Lösungsmittel (pH=4)			
	(+)-MS	rac. MS	eut.	w _{(+)-MS}	(+)-MS	rac. MS	eut.	w _{(+)-MS}
0	6,53	13,97	13,32		6,91	10,43	11,50	
5	10,84	17,28						
10	14,15	23,39	26,17		10,97	18,99	23,65	0,694
20	20,50	33,64	39,29	0,703	19,09	36,03	43,10	
30	31,38	47,92	52,67	0,697	35,26	53,94	59,02	
40	44,20	60,29	64,40	0,705	53,40	66,64	70,32	0,705
50	58,27	70,17	73,00		66,06	75,00	78,22	0,707
60	68,80	77,38	79,19		76,77	82,37	85,82	

Wärmekapazitäten

Die Messung von spezifischen Wärmekapazitäten (C_p) könnte man als „umgekehrte Kalorimetrie“ bezeichnen (Gallagher, 1998). Man geht dabei so vor, dass in einem Kalorimeter (adiabatisch oder isoperibolisch) die zu untersuchende Substanz (oder Lösung) bekannter Masse hineingestellt wird, und man nach Zuführung einer genau bekannten Wärme die resultierende Temperaturänderung misst. Praktisch geschieht das, indem die Wärme elektrisch erzeugt und durch Präzisionsmessungen von Strom, Spannung und Zeit genau bestimmt wird. Die Genauigkeit ist gewöhnlich so hoch, dass eine grafische Auswertung der Messkurve nicht in Frage kommt (Wendlandt, 1986). Die spezifische Wärme errechnet sich aus dem einfachen Zusammenhang: $C_p = \Delta H / (\Delta T \cdot m)$ bei konstantem Druck gemessen (ΔH zugeführte Wärme, ΔT Temperaturänderung, m Masse der Probe).

Die Ermittlung der Wärmekapazität der racemischen Mandelsäure in Abb. A-1 erfolgte in einem kontinuierlichen Aufheizzyklus im DSC-Gerät. Damit wurde C_p als Temperaturfunktion im untersuchten Bereich erhalten. Details über die Durchführung derartiger Messungen sind in Höhne *et al.* (1996) angegeben.

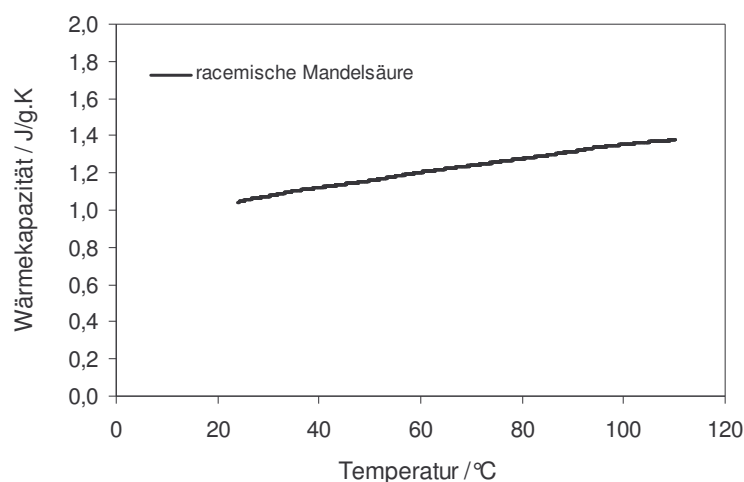


Abb. A-1: Bestimmung der spezifischen Wärmekapazität der racemischen Mandelsäure mittels DSC (DSC 111, Setaram)

In Abb. A-2 sind Resultate für Wärmekapazitätsmessungen wässriger Lösungen von racemischer Mandelsäure zusammengefasst. Die Messungen wurden im DRC für Proben bestimmter Konzentrationen bei konstanten Temperaturen durchgeführt. Wie bereits erwähnt, wurde eine definierte Wärmemenge durch eine elektrische Heizung in die Probe eingeführt und über die Temperaturänderung der Probe erfolgte die Ermittlung der Wärmekapazität. Offensichtlich ist die Temperaturabhängigkeit der untersuchten Lösungen nicht so stark ausgeprägt. Daher werden aus allen Messpunkten für eine bestimmte Konzentration Mittelwerte für die Wärmekapazität gebildet. Diese Daten sind in Abb. A-3 als Funktion der Lösungskonzentration dargestellt.

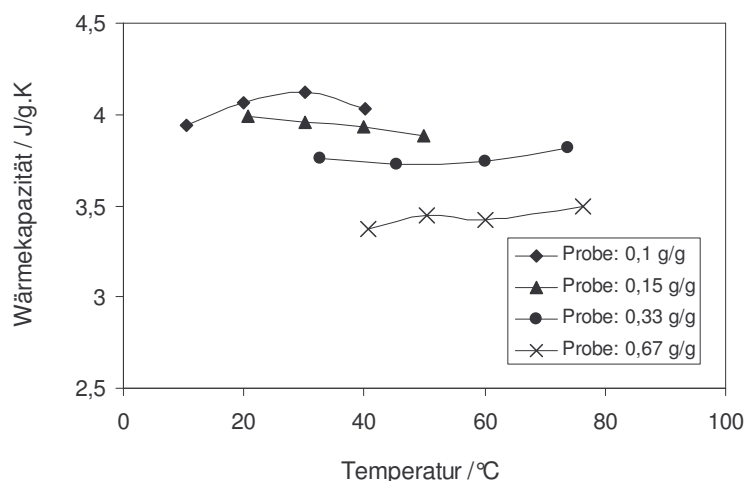


Abb. A-2: Messung der spezifischen Wärmekapazität von Lösungen unterschiedlicher Konzentrationen (rac. Mandelsäure – Wasser, DRC). Es ist eine relativ schwache Abhängigkeit der Lösungskonzentration von der Temperatur zu erkennen.

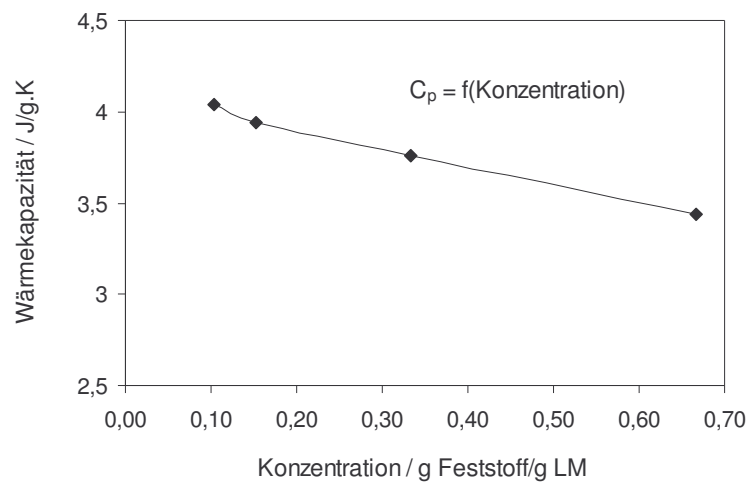


Abb. A-3: Darstellung der spezifischen Wärmekapazität als Funktion der Lösungskonzentration. Die Symbole sind Mittelwerte aus den Wärmekapazitätsmessungen für die jeweilige Lösungskonzentration in Abb. A-2.

