

Bewertung des Potentials der Bevorzugten Kristallisation zur Enantiomerentrennung

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

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

von Dipl.-Ing. (FH) Daniel Polenske

geb. am: 07.08.1979

in: Staßfurt

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

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

eingereicht am: 22.02.2010

Promotionskolloquium am: 03.08.2010

Kurzzusammenfassung

Chiralität, d.h. die Eigenschaft, dass sich zwei Objekte wie Bild und Spiegelbild verhalten, spielt eine besondere Rolle in der Chemie, Biologie, Pharmazie und Medizin. Bei der chemischen Synthese chiraler Moleküle entsteht häufig als Produkt ein racemisches Gemisch, d.h. die beiden Enantiomere liegen zu gleichen Anteilen vor. Häufig kann jedoch nur eines der beiden Enantiomere als Wirkstoff verwendet werden, da sich die physiologischen Wirkungen auf den menschlichen Organismus signifikant unterscheiden können.

Eine sehr alte Methode der Enantiomerentrennung ist die Bevorzugte Kristallisation. Sie stellt eine interessante Alternative zu den sonst üblichen, gewöhnlich kostenintensiveren und technisch aufwendigeren chromatographischen oder biochemischen Trennverfahren, dar. Die Enantiomerengewinnung mittels der Bevorzugten Kristallisation wurde bisher ausschließlich für konglomeratbildende Stoffsysteme untersucht und technisch realisiert. Jedoch weist nur ein geringer Teil aller chiralen Stoffsysteme die notwendige Unmischbarkeit der beiden Enantiomere in der festen Phase auf. Enantiomere der wesentlich häufiger vorkommenden verbindungs bildenden Stoffsysteme können aus thermodynamischer Sicht nicht direkt mit Hilfe der Bevorzugten Kristallisation gewonnen werden. Die Übertragung des Prinzips der Bevorzugten Kristallisation auf die große Gruppe der verbindungs bildenden Systeme würde zu einer signifikanten Erweiterung des Anwendungsgebietes dieser interessanten Trenntechnik führen.

Für die Gewinnung der reinen Enantiomere im Fall der verbindungs bildenden Systeme wird zu Beginn dieser Arbeit ein neuartiger Hybridprozess vorgeschlagen. Bei diesem innovativen Gedankenansatz wird racemisches Ausgangsmaterial zunächst in zwei mit jeweils einem Enantiomer angereicherte Fraktionen angetrennt (z.B. mittels Chromatographie). Die jeweils erzielte enantiomere Anreicherung kann im nachgeschalteten Bevorzugten Kristallisationsschritt kristallisiert werden. Häufig ist es jedoch nicht möglich, die im ersten Schritt erzielte enantiomere Anreicherung vollständig zu gewinnen. Zur Vermeidung größerer Produktverluste kann ein zyklischer Bevorzugter Kristallisationsprozess realisiert werden. Hierbei wird angereichertes Ausgangsmaterial möglichst mit eutektischer Zusammensetzung in das gewünschte Enantiomer und Racemat aufgespalten. Das Racemat kann in den vorgeschalteten Anreicherungsschritt zurück geführt werden. Ob das Zielenantiomer mittels einer einfachen absatzweisen oder zyklischen Bevorzugten Kristallisation gewonnen werden kann, ist abhängig vom jeweiligen Stoffsystem.

Ziel dieser Arbeit ist der Nachweis der generellen Machbarkeit des Schrittes der Bevorzugten Kristallisation für den Fall der verbindungsbildenden Systeme. Des Weiteren soll gezeigt werden, dass eine Übertragbarkeit bekannter klassischer aber auch neuer innovativer Prozessstrategien, die bereits bei der Gewinnung von Enantiomeren im Fall der konglomeratbildenden Systeme Anwendung finden, experimentell realisiert werden können.

Als chirale Modellsysteme wurden Threonin, Mandelsäure, Propranololhydrochlorid und Methionin ausgewählt. Die vier Stoffsysteme weisen unterschiedliche thermodynamische Charakteristika auf, die einen signifikanten Einfluss auf die Trennstrategie haben. Im experimentellen Teil werden zunächst die ermittelten Phasendiagramme und das Unterkühlungsverhalten für die zu untersuchenden Stoffsysteme vorgestellt. Basierend auf diesen Stoffdaten wurden die im zweiten Teil vorgestellten Kristallisationsexperimente geplant und durchgeführt. Threonin gehört zur Gruppe der konglomeratbildenden Stoffsysteme und diente als Referenzsystem für erste Untersuchungen zur Enantiomergewinnung mittels der Bevorzugten Kristallisation. Des Weiteren wurde die vorhandene *Online-* und *Inline-*Analysetechnik getestet. Eine Kombination aus Polarimeter, Dichtemessgerät, PVM- und FBRM-Sonde erwies sich als „optimale“ Prozessanalytik zur Verfolgung und Kontrolle des Trennprozesses. Bei den verbindungsbildenden Systemen Mandelsäure, Propranololhydrochlorid und Methionin wurden verschiedene Saat- und Kristallisationsstrategien im Labormaßstab im absatzweisen und zyklischen Betrieb untersucht. Im Fall der Mandelsäure wurde weiterhin die Möglichkeit einer technischen Realisierung im Technikummaßstab überprüft. Ziel ist es, die erzielten Produktreinheiten, Produktivitäten und Ausbeuten für die verschiedenen Saat- und Kristallisationsstrategien miteinander zu vergleichen, um den effektivsten Kristallisationsprozess zu ermitteln. Des Weiteren sollen die erzielten Produktreinheiten, Produktivitäten und Ausbeuten der verbindungsbildenden Systeme mit denen des Threonins und weiterer konglomeratbildender Systeme aus der Literatur verglichen werden, um neben der allgemeinen Machbarkeit auch eine Bewertung der wirtschaftlichen Attraktivität des Trennschritts zu ermöglichen.

Des Weiteren werden zum Abschluss alternative Prozessstrategien zur Gewinnung der reinen Enantiomere unter Berücksichtigung der simultanen Kristallisation vorgestellt. Ziel ist es, die Ausbeuten und Produktivitäten nochmals zu steigern. Basierend auf den alternativen Prozessstrategien werden Vorschläge für zukünftige Arbeiten diskutiert.

Zum Ende der Arbeit werden die gewonnenen Ergebnisse zusammengefasst und ein „Entscheidungsbaum“ erarbeitet, der eine schnelle und einfache Realisierung künftiger Trennaufgaben ermöglichen soll.

Vorab – ein paar Worte des Dankes

Die vorliegende Arbeit entstand im Rahmen meiner Tätigkeit als wissenschaftlicher Mitarbeiter am Max-Planck-Institut für komplexe technische Systeme in Magdeburg in den Jahren 2004-2009.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. A. Seidel-Morgenstern und Frau Dr. H. Lorenz für die sehr interessante Themenstellung. Des Weiteren möchte ich mich für die zahlreichen Diskussionen, die zum Wesentlichen gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, bedanken.

Herrn Prof. Dr. A. König danke ich vielmals für die Übernahme des Zweitgutachtens.

Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Prof. Dr. G. Coquerel für die Realisierung eines Forschungsaufenthaltes an der Universität in Rouen.

Mein ausdrücklicher Dank gilt allen Mitarbeitern der Arbeitsgruppe „Physikalisch-chemische Grundlagen der Prozesstechnik“ für ihre Kollegialität und das nette Arbeitsklima. In besonderem Maße danke ich den Damen der Analytik L. Borchert und J. Kaufmann für ihre tatkräftige Unterstützung bei der Analyse der zahlreichen chromatographischen und röntgenspektroskopischen Proben. Mein Dank gilt ebenso Dr. M. P. Elsner, F. Czapla, H. Kaemmerer und S. K. Tulashie für die immerwährende Diskussionsbereitschaft, die zum Gelingen der Arbeit beigetragen hat.

Wesentliche Teilaspekte dieser Arbeit wurden von Studienarbeitern (P. Peeva, K. Müller) und Diplomanden (N. Michaluk, L. Klukas, T. Sperlik) bearbeitet, denen ich auf diesem Weg ebenfalls ganz herzlich für ihren Einsatz und Fleiß danken möchte.

Abschließend bedanke ich mich bei meinen Eltern, Großeltern und meiner Tante Helga für ihre Motivation während der vergangenen Jahre.

Bergheim, 10.10. 2010

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung und Motivation der Arbeit	1
2	Stand des Wissens	5
2.1	<i>Methoden der Enantiomerentrennung</i>	5
2.2	<i>Thermodynamische und kinetische Grundlagen bei der Kristallisation von Enantiomeren</i>	7
2.2.1	Grundlegende binäre und ternäre Phasendiagramme	8
2.2.2	Breite des metastabilen Bereichs, Mechanismen der Keimbildung und des Kristallwachstums, Einfluss von Verunreinigungen	11
2.2.3	Polymorphe Phasenumwandlungen	14
2.3	<i>Prinzip der Bevorzugten Kristallisation</i>	16
3	Ausgangssituation, Problemstellung und Lösungsansatz	23
4	Experimenteller Teil	31
4.1	<i>Chemikalien</i>	31
4.2	<i>Versuchsaufbau</i>	35
4.3	<i>Analysetechniken</i>	38
4.4	<i>Versuchsprogramm</i>	42
4.4.1	Vorversuche	42
4.4.2	Trennexperimente	44
5	Ergebnisse und Diskussion	53
5.1	<i>Thermodynamische und kinetische Charakterisierung der Modellsysteme</i>	54
5.1.1	Threonin	54
5.1.2	Mandelsäure	57
5.1.3	Propranololhydrochlorid	63
5.1.4	Methionin	72
5.1.5	Zusammenfassung und Bewertung der Ergebnisse	76
5.2	<i>Bevorzugte Kristallisation</i>	78
5.2.1	Threonin/Wasser	78
5.2.1.1	Absatzweise geimpfte isotherme Bevorzugte Kristallisation (SI)	79
5.2.1.2	Absatzweise „auto seeded“ polytherme Bevorzugte Kristallisation (ASP-I)	82
5.2.1.3	Vergleich zwischen der absatzweisen geimpften isothermen (SI) und „auto seeded“ polythermen (ASP-I) Bevorzugten Kristallisation	86
5.2.1.4	Zyklische geimpfte isotherme Bevorzugte Kristallisation (SI)	87
5.2.1.5	Zyklische „auto seeded“ polytherme Bevorzugte Kristallisation (ASP-I, ASP-II)	90
5.2.2	Mandelsäure/Wasser	96
5.2.2.1	Absatzweise geimpfte isotherme Bevorzugte Kristallisation (SI)	97
5.2.2.2	Absatzweise „auto seeded“ polytherme Bevorzugte Kristallisation (ASP-I)	101
5.2.2.3	Vergleich zwischen der absatzweisen geimpften isothermen (SI) und „auto seeded“ polythermen (ASP-I) Bevorzugten Kristallisation	104

5.2.2.4 Zyklische geimpfte isotherme Bevorzugte Kristallisation (SI)	106
5.2.2.5 Zyklische „auto seeded“ polytherme Bevorzugte Kristallisation (ASP-II)	108
5.2.2.6 Bewertung der zyklischen „auto seeded“ polythermen Bevorzugten Kristallisation (ASP-II) mit den Literaturdaten der konglomeratbildenden Stoffsysteme	112
5.2.2.7 Experimente zur Maßstabsvergrößerung - Machbarkeit, Überlegungen zur Prozessgestaltung und Charakterisierung der festen Phase	113
5.2.3 Weitere Stoffsysteme	126
5.2.3.1 Einfluss der Lage der eutektischen Linie und der Form der Löslichkeitsisothermen auf die Kristallisationsstrategie	126
5.2.3.2 Propranololhydrochlorid	129
5.2.3.3 Methionin	132
5.2.4 Zusammenfassung und Bewertung der Ergebnisse	138
6 Alternative Konzepte der Prozessführung	145
7 Zusammenfassung und allgemeingültige Schlussfolgerungen für die Gewinnung von Enantiomeren mittels der Bevorzugten Kristallisation	153
8 Anhang	159
A Instrumentelle Analytik	159
B Experimentelle Bedingungen	167
C Formeln	177
D Veröffentlichungen	181
E Lebenslauf	185

1 Einleitung und Motivation der Arbeit

Enantiomere (enantios, griechisch: entgegengesetzt) sind Moleküle, die sich zueinander wie Bild und Spiegelbild verhalten. Sie sind eine besondere Form von Stereoisomeren. Derartige Moleküle besitzen weder ein Symmetriezentrum noch eine Symmetrieebene, d.h. sie sind chiral (cheir, griechisch: Hand oder Händigkeit) [Voll]. Zwei Enantiomere (+)-E und (-)-E besitzen die gleichen physikalisch-chemischen Eigenschaften und unterscheiden sich nur in ihrem Verhalten gegenüber linear polarisiertem Licht und anderen chiralen Systemen [Brei]. Nahezu 50% der gegenwärtig weltweit hergestellten chiralen Substanzen sind racemische Gemische ((+)-E : (-)-E = 50 : 50) [Rou2]. Es ist bekannt, dass Enantiomere völlig unterschiedliche pharmakologische Wirkungen an lebenden Organismen hervorrufen können [Mitic]. Häufig besitzt nur eines der Enantiomere die gewünschte medizinische Wirkung. Das Gegenenantiomer ist meist nur Ballast, aber auch eine toxische Wirkung ist möglich, wie die Anwendung des racemischen Gemisches von Thalidomid als Wirkstoff im Schlafmittel Contergan® in den Jahren 1958-62 zeigte [Falb]. Über Jahrzehnte wurden racemische Gemische als pharmazeutische Wirkstoffe verabreicht. Dieses änderte sich in den frühen achtziger Jahren des letzten Jahrhunderts [Agra]. Seit 1990 übersteigt der Anteil an pharmazeutischen Wirkstoffen, die als reine Enantiomere in Arzneimitteln verarbeitet werden, den der racemischen Gemische [Rou1]. Die Gewinnung reiner Enantiomere hat besonders in den Bereichen der Fein- und Agrochemie sowie der Pharmazeutischen- und Lebensmittelindustrie an Bedeutung gewonnen [Col2-3]. 2002 konnte der Umsatz an reinen Enantiomeren auf einen Betrag von 151,9 Mrd. \$ bilanziert werden [Cane]. Im Jahr 2008 könnte nach Abschätzungen von Stinson (aus dem Jahr 2001) ein Volumen von rund 200 Mrd. \$ erreicht werden [Stin].

Trotz der vielfältigen Möglichkeiten, racemische Gemische in die reinen Enantiomere aufzuspalten (siehe z.B. [Foga]), besteht heutzutage weiterhin ein großes Potential darin, neue und kostengünstigere Wege zu erforschen bzw. bestehende Trennmethoden weiterzuentwickeln. Eine kurze Übersicht zu den Methoden der Enantiomerengewinnung ist in Kapitel 2.1 zusammengestellt. Die Bevorzugte Kristallisation als eine Möglichkeit der direkten Gewinnung reiner Enantiomere aus racemischen Mischungen geht indirekt auf eine Entdeckung von Louis Pasteur im Jahr 1848 zurück. Er trennte erstmalig manuell rechts- und linksdrehende Kristalle einer racemischen Mischung des Doppelsalzes Natriumammoniumtartrat [Roth]. Für die kleine Gruppe der konglomeratbildenden Stoffsysteme (5-10% der chiralen Systeme [Col1]) ist die Bevorzugte Kristallisation ein ökonomisch attraktives

Kapitel 1: Einleitung und Motivation der Arbeit

Trennverfahren und liefert direkt das gewünschte Enantiomer in kristalliner Form [Coq2, Jacq]. Das Prinzip der Bevorzugten Kristallisation wurde speziell in den letzten Jahren aktiv weiterentwickelt [Coq1] und so lassen sich heute prinzipiell 4 verschiedene Prozessstrategien unterscheiden (siehe Kapitel 2.3), die in Abhängigkeit vom Stoffsystem und der Zielstellung der Trennaufgabe variabel eingesetzt werden können. Systematische Studien zu den Trennexperimenten mittels *Inline*- und *Online*-Prozessanalytik werden bis heute in der Literatur nicht beschrieben. Im Fall der konglomeratbildenden Stoffsysteme findet die Enantiomergewinnung mittels der Bevorzugten Kristallisation bereits industrielle Anwendung, z.B. zur Gewinnung von Chloramphenicol (Roussel-Uclaf) und Thiamphenicol (Zambon) [Col1-3].

Um das Prinzip der Bevorzugten Kristallisation und die unterschiedlichen Prozessstrategien besser kennenzulernen, sowie die vorhandene Prozessanalytik zu testen, wurde das konglomeratbildende Stoffsystem Threonin/Wasser zu Beginn der Arbeit in unserer Arbeitsgruppe systematisch untersucht. Zur „optimalen“ Prozesskontrolle war es notwendig, die vorhandenen klassischen *Offline*-Analysetechniken (Polarimeter, Dichtemessgerät) *online* zu betreiben. Dadurch konnte eine kontinuierliche analytische Verfolgung der flüssigen Phase ermöglicht werden (siehe Kapitel 4 und 5). In weiteren Experimenten zur Maßstabsvergrößerung gewann die *Inline*-Untersuchung der partikulären Phase mittels der FBRM- (Focused Beam Reflectance Measurement) und PVM-Sonde (Particle Vision Measurement) an Bedeutung. Ziel war es, durch den Einsatz der *Inline*- und *Online*-Prozessanalytik die Planung, Verfolgung und Kontrolle des Trennprozesses zu erleichtern und dadurch die Produktreinheit, die Produktivität und die Ausbeute zu steigern.

Die Hauptmotivation der Arbeit ergibt sich aus der Tatsache, dass das Trennverfahren der Bevorzugten Kristallisation bisher auf die kleine Gruppe der konglomeratbildenden Systeme limitiert ist. Ein mögliches Potential der Anwendung der Bevorzugten Kristallisation auf die Gruppe der wesentlich häufiger auftretenden verbindungsbildenden Systeme (90-95% der chiralen Systeme) wird im Folgenden untersucht. Eine direkte Gewinnung der reinen Enantiomere wie im Fall der Konglomerate ist aus thermodynamischer Sicht bei den verbindungsbildenden Systemen nicht möglich. Daher wird in einer frühen Phase der Arbeit ein innovativer Hybridprozess, bestehend aus einem Anreicherungsschritt (z.B. Chromatographie) und einem bzw. zwei nachgeschalteten Kristallisationsschritten, vorgeschlagen. Letzterer ist immer eine Bevorzugte Kristallisation. Hierbei wird Mutterlauge, welche die beiden Enantiomere in etwa eutektischer Zusammensetzung enthält, in das gewünschte Enantiomer und Racemat aufgespalten. Das vorgestellte Verfahrensschema (siehe Kapitel 3) ist ein neuartiges bzw. ein weiterentwickeltes Verfahrenskonzept.

Kapitel 1: Einleitung und Motivation der Arbeit

Exemplarische Untersuchungen wurden im Rahmen dieser Arbeit am verbindungsbildenden System Mandelsäure/Wasser durchgeführt. Im Labormaßstab erfolgte zunächst die absatzweise Kristallisation des Enantiomers und des Racemats mit dem Ziel, die experimentelle Realisierbarkeit zu untersuchen. Nach einer Studie zur Optimierung der Kristallisationsparameter im absatzweisen Betrieb wurde basierend auf den gewonnenen Daten ein zyklischer Kristallisationsprozess geplant und durchgeführt. Analog zum Stoffsystem Threonin/Wasser erfolgte die Prozessverfolgung mittels der zuvor genannten *Online-* bzw. *Inline-*Analysetechniken. Die Untersuchung der partikulären Phase mittels der FBRM- und PVM-Sonde erfolgte in den Experimenten zur Maßstabsvergrößerung (1 L- und 20 L-Maßstab). Ein Vergleich der erzielten Reinheiten, Ausbeuten und Produktivitäten mit denen des Stoffsystems Threonin/Wasser sowie weiterer Literaturdaten konglomeratbildender Stoffsysteme sollte eine realistische Bewertung der Trennleistung ermöglichen.

Eine Vereinfachung des zunächst komplex erscheinenden Hybrid- bzw. Kristallisationsprozesses wurde ebenfalls untersucht, um das mögliche Anwendungsfeld noch attraktiver zu gestalten. In diesem Zusammenhang ist zunächst der Einfluss der Lage der eutektischen Linie im ternären Phasendiagramm bzw. der Form der Löslichkeitsisothermen und der daraus resultierenden metastabilen Löslichkeitslinien auf die Kristallisationsstrategie theoretisch abgeleitet worden (siehe Kapitel 5.2.3). Basierend auf den umfangreichen thermodynamischen und kinetischen Kristallisationsgrundlagen sind im Anschluss für die beiden Stoffsysteme Propranololhydrochlorid/Wasser bzw. -/Methanol und Methionin/Wasser Trennexperimente durchgeführt worden.

Aus den oben beschriebenen Schwerpunkten ergibt sich für die Arbeit die folgende Struktur: Das nachfolgende *Kapitel 2* gibt einen Überblick über die allgemeinen Methoden der Enantiomergewinnung, die wichtigsten thermodynamischen und kinetischen Kristallisationsgrundlagen und das Prinzip der Bevorzugten Kristallisation für den klassischen Fall der konglomeratbildenden Systeme. Der Hybridprozess als alternatives Trennverfahren und innovativer Schwerpunkt dieser Arbeit sowie das resultierende Prinzip der Bevorzugten Kristallisation zur Gewinnung der reinen Enantiomere im Fall der verbindungsbildenden Systeme wird in *Kapitel 3* vorgestellt. *Kapitel 4* fasst die Angaben zu den verwendeten Chemikalien, dem allgemeinen Versuchsaufbau, den verwendeten Analysemethoden sowie der experimentellen Versuchsdurchführung zusammen. Im ersten Teil des *Kapitels 5* werden die ermittelten thermodynamischen und kinetischen Kristallisationsdaten für die ausgewählten Stoffsysteme dargestellt und diskutiert. Auf der Grundlage der ermittelten Daten erfolgt im zweiten Teil die Vorstellung, Auswertung und Diskussion der Ergebnisse zur Bevorzugten Kristallisation. Alternative Konzepte der Prozessführung, die gleichzeitig Ideen für zukünftige

Kapitel 1: Einleitung und Motivation der Arbeit

Arbeiten aufzeigen, werden in *Kapitel 6* diskutiert. *Kapitel 7* gibt eine Zusammenfassung der in dieser Arbeit diskutierten Resultate. Basierend auf den gewonnenen Erkenntnissen werden im *Kapitel 7* allgemeingültige Schlussfolgerungen abgeleitet, die eine schnellere Realisierung künftiger Trennaufgaben ermöglichen. Ziel ist es, einen „Entscheidungsbaum“ zu entwickeln.

Literatur zu Kapitel 1:

- [Agra] Agranat I., Caner H., Caldwell J., Putting chirality to work: The strategy of chiral switches., *Nat. Rev. Drug Discovery*, 1, **2002**, 753–768.
- [Brei] Breitmaier E., Jung G., *Organische Chemie I – Grundlagen, Stoffklassen, Reaktionstypen.*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York, Deutschland USA, **1994**.
- [Cane] Caner H., Groner E., Levy L., Agranat I., Trends in the development of chiral drugs., *Drug Discovery Today*, 9, **2004**, 105–110.
- [Col1] Collet A., Separation and purification of enantiomers by crystallisation methods., *Enantiomer*, 4, **1999**, 157–172.
- [Col2] Collins A.N., Sheldrake G.N., Crosby J., *Chirality in industry: The commercial manufacture and applications of optically active compounds.*, John Wiley & Sons, Chichester, USA, **1994**.
- [Col3] Collins A.N., Sheldrake G.N., Crosby J., *Chirality in industry II: Developments in the manufacture and applications of optical active compounds.*, John Wiley & Sons, Chichester, USA, **1997**.
- [Coq1] Coquerel G., Petit M.-N., Bouaziz R., Method of Resolution of two enantiomers by crystallization., *United States Patent US006022409A*, **2000**.
- [Coq2] Coquerel G., *Preferential Crystallisation.*, In: Sakai N., Hirayama R., Tamura R., editors, *Novel optical resolution technologies topics in current chemistry.*, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, Deutschland, **2007**, pp 1–51.
- [Fab1] Falbe J., Regitz M., *Römpp Lexikon Chemie Band 2 Aufl. 10.*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York, Deutschland USA, **1997**.
- [Foga] Fogassy E., Nógrádi M., Kozma D., Egri G., Pálovics E., Kiss V., Optical resolution methods., *Org. Biomol. Chem.*, 4, **2006**, 3011–3030.
- [Jacq] Jacques J., Collet S., Wilen S.H., *Enantiomers, Racemates, and Resolution.*, Krieger Publishing Company, Malabar, USA, **1994**.
- [Mitc] Mitchell A.G., Racemic Drugs: Racemic Mixture, Racemic Compound, or Pseudoracemate?, *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.*, 1, **1998**, 8–12.
- [Roth] Roth K., Hoeft-Schleeh S., Pasteur und die Weinsäure., *Chemie in unserer Zeit*, 29, **1995**, 338–344.
- [Rou1] Rouhi A.M., Chirality at work., *Chem. Eng. News*, 81, **2003**, 56–61.
- [Rou2] Rouhi A.M., Chiral Chemistry., *Chem. Eng. News*, 82, **2004**, 47–62.
- [Stin] Stinson S.C., Chiral Pharmaceuticals., *Chem. Eng. News*, 79, **2001**, 79–97.
- [Voll] Vollhardt K.P.C., Schore N.E., *Organische Chemie.*, Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, Deutschland, **2000**.

2 Stand des Wissens

In dem folgenden Kapitel werden zunächst die bekannten Methoden zur Gewinnung von Enantiomeren vorgestellt. Im Anschluss wird auf die Bedeutung der thermodynamischen und kinetischen Grundlagen für eine kristallisationsbasierte Enantiomerengewinnung eingegangen. Zum Schluss erfolgt die Vorstellung des Prinzips der Bevorzugten Kristallisation zur Gewinnung der reinen Enantiomere für den Fall der konglomeratbildenden Systeme. In diesem Zusammenhang wird auch auf die unterschiedlichen Saatstrategien und Kristallisationstechniken eingegangen.

2.1 Methoden der Enantiomerentrennung

Prinzipiell wird die Gewinnung der reinen Enantiomere, d.h. die Racematspaltung, in der Literatur [Lor3] in drei Kategorien unterteilt: a) enantioselektive Katalyse, b) Kristallisationsverfahren und c) neue alternative Verfahren. Bild 2.1 gibt eine Übersicht zu den bewährten und neuen Verfahren bei der Gewinnung von Enantiomeren.

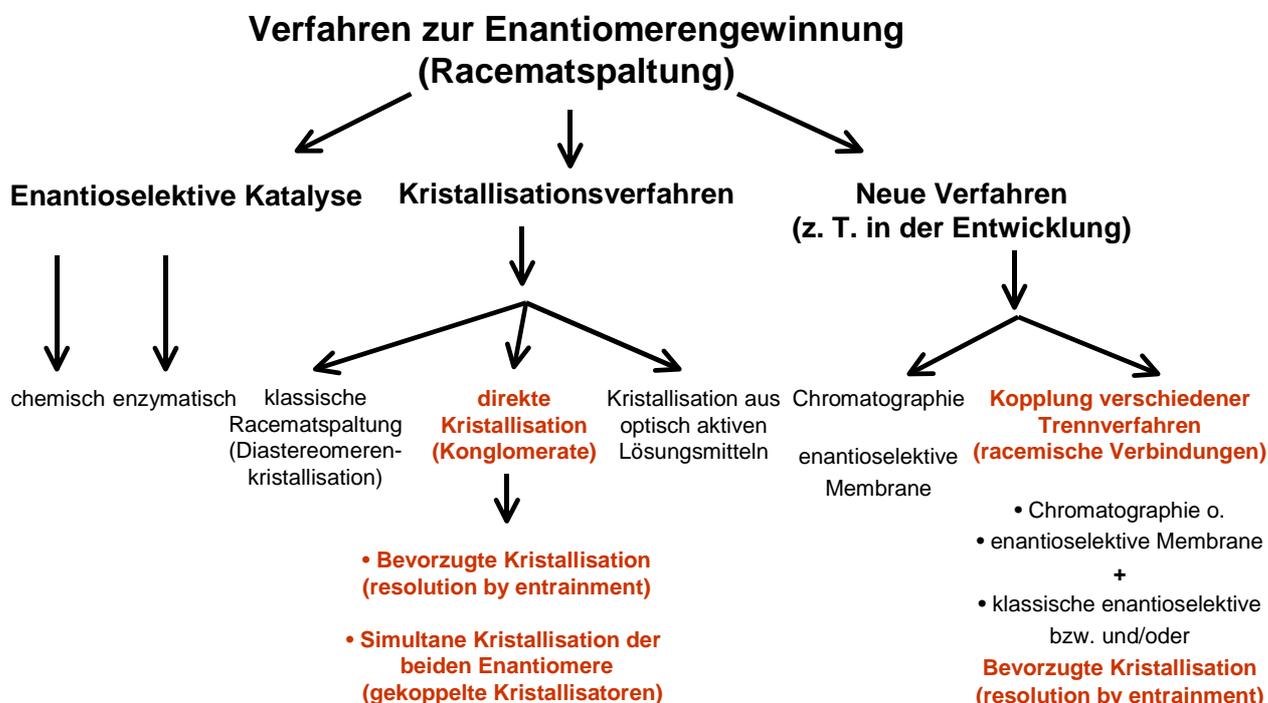


Bild 2.1 Bekannte Methoden der Enantiomerengewinnung und ausgewählte Neuentwicklungen (braun diskutierte Verfahrensschritte in dieser Arbeit).

Bei der enantioselektiven Katalyse wird das gewünschte Enantiomer mittels chemischer oder biochemischer Katalysatoren enantioselektiv synthetisiert. Trotz der großen Anzahl an

Kapitel 2: Stand des Wissens

bekannten selektiven Herstellungsmethoden finden diese bisher aufgrund der hohen Entwicklungskosten, limitierter Prozessstabilität und dem vorhandenem Patentschutz nur geringe industrielle Anwendung [Perl, Foga].

Die verschiedenen Kristallisationsverfahren werden in der Monographie von Jacques und den Übersichtsartikeln von Collet grundlegend beschrieben [Jacq, Col1-2]. Bei der klassischen Racematspaltung werden mit der Hilfe eines enantiomerenreinen Spaltreagenzes zwei Diastereomerensalze gebildet. Die beiden Diastereomerensalze weisen im Idealfall ein asymmetrisches eutektisches Stoffsystem ohne Mischkristallbildung und Polymorphie auf. Aufgrund ihrer unterschiedlichen Löslichkeiten können die beiden Diastereomerensalze mit Hilfe der Kristallisation getrennt werden. Ein häufiges Problem ist die Suche nach einem geeigneten Trennreagenz [Lor3]. Die direkte Kristallisation der beiden reinen Enantiomere mittels der Bevorzugten Kristallisation ist ein ökonomisch attraktives Trennverfahren und liefert direkt das gewünschte Enantiomer in kristalliner Form [Jacq, Coq2]. Die Bevorzugte Kristallisation wurde bisher ausschließlich für die kleine Gruppe der konglomeratbildenden Systeme (5-10% aller chiralen Substanzen, [Li, Col2]) untersucht. Speziell in den letzten Jahren wurde aktiv an der Entwicklung einer neuen Prozessstrategie (Auto Seeded Programmed Polythermic Preferential Crystallisation, AS3PC) gearbeitet [Coq2], wodurch für die vorgestellten Stoffsysteme die Produktivität und Ausbeute signifikant gesteigert werden konnte. Das Prinzip der Bevorzugten Kristallisation wird in Kapitel 2.3 ausführlich beschrieben. Die simultane Kristallisation der beiden Enantiomere mit Hilfe von gekoppelten Kristallisatoren ist eine interessante Erweiterung der Konzepte der Prozessführung gegenüber der einfachen absatzweisen bzw. zyklischen Bevorzugten Kristallisation und wird im Kapitel 6 diskutiert. Für den Fall der konglomeratbildenden Systeme findet die kristallisationsbasierte Enantiomerengewinnung mit Hilfe der zyklischen Bevorzugten Kristallisation bzw. simultanen Kristallisation bereits technische Anwendung [Col2, Col3, Foga]: z.B. Thiamphenicol (Zambon) und α -Methyldopa (Merck). Der Einsatz optisch aktiver Lösungsmittel zur Enantiomerengewinnung wird seit längerem diskutiert, prinzipiell fehlt es jedoch an ausführlichen Machbarkeitsstudien zu diesem Thema, die generelle und ableitbare Schlussfolgerungen zulassen. Ein häufiges Problem ist die Suche nach geeigneten und kostengünstigen „klassischen“ organischen chiralen Lösungsmitteln bzw. nach „nicht klassischen“ chiralen Lösungsmitteln (z.B. chirale ionische Flüssigkeiten). In der letzten Zeit ist ein steigendes Interesse am Einsatz optisch aktiver Lösungsmittel bei der Enantiomerengewinnung zu beobachten [Tul1-2].

Eine Reihe neuer potentieller Trennverfahren zur Enantiomerengewinnung ist in den letzten Jahren untersucht worden: z.B. Membranverfahren und chromatographische Verfahren

Kapitel 2: Stand des Wissens

[Lor3, Col3]. Speziell die chromatographischen Trennverfahren finden zunehmend im industriellen und präparativen Maßstab Anwendung [Fran]. Sie zeichnen sich jedoch durch sinkende Produktivitäten und steigende Kosten mit zunehmenden Reinheitsanforderungen aus [Lor1]. Ein weiterer Nachteil ist, dass die gewünschte Produktkomponente in der Regel nicht in kristalliner Form vorliegt. Diese Nachteile lassen sich durch die Kopplung verschiedener Trennverfahren in einem Hybridverfahren kompensieren. In der Literatur wird für die große Gruppe der verbindungsbildenden chiralen Systeme (90-95% aller chiralen Substanzen [Li, Col2]) ein gekoppelter Prozess vorgeschlagen [Lor1, Ndz2, Perr]. Dieser besteht z.B. aus einem chromatographischen Anreicherungsschritt und einer klassischen enantioselektiven Kristallisation im Zweiphasengebiet. Ein neuartiges bzw. weiterentwickeltes Hybridverfahren unter Einbeziehung der Bevorzugten Kristallisation wird in Kapitel 3 vorgestellt. Dieser Gedankenansatz ist neu und innovativer Schwerpunkt dieser Arbeit.

2.2 Thermodynamische und kinetische Grundlagen bei der Kristallisation von Enantiomeren

Bedeutung hat die Kristallisation vor allem als thermisches Trennverfahren zur Stofftrennung, Reinigung und Formgebung oder Einkristallzüchtung [Mer1]. Eine Zusammenstellung der aktuellen Produktionsmenge und Wertschöpfung von Massenkristallisaten ist bei Hofmann nachzulesen [Hofm]. Kristalline Wertstoffe können auf vielfältige Art und Weise gewonnen werden. Prinzipiell wird in die Kristallisationsverfahren aus der Schmelze, aus der Lösung und aus der Gas- bzw. Dampfphase unterschieden. Die Kristallisation aus der Lösung kann in fünf weitere Kristallisationstechniken unterteilt werden: z.B. Kühlungs- und Verdampfungskristallisation [Kais]. Bei der Kristallisation aus der Lösung ist die Steigung der Löslichkeitskurve aus betriebswirtschaftlicher Sicht für die Wahl der Kristallisationstechnik maßgebend [Schw]. Sie findet speziell bei der Kristallisation organischer Substanzen ihre Anwendung, um die thermische Belastung und damit die Zersetzung der Zielsubstanz geringzuhalten. In dieser Arbeit erfolgt die Gewinnung der reinen Enantiomere mittels der isothermen bzw. polythermen Kühlungskristallisation (siehe Kapitel 2.3). Wie bei den meisten chemischen Vorgängen, wird auch die Kühlungskristallisation von einer Kombination aus thermodynamischen und kinetischen Faktoren gesteuert [Bern], die in den folgenden Abschnitten erläutert werden sollen.

2.2.1 Grundlegende binäre und ternäre Phasendiagramme

Charakterisierung der Phasendiagramme nach dem Typ der equimolaren Mischung

Je nach Beschaffenheit der festen Phase einer equimolaren Mischung (d.h. einer 1:1 Mischung) der beiden Enantiomere im Kristallisat werden drei Grundtypen von binären bzw. ternären Phasendiagrammen unterschieden:

- a) die der *konglomeratbildenden* (Bild 2.2 a)),
- b) die der *verbindungsbildenden* (Bild 2.2 b)) und
- c) die der *mischkristallbildenden* (Bild 2.2 c)) Stoffsysteme [Jacq].

Bild 2.2 zeigt die schematische Darstellung der binären und ternären Phasendiagramme der drei Grundtypen von Enantiomerenpaaren.

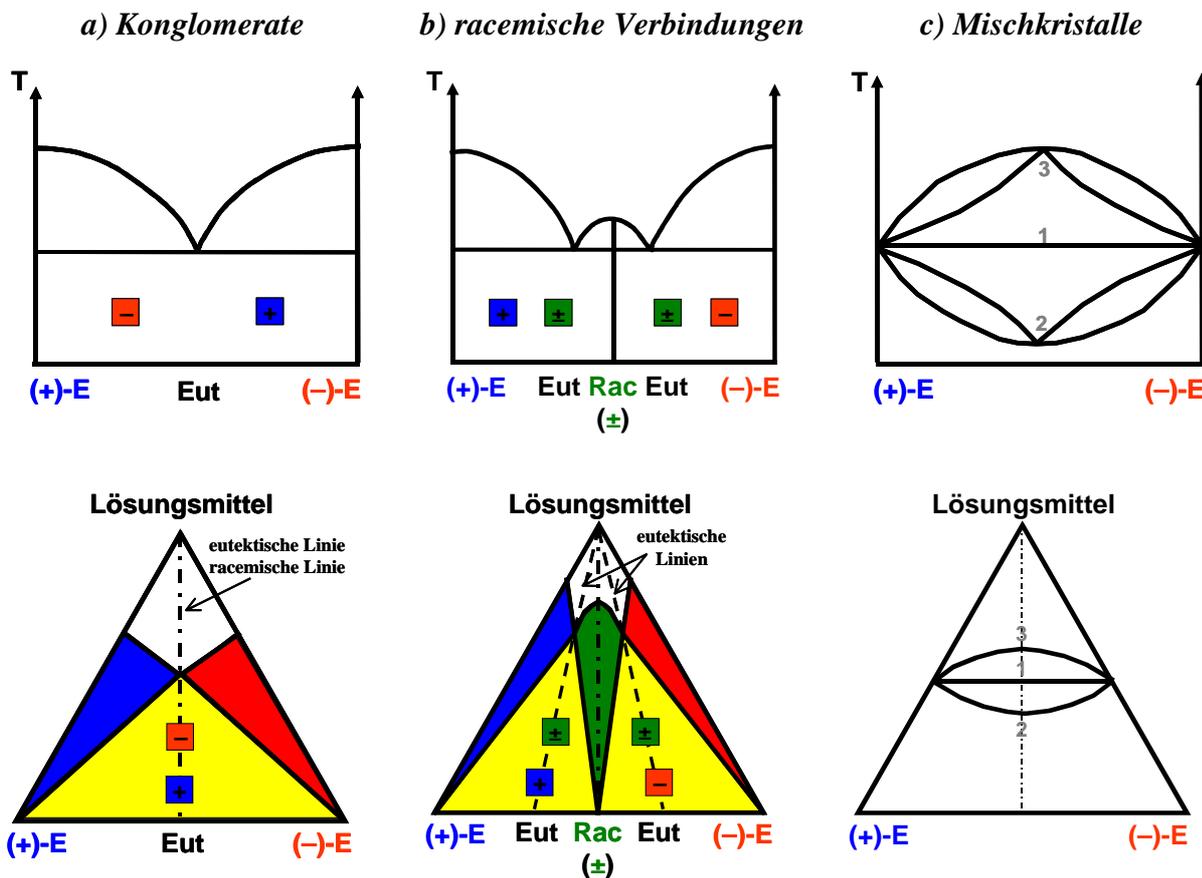


Bild 2.2 Schematische Darstellung der binären und ternären Phasendiagramme der drei Grundtypen von Enantiomerenpaaren charakterisiert nach dem Typ der equimolaren Mischung: a) Konglomerate, b) racemische Verbindungen und c) Mischkristalle [Jacq].

Im Fall der *konglomeratbildenden* Systeme (Bild 2.2 a)) ist für ein equimolares Enantiomerenverhältnis (racemische Mischung) eine mechanische Mischung der beiden

Kapitel 2: Stand des Wissens

Enantiomerenkristalle charakteristisch. Bei konglomeratbildenden Systemen entspricht das equimolare Verhältnis der Enantiomere ((+)-E und (-)-E) dem eutektischen Gemisch (Eut). Im ternären Phasendiagramm lassen sich die Phasengebiete wie folgt charakterisieren: Oberhalb der Löslichkeitsisothermen liegt eine untersättigte Lösung vor. Das gesättigte Phasengebiet unterhalb der Löslichkeitsisothermen kann in drei Phasengebiete unterteilt werden: zwei Zweiphasengebiete (Bild 2.2 a); rot und blau) und ein Dreiphasengebiet (gelb). Das Dreiphasengebiet ist für eine Bevorzugte Kristallisation von Interesse.

Verbindungsbildende Systeme (Bild 2.2 b)) sind dadurch gekennzeichnet, dass bei einem equimolaren Enantiomerenverhältnis beide Enantiomere regelmäßig in einem gemeinsamen Kristallgitter integriert werden (racemische Verbindung bzw. Racemat; (\pm) bzw. Rac). Das equimolare Verhältnis entspricht nicht dem eutektischen Mischungsverhältnis der Enantiomere. Im Fall der Verbindungsbildenden Systeme ist das eutektische Mischungsverhältnis substanzspezifisch, temperatur- und lösungsmittelabhängig. Häufig entspricht die Zusammensetzung des eutektischen Mischungsverhältnisses im binären Phasendiagramm der eutektischen Linie im ternären Phasendiagramm (z.B. Mandelsäure [Lor2]). Analog zu den konglomeratbildenden Systemen stellt das Phasengebiet unterhalb der Löslichkeitsisothermen im ternären Phasendiagramm das gesättigte Gebiet dar. Aufgrund der Existenz der racemischen Verbindung ergeben sich unterhalb der Löslichkeitsisothermen fünf verschiedene Phasengebiete: drei Zweiphasengebiete (Bild 2.2 b); rot, blau und grün) und zwei Dreiphasengebiete (gelb). Analog zu den Konglomeraten sind die beiden Dreiphasengebiete für eine Bevorzugte Kristallisation von Interesse.

Bei *mischkristallbildenden Systemen* werden die Enantiomere equimolarer Enantiomerengemische willkürlich d.h. statistisch verteilt in ein gemeinsames Kristallgitter eingebaut. Es treten sowohl ideale Systeme (Bild 2.2 c) (1)), Systeme mit einem Schmelzpunkt-Minimum bzw. Löslichkeits-Minimum (2) als auch Systeme mit einem Schmelzpunkt-Maximum bzw. Löslichkeits-Maximum (3) auf. Die Anwendung des Prinzips der Bevorzugten Kristallisation auf die sehr selten vorkommenden Systeme mit vollständiger Mischkristallbildung wurde bisher noch nicht untersucht und ist prinzipiell nicht von ökonomischer Bedeutung.

Partielle Mischkristallbildung

Liegt eine partielle Mischbarkeit vor, so spricht man von einem thermodynamisch kontrollierten Einbau der Gegenspezies in das Wirtsgitter. Bei konglomerat- bzw. Verbindungsbildenden Systemen besteht in der Nähe der reinen Enantiomere bzw. der racemischen Verbindung die Möglichkeit der Bildung partieller Mischkristalle. Bild 2.3 zeigt

Kapitel 2: Stand des Wissens

die binären und ternären Phasendiagramme der a) konglomerat- und b) verbindungsbildenden Systeme für den Fall der partiellen Mischbarkeit. Die α -Mischkristalle sind aus (+)-Enantiomerenmolekülen aufgebaut und enthalten als „Verunreinigung“ (–)-Enantiomerenmoleküle. Die β -Mischkristalle sind aus (–)-Enantiomerenmolekülen aufgebaut und enthalten als „Verunreinigung“ (+)-Enantiomerenmoleküle. χ - bzw. δ -Mischkristalle sind Racematkristalle, in die (+)-Enantiomeren- bzw. (–)-Enantiomerenmoleküle eingebaut sind.

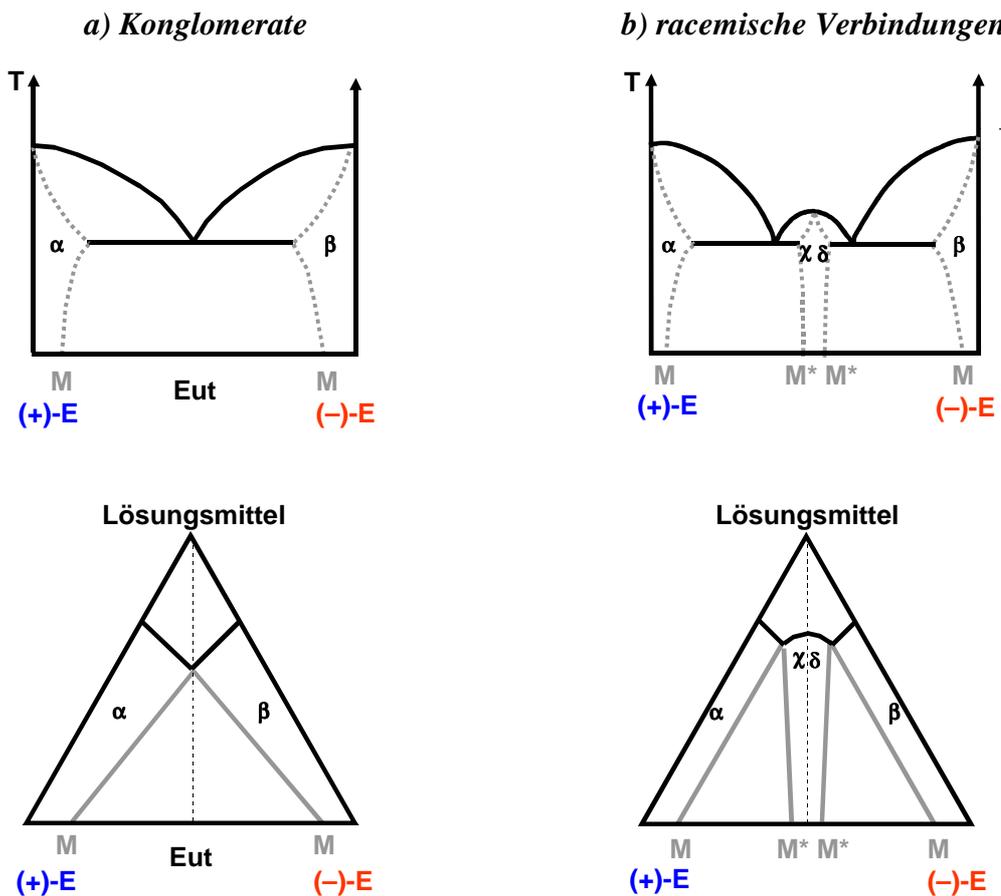


Bild 2.3 Schematische Darstellung der Bildung von Mischkristallen im binären und ternären Phasendiagramm für: a) konglomerat- und b) verbindungsbildende Systeme; α -Mischkristalle ((+)-Enantiomerenkristalle „verunreinigt“ mit (–)-Enantiomerenmoleküle), β -Mischkristalle ((–)-Enantiomerenkristalle „verunreinigt“ mit (+)-Enantiomerenmoleküle), χ - bzw. δ -Mischkristalle (Racematkristalle in die (+)-Enantiomeren- bzw. (–)-Enantiomerenmoleküle eingebaut sind). Die maximale Mischbarkeit in der festen Phase ist gekennzeichnet durch die Punkte M und M*.

Vollständige Mischkristallbildung (Bild 2.2 c)) ist bei chiralen Systemen sehr selten, da beim Aufbau von Kristallen ausgeprägte gerichtete Bindungen zwischen den Molekülen eine besondere Rolle spielen. Dominieren jedoch die übrigen sterischen Moleküleigenschaften, nimmt die Wahrscheinlichkeit der Mischkristallbildung zu [Jacq]. Systeme mit partieller Mischkristallbildung konnten häufiger beobachtet werden [Kofl, Kita]. Für den Einbau eines

Kapitel 2: Stand des Wissens

Gastmoleküls in ein Wirtsgitter betrachtet man in der Regel zwei Grenzfälle: (a) Substitutionsmischkristalle und (b) Einlagerungsmischkristalle. Für den Fall der Substitutionsmischkristalle werden die Gastmoleküle in die regulären Gitterplätze des Wirtsgitters eingebaut. Einlagerungsmischkristalle zeichnen sich durch eine Einlagerung der Gastmoleküle in Zwischengitterplätze des Wirtsgitters aus.