Anhang B - Threonin

Löslichkeitsdaten

Tab. B-1. Löslichkeitsdaten (in Gew.%) von L- und DL-Threonin in H₂O/Ethanol-Gemischen (in Volumenanteilen), gemessen mittels Gravimetrie.

T /°C	20/80 v/v		40/60 v/v		60/40 v/v		80/20 v/v		100/0 v/v		
	DL-Thr	L-Thr	DL-Thr	L-Thr	DL-Thr	L-Thr	DL-Thr	L-Thr	DL-Thr	L-Thr	
10			0,76	0,37			1,01	6,18	2,90	14,34	7,34
15					2,82						
20	0,28		1,13	0,51	3,18	1,46	7,80	3,70	15,69	8,31	
25					3,54				16,62		
30			1,51	0,67	4,18	1,92	9,60	4,57	17,70	9,49	
34									18,74	10,12	
37									19,70	10,38	
40	0,35		2,01	0,73	5,55	2,55	11,56	5,60	19,84	10,78	
43									20,79	11,29	
46									21,38	11,79	

Tab. B-2. Löslichkeitsdaten (in Gew.%) von L- und DL-Threonin in H₂O/Ethanol-Gemischen (in Volumenanteilen), gemessen mittels HPLC.

T /°C	40/60 v/v		60/40 v/v		80/20 v/v		100/0 v/v		
	DL-Thr	L-Thr	DL-Thr	L-Thr	DL-Thr	L-Thr	DL-Thr	L-Thr	
10	1,00	0,59			1,18	6,16	3,07	14,45	7,74
20		0,79	2,97	1,63	7,88	3,93	16,32	9,03	
30	1,68	0,91	4,20	2,06	9,76	5,10	18,24	10,70	
40	2,13	1,23	5,86	2,60	12,33	6,29	21,88	12,18	

Anhang C – PHB

Schmelzpunktphasendiagramm

Tab. C-1: Solidus- und Liquidustemperaturen, T_{eu} und T_m , im Schmelzpunktphasendiagramm von PHB als Funktion der Molanteile des α -PHB, $x_{\alpha\text{-PHB}}$ (gemessen mittels DSC)

$x_{\alpha\text{-PHB}}$	$T_{eu} / ^\circ\text{C}$	$T_m / ^\circ\text{C}$
1,0000		122,08
0,9975		122,18
0,9966		122,04
0,9938		121,81
0,9924		121,75
0,9885		121,48
0,9869		121,77
0,9820		121,51
0,9820		121,22
0,9812	92,14	122,07
0,9720		121,26
0,9624	92,21	121,58
0,9520		120,33
0,9572	91,82	121,16
0,9300	91,85	120,55
0,9300	90,06	119,50
0,8993	88,46	117,86
0,8966	91,46	118,25
0,8946	90,58	118,85
0,8912	91,77	118,67
0,8337	90,07	115,51
0,8084	90,58	115,54
0,7968	90,39	114,43
0,7793	92,38	114,09
0,7648	91,45	113,15
0,7016	90,73	108,40
0,6559	91,24	107,69
0,3012	92,07	97,76
0,2005	93,10	102,59
0,1053	92,00	107,65
0,0808	92,87	108,28

$X_{\alpha\text{-PHB}}$	$T_{\text{eu}} / ^\circ\text{C}$	$T_{\text{m}} / ^\circ\text{C}$
0,0302	92,75	110,23
0,0000		110,50

Löslichkeitsdaten

Tab. C-2: Löslichkeitsdaten von α -Epimer (in Gew.%) in unterschiedlichen Lösungsmitteln

T / $^\circ\text{C}$	Hexan ^a	EA ^b	Aceton	DCM ^b	Hexan/35 ^c	Heptan/35 ^c	Heptan/45 ^c
-8						0,48	
-5						0,63	
5	0,0049	2,91	11,65	22,71	0,80	0,77	0,27
15		4,38	16,34	30,17	1,09	1,06	0,45
20						1,36	
25	0,0940	6,18	24,66	37,87	1,60	1,65	0,72
35	0,0052	8,82	25,4/25,2	27,4/28,6	2,46	2,37	1,30

^a Konzentration liegt im Fehlerbereich der HPLC

^b EA-Ethylacetat, DCM – Dichlormethan

^c Lösungsmittelgemisch, die 2. Komponente ist Ethylacetat, Volumenanteile

Tab. C-3: Löslichkeitsdaten von β -Epimer (in Gew.%) in unterschiedlichen Lösungsmitteln

T / $^\circ\text{C}$	Hexan ^a	EA ^b	Aceton	DCM ^b	Hexan/35 ^c	Heptan/35 ^c	Heptan/45 ^c
5		5,11	19,65	26,59	1,37	1,40	0,74
15		8,24	26,38	30,36	2,04	2,03	1,08
25	0,0079	10,48	33,74	34,53	3,54	3,01	1,70
35	0,0417	16,56	43,19	39,96	4,32	4,56	2,46

^a Konzentration liegt im Fehlerbereich der HPLC

^b EA-Ethylacetat, DCM – Dichlormethan

^c Lösungsmittelgemisch, die 2. Komponente ist Ethylacetat, Volumenanteile

Tab. C-4: Löslichkeitsdaten eutektischer Gemische, X – Löslichkeit in Gew.%, w_α – Massenanteile von α -PHB in der eutektischen Zusammensetzung.