Im binären System lassen sich die Grenzen der Mischkristallbildung unter Anwendung des Tammann-Plots ermitteln. Hierbei werden die Schmelzenthalpien des eutektischen Anteils einer Mischung als Funktion der enantiomeren Zusammensetzungen aufgetragen [Tamm]. Die Grenzen der Mischkristallbildung können im ternären System mittels der kürzlich entwickelten „discontinuous isoperibolic thermal analysis“ und klassischer isothermer Löslichkeitsmessung bestimmt werden [Mar1]. Erste Beispiele zur Ermittlung der Grenze von Mischkristallen mittels dieser Methode in ternären Diastereomerensystemen werden in der Literatur von Marchand und Wermester beschrieben [Mar2, Werm].

2.2.2 Breite des metastabilen Bereichs, Mechanismen der Keimbildung und des Kristallwachstums, Einfluss von Verunreinigungen

Breite des metastabilen Bereichs

In Bild 2.4 sind schematisch die Gebiete einer untersättigten, gesättigten und übersättigten Lösung im c-T-Diagramm dargestellt. Durch Temperaturänderung (Bild 2.4 A→B) oder Lösungsmittelverdampfung (Bild 2.4 A→C), kann aus einer gesättigten bzw. untersättigten Lösung eine übersättigte Lösung erzeugt werden. Übersättigte Lösungen weisen einen Überschuss an gelöstem Feststoff gegenüber dem thermodynamischen Gleichgewicht auf. Das übersättigte Gebiet befindet sich oberhalb der Löslichkeitskurve und wird in ein metastabiles und ein labiles Gebiet unterteilt [Ostw]. Nach Mullin und Nývlt können die einzelnen Gebiete wie folgt charakterisiert werden [Mull, Nyvlt]: a) Im stabilen Gebiet ist die Lösung untersättigt bzw. gesättigt. Somit tritt weder Keimbildung noch Kristallwachstum auf. b) Innerhalb des metastabilen Gebietes ist die Lösung übersättigt. Die Übersättigung kann mittels „kontrollierter“ Keimbildung und Kristallwachstum abgebaut werden. c) Im labilen Gebiet ist die Übersättigung der Lösung so groß, dass die Keimbildung nicht mehr „kontrollierbar“ und eine sichere Stofftrennung unmöglich ist. Produkthanforderungen, wie z.B. die Kristallgröße und Anforderungen an die Betriebssicherheit industrieller Kristallisatoren, werden häufig nicht mehr erfüllt. Das metastabile Gebiet kann in drei weitere Bereiche unterteilt werden. Die einzelnen Bereiche werden nach dem Mechanismus der Keimbildung definiert (siehe Bild 2.4) [Mer1-2]. Nach Nývlt [Nyvlt] lassen sich die Daten zur Charakterisierung des metastabilen Gebietes mittels einer isothermen oder polythermen

Kapitel 2: Stand des Wissens

Methode bestimmen. Löslichkeitsdaten und Breiten des metastabilen Bereichs für eine Vielzahl anorganischer Salze sind in den Arbeiten von Nývlt und Mersmann zusammengefasst [Mer1, Nyvl]. Für den Fall der chiralen Systeme sind jedoch nur wenige ausführliche Fallstudien außerhalb unserer Arbeitsgruppe publiziert worden [Lu, Wan1-3].

Mechanismen der Keimbildung und des Kristallwachstums

Übersättigungen können mittels Keimbildung und Kristallwachstum abgebaut werden. Der Vorgang der Erzeugung neuer Kristalle wird als Keimbildung bezeichnet. Es wird prinzipiell zwischen der *primären und sekundären Keimbildung* unterschieden. Die primäre Keimbildung tritt bei relativ hohen Übersättigungen auf und lässt sich nochmals in homogene und heterogene Keimbildung unterteilen. Die homogene Keimbildung ist bei Abwesenheit von arteigenen und artfremden Oberflächen zu beobachten. Im Gegensatz dazu tritt die heterogene Keimbildung bei Anwesenheit artfremder Oberflächen, z.B. Stäube oder Verunreinigungen, auf. Die sekundäre Keimbildung läuft bei der Anwesenheit arteigener Kristalle und relativ niedrigen Übersättigungen ab. *Kristallwachstum* ist in der Gegenwart von Impfkristallen oder Kristallkeimen zu beobachten. Verschiedene Modellansätze zur Beschreibung der Keimbildung und des Kristallwachstums sind bei Mersmann, Nývlt und Mullin nachzulesen [Mer1-2, Nyvl, Mull].

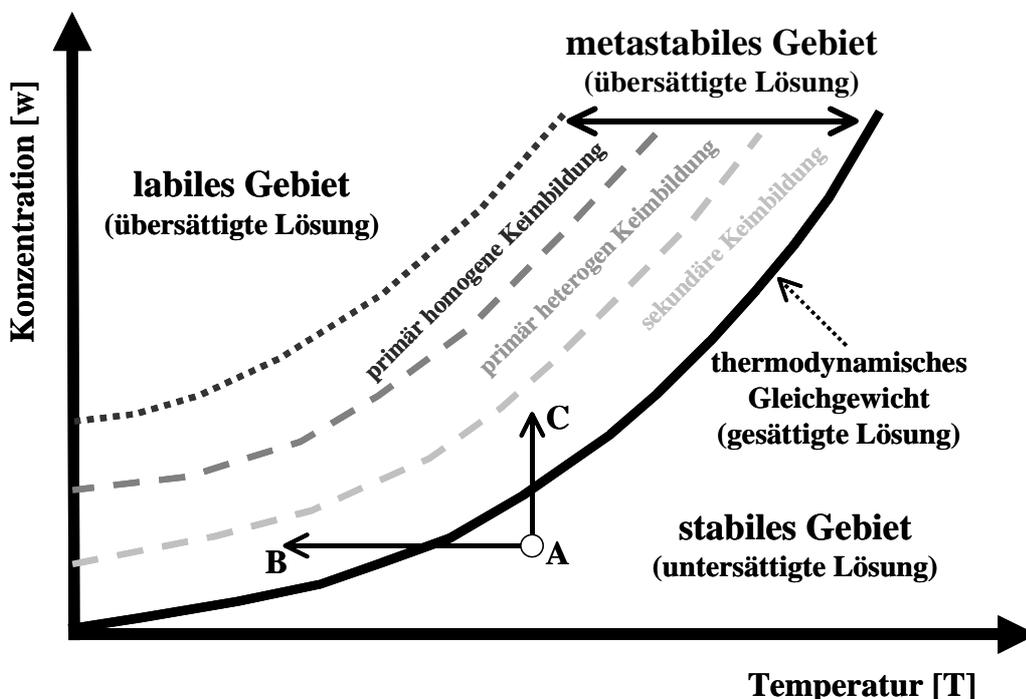


Bild 2.4 Schematische Darstellung der Gebiete einer untersättigten, gesättigten und übersättigten Lösung im c - T -Diagramm. Charakterisierung der Bereiche des metastabilen Bereichs nach den Mechanismen der Keimbildung. Erzeugung einer übersättigten Lösung mittels Temperaturänderung $A \rightarrow B$ oder Lösungsmittelverdampfung $A \rightarrow C$ [Mer1-2].

Einfluss von Verunreinigungen

Die Anwesenheit schon kleiner Mengen an Verunreinigungen hat häufig einen signifikanten Einfluss auf die Breite des metastabilen Bereichs sowie auf das Keimbildungs- und Kristallwachstumsverhalten [Nyvl, Schr]. Schreiner berichtet von einem Anstieg der Keimbildungsrate und einer Abnahme der Wachstumsgeschwindigkeit mit zunehmender Konzentration der Verunreinigung [Schr]. Shor and Larson beobachteten jedoch, das entgegengesetzte Verhalten bei ihren Untersuchungen [Shor], was zeigt, dass die Beeinflussung der Keimbildungsrate und der Wachstumsgeschwindigkeit abhängig vom betrachteten Stoffsystem und der Verunreinigung ist. In der Praxis ist es sinnvoll, zwischen Verunreinigungen, die bereits in den Ausgangsstoffen vorhanden sind, bzw. während der Kristallisation als Zersetzungsprodukte entstehen (Fremdstoffe), und gezielt beigemischten Verunreinigungen (Additiven) zu unterscheiden [Perl].

Die Charakterisierung der Ausgangsstoffe bzw. die Untersuchung der Zersetzungs kinetik der chiralen Substanz ist speziell für die Auslegung zyklischer Kristallisationsprozesse von Interesse, da mit steigender Anzahl an Zyklen die Fremdstoffkonzentration ansteigen kann. Der Einfluß der Fremdstoffkonzentration wird im Kapitel 5.2.1.5 am Beispiel der Kristallisation des Threonins diskutiert.

Additive, auch „Tailor-made-Additive“ genannt, werden zur gezielten Unterdrückung der Keimbildung der ungewünschten Spezies bzw. zur maßgeblichen Beeinflussung der Kristallform eingesetzt. Der gezielte Einsatz von „Tailor-made-Additives“ zur Unterdrückung der Keimbildung der unerwünschten Spezies bei der Kristallisation von Enantiomeren ist Gegenstand mehrerer aktueller Veröffentlichungen [Adda, Czap, Kond, Mugh]. Einige industriell relevante Kristallformänderungen sind in [Mull] zusammengefasst.

Bei der Kristallisation von Enantiomeren mittels der Bevorzugten bzw. klassischen enantioselektiven Kristallisation im Zweiphasengebiet kann auch das Gegenenantiomer einen signifikanten Einfluss auf die Keimbildung, das Kristallwachstum und die Breite des metastabilen Bereichs haben. Perlberg [Perl] berichtet von einem signifikanten Einfluss des Gegenenantiomers auf die Wachstumsgeschwindigkeit der gewünschten Spezies bei der Kristallisation im System Mandelsäure/Wasser (racemische Verbindung). Im System Threonin/Wasser (Konglomerat) konnte ein derartiger Einfluss nicht beobachtet werden. Es ist zu vermuten, dass der Einfluss des Gegenenantiomers vom betrachteten Stoffsystem und weniger vom Typ des Phasendiagramms abhängig ist. Jedoch fehlen hierzu weiterführende Studien. In Kapitel 5.1 soll der Einfluss des Gegenenantiomers auf die Breite des metastabilen Bereichs an ausgewählten Beispielen kurz diskutiert werden.

2.2.3 Polymorphe Phasenumwandlungen

Die Erscheinung, dass eine chemische Verbindung in zwei oder mehreren Kristallstrukturen auftreten kann, bezeichnet man als Polymorphie (griech.: Vielgestaltigkeit) [Fox, Näse]. Polymorphe Modifikationen vom Quarz (SiO_2) sind z.B. die natürlich vorkommenden α -, β - und γ -Quarze. Polymorphie ist ein häufiges Phänomen bei organischen Substanzen. Bei pharmazeutischen Wirkstoffen ist davon auszugehen, dass über 50% in mehr als einer Kristallstruktur existieren können [Henc]. Die Bioverfügbarkeit und die physikalisch-chemischen Eigenschaften zweier Modifikationen unterscheiden sich signifikant [Bern, Fabl, Henc].

Die Keimbildung zweier oder mehrerer Modifikationen aus einer unterkühlten Schmelze bzw. einer übersättigten Lösung gehorcht der Ostwaldschen Stufenregel [Fabl]. Prinzipiell entsteht beim Erreichen des thermodynamischen Gleichgewichts die Phase mit der höchsten Stabilität und dem Zustand niedrigster Energie. Häufig wird dieser Zustand nicht sofort erreicht, es erfolgt vielmehr ein stufenweiser Energieabbau über die nächst stabilere metastabile Modifikation, bis der stabile Zustand erreicht ist (Ostwaldsche Stufenregel) [Pred]. Generell sind bei der Keimbildung zweier Modifikationen aus der Schmelze oder Lösung drei verschiedene Keimbildungsmechanismen wahrscheinlich:

a) Die Kristallstruktur der stabilen Modifikation wird am Schnellsten gebildet und die Keimbildung der stabilen Modifikation ist zu beobachten.,

b) Die Kristallstruktur der metastabilen Modifikation kann schneller gebildet werden als die der stabilen Modifikation. Somit ist die Keimbildung der metastabilen Modifikation zu beobachten. Die Umwandlung zum Zustand niedrigerer Energie erfolgt später. und

c) Beide Modifikationen, die stabile und die metastabile Modifikation, treten gleichzeitig auf, wobei die Kristallstruktur der metastabilen Modifikation häufig sehr schnell in die Kristallstruktur der stabilen Modifikation umgewandelt wird.

Das erste Beispiel für Polymorphie bei organischen Substanzen war ein Beispiel für gleichzeitiges Auftreten von zwei polymorphen Modifikationen. 1832 beschrieben Wöhler und Liebig dieses Phänomen für die Modifikationen des Benzamid [Bern].

Zwei Typen von polymorphen Umwandlungen lassen sich unterscheiden: a) monotrope und b) enantiotrope Umwandlung [Fabl]. Im Fall der monotropen Umwandlung ist unter allen Versuchsbedingungen nur eine Modifikation stabil. Die Umwandlung einer metastabilen Modifikation in die stabile Modifikation ist irreversibel. Bei enantiotropen Umwandlungen können zwei Modifikationen beim Überschreiten des Umwandlungspunktes reversibel ineinander übergehen. Zur Unterscheidung zwischen monotropen und enantiotropen

Kapitel 2: Stand des Wissens

Umwandlungen wurden von Burger und Ramberger [Burg] die folgenden Regeln vorgeschlagen: a) *Heat-of-Transition Rule*, b) *Heat-of-Fusion Rule*, c) *Density Rule* und d) *Infrared Rule*.

Grundlegende monotrope und enantiotrope Phasenumwandlungen im binären Schmelzphasendiagramm zweier Enantiomere sind in der Arbeit von Coquerel theoretisch hergeleitet worden [Coq1]. Bild 5 zeigt mögliche binäre und ternäre Phasendiagramme für konglomerat- und verbindungs bildende Systeme zweier Enantiomere für den Fall von monotropen Phasenumwandlungen.

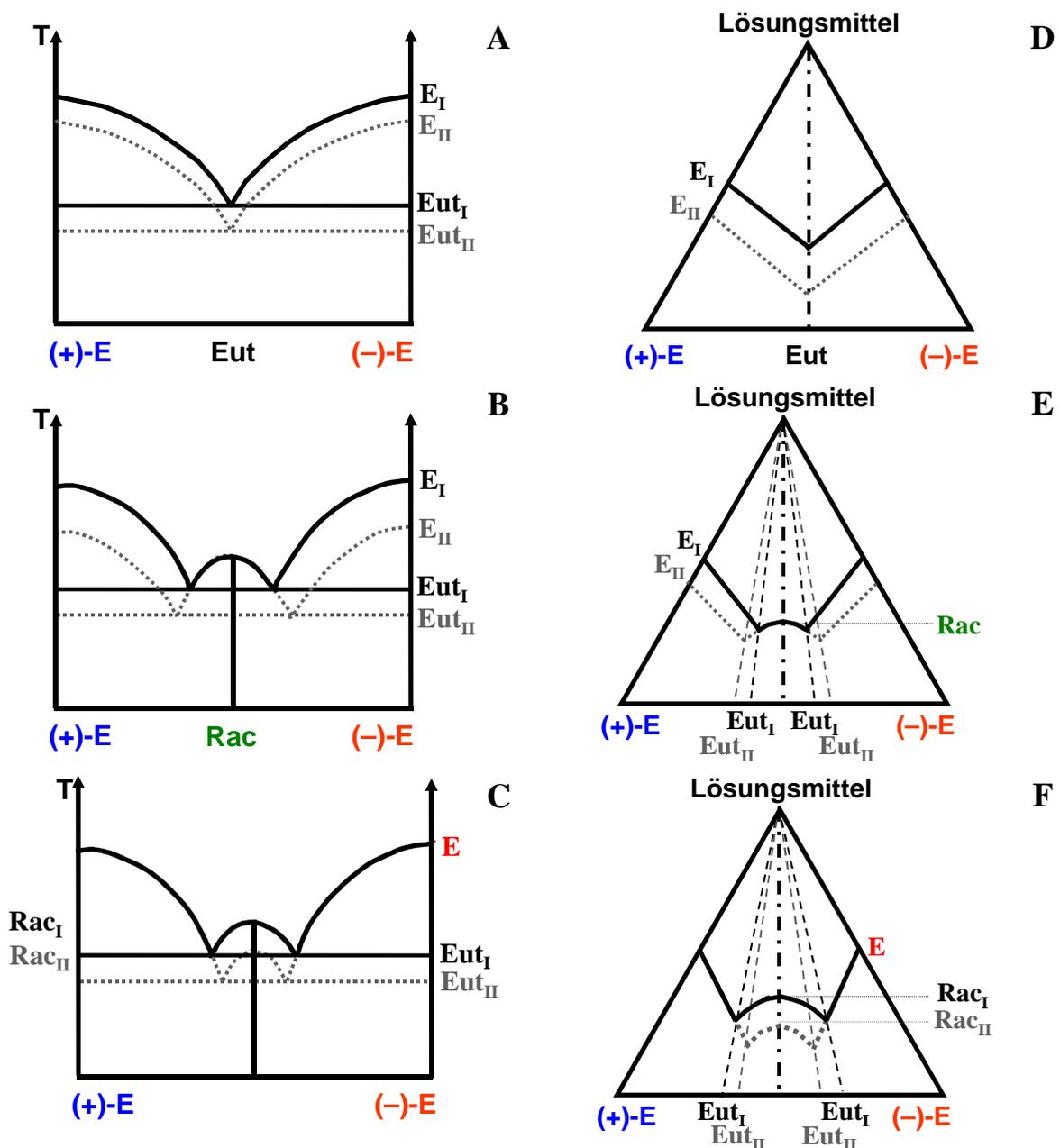


Bild 2.5 Ausgewählte binäre und ternäre Phasendiagramme für konglomerat- und verbindungs bildende Systeme zweier Enantiomere. Für den Fall von monotropen Phasenumwandlungen. Schwarz, stabiles Gleichgewicht. Grau, metastabiles Gleichgewicht.

2.3 Prinzip der Bevorzugten Kristallisation

Das Prinzip der Bevorzugten Kristallisation beruht auf der selektiven Kristallisation einer Spezies aus einer Mischung zweier Spezies. Vor der Keimbildung der unerwünschten Spezies wird der Kristallisationsprozess mittels Fest/flüssig-Trennung abgebrochen, wodurch die gewünschte Spezies in reiner Form gewonnen wird [Cour].

Zwei unterschiedliche Kristallisationstechniken werden in der Literatur beschrieben: a) die isotherme Bevorzugte Kristallisation und b) die polytherme Bevorzugte Kristallisation [Coq2, Czap]. Basierend auf der Impfstrategie lassen sich prinzipiell vier verschiedene Prozessstrategien unterscheiden. Bei der isothermen Bevorzugten Kristallisation handelt es sich generell um einen geimpften Prozess (Prozessstrategie SI - Seeded Isothermal Preferential Crystallisation (SIPC) [Coq2]). Im Fall der polythermen Kristallisation existieren neben dem geimpften Prozess (Prozessstrategie SP - Seeded Programmed Polythermic Preferential Crystallisation (S3PC) [Coq2]) zwei weitere Optionen. Dabei werden die Saatkristalle vor dem Start der Bevorzugten Kristallisation in-situ im Kristallisator hergestellt: a) durch Keimbildung und Wachstum beider Spezies und einer nachfolgenden selektiven Auflösung einer Spezies (Prozessstrategie ASP-I) oder b) durch Zugabe von gemahlenem oder gesiebttem quasi-eutektischen Feststoff und einer nachfolgenden selektiven Auflösung einer Spezies (Prozessstrategie ASP-II). Aus der Literatur sind die beiden Prozessstrategien ASP-I und ASP-II unter der Abkürzung AS3PC bekannt (Auto Seeded Programmed Polythermic Preferential Crystallisation [Coq2, Czap]). Zur Gewinnung der reinen Enantiomere können prinzipiell alle Prozessstrategien je nach dem Ziel der Trennaufgabe variabel eingesetzt werden.

Bild 2.6 zeigt den Verlauf der Prozesstrajektorien für die Gewinnung der reinen Enantiomere mittels der Bevorzugten Kristallisation, d.h. der Prozessstrategien SI, SP, ASP-I und ASP-II, im ternären Phasendiagramm für die konglomeratbildenden Stoffsysteme. Der Verlauf der theoretischen Prozesstrajektorien ist für die isotherme und polytherme Bevorzugte Kristallisation im ternären Phasendiagramm identisch. Bei der polythermen Kristallisation werden jedoch unterschiedliche Temperaturniveaus während der Kristallisation durchlaufen.

Wie die Bilder 2.6 x,y) und 2.6 x,z) zeigen, ist der Schritt der in-situ Saatkristallerzeugung im ternären Phasendiagramm virtuell darstellbar. Neben den Prozesstrajektorien für eine einfache absatzweise Bevorzugte Kristallisation (Bilder 2.6 w,y) und 2.6 x,y)) werden auch die Verläufe der Prozesstrajektorien für eine zyklische Prozessführung (Bilder 2.6 w,z) und 2.6 x,z) dargestellt.

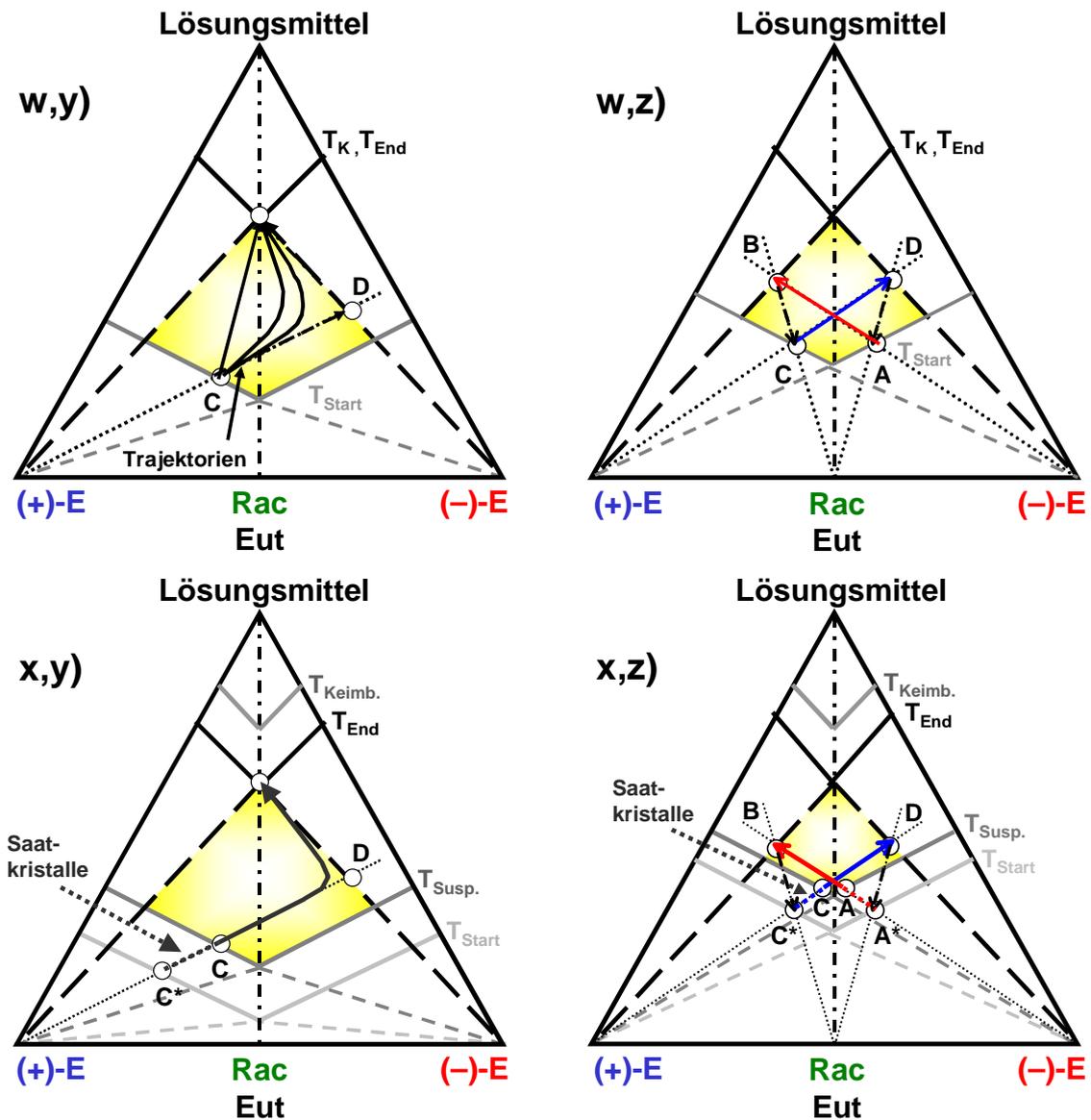


Bild 2.6 Verlauf der Prozesstrajektorien für die Gewinnung der reinen Enantiomere mittels der Bevorzugten Kristallisation im ternären Phasendiagramm für konglomeratbildende Systeme: w) geimpfte und x) auto-seeded Prozesse; y) absatzweise und z) zyklische Prozessführung. (Der polytherme Kristallisationsprozess entspricht einer Projektion entlang der Temperaturachse.)

Isotherme Bevorzugte Kristallisation

In Bild 2.6 w,y) ist das Prinzip der geimpften isothermen Bevorzugten Kristallisation (Prozessstrategie SI) für die konglomeratbildenden Systeme für den Fall einer absatzweisen Bevorzugten Kristallisation dargestellt. Bei konglomeratbildenden chiralen Systemen erfolgt die Gewinnung der reinen Enantiomere aus eutektischen (d.h. racemischen) oder angereicherten Mischungen (Bild 2.6 w,y); Startpunkt C). Zu Beginn der Kristallisation liegt eine untersättigte homogene Lösung bei der Temperatur T_{Start} vor. Durch Abkühlung der Lösung auf die Kristallisationstemperatur T_K wird eine Übersättigung erzeugt. Um eine spontane primäre Keimbildung zu vermeiden, ist der Grad der Übersättigung derart zu

Kapitel 2: Stand des Wissens

wählen, dass der Punkt C innerhalb der Breite des metastabilen Bereichs verbleibt (Bild 2.6 w,y); gelbes Gebiet). Die übersättigte Lösung wird mit Saatkristallen des (+)-Enantiomers geimpft, welches aufgrund der angebotenen Kristalloberfläche selektiv kristallisiert. Im Idealfall der alleinigen Kristallisation des (+)-Enantiomers verläuft die Kristallisation entlang der geraden Trajektorie $C \rightarrow D$ (Bild 2.6 w,y)). In der Realität verläuft der Prozess jedoch auf einer gekrümmten Trajektorie, deren gewünschte Asymptote durch die Gerade CD charakterisiert ist. Die Kristallisation wird mittels Fest/flüssig-Trennung abgebrochen, wenn die Trajektorie zu stark von der idealen Kristallisationsrichtung $C \rightarrow D$ abweicht. Auf diese Weise kann reines (+)-Enantiomer gewonnen werden.

Basierend auf der absatzweisen Kristallisation kann ein zyklischer Prozess entwickelt werden (Bild 2.6 w,z)). Ein Zyklus entspricht dabei zwei absatzweise durchgeführten Kristallisationsschritten (Halbzyklen). Das Impfen im Halbzyklus $A \rightarrow B$ (Bild 2.6 w,z)) erfolgt mit dem (-)-Enantiomer, während zu Beginn des Halbzyklusses $C \rightarrow D$ mit dem (+)-Enantiomer geimpft wird. An den Punkten B und D wird reines Enantiomer mittels Fest/flüssig-Trennung abgetrennt und Racemat als Ausgangsstoff (Rac bzw. Eut) hinzugegeben. Der zyklische Kristallisationsprozess ist im Fall der konglomeratbildenden Systeme symmetrisch, d.h. eutektisches Ausgangsmaterial wird in 50% (+)-Enantiomer und 50% (-)-Enantiomer aufgespalten, siehe auch (Bild 2.6 w,z)). Die gewonnenen Produktmassen, Produktivitäten und Ausbeuten der beiden Enantiomere sind prinzipiell gleich.

Polytherme Bevorzugte Kristallisation

Der Verlauf der theoretischen Prozesstrajektorie bei der Gewinnung der reinen Enantiomere im ternären Phasendiagramm mittels der geimpften polythermen Bevorzugten Kristallisation (Prozessstrategie SP) entspricht dem der Prozessstrategie SI (Bilder 2.6 w,y) und w,z)). Im Gegensatz zur Prozessstrategie SI erfolgt bei der Prozessstrategie SP die Kühlungskristallisation mittels eines definierten Temperaturprogramms, d.h. bei der Kristallisation werden unterschiedliche Temperaturniveaus durchlaufen. Die Zugabe der Saatkristalle erfolgt unterhalb der Sättigungstemperatur. Die Fest/flüssig-Trennung wird kurz vor der Keimbildung der Gegenspezies bei der Temperatur T_{End} durchgeführt. Die Temperaturprofile der einzelnen Prozessstrategien werden im experimentellen Teil (Kapitel 4.4) näher vorgestellt.

Bei der „auto seeded“ polythermen Kristallisation (Prozessstrategie ASP-I und ASP-II) werden die Saatkristalle während der Vorbereitungsphase in-situ erzeugt ($C^* \rightarrow C$, $A^* \rightarrow A$, Bilder 2.6 x,y) und 2.6 x,z)). Bei der Saatkristallherstellung im Fall der Prozessstrategie

Kapitel 2: Stand des Wissens

ASP-I wird eine untersättigte Lösung von der Starttemperatur T_{Start} bis mindestens zur Keimbildungstemperatur $T_{\text{Keimb.}}$ beider Spezies abgekühlt. Nach der spontanen Keimbildung der beiden Spezies wachsen die Kristalle in der übersättigten Lösung. Durch anschließendes Aufheizen und Tempern bei der Suspensionstemperatur $T_{\text{Susp.}}$ kommt es zur selektiven Auflösung der unerwünschten Spezies. Bei der Prozessstrategie ASP-II wird zu einer untersättigten Lösung, die bei der Suspensionstemperatur $T_{\text{Susp.}}$ temperiert wird, gemahlener oder gesiebter eutektischer Feststoff hinzugegeben. Durch das Tempern der Suspension kommt es zur selektiven Auflösung der unerwünschten Spezies. Somit liegt bei beiden Prozessstrategien ASP-I und ASP-II am Anfang der polythermen Kühlungskristallisation (C→D, A→B) eine Suspension vor, die anschließend mittels eines definierten Temperaturprogramms abgekühlt wird. Der Verlauf der theoretischen Prozesstrajektorien dargestellt im ternären Phasendiagramm für die beiden Prozessstrategien ASP-I und ASP-II entspricht prinzipiell dem der Prozessstrategie SP (Bild 2.6 w,y) und w,z)).

Vorteile der polythermen Kristallisation im Vergleich zur isothermen Kristallisation sind kürzere Kristallisationszeiten, größere Produktivitäten und höhere Ausbeuten. Die in-situ Saatkristallherstellung soll zu reproduzierbaren Eigenschaften der Saatkristalle und Produkte (z.B. Partikelgröße oder -oberfläche) führen und somit zu einer Verbesserung der Wiederholbarkeiten des Trennprozesses gegenüber den geimpften Prozessen [Ndz1].

Die Bevorzugte Kristallisation ist bisher auf die kleine Gruppe der konglomeratbildenden Systeme begrenzt. Eine Erweiterung des Potentials der Bevorzugten Kristallisation auf die größere Gruppe der verbindungs bildenden Systeme ist daher eine interessante und kostengünstige Option für die Gewinnung von reinen Enantiomeren und soll im nachfolgenden Kapitel diskutiert werden.

Literatur zu Kapitel 2:

- [Adda] Addadi L., Weinstein S., Gati E., Weissbuch I., Lahav M., Resolution of Conglomerates with the Assistance of Tailor-made Impurities. Generality and Mechanistic Aspects of the “Rule of Reversal”. A New Method for Assignment of Absolute Configuration., *J. Am. Chem. Soc.*, 104, **1982**, 4610–4617.
- [Bern] Bernstein J., Davey R.J., Henck J.-O., Gleichzeitig auftretende polymorphe Modifikationen., *Angew. Chem.*, 111, **1999**, 3646–3669.
- [Burg] Burger A., Ramberger R., On the polymorphism of pharmaceuticals and other molecular crystals. I., *Mikrochim. Acta*, 2, **1979**, 259–271.
- [Col1] Collet A., Brienne M.-J., Jacques J., Optical Resolution by Direct Crystallization of Enantiomer Mixtures., *Chem. Rev.*, 80, **1980**, 215–230.
- [Col2] Collet A., Separation and purification of enantiomers by crystallisation methods., *Enantiomer*, 4, **1999**, 157–172.
- [Col3] Collins A.N., Sheldrake G.N., Crosby J., *Chirality in industry II: Developments in the manufacture and applications of optical active compounds.*, John Wiley & Sons, Chichester, USA, **1997**.
- [Coq1] Coquerel G., Review on the heterogeneous equilibria between condensed phases in binary systems of enantiomers., *Enantiomer*, 5, **2000**, 481–498.

Kapitel 2: Stand des Wissens

- [Coq2] Coquerel G., *Preferential Crystallization.*, In: Sakai N., Hirayama R., Tamura R., editors, Novel optical resolution technologies topics in current chemistry., Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, Deutschland, **2007**, pp 1–51.
- [Cour] Courvoisier L., Mignot L., Petit M.-N., Sprengard U., Hedtman U., Coquerel G., *Preferential crystallization of (+/-)-5-(4-bromophenyl)-5-methylhydantoin. Comparison between SIPC and AS3PC processes at 2 L and 10 L scales.*, In: Ulrich J., editor, Proceedings of the 9th International Workshop on Industrial Crystallization (BIWIC 2002)., Universitätsdruckerei Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle, Deutschland, **2002**, pp 125–132.
- [Czap] Czaplá F., Lorenz H., Elsner M.P., Seidel-Morgenstern A., *Einfluss unterschiedlicher Prozessführungsstrategien auf die Produktivität und Produkteigenschaften bei der „Bevorzugten Kristallisation“.*, In: Teipel U., editor, Produktgestaltung in der Partikeltechnologie., Fraunhofer IRB Verlag, Stuttgart, Deutschland, **2006**, pp 219–235.
- [Fabl] Falbe J., Regitz M., *Römpf Lexikon Chemie Band 4 Aufl. 10.*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York, Deutschland USA, **1998**.
- [Foga] Fogassy E., Nógrádi M., Kozma D., Egri G., Pálovics E., Kiss V., Optical resolution methods., *Org. Biomol. Chem.*, **4**, **2006**, 3011–3030.
- [Fox] Fox D., Labes M.M., Weissberger A., *Physics and Chemistry of the Organic Solid State Vol. 2.*, Interscience, New York, USA, **1965**.
- [Fran] Francotte E.R., Enantioselective chromatography as a powerful alternative for the preparation of drug enantiomers., *J. Chromat. A*, **906**, **2001**, 379–397.
- [Henc] Henck J.-O., Griesser U.J., Burger A., Polymorphie von Arzneistoffen - Eine wirtschaftliche Herausforderung?, *Pharm. Ind.*, **59**, **1997**, 165–169.
- [Hofm] Hofmann G., *Kristallisation in der industriellen Praxis.*, Wiley-VCH, Weinheim, Deutschland, **2004**.
- [Jacq] Jacques J., Collet S., Wilen S.H., *Enantiomers, Racemates, and Resolution.*, Krieger Publishing Company, Malabar, USA, **1994**.
- [Kais] Kaiser S., *Globale Kinetikkoeffizientenbestimmung bei der Batch-Kristallisation aus Lösungen.*, Dissertation, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, **1998**.
- [Kita] Kitaigorodskii A.I., *Molekülkristalle.*, Akademie-Verlag, Berlin, Deutschland, **1979**.
- [Kofl] Kofler L., Kofler A., *Mikro- Methoden zur Kennzeichnung organischer Stoffe und Stoffgemische.*, Verlag Chemie, Weinheim und Berlin, **1945**.
- [Kond] Kondepudi D.K., Crook K.E., Theory of Conglomerate Crystallization in the Presence of Chiral Impurities., *Cryst. Growth Des.*, **5**, **2005**, 2173–2179.
- [Li] Li Z.J., Grant D.J.W., Relationship Between Physical Properties and Crystal Structures of Chiral Drugs., *J. Pharm. Sci.*, **86**, **1997**, 1073–1078.
- [Lor1] Lorenz H., Sheehan P., Seidel-Morgenstern A., Coupling of simulated moving bed chromatography and fractional crystallisation for efficient enantioseparation., *J. Chromat. A*, **908**, **2001**, 201–214.
- [Lor2] Lorenz H., Sapoundjiev D., Seidel-Morgenstern A., Enantiomeric mandelic acid system – Melting point phase diagram and solubility in water., *J. Chem. Eng. Data*, **47**, **2002**, 1280–1284.
- [Lor3] Lorenz H., *Heterogene Prozesse am Beispiel der Verbrennung fester Stoffe und Kristallisation aus Lösungen.*, Habilitationsschrift, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, **2004**.
- [Lu] Lu Y.H., Ching C.B., Study on the Metastable Zone Width of Ketoprofen., *Chirality*, **18**, **2006**, 239–244.
- [Mar1] Marchand P., Lefèbve L., Courvoisier L., Perez G., Counieux J.-J., Coquerel G., Discontinuous isoperibolic thermal analysis (DITA) (applied to organic compounds)., *J. Phys. IV France*, **11**, **2001**, 115–122.
- [Mar2] Marchand P., Lefèbve L., Querniard F., Cardinaël P., Perez G., Counieux J.-J., Coquerel G., Diastereomeric resolution rationalized by phase diagrams under the actual conditions of the experimental process., *Tetrahedron: Asymmetry*, **15**, **2004**, 2455–2465.
- [Mer1] Mersmann A., *Kristallisation.*, In: Gnielinski V., Mersmann A., Thurner F., editors, Verdampfung, Kristallisation, Trocknung., Vieweg & Sohn VmbH, Braunschweig Wiesbaden, Deutschland, **1993**, pp 57–160.
- [Mer2] Mersmann A., *Crystallization Technology Handbook.*, Marcel Dekker Inc., New York, USA, **1994**.
- [Mugh] Mughal R.K., Davey R.J., Blagden N., Application of Crystallization Inhibitors to Chiral Separations. 1. Desing of Additives to Discriminate between the Racemic Compound and the Pure Enantiomer of Mandelic Acid., *Cryst. Growth Des.*, **7**, **2007**, 218–224.
- [Mull] Mullin J.W., *Crystallization.*, Butterworth-Heinemann Ltd., Oxford, England, **1993**.
- [Näse] Näser K.-H., Lempe D., Regen O., *Physikalische Chemie für Techniker und Ingenieure.*, VEB Deutscher Verlag für Grundstoffindustrie, Leipzig, Deutschland, **1990**.
- [Ndz1] Ndzié E., Cardinael P., Schoofs A.-R., Coquerel G., An efficient access to the enantiomers of α -methyl-4-carboxyphenylglycine via a hydantoin route using a practical variant of preferential crystallization AS3PC (Auto Seeded Programmed Polythermic Preferential Crystallization)., *Tetrahedron: Asymmetry*, **8**, **1997**, 2913–2920.

Kapitel 2: Stand des Wissens

- [Ndz2] Ndzié E., Ludemann-Hombourger O., Bléhaut J., Perrin S.R., Hauck, W., *Coupling chromatography with crystallization: Global purification process*. In: Coquerel G., editor, Proceedings of the 10th International Workshop on Industrial Crystallization (BIWIC 2003), Université de Rouen, Rouen, Frankreich, **2003**, pp 87–94.
- [Nylv] Nývlt J., Söhnel O., Matuchová M., Broul M., *The Kinetics of Industrial Crystallization*, Elsevier, New York, USA, **1985**.
- [Ostw] Ostwald W., Studien über die Bildung und Umwandlung fester Körper., *Z. Phys. Chem.*, 22, **1897**, 289–330.
- [Perl] Perlberg A., *Untersuchungen zum Einfluss des Gegenenantiomers bei der enantioselektiven Kristallisation aus Lösungen*, Dissertation., Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, **2006**.
- [Perr] Perrin S.R., Hauck W., Ndzié E., Blehaut J., Ludemann-Hombourger O., Nicoud R.-M., Prikle W.H., Purification of difluoromethylornithine by global process optimization: Coupling of chemistry and chromatography with enantioselective crystallization., *Org. Process Res. Dev.*, 11, **2007**, 817–824.
- [Pred] Predel B., *Heterogene Gleichgewichte Grundlagen und Anwendung*, Dietrich Steinkopff Verlag, GmbH & Co. KG, Darmstadt, Deutschland, **1982**.
- [Schr] Schreiner A., König A., Influence of Impurities on Nucleation and Growth Rates of Organic Melts., *Chem. Eng. Technol.*, 25, **2002**, 181–187.
- [Schw] Schwister K., *Taschenbuch der Verfahrenstechnik*, Fachbuchverlag Leipzig im Carl Hanser Verlag, München, Deutschland, **2001**.
- [Shor] Shor S.M., Larson M.A. *Effect of Additives on Crystallization Kinetics*, AIChE Meeting, Washington, USA, **1969**.
- [Tamm] Tammann G., *Lehrbuch der heterogenen Gleichgewichte*, Vieveg & Sohn AG, Braunschweig, Deutschland, **1924**.
- [Tul1] Tulashie S., Lorenz H., Grandeur A., Seidel-Morgenstern A., *Crystallization of chiral molecules in optically active solvents*, In: Jansens P.J., ter Horst J.H., Jiang S., editors, Proceedings of the 13th International Workshop on Industrial Crystallisation (BIWIC 2006), IOS Press BV, Amsterdam, Niederlande, **2006**, pp 238–243.
- [Tul2] Tulashie S., Lorenz H., Seidel-Morgenstern A., *Potential of chiral solvents for chiral discrimination in crystallization processes*, In: Lewis A.E., Olsen C., editors, Proceedings of the 14th International Workshop on Industrial Crystallization (BIWIC 2007), IOS Press BV, Amsterdam, Niederlande, **2007**, pp 259–265.
- [Wan1] Wang X., Wang X.J., Ching C.B., Solubility, Metastable Zone Width, and Racemic Characterization of Propranolol Hydrochloride., *Chirality*, 14, **2002**, 318–324.
- [Wan2] Wang X.J., Wiehler H., Ching C.B., Physicochemical properties and the crystallization thermodynamics of the pure enantiomer and the racemate for N-methylephedrine., *J. Chem. Eng. Data*, 48, **2003**, 1092–1098.
- [Wan3] Wang X.J., Wiehler H., Ching C.B., Study of the characterization and crystallization of 4-hydroxy-2-pyrrolidone., *Chirality*, 16, **2004**, 220–227.
- [Werm] Wermester N., Aubin E., Pauchert M., Coste S., Coquerel G., Preferential crystallization in an unusual case of conglomerate with partial solid solution., *Tetrahedron: Asymmetry*, 18, **2007**, 821–831.

3 Ausgangssituation, Problemstellung und Lösungsansatz

In dem folgenden Kapitel wird ein aus der Literatur bekannter Hybridprozess zur Enantiomerengewinnung für den Fall der verbindungsbildenden Systeme vorgestellt. Die Vor- und Nachteile des Hybridprozesses werden kritisch diskutiert und ein weiterentwickeltes bzw. neuartiges Verfahrenskonzept vorgestellt. Das Potential der Bevorzugten Kristallisation zur Enantiomerengewinnung als ein wesentlicher Verfahrensschritt dieses innovativen Hybridprozesses wird vorgestellt. Im Anschluss werden die resultierenden Prozesstrajektorien für eine Bevorzugte Kristallisation analog der konglomeratbildenden Systeme für die unterschiedlichen Saat- und Kristallisationstechniken im ternären Phasendiagramm dargestellt und diskutiert.

Bekannte und innovative Verfahrenskonzepte zur Enantiomerengewinnung im Fall der verbindungsbildenden Systeme

Eine direkte Gewinnung der reinen Enantiomere aus racemischem Ausgangsmaterial, wie für die konglomeratbildenden Systeme im vorangehenden Kapitel diskutiert, ist aus thermodynamischer Sicht bei den verbindungsbildenden Systemen nicht möglich. In der Literatur wird für die große Gruppe der verbindungsbildenden chiralen Systeme ein gekoppelter Prozess vorgeschlagen [Lore, Ndzi, Perr]. Dieser besteht aus einem Anreicherungsschritt (z.B. Chromatographie, enantioselektive Membrane oder Anreicherung mit der Hilfe von supramolekularen Komplexen [Gran, Strö, Kasp]) und einer klassischen enantioselektiven Kristallisation im Zweiphasengebiet. Bei dem vorgeschlagenen Hybridprozess wird racemisches Ausgangsmaterial z.B. mittels eines chromatographischen Anreicherungsschrittes in jeweils zwei mit einem Enantiomer angereicherte Fraktionen angetrennt. Eine Fraktion enthält dabei das (+)-Enantiomer und die andere Fraktion das (-) Enantiomer im Überschuss. Die Enantiomerenanreicherungen der beiden Fraktionen sind jeweils größer als das eutektische Mischungsverhältnis. Ein Teil der erzielten Anreicherung kann somit klassisch mittels der enantioselektiven Kristallisation im Zweiphasengebiet gewonnen werden. Prinzipiell weisen am Ende der enantioselektiven Kristallisation die beiden Restmutterlaugen die Enantiomere in eutektischer Zusammensetzung auf.

Die Motivation für die Entwicklung eines derartigen Hybridprozesses zur Gewinnung der reinen Enantiomere beruhte auf der Tatsache, dass: a) die Kosten bei einer vollständigen chromatographischen Trennung mit steigenden Reinheitsanforderungen üblicherweise signifikant zunehmen, b) im Vergleich zu einer vollständigen chromatographischen

Kapitel 3: Ausgangssituation, Problemstellung und Lösungsansatz

Anreicherung eine partielle Anreicherung zu einer deutlichen Leistungssteigerung des chromatographischen Trennschrittes führt und c) die Produkte prinzipiell am Ende des Herstellungsprozesses in kristalliner Form vorliegen müssen [Lore, Sei2].

Ein Nachteil des beschriebenen Hybridprozesses und Motivation für die Weiterentwicklung des vorgestellten Verfahrenskonzeptes ist, dass nur ein Teil der Anreicherung, kristallisiert werden kann. Eine kostenintensive chromatographische Aufarbeitung der anfallenden eutektischen Restmutterlaugen ist prinzipiell erforderlich, um größere Verluste an Wertstoff zu vermeiden.

Alternativ könnten die anfallenden eutektischen Restmutterlaugen mittels der Bevorzugten Kristallisation, analog der konglomeratbildenden Systeme, aufgearbeitet werden. Hierbei würde eutektisches Ausgangsmaterial in die gewünschten Enantiomere und Racemat aufgespalten. Das als Nebenprodukt gewonnene Racemat könnte in den Anreicherungsschritt zurückgeführt werden. Auf diese Weise kann mit der Hilfe des weiterentwickelten Hybridprozesses racemischer Ausgangsstoff ohne größere Verluste und mit hohen Ausbeuten in die reinen Enantiomere aufgespalten werden. Das weiterentwickelte innovative Verfahrenskonzept, das bereits in einer frühen Phase dieser Arbeit patentiert werden konnte [Sei1], weist somit gegenüber den aus der Literatur [Strö, Kasp, Lore] bekannten Hybridprozessen die folgenden Vorteile auf: a) die Restmutterlaugen sollten kostengünstiger aufgearbeitet werden können, b) die komplette chromatographische Anreicherung kann mittels Kristallisation gewonnen werden und c) im chromatographischen Anreicherungsschritt kann permanent racemischer Feststoff als Ausgangsmaterial verwendet werden. Eine Erweiterung des Potentials der Bevorzugten Kristallisation auf die große Gruppe der verbindungs bildenden Systeme ist von großem Interesse.

Bild 3.1 zeigt den vorgeschlagenen Hybridprozess zur Enantiomerentrennung, bestehend aus einem Anreicherungsschritt, einer enantioselektiven Kristallisation und einer Bevorzugten Kristallisation.