T /°C	Ethylacetat		Aceton		Hexan/35 ^a		Heptan/35 ^a		Heptan/45 ^a	
	X	w_α	X	w_α	X	w_α	X	w_α	X	w_α
5	7,09	0,38	27,76	0,39	2,24	0,34	2,33	0,36	0,82	0,34
10	11,11	0,35								
15	12,91	0,36	35,70	0,40	2,98	0,36	3,29	0,35	1,73	0,35
20			44,91	0,38						
25	21,49	0,35	48,63	0,37	4,77	0,36	5,05	0,37	2,55	0,35
35	29,79	0,36	54,36	0,37	7,85	0,35	7,98	0,37	3,80	0,36

^a Lösungsmittelgemisch, die 2. Komponente ist Ethylacetat, Volumenanteile

Literaturverzeichnis

- Abrams, D. S. und J. M. Prausnitz: Statistical thermodynamics of liquid mixtures: a new expression for the excess Gibbs energy of partly or completely miscible systems., *AIChEJ*, (1975), 116.
- Adamson, A. W., *A Textbook of Physical Chemistry*, New York: Academic Press: 1979.
- Adriani, J. H.: Erstarrungs- und Umwandlungserscheinungen optischer Antipoden. *Z. Phys. Chem.*, 33 (1900), 453.
- Adv.Biochem.Eng./Biotechnol.: 27 (1983), Diverse Autoren, S. 1-83.
- Ahuja, S., *Chiral Separations: Applications and Technology*, Washington DC: American Chemical Society: 1997.
- Alexejew, W.: *J. prakt. Chem.*, 25 (1882), 518.
- André, R., L. Bou-Diab, P. Lerena, F. Stoessel, M. Giordano und C. Mathonat: A new reaction calorimeter for screening purposes during process development. *Org. Process Res. Dev.*, 6 (2002), 915.
- André, R., M. Giordano, C. Mathonat und R. Naumann: A new reaction calorimeter and calorimetric tools for safety testing at laboratory scale. *Thermochim. Acta*, 405 (2003), 43.
- Angus, W. R. und R. P. Owen: Aqueous solubilities of r- and l-mandelic acids and three O-Acyl-r-mandelic acids. *J. Chem. Soc. London, Ser. A* (1943a), 231.
- Angus, W. R. und R. P. Owen: The stability of racemates. Mandelic acid and some of its derivatives., *J. Chem. Soc. London, Ser. A* (1943b), 227.
- Anonymus: *Chemical Engineering*, November 8 (1965), 247.
- Archer, W. L., *Industrial Solvents Handbook*, New York: Marcel Dekker: 1996.
- Bähr, W. und H. Theobald, *Organische Stereochemie. Begriffe und Definitionen.*, Heidelberg: Springer-Verlag: 1973.
- Barker, J. A., *Lattice Theories of the Liquid State*, New York: Macmillan Publishing Company: 1963.
- Beckmann, W., Personal Communication, *Schering AG Berlin*, 2004.
- Beilles, S., P. Cardinael, E. Ndzie, S. Petit und G. Coquerel: Preferential crystallisation and comparative crystal growth study between pure enantiomer and racemic mixture of a chiral molecule: 5-ethyl-5-methylhydantoin. *Chem. Eng. Sci.*, 56 (2001), 2281.
- "Beilstein Crossfire", Beilstein Informationssysteme, 2001.
- Berthod, A., Y. Liu, C. Bagwill und D. W. Armstrong: Facile liquid chromatographic enantioresolution of native amino acids and peptides using a teicoplanin chiral stationary phase. *J. Chromatogr., A*, 731 (1996), 123.

- Bézar, L., W. Otto und W. Beckmann, *Purification of Abecarnil during the drowning-out- and cooling crystallization: 4th BIWIC (1997)*, Bremen 131.
- Blumenstein, J. Chiral Drugs: Regulatory Aspects. *in: Chirality in industry. The commercial manufacture and application of optically active compounds*. Collins *et al.*, Eds., Chichester: John Wiley & Sons: 1997.
- BMBF-Verbund-Projekt, *Stofftrennung durch Kopplung von Chromatographie und Kristallisation*. Abschlussbericht des Projekts NMT/CT/03C0319, U. Budde, H. Lorenz, W. Beckmann, A. Brandt, K. Gedicke, D. Sapoundjiev, Projektleiter: A. Seidel-Morgenstern, Berlin, 2005.
- Bockstanz, G. L., M. Buffa und C. T. Lira: Solubilities of alpha-anhydrous glucose in ethanol-water mixtures. *J. Chem. Eng. Data*, 34 (1989), 426.
- Boedeker, E. R. und A. G. Oblad: The Physical and Chemical Properties of Hydrocarbon Solutions of Aluminum Bromide. I. The Solubility of Aluminum Bromide in n-Hexane. *J. Am. Chem. Soc.*, 69 (1947), 2036.
- Bohnet, M. und F. Ullmann, Eds. (2003). *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*. Weinheim: Wiley-VCH.
- Boldyreva, E. V., V. A. Drebuschak, T. N. Drebuschak, I. E. Paukov, Y. A. Kovalevskaya und E. S. Shutova: Polymorphism of glycine. Part 2., *J. Therm. Anal. Cal.*, 73 (2003), 419.
- Böttger, W.: *Z. Phys. Chem.*, 46 (1903), 521.
- Broul, M., J. Nývlt und O. Söhnle, *Solubility of Inorganic Two-Component Systems*, Prague: Czechoslovak Academy of Sciences: 1981.
- Brunner, H., *Rechts oder Links - in der Natur und Anderswo*, Weinheim: Wiley-VCH: 1999.
- Cabani, S., G. Conti, E. Matteoli und A. Tani: Apparent molal heat capacities of organic compounds in aqueous solution. *J. Chem. Soc., Faraday Transactions I*, 73 (1977), 476.
- Capewell, S. G., G. T. Hefter und P. M. May: Improved apparatus and procedures for the measurement of solubility of rapidly equilibrating solid-liquid systems to 90 °C. *Rev. Sci. Instrum.*, 70 (1999), 1481.
- Carta, R. und G. Tola: Solubilities of L-glycine, L-tyrosine, L-leucine, and glycine in aqueous solutions at various pHs and NaCl concentrations. *J. Chem. Eng. Data*, 41 (1996), 414.
- Castronuovo, G., V. Elia, M. Niccoli und F. Velleca: Simultaneous determination of solubility, dissolution and dilution enthalpies of a substance from a single calorimetric experiment. *Thermochim. Acta*, 320 (1998), 13.
- Chatelier, H. L.: Sur la loi générale de solubilité des corps normaux. *C. R. Acad. Sci.*, 118 (1894), 638.
- Choi, P. und E. McLaughlin: Effect of phase transition on the solubility of a solid. *AIChEJ*, 29 (1983), 150.
- Clarke, R. G., L. Hnedkovský, P. R. Tremaine und V. Majer: Amino acids under hydrothermal conditions: apparent molar heat capacities of aqueous alpha-alanine, beta-alanine, glycine and proline at temperatures from 298 to 500K and pressures up to 30 Mpa. *J. Phys. Chem. B*, 104 (2000), 11781.
- Collins, A. N., G. N. Sheldrake und J. Crosby, Eds. (2000). *Chirality in Industry: The Commercial Manufacture and Application of Optically Active Compounds*. Chichester: John Wiley & Sons.

Coquerel, G.: Review on the heterogeneous equilibria between condensed phases in binary systems of enantiomers. *Enantiomer*, 5 (2000), 481.