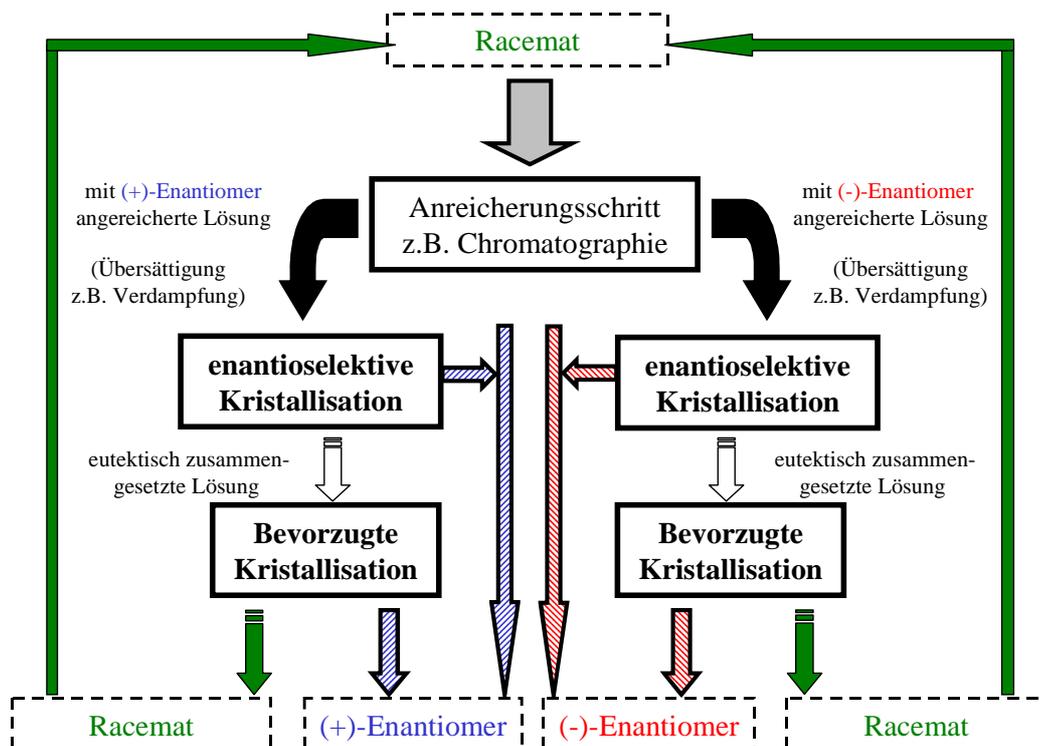


Bild 3.1 Darstellung eines Hybridprozesses zur Enantiomerentrennung, bestehend aus einem chromatographischen Anreicherungsschritt, einer enantioselektiven Kristallisation und einer Bevorzugten Kristallisation.

Eine Prozesskopplung, wie sie schematisch in Bild 3.1 dargestellt wird, ist in der Regel sehr komplex. In Abhängigkeit von der durch den Anreicherungsschritt bereitgestellten enantiomeren Zusammensetzung kann der Schritt der „klassischen“ enantioselektiven Kristallisation auch entfallen und die Bevorzugte Kristallisation direkt im Anschluss an den Anreicherungsschritt erfolgen. Ein weiterer Vorteil dieses neuen Verfahrenskonzeptes ist die Tatsache, dass theoretisch auch Ausgangsmaterial mit einer niedrigeren Anreicherung als der eutektischen Zusammensetzung verwendet werden kann. Wie in Kapitel 1 und 2.1 angedeutet, ist der in Bild 3.1 dargestellte Hybridprozess somit ein neuartiges Verfahrenskonzept und innovativer Schwerpunkt der Arbeit.

Um die generelle Machbarkeit des Hybridprozesses nachweisen zu können, muss zuerst gezeigt werden, ob der Schritt der Bevorzugten Kristallisation für derartige Stoffsysteme überhaupt experimentell realisiert werden kann. Der theoretische Verlauf der Prozessstrajektorien im ternären Phasendiagramm für den Fall der Bevorzugten Kristallisation im verbindungsbildenden System wird im nachfolgenden Abschnitt gezeigt. Die Ergebnisse der durchgeführten Experimente zur experimentellen Machbarkeitsstudie des Schrittes der Bevorzugten Kristallisation am Beispiel des verbindungsbildenden Stoffsystems Mandelsäure/Wasser werden in Kapitel 5.2.2 gezeigt. Basierend auf den bekannten Stoffdaten (siehe Kapitel 5.1.2) wurden verschiedene Kristallisationsexperimente geplant und durchgeführt. Es

Kapitel 3: Ausgangssituation, Problemstellung und Lösungsansatz

wurden verschiedene Saatstrategien und Kristallisationstechniken, die bereits für die konglomeratbildenden Stoffsysteme bekannt sind (siehe Kapitel 2.3), im absatzweisen und zyklischen Betrieb experimentell untersucht. Ziel war es, einen optimierten zyklischen Trennprozess analog der konglomeratbildenden Stoffsysteme (siehe Kapitel 2.3 und 5.2.1), experimentell zu realisieren. Ein Vergleich der erzielten Produktreinheiten, Produktivitäten und Ausbeuten für das Stoffsystem Mandelsäure/Wasser mit denen des Threonins (siehe Kapitel 5.2.1) und weiterer konglomeratbildender Systeme aus der Literatur soll eine Bewertung der wirtschaftlichen Attraktivität des Trennschrittes ermöglichen. Im Fall des Stoffsystems Mandelsäure/Wasser wurde auch die Machbarkeit der Bevorzugten Kristallisation im Technikummaßstab untersucht.

Des Weiteren wird für die Stoffsysteme Propranololhydrochlorid und Methionin in Kapitel 5.2.3 eine zusätzliche Vereinfachung des Hybridprozesses diskutiert. Basierend auf der Lage der eutektischen Linien im ternären Phasendiagramm und der Form der Löslichkeitsisothermen bzw. der resultierenden metastabilen Löslichkeitsisothermen kann die zyklische Bevorzugte Kristallisation im Idealfall auch durch eine absatzweise Bevorzugte Kristallisation ersetzt werden. In diesem Fall wird z.B. die komplette Enantiomerenanreicherung aus dem Anreicherungsschritt mittels der Bevorzugten Kristallisation gewonnen. Die Restmutterlauge enthält die Enantiomere in racemischer Zusammensetzung und kann direkt dem Anreicherungsschritt zugeführt werden. Erste erfolgreiche Ergebnisse zu diesem Thema werden in Kapitel 5.2.3.2 vorgestellt.

Prozesstrajektorien bei der Enantiomergewinnung dargestellt im ternären Phasendiagramm bei der Bevorzugten Kristallisation im Fall der verbindungsbildenden Systeme

Aufgrund der verschiedenartigen Phasendiagramme für konglomerat- und verbindungsbildende Stoffsysteme (Bild 2.2) unterscheiden sich die Verläufe der Prozesstrajektorien bei der Gewinnung der reinen Enantiomere im ternären Phasendiagramm. Bild 3.2 zeigt die Prozesstrajektorien für die Gewinnung des Zielenantiomers und der racemischen Verbindung mittels der Bevorzugten Kristallisation im ternären Phasendiagramm für verbindungsbildende Systeme. Dargestellt ist der Ablauf der geimpften isothermen Bevorzugten Kristallisation im absatzweisen und zyklischen Betrieb.

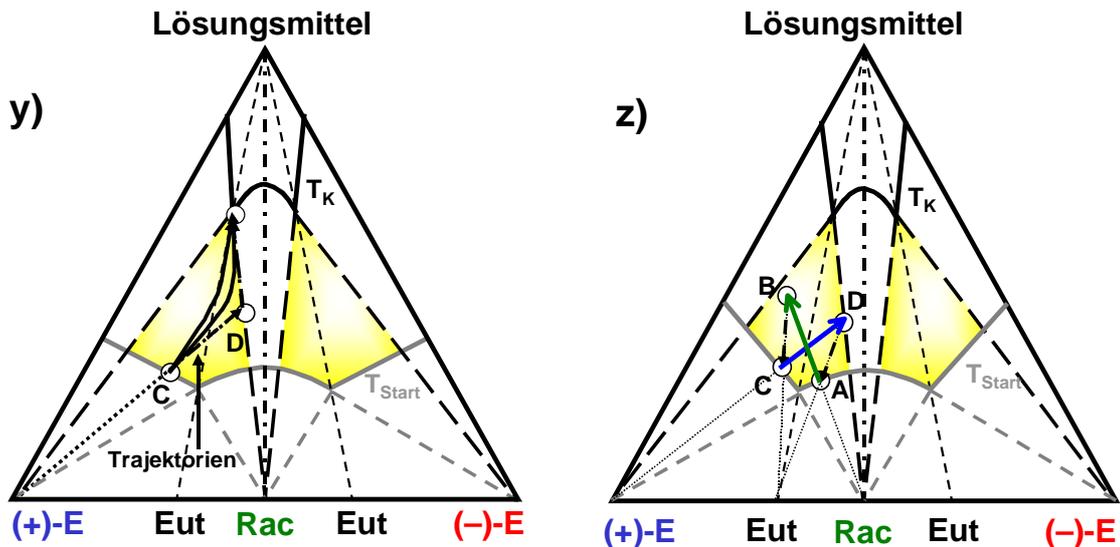


Bild 3.2 Verlauf der Prozessstrajektorie bei der Enantiomeregewinnung von verbindungsbildenden Systemen mittels der geimpften isothermen Bevorzugten Kristallisation: y) absatzweiser und z) zyklischer Betrieb.

Bei den verbindungsbildenden Systemen ist, wie zuvor erwähnt, eine Gewinnung der reinen Enantiomere direkt aus racemischen Mischungen nicht möglich. Die Bevorzugte Kristallisation erfolgt im Dreiphasengebiet zwischen jeweils einem Enantiomer und der racemischen Verbindung (Bild 3.2, gelber Bereich), basierend auf Ausgangsgemischen mit eutektischer Zusammensetzung der Enantiomere. Analog zur absatzweisen geimpften isothermen Bevorzugten Kristallisation (Prozessstrategie SI) konglomeratbildender Systeme liegt zu Beginn eine untersättigte homogene Lösung vor, die die Enantiomere in etwa eutektischer Zusammensetzung enthält (siehe Bild 3.2 y); Startpunkt C). Die gesättigte Lösung wird von T_{Start} auf T_K abgekühlt und mit (+)-Enantiomer-Saatkristallen geimpft. Das (+)-Enantiomer kristallisiert entlang der Trajektorie $C \rightarrow D$. Die Keimbildung und das Wachstum der Gegenspezies ist spätestens im Punkt D zu beobachten, daher ist der Trennprozess kurz vor dem Erreichen des Punktes D bzw. bei zu starker Abweichung von der idealen Kristallisationsrichtung mittels Fest/flüssig-Trennung abzubrechen. Auf diese Weise kann reines (+)-Enantiomer gewonnen werden.

Auch im Fall der verbindungsbildenden Systeme lässt sich ein zyklischer Prozess entwickeln (Bild 3.2 z)). Der Halbzyklus $C \rightarrow D$ eines Zyklus bleibt gegenüber der absatzweisen Bevorzugten Kristallisation verbindungsbildender Stoffsysteme bzw. gegenüber der zyklischen Bevorzugten Kristallisation konglomeratbildender Stoffsysteme unverändert. Der Halbzyklus $A \rightarrow B$ wird im Punkt A mit Saatkristallen der racemischen Verbindung (**Rac**) geimpft, worauf entlang der Trajektorie $A \rightarrow B$ die racemische Verbindung (**Rac**) kristallisiert. Somit wird an den Punkten D und B (+)-Enantiomer ((+)-E) bzw. die racemischen Verbindung (**Rac**) als Feststoff abgetrennt und nachfolgend Feststoff mit eutektischer

Kapitel 3: Ausgangssituation, Problemstellung und Lösungsansatz

Zusammensetzung (Eut) hinzugegeben ($D \rightarrow A$ und $B \rightarrow C$), um nach dem Aufheizen auf die Starttemperatur T_{Start} eine untersättigte homogene Lösung entsprechend der Punkte A und C zu erhalten. Auf diese Weise kann zyklisch reines (+)-Enantiomer ((+)-E) und die racemische Verbindung (Rac, als Nebenprodukt) aus einer eutektischen Ausgangsmischung kristallisiert werden. Das Gegenenantiomer kann analog zur oben vorgestellten Kristallisationsstrategie auf der anderen Seite des Phasendiagramms gewonnen werden. Im Gegensatz zu den konglomeratbildenden Systemen ist dieser Kristallisationsprozess nicht mehr symmetrisch, da eutektisches Ausgangsmaterial in unterschiedliche Mengen an Enantiomer und Racemat aufgespalten wird; (Ausnahme: Ausgangsmaterial mit einer Enantiomerenzusammensetzung von 75:25 bzw. 25:75). Somit sind die gewonnenen Produktmassen, Produktivitäten und Ausbeuten bei der Kristallisation des Enantiomers und der racemischen Verbindung unterschiedlich und abhängig von der Zusammensetzung des Ausgangsmaterials.

Analog zu den konglomeratbildenden Stoffsystemen ist auch die Anwendung der polythermen Prozessstrategien denkbar. Im Fall der Prozessstrategie SP entspricht der Verlauf der Prozessstrajektorien der Prozessstrategie SI (siehe Bild 3.2). Bei der polythermen Kristallisation werden jedoch unterschiedliche Temperaturniveaus während der Kristallisation durchlaufen. Bei den Prozessstrategien ASP-I und ASP-II erfolgt während der Vorbereitungsphase analog zu den konglomeratbildenden Stoffsystemen (siehe Bild 2.6) die in-situ Saatkristallherstellung (siehe Bild 3.3). Der Verlauf der Prozessstrajektorien während der Kristallisation entspricht analog den Konglomeraten nahezu denen der Prozessstrategien SP, d.h. dem Bild 3.2.

Wie bereits erwähnt sollen in Kapitel 5.2.2 und 5.2.3 die vorgestellten Prozessstrategien bezüglich ihrer experimentellen Machbarkeit an den Modellsystem Mandelsäure/Wasser, Propranololhydrochlorid/Wasser, Propranololhydrochlorid/Methanol und Methionin/Wasser untersucht werden. Eine systematische Optimierung der relevanten Kristallisationsparameter der Trennexperimente wurde durchgeführt. Ziel war es die erzielten Produktreinheiten, Produktivitäten und Ausbeuten mit denen des Stoffsystems Threonin/Wasser und weiteren konglomeratbildenden Systemen aus der Literatur zu vergleichen, um die ökonomische Attraktivität des bevorzugten Kristallisationsschrittes im Fall der verbindungsbildenden Systeme nachzuweisen. Im Fall der Modellsysteme Propranololhydrochlorid/Wasser, Propranololhydrochlorid/Methanol und Methionin/Wasser wurde die Realisierbarkeit einer absatzweisen bevorzugten Kristallisation zur Gewinnung der reinen Enantiomere untersucht.

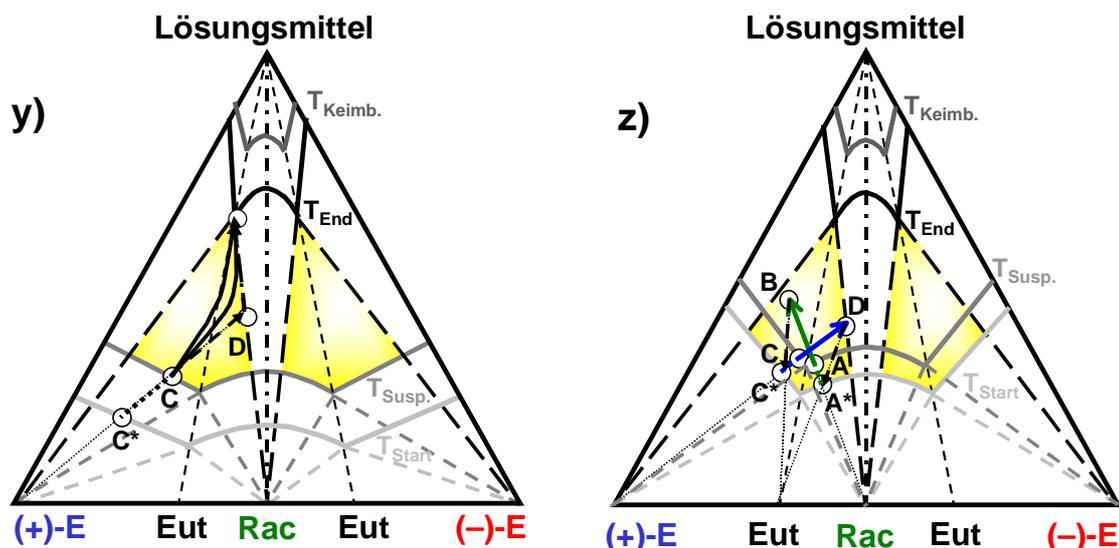


Bild 3.3 Verlauf der Prozessstrajektorie bei der Enantiomergewinnung von verbindungs bildenden Systemen mittels der „auto seeded“ polythermen Bevorzugten Kristallisation: y) absatzweiser und z) zyklischer Betrieb.

Literatur zu Kapitel 3:

- [Gran] Grandeur A., Petit S., Gouhier G., Agasse V., Coquerel G., Enantioseparation of 1-(p-bromophenyl)ethanol by crystallization of host-guest complexes with permethylated beta-cyclodextrin: crystal structures and mechanisms of chiral recognition., *Tetrahedron: Asymmetry*, 14, **2003**, 2143–2152.
- [Kasp] Kaspereit M., *Separation of enantiomers by a process combination of chromatography and crystallization.*, Dissertation, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Shaker Verlag, Aachen, Deutschland, **2006**.
- [Lore] Lorenz H., Sheehan P., Seidel-Morgenstern A., Coupling of simulated moving bed chromatography and fractional crystallisation for efficient enantioseparation., *J. Chromat. A*, 908, **2001**, 201–214.
- [Ndzi] Ndzié E., Ludemann-Hombourger O., Bléhaut J., Perrin S.R., Hauck, W., *Coupling chromatography with crystallization: Global purification process.* In: Coquerel G., editor, Proceedings of the 10th International Workshop on Industrial Crystallization (BIWIC 2003)., Université de Rouen, Rouen, Frankreich, **2003**, pp 87–94.
- [Perr] Perrin S.R., Hauck W., Ndzié E., Blehaut J., Ludemann-Hombourger O., Nicoud R.-M., Prikle W.H., Purification of difluoromethylornithine by global process optimization: Coupling of chemistry and chromatography with enantioselective crystallization., *Org. Process Res. Dev.*, 11, **2007**, 817–824.
- [Sei1] Seidel-Morgenstern A., Lorenz H., Polenske D., Method for separating compound-forming chiral systems., *Internationales Patent WO2007/023129 A2*, **2007**.
- [Sei2] Seidel-Morgenstern A., Keßler L.C., Kaspereit M., Neue Entwicklungen auf dem Gebiet der simulierten Gegenstromchromatographie., *Chem. Ing. Tech.*, 80, **2008**, 725–740.
- [Strö] Ströhlein G., Schulte M., Strube J., Hybrid Processes: Design method for optimal coupling of chromatography and crystallization units., *Sep. Sci. Technol.*, 38, **2003**, 3353–3383.

4 Experimenteller Teil

Im ersten Abschnitt dieses Kapitels werden die zu untersuchenden Modellsysteme vorgestellt. Im Anschluss werden die Versuchsanordnungen zur Messung der Fest/flüssig-Phasengleichgewichte, der Breiten des metastabilen Bereichs und der Trennexperimente gezeigt. Im dritten Teil des Kapitels werden die verwendeten *Offline*-, *Online*- und *Inline*-Analysetechniken zur Verfolgung der flüssigen und festen Phase vorgestellt. Das Versuchsprogramm zur Ermittlung wesentlicher Eigenschaften der Modellsysteme und der einzelnen Trennexperimente wird im letzten Abschnitt dieses Kapitels beschrieben. Es werden die unterschiedlichen Techniken zur Ermittlung des Schmelzverhaltens, der Löslichkeitsbestimmung, des Unterkühlungsvermögens sowie des Keimbildungsverhaltens beschrieben. Im Fall der Trennexperimente wird eine Übersicht der durchgeführten Experimente, eine allgemeine Darstellung der Temperaturprofile der verwendeten Prozessstrategien und die Ableitung der relevanten Kristallisationsparameter am Beispiel des Modellsystems Mandelsäure gegeben.

4.1 Chemikalien

In dieser Arbeit wurde die Enantiomerengewinnung für die chiralen Substanzen Threonin (konglomeratbildendes Stoffsystem), Mandelsäure, Propranololhydrochlorid und Methionin (verbindungsbildende Stoffsysteme) untersucht. Die Auswahl der vorgestellten Modellsysteme erfolgte aufgrund der unterschiedlichen Lage der eutektischen Linien im ternären Phasendiagramm (siehe Kapitel 5.1).

(-)-L_S-Threonin wird über Extraktion oder Fermentation gewonnen. (-)-L_S-Threonin ist eine essentielle Aminosäure. Sie ist ein wichtiger Baustein in der Kette des Protein-Stoffwechsels und trägt zur Bildung von Enzymen und Hormonen bei. Die Zugabe von (-)-L_S-Threonin kann den Nährstoffgehalt eines Proteins verbessern [Fab2, Ullm].

Die Mandelsäure wurde beim Erhitzen eines Extrakts bitterer Mandeln mit verdünnter Salzsäure entdeckt. Synthetisch erhält man die racemische Mandelsäure aus Benzaldehyd und Blausäure. Aufgrund der analgetischen und antirheumatischen Wirkung wird die racemische Mandelsäure in verschiedenen Medikamenten (z.B. Cremes) verarbeitet. Anwendung findet sie auch bei der arbeitsmedizinischen Diagnostik beim Umgang mit Styrol. Die reinen Enantiomere der Mandelsäure werden als chirales Trennreagenz bei der klassischen Racemattrennung eingesetzt [Beye].

Kapitel 4: Experimenteller Teil

Propranolol kann mittels einer zweistufigen Synthese hergestellt werden. Im ersten Schritt reagieren 1-Naphthol und Epichlorohydrin zu einem Zwischenprodukt, welches mit Propylamin zu Propranolol reagiert. Das Produkt liegt als Racemat vor. Propranolol wirkt als nichtselektiver Beta-Blocker, d.h. er blockiert Beta₁- und Beta₂-Rezeptoren. Das (-)-(S)-Propranolol zeigt dabei eine etwa 100-fach stärkere Wirkung als (+)-(R)-Propranolol. Es wird unter anderem zur Behandlung von Bluthochdruck, Herzinsuffizienz und Angina Pectoris verwendet. Propranolol wird als Racemat in Form des Hydrochlorids verabreicht, obwohl das (+)-(R)-Propranolol unerwünschte Nebenwirkungen hervorruft und keine oder kaum Informationen über die enantioselektive Toxizität in aquatischen Systemen bekannt sind. Prinzipiell ist die Verabreichung des (+)-(R)-Propranolol nicht notwendig [Bred, Beye, Stan].

Methionin wird synthetisch aus Acrolein und Methanthiol über 3-(Methylthio)propionaldehyd erhalten, das mit Blausäure, Ammoniak und Kohlendioxid über ein Hydantoin in racemisches Methionin überführt wird. Methionin ist eine essentielle Aminosäure. Sie ist neben L-Cystein Hauptschwefellieferant in den Proteinen. Ein Mangel an Methionin führt unter anderem zu vermindertem Wachstum, Leberverfettung, Degeneration von Nieren und Hoden sowie Haut- und Haarwuchsschäden. Da viele Futtermittel einen Defizit an Methionin aufweisen, wird es vor allem als Futtermittelzusatz in der Nutztierhaltung verwendet. Eine Racematspaltung ist nicht notwendig, da der Organismus beide Enantiomere verarbeiten kann [Fab1, Ullm].

Zur Unterscheidung der Enantiomere gibt es prinzipiell drei Möglichkeiten [Brei, Beye]. Die erste Möglichkeit ist die DL-Nomenklatur nach Emil Fischer, die bei Zuckern und Aminosäuren angewandt wird. Die zweite Möglichkeit ist die (RS)-Nomenklatur nach Cahn, Ingold und Prelog. Eine weitere Möglichkeit der Unterscheidung der Enantiomere bietet die Messung und Zuordnung des Drehwinkels. Die letztere Unterscheidungsmöglichkeit wird im weiteren Verlauf der Arbeit verwendet.

Kapitel 4: Experimenteller Teil

Tabelle 4.2 Physikalisch-chemische Eigenschaften und Materialspezifikationen von Mandelsäure. (Modi I = Modifikation I; Modi II = Modifikation II)

Eigenschaften	(-)-(R)-Mandelsäure	(+)-(S)-Mandelsäure	(±)-(RS)-Mandelsäure
Schmelztemperatur [°C]	131,5 [Li]	131,6 [Lor1]	120,6 [Li], 120,2 [Lor1], Modi. I; 108,0 [Kuhn], 108,7 [Lor2] Modi. II
Schmelzenthalpie [kJ/mol]	25,8 [Li]	24,5 [Lor1]	26,8 [Li], 25,6 [Lor1] Modi. I; 24,6 [Lor2] Modi. II
Löslichkeiten in Wasser [Ma.-%]		8,44 (20°C) [Sapo]	14,52 (20°C) [Pro2], 13,30 (20°C) [Sapo] Modi I; 18,53 (20°C) [Pro2], Modi II;
Molare Masse [g/mol]		152,1	
Hersteller	Merck	Merck	Merck
Reinheit [%]	>99	>99	>99

Tabelle 4.3 Physikalisch-chemische Eigenschaften und Materialspezifikationen von Propranolhydrochlorid. (Modi I = Modifikation I; Modi II = Modifikation II)

Eigenschaften	(-)-(S)-Propranolhydrochlorid	(+)-(R)-Propranolhydrochlorid	(±)-(RS)-Propranolhydrochlorid
Schmelztemperatur [°C]	195,9 [Elsa], 194,6 [Li], 194,7 [Neau]	194,6 [Elsa], 197,2 [Bred], 194,6 [Neau]	166 [Bar1] Modi. I; 163,6 [Bar1], 163,7 [Bred], 163,3 [Elsa], 163,4 [Li], 163,4 [Neau] Modi. II
Schmelzenthalpie [kJ/mol]	38,4 [Elsa], 36,1 [Li], 36,9 [Neau]	38 [Elsa], 31,7 [Bred], 35,1 [Neau]	31,4 [Bar1] Modi. I; 36,6 [Bar1], 33,6 [Bred], 36,7 [Elsa], 39,1 [Li], 42,8 [Neau] Modi. II
Löslichkeiten in n-Oktanol [mg/ml]			7,36 (20°C) [Bar2] Modi. I; 5,43 (20°C) [Bar2] Modi. II
Löslichkeiten in Methanol:Aceton; 1:4; v:v [Ma.-%]	1,70 (20°C) [Wang]		3,3 (20°C) Modi. II [Wang]
Molare Masse [g/mol]		295,8	
Hersteller	Sigma-Aldrich	Sigma-Aldrich	Sigma-Aldrich
Reinheit [%]	>99	>99	>99

Kapitel 4: Experimenteller Teil

Tabelle 4.4 Physikalisch-chemische Eigenschaften und Materialspezifikationen von Methionin.

Eigenschaften	(-)-L _S -Methionin	(+)-D _S -Methionin	(±)-DL-Methionin
Zersetzungstemperatur [°C]	283 [Ullm], 280-281 [Fab1]		281 [Ullm, Dans]
Löslichkeiten in Wasser [Ma.-%]	5,10 (20°C) [Ullm] 4,60 (20°C) [Zoch]		3,24 (25°C) [Ullm]
pK ₁ ; pK ₂ ; pI		2,28; 9,21; 5,74 [Ullm]	
Molare Masse [g/mol]		149,2	
Hersteller	Sigma-Aldrich	Sigma-Aldrich	Sigma-Aldrich
Reinheit [%]	>98	>98	>99

4.2 Versuchsaufbau

Löslichkeiten

Der allgemeine Versuchsaufbau zur Bestimmung der Löslichkeiten ist in Bild 4.2 dargestellt. Die gravimetrischen Löslichkeitsmessungen erfolgten in einem temperierbaren, doppelwandigen Glasgefäß (~60 ml). Ein verschlossenes Vial (~5-10 ml) mit der zu untersuchenden Feststoff-Lösungsmittel-Mischung wurde in das Löslichkeitsgefäß gestellt und mittels eines Magnetrührers für mehrere Stunden durchmischt, so dass sich ein thermodynamisches Gleichgewicht einstellen konnte. Nach der Fest/füssig-Trennung wurde die Löslichkeit gravimetrisch bestimmt. Die Temperaturüberwachung erfolgte mit einem Pt 100-Widerstandsthermometer.

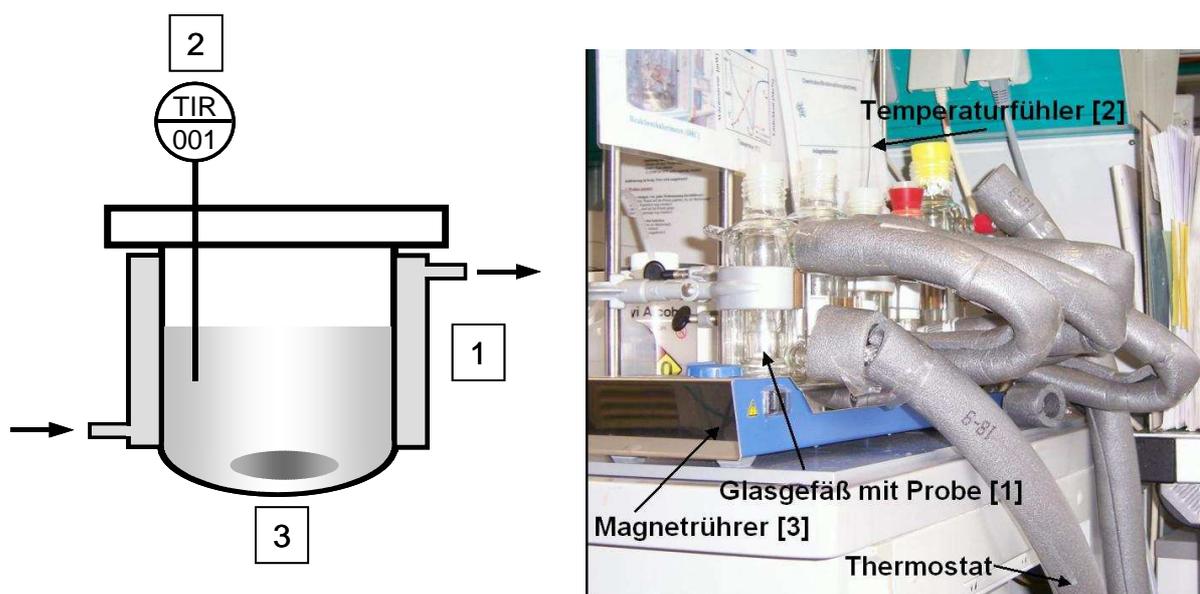


Bild 4.2 Versuchsaufbau für die Bestimmung von Löslichkeiten.

Kapitel 4: Experimenteller Teil

Breite des metastabilen Bereichs

Bild 4.3 stellt den typischen apparativen Aufbau zur Ermittlung der Breite des metastabilen Bereichs dar. In einem doppelwandigen Glasgefäß befindet sich die zu untersuchende Probe, welche durch einen Magnetrührer oder Propellerrührer durchmischt wird. Mit einem programmierbaren Thermostaten wird das Glasgefäß temperiert. Mittels eines Pt 100-Widerstandsthermometers erfolgt die Temperaturmessung und mit Hilfe der Trübungssonde wird die Probe detektiert (klare Lösung oder Suspension). Die Experimente wurden in Kristallisationsgefäßen mit unterschiedlichem Fassungsvermögen durchgeführt: K1= 60 ml (Propranololhydrochlorid, Methionin, Mandelsäure; primäre Keimbildung); K3= 500 ml (Threonin, Mandelsäure; sekundäre Keimbildung) und K4= 2 L (Threonin, Experimente zur Maßstabsvergrößerung, primäre und sekundäre Keimbildung). Die Lösungen oder Suspensionen wurden mit einem Magnetrührer (K1, K3) oder einem Propellerrührer (K4) durchmischt. In den Kristallisationsgefäßen K2 und K5 wurden keine Experimente zur Bestimmung der Breite des metastabilen Bereichs durchgeführt.

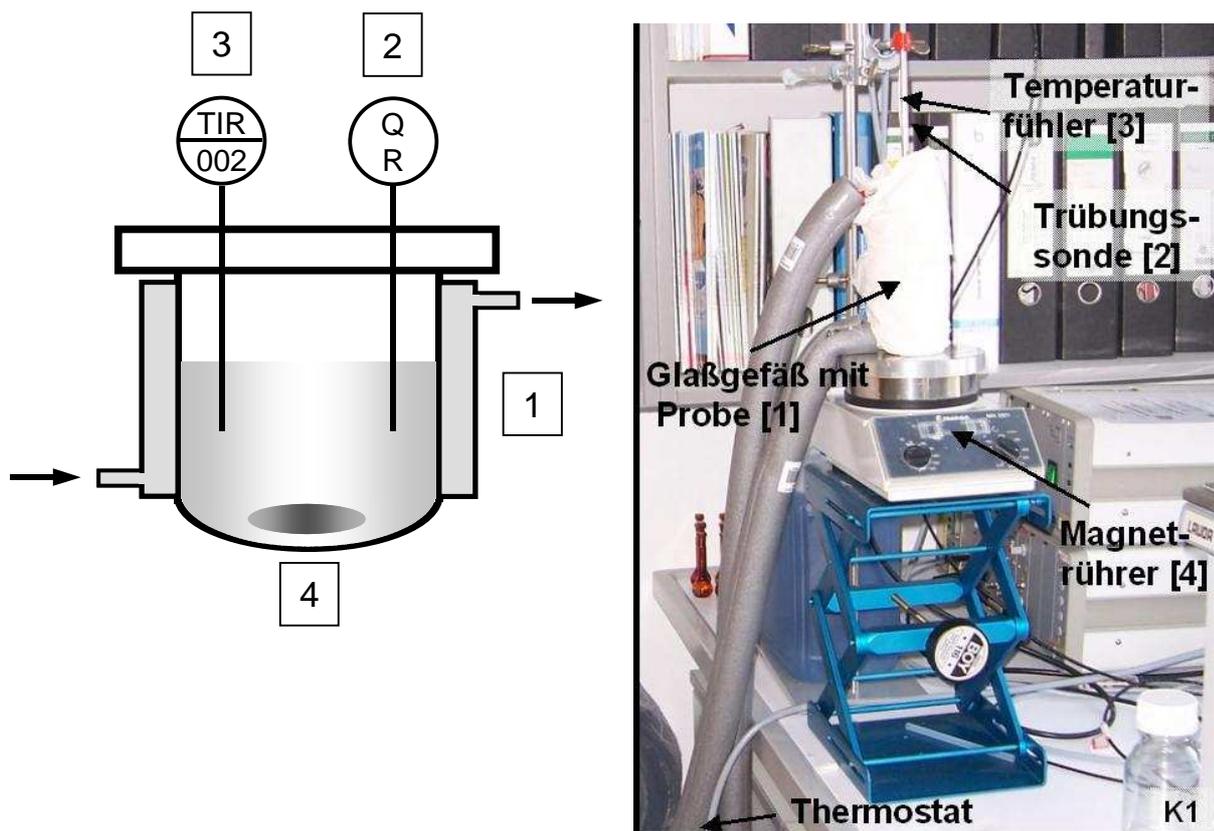


Bild 4.3 Apparativer Aufbau zur Ermittlung der Breite des metastabilen Bereichs.

Kapitel 4: Experimenteller Teil

Bevorzugte Kristallisation

Der allgemeine Versuchsaufbau zur Bevorzugten Kristallisation ist in den Bildern 4.4 und 4.5 dargestellt. Die Experimente wurden in einem doppelwandigen Kristallisationsgefäß mit unterschiedlichem Fassungsvermögen durchgeführt: (K1= 60 ml, K2= 350 ml, K3= 500 ml, K4= 2 L und K5= 20 L). Die Lösungen oder Suspensionen wurden mit einem Magnetrührer (K1, K3) oder einem Propellerrührer (K2, K4, K5) durchmischt. Die Temperaturmessung erfolgte mit der Hilfe eines Pt 100-Widerstandsthermometers. Zur *Online*-Überwachung der flüssigen Phase wurde die feste Phase von der flüssigen Phase mittels einer Fritte (Standardfritte HPLC; 0,45 μm) getrennt und über eine Pipeline mit Hilfe einer Peristaltikpumpe zu den Analysegeräten (Polarimeter, Dichtemessgerät) gepumpt. Die Pipeline wurde dabei temperiert, um Keimbildung zu vermeiden und konstante Messbedingungen zu gewährleisten. Nach der Analyse der flüssigen Phase gelangte sie wieder zurück in das Kristallisationsgefäß. Die partikuläre Phase ist mittels einer FBRM- (Focused Beam Reflectance Measurement) und PVM-Sonde (Particle Vision Measurement; *Inline*-Messtechniken) verfolgt worden (aufgrund der Sondengröße nur im K4- und K5-Kristallisationsgefäß). Die Messwerte Temperatur, Drehwinkel, Dichte, mittlerer Partikeldurchmesser und die Anzahl der Partikel wurden in definierten Zeitintervallen gemessen und aufgezeichnet.

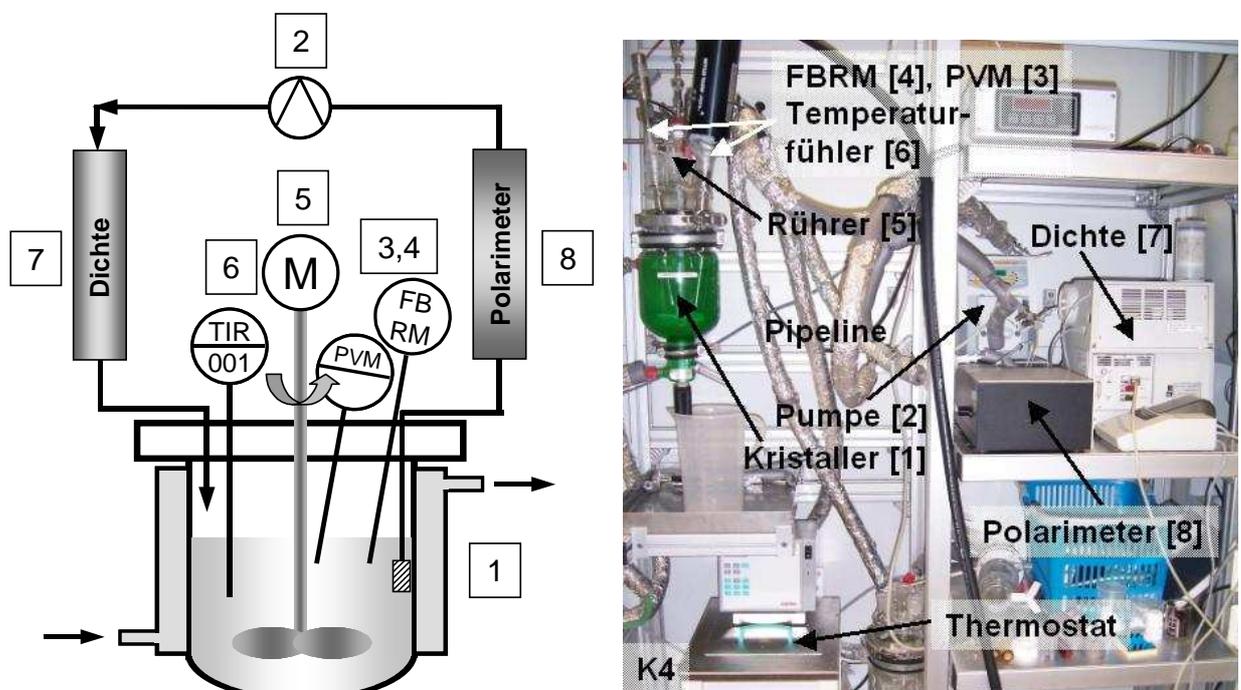


Bild 4.4 Allgemeiner Versuchsaufbau bei den Trennexperimenten durchgeführt mittels der Bevorzugten Kristallisation (Kristallisationsgefäße mit einem Fassungsvermögen von 2 L).

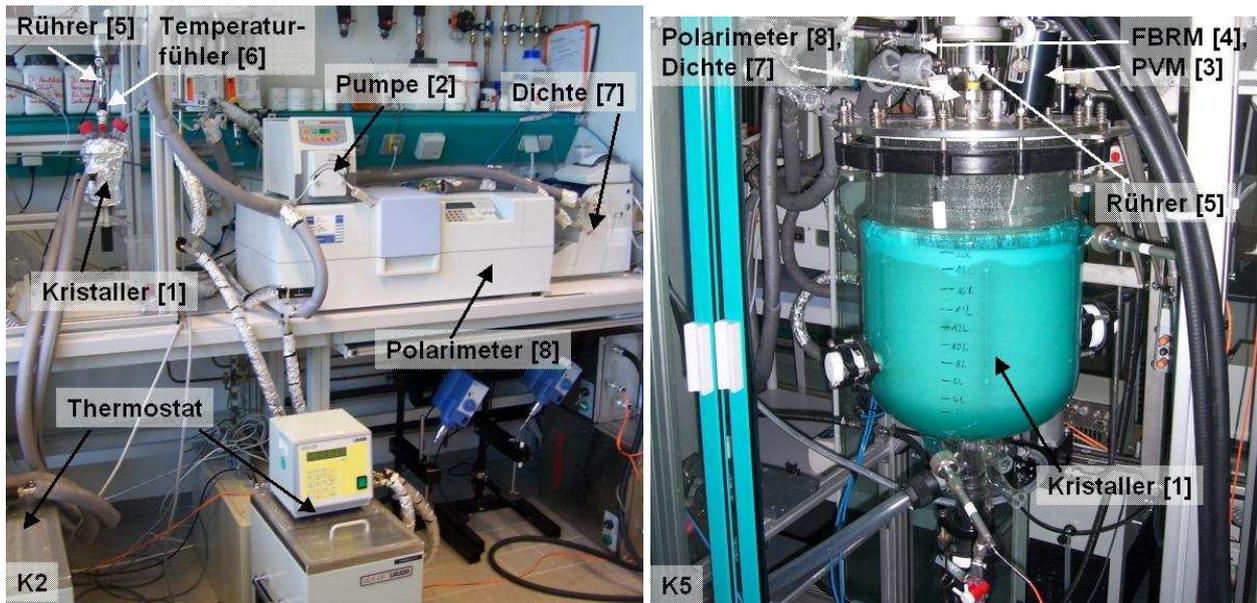


Bild 4.5 Allgemeiner Versuchsaufbau bei den Trennexperimenten durchgeführt mittels der Bevorzugten Kristallisation (Kristallisationsgefäße mit einem Fassungsvermögen von 350 ml und 20 L).

4.3 Analysetechniken

a) DSC (Dynamische Differentialkalorimetrie)

Zur Durchführung der kalorimetrischen Untersuchungen wurde eine DSC 111 und eine DSC 131 der Firma Setaram verwendet. Die beiden DSC-Geräte sind Wärmestromkalorimeter, wobei die Proben- und Referenzmessstellen in einer sogenannten Zwillingsanordnung untergebracht sind. Bei den Messungen wird die Ofentemperatur so geregelt, dass sie der Soll-Temperatur des Heiz- oder Kühlprogramms entspricht. Der Unterschied im Wärmestrom zwischen der Proben- und Referenzsubstanz wird ermittelt [Schw, Widm]. Die kalorimetrischen Untersuchungen wurden in einem Temperaturbereich von $\sim 20^{\circ}\text{C}$ bis $\sim 230^{\circ}\text{C}$ bei Kühlraten von 2 bis 5 K/min durchgeführt. Die Messung der Proben erfolgte in einem Aluminiumtiegel. Die Kalibration des Kalorimeters ist in der Literatur beschrieben [Lor1].

b) HPLC (Hochleistungsflüssigkeitschromatographie)

Die Ermittlung der enantiomeren Zusammensetzung von festen oder flüssigen Proben erfolgte mittels einer HP 1100 der Firma Agilent Technologies oder einer analytischen DIONEX-Anlage. Hochleistungsflüssigkeitschromatographie ist ein Verfahren zur Trennung von Gemischen in ihre einzelnen Komponenten. Eine Probe, gelöst in einer Flüssigkeit, wird mit der Hilfe einer strömenden Flüssigkeit (der mobilen Phase) durch ein Rohr (Trennsäule), das mit einem fein verteilten festen Material (der stationären Phase) dicht gepackt ist, transportiert. Aufgrund unterschiedlicher physikalisch-chemischer Wechselwirkungen mit der

Kapitel 4: Experimenteller Teil

stationären Phase bewegen sich die Komponenten mit unterschiedlicher Geschwindigkeit durch die Trennsäule [Heis, Böck]. Die verwendeten chromatographischen Säulen, die Eluenten sowie die gewählten Messbedingungen für die 4 betrachteten chiralen Substanzen werden im Anhang A1 zusammengefasst.

c) XRPD (Röntgenpulverdiffraktometrie)

Das Verfahren der Röntgenpulverdiffraktometrie beruht auf der Auswertung von Beugungseffekten, die sich bei der Wechselwirkung von Röntgenstrahlen mit einem Kristall oder einer kristallinen Oberfläche eines Pulvers ergeben. Röntgenbeugung tritt auf, da die Abstände der Atome im Kristallgitter in der gleichen Größenordnung liegen wie die Wellenlänge der Röntgenstrahlung. Prinzipiell besteht das Diffraktometer aus einer Strahlungsquelle, der Probenhalterung, einem Detektor (Intensität und Lage der gebeugten Strahlung) und der Auswerteeinheit [Binn, Schw].

Zur Analyse der festen Phasen wurde das X'Pert Pro Diffraktometer der Firma PANalytical verwendet. Das Diffraktometer ist mit einem „Hochgeschwindigkeitsdetektor“ X'Celerator ausgerüstet. Die Proben sind bei Raumtemperatur mit CuK α -Strahlung im Messbereich 2θ von 3 bis 40° bei 40 kV und 40 mA aufgenommen worden. Die Schrittweite betrug 0,017° bei einer Messzeit von 50 s pro Schritt. Die Proben wurden auf einem Siliziumträger präpariert.

Bei ersten Untersuchungen zur Mandelsäure (binäres Phasendiagramm) wurde ein Diffraktometer D-5000 der Firma Siemens verwendet. Die einzelnen Versuchsbedingungen sind in der Literatur [Lor2] veröffentlicht.

d) Trübungssonde

Die Bestimmung der Breite des metastabilen Bereichs erfolgte mit Hilfe einer faseroptischen Quasirückstreuungssonde (*Inline*-Trübungssonde) der Firma BASF AG. Über ein Glasfaserkabel wird polychromatisches Licht von der Lichtquelle in die Lösung oder Suspension eingestrahlt, wo es mit dem Medium zur Wechselwirkung kommt. Mittels eines weiteren Glasfaserkabels gelangt das reflektierte Licht zurück zum Detektor, wo die ankommende Lichtmenge in ein Spannungssignal umgewandelt wird. Auf diese Weise kann das Entstehen oder die Auflösung bzw. die „Partikelanzahl“ detektiert werden.

e) Polarimeter

Zur *Online*-Messung und -Verfolgung des optischen Drehwinkels der flüssigen Phase wurde der POLARmonitor der Firma IBZ Messtechnik oder das Polarimeter 341 der Firma Perkin Elmer verwendet. Ein Polarimeter besteht aus einer Lichtquelle (z.B. Natrium-

Kapitel 4: Experimenteller Teil

und/oder Quecksilberdampfampe), zwei Linsen (Polarisator und Analysator), einer Probenküvette und einem Detektor. Licht gelangt durch den Polarisator über die Probenküvette zum Analysator. Mit der Hilfe des Polarisators wird das Licht linear polarisiert. Befindet sich nun eine optisch aktive Substanz in der Probenküvette, so wird die Schwingungsebene des Lichtes gedreht. Der Analysator muss entsprechend der neuen Schwingungsebene korrigiert werden, um am Detektor einen maximalen Lichtdurchtritt zu gewährleisten. Aus der notwendigen Drehung des Analysators wird der optische Drehwinkel ermittelt. Die Messung des optischen Drehwinkels ermöglichte die kontinuierliche Verfolgung der Konzentrationsdifferenz der Enantiomere. Die Kalibriergeraden und die Angaben zu den verwendeten Messbedingungen für die unterschiedlichen chiralen Systeme befinden sich im Anhang A2.

f) Dichtemessgerät

Die *Online*-Dichtemessung wurde mit dem Dichtemessgerät DE 40 der Firma Mettler Toledo durchgeführt. Die Messung der Dichte erfolgte nach der Schwingkörpermethode. Dabei wird ein U-förmiges Glasrohr in Schwingung versetzt und die Schwingungsperiode mittels eines Sensors ermittelt. Aus der Schwingungsperiode kann die Dichte der Lösung berechnet werden [Met1]. Durch die Verfolgung der Dichte konnte die Gesamtkonzentration der Lösung bestimmt werden. Die parallele Bestimmung der optischen Drehung und der Dichte ermöglichte die Berechnung der einzelnen Konzentration der Enantiomere bzw. des Enantiomerenüberschusses. Die Kalibriergeraden und die Angaben zu den verwendeten Messbedingungen für die unterschiedlichen chiralen Systeme befinden sich im Anhang A2.

g) Refraktometer

Mit dem Refraktometer RE 40 der Firma Mettler Toledo wurde *offline* der Brechungsindex (n_D) bestimmt. Die Messung der Brechungsindizes beruht auf der Totalreflexion des Lichtes an einer Grenzschicht. Dabei dringt ein Lichtstrahl vom optisch dichteren Medium ins optisch dünnere Medium ein. In Abhängigkeit vom Einfallswinkel wird das Licht gebrochen und/oder reflektiert. Der Anteil des reflektierten Lichtes steigt für größere Einfallswinkel an, bis die Totalreflektion erreicht ist. Nach dem Gesetz von Snellius entspricht das Verhältnis von Brechungs- und Einfallswinkel des Lichtstrahles dem umgekehrten Verhältnis der Brechzahlen der beiden Medien [Met2, Heri]. Mit der Hilfe der Brechungsindizes konnte die Gesamtkonzentration der Lösung ermittelt werden. In Kombination mit HPLC-Messungen dienten die berechneten Einzelkonzentrationen der Enantiomere als Referenz zu den *Online*-Messungen. Bei den Trennexperimenten am Stoffsystem Propranololhydrochlorid wurden nur

Kapitel 4: Experimenteller Teil

Offline-Messungen durchgeführt. Die Kalibriergeraden und die Angaben zu den verwendeten Messbedingungen für die unterschiedlichen chiralen Systeme befinden sich im Anhang A2.

h) FBRM (Focused Beam Reflectance Measurement)

Die FBRM-Sonde der Firma Mettler Toledo wird direkt in das Prozessmedium eingetaucht und misst Partikel mit einem Durchmesser zwischen 1-1000 μm (*Inline*-Messtechnik). Ein Laserstrahl tastet längs einer Kreisbahn mit konstanter Geschwindigkeit die sich am Sondenfenster vorbeibewegenden Partikel oder Partikelstrukturen ab. Überstreicht der Laserstrahl die Oberfläche eines Partikels, so wird Licht zurückgestreut. Mittels einer speziellen Optik und Auswertelektronik werden die empfangenen Lichtimpulse gezählt und die Zeitdauer der Reflexionen einzelner Partikel ermittelt. Durch Multiplizieren der Reflektionsdauer mit der Abtastgeschwindigkeit des Laserstrahls erhält man die „Sehnenlänge“ des Partikels [Barr, Schi].

i) PVM (Particle Vision Measurement)

Die PVM-Sonde der Firma Mettler Toledo ist eine *Inline*-Videosonde. Es können Partikel im Bereich von 5-1000 μm vermessen werden. Das Messprinzip basiert auf einem gepulsten Laserstrahl, durch den „scharfe“ Bilder [826 μm x 619 μm] schnellbeweglicher Partikel aufgezeichnet werden können. Über einen Computer können die Aufnahmen *online* auf ihren Informationsgehalt überprüft und Partikelgrößenverteilungen ermittelt werden. Mittels der PVM-Sonde lassen sich kontinuierlich Partikelformänderungen, Einschlüsse, Oberflächenbeschaffenheiten und Agglomerationserscheinungen beobachten, ohne dass eine Probenahme und damit Störung des Kristallisationsprozesses erfolgt [Met3].

j) Lichtmikroskop

Gewaschene und getrocknete Saat- und Produktkristalle wurden unter dem Lichtmikroskop Axioskop-2 der Firma Carl Zeiss untersucht. Die *offline* Bilder wurden mittels des Auswerteprogramms Axio Vision, Version 4.1 ausgewertet. Prinzipiell sind zwischen ~100 bis ~400 Partikel vermessen und ausgewertet worden. Aus den ermittelten Partikellängen ($\text{Feret}_{\text{Max}}$) und Partikelbreiten ($\text{Feret}_{\text{Min}}$) konnte jeweils eine Partikelgrößenverteilung abgeleitet werden. Die ermittelten Resultate wurden mit denen der FBRM- und PVM-Sonde verglichen.