Courvoisier, L., L. Mignot, M. N. Petit und G. Coquerel: Combined effect of polymorphism and process on preferential crystallization: example with (\pm)-5-(4'-methylphenyl)-5-methylhydantoin. *Organic Process Research & Development*, 7 (2003), 1007.

Coutinho, J. A. P. und V. Ruffier-Meray: A new method for measuring solid-liquid equilibrium phase diagrams using calorimetry. *Fluid Phase Equilibria*, 148 (1998), 147.

Dalton, J. B. und C. L. A. Schmidt: The solubilities of certain amino acids in water, the densities of their solutions at twenty-five degrees, and the calculated heats of solution and partial molal volumes. *J. Biol. Chem.*, 103 (1933), 549.

Davey, R. und J. Garside, *From Molecules to Crystallizers. An Introduction to Crystallization*, New York: Oxford University Press: 2000.

Davey, R., A. M. Hilton und J. Garside: Crystallization from oil in water emulsions: particle synthesis and purification of molecular materials. *Chem. Eng. Res. & Des.*, 75 A2 (1997), 245.

Dey, B. P. und S. C. Lahiri: Solubilities of amino acids in methanol+water mixtures at different temperatures. *Indian J. Chem.*, 27A (1988), 297.

Dolezalek, F.: *Z. Phys. Chem.*, (1908), 727.

Druot, S.: *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, 275 (1996), 271.

Duddu, S. P., F. K.-Y. Fung und D. J. W. Grant: Effect of the opposite enantiomer on the physicochemical properties of (-)-ephedrinium 2-naphthalenesulfonate crystals. *Int. J. Pharm.*, 94 (1993), 171.

Dunn, M. S., F. J. Ross und L. S. Read: The solubility of the amino acids in water. *J. Biol. Chem.*, 103 (1933), 579.

Eddy, R. D., P. E. Machemer und A. W. C. Menzies: Retroflex aqueous solubility curves, and the respective solubilities of the monohydrate and monodeuterate of manganous sulfate in ordinary and in deuterium water. *Journal of Physical Chemistry*, 45 (1942), 908.

Eliel, E. L., S. Wilen und M. Doyle, *Basic Organic Stereochemistry*, New York: Wiley-Interscience: 2001.

Elsner, M. P., D. F. Menéndez, E. A. Muslera und A. Seidel-Morgenstern: Experimental study and simplified mathematical description of preferential crystallisation. *Chirality*, 17 (2005), S183-S195.

Elvers, B., Ed. (1989). *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*. Weinheim: Wiley-VCH.

Endoh, K. und H. Suga: Phase diagram of salt–water system determined by TG-DTA. *Thermochim. Acta*, 327 (1999), 133.

Ferreira, L. A., E. A. Macedo und S. P. Pinho: Solubility of amino acids and diglycine in aqueous–alkanol solutions. *Chem. Eng. Sci.*, 59 (2004), 3117.

Findlay, A., *Die Phasenregel*, Weinheim: Verlag Chemie GmbH: 1958.

Flick, E. W., *Industrial Solvents Handbook*, Park Ridge, NJ: Noyes Data: 1991.

- Flood, A. E., J. Addai-Mensah, M. R. Johns und E. T. White: Refractive index, viscosity, density, and solubility in the system fructose + ethanol + water at 30, 40, and 50 °C. *J. Chem. Eng. Data*, 41 (1996), 418.
- Flory, P. J.: Thermodynamics of high polymer solutions. *J. Chem. Phys.*, 9 (1941), 660.
- Flory, P. J., *Principles of Polymer Chemistry*, Ithaca, N. Y.: Cornell University Press: 1953.
- Flory, P. J., *Statistical mechanics of chain molecules*, New York: Interscience Publishers: 1968.
- Foster, A. C. und J. A. Kemp: Glycine maintains excitement. *Nature*, 338 (1989), 377.
- Fouquey, C. und M. Leclercq: Determination de la purete optique d'un corps cristallin par calorimetrie. II. Validite de la methode et precision des resultats. *Tetrahedron*, 26 (1970), 5637.
- Frank, T. C., J. R. Downey und S. K. Gupta: Quickly screen solvents for organic solids. *Chem. Eng. Progress*, 95 (1999), 41.
- Fredenslund, A., J. Gmehling und P. Rasmussen, *Vapor-Liquid Equilibria using UNIFAC, a Group Contribution Method.*, Amsterdam: Elsevier: 1977.
- Fredenslund, A., R. L. Jones und J. M. Prausnitz: Group-contributions estimation of activity coefficients in nonideal liquid mixtures. *AIChEJ*, (1975), 1086.
- Fujita, Y., Y. Baba, A. Kagemoto und R. Fujishiro: Study on the thermal properties of mandelic acid using differential thermal analysis method (in Japanisch). *Jpn. Chem. Assoc.*, 9 (1972), 1563-1567.
- G. T. Hefter, R. P. T. T., *The Experimental Determination of Solubilities*, West Sussex, England: John Wiley & Sons: 2003.
- Gabas, N., T. Carillon und N. Hiquily: Solubilities of D-Xylose and D-Mannose in water-ethanol mixtures at 25 °C. *J. Chem. Eng. Data*, 33 (1988), 128.
- Gallagher, P. K., *Handbook of Thermal Analysis and Calorimetry*, Amsterdam: Elsevier: 1998.
- Gedicke, K., W. Beckmann, A. Brandt, D. Sapoundjiev, H. Lorenz, U. Budde und A. Seidel-Morgenstern, *Coupling chromatography and crystallization for efficient separations of isomers: Proceedings 8th International Conference on Fundamentals of Adsorption (FOA 2004) (2004)*, Sedona (USA).
- Gessner, A. W.: Switch materials to prevent pollution. *Chem. Eng. Progress*, 94 (1998), 59.
- Gmehling, J., T. F. Anderson und J. M. Prausnitz: Solid-Liquid Equilibria using UNIFAC. *Ind. Eng. Chem. Fundam.*, 17 (1978), 269.
- Gmehling, J. und A. Brehm, *Grundoperationen, Lehrbuch der Technischen Chemie: Band 2*, Stuttgart: Thieme-Verlag: 1996.
- Gmehling, J. und B. Kolbe, *Thermodynamik*, Weinheim, Germany: VCH Verlagsgesellschaft mbH: 1992.
- Gray, C. G. und K. E. Gubbins, *Theory of Molecular Fluids*, Oxford: Oxford University Press, **1**: 1984.
- Guggenheim, E. A., *Applications of Statistical Mechanics*, Oxford: Oxford University Press: 1966.

Guggenheim, E. A., *Thermodynamics*, Amsterdam, New York, Oxford: North-Holland: 1977.