4.4 Versuchsprogramm

4.4.1 Vorversuche

Binäres Schmelzdiagramm

Das binäre Schmelzdiagramm der Mandelsäure war bereits vor Beginn dieser Arbeit bekannt [Lor1-2]. Die Probenherstellung zur Ermittlung des binären Schmelzdiagramms für das Stoffsystem Propranololhydrochlorid erfolgte anhand unterschiedlicher Techniken. Homogene Feststoffproben der stabilen Modifikation wurden durch Lösen und anschließendes Verdampfen des Lösungsmittels bei Raumtemperatur hergestellt. Es wurden aber auch equilibrierte Feststoffproben verwendet, die bei der Bestimmung des ternären Phasendiagramms gewonnen werden konnten. Feststoffproben der metastabilen Modifikation wurden bei der vollständigen Verdampfung des Lösungsmittels einer zuvor gesättigten Lösung und anschließender Rekristallisation bei der Siedetemperatur des Lösungsmittels erhalten. Zur Bestimmung der Schmelztemperaturen und -enthalpien wurden etwa 10-20 mg der jeweils hergestellten Feststoffproben bis zum vollständigen Aufschmelzen in der DSC 111 oder DSC 131 mittels eines definierten Temperaturprogramms aufgeheizt. Detailliertere Angaben zur Ermittlung des binären Schmelzdiagramms des Propranololhydrochlorids sind in der Literatur veröffentlicht [Pol7]. Für die beiden Aminosäuren Threonin und Methionin konnte aufgrund von Zersetzung vor Erreichen des Schmelzpunktes kein Schmelzdiagramm ermittelt werden.

Ternäres Löslichkeitsdiagramm

Die Ermittlung der Löslichkeit erfolgte gravimetrisch. Zur Bestimmung der Löslichkeit wurde in einem Vial (~5-10 ml, siehe Bild 4.2) ein Überschuss an Feststoff vorgelegt und anschließend das Lösungsmittel hinzugegeben. Die Wahl der Einwaagen orientierte sich an bekannten Löslichkeiten bzw. wurde auf der Grundlage von Vorexperimenten gewählt. Das Vial wurde mehrere Stunden temperiert und gerührt, so dass sich ein Gleichgewicht zwischen der festen und flüssigen Phase einstellen konnte. Anschließend erfolgte eine Fest/flüssig-Trennung. Die Fest/flüssig-Trennung wurde mit der Hilfe einer Glasfritte (Porosität 4), einer Saugflasche und einer Vakuumpumpe durchgeführt. Die gesättigte flüssige Phase wurde in einer geöffneten Saugflasche mindestens 14 Tage bei Raumtemperatur im abgedunkelten Zustand über Silicagel im Exsikkator getrocknet, bis eine konstante Masse für die kristallisierte feste Phase erzielt werden konnte. Die Berechnung der Löslichkeit erfolgte mittels der Formel 3, Anhang C. Im Fall von Mischungen wurde die Zusammensetzung der

Kapitel 4: Experimenteller Teil

Enantiomere chromatographisch ermittelt. Der getrocknete Feststoff wurde mittels Röntgenpulverdiffraktometrie auf die Identität der Phase geprüft (Solvate, Polymorphe). Für die Stoffsysteme Threonin und Mandelsäure konnte ein Großteil der Löslichkeitsdaten aus der Doktorarbeit von Sapoundjiev [Sapo] übernommen werden. Die Löslichkeitsdaten wurden für die beiden Stoffsysteme gezielt ergänzt [Pol2, Spe1]. Für die Stoffsysteme Propranololhydrochlorid und Methionin wurden alle Löslichkeitsdaten selbständig ermittelt [Pol3, Pol6, Spe1-2].

Breite des metastabilen Bereichs

Die Bestimmung der Breite des metastabilen Bereichs für die primäre heterogene und sekundäre Keimbildung erfolgte nach einer polythermen Methode, wie sie unter anderem bei Nývlt [Nyvl] beschrieben ist. Dabei werden anhand der ermittelten Löslichkeiten bei verschiedenen Temperaturen gesättigte Lösungen hergestellt. Diese werden bei einer höheren Temperatur als der Sättigungstemperatur in einem Glasgefäß temperiert (siehe Kapitel 4.2). Auf diese Weise wird sichergestellt, dass der gesamte Feststoff gelöst ist. Die Lösung bzw. Suspension wird mit einer Rührgeschwindigkeit von $\sim 400 \text{ min}^{-1}$ durchmischt. Durch Abkühlung der klaren Lösung kann mittels der Trübungsmessung die Temperatur der Keimbildung detektiert werden. Die Messung der Keimbildung bei unterschiedlichen Kühlraten ermöglicht die Bestimmung der Keimbildungstemperatur für eine unendlich kleine Kühlrate. Im Fall der sekundären Keimbildung erfolgt die Zugabe einer definierten Menge an Saatkristallen (0,01-0,05 g) kurz nach dem Unterschreiten der Sättigungstemperatur. Nach der Definition der sekundären Keimbildung ist im Fall der Ermittlung der Breiten des metastabilen Bereichs für eutektische Mischungen mit beiden Spezies zu impfen. Da bei der Bevorzugten Kristallisation zur Gewinnung reiner Enantiomere prinzipiell mit reinem Enantiomer angeimpft wird, sind die Breiten des metastabilen Bereichs auch unter diesen Bedingungen bestimmt worden. Aus diesem Grund werden die ermittelten Breiten des metastabilen Bereichs für die sekundäre Keimbildung eutektischer Mischungen im Weiteren wie folgt gekennzeichnet: Breiten des metastabilen Bereichs der „sekundären Keimbildung“. (Detailliertere Angaben zur Ermittlung der Breiten des metastabilen Bereichs sind in der Literatur nachzulesen [Lor3, Perl, Pol1-3, Pol6, Spe1-2].)

Im Fall der Stoffsysteme Threonin und Propranololhydrochlorid wurden die Breiten des metastabilen Bereichs für die racemische Verbindung ermittelt. Bei den Stoffsystemen Mandelsäure und Methionin erfolgte die Messung der Breiten des metastabilen Bereichs für das reine Enantiomer, die racemische Verbindung und die eutektische Mischung der Enantiomere. Die Messung der Breiten des metastabilen Bereichs für die primäre heterogene

Kapitel 4: Experimenteller Teil

Keimbildung erfolgte für alle vier Stoffsysteme. Die Breiten des metastabilen Bereichs für die sekundäre / "sekundäre" Keimbildung wurde nur für die Stoffsysteme Threonin und Mandelsäure bestimmt.

Keimbildungsverhalten

Im Zusammenhang mit den Untersuchungen zur Breite des metastabilen Bereichs für die primäre heterogene Keimbildung wurde auch die Art der Spezies untersucht, die als erstes nach der Keimbildung zu beobachten ist. Prinzipiell ist es wichtig, dass bei der in-situ Saatkristallerzeugung nach dem Tempern allein die gewünschte Spezies in der Suspension verbleibt. Hierzu wurden in einem Vial (5-10 ml) gesättigte Lösungen hergestellt und so schnell wie möglich in Eiswasser unterkühlt. Kurz nach der Keimbildung wurde eine Fest/flüssig-Trennung durchgeführt. Die festen Phasen sind im Anschluss mittels Röntgenpulverdiffraktometrie und HPLC untersucht worden. Der Typ der Spezies nach der Keimbildung wurde für die Stoffsysteme Threonin/-, Mandelsäure/- und Methionin/Wasser untersucht. Detailliertere Angaben zur Ermittlung des Keimbildungsverhaltens im Fall des Stoffsystems Methionin sind in der Literatur nachzulesen [Spe2].

4.4.2 Trennexperimente

Die Gewinnung der reinen Enantiomere der Stoffsystemen Threonin/Wasser, Mandelsäure/Wasser, Propranololhydrochlorid/Wasser, Propranololhydrochlorid/Methanol und Methionin/Wasser erfolgte entsprechend der in Kapitel 2.3 und 3 vorgestellten Prozessstrategien (siehe Bilder 2.6, 3.2 und 3.3).

Die Durchführung und Überwachung der Trennexperimente wurde mittels der im Kapitel 4.2 und 4.3 vorgestellten Versuchsapparaturen und Analysetechniken (siehe Bilder 4.4 und 4.5) realisiert. Die Trennexperimente wurden basierend auf den in der Literatur [Lor1-3, Perl, Pol1-3, Pol6-7, Sapo, Spe1-2] und im nachfolgenden Kapitel 5.1 zusammengefassten binären und ternären Phasendiagramme und Breiten des metastabilen Bereichs geplant und durchgeführt.

Eine Übersicht der durchgeführten Trennexperimente, die allgemeinen Temperaturprofile der unterschiedlichen Prozessstrategien und die Versuchsplanung am Beispiel des Stoffsystems Mandelsäure/Wasser sind im nachfolgenden Abschnitt dargestellt. Die Versuchsbedingungen aller vorgestellten Trennexperimente sind im Anhang B ausführlich zusammengefasst. (Detailliertere Angaben zu den Trennexperimenten wurden bereits veröffentlicht [Cza1-3, Igle, Kluk, Lor3, Mich, Pol2-5, Sper1-2].)

Kapitel 4: Experimenteller Teil

Übersicht der durchgeführten Trennexperimente

In Kapitel 5.2 werden die Resultate der folgenden Trennexperimente vorgestellt:

- Threonin/Wasser:

- absatzweise geimpfte isotherme Experimente (Prozessstrategie SI)
- absatzweise „auto seeded“ polytherme Experimente (Prozessstrategie ASP-I)
- zyklische geimpfte isotherme Experimente (Prozessstrategie SI)
- zyklische „auto seeded“ polytherme Experimente (Prozessstrategie ASP-I und ASP-II)

Das konglomeratbildende Stoffsystem Threonin wurde untersucht, um die Methode der Bevorzugten Kristallisation besser kennenzulernen. Hierbei wurden verschiedene Saat- und Kristallisationsstrategien im absatzweisen und zyklischen Betrieb untersucht. Des Weiteren sollte die Anwendbarkeit der vorhandenen Prozessanalytik getestet werden. Die ermittelten Produktreinheiten, Produktivitäten und Ausbeuten der Trennexperimente dienen als Referenz für die verbindungsbildenden Systeme.

- Mandelsäure/Wasser:

- absatzweise geimpfte isotherme Experimente (Prozessstrategie SI)
- absatzweise „auto seeded“ polytherme Experimente (Prozessstrategie ASP-I)
- zyklische geimpfte isotherme Experimente (Prozessstrategie SI)
- zyklische „auto seeded“ polytherme Experimente (Prozessstrategie ASP-II, (Labor- und 1 L-Maßstab); Prozessstrategie ASP-I (1 L-Maßstab und 20 L-Maßstab))

Am Modellsystem Mandelsäure/Wasser sollte die prinzipielle Übertragbarkeit des Prinzips der Bevorzugten Kristallisation nachgewiesen werden. In diesem Zusammenhang wurden verschiedene Saat- und Kristallisationsstrategien im absatzweisen und zyklischen Betrieb untersucht. Des Weiteren sollte im Fall der Mandelsäure die Möglichkeit einer technischen Realisierung im Technikummaßstab überprüft werden. Ziel war es, die erzielten Produktreinheiten, Produktivitäten und Ausbeuten für das Modellsystem Mandelsäure/Wasser mit denen der konglomeratbildenden Systeme zu vergleichen, um neben der allgemeinen Machbarkeit auch eine Aussage über die wirtschaftliche Attraktivität des Trennprozesses zu ermöglichen.

Kapitel 4: Experimenteller Teil

-Propranololhydrochlorid/Wasser:

- absatzweise geimpfte isotherme Experimente (Prozessstrategie SI)

- Propranololhydrochlorid/Methanol:

- absatzweise geimpfte polytherme Experimente (Prozessstrategie SP)

- Methionin/Wasser:

- absatzweise „auto seeded“ polytherme Experimente (Prozessstrategie ASP-I)

Die Modellsysteme Propranololhydrochlorid und Methionin gehören ebenfalls zur Gruppe der verbindungsbildenden Systeme. Durch die Übertragbarkeit der Bevorzugten Kristallisation auf zwei weitere verbindungsbildende Systeme sollte die generelle Machbarkeit der Trenntechnik für den Fall der verbindungsbildenden Systeme gezeigt werden. Des Weiteren unterscheidet sich die Lage der eutektischen Linie im ternären Phasendiagramm in den drei vorgestellten verbindungsbildenden Stoffsystemen signifikant voneinander, weshalb deren Einfluss auf die Trennstrategie untersucht werden sollte. Die Untersuchung der Vereinfachung des vorgestellten Hybridprozesses (siehe Bild 3.1) war Ziel der Experimente.

Allgemeine Temperaturprofile der Prozessstrategien

Bild 4.6 zeigt die allgemeinen Temperaturprofile der vier in Kapitel 2.3 und 3 vorgestellten Prozessstrategien (siehe Bilder 2.6, 3.2 und 3.3). Die gewählten Temperaturen sind von der Prozessstrategie sowie von den gemessenen Löslichkeiten und Breiten des metastabilen Bereichs der einzelnen Stoffsysteme abhängig. Sie sind im Anhang B für alle vorgestellten Experimente ausführlich zusammengefasst. Bei der zyklischen Prozessführung werden die Temperaturprofile entsprechend der gewählten Prozessstrategie mehrfach wiederholt.

Kapitel 4: Experimenteller Teil

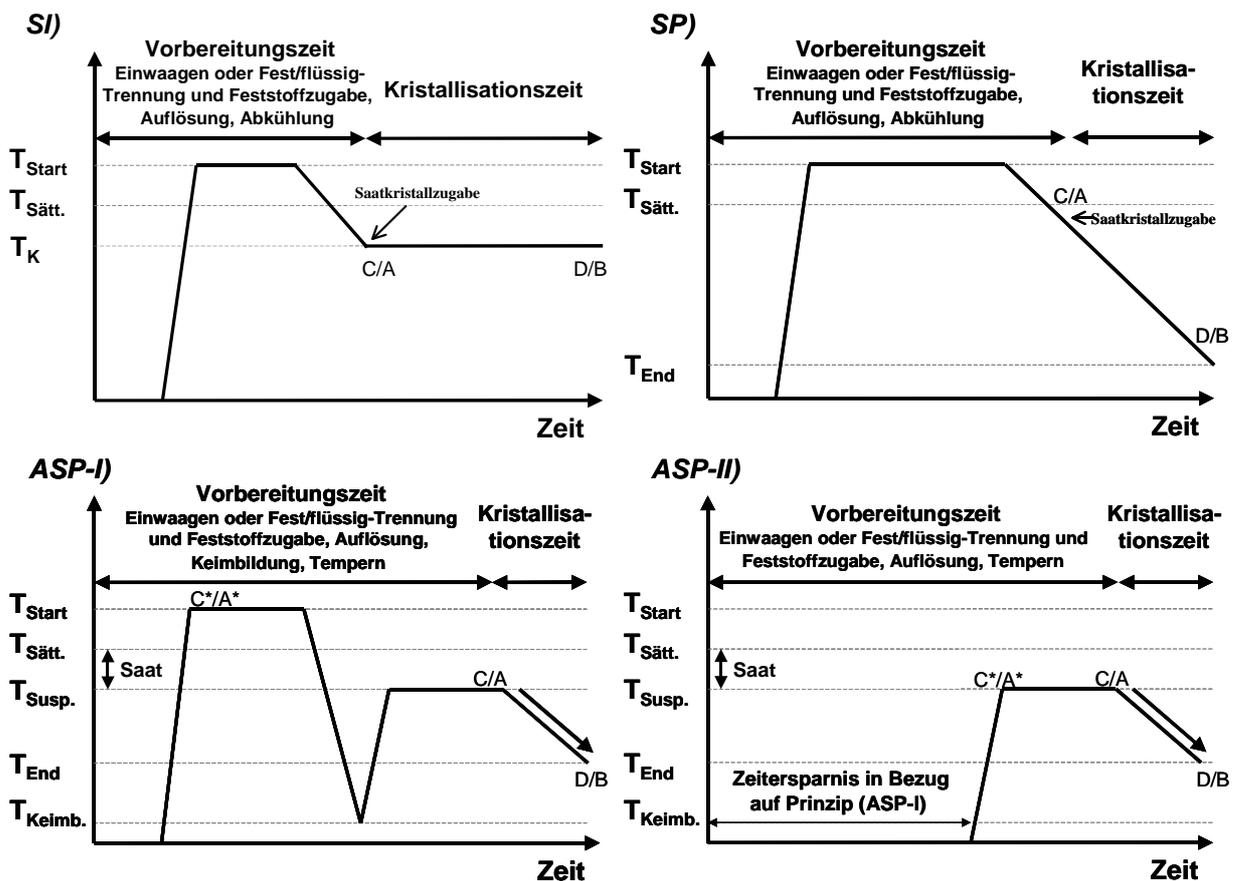


Bild 4.6 Temperaturprofile der vier Prozessstrategien:

SI) geimpft isotherm,

SP) geimpft polytherm,

ASP-I) „auto seeded“ polytherm; Saatkristallherstellung durch Keimbildung und Wachstum der beiden Spezies und einer nachfolgenden selektiven Auflösung einer Spezies und

ASP-II) „auto seeded“ polytherm; Saatkristallherstellung durch Zugabe von gemahlenem oder gesiebttem quasi-eutektischen Feststoff und einer nachfolgenden selektiven Auflösung einer Spezies [Coqe, Cza1].

T_{Start} Starttemperatur (homogene Lösung);

$T_{Sätt.}$ Sättigungstemperatur;

$T_{Susp.}$ Suspensionstemperatur;

T_K Kristallisationstemperatur; T_{End} Fest/flüssig-Trennung;

$T_{Keimb.}$ Keimbildungstemperatur (beider Spezies)

A, B, C, D, A*, C* Start- bzw. Endpunkt der Prozessstrajektorien (siehe Bilder 2.6, 3.2 und 3.3)

Exemplarische Darstellung der Versuchsplanung (Beispiel Mandelsäure)

Die Trennexperimente für die Mandelsäure wurden basierend auf den in der Literatur und im nachfolgenden Kapitel 5.1 vorgestellten binären und ternären Phasendiagrammen und Breiten des metastabilen Bereichs geplant und durchgeführt. Mischungen der Enantiomere mit einer eutektischen Zusammensetzung weisen eine signifikante Zunahme der Löslichkeit mit dem Anstieg der Temperatur auf (d.h. $> \sim 25^\circ\text{C}$). Das Unterkühlungsverhalten nimmt mit steigender Temperatur leicht ab, wobei die maximale Übersättigung signifikant zunimmt (d.h. $> \sim 25^\circ\text{C}$, siehe Kapitel 5.1). Die Lösungen (bzw. Suspensionen) im Fall der absatzweise

Kapitel 4: Experimenteller Teil

durchgeführten Experimente waren bei einer Temperatur von $\sim 30^{\circ}\text{C}$ ($T_{\text{Sätt.}}$) gesättigt, da bei dieser Temperatur von relativ hohen Produktausbeuten ausgegangen werden kann. Des Weiteren erlaubt die gewählte maximale Unterkühlung ($\Delta T_{\text{max.}}$) noch eine sichere Prozesskontrolle in Abhängigkeit des gewählten Temperaturprofils, z.B. beim Einstellen des anfänglichen Enantiomerenüberschusses, was speziell bei den Prozessstrategien ASP-I und ASP-II von großer Bedeutung ist.

Im Fall der Prozessstrategien SI bzw. ASP-I wurden die präparierten Lösungen bei etwa 50°C bzw. 35°C (T_{Start}) für einen definierten Zeitraum temperiert, um den gesamten Feststoff aufzulösen. Die geimpften Kristallisationsprozesse (SI) sind nach dem Abkühlen der Lösung auf die Kristallisationstemperatur (T_{K}) mit einer Saatkorngröße von 212-300 μm (hergestellt durch Siebung) geimpft worden. Bei den Prozessstrategien ASP-I und ASP-II wurden die Saatkristalle in-situ durch Keimbildung oder durch die Zugabe von gemahlenem Ausgangsstoff (hergestellt mittels einer Kaffeemühle) erzeugt. Die erhaltenen Suspensionen wurden für mindestens eine halbe Stunde bei der Suspensionstemperatur ($T_{\text{Susp.}}$) temperiert, um die unerwünschte Spezies vollständig zu lösen. Der Median ($x_{50,0}$) der resultierenden Saatkristallverteilung betrug etwa 150 μm (Lichtmikroskop, Feret-max-Durchmesser).

Bei der isothermen Kristallisationsstrategie (Prozessstrategie SI) wurde der Einfluss der Übersättigung und des anfänglichen Enantiomerenüberschusses untersucht. Basierend auf den ermittelten Breiten des metastabilen Bereichs wurde zunächst ein Trennexperiment durchgeführt, bei dem die anfängliche Übersättigung $\sim 30\%$ der Breiten des metastabilen Bereichs (eutektische Mandelsäure bei 30°C) betrug. In den folgenden Experimenten wurde die Übersättigung systematisch gesteigert und die resultierenden Prozessstrajektorien detektiert. Bei der Untersuchung des Einflusses des Enantiomerenüberschusses wurden zunächst eutektische Lösungen präpariert und mit Enantiomeren- oder Racematkristallen geimpft. In den folgenden Experimenten wurde der Enantiomerenüberschuss erhöht bzw. abgesenkt.

Im Fall der polythermen Kristallisationsstrategie (Prozessstrategie ASP-I) ist der Einfluss des anfänglichen Enantiomerenüberschusses und der Kühlrate untersucht worden. Durch Absenkung oder Erhöhung der Suspensionstemperatur ($T_{\text{Susp.}}$) wird der anfängliche Enantiomerenüberschuss beeinflusst. Die Suspensionstemperatur ist so zu wählen, dass die unerwünschte Spezies vollständig gelöst ist und eine ausreichende Masse an Saatkristallen zur Verfügung steht. Die Kühlrate wurde von 3 K/h bis 21 K/h variiert. Ziel war es, eine Kühlrate mit möglichst kurzer Kristallisationszeit bei hohen Ausbeuten zu ermitteln. Die Realisierbarkeit einer Fest/flüssig-Trennung bei hohen Kühlraten (bei T_{End}) wird vorausgesetzt.

Kapitel 4: Experimenteller Teil

Die optimierten experimentellen Kristallisationsbedingungen der absatzweise durchgeführten Experimente dienten als Grundlage für die Durchführung der zyklischen Trennexperimente. Da im Fall der zyklischen Experimente die Mutterlaugen jeweils wiederverwendet wurden, werden die experimentellen Anfangsbedingungen jeweils vom vorangegangenen Trennexperiment beeinflusst, was zu leicht schwankenden Kristallisationsbedingungen führen kann. Die vorgestellte Prozessanalytik ermöglichte eine gezielte Kontrolle und Beeinflussung des Trennprozesses.

Bei der isothermen zyklischen Kristallisation (Prozessstrategie SI) sind sechs Halbzyklen experimentell realisiert worden. Zu Beginn wies die Mutterlauge eine eutektische Zusammensetzung der Enantiomere auf, die nach dem Unterkühlen mit Racematkristallen geimpft wurde. Entsprechend der in Bild 3.2 vorgestellten zyklischen Prozessführung konnte abwechselnd Racemat und Enantiomer gewonnen werden. Nach jedem Halbzyklus wurde eutektisches Ausgangsmaterial und Wasser hinzugegeben, um die Anfangszustände wiederherzustellen.

Im Fall der zyklischen „auto seeded“ polythermen Bevorzugten Kristallisation (Prozessstrategie ASP-II) wurden acht Halbzyklen durchgeführt. Analog, zur isothermen Kristallisation konnte abwechselnd Racemat und Enantiomer gewonnen werden. Nach jeder Fest/flüssig-Trennung wurde die Restmutterlauge, frisches eutektisches Ausgangsmaterial und die Waschlauge in den Kristallisator zurückgeführt. Durch die Verwendung der Waschlauge anstelle von reinem Wasser, sollten die Verluste an Mandelsäure zusätzlich reduziert werden.

Eine Maßstabsvergrößerung von 350 ml auf 1 L wurde experimentell unter identischen Versuchsbedingungen realisiert (Prozessstrategien ASP-I und ASP-II). Ziel war es, die partikuläre Phase zu untersuchen und eine erweiterte Prozessführungsstrategie zu testen (d.h. Starten des Zyklus, zyklischer Betrieb und Abbrechen des Zyklus). Eine Aussage über den Einfluss der Anzahl der Zyklen auf die resultierende Ausbeute des Gesamtprozesses sollte erzielt werden.

Am Ende der Versuchsreihe wurde die experimentelle Realisierbarkeit in den 20 L-Maßstab für zwei Halbzyklen untersucht. Bei den 20 L-Experimenten, durchgeführt mittels der Prozessstrategie ASP-I, musste das Temperaturprogramm gegenüber den Laborversuchen variiert werden, da der 20 L-Kristaller langsamer aufgeheizt bzw. abgekühlt werden konnte. Die übrigen Kristallisationsbedingungen entsprachen denen der 350 ml- bzw. 1 L-Experimente. Alle Kristallisationsbedingungen sind im Anhang B zusammengefasst.

Kapitel 4: Experimenteller Teil

Literatur zu Kapitel 4:

- [Barr] Barrett P., Glennon B., Characterizing the metastable zone width and solubility curve using lasentac FBRM and PVM., *Trans. IChemE.*, 80, **2002**, 799–805.
- [Bar1] Bartolomei M., Bertocchi P., Ramusino M.C., Signoretti E.C., Thermal studies on the polyphormic modifications of (R,S) propranolol hydrochloride., *Thermochim. Acta*, 321, **1998**, 43–52.
- [Bar2] Bartolomei M., Bertocchi P., Ramusino M.C., Santucci N., Valvo L., Physico-chemical characterisation of the modifications I and II of (R,S) propranolol hydrochloride: solubility and dissolution studies., *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 21, **1999**, 299–309.
- [Beye] Walter W., Francke W., *Lehrbuch der Organischen Chemie.*, S. Hirzel Verlag, Stuttgart Leipzig, Deutschland, **1998**.
- [Binn] Binnewies M., Jäckel M., Willner H., Canham G.R., *Allgemeine und Anorganische Chemie.*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg Berlin, Deutschland, **2004**.
- [Böck] Böcker J., *Chromatographie: Instrumentelle Analytik mit Chromatographie und Kapillarelektrophorese.*, Vogel Verlag und Druck GmbH & Co. KG, Würzburg, Deutschland, **1997**.
- [Bred] Bredikhin A.A., Savel'ev D.V., Bredikhina Z.A., Gubaidullin A.T., Litvinov I.A., Crystallization of Chiral Compounds 2. Propranolol: free base and hydrochloride., *Russ. Chem. Bull.*, 52, **2003**, 853–861.
- [Brei] Breitmaier E., Jung G., *Organische Chemie I - Grundlagen Stoffklassen Reaktionstypen.*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York, Deutschland USA, **1994**.
- [Coqe] Coquerel G., *Preferential Crystallization.*, In: Sakai N., Hirayama R., Tamura R., editors, Novel optical resolution technologies topics in current chemistry., Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, Deutschland, **2007**, pp 1–51.
- [Cza1] Czaplá F., Lorenz H., Elsner M.P., Seidel-Morgenstern A., *Einfluss unterschiedlicher Prozessführungsstrategien auf die Produktivität und Produkteigenschaften bei der „Bevorzugten Kristallisation“.*, In: Teipel U., editor, Produktgestaltung in der Partikeltechnologie., Fraunhofer IRB Verlag, Stuttgart, Deutschland, **2006**, pp 219–235.
- [Cza2] Czaplá F., Lorenz H., Seidel-Morgenstern A., *Einstellung der Partikelgrößenverteilung bei der Bevorzugten Kristallisation unter Berücksichtigung von Produktivitäts- und Reinheitsanforderungen.*, In: Teipel U., editor, Produktgestaltung in der Partikeltechnologie., Fraunhofer IRB Verlag, Stuttgart, Deutschland, **2008**, 235–249.
- [Cza3] Czaplá F., Polenske D., Klukas L., Lorenz H., Seidel-Morgenstern A., Cyclic auto seeded polythermal preferential crystallization – Effect of impurity accumulation, *Chemical Engineering and Processing: Process Intensification*, **2010**, accepted.
- [Dans] D'Ans Lax, *Taschenbuch für Chemiker und Physiker. Band II Organische Verbindungen, 4. Auflage.*, Springer-Verlag Heidelberg, Deutschland, **1983**.
- [Elsa] Elsabee M., Pranker R.J., Solid-state properties of drugs. III. Differential scanning calorimetry of chiral drug mixtures existing as racemic solid-solutions, racemic mixtures or racemic compounds., *Int. J. Pharm.*, 86, **1992**, 221–230.
- [Fab1] Falbe J., Regitz M., *Römpp Lexikon Chemie Band 4 Aufl. 10.*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York, Deutschland USA, **1998**.
- [Fab2] Falbe J., Regitz M., *Römpp Lexikon Chemie Band 6 Aufl. 10.*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York, Deutschland USA, **1999**.
- [Heis] Heisz O., *Hochleistungsflüssigkeitschromatographie.*, Dr. Alfred Hüthig Verlag, Heidelberg, Deutschland, **1987**.
- [Heri] Hering E., Martin R., Stohrer M., *Physik für Ingenieure.*, Spinger-Verlag, Berlin Heidelberg, Deutschland, **1999**.
- [Igle] Iglesias Diaz L., *Experimentelle und modellbasierte Studien zur Untersuchung von Einflussfaktoren auf die Kinetik bei der Bevorzugten Kristallisation von Threonin.*, Diplomarbeit, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, **2005**. (Betreuer M.P. Elsner, D. Polenske)
- [Jaqu] Jacques J., Collet S., Wilen S.H., *Enantiomers, Racemates, and Resolution.*, Krieger Publishing Company, Malabar, USA, **1994**.
- [Kluk] Klukas L., *Systematische Untersuchung der polythermen zyklischen Bevorzugten Kristallisation am Beispiel des Stoffsystems DL-Threonin/Wasser.*, Diplomarbeit, Hochschule Magdeburg-Stendal (FH), **2008**. (Betreuer F. Czaplá, D. Polenske)
- [Kuhn] Kuhnert-Brandstätter M., Ulmer R., Beitrag zur thermischen Analyse optischer Antipoden: Mandelsäure., *Mikrochim. Acta*, **1974**, 927–935.
- [Li] Li Z.J., Zell M.T., Munson E.J., Grand J.W., Characterization of racemic species of chiral drugs using thermal analysis, thermodynamic calculation, and structural studies., *J. Pharm. Sci.*, 88, **1999**, 337–346.
- [Lor1] Lorenz H., Seidel-Morgenstern A., Binary and ternary phase diagrams of two enantiomers in solvent systems., *Thermochim. Acta*, 382, **2002**, 129–142.
- [Lor2] Lorenz H., Seidel-Morgenstern A., A contribution to the mandelic acid phase diagram., *Thermochim. Acta*, 415, **2004**, 55–61.

Kapitel 4: Experimenteller Teil

- [Lor3] Lorenz H., Polenske D., Seidel-Morgenstern A., Application of preferential crystallization to resolve racemic compounds in a hybrid process., *Chirality*, 18, **2006**, 828–840.
- [Met1] Mettler Toledo GmbH, *Bedienungsanleitung DE40/DE45/DE51 Dichtemessgerät.*, **2002**.
- [Met2] Mettler Toledo GmbH, *Bedienungsanleitung RE40 Refractometer.*, **1999**.
- [Met3] Mettler Toledo GmbH, Lasentec® V800S System for Pilot or Plant Use., Lasentec® Product Group Quality certificate ISO9001:2000, 005-6015 Rev B ECN2490.
- [Mich] Michaluk N., *Inline- und Online-Prozessanalyse der Bevorzugten Kristallisation am Beispiel der Stoffsysteme Threonin und Mandelsäure.*, Diplomarbeit, Hochschule Magdeburg-Stendal (FH), **2007**. (Betreuer D. Polenske, F. Czaplá)
- [Neau] Neau S.H., Shinwari M.K., Hellmuth E.W., Melting point phase diagrams of free base and hydrochloride salts of bevantolol, pindolol and propranolol., *Int. J. Pharm.*, 99, **1993**, 303–310.
- [Nyvl] Nývlt J., Söhnel O., Matuchová M., Broul M., *The Kinetics of Industrial Crystallization.*, Elsevier, New York, USA, **1985**.
- [Perl] Perlberg A., *Untersuchungen zum Einfluss des Gegenenantionmers bei der enantioselektiven Kristallisation aus Lösungen.*, Dissertation, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, **2006**.
- [Pol1] Polenske D., *Innovative Messtechniken zur Untersuchung von Kristallisationsprozessen.*, Studienarbeit, Hochschule Magdeburg-Stendal (FH), **2002**. (Betreuer A. Perlberg)
- [Pol2] Polenske D., *Untersuchungen zur Racemattrennung von Threonin mit Hilfe der „Bevorzugten Kristallisation“.*, Diplomarbeit, Hochschule Magdeburg-Stendal (FH), **2003**. (Betreuer M.P. Elsner, H. Lorenz)
- [Pol3] Polenske D., Lorenz H., Seidel-Morgenstern A., Separation of Propranolol Hydrochloride Enantiomers by Preferential Crystallization: Thermodynamic Basis and Experimental Verification., *Cryst. Growth Des.*, 7, **2007**, 1628–1634.
- [Pol4] Polenske D., Levilain G., Lorenz H., Coquerel G., Seidel-Morgenstern A., *Isothermal and Auto-Seeded Polythermal Preferential Crystallisation in the Mandelic Acid System.*, In: Lewis A.E., Olsen C., editors, Proceedings of the 14th International Workshop on Industrial Crystallization (BIWIC 2007)., IOS Press BV, Amsterdam, Niederlande, **2007**, pp 245–249.
- [Pol5] Polenske D., Lorenz H., Seidel-Morgenstern A., Potential of different techniques of preferential crystallization for enantioseparation of racemic compound forming systems., *Chirality*, 21, **2009**, 728–737.
- [Pol6] Polenske D., Lorenz H., Solubility and metastable zone width of the methionine enantiomers and their mixtures in water., *J. Chem. Eng. Data*, 54, **2009**, 2277–2280.
- [Pol7] Polenske D., Lorenz H., Seidel-Morgenstern A., The Binary Phase Diagram of Propranolol Hydrochloride and Crystallization based Enantioseparation., *J. Pharm. Sci.*, 99, **2010**, 1762–1773.
- [Pro1] Profir V.M., Matsuoka M., Processes and phenomena of purity decrease during the optical resolution of DL-threonine by preferential crystallization., *Colloids Surf., A*, 164, **2000**, 315–324.
- [Pro2] Profir V.M., Rasmuson A.C., Influence of Solvent and the Operating Conditions on the Crystallization of Racemic Mandelic Acid., *Cryst. Growth Des.*, 4, **2004**, 315–323.
- [Sapo] Sapoundjiev D., *Löslichkeitsgleichgewichte von Stereoisomeren - Bedeutung, experimentelle Ermittlung und Anwendung.*, Dissertation, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, **2007**.
- [Schi] Schrig P., Wissler P., Verfolgung und Optimierung der Kühlungskristallisation von Vitamin C mit einer Lasentec FBRM In-line-Partikelmeßsonde., *Chem. Ing. Tech.*, 73, **2001**, 377–381.
- [Schw] Schwedt G., *Analytische Chemie: Grundlagen, Methoden und Praxis.*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York, Deutschland USA, **1995**.
- [Shir] Shiraiwa T., Yamauchi M., Yamamoto Y., Kurokawa H., Optical resolution by replacing crystallization of DL-threonine., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 63, **1990**, 3296–3299.
- [Spe1] Sperlik Th., *Trennung verbindungsbildender chiraler Stoffsysteme mit Hilfe der bevorzugten Kristallisation.*, Studienarbeit, Fachhochschule Münster, **2007**. (Betreuer D. Polenske)
- [Spe2] Sperlik Th., *Untersuchung des Potentials der Bevorzugten Kristallisation als innovatives Verfahren zur enantiomeren Anreicherung der Mutterlauge am Beispiel des Stoffsystems Methionin.*, Diplomarbeit, Fachhochschule Münster, **2007**. (Betreuer D. Polenske)
- [Stan] Stanley J.K., Ramirez A.J., Mottaleb M., Chambliss C.K., Brooks B.W., Enantiospecific toxicity of the beta-blocker propranolol to daphnia magna and pimephales promelas., *Environ. Toxicol. Chem.*, 25, **2006**, 1780–1786.
- [Ullm] Ullmann's encyclopedia, *Industrial organic chemicals: Starting materials and intermediates. Volume 1.*, Wiley-VCH, Weinheim, Deutschland, **1999**.
- [Wang] Wang X., Wang X.J., Ching C.B., Solubility, Metastable Zone Width, and Racemic Characterization of Propranolol Hydrochloride., *Chirality*, 14, **2002**, 318–324.
- [Widm] Widmann G., Riesen R., *Thermoanalyse: Anwendungen, Begriffe, Methoden.*, Hüthig Buch Verlag, Heidelberg, Deutschland **1990**.
- [Zoch] Zoch H.-G., Datenblätter Naturstoffe L-Methionin., *UWSF – Z Umweltchem. Ökotox.*, 15, **2003**, 185–186.

5 Ergebnisse und Diskussion

Im ersten Teil des Kapitels 5 werden die ermittelten thermodynamischen und kinetischen Kristallisationsgrundlagen (d.h. die Löslichkeiten, die Breiten des metastabilen Bereichs und das Keimbildungsverhalten) der vier ausgewählten Modellsysteme vorgestellt und ihre Bedeutung für eine kristallisationsbasierte Enantiomeregewinnung zusammengefasst.

Im zweiten Teil erfolgt die Vorstellung, Auswertung und Diskussion der Ergebnisse der durchgeführten Experimente zur Bevorzugten Kristallisation. Zu Beginn werden für die Stoffsysteme Threonin/Wasser (Konglomerat) und Mandelsäure/Wasser (verbindungsbildendes System) die gemessenen Signalverläufe der flüssigen und festen Phasen für die verschiedenen Prozessstrategien SI, ASP-I und ASP-II vorgestellt und die einzelnen Phasen der Trennung erläutert. Es wird gezeigt, dass mittels der gewählten *Online*- und *Inline*-Analysetechnik eine Überwachung des Kristallisationsprozesses möglich ist und die optimalen Kristallisationsparameter für die Enantiomeregewinnung auf diese Weise experimentell abgeleitet werden können. Des Weiteren ermöglicht die Prozessanalytik den direkten Nachweis der Übertragbarkeit des Prinzips der Bevorzugten Kristallisation auf die große Gruppe der verbindungsbildenden Systeme, wodurch auch die generelle Machbarkeit des in Kapitel 3 vorgestellten Hybridprozesses nachgewiesen wird. Zur Bewertung der unterschiedlichen Prozessstrategien wurden die gemessenen optischen Reinheiten sowie die berechneten Ausbeuten und Produktivitäten für die unterschiedlichen Prozessstrategien und Stoffsysteme zusammengefasst und miteinander verglichen. In diesem Zusammenhang sollte auch die effektivste Prozessstrategie ermittelt und eine Aussage über deren wirtschaftliche Attraktivität im Vergleich zu bekannten Beispielen aus der Literatur abgeleitet werden. Weiterhin wird im Fall der zyklischen Prozessführung der Einfluss der Akkumulation einer oder mehrerer Verunreinigungen auf die Ausbeute und die maximale Anzahl an durchführbaren Zyklen diskutiert. Im Fall des Stoffsystems Mandelsäure/Wasser wurde zum Ende der Versuchsreihe die Möglichkeit einer technischen Realisierung im Technikummaßstab überprüft. Bei den Stoffsystemen Propranololhydrochlorid/Wasser und -/Methanol sowie Methionin/Wasser wird der Einfluss der Lage der eutektischen Linie und der Form der Löslichkeitsisothermen auf die Trennstrategie untersucht. Eine mögliche Vereinfachung des in Kapitel 3 diskutierten Hybridprozesses wird überprüft. Basierend auf den erzielten Resultaten wird im Fall des Stoffsystems Methionin/Wasser ein weiterer alternativer Hybridprozess vorgeschlagen. Ein Vergleich der erzielten Reinheiten, Produktmassen, Prozesszeiten, Ausbeuten und Produktivitäten mit denen der Stoffsysteme Threonin/- und Mandelsäure/Wasser rundet die Diskussion der Ergebnisse ab.

5.1 Thermodynamische und kinetische Charakterisierung der Modellsysteme

5.1.1 Threonin

Löslichkeiten

In der Literatur wurde Threonin als konglomeratbildendes System identifiziert [Jaqu]. Die Menge und Qualität der verfügbaren Löslichkeitsdaten ist gering [Pro1, Shir, siehe Tabelle 4.1, S.33]. Die Bestimmung des binären Schmelzdiagramms mittels DSC-Messungen ist aufgrund der kontinuierlichen Zersetzung des Threonins nicht möglich [Lor3]. In den Bildern 5.1 und 5.2 sind die ermittelten Löslichkeiten für das (-)-Threonin und die racemische Mischung der Enantiomere im Lösungsmittel Wasser dargestellt. Die bestimmten Löslichkeitswerte sind Mittelwerte aus verschiedenen Wiederholungsmessungen (in der Regel 2-4 Messungen). Für die 20°C- und 40°C-Isotherme wurden ergänzende Löslichkeitsmessungen für verschiedene Enantiomerenmischungen durchgeführt.

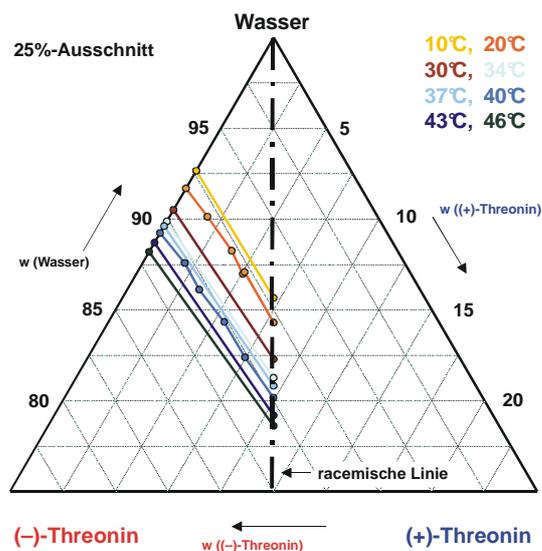
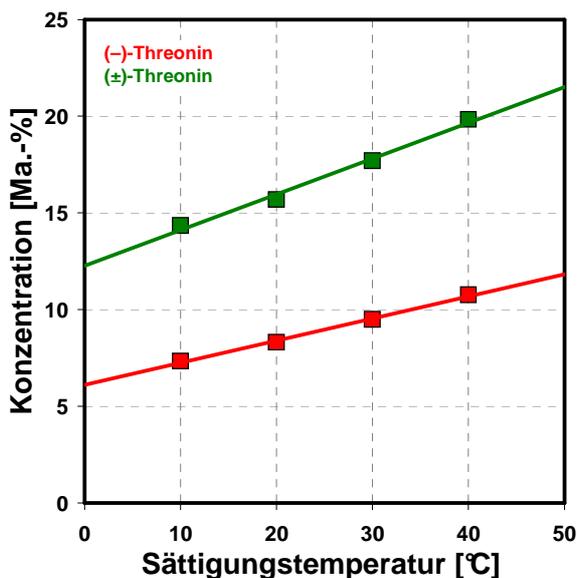


Bild 5.1 Löslichkeiten von (-)-Threonin und (±)-Threonin in Wasser als Funktion der Sättigungstemperatur [Sapo].

Bild 5.2 Löslichkeiten von Threonin in Wasser dargestellt im ternären Phasendiagramm.

Die Abhängigkeit der Löslichkeit von der Temperatur ist für (-)-Threonin und für (±)-Threonin linear. Der Anstieg der Löslichkeit in Abhängigkeit von der Temperatur ist in beiden Fällen eher moderat. Daher wird in der Literatur für die Gewinnung von reinem Enantiomer eine Kombination aus Verdampfungs- und Kühlungskristallisation vorgeschlagen [Sapo].

Kapitel 5: Ergebnisse und Diskussion

Das molare Löslichkeitsverhältnis (α_{mol} ; Quotient der Molanteile der racemischen Mischung zum Enantiomer) beträgt über den gesamten Temperaturbereich nahezu 2, d.h. die Löslichkeit des (-)-Threonins wird kaum von der Gegenwart des (+)-Threonins beeinflusst. Der Anstieg der resultierenden Löslichkeitsisothermen ist somit nahezu parallel zu den Seiten des ternären Phasendiagramms und weist ein ideales Löslichkeitsverhalten auf. Polymorphe Modifikationen und partielle Mischkristallbildung konnten nicht beobachtet werden.

Breite des metastabilen Bereichs

Bild 5.3 zeigt die gemessenen Breiten des metastabilen Bereichs der primären heterogenen und „sekundären“ Keimbildung (geimpft mit (-)-Threonin) für die racemische Mischung im Lösungsmittel Wasser. Die Daten wurden für eine unendlich kleine Kühlrate ermittelt. In der Tabelle 5.1 sind die aus Bild 5.3 abgelesenen Breiten des metastabilen Bereichs für den Temperaturbereich 25-45°C zusammengefasst. Im Bild 5.4 werden die Ergebnisse zu den primären heterogenen Keimbildungsexperimenten vorgestellt. Ziel war es, den Typ der Spezies der ersten Keime zu charakterisieren.

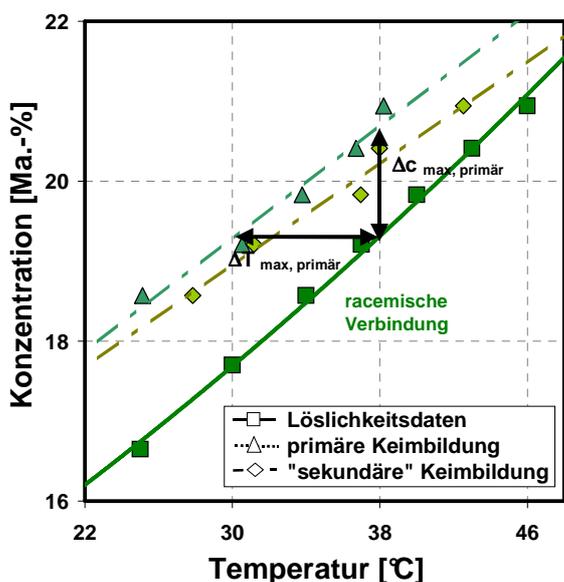


Bild 5.3 Breite des metastabilen Bereichs der primären heterogenen und „sekundären“ Keimbildung von (\pm)-Threonin in Wasser. Die Breite des metastabilen Bereichs der „sekundären Keimbildung“ wurde in Gegenwart von (-)-Threoninkristallen bestimmt.

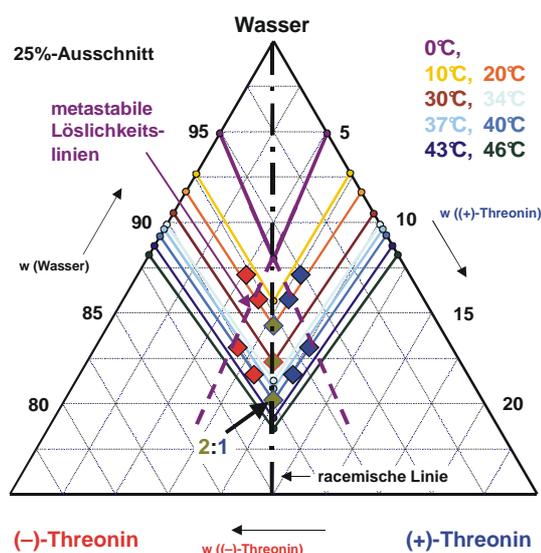


Bild 5.4 Bestimmung der kristallisierenden Spezies bei der primären heterogenen Keimbildung aus gesättigten Lösungen (20°C, 30°C und 40°C) bei unterschiedlichen Zusammensetzungen der Enantiomere des Threonins. (Typ der Spezies: (+)-Threonin (blau), (-)-Threonin (rot) oder eine Mischung der beiden Enantiomere (-)/(+)-Threonin (dunkelgelb); z.B. racemische Mischung 40°C, 2:1 d.h. 2x (-)/(+) und 1x(-)).

Kapitel 5: Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 5.1 Breite des metastabilen Bereichs der primären heterogenen und „sekundären“ Keimbildung von (\pm)-Threonin in Wasser.

$T_{\text{Sätt.}} [^{\circ}\text{C}]$	primär		"sekundär"	
	Δw [Ma.-%]	ΔT [K]	Δw [Ma.-%]	ΔT [K]
25	~1,6	~11	~1,5	~10
30	~1,5	~9	~1,3	~8
35	~1,5	~8	~1,1	~7
40	~1,2	~7	~0,8	~5
45	~1,1	~6	~0,6	~3

Erwartungsgemäß ist die Breite des metastabilen Bereichs der primären heterogenen Keimbildung größer als die der „sekundären Keimbildung“. Die gemessenen Übersättigungen bzw. Unterkühlungen für die primäre bzw. „sekundäre“ Keimbildung sind bei niedrigen Sättigungstemperaturen größer als bei hohen Sättigungstemperaturen. Für die Experimente zur Maßstabsvergrößerung (K4-Kristallisor) wurden die Breiten des metastabilen Bereichs der primären heterogenen und „sekundären“ Keimbildung bei einer Sättigungstemperatur von 40°C bestimmt. Es konnten Unterkühlungen von ~14,5 K und ~13,5 K ermittelt werden. Die deutlich größeren Unterkühlungen sind auf die unterschiedlichen Kristallisatorgeometrien und die Art der Durchmischung zurückzuführen.

Bei den „auto-seeded“ Kristallisationsstrategien können, wie in Kapitel 2.3 vorgestellt, die Impfkristalle in-situ erzeugt werden. Hierbei ist es wichtig, dass die Keimbildung der gewünschten Spezies stattfindet und diese nach dem Tempern allein in der Suspension verbleibt. Asymmetrie der Löslichkeitsisothermen im Phasendiagramm, Verunreinigungen oder polymorphe Modifikationen können die Keimbildung der gewünschten Spezies benachteiligen.

Bei der primären heterogenen Keimbildung aus racemischen Mischungen des Threonins sollten kurz nach der Keimbildung prinzipiell drei mögliche Zusammensetzungen der festen Phase beobachtet werden können: 1. reines (-)-Enantiomer, 2. reines (+)-Enantiomer und 3. eine Mischung aus (-)-Enantiomer und (+)-Enantiomer. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Spezies ist stark vereinfacht von der Keimbildungsrate und der Übersättigung abhängig, analog zum gleichzeitigen auftreten von Polymorphen siehe Kapitel 2.2.3 [Bern]. Da die Keimbildungskinetiken und die Übersättigungen der beiden Enantiomere bei der Keimbildung aus racemischen Mutterlaugen prinzipiell identisch sind, konnte sehr häufig die simultane Keimbildung beider Enantiomere beobachtet werden (siehe Bild 5.4). Gelegentlich erfolgte auch die Bevorzugte Keimbildung einer Spezies (siehe Bild 5.4, blaue oder rote Rahmen). Es konnte jedoch kein Trend zugunsten einer Spezies beobachtet werden. Des Weiteren sind in Bild 5.4 die Ergebnisse zu den Keimbildungsexperimenten aus angerei-

Kapitel 5: Ergebnisse und Diskussion

cherten Lösungen dargestellt. Da das angereicherte Enantiomer eine höhere Übersättigung aufweist und die Keimbildungsgeschwindigkeiten der Enantiomere identisch sind, wurde in allen Experimenten die Keimbildung der angereicherten Spezies beobachtet. Somit erfolgte, wie erwünscht, bei der in-situ Impfkristallerzeugung aus stärker angereicherten Lösungen stets die Keimbildung der gewünschten Spezies.

5.1.2 Mandelsäure

Binäres Phasendiagramm

In der Literatur wurde Mandelsäure als verbindungsbildendes System identifiziert [Lor1-4]. Bild 5.5 zeigt das binäre Schmelzdiagramm der Enantiomere der Mandelsäure. Es erlaubt erste Rückschlüsse auf den Typ der racemischen Spezies, polymorpher Modifikationen und der Möglichkeit einer partiellen Mischkristallbildung. Das binäre Phasendiagramm ist als „Halbdiagramm“ dargestellt, d.h. auf das Gebiet zwischen einem reinen Enantiomer und der racemischen Verbindung reduziert. Die Symmetrie im chiralen System ist nachgewiesen worden [Sapo]. In Bild 5.6 ist der Tammann-Plot zur Untersuchung der partiellen Mischkristallbildung für das Enantiomer und der stabilen racemischen Verbindung dargestellt.

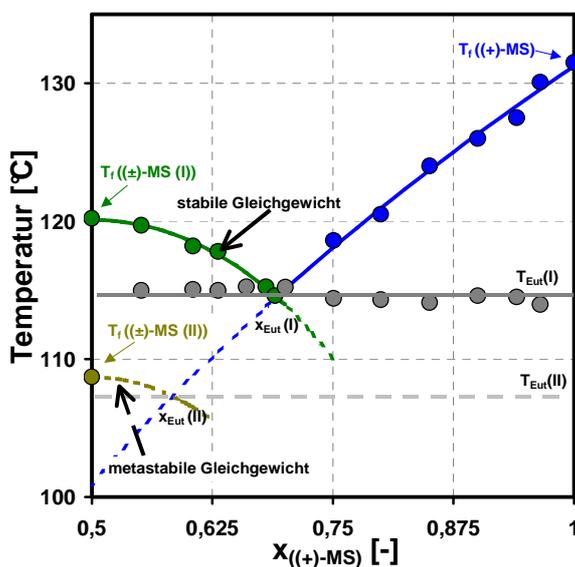


Bild 5.5 Binäres Schmelzdiagramm der Enantiomere der Mandelsäure (Symbole: experimentelle Daten [Lor1]; Linien: stabiles Gleichgewicht, gestrichelte Linien: metastabiles Gleichgewicht, berechnet mittels Schröder-van-Laar und Prigogine-Defay).

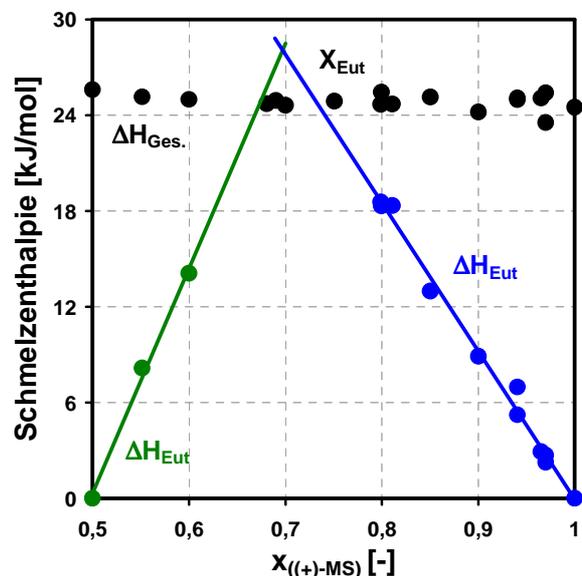


Bild 5.6 Erstellter Tammann-Plot basierend auf den experimentell ermittelten Schmelzkurven (dargestellt für den thermodynamisch stabilen Zustand) [Lor2].

Kapitel 5: Ergebnisse und Diskussion

Für das reine Enantiomer, die stabile racemische Verbindung (Modifikation I), die metastabile racemische Verbindung (Modifikation II) und die eutektische Mischung konnten vier scharfe Schmelzeffekte mittels DSC-Messungen bestimmt werden. Gewöhnlich werden in der Literatur für das eutektische Mischungsverhältnis ($x_{\text{Eut(I)}}$) Zusammensetzungen von $\sim 69 \pm 1 : 31 \pm 1$ bzw. $\sim 31 \pm 1 : 69 \pm 1$ angegeben [Fouq, Kuh1, Nish], die sehr gut mit den im Max-Planck-Institut in Magdeburg bestimmten Daten übereinstimmen [Lor3]. Das reine Enantiomer besitzt die größte Schmelztemperatur. Die stabile racemische Verbindung weist eine größere Schmelztemperatur und Schmelzenthalpie als die metastabile racemische Verbindung auf (siehe auch Tabelle 4.2, S.34). Nach der *Heat-of-Fusion Rule* [Burg] weisen die beiden Modifikationen der racemischen Verbindung monotropes Verhalten auf, d.h. die Modifikation I ist bei allen Temperaturen die stabile Modifikation. Die *Liquidus*-Kurven für das stabile und metastabile Gleichgewicht können nicht direkt über die idealisierte Form der Schröder-van-Laar- oder Prigogine-Defay-Gleichung (Formeln 1 und 2, Anhang C) unter Anwendung der erhaltenen Schmelzdaten für die Reinkomponenten berechnet werden, da sich die Mandelsäure während der Schmelze zersetzt (~ 1 Ma.-%). Die gemessenen Schmelztemperaturen (T_{Onset}) werden von der Zersetzung kaum beeinflusst. Die ermittelten Schmelzenthalpien wurden vor der Berechnung angepasst [Lor2]. Das erhaltene Schmelzdiagramm (Bild 5.5) entspricht dem theoretischen Fall C (Bild 2.5). Der Tammann-Plot (Bild 5.6) bestätigt die Abwesenheit fester Lösungen nahe der Reinstoffseite.

Bild 5.7 zeigt die Röntgenbeugungsspektren für das Enantiomer, die stabile racemische Verbindung und die metastabile racemische Verbindung.

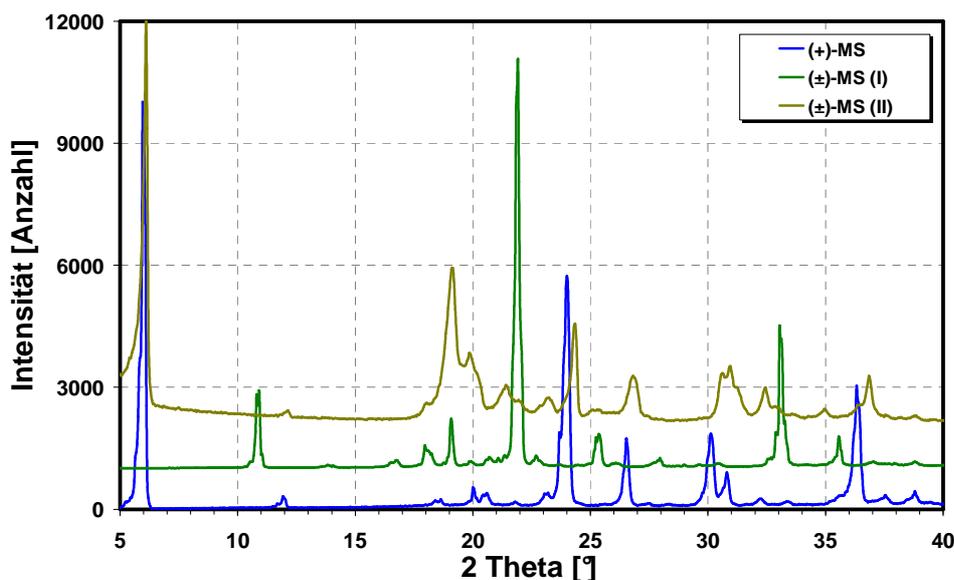


Bild 5.7 Röntgenbeugungsspektren des (+)-Enantiomers (+)-MS, der stabilen racemischen Verbindung (±)-MS (I) und der metastabilen racemischen Verbindung (±)-MS (II) der Mandelsäure [Lor1].

Kapitel 5: Ergebnisse und Diskussion

Die Röntgenbeugungsspektren vom Enantiomer und der stabilen racemischen Verbindung weisen signifikante Unterschiede auf. Typische Reflexe für das Enantiomer sind bei 6° und für die stabile racemische Verbindung bei 11° zu beobachten [Sapo]. Das Enantiomer und die metastabile racemische Verbindung weisen hingegen sehr ähnliche Röntgenbeugungsspektren auf. Der Hauptreflex bei 6° sowie weitere Reflexe bei größeren Winkeln sind jedoch signifikant verschoben [Lor1]. Veröffentlichte IR-Spektren von Kuhnert-Brandstätter [Kuh1] bestätigen die gemessenen Röntgenbeugungsspektren. Auch in diesem Fall konnten unterschiedliche IR-Spektren für das Enantiomer und die stabile racemische Verbindung beobachtet werden. Die IR-Spektren des Enantiomers und der metastabilen racemischen Verbindung weisen hingegen nur eine einzige signifikante Bandenverschiebung auf. Die geringen Unterschiede in den IR-Spektren bzw. Röntgenbeugungsspektren lassen auf ähnliche Kristallstrukturen schließen, wie sie in den Arbeiten von Profir bestätigt werden konnten [Pro2]. Die Kristallstrukturen haben einen signifikanten Einfluss auf den Kristallhabitus. Perlberg veröffentlichte Mikroskopaufnahmen, die für das Enantiomer und die metastabile racemische Verbindung einen rhombischen Habitus zeigen und für die stabile racemische Verbindung einen quadratischen oder rechteckigen [Perl].

Löslichkeiten

Die Löslichkeiten der Mandelsäure wurden im Rahmen dieser Arbeit für das (+)-Enantiomer, die racemische Verbindung und die eutektische Mischung der Enantiomere im Lösungsmittel Wasser bestimmt. Die in den Bildern 5.8 und 5.9 dargestellten Löslichkeitswerte für das (+)-Enantiomer, die racemische Verbindung und die eutektische Mischung sind Mittelwerte aus mehreren Wiederholungsmessungen.

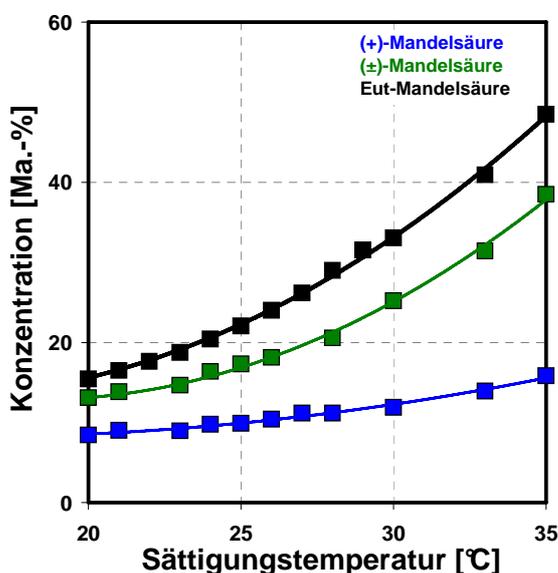


Bild 5.8 Löslichkeiten von (+)-Mandelsäure, (±)-Mandelsäure sowie der eutektischen Mischung der Mandelsäure in Wasser dargestellt als Funktion der Temperatur.

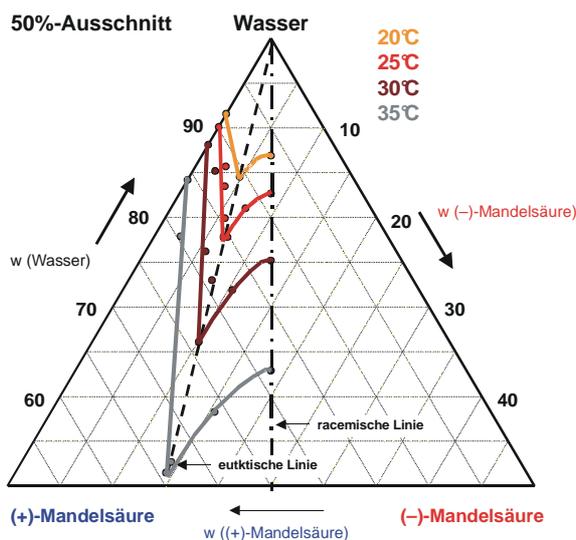


Bild 5.9 Löslichkeiten von (+)-Mandelsäure, (±)-Mandelsäure und verschiedener Mandelsäuremischungen in Wasser dargestellt im ternären Phasendiagramm [Sapo]. Die Löslichkeitsisothermen wurden per Hand skizziert.

Die Abhängigkeit der Löslichkeit von der Temperatur ist für die Mandelsäure stärker ausgeprägt als beim Threonin. Speziell bei höheren Temperaturen ($> \sim 25^\circ\text{C}$) ist dieses Verhalten zu beobachten. Bei steigender Temperatur ist die Zunahme der Löslichkeit des Enantiomers gegenüber der eutektischen Mischung deutlich schwächer ausgeprägt. Der resultierende Anstieg der Löslichkeitsisothermen ist somit bei niedrigen Temperaturen flacher als bei hohen Temperaturen (siehe Bild 5.9). Für die Gewinnung reiner Enantiomere mittels Kühlungskristallisation ist prinzipiell der Temperaturbereich ab $\sim 25^\circ\text{C}$ von besonderem Interesse.

Die Zusammensetzung der Enantiomere für das eutektische Mischungsverhältnis beträgt über den gesamten Temperaturbereich etwa $\sim 70 : 30$ bzw. $\sim 30 : 70$ (d.h. $ee_{\text{Eut}} = 40\%$). Die ermittelten Enantiomerenzusammensetzungen entsprechen somit den eutektischen Mischungsverhältnissen, wie sie im binären System beobachtet worden sind.

Die Löslichkeiten der metastabilen Modifikation der racemischen Verbindung wurden in dieser Arbeit nicht untersucht. Löslichkeitsdaten der metastabilen Modifikation der racemischen Verbindung sind in der Literatur veröffentlicht [Pro2, siehe auch Tabelle 4.2, S.34].

Breiten des metastabilen Bereichs

In Bild 5.10 sind die im System Mandelsäure/Wasser ermittelten Breiten des metastabilen Bereichs für die primäre heterogene und sekundäre Keimbildung als Funktion der Sättigungstemperatur dargestellt. In der Tabelle 5.2 werden die aus Bild 5.10 abgelesenen Übersättigungen für den Temperaturbereich $15\text{-}30^\circ\text{C}$ zusammengefasst. Des Weiteren werden die Übersättigungen für die primäre heterogene und „sekundäre“ Keimbildung der eutektischen Mischungen vorgestellt. Im Bild 5.11 werden die Ergebnisse zu den primären heterogenen

Kapitel 5: Ergebnisse und Diskussion

Keimbildungsexperimenten verschiedener Mischungen gezeigt, d.h. welcher Typ der Spezies war als erstes bei der Keimbildung zu beobachten.

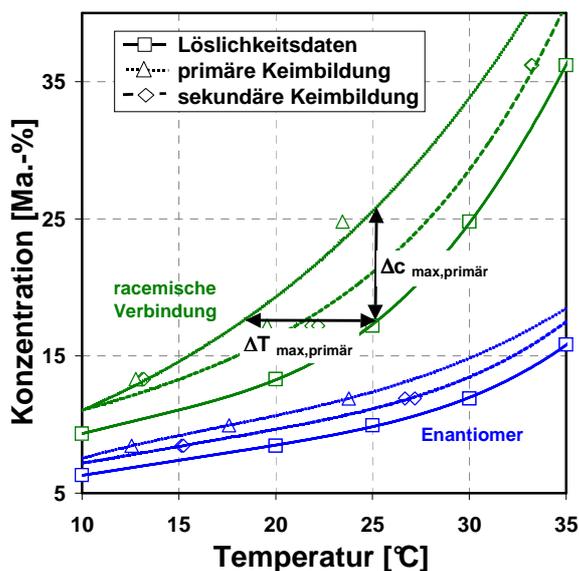


Bild 5.10 Löslichkeiten und Überlöslichkeiten (primäre und sekundäre Keimbildung) im System Mandelsäure/Wasser für die racemische Verbindung (grün) und das (+)-Enantiomer (blau) der Mandelsäure.

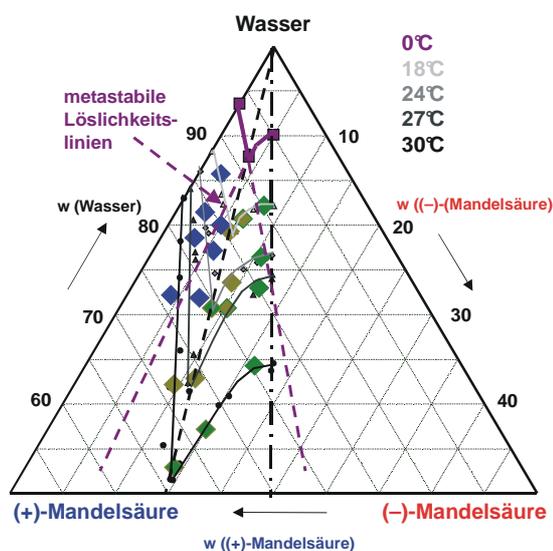


Bild 5.11 Bestimmung der kristallisierenden Spezies bei der primären Keimbildung aus gesättigten Lösungen (18°C, 24°C, 27°C und 30°C) bei unterschiedlichen Zusammensetzungen der Enantiomere der Mandelsäure. ((+)-Mandelsäure (blau), (±)-Mandelsäure (grün) oder einer Mischung (+)/(±)-Mandelsäure (dunkelgelb)).

Tabelle 5.2 Breiten des metastabilen Bereichs der primären heterogenen und sekundären Keimbildung im System Mandelsäure/Wasser für das (+)-Enantiomer ((+)-MS), die racemische Verbindung ((±)-MS) und die eutektischen Mischungen der Enantiomere der Mandelsäure (Eut-MS / "Eut-MS"; geimpft mit (+)-MS).

$T_{\text{Sätt.}}$ [°C]	$\Delta w_{\text{max,primär}}$ [Ma.-%]			$\Delta w_{\text{max,sekundär}}$ [Ma.-%]		
	(+)-MS	(±)-MS	Eut-MS	(+)-MS	(±)-MS	"Eut-MS"
15	2	3	5	1	2	4
20	2	6	9	1	3	8
25	3	8	11	2	4	11
30	3	9	11	2	4	11

Die Breite des metastabilen Bereichs der primären heterogenen Keimbildung ist größer als die der sekundären/„sekundären“ Keimbildung. Für das eutektische Mischungsverhältnis wurde im System Threonin/Wasser ein identisches Verhalten beobachtet. Es lässt sich weiterhin ableiten, dass die Übersättigung im beobachteten Temperaturbereich mit steigender Sättigungstemperatur zunimmt. Im Stoffsystem Threonin/Wasser wurde genau das entgegen-

Kapitel 5: Ergebnisse und Diskussion

gesetzte Verhalten beobachtet. Die Ursache für dieses Verhalten basiert auf den unterschiedlichen Anstiegen der Löslichkeitskurven. Für die Unterkühlung wurde in beiden Systemen ein ähnliches Verhalten beobachtet (siehe Bilder 5.3 und 5.10), sie nehmen mit dem Anstieg der Temperatur ab.

Die ermittelten Übersättigungen sind für das Enantiomer kleiner als für die racemische Verbindung. Die racemische Verbindung existiert nur in der festen Phase [Lor2]. Die Bildung der racemischen Verbindung ist stets mit einer Rekombination der heterochiralen Moleküle verbunden (Ordnungseffekt), auch wenn von Wechselwirkungen der beiden Enantiomere in der flüssigen Phase, wie im Fall der Mandelsäure, ausgegangen werden kann (siehe Polarimetermessungen Anhang A.2.2). Die Neuordnung der Moleküle benötigt Zeit und hemmt die Keimbildungsgeschwindigkeit gegenüber dem reinen Enantiomer. Die beobachteten Übersättigungen der eutektischen Mischungen sind am Größten. Die Bildung neuer Keime des Enantiomers ist durch die Gegenwart des Gegenenantiomers gehemmt (Tailor-made Additive). Ebenso wird die Keimbildung der racemischen Verbindung aufgrund der überschüssigen Enantiomere behindert [Lor4]. Die Breiten des metastabilen Bereichs der primären heterogenen Keimbildung der metastabilen Verbindung wurden nicht bestimmt.

Die größten Breiten des metastabilen Bereichs für die eutektische Zusammensetzung konnten im Temperaturbereich $>25^{\circ}\text{C}$ beobachtet werden. Entsprechend sollten die Trennexperimente in diesem Gebiet durchgeführt werden.

Für die primäre heterogene Keimbildung aus quasi-eutektischen Mischungen sollte kurz nach der Keimbildung der Typ der Spezies untersucht werden. Analog zum Threonin können prinzipiell drei mögliche Zusammensetzungen der festen Phase beobachtet werden: 1. reines (+)-Enantiomer, 2. Racemat und 3. eine Mischung aus (+)-Enantiomer und Racemat. Prinzipiell ist auch die Beobachtung der Keimbildung der metastabilen racemischen Verbindung möglich.

Da die Keimbildungskinetik des Enantiomers entsprechend der Breiten des metastabilen Bereichs schneller ist als die der racemischen Verbindung, ist die Keimbildung des Enantiomers aus quasi-eutektischen Mischungen am wahrscheinlichsten. Jedoch ist das ternäre Phasendiagramm der Mandelsäure asymmetrisch, für den Fall, dass die eutektische Linie als Bezugsgerade genommen wird. Eutektisches Ausgangsmaterial setzt sich aus 60% Racemat und 40% Enantiomer zusammen. Somit ist generell die racemische Verbindung stärker übersättigt als das Enantiomer. Bei schwachen Übersättigungen sollte die Keimbildung des Enantiomers und bei stärkeren Übersättigungen die Keimbildung der racemischen Verbindung zu beobachten sein.

Kapitel 5: Ergebnisse und Diskussion

Bild 5.11 zeigt, dass bei der Keimbildung aus eutektischen Lösungen die Keimbildung der racemischen Verbindung (grün) oder einer Mischung (dunkelgelb) zu beobachtet ist. Die Bevorzugte Keimbildung des Enantiomers (blau) wurde nicht beobachtet. Die Keimbildung der racemischen Verbindung ist unter den gewählten Versuchsbedingungen aufgrund der höheren Übersättigung zu erwarten. Jedoch sind die Unterschiede beider Spezies in den Übersättigungen eher moderat, so dass auch die Keimbildung beider Spezies möglich ist. Aus Lösungen mit einer schwächeren Anreicherung als der Eutektischen erfolgte die Keimbildung der racemischen Verbindung oder einer Mischung, wobei mit abnehmender Anreicherung die alleinige Keimbildung der racemischen Verbindung zu beobachten ist. Bei der Keimbildung aus stärker angereicherten Lösungen erfolgt mit zunehmender Anreicherung die alleinige Keimbildung des Enantiomers. Eine Bevorzugte Keimbildung der metastabilen Verbindung wurde nicht detektiert.

Im Hinblick auf eine Bevorzugte Kristallisation sollte bei der in-situ Impfkristallerzeugung unter den gewählten Keimbildungsbedingungen prinzipiell nach dem Tempern die gewünschte Spezies vorliegen, da die metastabile racemische Verbindung die Keimbildung nicht beeinflusst. Aus angereicherten nahezu eutektischen Lösungen ist bei ausreichender Unterkühlung und einem kurzen Tempern unterhalb der Keimbildungstemperatur die Keimbildung beider Spezies zu beobachten (siehe auch Kapitel 5.2.2.7). Jedoch sollte dieses stets mittels geeigneter Analysetechnik überprüft werden.

5.1.3 Propranololhydrochlorid

Binäres Phasendiagramm

Propranololhydrochlorid wird in der Literatur als konglomeratbildendes oder verbindungs-bildendes Stoffsystem identifiziert [Elsa, Neau, Wan1, Li, Bre1]. Analog zur Mandelsäure wurde auch für das Stoffsystem Propranololhydrochlorid das binäre Phasendiagramm ermittelt, um den Typ der racemischen Spezies, weitere polymorphe Modifikation und eine mögliche partielle Mischkristallbildung in den Randbereichen des ternären Phasendiagramms zu untersuchen. Die Bilder 5.12 und 5.13 zeigen die ermittelten Röntgenbeugungsspektren und DSC-Kurven für das Enantiomer und die racemische Verbindung zur **Charakterisierung des Typs der racemischen Spezies**. In Bild 5.13 sind zusätzlich die DSC-Kurven verschiedener enantiomerer Mischungen dargestellt.

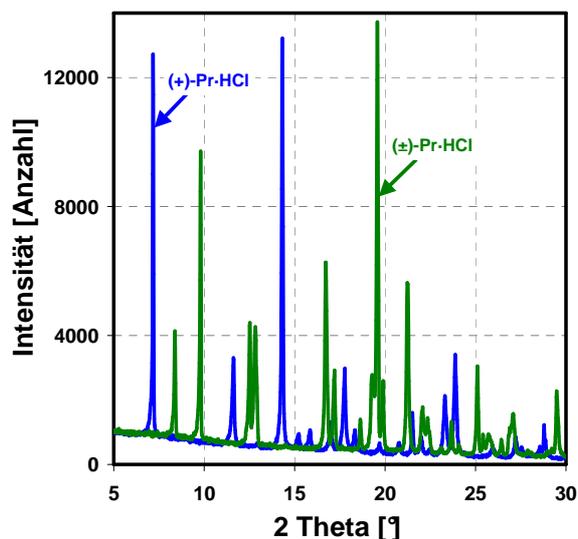


Bild 5.12 Röntgenbeugungsspektren des Enantiomers und des Racemats vom Propranololhydrochlorid.

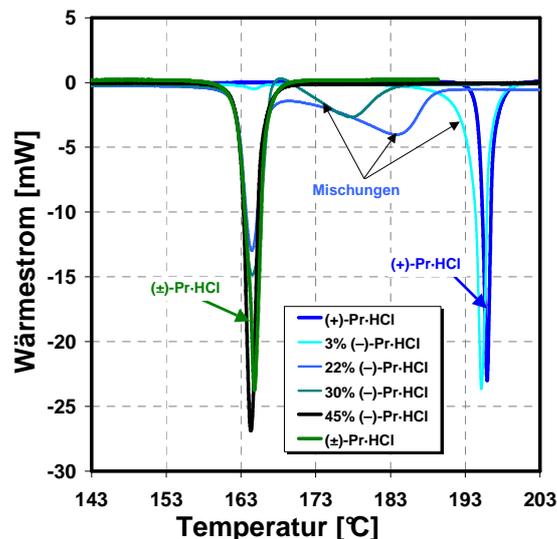


Bild 5.13 Gemessene DSC-Kurven vom Enantiomer, Racemat und verschiedener Mischungen der Enantiomere.

Die Röntgenbeugungsspektren des Enantiomers und der racemischen Verbindung unterscheiden sich signifikant. Typische Reflexe für das Enantiomer sind bei $7,2^\circ$; $11,6^\circ$; $14,3^\circ$; $17,8^\circ$; $23,4^\circ$; $23,9^\circ$ sowie für die racemische Verbindung bei $8,4^\circ$; $9,7^\circ$; $12,5^\circ$; $12,8^\circ$; $16,7^\circ$; $17,2^\circ$; $18,6^\circ$; $19,5^\circ$; $21,2^\circ$ und $25,1^\circ$ zu beobachten. Die Röntgenbeugungsreflexe für die racemische Verbindung stimmen sehr gut mit den ermittelten Daten von Roberts [Robe] überein. Aufgrund der unterschiedlichen Röntgenbeugungsspektren kann Propranololhydrochlorid als verbindungsbildendes System identifiziert werden. Die gemessenen DSC-Kurven bestätigen dieses Ergebnis. Für das Enantiomer und Racemat wurde eine Schmelztemperatur von $194,9 \pm 0,1^\circ\text{C}$ bzw. $164,6 \pm 0,2^\circ\text{C}$ und eine Schmelzenthalpie von $37,2 \pm 0,4$ kJ/mol bzw. $36,3 \pm 0,6$ kJ/mol gemessen. Die gefundenen Daten passen sehr gut mit der Literatur überein (siehe Tabelle 4.3, S.34). Für die 55 : 45 bzw. 45 : 55 Mischung der Enantiomere wurde die niedrigste Schmelztemperatur mit $162,9 \pm 0,3^\circ\text{C}$ gemessen, wodurch das Mischungsverhältnis der Enantiomere als eutektisches Mischungsverhältnis identifiziert werden konnte.

Obwohl in der Literatur von Elsabee [Elsa] nahezu dieselben Schmelztemperaturen bzw. Schmelzenthalpien gemessen wurden, ist das Stoffsystem Propranololhydrochlorid als konglomeratbildendes System charakterisiert worden. Eine mögliche Ursache für diese Charakterisierung zeigt das Bild 5.14. Es werden die eigenen experimentell ermittelten Daten sowie die berechneten *Liquidus*-Kurven für die Enantiomere, bestimmt mittels der idealisierten Form der Schröder-van-Laar-Gleichung (Formel 1, Anhang C), dargestellt. Bild 5.15 zeigt ebenfalls die experimentellen Daten sowie die berechneten *Liquidus*-Kurven bestimmt mittels der idealisierten Form der Schröder-van-Laar- und Priogine-Defay-Gleichung

Kapitel 5: Ergebnisse und Diskussion

(Formeln 1 und 2, Anhang C) für die Enantiomere und das Racemat. Die *Liquidus*-Kurven wurden an die experimentellen Daten durch Reduzierung der Schmelzenthalpien angepasst.

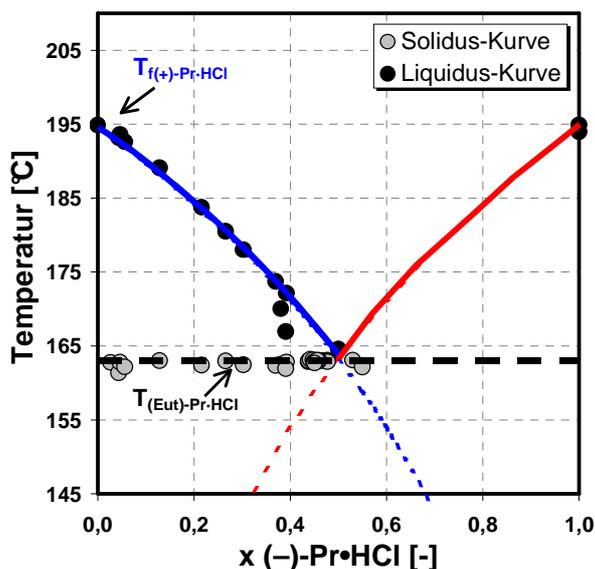


Bild 5.14 Binäres Schmelzdiagramm der Enantiomere des Propranololhydrochlorids (Symbole: experimentelle Daten; berechnete *Liquidus*-Kurven nach der idealisierten Schröder-van-Laar-Gleichung).

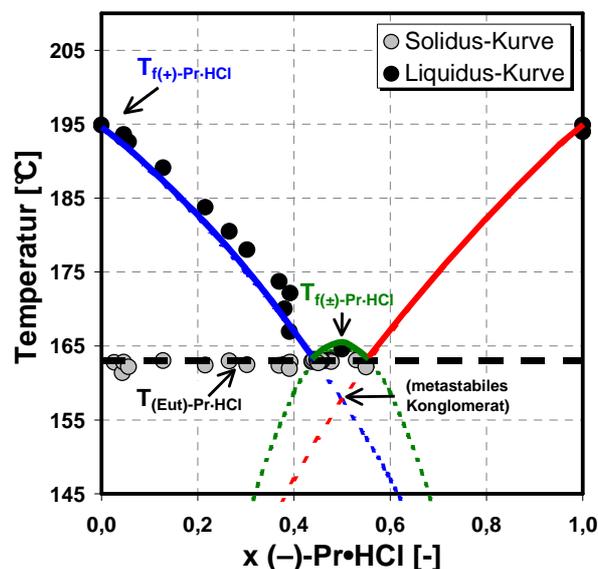


Bild 5.15 Binäres Schmelzdiagramm der Enantiomere des Propranololhydrochlorids (Symbole: experimentelle Daten; berechnete *Liquidus*-Kurven nach der idealisierten Schröder-van-Laar- und Priogine-Defay-Gleichung).

Prinzipiell, beschreiben die berechneten *Liquidus*-Kurven die gemessenen Daten in Bild 5.14 sehr gut, kleinere Abweichungen sind lediglich bei einer Enantiomerenzusammensetzung von ~40 : 60 zu beobachten. Der Schnittpunkt der *Liquidus*-Kurve entspricht nahezu der Schmelztemperatur des Racemats. Entsprechend dieser Ergebnisse könnte Propranololhydrochlorid sehr leicht als konglomeratbildendes System charakterisiert werden. Auch die in Bild 5.15 dargestellten *Liquidus*-Kurven beschreiben die gemessenen Daten gut. Basierend auf den Röntgenbeugungsspektren wird jedoch bei der Modellierung der *Liquidus*-Kurven von einem verbindungsbildenden System ausgegangen. Wie die Bilder 5.14 und 5.15 zeigen, ist die Bestimmung des Typs des Phasendiagramms, basierend auf DSC-Messungen des Enantiomers und der racemischen Verbindung sowie die Anwendung der reduzierten Schröder-van-Laar-Gleichung schwierig, sobald die Lage des Eutektikums nahezu der des Racemats entspricht und auf ergänzende spektroskopische Messungen (z.B. Röntgenbeugungsspektren) verzichtet wird. Bredikhin [Bre2] fand vor kurzem identische Ergebnisse für ähnliche Stoffsysteme.

In Bild 5.15 ist die Möglichkeit der Existenz eines metastabilen Konglomerats angedeutet. Die virtuelle Schmelztemperatur sollte rund 157°C betragen. In der Literatur wird auf die Existenz weiterer Modifikationen für die racemische Verbindung hingewiesen. Bei zwei der

Kapitel 5: Ergebnisse und Diskussion

beschriebenen Modifikationen variieren die Schmelzpunkte nur um wenige Grad [Kuh2, Bart1-2].

Aus diesem Grund wurde eine umfassende **Polymorphiestudie** durchgeführt. Im Bild 5.16 und 5.17 werden die Ergebnisse der Röntgenbeugungs- und DSC-Messungen von 3 rekristallisierten Proben des Racemats nach dem Verdampfen des Lösungsmittels vorgestellt.

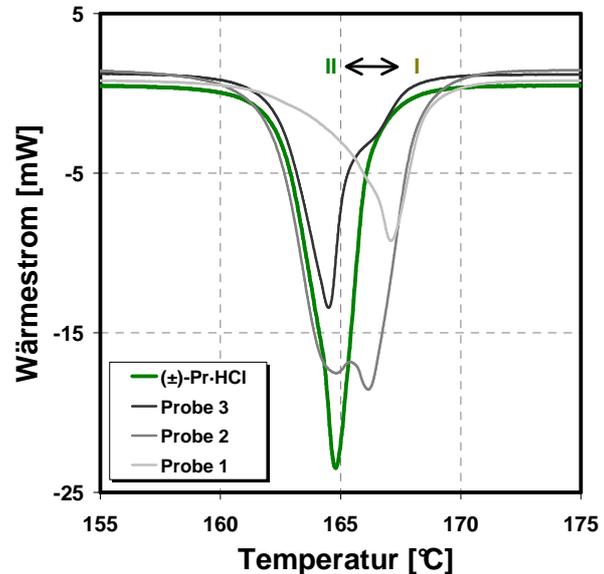
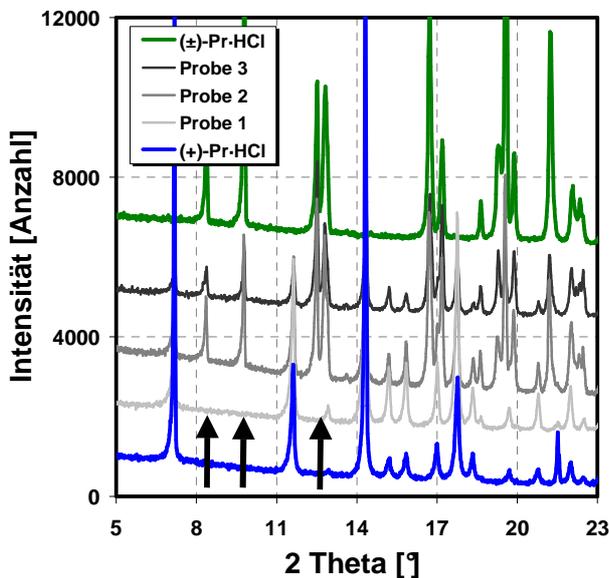


Bild 5.16 Gemessene Röntgenbeugungsspektren vom Enantiomer und Racemat des Propranololhydrochlorids im Vergleich zu drei rekristallisierten Proben des Racemats.

Bild 5.17 Gemessene DSC-Kurve vom Racemat des Propranololhydrochlorids im Vergleich zu drei rekristallisierten Proben des Racemats.

Entsprechend dem gemessenen Röntgenbeugungsspektrum, siehe Bild 5.16, weist die erste Probe keine Reflexe der stabilen racemischen Verbindung auf. Die neuen Reflexe z.B. bei $\sim 7,2^\circ$; $\sim 11,6^\circ$; $\sim 14,3^\circ$ und $\sim 17,8^\circ$ korrespondieren jedoch sehr gut mit den gemessenen Reflexen des Enantiomers. Das gemessene Röntgenbeugungsspektrum der Probe 1 deutet auf die Existenz einer „neuen“ Phase hin, d.h. auf ein metastabiles Konglomerat oder ein Polymorph der racemischen Verbindung mit einer Kristallstruktur ähnlich dem Enantiomer. Im Fall der Existenz eines metastabilen Konglomerats sollte der resultierende Schmelzpunkt etwa 6°C niedriger sein als der der racemischen Verbindung (siehe Bild 5.15). Entsprechend der in Bild 5.17 gezeigten Schmelzkurve liegt die Schmelztemperatur der „neuen“ Phase etwa 2°C höher als die Schmelztemperatur der kommerziell erhältlichen racemischen Verbindung. Somit ist die „neue“ Phase ein Polymorph der racemischen Verbindung. Die ausgeprägte Schulter der Schmelzkurve vor dem Schmelzen der Probe 1 deutet auf die Gegenwart einer geringen Menge der kommerziellen racemischen Verbindung hin. Die Proben 2 und 3 enthalten größere Mengen beider polymorpher Phasen. Die Röntgenbeugungsspektren weisen signifikante Reflexe der „neuen“ Phase und der kommerziell erhältlichen racemischen

Kapitel 5: Ergebnisse und Diskussion

Verbindung auf. Wie die DSC-Messungen zeigen, nimmt die Menge der „neuen“ polymorphen Phase von der Probe 1 zur Probe 3 ab. Entsprechend der gemessenen Schmelztemperaturen wird die kommerziell erhältliche racemische Verbindung als Modifikation II und die „neue“ polymorphe Phase als Modifikation I bezeichnet. In der Tabelle 5.3 werden die gemessenen Schmelztemperaturen und Schmelzenthalpien der Modifikation II und der Probe 1 („Modi I“) sowie der Literaturdaten zusammengefasst.

Tabelle 5.3 Vergleich der gemessenen Schmelztemperaturen und Schmelzenthalpien der kommerziell erhältlichen racemischen Verbindung (*Modi II*) und der Probe 1 („*Modi I*“) mit den Literaturdaten [Bar1-2].

	T_f [°C]	ΔH_f [kJ / mol]
Modifikation I [Bar1-2]	166,0	31,4
Modifikation II [Bar1-2]	163,6	36,6
"Modifikation I", Probe 1	167	33
Modifikation II	164,6	36,3

Wie in der Tabelle 5.3 gezeigt, stimmen die ermittelten Werte mit denen der Literatur sehr gut überein, obwohl die Probe 1 eine kleine Verunreinigung der Modifikation II aufweist. Aus den ermittelten Schmelztemperaturen und Schmelzenthalpien ist nach der *Heat-of-Fusion Rule* [Burg] für die beiden Modifikationen auf ein enantiotropes Verhalten zu schließen, d.h. oberhalb der Umwandlungstemperatur ist die Modifikation I stabil und die Modifikation II ist metastabil; unterhalb der Umwandlungstemperatur ist die Modifikation II stabil und die Modifikation I ist metastabil. Eine Umwandlungstemperatur für die beiden Modifikationen konnte jedoch nie beobachtet werden. Nach Kuhnert-Brandstätter [Kuh2] könnte sie jedoch oberhalb von 140°C liegen.

Weitere Anzeichen für enantiotropes Verhalten sind nach Angaben von Kuhnert-Brandstätter bei der Auswertung der IR-Spektren der beiden Modifikationen zu beobachten. Die höherschmelzende Modifikation I hat aufgrund schwächerer Wasserstoffbrückenbindungen ihre OH-Banden nach höherer Frequenz verschoben als die niederschmelzende Modifikation II, was nach der *Infrared Rule* [Burg] auf enantiotropes Verhalten hindeutet [Kuh2]. Aus den von Bartolomei veröffentlichten Löslichkeiten bei 20°C im Lösungsmittel n-Oktanol (siehe auch Tabelle 4.3) lässt sich ebenfalls auf ein enantiotropes Verhalten schlussfolgern [Bar1-2]. Weitere Modifikationen für das Enantiomer bzw. für die racemische Verbindung konnten nicht nachgewiesen werden.

Kapitel 5: Ergebnisse und Diskussion

Analog zur Mandelsäure wurde auch beim Propranololhydrochlorid die **Möglichkeit der Bildung einer festen Lösung** nahe der Reinstoffseite untersucht. In Bild 5.18 sind die Resultate der DSC-Messungen unterschiedlicher Enantiomerenmischungen nahe der Reinstoffseite dargestellt. Bild 5.19 zeigt den ermittelten Tammann-Plot zur Untersuchung partieller Mischkristallbildung für das Enantiomer. Aufgrund des geringen Unterschiedes in den Zusammensetzungen zwischen der eutektischen und racemischen Zusammensetzung kann kein Tammann-Plot zur Untersuchung der partiellen Mischkristallbildung für die racemische Verbindung erstellt werden.

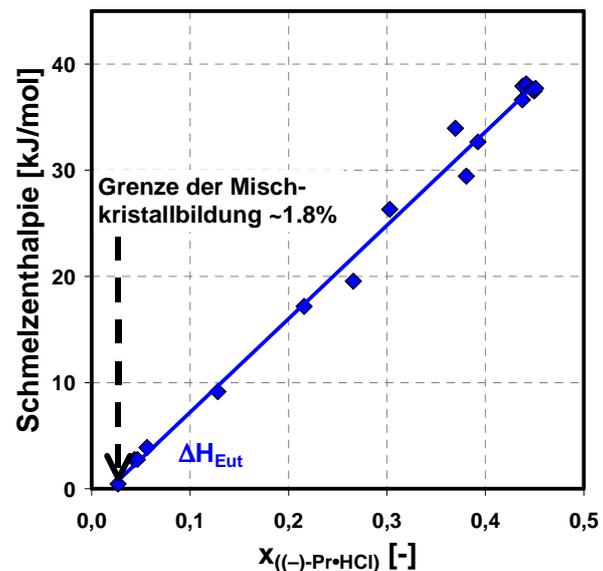
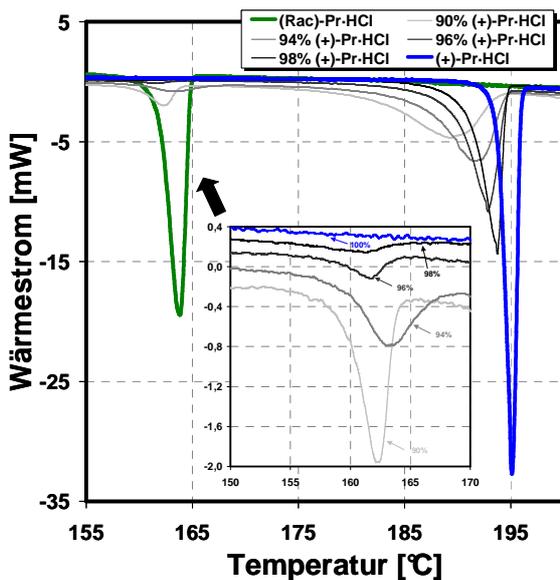


Bild 5.18 Gemessene DSC-Kurven verschiedener Enantiomerenmischungen des Propranololhydrochlorids.