Hemminger, W. F. und H. K. Cammenga, *Methoden der thermischen Analyse*, Heidelberg: Springer-Verlag: 1989.

Henck, J.-O., U. J. Griesser und A. Burger: Polymorphie von Arzneistoffen: eine wirtschaftliche Herausforderung?, *Pharm. Ind.*, 59 (1997), 165.

Hildebrand, J. H. und R. L. Scott, *Regular Solutions*, Englewood Cliffs, N. J.: Prentice-Hall: 1962.

Hilfiker, R., J. Berghausen, F. Blatter, A. Burkhard, S. M. D. Paul, B. Freiermuth, A. Geoffroy, U. Hofmeier, C. Marcolli, B. Siebenhaar, M. Szelagiewicz, A. Vit und M. v. Raumer: Polymorphism - integrated approach from high-throughput screening to crystallization optimization. *J. Therm. Anal. Cal.*, 73 (2003), 429.

Hofmann, G., Ed. (2004). Kristallisation in der industriellen Praxis. Weinheim: Wiley-VCH.

Höhne, G., W. Hemminger und H.-J. Flammersheim, *Differential Scanning Calorimetry: an Introduction for Practitioners*, Berlin: Springer Verlag: 1996.

Höll, K. und A. Grohmann, *Wasser: Nutzung im Kreislauf, Hygiene, Analyse und Bewertung*, Berlin: Walter de Gruyter: 2002.

Hoppe, B. und J. Martens: Aminosäuren - Herstellung und Gewinnung. *Chem. Unserer Zeit*, 18 (1984), 73.

Huggins, M. L.: Solutions of long chain compounds. *J. Phys. Chem.*, (1941), 440.

Izumi, Y., I. Chibata und T. Itoh: Production and utilization of amino acids. *Angew. Chem.*, 17 (1978), 176.

Jacques, J., A. Collet und S. H. Wilen, *Enantiomers, Racemates, and Resolutions*, Malabar, Florida, USA: Krieger Publishing Company: 1994.

Jacques, J. und J. Gabard: Study of optical antipodal mixtures / in FRENCH. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1 (1972), 342.

Joback, K. G. Solvent Substitution for Pollution Prevention. in: Environmental Management and Pollution Prevention. Nalven, Ed. New York: AIChE: 1997.

Jones, A. G., *Crystallization Process Systems*, Oxford: Butterworth-Heinemann: 2000.

Kaspereit, M.: *Separation of enantiomers by a process combination of chromatography and crystallization*, Otto-von-Guericke-Universität, PhD thesis, 2006.

Kaspereit, M., K. Gedicke, V. Zahn, A. W. Mahoney und A. Seidel-Morgenstern: Shortcut method for evaluation and design of a hybrid process for enantioseparations. *Journal of Chromatography A*, 1092 (2005), 43.

Kaspereit, M., H. Lorenz und A. Seidel-Morgenstern, *Coupling of simulated moving bed technology and crystallization to separate enantiomers*: Fundamentals of Adsorption 7 (2002), Shinjuko, Japan 101.

Khoshkbarchi, M. K. und J. H. Vera: Effect of NaCl and KCl on the solubility of amino acids in aqueous solutions at 298.2 K: measurements and modelling. *Ind. Eng. Chem. Res.*, 36 (1997), 2445.

Kirginzev, A. N., L. N. Trusnikova und V. G. Lavrent'eva, *Die Löslichkeit anorganischer Stoffe im Wasser, in Russisch*, Leningrad: Izd. Chimija: 1972.

Kitaigorodskii, A. I., *Molekülkristalle*, Berlin: Akademie-Verlag: 1979.

Klamt, A.: Conductor-like screening model for real solvents: a new approach to the quantitative calculation of solvation phenomena. *J. Phys. Chem.*, 99 (1995), 2224.

Klamt, A. COSMO und COSMO-RS. in: Encyclopedia of Computational Chemistry. Schleyer, Ed. New York: Wiley: 1998.

Klamt, A., *COSMO-RS: from quantum chemistry to fluid phase thermodynamics and drug design*, Amsterdam: Elsevier: 2005.

Klamt, A., V. Jonas, T. Bürger und J. C. W. Lohrenz: Refinement and parametrization of COSMO-RS. *J. Phys. Chem.*, 102 (1998), 5074.

Klein, J. A. und D. T. Wu. Principles of Solvent Selection in Paint Formulations. in: Surface Coatings - Science and Technology. Paul, Ed. New York: Wiley: 1996.

Kofler, L. und A. Kofler, *Mikro- Methoden zur Kennzeichnung organischer Stoffe und Stoffgemische*, Weinheim und Berlin: Verlag Chemie: 1945.

Kozma, D., Ed. (2002). Handbook of Optical Resolution via Diastereomeric Salt Formation CRC Press.

Kuhnert-Brandstätter, M. und R. Ulmer: Beitrag zur thermischen Analyse optischer Antipoden: Mandelsäure. *Mikrochim. Acta*, (1974), 927.

Kuramochi, H., H. Noritomi, D. Hoshino und K. Nagahama: Measurements of solubilities of two amino acids in water and prediction by the UNIFAC model. *Biotechnol. Prog.*, 12 (1996), 371.

Laar, J. J. v.: L'allure des courbes de fusion d'alliages solides et d'amalgames. *Arch. Neerl.*, 2 (1903), 264.

Laar, J. J. v., *Die Thermodynamik einheitlicher Stoffe und binärer Gemische*, Groningen, Netherlands: Verlag von P. Noordhoff N. V.: 1935.

Landolt-Börnstein Online, Springer, 2000.

Langmuir, I., *The distribution and orientation of molecules: Third Colloid Symp. Monograph*. (1925), New York.

Lehmann, O.: XXIX. Mikrophysikalische Untersuchungen., *Zeitschrift für Kristallographie und Mineralogie, Leipzig*, 12 (1887), 377.

Li, Z. J., M. T. Zell, E. J. Munson und D. J. W. Grant: Characterization of racemic species of chiral drugs using thermal analysis, thermodynamic calculation, and structural studies. *J. Pharm. Sci.*, 88 (1999), 337.

Lim, B., R. B. H. Tan, S. Ng und C. Ching: Solubility phase diagram of praziquantel enantiomeric system. *Chirality*, 7 (1995), 74.

Lira-Galeana, C., A. Firoozabadi und J. M. Prausnitz: Thermodynamics of wax precipitation in petroleum mixtures. *AIChEJ*, 42 (1996), 239.