Bild 5.19 Erstellter Tammann-Plot basierend auf den experimentellen Schmelzenthalpien des eutektischen Schmelzpeaks in Abhängigkeit von der Zusammensetzung.

Die in Bild 5.18 dargestellten DSC-Messungen weisen für eine Zusammensetzung der Enantiomere von 90 : 10, 94 : 6 und 96 : 4 einen signifikanten Schmelzpeak für das eutektische Mischungsverhältnis auf. Auch für das Mischungsverhältnis von 98 : 2 kann ein derartiger wenn auch sehr kleiner Schmelzpeak für das eutektische Mischungsverhältnis beobachtet werden. Wiederholungsmessungen zeigten allerdings nicht in jedem Fall einen eutektischen Schmelzpeak, was sich mit der Hilfe des Tammann-Plots erklären lässt (Bild 5.19). Die Grenze der partiellen Mischkristallbildung ermittelt mittels des Tammann-Plots liegt bei 1,8%. Damit beträgt die maximale Reinheit des Enantiomers im Falle einer kristallisationsbasierten Enantiomergewinnung ~98,2%.

Basierend auf den vorgestellten Experimenten wurde **das binäre Phasendiagramm** abgeleitet. Aufgrund der unbekanntem Umwandlungstemperatur der Modifikationen I und II der racemischen Verbindung (dunkelgrau gestrichelt), der nicht exakt bestimmbar *Solvus-*

Kapitel 5: Ergebnisse und Diskussion

Linien des Enantiomer/Racemat (Modi II)-Gleichgewichts (hellgrau gestrichelt) sowie den unbekanntan Enden der *Solidus*-Linie des Enantiomer/Racemat (Modi I)-Gleichgewichts (schwarz gestrichelt) ist das binäre Phasendiagramm in Bild 5.20 schematisch dargestellt.

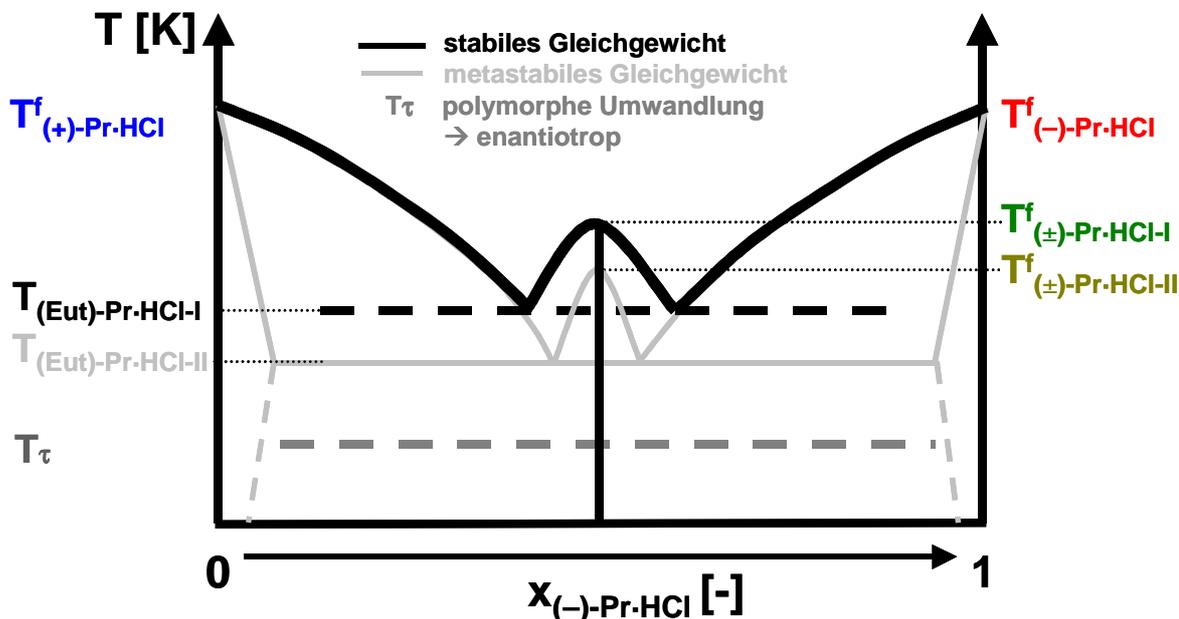


Bild 5.20 Theoretisches binäres Schmelzdiagramm der Enantiomere des Propranololhydrochlorids.

Entsprechend der ermittelten Schmelzdaten und Röntgenbeugungsspektren gehört Propranololhydrochlorid zur Gruppe der verbindungsbildenden Systeme. Das stabile Gleichgewicht ist durch schwarze Linien und das metastabile durch graue Linien angedeutet. Die racemische Verbindung weist zwei Modifikationen auf, die ein enantiotropes Verhalten aufweisen, d.h. oberhalb der Umwandlungstemperatur ist die Modifikation I stabil bzw. die Modifikation II ist metastabil und unterhalb der Umwandlungstemperatur ist das entgegengesetzte Verhalten zu beobachten. Prinzipiell ist der Schmelzpunkt der Modifikation II virtuell, da sich die Modifikation II nach dem Überschreiten des Umwandlungspunktes in die Modifikation I umwandelt. Im Fall des Propranololhydrochlorids scheint jedoch die Umwandlung der Modifikation II in die Modifikation I kinetisch gehemmt zu sein und erlaubt somit die Ermittlung der Schmelztemperatur der Modifikation II. Die Grenze der partiellen Mischkristallbildung des Enantiomer/Racemat (Modi II)-Gleichgewichts liegt bei 1,8%, wodurch eine maximale Reinheit von 98,2% für das Enantiomer bei einer kristallisationsbasierten Trennung erzielt werden kann. Die Grenze der partiellen Mischkristallbildung des Enantiomer/Racemat (Modi I)-Gleichgewichts konnte nicht bestimmt werden, da die Modifikation I niemals in reiner Form gewonnen wurde. Der exakte Verlauf der *Solidus*-Linie an den Rändern konnte daher nicht ermittelt werden und ist im Bild 5.20 nicht dargestellt.

Löslichkeiten

Die Löslichkeiten des Propranololhydrochlorids wurden für das Enantiomer, das Racemat und verschiedene Mischungen der Enantiomere im Lösungsmittel Wasser und Methanol ermittelt. Die in den Bildern 5.21 und 5.22 dargestellten Löslichkeitswerte für das Enantiomer und Racemat sind Mittelwerte verschiedener Wiederholungsmessungen. Bild 5.23 zeigt die gemessenen Löslichkeitswerte im Vergleich zu den idealen Löslichkeiten berechnet mit der reduzierten Schröder-van-Laar-Gleichung (Formel 1, Anhang C).

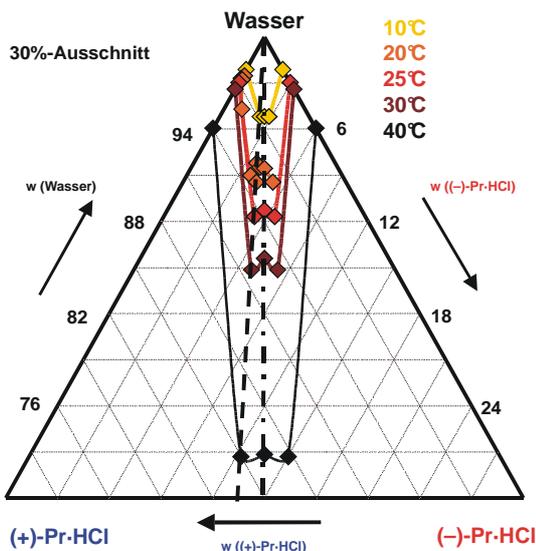


Bild 5.21 Löslichkeiten von (+)- und (±)-Propranololhydrochlorid und verschiedener Mischungen der Enantiomere von Propranololhydrochlorid in Wasser dargestellt im ternären Phasendiagramm. Die Löslichkeitsisothermen wurden per Hand skizziert.

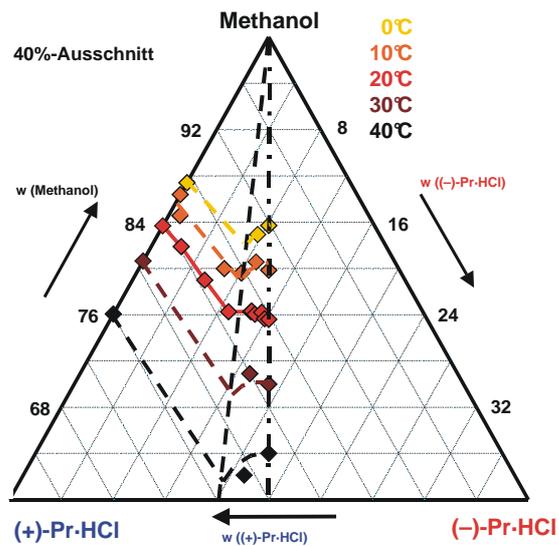


Bild 5.22 Löslichkeiten von (+)- und (±)-Propranololhydrochlorid und verschiedener Mischungen der Enantiomere von Propranololhydrochlorid in Methanol dargestellt im ternären Phasendiagramm. Die Löslichkeitsisothermen wurden per Hand skizziert.

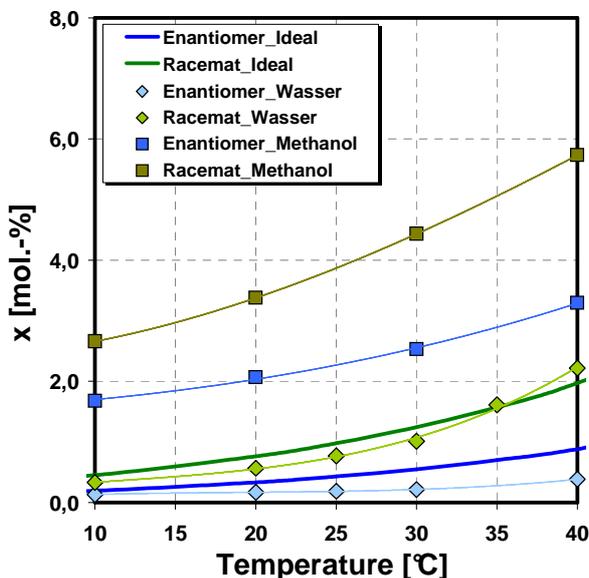


Bild 5.23 Löslichkeiten von (+)- und (±)-Propranololhydrochlorid in Wasser und Methanol. Berechnung der idealen Löslichkeitswerte mittels der reduzierten Schröder-van-Laar-Gleichung. Die Schmelzdaten der reinen Substanzen ($\Delta H_{(+)-Pr-HCl}^f = 37,2 \text{ kJ/mol}$, $T_{(+)-Pr-HCl}^f = 468,0 \text{ K}$, $\Delta H_{(\pm)-Pr-HCl}^f = 36,3 \text{ kJ/mol}$ und $T_{(\pm)-Pr-HCl}^f = 437,8 \text{ K}$) wurden in die Schröder-van-Laar-Gleichung eingesetzt.

Kapitel 5: Ergebnisse und Diskussion

Die Löslichkeit des Enantiomers des Propranololhydrochlorids in Wasser (siehe Bilder 5.21 und 5.23) ist sehr gering und steigt nur sehr schwach mit der Temperatur an. Die racemische Verbindung des Propranololhydrochlorids weist eine höhere Löslichkeit als die des Enantiomers auf, die mit steigender Temperatur sehr stark ansteigt. Die eutektische Zusammensetzung wurde mit einer Zusammensetzung von ~55 : 45 bzw. ~45 : 55 bestimmt und entspricht der eutektischen Zusammensetzung im binären System. Die Löslichkeiten der eutektischen Mischung der Enantiomere in Wasser unterscheiden sich kaum von denen der racemischen Verbindung. Aufgrund der deutlich schwächeren Temperaturabhängigkeit der Löslichkeit des Enantiomers gegenüber der racemischen Verbindung ist bei höheren Temperaturen ein sehr steiler Anstieg der Löslichkeitsisothermen zu beobachten (siehe Bild 5.21). Die Löslichkeiten des Enantiomers und der racemischen Verbindung entsprechen nahezu den berechneten idealen Löslichkeitswerten. Analog zur Mandelsäure ist auch beim Propranololhydrochlorid im Lösungsmittel Wasser eine Kühlungskristallisation bei höheren Temperaturen (z.B. 25-30°C) von Interesse.

Die Löslichkeiten des Enantiomers und des Racemats des Propranololhydrochlorids sind in Methanol (siehe Bilder 5.21 und 5.23) deutlich größer als in Wasser. Sie steigen beide mit der Temperatur an, daher sind die Anstiege der Löslichkeitsisothermen bei hohen Temperaturen deutlich flacher als im Lösungsmittel Wasser. Die Zusammensetzung der Enantiomere bei der eutektischen Zusammensetzung beträgt ~60 : 40 bzw. ~40 : 60 und entspricht damit nicht der eutektischen Zusammensetzung im binären System bzw. im Lösungsmittel Wasser.

Wang [Wan3] berichtete für das Stoffsystem Propranololhydrochlorid/Methanol-/Isopropanol ($v : v$; 1 : 5) von einem eutektischen Mischungsverhältnis, was dem racemischen Mischungsverhältnis entspricht. Dieses würde auf ein konglomeratbildendes System hindeuten. Bei der Untersuchung der festen Phase mittels Röntgenbeugungsspektroskopie konnte jedoch nie ein metastabiles Konglomerat nachgewiesen werden. Es ist vielmehr zu vermuten, dass aufgrund des Einflusses des Lösungsmittels die Lage der eutektischen Linie in Richtung der racemischen Linie verschoben ist. Wie die ermittelten Phasendiagramme zeigen ist im Fall des Propranololhydrochlorids die Bestimmung der eutektischen Zusammensetzung schwierig und ist mit großer Wahrscheinlichkeit vom gewählten Lösungsmittel abhängig.

Breiten des metastabilen Bereichs

In der Tabelle 5.4 werden die ermittelten Breiten des metastabilen Bereichs für die primäre Keimbildung der racemischen Verbindung des Propranololhydrochlorids in den Lösungsmitteln Wasser und Methanol gezeigt.

Kapitel 5: Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 5.4 Ermittelte Breiten des metastabilen Bereichs für die primäre Keimbildung von (\pm)-Propranololhydrochlorid in Wasser und Methanol.

$T_{\text{Sätt.}}$ [°C]	Methanol		Wasser	
	ΔT [K]	Δw [Ma.-%]	ΔT [K]	Δw [Ma.-%]
20	12	4	>15	>4
25	10	3,5	>20	>7
30	7	2,5	>25	>10

Die Breiten des metastabilen Bereichs der racemischen Verbindung des Propranololhydrochlorids unterscheiden sich in den beiden Lösungsmitteln signifikant. Im Fall des Lösungsmittels Wasser konnte in dem untersuchten Temperaturbereich keine primäre Keimbildung (bis 3°C) beobachtet werden. Es ist möglich, das betrachtete Stoffsystem sehr stark zu unterkühlen. Beim Methanol nehmen die beobachteten Unterkühlungen bzw. Übersättigungen mit steigender Sättigungstemperatur der Lösung ab. Entsprechend der ermittelten Breiten des metastabilen Bereichs sollten die Trennexperimente im Lösungsmittel Wasser bei höheren Temperaturen und beim System Propranololhydrochlorid/Methanol bei niedrigeren Temperaturen durchgeführt werden. Der beobachtete Trend für das Unterkühlungsverhalten und der vorgeschlagene Arbeitsbereich für eine Bevorzugte Kristallisation sind für die Systeme Propranololhydrochlorid/Methanol und Threonin/Wasser bzw. Propranololhydrochlorid/Wasser und Mandelsäure/Wasser ähnlich.

5.1.4 Methionin

Löslichkeiten

In der Literatur wird Methionin als verbindungsbildendes System identifiziert [Klus]. Die Bestimmung des binären Schmelzdiagramms mittels DSC-Messungen ist aufgrund der Zersetzung des Methionins beim Schmelzen nicht möglich. Analog zu den übrigen Stoffsystemen ist die Menge an verfügbaren Löslichkeitsdaten gering [Ullm, Zoch, siehe Tabelle 4.4, S.35]. Speziell für die eutektische Zusammensetzung der Enantiomere sind sehr selten Löslichkeitsdaten zu finden. Klusmann [Klus] berichtet von einer Zusammensetzung der Enantiomere von 92,5 : 7,5 in Wasser bei 25°C. Die Löslichkeitsdaten vom Methionin wurden für das (-)-Methionin, das Racemat und verschiedene Mischungen der Enantiomere im Lösungsmittel Wasser in einem Temperaturbereich von 1-60°C bestimmt. Die in den Bildern 5.24 und 5.25 dargestellten Löslichkeitswerte für das (-)-Enantiomer und die racemische Verbindung sind Mittelwerte, basierend auf Wiederholungsmessungen.

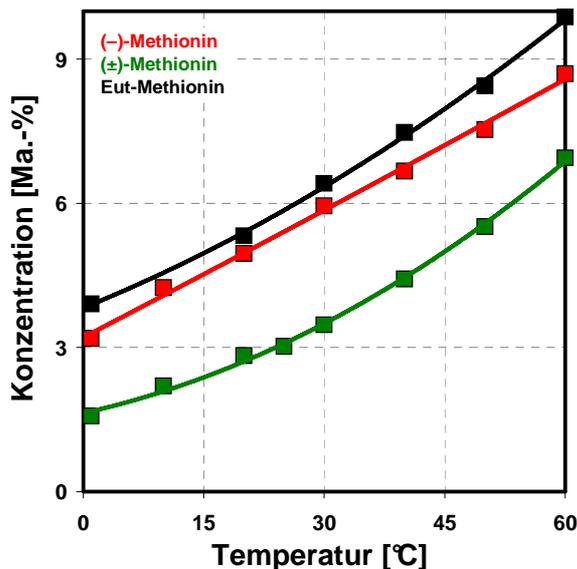


Bild 5.24 Löslichkeiten von (-)-Methionin, (±)-Methionin sowie der eutektischen Mischung von Methionin in Wasser als Funktion der Temperatur.

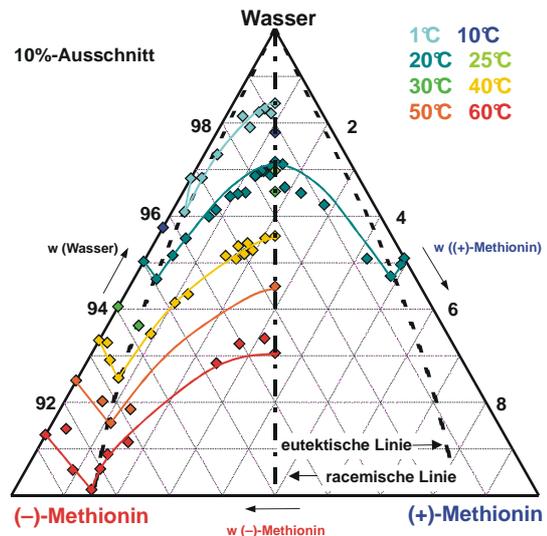


Bild 5.25 Löslichkeiten von (-)-Methionin, (±)-Methionin sowie verschiedener Enantiomerenmischungen des Methionins in Wasser dargestellt im ternären Phasendiagramm.

Im Fall des Methionins ist die Löslichkeit des Enantiomers größer als die des Racemats. Die höchste Löslichkeit weist das eutektische Mischungsverhältnis auf. Für den betrachteten Temperaturbereich sind die Löslichkeiten für das Enantiomer bzw. für das eutektische Mischungsverhältnis etwa 1-2 Ma.-% größer als die des Racemats. Der Anstieg der Löslichkeitsisothermen für das Enantiomer und der eutektischen Mischung sind fast linear. Die racemische Verbindung weist eine polynomische Abhängigkeit der Löslichkeit von der Temperatur auf. Analog zum System Threonin/Wasser ist bei der Enantiomergewinnung im System Methionin/Wasser eine Kombination aus Verdampfungs- und Kühlungskristallisation empfehlenswert, da aufgrund der geringen Löslichkeiten und deren moderater Zunahme in Abhängigkeit der Temperatur nur auf diese Weise eine größere Ausbeute des Zielproduktes gewonnen werden kann.

Die Lage der Eutektika befindet sich in den äußeren Bereichen des ternären Phasendiagramms, nahe der Löslichkeiten des reinen Enantiomers. Die eutektische Zusammensetzung ist nicht konstant und ändert sich mit dem Anstieg der Temperatur deutlich. Mit zunehmender Temperatur verschiebt sich die Lage der Eutektika in Richtung der racemischen Verbindung, d.h. z.B. bei $T=1^{\circ}\text{C}$ $ee_{\text{Eut}} \approx 88\%$ (94:6), bei $T=40^{\circ}\text{C}$ $ee_{\text{Eut}} \approx 80\%$ (90:10) und bei $T=60^{\circ}\text{C}$ $ee_{\text{Eut}} \approx 70\%$ (85:15). Derartige Temperaturabhängigkeiten werden in der Literatur sehr selten beschrieben. Weitere bekannte Stoffbeispiele sind die Träger'sche Base und ein pharmazeutischer Wirkstoff von Merck [Worl, Wan2]. Neben der Temperatur ist im Fall des Methionins die Lage der Eutektika auch sehr stark vom pH-Wert und dem Lösungsmittel (bzw. Lösungsmittelgemisch, d.h. Solvent : Antisolvent) abhängig, wie parallel

Kapitel 5: Ergebnisse und Diskussion

durchgeführte Arbeiten zeigten [Adem, Peev]. Polymorphe Modifikationen und eine mögliche partielle Mischkristallbildung konnten nicht beobachtet werden.

Breiten des metastabilen Bereichs

In Bild 5.26 sind die im System Methionin/Wasser ermittelten Breiten des metastabilen Bereichs bei einer Kühlrate von 0 K/h für die primäre heterogene Keimbildung als Funktion der Sättigungstemperatur dargestellt. In der Tabelle 5.5 werden die aus Bild 5.26 abgelesenen Übersättigungen für den Temperaturbereich 25-45°C zusammengefasst. Aus dem Bild 5.27 sind die Ergebnisse zu den primären heterogenen Keimbildungsexperimenten ersichtlich.

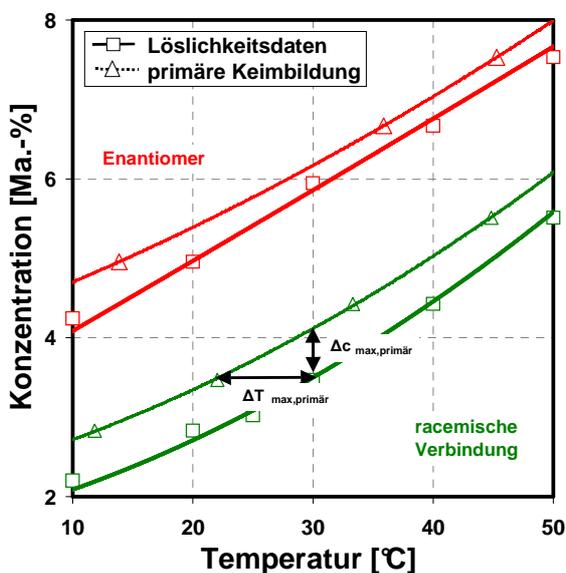


Bild 5.26 Breiten des metastabilen Bereichs der primären Keimbildung im Stoffsystem Methionin/Wasser ermittelt für (-)-Methionin und (±)-Methionin.

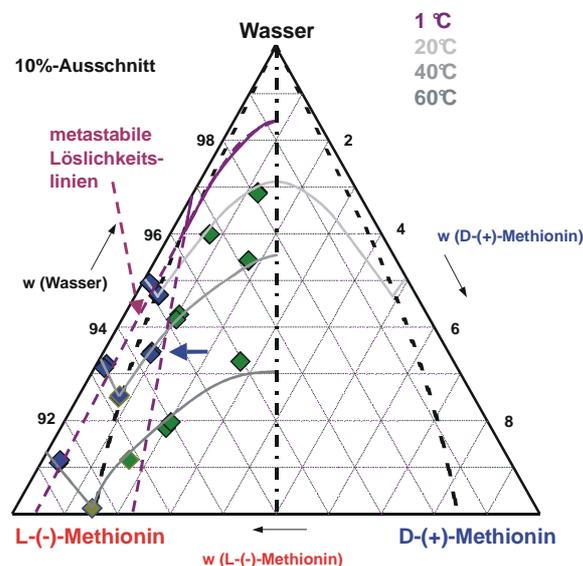


Bild 5.27 Bestimmung der kristallisierenden Spezies bei der primären Keimbildung aus gesättigten Lösungen (20°C, 30°C und 40°C) bei unterschiedlichen Zusammensetzungen der Enantiomere des Methionins. ((-)-Methionin (blau), (±)-Methionin (grün) oder einer Mischung (+)/(±)-Methionin (dunkelgelb)).

Tabelle 5.5 Breiten des metastabilen Bereichs der primären Keimbildung im System Methionin/Wasser ermittelt für (-)-Methionin, (±)-Methionin und der eutektischen Mischung.

	25 °C		35 °C		45 °C	
	Δw	ΔT	Δw	ΔT	Δw	ΔT
	Ma.-%	°C	Ma.-%	°C	Ma.-%	°C
(-)-Methionin	0,4	4,7	0,3	3,4	0,3	3,2
(±)-Methionin	0,7	8,9	0,6	7,0	0,5	5,4
Eut-Methionin	0,7	7,4	0,7	6,7	0,6	5,1

Kapitel 5: Ergebnisse und Diskussion

Die ermittelten Übersättigungen bzw. Unterkühlungen nehmen im betrachteten Temperaturbereich mit steigender Sättigungstemperatur ab. Ein ähnliches Verhalten wurde bei den Stoffsystemen Threonin/Wasser und Propranololhydrochlorid/Methanol beobachtet. Prinzipiell sind die ermittelten Übersättigungen sehr klein (< 1 Ma.-%). Am kleinsten ist die Breite des metastabilen Bereichs des Enantiomers, die etwa 50% der Breite des metastabilen Bereichs der racemischen Verbindung bzw. der eutektischen Mischung entspricht. Die Breite des metastabilen Bereichs der eutektischen Mischung ist geringfügig größer als die der racemischen Verbindung. Die Tendenz, dass die Breite des metastabilen Bereichs der primären heterogenen Keimbildung des Enantiomers am Kleinsten und die der eutektischen Mischung am Größten ist, wurde bereits bei der Mandelsäure beobachtet. Analog zur Mandelsäure ist die größere Breite des metastabilen Bereichs der racemischen Verbindung gegenüber dem Enantiomer mit der Rekombination der heterochiralen Enantiomerenmoleküle zur Bildung der racemischen festen Phase zu erklären. Die beobachteten Breiten des metastabilen Bereichs für die eutektischen Mischungen sind auf den Einfluss des Gegenenantomers zurückzuführen (Tailor-made Additive).

Entsprechend dem Threonin und der Mandelsäure wurde für die primäre heterogene Keimbildung der Typ der Spezies untersucht, der als erstes nach der Keimbildung zu beobachten ist. Analog zur Mandelsäure können prinzipiell drei mögliche Zusammensetzungen der festen Phase erzielt werden. Aufgrund der kleineren Breiten des metastabilen Bereichs ist die Keimbildungskinetik des Enantiomers schneller als die der racemischen Verbindung. Für den Fall, dass die eutektische Linie als Bezugsgerade genommen wird, weist das ternäre Phasendiagramm des Methionins eine noch stärkere Asymmetrie als das der Mandelsäure auf. Prinzipiell ist bei eutektischen Ausgangsmaterialien im Fall des Methionins stets das Enantiomer stärker übersättigt. Jedoch wird dieses Verhalten durch die Temperaturabhängigkeit der eutektischen Zusammensetzung zu Gunsten der Keimbildung der racemischen Verbindung bei höheren Temperaturen verschoben.

Bild 5.27 zeigt, dass bei der Keimbildung aus eutektischen Lösungen die Keimbildung des Enantiomers (blau) bzw. bei größeren Übersättigungen die Keimbildung beider Spezies (dunkelgelb) zu beobachten ist. Aus Lösungen mit einer schwächeren Anreicherung als der Eutektischen erfolgte prinzipiell die Keimbildung der racemischen Verbindung oder einer Mischung beider Spezies. Jedoch wurde bei zwei Experimenten die Keimbildung des reinen Enantiomers beobachtet (40°C , 72% ee, blauer Pfeil). Bei der Keimbildung aus stärker angereicherten Lösungen als der Eutektischen erfolgt stets die Keimbildung des Enantiomers.

Kapitel 5: Ergebnisse und Diskussion

Im Vergleich zur Mandelsäure ist die Region, in der die bevorzugte Keimbildung des Enantiomers zu beobachten ist, kleiner und die der racemischen Verbindung größer. Die einzelnen Regionen verschieben sich somit mit der Lage der eutektischen Linie.

Bezüglich einer insitu-Saatkristallerzeugung ist aufgrund der starken Asymmetrie die Unterkühlung ausreichend groß zu wählen, da bei zu kleinen Unterkühlungen auch die Keimbildung der unerwünschten Spezies erfolgen kann (siehe Bild 5.27). Es konnte gezeigt werden, dass im Fall des Methionins nicht davon ausgegangen werden darf, dass stets die gewünschte Spezies vorliegt.

5.1.5 Zusammenfassung und Bewertung der Ergebnisse - Kristallisationsgrundlagen

Binäres Phasendiagramm

Es wurden die binären Phasendiagramme der Mandelsäure und des Propranololhydrochlorids diskutiert. Die binären Phasendiagramme lassen erste Rückschlüsse auf den Typ der racemischen Spezies, mögliche polymorphe Modifikationen sowie über die Bildung partieller Mischkristalle und das relative Löslichkeitsverhalten zu. Auf diese Weise kann z.B. die mögliche Trennstrategie festgelegt werden, d.h. Kristallisation (Konglomerate) oder Hybridprozess (verbindungsbildendes System). Polymorphe können einen Trennprozess signifikant stören, daher ist das Wissen über deren Existenz von Bedeutung. Mischkristallbildung reduziert die maximal erzielbare Reinheit (z.B. Propranololhydrochlorid max. ~98,2%). Ebenfalls können erste Rückschlüsse auf das Löslichkeitsverhalten gezogen werden. So deuten höhere Schmelztemperaturen für das Enantiomer gegenüber der racemischen Verbindung auf niedrigere Löslichkeiten für das Enantiomer als für die racemische Verbindung hin. Zersetzt sich jedoch die Substanz vor dem Schmelzen, so kann kein binäres Phasendiagramm ermittelt werden (siehe Threonin und Methionin) und die gesuchten Informationen müssen direkt aus dem ternären Phasendiagramm gewonnen werden.

Ternäres Phasendiagramm

Analog zu den binären Phasendiagrammen lassen sich aus den ternären Phasendiagrammen Rückschlüsse z.B. auf den Typ der racemischen Spezies oder das Löslichkeitsverhalten gewinnen. Basierend auf diesen Ergebnissen kann z.B. die Kristallisationsstrategie festgelegt oder eine mögliche Beeinträchtigung der Kristallisation (Reinheit, Mischungslücke) rechtzeitig erkannt werden. Löslichkeitsdaten, dargestellt im ternären Phasendiagramm, erlauben die Definition der Region, die für eine bevorzugte Kristallisation von Interesse ist (siehe Bilder 2.6, 3.2 und 3.3).

Kapitel 5: Ergebnisse und Diskussion

Die vier vorgestellten Modellsysteme unterscheiden sich durch die Lage der eutektischen Linie. Threonin als konglomeratbildendes System weist eine eutektische Zusammensetzung von $ee_{\text{Eut}} = 0\%$ auf. Im Fall des verbindungsbildenden Systems Propranololhydrochlorid liegt die eutektische Zusammensetzung bei $ee_{\text{Eut}} = \sim 10\%$ (in Wasser) bzw. bei $ee_{\text{Eut}} = \sim 20\%$ (in Methanol) und somit nahe der racemischen Linie. Das verbindungsbildende System Mandelsäure weist eine eutektische Zusammensetzung von $ee_{\text{Eut}} = \sim 40\%$ auf. Die Lage der eutektischen Linie befindet sich nahezu in der Mitte des Dreiphasengebietes ($ee_{\text{Eut}} = \sim 50\%$). Im Fall des Stoffsystems Methionin ändert sich die Zusammensetzung der Enantiomere für die eutektische Zusammensetzung von $ee_{\text{Eut}} = \sim 88\%$ (bei $T = 1^\circ\text{C}$) zu $ee_{\text{Eut}} = \sim 70\%$ (bei $T = 60^\circ\text{C}$). Methionin entspricht somit dem Modellsystem, bei dem die Lage der eutektischen Linie sehr weit von der racemischen Linie entfernt ist.

Unterscheiden sich die Löslichkeiten des Enantiomers, der racemischen Verbindung und der eutektischen Mischung moderat, so sind die resultierenden Anstiege der Löslichkeitsisothermen eher flach, wie z.B. bei den Stoffsystemen Threonin/Wasser, Propranololhydrochlorid/Methanol und Methionin/Wasser. Weisen die Löslichkeiten zwischen Enantiomer und eutektischer Mischung jedoch größere Unterschiede auf, so wird der Anstieg der Löslichkeitsisothermen deutlich steiler. Dieses Verhalten wurde speziell im System Mandelsäure/Wasser und Propranololhydrochlorid/Wasser mit dem Anstieg der Temperatur beobachtet. Ausführlicher soll der Einfluss der Lage der eutektischen Linien und der Form der Löslichkeitsisothermen auf das für eine Bevorzugte Kristallisation relevante Gebiet im ternären Phasendiagramm im Kapitel 5.2.3. diskutiert werden.

Breiten des metastabilen Bereichs

Die ermittelten Übersättigungen für die primäre heterogene Keimbildung sind für die betrachteten Stoffsysteme sehr unterschiedlich. Im Fall der Stoffsysteme Threonin/Wasser, Methionin/Wasser und Propranololhydrochlorid/Methanol ist eine leichte Abnahme der Übersättigungen mit dem Anstieg der Sättigungstemperatur zu beobachten und entsprechend sollten die Trennexperimente bei möglichst niedrigen Temperaturen durchgeführt werden. Bei den Stoffsystemen Mandelsäure/Wasser und Propranololhydrochlorid/Wasser nehmen die ermittelten Übersättigungen mit steigender Sättigungstemperatur signifikant zu. Daher sollten die Trennexperimente bei höheren Temperaturen durchgeführt werden.

Für die Bewertung der erzielbaren Ausbeuten bei einer Bevorzugten Kristallisation ist es notwendig, die beobachteten Übersättigungen für das eutektische Mischungsverhältnis zu diskutieren. Im Fall der Stoffsysteme Mandelsäure/Wasser und Propranololhydrochlorid/Wasser führt der deutliche Anstieg der Löslichkeit für das eutektische Mischungsverhältnis

Kapitel 5: Ergebnisse und Diskussion

zu einem überproportional großen Anstieg der Übersättigung gegenüber den Stoffsystemen Threonin/Wasser, Methionin/Wasser und Propranololhydrochlorid/Methanol. Die zu erwartenden Produktausbeuten für die Stoffsysteme Mandelsäure/Wasser ($\Delta w = \sim 11$ Ma.-%) und Propranololhydrochlorid/Wasser ($\Delta w = \sim 10$ Ma.-%, alle bei 30°C) sind entsprechend groß. Bei den Stoffsystemen Threonin/Wasser ($\Delta w = \sim 1,5$ Ma.-%), Methionin/Wasser ($\Delta w = \sim 0,7$ Ma.-%) und Propranololhydrochlorid/Methanol ($\Delta w = \sim 2,5$ Ma.-%, alle bei 30°C) ist mit deutlich geringeren Ausbeuten zu rechnen.

Prinzipiell scheinen flache Löslichkeitsisothermen auf ein geringes Übersättigungsvermögen hinzudeuten, während bei steileren Löslichkeitsisothermen auf ein großes Übersättigungsvermögen geschlossen werden kann. Eine Verallgemeinerung sollte aufgrund der geringen Anzahl an Fallbeispielen jedoch noch vermieden werden.

Keimbildung

Die Untersuchung des Keimbildungsverhaltens ist speziell bei verbindungsbildenden Systemen, die ein „asymmetrisches“ ternäres Phasendiagramm aufweisen von Interesse. Wie am Beispiel des Methionins gezeigt werden konnte, ist bei der insitu-Saatkristallherstellung bei der Bevorzugten Kristallisation darauf zu achten, ob auch wirklich die gewünschte Spezies kristallisiert. Die Analyse der festen Phase ist daher generell in der ersten Phase der Prozessentwicklung regelmäßig und im späteren Verlauf stichprobenartig durchzuführen.

5.2 Bevorzugte Kristallisation

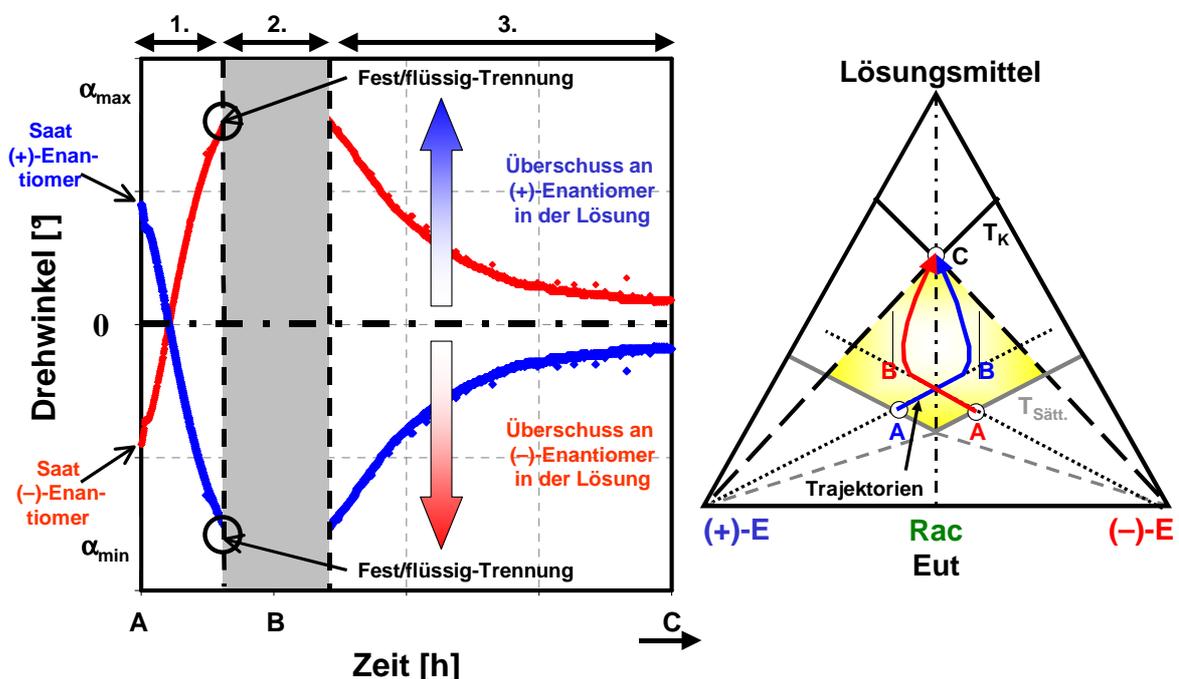
5.2.1 Threonin/Wasser

Um das Prinzip der Bevorzugten Kristallisation und die unterschiedlichen Prozessstrategien besser kennenzulernen sowie die vorhandene Prozessanalytik zu testen, wurde das konglomeratbildende Stoffsystem Threonin/Wasser untersucht. Ziel war es, die Produktreinheiten, Produktivitäten und die Ausbeuten für die unterschiedlichen Prozessstrategien zu ermitteln, so dass eine Bewertung der einzelnen Prozessstrategien hinsichtlich ihrer ökonomischen Rentabilität getroffen werden kann. Die gewonnenen Ergebnisse dienen als Referenz zur Bewertung der Kristallisationsexperimente bei der Gewinnung von Enantiomeren im Fall der verbindungsbildenden Systeme. Durch den Einsatz der *Inline*- und *Online*-Prozessanalytik sollte die Planung, Verfolgung und Kontrolle des Trennprozesses erleichtert werden. Des Weiteren wurde während der zyklischen Kristallisation der Einfluss der Akkumulation von Verunreinigungen in der flüssigen Phase näher untersucht.

5.2.1.1 Absatzweise geimpfte isotherme Bevorzugte Kristallisation (SI)

Prinzipielle Machbarkeit - Darstellung des Rohsignalverlaufs bei der Bevorzugten Kristallisation des (+)-Enantiomers und des (-)-Enantiomers

Bild 5.28 zeigt das typische Polarimetersignal bei der absatzweisen geimpften isothermen Bevorzugten Kristallisation des (+)-Enantiomers (blau) und des (-)-Enantiomers (rot). Die Phasen der Kristallisation sowie die Zeitpunkte der Fest/flüssig-Trennung sind angedeutet. Der Verlauf der Kristallisationstrajektorien bei der Bevorzugten Kristallisation des (+)- und des (-)-Enantiomers sind im ternären Phasendiagramm dargestellt (siehe auch Bild 2.6 w,y) und w,z), S.17).



1. Bevorzugte Kristallisation des geimpften Enantiomers
2. Primäre Keimbildung der Gegensepezies
3. Wachstum beider Spezies bis zum Erreichen des thermodynamischen Gleichgewichts

Bild 5.28 Typische Polarimetersignale bei der geimpften isothermen Bevorzugten Kristallisation der Enantiomere. Das grau dargestellte Gebiet zeigt den Bereich der primären Keimbildung der Gegensepezies. Der Verlauf der Kristallisationstrajektorien ist im ternären Phasendiagramm angedeutet.

Zu Beginn der Kristallisation liegt jeweils eine angereicherte untersättigte Lösung vor ($\alpha \neq 0^\circ$; Bild 5.28 Startpunkt A). Durch Abkühlung der Lösung auf die Kristallisationstemperatur T_K wird eine Übersättigung erzeugt. Die übersättigte Lösung wird mit Saatkristallen des (+)- oder (-)-Enantiomers geimpft. Aufgrund der angebotenen Kristalloberfläche kristallisiert selektiv das gewünschte Enantiomer aus ($A \rightarrow B$). Das Gegenenantiomer verbleibt in der Lösung und reichert sich an, wodurch der Drehwinkel ansteigt ((+)-E) oder absinkt ((-)-E). Das graue Gebiet zeigt den Bereich der primären heterogenen

Kapitel 5: Ergebnisse und Diskussion

Keimbildung des Gegenenantomers. Der genaue Zeitpunkt der Keimbildung ist nicht erkennbar, da sich die Richtung des Drehwinkels erst ändert, wenn die Übersättigung des Gegenenantomers schneller abgebaut wird als die des gewünschten Enantiomers. Nach der primären heterogenen Keimbildung liegen beide Enantiomere in der Suspension vor. Die Kristallisation ist beendet, wenn die Übersättigung vollständig abgebaut und der Gleichgewichtszustand erreicht ist ($\alpha = 0^\circ$; Punkt C). Der optimale Zeitpunkt zur Gewinnung der reinen Enantiomere liegt vor dem Erreichen des maximalen Drehwinkels, wie er in Bild 5.28 angedeutet ist.

Variation der Kristallisationsparameter

Die experimentellen Bedingungen der Versuche zur absatzweisen isothermen Bevorzugten Kristallisation des (-)-Threonins sind im Anhang B in der Tabelle B.1 zusammengefasst. Die Experimente wurden entsprechend der vorgestellten Prozessstrategie SI durchgeführt. Die Bilder 5.29 und 5.30 zeigen den Einfluss der gewählten Übersättigung bzw. des anfänglichen Enantiomerenüberschusses auf die Bevorzugte Kristallisation bei der Gewinnung des (-)-Threonins. Das Polarimetersignal ist als Funktion der Zeit dargestellt. Bild 5.29 zeigt weiterhin die Kristallisationstrajektorien der Experimente im quasi-binären Phasendiagramm.

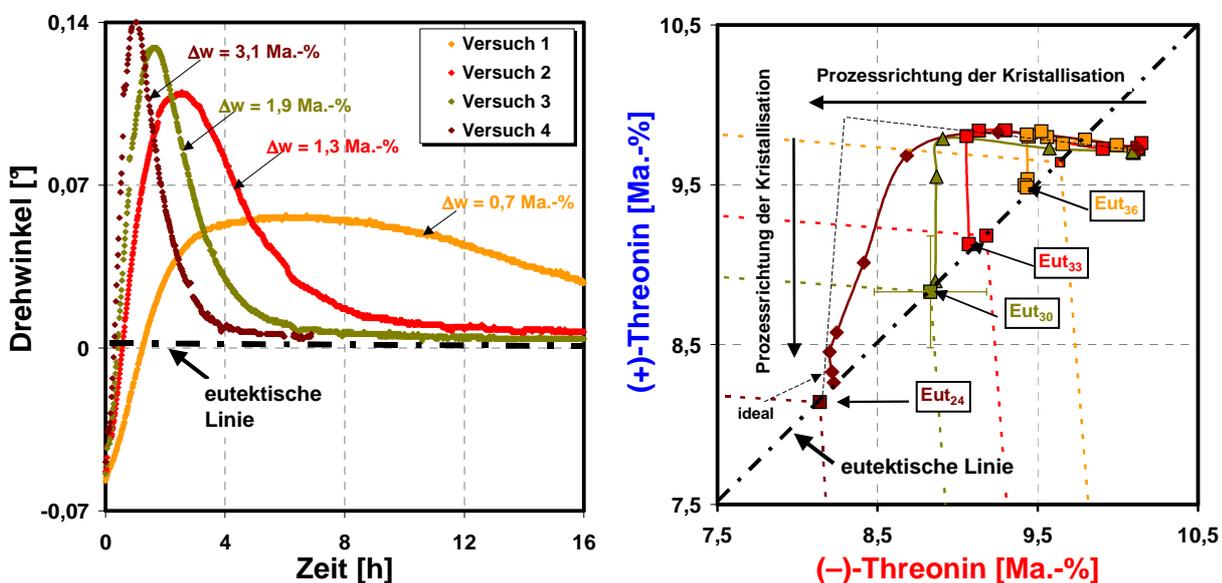


Bild 5.29 Einfluss der gewählten Übersättigung bei der isothermen Bevorzugten Kristallisation von (-)-Threonin.

Für den Versuch 1 wurde eine Übersättigung von $\sim 0,7$ Ma.-% gewählt, was etwa 40-50% der Breite des metastabilen Bereichs der primären heterogenen Keimbildung der racemischen Verbindung entspricht. In den Versuchen 2-4 wurde die Übersättigung auf ~ 3 Ma.-% gesteigert. Größere Unterkühlungen führten zu einem schnelleren Prozessverlauf und einem

Kapitel 5: Ergebnisse und Diskussion

größeren maximalen Drehwinkel, was auf höhere Produktausbeuten hindeutet. Wie die im Bild 5.29 dargestellten Kristallisationstrajektorien zeigen, weichen die Trajektorien bei größeren Unterkühlungen stärker von der idealen Trajektorie ab. Die Keimbildung des Gegenenantomers tritt deutlich vor dem Erreichen des maximalen Drehwinkels auf, was die Bestimmung der Abbruchzeit und somit die Realisierbarkeit einer sicheren Fest/flüssig-Trennung mit hohen Reinheiten deutlich erschwert. Bei kleineren Übersättigungen kam es zur Ausbildung eines Plateaus, welches prinzipiell eine sicherere Fest/flüssig-Trennung bei hohen Reinheiten ermöglicht. Aus diesem Grund wurde für die weiteren Experimente zur zyklischen Bevorzugten Kristallisation eine Übersättigung von $\sim 1,3$ Ma.-% (Versuch 2) gewählt.

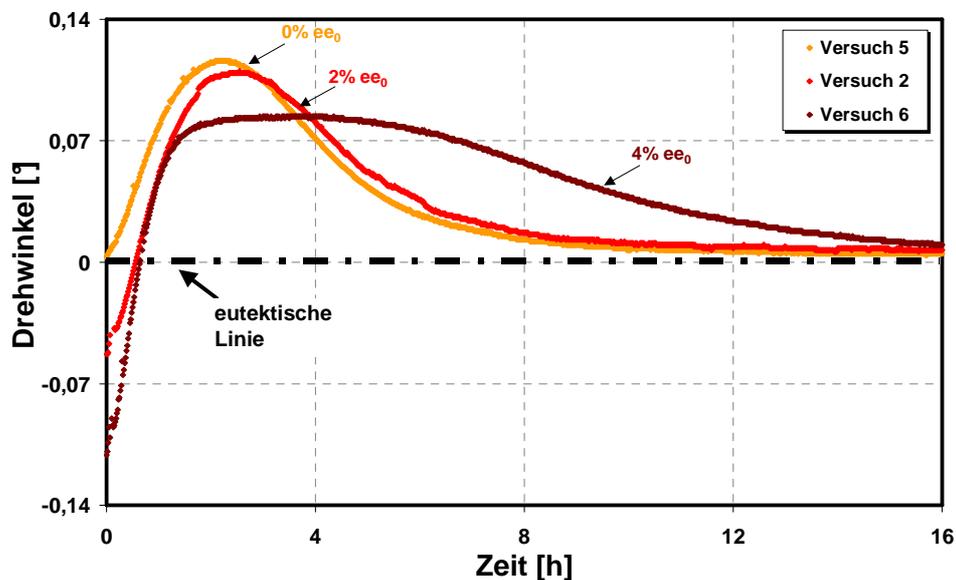


Bild 5.30 Einfluss des anfänglichen Enantiomerenüberschusses an (-)-Threonin bei der isothermen Bevorzugten Kristallisation von (-)-Threonin.

Der Einfluss des anfänglichen Enantiomerenüberschusses (ee_0) wurde für 0%, 2% und 4% d.h. für Startdrehwinkel von 0° ; $-0,06^\circ$ und $-0,1^\circ$ untersucht. Für einen anfänglichen Enantiomerenüberschusses von 0% und 2% ist ein gutes Trennverhalten zu beobachten. Bei einem ee_0 von 4% wird eine deutliche Ausbildung eines Plateaus unterhalb des maximalen Drehwinkes der Versuche 2 und 5 beobachtet, was eine bessere Fest/flüssig-Trennung ermöglicht, aber auch zu deutlich niedrigeren Ausbeuten des gewünschten Enantiomers führt. Ein zyklischer Prozess ist für einen anfänglichen Enantiomerenüberschuss von 4% nicht realisierbar, da kein symmetrischer Prozess realisiert werden kann. Bei den Experimenten im zyklischen Betrieb wurde daher eine Exzessdifferenz Δee von $\sim 2\%$ ee gewählt.

5.2.1.2 Absatzweise „auto seeded“ polytherme Bevorzugte Kristallisation (ASP-I)

Prinzipielle Machbarkeit - Darstellung des Rohsignalverlaufs der flüssigen Phase bei der Bevorzugten Kristallisation des (-)-Enantiomers

Die experimentellen Bedingungen der Experimente zur absatzweisen „auto seeded“ polythermen Bevorzugten Kristallisation des (-)-Threonins sind der Literatur entnommen worden [Czap]. In dieser Arbeit wurden die „optimalen“ Versuchparameter nicht ausschließlich experimentell, sondern mit der Hilfe von Simulationen ermittelt. Die optimierten Versuchparameter sind im Anhang B.1.2 dargestellt. Bild 5.31 zeigt die typischen Polarimeter- und Temperatursignale (siehe auch Bild 4.6 ASP-I, S.47) bei der absatzweisen „auto seeded“ polythermen Bevorzugten Kristallisation des (-)-Threonins. Die einzelnen Prozessphasen der in-situ Impfkristallerzeugung (Phase 1 und 2; $A^* \rightarrow A$, siehe auch Bild 4.6 ASP-I), der Kristallisation (Phase 3; $A \rightarrow B$) und der Keimbildung der Gegenspezies (Phase 4) sowie der „optimale“ Zeitpunkt der Fest/flüssig-Trennung sind angedeutet. Im Bild 5.32 werden die resultierenden Konzentrationsprofile der beiden Enantiomere gezeigt. Auch hier sind die einzelnen Prozessphasen angedeutet.

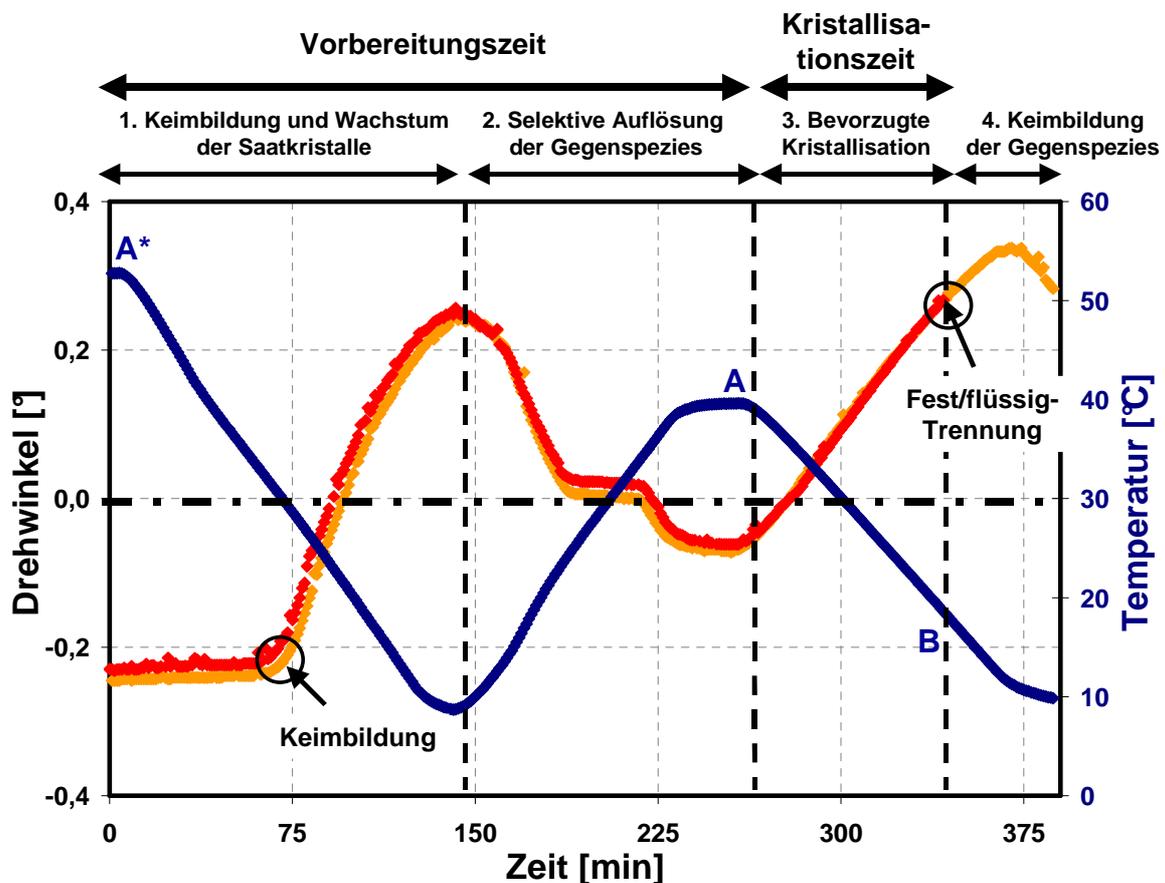


Bild 5.31 Typisches Polarimeter- und Temperatursignal für eine „auto seeded“ polytherme Bevorzugte Kristallisation bei der Gewinnung von (-)-Threonin. Das 2. Experiment (rot) deutet den Zeitpunkt der Fest/flüssig-Trennung an.

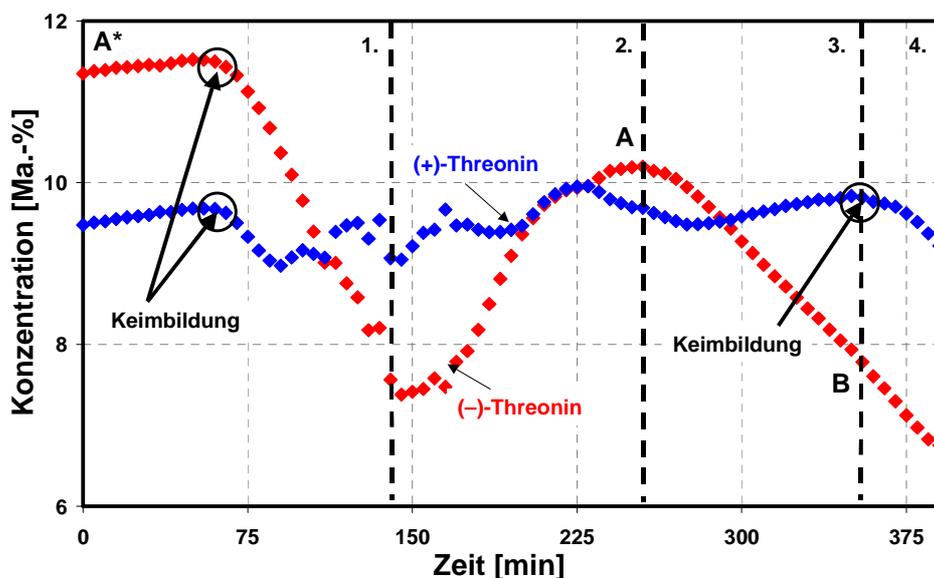


Bild 5.32 Typischer Konzentrationsverlauf des (+)- und (-)-Enantiomers für eine „auto seeded“ polytherme Bevorzugte Kristallisation bei der Gewinnung von (-)-Threonin.

Der in Bild 5.31 dargestellte Temperaturverlauf entspricht dem theoretischen Temperaturprofil für eine „auto seeded“ polytherme Bevorzugte Kristallisation entsprechend der Prozessstrategie ASP-I (siehe Bild 4.6 ASP-I)).

Des Weiteren ist in den Bildern 5.31 und 5.32 die Zu- und Abnahme des Drehwinkels bzw. der Konzentration der Enantiomere zu beobachten. Während der Vorbereitungszeit (siehe auch Bild 2.6 xy), $A^* \rightarrow A$) erfolgte die in-situ Saatkristallherstellung. Zu Beginn (Phase 1, Startpunkt A^*) lag eine klare Lösung mit einem anfänglichen Drehwinkel von $\sim -0,25^\circ$ an (-)-Threonin vor, d.h. $\sim 9\%$ ee₀. Während der Unterkühlung der Lösung blieb der Drehwinkel zunächst konstant, bis die Keimbildungstemperatur erreicht wurde. Nahezu zeitgleich sind die Keime des (-)- und (+)-Threonins in der Lösung gebildet worden (siehe Bild 5.32), welche im Anschluss wuchsen. Dabei änderte sich die Massenkonzentration des (+)-Threonins deutlich geringer als die des (-)-Threonins, wodurch der Drehwinkel signifikant anstieg ($\alpha_{\max_Keimb.} = \sim 0,25^\circ$). Mit Beginn der Aufheizung auf die Suspensionstemperatur (Phase 2) nahm der Drehwinkel ab. Die Abnahme des Drehwinkels beruhte zunächst auf der Auflösung beider Enantiomere. Nach ~ 225 min wurde ein Drehwinkel von $\sim 0^\circ$ sowie eine maximale Konzentration von ~ 10 Ma.-% für das (+)-Threonin erreicht, d.h. prinzipiell lag (+)-Threonin vollständig in der flüssigen Phase vor. Im weiteren Verlauf wurde ausschließlich (-)-Threonin aufgelöst ($\alpha_{\text{Susp.}} = \sim 0,06^\circ$; d.h. etwa $\sim 2\%$ ee). Eine Pufferzone wurde erzeugt, die sicherstellt, dass kleine möglicherweise verbliebene Keime an (+)-Threonin aufgelöst werden. Des Weiteren dient der Überschuss als zusätzliche anfängliche Triebkraft bei der Bevorzugten Kristallisation des (-)-Threonins (siehe auch Bild 5.30). Etwa 70-80% des anfänglichen Enantiomerenüberschusses lagen als Saatkristalle in der Suspension vor. Durch Abkühlung

Kapitel 5: Ergebnisse und Diskussion

der Suspension wurde die Bevorzugte Kristallisation gestartet (Phase 3, $A \rightarrow B$). (-)-Threonin kristallisierte aus, während (+)-Threonin in der Lösung verblieb, angedeutet durch den Anstieg des Drehwinkels (Bild 5.31) und durch die Abnahme der (-)-Threoninkonzentration bzw. der leichten Zunahme der (+)-Threoninkonzentration (Bild 5.32). Am Ende der (-)-Threoninkristallisation wurde nach ~ 350 min ein Drehwinkel ($\alpha_{\max} = \sim 0,35^\circ$; d.h. etwa $\sim 11\%$ ee) für das (+)-Threonin in der Lösung erreicht, bevor die Keimbildung des (+)-Threonins erfolgte, Phase 4. Die Konzentration des (+)-Threonins nahm ab und mit etwas Verzögerung auch der Drehwinkel der Lösung. Der „optimale“ Zeitpunkt der Fest/flüssig-Trennung liegt vor der Keimbildung des (+)-Threonins und wird anhand des Wiederholungsexperimentes (rot) gezeigt (siehe Bild 5.31).

Prinzipielle Machbarkeit - Darstellung des Rohsignalverlaufs der festen Phase bei der Bevorzugten Kristallisation des (-)-Enantiomers

In den Bildern 5.33-5.34 werden die Ergebnisse zur Untersuchung der partikulären Phase, bestimmt mittels der FBRM- und PVM-Sonde, gezeigt. Mit der Hilfe der beiden Sonden ist es möglich, die Partikelanzahl und den Mittelwert der Partikelgröße während des Kristallisationsprozesses *inline* zu verfolgen. Eine Probenahme und somit Störung des Trennprozesses kann vermieden werden. Auch hier sind die einzelnen Prozessphasen der in-situ Impfkristallerzeugung (Phase 1 und 2; $A^* \rightarrow A$), der Kristallisation (Phase 3; $A \rightarrow B$) und der Keimbildung der Gegenspezies (Phase 4) sowie der „optimale“ Zeitpunkt der Fest/flüssig-Trennung angedeutet.

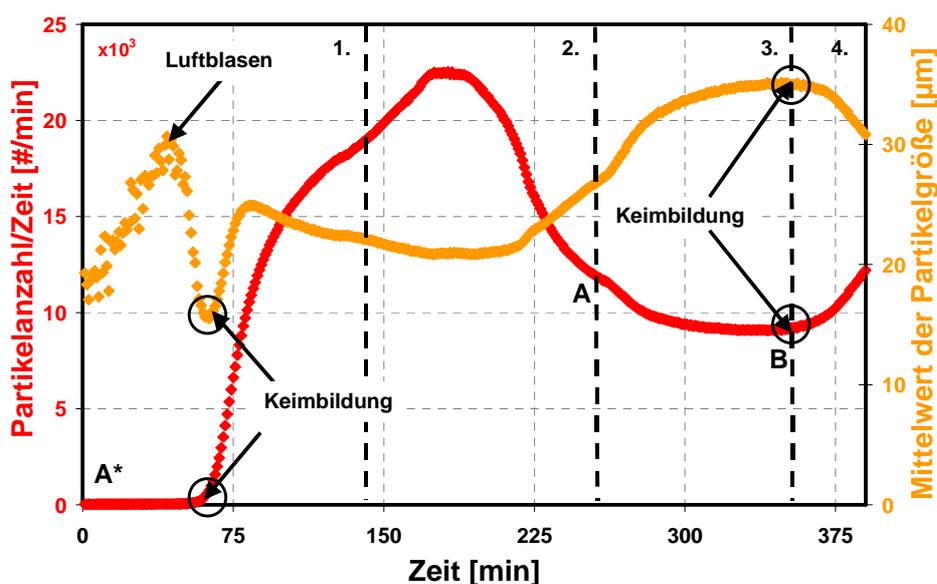


Bild 5.33 Partikelanzahl und Mittelwert der Partikelgröße pro Zeiteinheit für eine „auto seeded“ polytherme Bevorzugte Kristallisation bei der Gewinnung von (-)-Threonin, gemessen mittels der FBRM-Sonde.

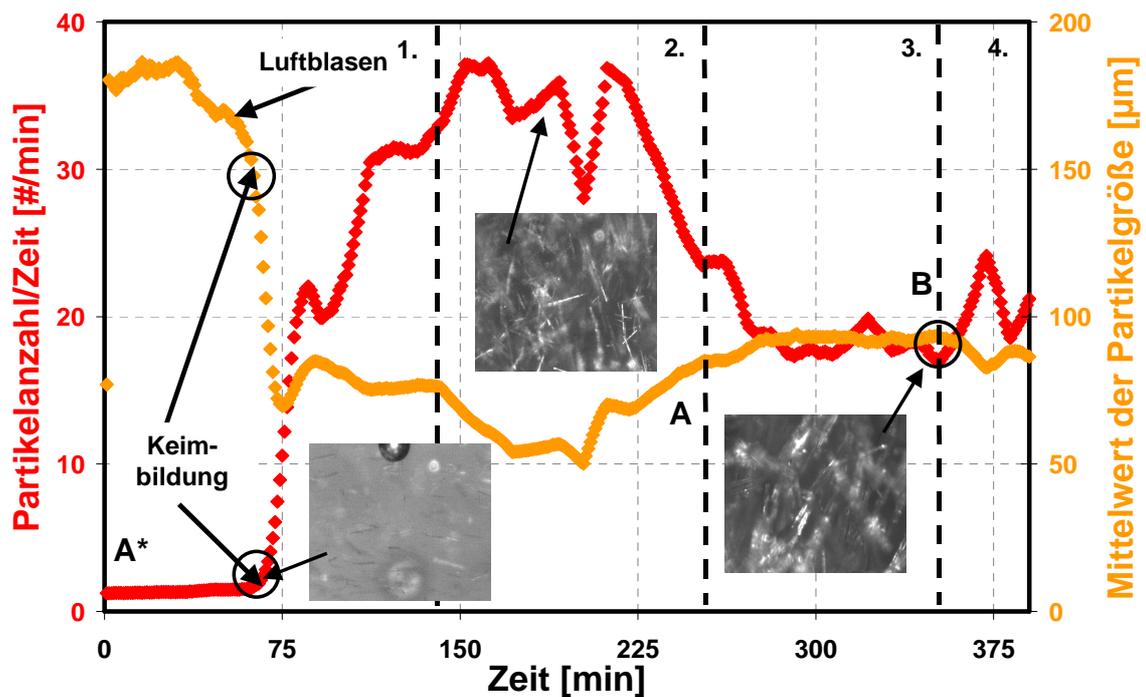


Bild 5.34 Partikelanzahl und Mittelwert der Partikelgröße pro Zeiteinheit für eine „auto seeded“ polytherme Bevorzugte Kristallisation bei der Gewinnung von (-)-Threonin, gemessen mittels der PVM-Sonde.

Wie die Bilder 5.33 und 5.34 zeigen, ist der Verlauf der „auto seeded“ polythermen Bevorzugten Kristallisation mit Hilfe der PVM- und FBRM-Sonde über die Änderung der Partikelanzahl und die Änderung des Mittelwerts der Partikelgröße in Abhängigkeit der Zeit als Trend gut zu verfolgen. Vergleicht man die FBRM- und PVM-Signale miteinander, so lässt sich feststellen, dass die FBRM-Sonde im Gegensatz zur PVM-Sonde eine größere Anzahl an Partikeln pro Zeiteinheit vermisst, was auf den breiteren Erfassungsbereich und die schnellere Messrate der FBRM-Sonde zurückzuführen ist. Aus diesem Grund unterliegt das PVM-Signal einer größeren Streuung.

Zu Beginn der Phase 1 lag eine klare Lösung vor. Die wenigen gemessenen Partikel pro Zeiteinheit sowie die berechneten Mittelwerte der Partikelgröße mittels der PVM- und FBRM-Sonde sind vermutlich auf Luftblasen und Staubpartikel in der Lösung zurückzuführen. Mit der einsetzenden Keimbildung stieg die Partikelanzahl pro Zeiteinheit signifikant an und erreichte nach ~180 min ihr Maximum (Mitte der Phase 2). Im Anschluss nahm sie bis zum Beginn der vierten Phase ab. Das Verhalten in der Phase 1/2 ist auf die kontinuierliche Bildung neuer Kristalle und in der Phase 2/3 auf die Auflösung kleiner Kristalle und das Wachstum größerer Kristalle des (-)-Threonins zurückzuführen. Erst durch die Keimbildung des (+)-Threonins (Phase 4) stieg die Anzahl der gemessenen Partikel wieder an. Der Mittelwert der Partikelgröße sank nach der Keimbildung zunächst ab und veränderte sich im Anschluss kaum. Mit „Beginn“ der Aufheizphase und während der Kristallisation stieg der Mittelwert

Kapitel 5: Ergebnisse und Diskussion

der Partikelgröße wieder an. Durch die Keimbildung der Gegenspezies (Phase 4) sinkt der Mittelwert der Partikelgröße ab, da erneut kleine Kristalle kontinuierlich gebildet werden.

Die gemessenen Mittelwerte der Partikelgröße der FBRM-Sonde sind kleiner als die der PVM-Sonde, was auf die unterschiedlichen Messprinzipien und die nadelförmige Partikelform zurückzuführen ist. Die FBRM-Sonde ermittelt eine Sehnenlänge. Bei nadelförmigen Partikeln werden Sehnenlängen detektiert, die der Länge oder der Breite des Partikels entsprechen. Aus der gemessenen Sehnenlängenverteilung kann der Mittelwert der Sehnenlängen d.h. der "Partikelgröße" berechnet werden (Formel 25, Anhang C). Die PVM-Sonde ermittelt die Länge (Feret-Max) und Breite (Feret-Min) des Partikels und berechnet aus ihnen den Partikeldurchmesser eines flächengleichen Kreises. Aus der resultierenden Partikelgrößenverteilung kann der Mittelwert der Partikelgröße berechnet werden.

Bei mikroskopischen Untersuchungen der Produkte wurde der Median der Partikellänge (Feret-Max) $x_{50,0} = \sim 130 \mu\text{m}$ und der Median der Partikelbreite $x_{50,0} = \sim 35 \mu\text{m}$ (Feret-Min) bestimmt [Czap]. Der resultierende Partikeldurchmesser für einen flächengleichen Kreis beträt somit $\sim 75\text{-}80 \mu\text{m}$.

Der berechnete Mittelwert der Partikelgröße, gemessen mittels der PVM-Sonde ($\sim 80\text{-}90 \mu\text{m}$) und der berechnete Partikeldurchmesser für einen flächengleichen Kreis, bestimmt mittels mikroskopischer Untersuchungen ($\sim 75\text{-}80 \mu\text{m}$) für das Produkt, stimmen gut überein, da im Fall es Threonins prinzipiell beide Messtechniken ähnliche Partikelflächen auswerten.

5.2.1.3 Vergleich zwischen der absatzweisen geimpften isothermen (SI) und „auto seeded“ polythermen (ASP-I) Bevorzugten Kristallisation

Um einen Vergleich zwischen der geimpften isothermen und „auto seeded“ polythermen Bevorzugten Kristallisation durchführen zu können, wurden die Experimente unter den „optimierten“ Versuchsbedingungen wiederholt und die kristalline Phase nach der Fest/flüssig-Trennung analysiert. Die experimentellen Bedingungen sind in Anhang B1.3 zusammengefasst. Die Fest/flüssig-Trennung erfolgte, wie in den Bildern 5.28 und 5.31 angedeutet, kurz vor dem Einsetzen der Keimbildung des Gegenenantomers. Die optischen Reinheiten, Produktmassen, Ausbeuten, Prozesszeiten und Produktivitäten sind für die geimpfte isotherme und „auto seeded“ polytherme Bevorzugten Kristallisation von (-)-Threonin in der Tabelle 5.6 zusammengefasst.

Kapitel 5: Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 5.6 *Optische Reinheiten, Produktmassen, Ausbeuten, Prozesszeiten und Produktivitäten bei der geimpften isothermen und „auto seeded“ polythermen Bevorzugten Kristallisation von (-)-Threonin.*

	Isotherm	Polytherm	
Optische Reinheit [%]	100	99,6	Ausbeute = Produktmasse / verfügbare Masse der gewünschten Spezies;
Produktmasse [g]	~7,5	~40,5	Produktivität= Produktmasse / [Prozesszeit • Masse der Lösung];
Ausbeute [%]	~7	~37	Prozesszeit= Vorbereitungszeit + Kristallisationszeit;
Prozesszeit [h]	~8	~7	^{a)} Vorbereitungszeit= 2¼ h;
Produktivität [g/h•kg]	~1 ^{a)}	~6 ^{b)}	^{b)} Vorbereitungszeit= 5½ h

Die beobachteten Reinheiten sind für beide Prozessstrategien hervorragend und größer als 99,6%. Für den „auto seeded“ polythermen Kristallisationsprozess können größere Produktmassen und somit auch höhere Ausbeuten erzielt werden. Die Ausbeute für das Zielprodukt (-)-Threonin beträgt ~7% für die geimpfte isotherme und ~37% für die „auto seeded“ polytherme Bevorzugte Kristallisation. Somit verbleiben im Fall der geimpften isothermen Bevorzugten Kristallisation ~93% bzw. bei der „auto seeded“ polythermen Bevorzugten Kristallisation ~63% der verfügbaren Masse an (-)-Threonin in Lösung. Daher empfiehlt sich für beide Prozessstrategien die Entwicklung und Durchführung eines zyklischen Prozesses. Die Prozesszeiten der beiden Prozessstrategien sind nahezu identisch. Entsprechend dem Verhältnis der Produktmassen ist die Produktivität bei der „auto seeded“ polythermen Bevorzugten Kristallisation um den Faktor ~6 größer als bei der geimpften isothermen Bevorzugten Kristallisation. Somit ist die absatzweise „auto seeded“ polytherme Bevorzugte Kristallisation ökonomisch attraktiver.

5.2.1.4 Zyklische geimpfte isotherme Bevorzugte Kristallisation (SI)

Prinzipielle Machbarkeit

Die vorgestellten absatzweise durchgeführten Kristallisationsexperimente dienen als Grundlage zur Entwicklung eines zyklischen Prozesses. Der zyklische Prozess wurde bereits schematisch an Hand des Bildes 2.6 w,z) beschrieben. Die Resultate der zyklischen geimpften isothermen Bevorzugten Kristallisation werden in Bild 5.35 gezeigt. Die experimentellen Bedingungen sind im Anhang B, Tabelle B.2 zusammengestellt. Die Experimente wurden entsprechend der vorgestellten Prozessstrategie SI durchgeführt. In Bild 5.35 ist die zeitliche Änderung des Polarimetersignals dargestellt. Der vorgestellte Zyklus besteht aus einem Start-Zyklus und vier Halbzyklen.

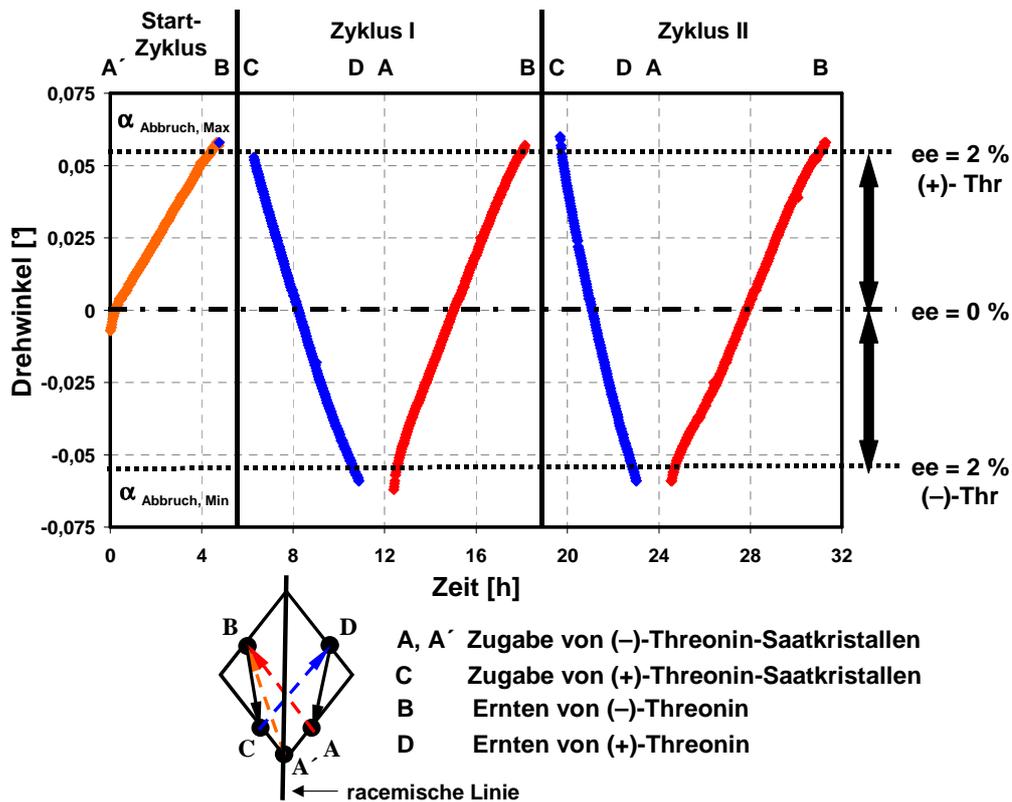


Bild 5.35 Drehwinkelverlauf bei der zyklischen isothermen Bevorzugten Kristallisation von (-)-Threonin (orange und rot) und (+)-Threonin (blau).

Der Start-Zyklus diente zur Erzeugung des gewünschten Enantiomerenüberschusses zu Beginn des ersten Zyklus und ist aus einer nahezu racemischen Mischung gestartet worden (Bild 5.35, Startpunkt A'). Der im Handel erhältliche racemische Feststoff des Threonins weist in der Regel einen kleinen Überschuss an (-)-Threonin auf, was den anfänglichen Drehwinkel von $\alpha_0 = \sim -0,006^\circ$ erklärt. Die gewählten Kristallisationsbedingungen entsprachen denen der optimierten absatzweise durchgeführten Kristallisationsexperimente. Den Beginn des Startzyklus stellt der Punkt A' (Bild 5.35) dar, an dem eine übersättigte, nahezu racemische Lösung vorlag, die mit (-)-Threonin geimpft wurde. (-)-Threonin kristallisierte bevorzugt aus und (+)-Threonin verblieb in Lösung. Aus diesem Grund stieg der Drehwinkel der Lösung an. Bei einem Drehwinkel von $\sim 0,06^\circ$ bzw. einem Enantiomerenüberschuss von $ee = \sim 2\%$ wurde die Kristallisation abgebrochen und das Kristallisat mittels Fest/flüssig-Trennung abgetrennt (Punkt B). Der Zeitpunkt der Fest/flüssig-Trennung ist an Hand der absatzweise durchgeführten Experimente abgeleitet worden (Bild 5.30, Versuch 5). Ein Bereich von $\sim 0,05-0,06^\circ$ wurde für eine „sichere“ Fest/flüssig-Trennung gewählt. Im Anschluss wurde neuer racemischer Feststoff hinzugegeben und durch Temperaturerhöhung gelöst. Der auf diese Weise erreichte Punkt C stellt den Anfangspunkt des ersten Zyklus dar. An den Punkten C und A lagen jeweils übersättigte Lösungen vor. Die Eine wies einen Drehwinkel von $\sim 0,06^\circ$ ($ee = \sim 2\%$) auf und

Kapitel 5: Ergebnisse und Diskussion

wurde mit (+)-Threonin angeimpft (Punkt C) und die Andere besaß einen Drehwinkel von $\sim -0,06^\circ$ (ee = $\sim 2\%$) und wurde mit (-)-Threonin angeimpft (Punkt A). Aus diesem Grund kristallisierte im ersten Halbzyklus des Zyklus 1 (C \rightarrow D) (+)-Threonin, während im zweiten Halbzyklus (A \rightarrow B) (-)-Threonin kristallisierte. An den Punkten D ($\alpha = \sim -0,06^\circ$; ee = $\sim 2\%$) und B ($\alpha = \sim -0,06^\circ$; ee = $\sim 2\%$) wurde jeweils das gewonnene Kristallinat (reines Enantiomer) abgetrennt und eine racemische Mischung als Ausgangsstoff hinzugegeben und aufgelöst, so dass eine übersättigte Lösung erzeugt worden ist. Der Zyklus 2 entsprach dem Zyklus 1.

Bewertung des Kristallisationsprozesses

Zur Bewertung des Kristallisationsprozesses sind die optischen Reinheiten, Produktmassen, Ausbeuten, Prozesszeiten und Produktivitäten in der Tabelle 5.7 zusammengefasst.

Tabelle 5.7 *Optische Reinheiten, Produktmassen, Ausbeuten, Prozesszeiten und Produktivitäten bei der zyklischen isothermen Bevorzugten Kristallisation von (-)-Threonin (orange und rot) und (+)-Threonin (blau).*

Zyklus	Start	I		II	
		A'-B	C-D	A-B	C-D
Optische Reinheit [%]	95,3	100,0	100,0	100,0	100,0
Produktmasse [g]	4,0	6,6	7,3	7,6	7,0
Ausbeute [%]	0,4	0,7	0,7	0,8	0,7
Prozesszeit [h]	7,0	6,9	8,0	5,6	9,0
Produktivität [g/h·kg]	0,6	1,0	0,9	1,4	0,8

Ausbeute= Produktmasse / Masse der Lösung;

Produktivität= Produktmasse / [Prozesszeit • Masse der Lösung];

Prozesszeit= Vorbereitungszeit + Kristallisationszeit;

Vorbereitungszeit= 2¼ h

Entsprechend der Tabelle 5.7 beträgt die optische Reinheit der Produkte in den vier Halbzyklen 100%. Für den Startzyklus A' \rightarrow B konnte eine Produktreinheit von etwa 95% erzielt werden. Eine Erklärung für die Abnahme der Produktreinheit könnte die größere Unterkühlung des (+)-Threonins gegenüber den vier Halbzyklen sein, wodurch die Gefahr der Keimbildung des (+)-Threonins steigt. Wie zu erwarten, konnte im Startzyklus etwa die Hälfte der Produktmasse gegenüber den vier Halbzyklen gewonnen werden. Nach Collet [Coll] sollten die Ausbeuten in den einzelnen Halbzyklen mindestens 3-4% betragen, damit der Kristallisationsprozess von wirtschaftlichem Interesse ist. Entsprechend der Tabelle 5.7 sind die erzielten Ausbeuten zu klein. Die Schwankung der Prozesszeiten (5,6-9,0 h) und der resultierenden Produktivitäten (0,8-1,4 g/h·kg) innerhalb der Halbzyklen zwischen (-)- und

Kapitel 5: Ergebnisse und Diskussion

(+)-Threonin sind auf unterschiedliche Saatkristallfraktionen zurückzuführen. Mikroskopische Untersuchungen der mittels Siebung gewonnen Saatkristalle zeigten, dass die Breitenverteilungen der (-)- und (+)-Threonin-Saatkristallen gut übereinstimmen. Die Längenverteilungen weisen jedoch einen deutlichen Unterschied auf, d.h. die (+)-Threoninkristalle sind kürzer, wodurch für das (+)-Threonin gegenüber dem (-)-Threonin eine größere Oberfläche an Saatkristallen resultiert. Es ist zu erkennen, dass eine reproduzierbare Herstellung der Saatkristalle, z.B. mittels „auto seeding“, d.h. in-situ vor Beginn der Kristallisation von großem Interesse für eine reproduzierbare Kristallisation ist.

5.2.1.5 Zyklische „auto seeded“ polytherme Bevorzugte Kristallisation (ASP-I, ASP-II)

Prinzipielle Machbarkeit

Bild 5.36 zeigt die Resultate der zyklischen „auto seeded“ polythermen Bevorzugten Kristallisation entsprechend der Prozessstrategie ASP-I. Die Vorbereitungsphase ist nicht dargestellt. Gezeigt wird die zeitliche Änderung des Polarimetersignals während der Kristallisation. Der vorgestellte Prozess besteht aus einem Start-Zyklus und weiteren vier Zyklen, d.h. insgesamt 10 Halbzyklen. Die Versuchsbedingungen der Experimente zur zyklischen „auto seeded“ polythermen Bevorzugten Kristallisation sind im Anhang B.1.5 zusammengefasst.

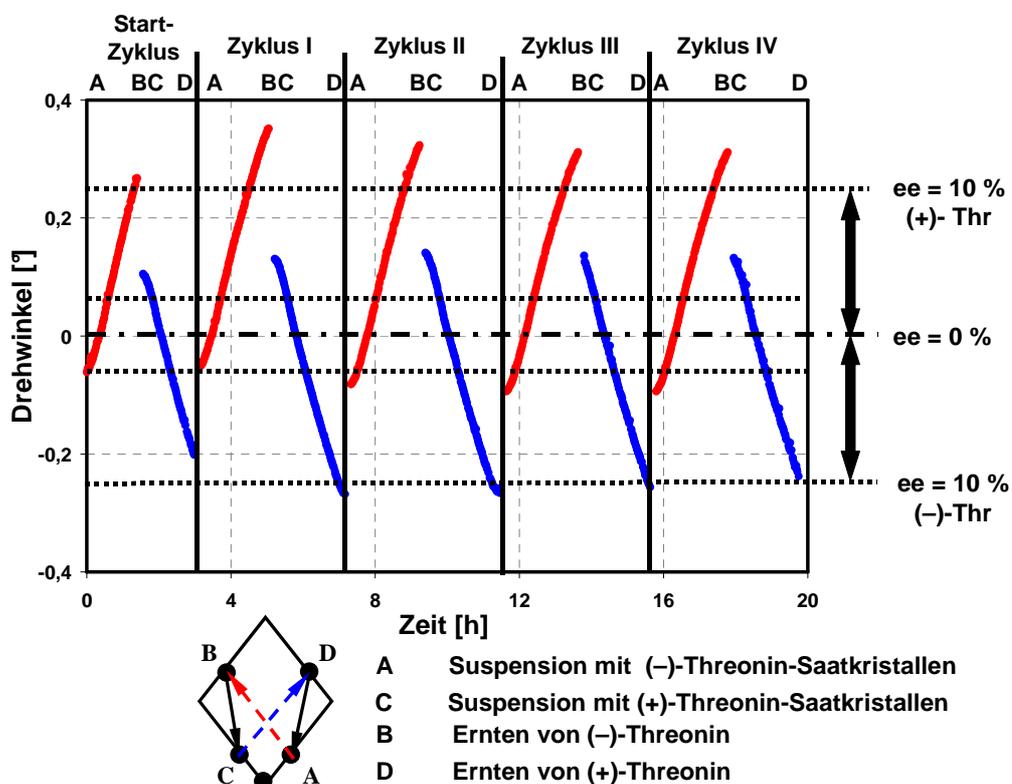


Bild 5.36 Drehwinkelverlauf bei der zyklischen „auto seeded“ polythermen Bevorzugten Kristallisation von (-)-Threonin (rot) und (+)-Threonin (blau).

Kapitel 5: Ergebnisse und Diskussion

Wie in Bild 5.36 erkennbar, wurde abwechselnd (-)- und (+)-Threonin kristallisiert. Es ist ein „symmetrischer Prozess“ zu beobachten. Der Zeitpunkt der Fest/flüssig-Trennung wurde anhand der absatzweise durchgeführten Experimente (Kapitel 5.2.1.2) abgeleitet und während des Zyklus nochmals leicht variiert, mit dem Ziel, die Ausbeute zu steigern.

Bewertung des Kristallisationsprozesses und der Vergleich mit Literaturdaten

Zur Bewertung des Kristallisationsprozesses werden die optischen Reinheiten, Produktmassen, Ausbeuten, Prozesszeiten und Produktivitäten für die einzelnen Halbzyklen in der Tabelle 5.8 zusammengefasst.

Tabelle 5.8 *Optische Reinheiten, Produktmassen, Ausbeuten, Prozesszeiten und Produktivitäten bei der zyklischen „auto seeded“ polythermen Bevorzugten Kristallisation von (-)-Threonin (rot) und (+)-Threonin (blau), Prozessstrategie ASP-I. (In Klammern; Ergebnisse erzielt mittels der „auto seeded“ polythermen Bevorzugten Kristallisation, Prozessstrategie ASP-II), [In Klammern; Vergleich mit Literaturdaten [Coqu], Prozessstrategie ASP-II].*

Zyklus	Versuche	Reinheit [%]	m _{Produkt} [g]	Ausbeute [%]	Prozesszeit [h]	Produktivität [g/h·kg]
Start	AB	99,1	38,5	3,8	6,9	5,6
	CD	99,2	38,0	3,7	6,9	5,4
I	AB	98,3	43,0	4,4	7,4	6,0
	CD	87,0	52,4	5,4	7,5	7,2
II	AB	99,6	40,4	4,0	7,4	5,5
	CD	95,0	43,6	4,5	7,6	6,0
III	AB	96,7	42,5	4,2	7,5	5,6
	CD	97,3	42,0	3,9	7,3	5,4
IV	AB	97,9	35,9	3,5	7,5	4,6
	CD	95,2	38,8	3,9	7,3	5,3
Mittel- werte:	ASP-I	96,5 ± 3,7	41,5 ± 4,6	4,1 ± 0,54	7,3 ± 0,24	5,7 ± 0,67 ^{a)}
	ASP-II	(99,1 ± 0,6)	(39,5 ± 4,1)	(4,1 ± 0,37)	(3,2 ± 0,07)	(13,4 ± 1,13) ^{b)}
	[Coqu]	[96,0]		[3,9]		[17,3] ^{b)}

Ausbeute= Produktmasse / Masse der Lösung;

Produktivität= Produktmasse / [Prozesszeit • Masse der Lösung];

Prozesszeit= Vorbereitungszeit + Kristallisationszeit;

^{a)}Vorbereitungszeit= 5½ h;

^{b)}Vorbereitungszeit= 1¼ h (ebenfalls für die Literaturdaten angenommen)

Kapitel 5: Ergebnisse und Diskussion

Die ermittelten optischen Reinheiten, Produktmassen, Ausbeuten, Prozesszeiten und Produktivitäten bei der zyklischen „auto seeded“ polythermen Bevorzugten Kristallisation von (-)-Threonin und (+)-Threonin unterliegen einer gewissen Schwankung. Ein Trend ist nicht zu erkennen. Die hohen Reinheiten im Startzyklus konnten aufgrund der frühzeitigen Fest/flüssig-Trennung erzielt werden. Die ermittelten Produktmassen und Ausbeuten sind jedoch etwas geringer als in den übrigen Zyklen. Entsprechend der absatzweise durchgeführten Experimente (siehe Tabelle 5.6) ist das Verhältnis der Produktmassen bei der „auto seeded“ polythermen Bevorzugten Kristallisation um den Faktor ~5,5-6,0 größer als bei der geimpften isothermen Bevorzugten Kristallisation. Die Ausbeuten der einzelnen Halbzyklen liegen mit rund 4,1% in einem Bereich, bei dem eine Bevorzugte Kristallisation nach Collet [Coll] wirtschaftlich interessant wird. Im Gegensatz zur geimpften isothermen Bevorzugten Kristallisation sind die Kristallisationszeiten bzw. die resultierenden Prozesszeiten bei der Kristallisation des (-)- und (+)-Threonins sehr ähnlich. Mikroskopische Untersuchungen der Saatkristalle und der Produkte des (-)- bzw. (+)-Threonins zeigten, dass im Fall der zyklischen „auto seeded“ polythermen Bevorzugten Kristallisation vergleichbare Partikelgrößenverteilungen für die Partikellänge und -breite erzielt werden konnten, was den großen Vorteil des „auto seedings“ bzw. der in-situ Saatkristallerzeugung widerspiegelt. Prinzipiell weisen die Impfkristalle eine identische Vorgeschichte auf. Analog zu den absatzweise durchgeführten Experimenten konnte eine deutliche Produktivitätssteigerung gegenüber den geimpften isothermen Kristallisationsexperimenten erzielt werden.

Bei der Wiederholung der zyklischen Experimente mittels der Prozessstrategie ASP-II wurden die Experimente, entsprechend dem Start-Zyklus der Prozessstrategie ASP-I abgebrochen (siehe Bild 5.36). Auf diese Weise konnten Reinheiten von durchschnittlich über 99% erzielt werden (siehe Tabelle 5.8, Mittelwerte ASP-II). Die ermittelten Produktmassen und Ausbeuten sind bei der Prozessstrategie ASP-II entsprechend geringfügig kleiner, was durch höhere Produktreinheiten kompensiert wird. Die Reduzierung der Vorbereitungszeit und somit der Prozesszeit um ~50% ermöglicht eine Steigerung der Produktivität um ~50%. Da die Produktivität ein wichtiger ökonomischer Faktor bei der Bewertung von Kristallisationsprozessen ist, ist die Prozessstrategie ASP-II gegenüber der Prozessstrategie ASP-I generell im Vorteil. Für eine Prozessoptimierung im absatzweisen Betrieb bietet die Prozessstrategie ASP-I jedoch einen signifikanten Vorteil: Der Ansatz ist stets wiederwendbar. Aus diesem Grund ist zunächst die Prozessstrategie ASP-I und im Anschluss die Prozessstrategie ASP-II untersucht worden.

Ein Vergleich der Datensätze mit denen von Coquerel [Coqu] (siehe Tabelle 5.8, Mittelwerte [Coqu]) zeigt, dass die gewonnenen Resultate dem Stand der Forschung

Kapitel 5: Ergebnisse und Diskussion

entsprechen. Die höheren Produktivitäten, berechnet für die Literaturdaten, resultieren aus kürzeren Kristallisationszeiten bedingt durch die Anwendung schnellerer Kühlraten. Aufgrund der unsichereren Fest/füssig-Trennung sinkt jedoch die erzielbare Reinheit auf rund 96% ab.

Untersuchung des Einflusses von Zersetzungsprodukten bzw. der Anreicherung von Verunreinigungen auf den zyklischen Kristallisationsprozess

Zur Untersuchung des Einflusses von Zersetzungsprodukten bzw. der Anreicherung von Verunreinigungen während des zyklischen Betriebs ist in Bild 5.37 die zeitliche Änderung des Polarimetersignals für den gesamten Trennprozess, d.h. Vorbereitungsphase und Bevorzugte Kristallisation, dargestellt. In Bild 5.38 werden die dazugehörigen Konzentrationsprofile der Enantiomere für den Start-Zyklus und den Zyklus IV gezeigt.

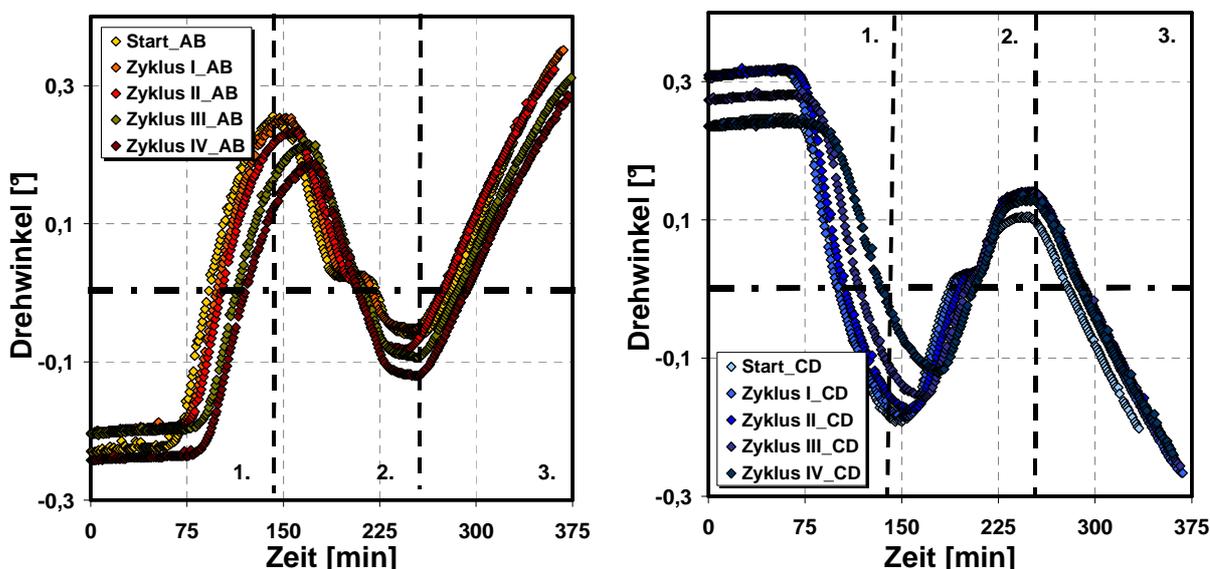


Bild 5.37 Polarimetersignale bei der zyklischen polythermen Bevorzugten Kristallisation von (-)-Threonin (rot) und (+)-Threonin (blau) – Untersuchung des Einflusses von Zersetzungsprodukten bzw. der Anreicherung von Verunreinigungen.

Wie in Bild 5.37 gezeigt, ist der Verlauf des Drehwinkelsignals für alle Zyklen ähnlich. Schwankungen in den Anfangsbedingungen sind auf die zyklische Betriebsweise zurückzuführen. Des Weiteren wurde auf eine Reinigung der Kristallisatoren zwischen den einzelnen Halbzyklen verzichtet, um die Verluste an Mutterlauge bzw. Produkt so gering wie möglich zu halten. Durch die Wiederverwendung der Mutterlauge und der damit verbundenen zwangsläufigen Ansammlung von Verunreinigungen ergeben sich kleine, aber markante Unterschiede im Signalverlauf des optischen Drehwinkels mit der steigenden Anzahl an Zyklen.