- Lohmann, J.: *Revision, Erweiterung und Evaluation von Gruppenbeitragsmethoden*, Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Dissertation, 2000.
- Lorenz, H.: *Heterogene Prozesse am Beispiel der Verbrennung fester Stoffe und der Kristallisation aus Lösungen*, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Habilitationsarbeit, 2003.
- Lorenz, H., W. Beckmann, U. Budde, D. Sapoundjiev und A. Seidel-Morgenstern, *Partial miscibility in the solid state - experimental accessibility and independent corroboration: a case study on a diastereomeric intermediate*: The 16th Int. Symposium on Industrial Crystallization (ISIC 16) (2005), Dresden.
- Lorenz, H., A. Perlberg, D. Sapoundjiev, M. P. Elsner und A. Seidel-Morgenstern: Crystallization of enantiomers. *Chem. Eng. Process.*, (2006), available online at www.sciencedirect.com.
- Lorenz, H., D. Sapoundjiev und A. Seidel-Morgenstern: Enantiomeric mandelic acid system-melting point phase diagram and solubility in water. *J. Chem. Eng. Data*, 47 (2002), 1280.
- Lorenz, H., D. Sapoundjiev und A. Seidel-Morgenstern: Solubility equilibria in chiral systems and their importance for enantioseparation. *Eng. Life Sci.*, 3 (2003), 132.
- Lorenz, H. und A. Seidel-Morgenstern: Binary and ternary phase diagrams of two enantiomers in solvent systems. *Thermochim. Acta*, 382 (2002), 129.
- Lorenz, H. und A. Seidel-Morgenstern: A contribution to the mandelic acid phase diagram. *Thermochim. Acta*, 415 (2004), 55.
- Lorenz, H., P. Sheehan und A. Seidel-Morgenstern: Coupling of simulated moving bed chromatography and fractional crystallisation for efficient enantioseparation. *J. Chromatogr. A*, 908 (2001), 201.
- Macedo, E. A. und A. M. Peres: Thermodynamics of ternary mixtures containing sugars. SLE of D-fructose in pure and mixed solvents. Comparison between modified UNIQUAC and modified UNIFAC. *Ind. Eng. Chem. Res.*, 40 (2001), 4633.
- Majumder, K., M. K. Majumder und S. C. Lahiri: Solubilities of amino acids in dioxane+water mixtures and the determination of transfer free energies of interaction of amino acid from water to aquo-organic mixtures. *Z. Phys. Chem.*, 214 (2000), 285.
- Marchand, P., L. Lefebvre, G. Perez, J.-J. Counieux und G. Coquerel: Theoretical and experimental interpretation of the signals from discontinuous isoperibolic thermal analysis. *J. Therm. Anal. Cal.*, 68 (2002), 37.
- Matsumoto, M., H. Yajima und T. Handa: Thermoanalytical and calorimetric studies on polymorphic behaviors of crystalline modifications in aliphatic alpha-amino acids with normal alkyl chains. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 59 (1986), 3803.
- Matsuoka, M. und H. Fukushima: *Bunri Gijutsu (Separation Process Engineering)*, 16 (1986).
- Maurer, G., *Thermodynamic Properties of Complex Fluid Mixtures*, Weinheim: Wiley-VCH: 2004.
- McCrone, W. C.: *Phys. Chem. Org. Solid State*, 2 (1965), 725.
- Mersmann, A., *Crystallization Technology Handbook*, New York: Marcel Dekker: 1995.
- Mitchell, S.: *J. Chem. Soc.*, (1926), 1333.

- Mohan, R.: *Crystallisation from solution: methods for the study of solubility, kinetics and phase transformation*, PhD thesis, 2001.
- Mohan, R., H. Lorenz und A. S. Myerson: Solubility measurement using differential scanning calorimetry. *Ind. Eng. Chem. Res.*, 41 (2002), 4854.
- Mullin, J. W., *Crystallization*, Oxford: Butterworth-Heinemann: 1997.
- Münzel, K.: *Progr. Drug Res.*, 10 (1966), 204.
- Myerson, A. S., *Handbook of Industrial Crystallization*, Boston: Butterworth-Heinemann: 1993.
- Nass, K. K.: Rational solvent selection for cooling crystallizations. *Ind. Eng. Chem. Res.*, 33 (1994), 1580.
- Ndzié, E., O. Ludemann-Hombourger, J. Bléhaut, S. K. Perrin und W. Hauck, *Coupling chromatography with crystallization: global purification process*: Proceedings 10th International Workshop on Industrial Crystallization (BIWIC 2003) (2003), Rouen (France) 87.
- Nishiguchi, N., M. Moritoki, T. Shinohara und K. Toyokura, Botsaris und Toyokura, Eds., *Separation and Purification by Crystallisation*, Washington DC: American Chemical Society: 1997.
- Nozaki, Y. und C. Tanford: The solubility of amino acids and related compounds in aqueous ethylene glycol solutions. *J. Biol. Chem.*, 240 (1965), 3568.
- Nývlt, J., *Industrial Crystallisation from Solution*, London: Butterworth & Co Ltd: 1971.
- Nývlt, J., *Solid-Liquid Phase Equilibrium*, Praha: Academia Publishing House of the Czechoslovak: 1977.
- O'Neil, M. J. und S. Budavari, Eds. (2001). The Merck index: an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. NJ: Whitehouse Station.
- Ostwald, W.: Studien über die Bildung und Umwandlung fester Körper. *Z. Phys. Chem.*, 22 (1897), 289.
- Park, K., J. M. B. Evans und A. S. Myerson: Determination of solubility of polymorphs using Differential Scanning Calorimetry. *Cryst. Growth Des.*, 3 (2003), 991.
- Pasteur, L.: Memoires lus. *C. R. Hebd. Seance Acad. Sci.*, 26 (1848), 535.
- Patil, A. O., W. T. Pennington, I. C. Paul, D. Y. Curtin und C. E. Dykstra: Reactions of crystalline (R)-(-) and (S)-(+)-mandelic acid with amines. Crystal structure and dipole moment of (S)-mandelic acid. A method of determining absolute configuration of chiral crystals., *J. Am. Chem. Soc.*, 109 (1987), 1529.
- Peng, D. Y. und D. B. Robinson: A new two-constant equation of state. *Ind. Eng. Chem. Fundam.*, 15 (1976), 59.
- Peres, A. M. und E. A. Macedo: Representation of solubilities of amino acids using the UNIQUAC model for electrolytes. *Chem. Eng. Sci.*, 49 (1994), 3803.
- Peres, A. M. und E. A. Macedo: Prediction of thermodynamic properties using a modified UNIFAC model: application to sugar industrial systems. *Fluid Phase Equilibria*, 158-160 (1999), 391.
- Perlberg, A.: Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, in Vorbereitung, PhD thesis, 2006.

- Perlovich, G. L., L. K. Hansen und A. Bauer-Brandl: The polymorphism of glycine – thermochemical and structural aspects. *J. Therm. Anal. Cal.*, 66 (2001), 699.
- Perry, R. H. und D. W. Green, *Perry's Chemical Engineers' Handbook*, New York: McGraw-Hill: 1997.
- Pettersson, K.: Stereochemical studies in the alpha-aryl carboxylic acid series with special reference to phenyl- and 2-thienyl-substituted compounds. *Ark. Kemi*, 10 (1957), 297.
- Pinho, S. P., C. M. Silva und E. A. Macedo: Solubility of amino acids: a group-contribution model involving phase and chemical equilibria. *Ind. Eng. Chem. Res.*, 33 (1994), 1341.
- Pradhan, A. A. und J. H. Vera: Effect of acids and bases on the solubility of amino acids. *Fluid Phase Equilibria*, 152 (1998), 121.
- Prausnitz, J. M., R. N. Lichtenthaler und E. G. d. Azevedo, *Molecular Thermodynamics of Fluid-Phase-Equilibria*, New Jersey, USA: Prentice-Hall: 1986.
- Predel, B., M. Hoch und M. Pool, *Phase Diagrams and Heterogeneous Equilibria: a Practical Introduction*, Berlin: Springer-Verlag: 2004.
- Prigogine, I., *The Molecular Theory of Solutions*, Amsterdam: North-Holland Publishing Company: 1957.
- Prigogine, I. und R. Defay, *Chemische Thermodynamik*, Leipzig: VEB Deutscher Verlag für Grundstoffindustrie: 1962.
- Profir, V., E. Furusjö, L.-G. Danielsson und A. C. Rasmuson: Study of crystallization of mandelic acid in water using in situ ATR-IR spectroscopy. *Cryst. Growth Des.*, 2 (2002), 273.
- Profir, V. und M. Matsuoka: Process and phenomena of purity decrease during the optical resolution of DL-threonine by preferential crystallization. *Colloids and Surfaces A*, 164 (2000), 315.
- Profir, V. und A. C. Rasmuson, *On the separation of enantiomers by direct crystallization*: BIWIC 2001, 8th International Workshop on Industrial Crystallization (2001), Delft, Niederlande 71.
- Rauls, M., Personal Communication, *BASF AG Ludwigshafen*, 2000.
- Reichardt, C., *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, New York: Wiley-VCH: 1988.
- Reichardt, C., *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, Weinheim: Wiley-VCH: 2003.
- Reid, R. C., J. M. Prausnitz und B. E. Poling, *The Properties of Gases and Liquids*, New York: McGrawHill: 1987.
- Renon, H. und J. M. Prausnitz: Local compositions in thermodynamic excess functions for liquid mixtures., *AIChEJ*, (1968), 135.
- Reuter, K.: *Emulsion crystallization process used to separate and purify chemicals*. Patent-Nr. WO 9912623 A, 1985.
- Rittner, S. und R. Steiner: Die Schmelzkristallisation von organischen Stoffen und ihre großtechnische Anwendung. *Chem. Ing. Tech.*, 57 (1985), 91.

- Rodrigo, A., H. Lorenz und A. Seidel-Morgenstern: Online monitoring of preferential crystallization of enantiomers. *Chirality*, 16 (2004), 499.
- Römpp Chemie Lexikon, Multimedia Viewer Version 2.00*, Georg Thieme Verlag, 1995.
- Roozeboom, H. W. B.: Löslichkeit und Schmelzpunkt als Kriterien für racemische Verbindungen, pseudoracemische Mischkristalle und inaktive Konglomerate. *Z. Phys. Chem.*, 28 (1899), 494.
- Rose, H. A.: Crystallographic data. 61. DL-mandelic acid., *Anal. Chem.*, 24 (1952), 1680.
- Rowlinson, J. S. und I. D. Watson: *Chem. Eng. Sci.*, 24 (1969), 1565.
- Sapoundjiev, D., H. Lorenz, W. Beckmann, U. Budde, K. Gedicke und A. Seidel-Morgenstern, *Crystallization aspects in a hybrid process for the separation of isomers*: Annual Conference of the British Association for Crystal Growth (2004), University of Leeds.
- Schreiner, A. und A. König: Bestimmung der Kristallisationskinetik von organischen Schmelzen bei der Suspensionskristallisation. *Chem. Ing. Tech.*, 1+2 (2001), 44.
- Schröder, I.: Über die Abhängigkeit der Löslichkeit eines festen Körpers von seiner Schmelztemperatur. *Z. Phys. Chem.*, (1893), 449.
- Seidell, A., *Solubilities of Inorganic and Metal Organic Compounds; a Compilation of Quantitative Solubility Data from the Periodical Literature*, New York: D. Van Nostrand Company Inc., **2**: 1941.
- Seidel-Morgenstern, A.: Zur Trennung eines Moleküls von seinem Spiegelbild. *Magdeburger Wissenschaftsjournal*, 1 (1999), 17.
- Seyer, W. F., S. Yip und G. Pyle: Mutual Solubilities of Hydrocarbons. III. Systems cis-Decahydronaphthalene--trans-Decahydronaphthalene, cis-Dehydronaphthalene--Tetracosane, cis-Decahydronaphthalene--Dotriacontane. *J. Am. Chem. Soc.*, 72 (1950), 3162.
- Sheldon, R. A., L. A. Hulshof, A. Bruggink, F. J. J. Leusen, A. D. v. d. Haest und H. Wijnberg, *Crystallization techniques for the industrial synthesis of pure enantiomers*: Proc Chiral '90 Symposium (1990), Manchester 101.
- Shiraiwa, T., M. Yamauchi, Y. Yamamoto und H. Kurokawa: Optical resolution by replacing crystallization of DL-threonine. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 63 (1990), 3296.
- Silcock, H., *Solubilities of Inorganic and Organic Compounds*, Oxford: Pergamon: 1979.
- Soave, G.: Equilibrium constants from a modified Redlich-Kwong equation of state. *Chem. Eng. Sci.*, 27 (1972), 1197.
- Soto, A., A. Arce, M. K. Khoshkbarchi und J. H. Vera: Measurements and modelling of the solubility of a mixture of two amino acids in aqueous solutions. *Fluid Phase Equilibria*, 158-160 (1999), 893.
- Soukup, M., B. Wipf, E. Hochuli und H. G. W. Leuenberger: Enantioselektive Synthese des L-Threonins. *Helv. Chim. Acta*, 70 (1987), 232.
- Stephan, K. und F. Mayinger, *Thermodynamik. Band 2: Mehrstoffsysteme und chemische Reaktionen. Grundlagen und technische Anwendungen.*, Heidelberg, Germany: Springer-Verlag: 1999.
- Stephen, H. und T. Stephen, *Solubilities of Inorganic and Organic Compounds*, Oxford: Pergamon: 1963.

- Stinson, S. C.: Chiral pharmaceuticals. *Chem. Eng. News*, 79 (2001), 79.
- Subramanian, G., Ed. (2000). Chiral Separation Techniques- a Practical Approach. Weinheim: Wiley-VCH.
- Suzuki, T. und F. Franks: Solid-liquid phase transitions and amorphous states in ternary sucrose-glycine-water systems. *J. Chem. Soc. Faraday Trans.*, 89 (1993), 3283.
- Tammann, G., *Lehrbuch der heterogenen Gleichgewichte*, Braunschweig: Vieweg & Sohn AG: 1924.
- Tavare, N. S., *Industrial Crystallization: Process Simulation, Analysis and Design*, New York: Plenum Press: 1995.
- Tavares, E. C., S. I. S. Marcelino, O. Chiavone-Filho und C. P. Souza: Determination of salt solubility data for ternary aqueous systems with a quasiisothermic thermometric technique. *Thermochim. Acta*, 328 (1999), 253.
- Teipel, U., H. Kroeber, K. Leisinger und K. Hartlieb, *Measurement of solubilities of Nitramines: a comparison of different methods: 15th International Symposium on Industrial Crystallization (ISIC 15) (2003)*, Sorrento (Italy).
- Thomson, A. M., V. E. Walker und D. M. Flynn: Glycine enhances NMDA-receptor mediated synaptic potentials in neocortical slices. *Nature*, 338 (1989), 422.
- Threlfall, T. L.: Analysis of organic polymorphs. A review. *The Analyst*, 120 (1995), 2435.
- Ullmann, F., *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Weinheim: Wiley-VCH: 1998.
- Vainshtein, B. K., V. M. Fridkin und V. L. Indenbom. Structure of Crystals. B. K. Vainshtein, Ed. Berlin: Springer-Verlag. **2**: 1994.
- Vauck, W. R. A. und H. A. Müller, *Grundoperationen chemischer Verfahrenstechnik*, Leipzig: Dt. Verl. für Grundstoffindustrie: 1994.
- Vogel, R., *Die heterogenen Gleichgewichte*, Leipzig: Geest & Portig: 1959.
- Vold, R. D. und M. J. Vold. Techniques of Organic Chemistry. *in: Physical Methods*. Weisberger, Ed. New York: Interscience. **Vol 7, Part I**: 1949.
- Vollhardt, K. P. C. und E. N. Schore, *Organische Chemie*, Weinheim: Wiley-VCH: 2000.
- Walas, S. M., *Phase Equilibria in Chemical Engineering*, Boston, USA: Butterworth: 1985.
- Wallworth, D. und T. E. Beesley: New chromatographic techniques for amino acid analysis and purification. *Specialty Chemicals Magazine*, Dec. (2002), 10.
- Wang, X., X. J. Wang und C. B. Ching: Solubility, metastable zone width, and racemic characterization of propranolol hydrochloride. *Chirality*, 14 (2002), 318.
- Wang, X. J., H. Wiehler und C. B. Ching: Study of the characterization and crystallization of 4-hydroxy-2-pyrrolidone. 16 (2004), 220.
- Wankat, P. C., *Rate-Controlled Separations*, Glasgow: Kluwer Academic Publishers: 1990.
- Waterbeemd, H. v. d., H. Lennernäs und P. Artursson, *Drug Bioavailability: Estimation of Solubility, Permeability, Absorption and Bioavailability*, Weinheim: Wiley-VCH: 2003.

- Wei, K.-T. und D. L. Ward: alpha-Hydroxyphenylacetic acid: a redetermination. *Acta Crystallogr. Sect. B*, 33 (1977), 797.
- Weidlich, U. und J. Gmehling: A modified UNIFAC model. 1. Prediction of VLE, hE, and gamma (infinity). *Ind. Eng. Chem. Res.*, 26 (1987), 1372.
- Wendlandt, W. W., *Thermal Analysis*, New York: Wiley: 1986.
- Whim, B. P. und P. G. Johnson, *Directory of Solvents*, London: Blackie, Chapman and Hall: 1996.
- Wieland, G., *Taschenbuch: Wasserchemie*, Essen: Vulkan-Verlag: 1999.
- Wilke, K.-T., *Kristallzüchtung*, Frankfurt am Main: Verlag Harri Deutsch: 1988.
- Wilson, G. M.: Vapor-liquid equilibrium. A new expression for the excess free energy of mixing. *J. Am. Chem. Soc.*, (1964), 127.
- Worlitschek, J., M. Bosco, M. Huber, V. Gramlich und M. Mazzotti: Solid-liquid equilibrium of Tröger's base enantiomers in ethanol: experiments and modelling. *Helvetica Chimica Acta*, 87 (2004), 279.
- Xu, X., S. P. Pinho und E. A. Macedo: Activity coefficient and solubility of amino acids in water by the modified Wilson model. *Ind. Eng. Chem. Res.*, 43 (2004), 3200.
- Yalkowsky, S. H., *Solubility and Solubilization in Aqueous Media*, Washington, D.C.: American Chemical Society: 1999.
- Young, P. H. und C. A. Schall: Cycloalkane solubility determination through differential scanning calorimetry. *Thermochim. Acta*, 367-368 (2001), 387.
- Zhao, R. und H. Cabezas: Molecular thermodynamics in the design of substitute solvents. *Ind. Eng. Chem. Res.*, 37 (1998), 3268.
- Zimmerman, H. K.: The experimental determination of solubilities. *Chemical Reviews*, 51 (1952), 25.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Dragomir Sapoundjiev
Geburtsdatum	15.09.1976
Geburtsort	Sofia, Bulgarien
Nationalität	bulgarisch
Familienstand	ledig
Wohnort	Nathusius Ring 8, D-39106 Magdeburg

Ausbildung

1983 – 1990	Realschule Sofia, Bulgarien
1990 – 1995	Deutschsprachiges Gymnasium Sofia, Bulgarien Allgemeine Hochschulreife
1995 – 2000	Studium an der Universität für Verfahrenstechnik und Hüttenwesen, Sofia, Bulgarien Fachrichtung: Chemische Verfahrenstechnik Abschluss als Diplom-Ingenieur
1997	Grundpraktikum für Verfahrenstechniker bei MaK-Motoren GmbH, Kiel
1998	Studienarbeit am Institut für Thermodynamik, Universität Hannover
2000	Diplomarbeit an der Otto-von-Guericke-Universität, Magdeburg

Berufliche Tätigkeit

2001 - 2006	Promotionsstudent am Max-Planck-Institut für Dynamik komplexer technischer Systeme, Magdeburg
2006 – 2007	Sopharma Inc., Bulgarien, Import Materials Dept.
2007 -	Sopharma Inc., Bulgarien, Quality Assurance, External Audit Dept.