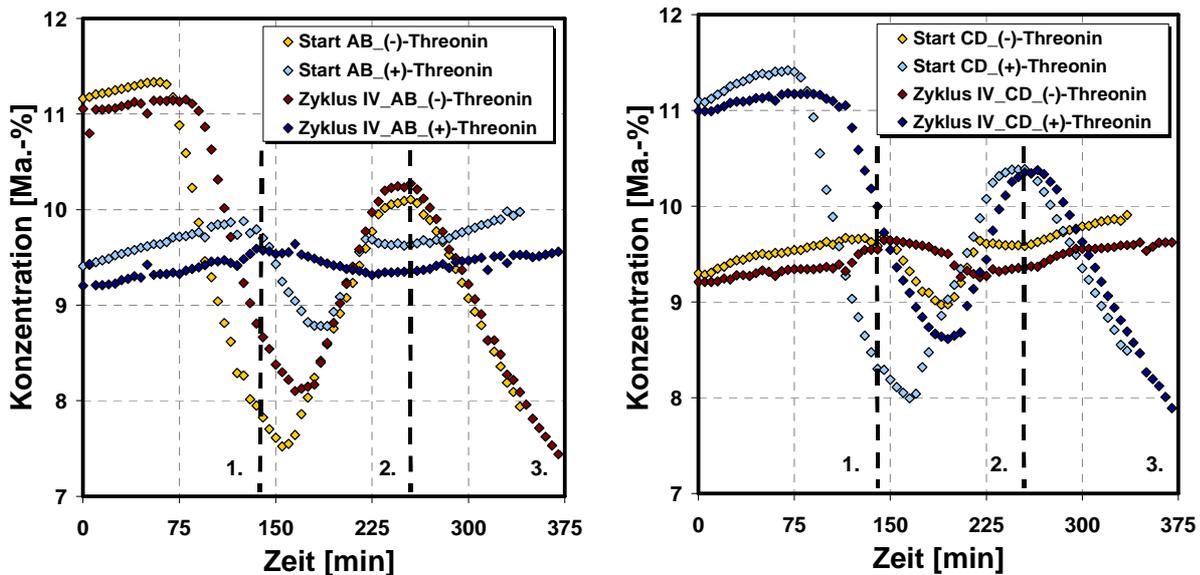


Bild 5.38 Konzentrationsprofile bei der zyklischen polythermen Bevorzugten Kristallisation von (-)-Threonin und (+)-Threonin – Untersuchung des Einflusses von Zersetzungsprodukten bzw. der Anreicherung von Verunreinigungen.

Wie aus den Bildern 5.37 und 5.38 zu erkennen ist, fand die Keimbildung der Saatkristalle bei der in-situ Impfkristallerzeugung mit steigender Anzahl an Zyklen zu einem späteren Zeitpunkt statt. Im Zyklus IV ist gegenüber dem Start-Zyklus keine Keimbildung der Gegenspezies zu beobachten, wodurch das Plateau während der Auflösung bei $\sim 0^\circ$ mit der steigenden Anzahl an Zyklen verschwindet (Bild 5.37). Für den eigentlichen Schritt der Bevorzugten Kristallisation (Phase 3) sind identische Versuchsverläufe zu beobachten. Die Verunreinigung scheint im Fall der durchgeführten Zyklen keinen signifikanten Einfluss aufzuweisen. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass bei einer größeren Anzahl an Zyklen ein Einfluss zu beobachten ist.

Die Verunreinigung konnte chromatographisch als DL-allo-Threonin identifiziert werden (siehe HPLC-Analysen, Anhang A.1.1) und reicherte sich während der zyklischen Kristallisation von $\sim 0,3$ Ma.-% auf $\sim 0,7$ Ma.-% in der Mutterlauge an. Da die Verunreinigung bereits im Ausgangsmaterial nachgewiesen wurde, erfolgt die Anreicherung durch die Zugabe von neuem Ausgangsmaterial am Ende eines jeden Halbzyklus. Im Fall des kommerziell erhältlichen Threonins schwankte der Anteil der Verunreinigung sehr stark. Trotz einer maximalen Verunreinigung von $\sim 2\%$ DL-allo-Threonin laut Hersteller, sind gelegentlich auch deutlich größere prozentuale Verunreinigungen im Ausgangsmaterial analysiert worden. Um den Einfluss der Verunreinigung auf die Wirtschaftlichkeit des Kristallisationsprozesses zu überprüfen, bietet sich z.B. eine graphische Darstellung entsprechend dem Bild 5.39 an. Bild 5.39 zeigt den Zusammenhang der Ausbeute - Verfügbare Spezies (Berechnung siehe

Kapitel 5: Ergebnisse und Diskussion

Anhang C, Formel 22) und der Akkumulation der Verunreinigung (die Berechnung basiert auf den experimentellen Daten der 10 Halbzyklen) als Funktion der Anzahl an Zyklen.

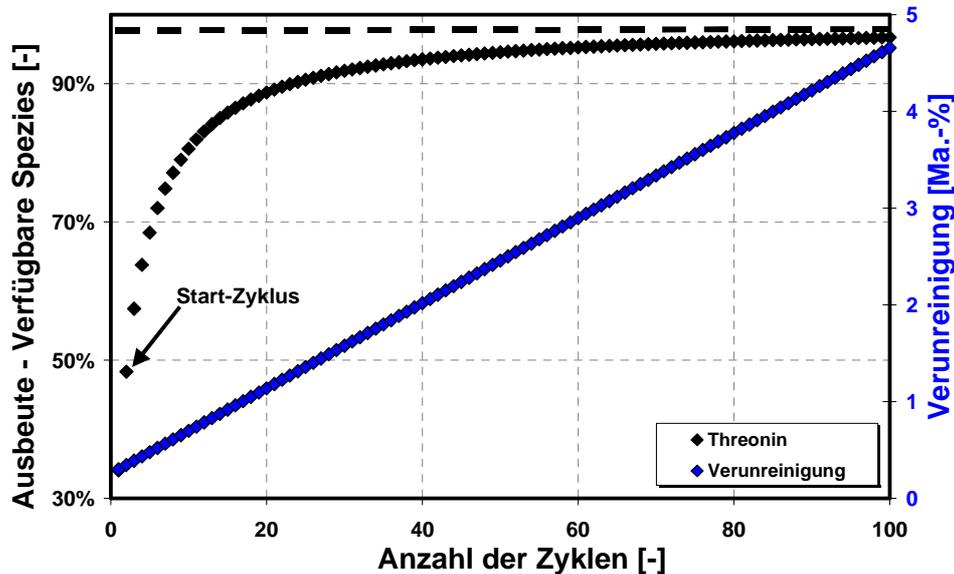


Bild 5.39 Darstellung der Ausbeute - Verfügbare Spezies und der Akkumulation der Verunreinigung als Funktion der Anzahl an Zyklen.

Bei der Durchführung von 100 Zyklen ist eine theoretische Akkumulation der Verunreinigung von $\sim 0,3$ Ma.-% auf ~ 5 Ma.-% zu erwarten. Wird der maximale Schwellenwert einer Verunreinigung bestimmt, bis zu dem eine Bevorzugte Kristallisation durchführbar ist, so kann eine Aussage über die maximale Ausbeute bezogen auf die verfügbare Spezies getroffen werden. Beträgt der maximale Schwellenwert der Verunreinigung z.B. ~ 1 Ma.-%, so können ~ 16 Zyklen durchgeführt werden und die erreichbare Gesamtausbeute beträgt $\sim 85\%$ (bezogen auf die verfügbare Spezies).

Wie die Resultate zeigen, ist eine Qualitätskontrolle der Ausgangsstoffe sowie eine Untersuchung der Akkumulation der Verunreinigung im Fall der zyklischen Kristallisation dringend erforderlich. Prinzipiell, sollte der maximale Schwellenwert ermittelt werden, ab dem keine Kristallisation mehr möglich bzw. sinnvoll ist (aus Kostengründen wurde jedoch auf diese Untersuchung verzichtet, 100 mg DL-allo-Threonin = ~ 100 Euro).

Untersuchung der partikulären Phase während des zyklischen Kristallisationsprozesses

Zum Vergleich der Entwicklung der Partikelanzahl und der Mittelwerte der Partikelgröße zwischen dem (-)-Threonin und dem (+)-Threonin bzw. zwischen zwei Zyklen sind die Signale der FBRM- und PVM-Sonde als Funktion der Zeit in den Bildern 5.40-41 dargestellt. Analog zu den absatzweise durchgeführten Experimenten sind die einzelnen Phasen der in-situ Impfkristallerzeugung und der Bevorzugten Kristallisation angedeutet.

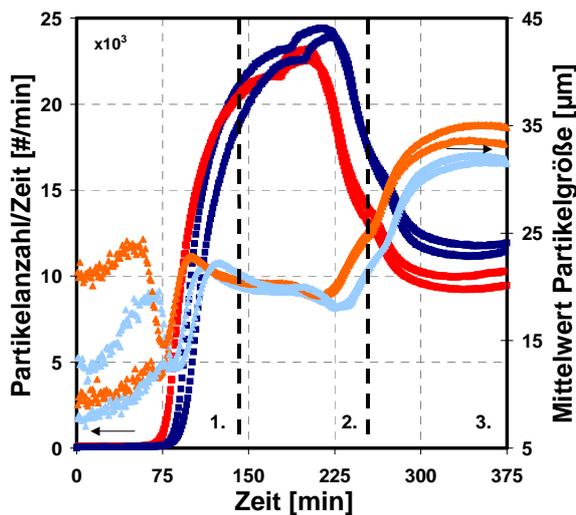


Bild 5.40 Partikelanzahl und Mittelwert der Partikelgröße bei der zyklischen polythermen Bevorzugten Kristallisation von (-)-Threonin (rot) und (+)-Threonin (blau) als Funktion der Zeit ermittelt mittels der FBRM-Sonde.

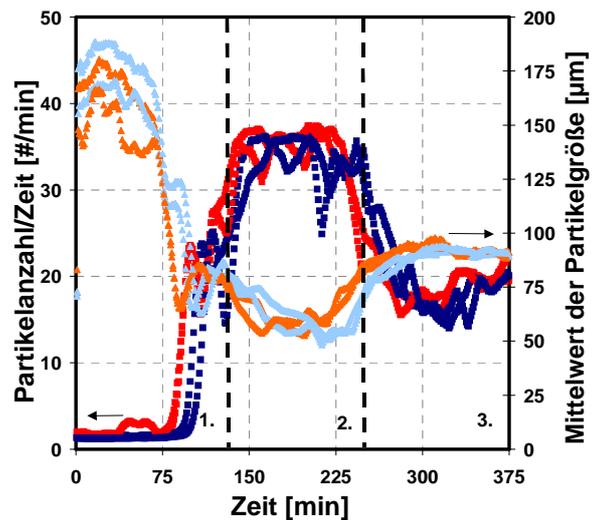


Bild 5.41 Partikelanzahl und Mittelwert der Partikelgröße bei der zyklischen polythermen Bevorzugten Kristallisation von (-)-Threonin (rot) und (+)-Threonin (blau) als Funktion der Zeit ermittelt mittels der PVM-Sonde.

Wie die Bilder 5.40-41 zeigen, ist der Verlauf der „auto seeded“ polythermen Bevorzugten Kristallisation mit Hilfe der PVM- und FBRM-Sonde analog der absatzweise durchgeführten Experimente gut zu verfolgen. Vergleicht man die FBRM- und PVM-Signale der beiden Zyklen miteinander, so ist eine gute Reproduzierbarkeit zu beobachten. Für die Bevorzugte Kristallisation von (-)-Threonin und (+)-Threonin konnten jeweils ähnliche Partikelgrößen und Partikelanzahlen beobachtet werden. Die erzielten Ergebnisse konnten mittels mikroskopischer Untersuchungen bestätigt werden [Kluk].

5.2.2 Mandelsäure/Wasser

Um die Machbarkeit des in Kapitel 3 vorgestellten Hybridprozesses nachweisen zu können, muss zuerst gezeigt werden, ob der Schritt der Bevorzugten Kristallisation überhaupt experimentell realisiert werden kann. Als Ausgangsmaterial diente nahezu eutektischer Feststoff der Mandelsäure. Es wurden unterschiedliche Saatstrategien und Kristallisationstechniken, entsprechend dem konglomeratbildenden Stoffsystem Threonin/Wasser experimentell untersucht. Ziel war es, die Übertragbarkeit der Prozessstrategien am Beispiel der Mandelsäure nachzuweisen und die Kristallisationsparameter für einen optimierten Trennprozess abzuleiten. Ein Vergleich der erzielten Produktreinheiten, Produktivitäten und Ausbeuten für das Stoffsystem Mandelsäure/Wasser mit denen des Threonins und weiterer konglomeratbildender Stoffsysteme aus der Literatur soll eine Bewertung der wirtschaftlichen

Kapitel 5: Ergebnisse und Diskussion

Attraktivität des Trennschrittes ermöglichen. Des Weiteren wurde die Machbarkeit der Maßstabsvergrößerung untersucht.

5.2.2.1 Absatzweise geimpfte isotherme Bevorzugte Kristallisation (SI)

Prinzipielle Machbarkeit - Darstellung des Rohsignalverlaufs bei der Bevorzugten Kristallisation des (+)-Enantiomers und der racemischen Verbindung

Die Bilder 5.42 und 5.43 zeigen den typischen Verlauf des Drehwinkels und der Dichte als Funktion der Zeit bei der absatzweisen geimpften isothermen Bevorzugten Kristallisation des (+)-Enantiomers bzw. der racemischen Verbindung. Des Weiteren ist der Verlauf der theoretischen Kristallisationstrajektorien des (+)-Enantiomers und der racemischen Verbindung im ternären Phasendiagramm dargestellt. Die einzelnen Phasen der Kristallisation sowie der Zeitpunkt der Fest/flüssig-Trennung sind ebenfalls angedeutet. Bild 5.44 zeigt den Verlauf des Enantiomerenüberschusses bei der Bevorzugten Kristallisation des (+)-Enantiomers bzw. der racemischen Verbindung. Der Verlauf des Enantiomerenüberschusses entspricht dem beobachteten Verlauf des Drehwinkels bei der Kristallisation des (+)- und (-)-Enantiomers im Fall der konglomeratbildenden Systeme (siehe Bild 5.28). Der Zeitpunkt der Fest/flüssig-Trennung ist analog der Bilder 5.42 und 5.43 angedeutet.

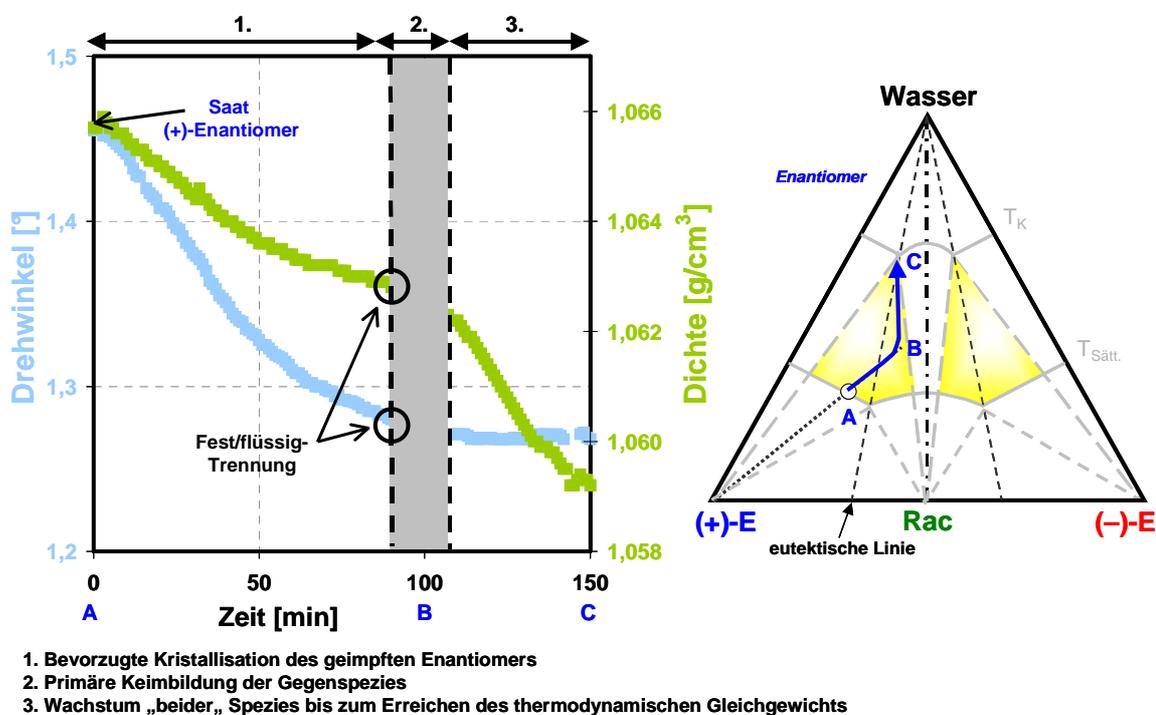
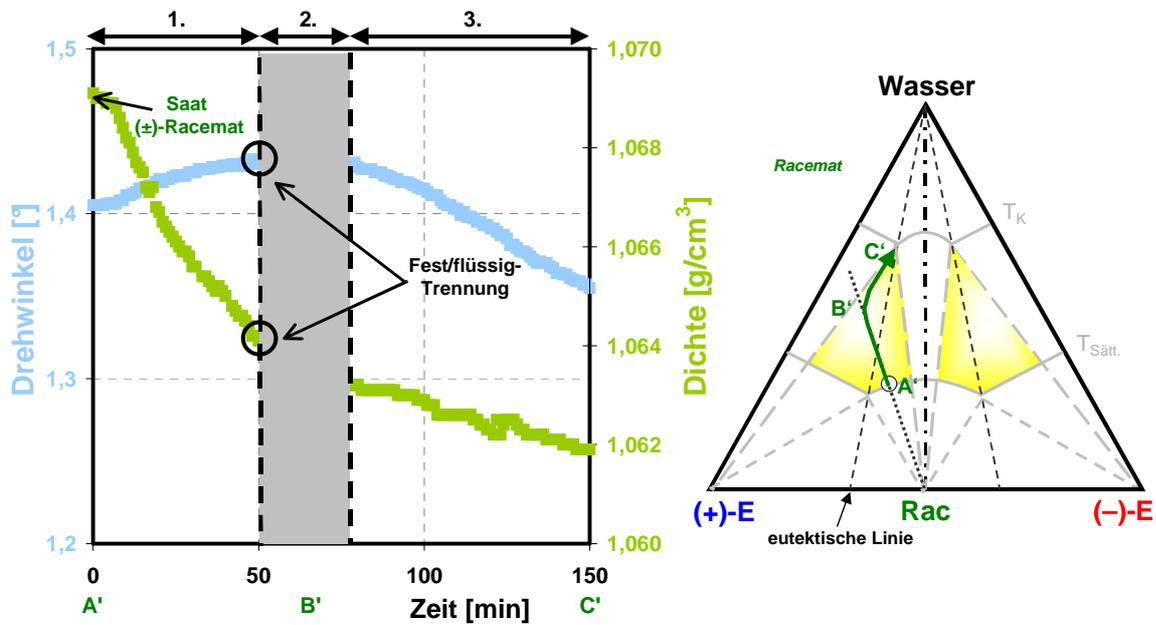


Bild 5.42 Typische Polarimeter- und Dichtesignale bei der Bevorzugten Kristallisation des (+)-Enantiomers. Das grau dargestellte Gebiet zeigt den Bereich der primären Keimbildung der Gegenspezies. Der Verlauf der Kristallisationstrajektorie ist im ternären Phasendiagramm angedeutet.



1. Bevorzugte Kristallisation des Racemats
2. Primäre Keimbildung der Gegenspezies
3. Wachstum „beider„ Spezies bis zum Erreichen des thermodynamischen Gleichgewichts

Bild 5.43 Typisches Polarimeter- und Dichtesignal bei der Bevorzugten Kristallisation der racemischen Verbindung. Das grau dargestellte Gebiet zeigt den Bereich der primären Keimbildung der Gegenspezies. Der Verlauf der Kristallisationstrajektorie ist im ternären Phasendiagramm angedeutet.

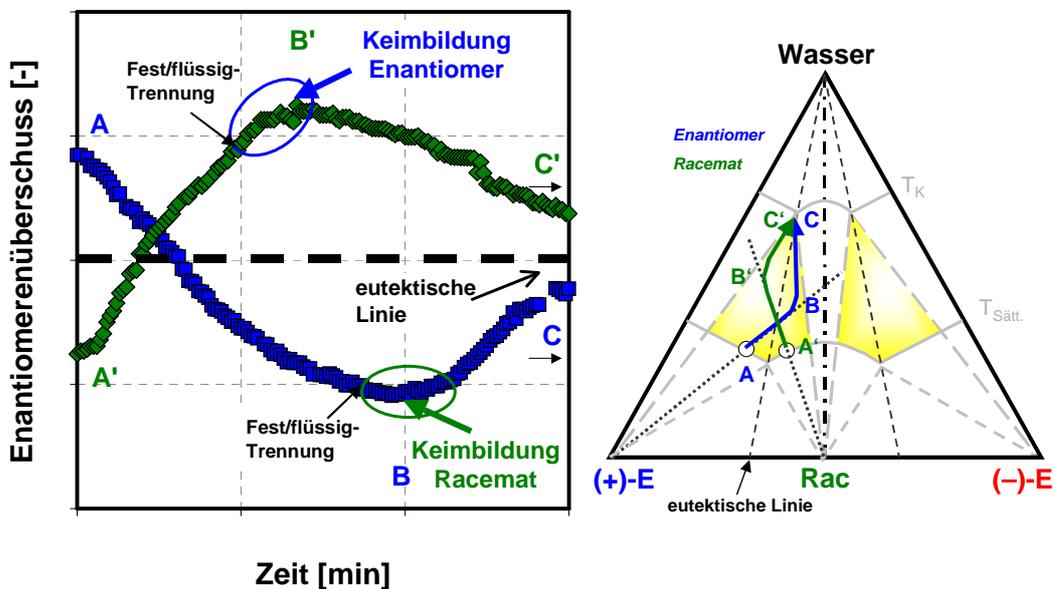


Bild 5.44 Typischer Verlauf des Enantiomerenüberschusses bei der Bevorzugten Kristallisation des (+)-Enantiomers (blau) und der racemischen Verbindung (grün). Der Verlauf der Kristallisationstrajektorien ist im ternären Phasendiagramm angedeutet.

Zu Beginn der Kristallisation liegen jeweils angereicherte untersättigte Lösungen vor, d.h. der Startpunkt liegt rechts oder links der eutektischen Linie (Bilder 5.42-5.44, Punkte A bzw.

Kapitel 5: Ergebnisse und Diskussion

A'). Durch Abkühlung der Lösungen auf die Kristallisationstemperatur T_K wird eine Übersättigung erzeugt. Die übersättigten Lösungen werden mit Saatkristallen des (+)-Enantiomers oder der racemischen Verbindung geimpft. Aufgrund der angebotenen Kristalloberfläche kristallisiert das (+)-Enantiomer oder die racemische Verbindung selektiv aus ($A \rightarrow B$ bzw. $A' \rightarrow B'$). Im Fall der Kristallisation des (+)-Enantiomers nehmen der optische Drehwinkel, das Dichtesignal und der Enantiomerenüberschuss ab. Bei der Kristallisation der racemischen Verbindung nehmen der optische Drehwinkel und der Enantiomerenüberschuss zu, während das Dichtesignal weiterhin abnimmt. Das graue Gebiet stellt analog zu den Konglomeraten (siehe Bild 5.28) den Bereich der primären heterogenen Keimbildung der Gegenspezies dar. Die Zeitpunkte der Keimbildung für das (+)-Enantiomer und der racemischen Verbindung sind unterschiedlich. Nach der Keimbildung ($B \rightarrow C$ bzw. $B' \rightarrow C'$) entspricht die Tendenz der Signalverläufe des Polarimeters bzw. des Dichtemessgerätes den Abschnitten der jeweils anderen Spezies, d.h. $B \rightarrow C = A' \rightarrow B'$ und $B' \rightarrow C' = A \rightarrow B$, da jeweils die Kristallisation der Gegenspezies dominiert. Die Kristallisation ist beendet, wenn die Übersättigung vollständig abgebaut ist und der Gleichgewichtszustand (eutektische Zusammensetzung der Mutterlauge) erreicht wird (Bilder 5.42-5.44, Punkte C bzw. C'). Der optimale Zeitpunkt zur Gewinnung des reinen Enantiomers bzw. der racemischen Verbindung liegt vor dem Erreichen des minimalen bzw. maximalen Enantiomerenüberschusses und ist in den Bildern 5.42-5.44 angedeutet. Die Darstellung des Polarimetersignals wird im weiteren Verlauf der Arbeit bei den verbindungsbildenden Systemen durch die Darstellung des Enantiomerenüberschusses ersetzt, da bei der Kristallisation der racemischen Verbindung keine oder kaum eine Änderung des Polarimetersignals messbar ist. Des Weiteren wird der optische Drehwinkel von der Konzentration der Gegenspezies beeinflusst, siehe Anhang A.2.2 Kalibriergeraden für das Polarimeter Bilder A.12 und A.13. Für den Fall, dass analog zum Threonin die eutektische Linie als Bezugsgerade genommen wird, ist bei der Mandelsäurekristallisation ein asymmetrischer Verlauf der Kristallisationstrajektorien zu beobachten, da eutektisches Ausgangsmaterial in 40% Enantiomer und 60% Racemat gespalten wird.

Variation der Kristallisationsparameter

Die Bilder 5.45 und 5.46 zeigen den Einfluss der gewählten Übersättigung und des anfänglichen Enantiomerenüberschusses bei der geimpften isothermen Bevorzugten Kristallisation der (+)-Mandelsäure oder der racemischen Verbindung. Die Kristallisationsverläufe sind als zeitliche Änderung des Enantiomerenüberschusses bzw. in einem quasi-binären Phasendiagramm dargestellt. Die experimentellen Bedingungen sind im Anhang B in

Kapitel 5: Ergebnisse und Diskussion

der Tabelle B.4 zusammengefasst. Der Einfluss weiterer Kristallisationsparameter, wie z.B. der Menge an Saatkristallen, ist bereits in der Literatur veröffentlicht worden [Lor4].

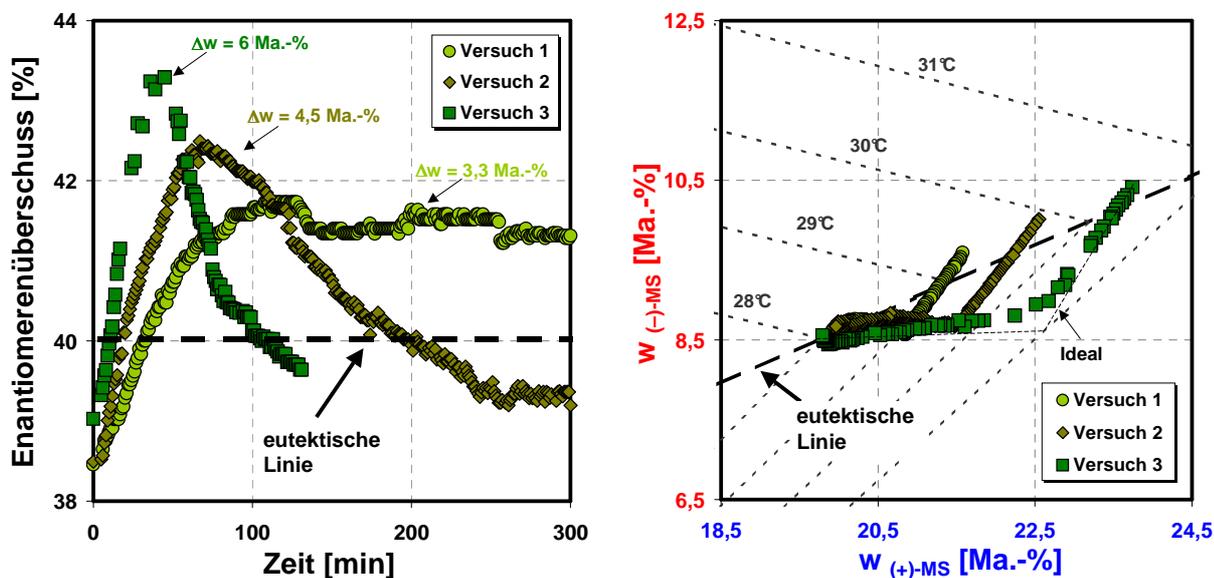


Bild 5.45 Einfluss der gewählten Unterkühlung auf den Kristallisationsverlauf bei der Bevorzugten Kristallisation der racemischen Verbindung dargestellt als Enantiomerenüberschuss als Funktion der Zeit und im quasi-binären Phasendiagramm.

Für den Versuch 1 wurde eine Übersättigung von $\sim 3,3$ Ma.-% gewählt, was etwa 30% der Breite des metastabilen Bereichs der primären heterogenen Keimbildung der eutektischen Mischung entspricht. In den Versuchen 2-3 ist die Übersättigung auf $\sim 4,5$ bzw. ~ 6 Ma.-% erhöht worden. Nach der Zugabe von racemischen Saatkristallen konnte die Bevorzugte Kristallisation der racemischen Verbindung beobachtet werden. Die größte Übersättigung wies den schnellsten Prozessverlauf und den größten erreichbaren Enantiomerenüberschuss auf, was auf hohe Produktausbeuten hindeutet. Die dargestellten Kristallisationstrajektorien zeigen, dass die Trajektorien bei größeren Unterkühlungen stärker von der idealen Trajektorie abweichen als bei niedrigen Unterkühlungen. Die Keimbildung des Gegenenantiomers tritt somit deutlich vor dem Erreichen des maximalen Drehwinkels auf, was die Bestimmung der optimalen Abbruchzeit und somit die Realisierbarkeit einer sicheren Fest/flüssig-Trennung mit hohen Reinheiten deutlich erschwert. Bei kleineren Übersättigungen kam es analog zum Threonin (siehe Bild 5.29) zur Ausbildung eines Plateaus. Hier ist prinzipiell eine sicherere Fest/flüssig-Trennung möglich. Aus diesem Grund wurde bei den weiteren Experimenten eine Übersättigung von $\sim 3-4,5$ Ma.-% gewählt (siehe Versuche 1 bzw. 2). Für das Enantiomer ist ein ähnliches Verhalten beobachtet worden.

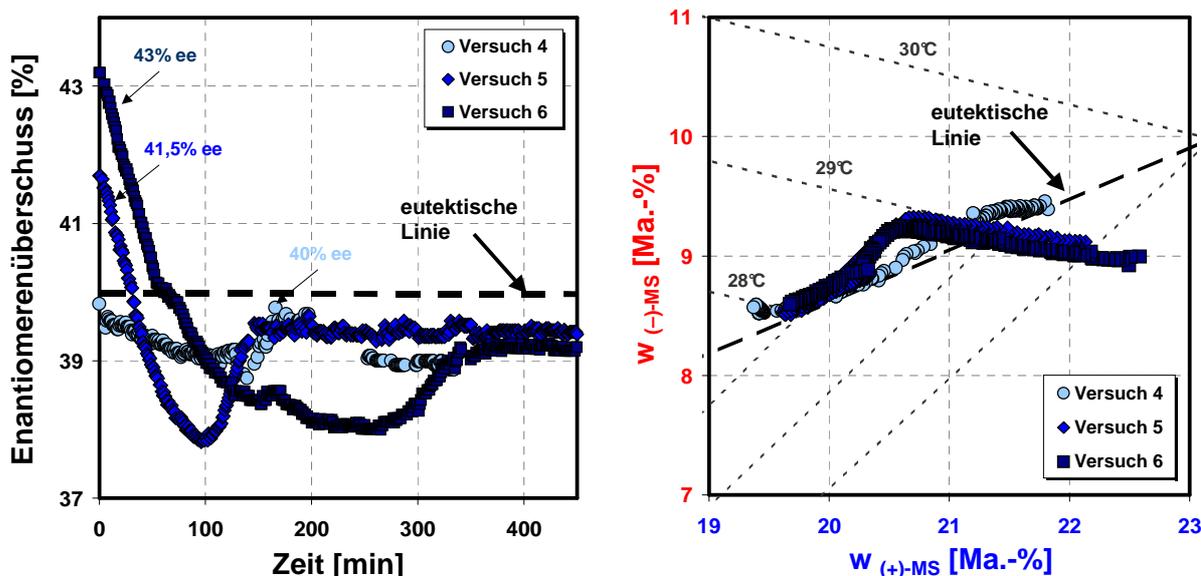


Bild 5.46 Einfluss des anfänglichen Enantiomerenüberschusses auf den Kristallisationsverlauf bei der Bevorzugten Kristallisation des (+)-Enantiomers der Mandelsäure dargestellt als Enantiomerenüberschuss als Funktion der Zeit und im quasi-binären Phasendiagramm.

Der Einfluss des anfänglichen Enantiomerenüberschusses wurde für 40%, 41,5% und 43% ee bei der Kristallisation von (+)-Mandelsäure untersucht (Versuche 4-6). Nach der Zugabe von (+)-Mandelsäure-Saatkristallen zu einer übersättigten Lösung kristallisierte bevorzugt die (+)-Mandelsäure aus. Bei einem Enantiomerenüberschuss von 40% ee, d.h. die Mutterlauge enthält die Enantiomere in eutektischer Zusammensetzung, konnte nur eine schwache Anreicherung beobachtet werden. Die maximal erreichbaren Enantiomerenüberschüsse bzw. die berechneten Kristallisationstrajektorien für die Versuche bei 41,5% und 43% ee sind sehr ähnlich. In Anbetracht einer geplanten zyklischen Arbeitsweise wird im weiteren Verlauf der Arbeit ein maximaler anfänglicher Enantiomerenüberschuss von ~41,5% ee verwendet, da der Mitreißeffekt über die eutektische Linie hinaus maximal 2% ee beträgt, siehe Versuche 5 und 6.

Bei der Untersuchung des anfänglichen Enantiomerenüberschusses im Fall der Kristallisation der racemischen Verbindung konnte für die Enantiomerenüberschüsse von 37% - 43% ee die Kristallisation der gewünschten Spezies beobachtet werden [Lor4]. Als optimaler anfänglicher Überschuss für eine zyklische Arbeitsweise wurden 38,5% ee ermittelt.

5.2.2.2 Absatzweise „auto seeded“ polytherme Bevorzugte Kristallisation (ASP-I)

Variation der Kristallisationsparameter - Einfluss der Kühlrate

Die Bilder 5.47 und 5.48 zeigen den Einfluss der Kühlrate auf die polytherme Bevorzugte Kristallisation der racemischen Verbindung und der (+)-Mandelsäure. Die Kristallisations-

Kapitel 5: Ergebnisse und Diskussion

verläufe sind als zeitliche Änderung des Enantiomerenüberschusses dargestellt. Des Weiteren wird die beobachtete Keimbildungstemperatur der einzelnen Versuche als Funktion der Kühlrate gezeigt. Die Kristallisationen wurden entsprechend der Prozessstrategie ASP-I durchgeführt. Die Vorbereitungsphase ist nicht dargestellt. Die experimentellen Bedingungen sind im Anhang B in der Tabelle B.5 zusammengefasst.

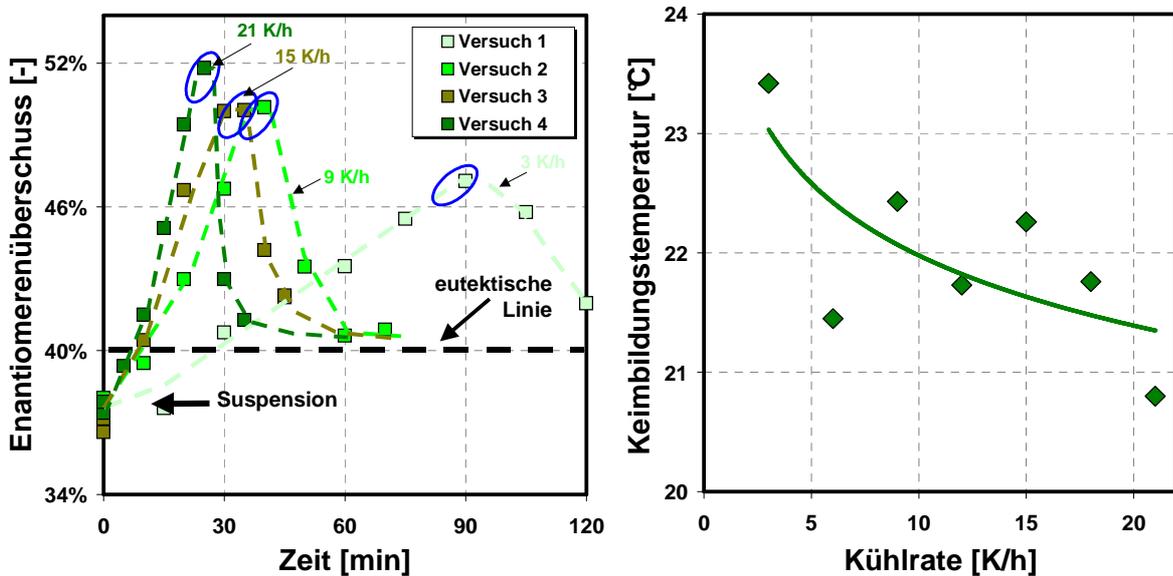


Bild 5.47 Einfluss der Kühlrate auf den Kristallisationsverlauf (d.h. (ee)) und die Keimbildungstemperatur der Gegenspezies bei der Bevorzugten Kristallisation der racemischen Verbindung der Mandelsäure.

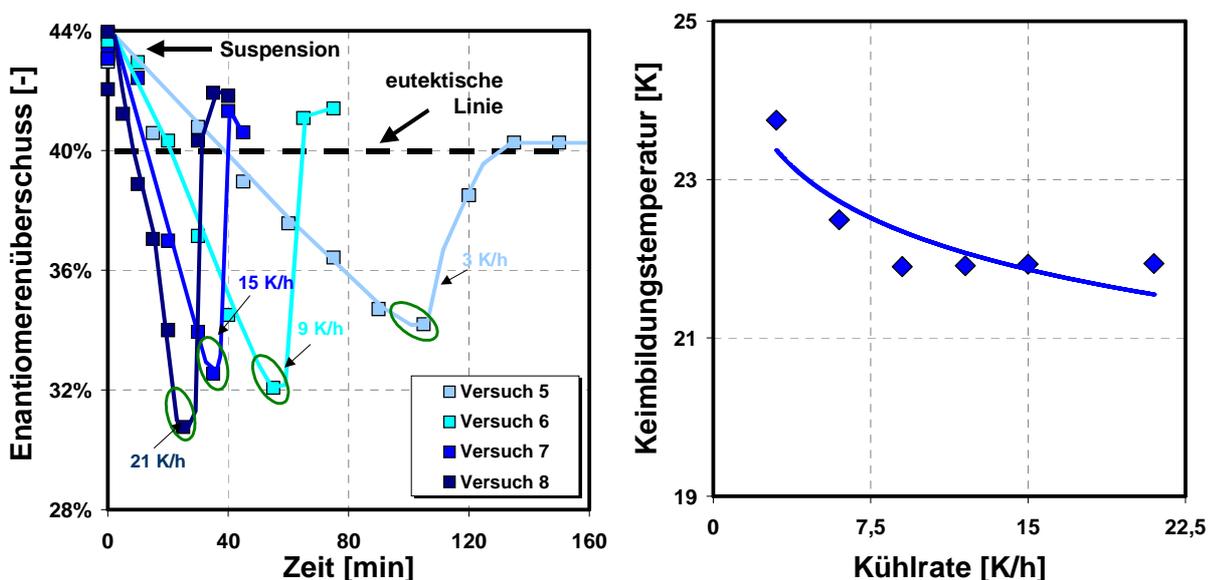


Bild 5.48 Einfluss der Kühlrate auf den Kristallisationsverlauf (d.h. (ee)) und die Keimbildungstemperatur der Gegenspezies bei der Bevorzugten Kristallisation des (+)-Enantiomers der Mandelsäure.

Prinzipiell entsprechen die Rohsignalverläufe (ee) der in den Bildern 5.47 und 5.48 vorgestellten Versuche denen der geimpften isothermen Bevorzugten Kristallisation (siehe

Kapitel 5: Ergebnisse und Diskussion

Bild 5.44). Am Anfang der Kristallisation lag entsprechend der Prozessstrategie ASP-I eine Suspension mit Racemat- oder (+)-Enantiomerenkristallen vor. Die polythermen Experimente wurde bei Kühlraten von 3-21 K/h durchgeführt. Mit dem Beginn der Unterkühlung kristallisierte die gewünschte Spezies aus. Die größten bzw. kleinsten Enantiomerenüberschüsse sind bei hohen Kühlraten erzielt worden, was auf große Produktausbeuten hindeutet. Ab einer Kühlrate von ~9 K/h ist kaum noch ein signifikanter Einfluss auf die Keimbildungstemperatur der Gegenspezies zu erkennen, d.h. die Produktausbeute ist konstant. Prinzipiell weisen beide Versuchsreihen denselben Trend auf. Die Kristallisationszeit ist bei großen Kühlraten am kleinsten und für niedrige Kühlraten am größten. Zur Gewährleistung einer sicheren Fest/flüssig-Trennung bei möglichst hohen Ausbeuten und kurzen Kristallisationszeiten wurde für die zyklischen Experimente eine Kühlrate von ~15 K/h gewählt.

Variation der Kristallisationsparameter - Einfluss des anfänglichen Enantiomerenüberschusses

Bild 5.49 zeigt den Einfluss des anfänglichen Enantiomerenüberschusses auf den Kristallisationsverlauf bei der polythermen Bevorzugten Kristallisation der racemischen Verbindung und des (+)-Enantiomers der Mandelsäure. Die Kristallisationen wurden entsprechend der Prozessstrategie ASP-I durchgeführt. Die Vorbereitungsphase ist nicht dargestellt. Die experimentellen Bedingungen sind im Anhang B in der Tabelle B.5 zusammengefasst.

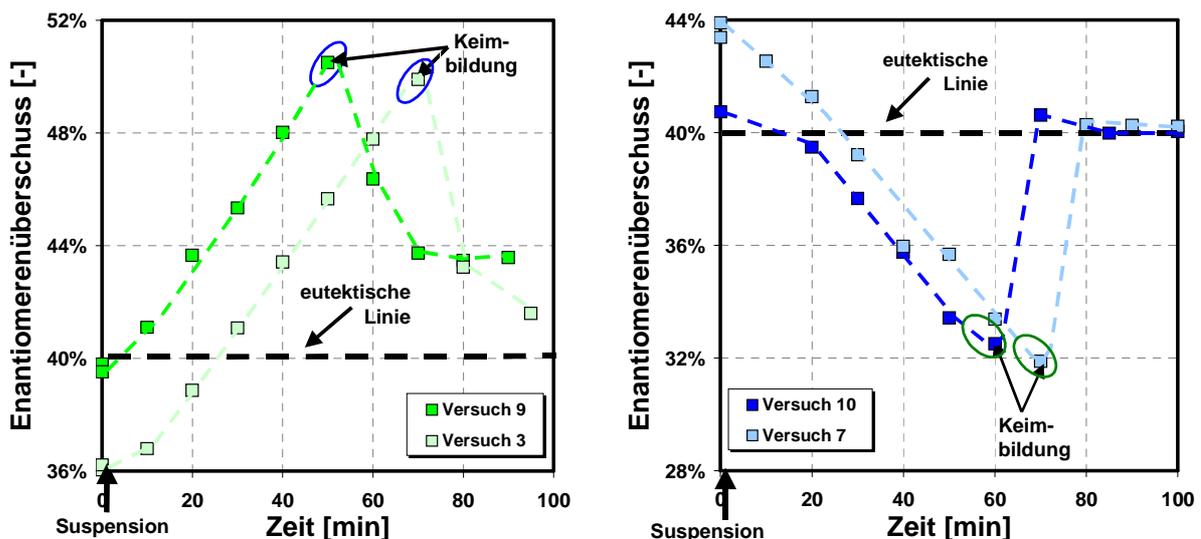


Bild 5.49 Einfluss des anfänglichen Enantiomerenüberschusses auf den Kristallisationsverlauf bei der Bevorzugten Kristallisation der racemischen Verbindung (grün) und des (+)-Enantiomers (blau) der Mandelsäure.

Kapitel 5: Ergebnisse und Diskussion

Der anfängliche Enantiomerenüberschuss hat keinen signifikanten Einfluss auf den maximal oder minimal erreichbaren Enantiomerenüberschuss bei der Bevorzugten Kristallisation des Racemats (grün) oder (+)-Enantiomers (blau). Dieses Ergebnis entspricht nicht den Beobachtungen, die bei der geimpften isothermen Bevorzugten Kristallisation gemacht wurden (siehe Bild 5.46). Die Ursache liegt in dem unterschiedlichen Ab- bzw. Aufbau der Übersättigung der Gegenspezies. Bei den polythermen Experimenten wird die Übersättigung der „Gegenspezies“ nach dem Überschreiten der eutektischen Linie kontinuierlich bis zur Keimbildung der Gegenspezies aufgebaut. Somit ist die anfängliche „Übersättigung“ der Gegenspezies unabhängig vom Enantiomerenüberschuss. Jedoch steigt die Kristallisationszeit an, um so größer die Differenz des anfänglichen Enantiomerenüberschusses in Bezug auf die eutektische Linie wird (siehe Bild 5.49), da diese zunächst kristallisiert werden muss und die anfängliche Oberfläche der Saatkristalle kleiner ist. Im Fall der isothermen Versuche liegen die größten Übersättigungen beider Spezies zum Zeitpunkt der Saatzugabe vor. Somit ist bei großen anfänglichen Enantiomerenüberschüssen die Gegenspezies geringfügig übersättigt (spätere Keimbildung, siehe Bild 5.46) und bei kleineren anfänglichen Enantiomerenüberschuss stärker übersättigt (frühere Keimbildung).

Schwankungen der Anfangsbedingungen speziell bei den zyklischen Experimenten machen die Planung einer „größeren“ Pufferzone notwendig (siehe Bild 5.37, Threonin). Die starke Abhängigkeit der Löslichkeit von der Temperatur und die ungenauere Bestimmung der eutektischen Zusammensetzung (von $\sim 69 \pm 1 : 31 \pm 1$ bzw. $\sim 31 \pm 1 : 69 \pm 1$, siehe Kapitel 5.1.2) im Vergleich zum Threonin (50:50) erschwert die Kontrolle einer zyklischen Kristallisation zusätzlich (z.B. bei der Einstellung der optimalen Suspensionstemperatur). Daher wurden die anschließenden Experimente mit einem anfänglichen Enantiomerenüberschuss von $\sim 37\%$ ee (Racemat) und $\sim 43\%$ ee ((+)-Enantiomer) geplant.

5.2.2.3 Vergleich zwischen der absatzweisen geimpften isothermen (SI) und „auto seeded“ polythermen (ASP-I) Bevorzugten Kristallisation

Um einen Vergleich zwischen der geimpften isothermen und „auto seeded“ polythermen Bevorzugten Kristallisation durchführen zu können, wurden die Experimente unter den „optimierten“ Versuchsbedingungen (Anhang B, Tabellen B.6-7) wiederholt und die festen Phasen analysiert (HPLC, XRPD). Die Fest/flüssig-Trennung erfolgte wie in Bild 5.44 angedeutet kurz vor dem Einsetzen der Keimbildung der Gegenspezies. Die optischen Reinheiten, Produktmassen, Ausbeuten, Prozesszeiten und Produktivitäten sind für die geimpfte isotherme und „auto seeded“ polytherme Bevorzugte Kristallisation von (+)-Mandelsäure und der racemischen Verbindung der Mandelsäure in der Tabelle 5.9 zusammengefasst.

Kapitel 5: Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 5.9 *Optische Reinheiten, Produktmassen, Ausbeuten, Prozesszeiten und Produktivitäten bei der geimpften isothermen und „auto seeded“ polythermen Bevorzugten Kristallisation von (+)-Mandelsäure (blau) und der racemischen Verbindung (grün) der Mandelsäure.*

	Isotherm		Polytherm	
	Versuch 1	Versuch 2	Versuch 3	Versuch 4
Art der Saat	(+)-MS	(±)-MS	(+)-MS	(±)-MS
Optische Reinheit [%]	96,1	99,8	96,5	98,4
Produktmasse [g]	~2,5	~3,5	~13	~25
Ausbeute [%]	~9	~8	~41	~57
Prozesszeit [h]	~4,5	~4	~4	~4
Produktivität [g/h•kg]	~2,5 ^{a)}	~4,5 ^{a)}	~16,5 ^{b)}	~31,5 ^{b)}

Ausbeute= Produktmasse / verfügbare Masse der gewünschten Spezies;

Produktivität= Produktmasse / [Prozesszeit • Masse der Lösung];

Prozesszeit= Vorbereitungszeit + Kristallisationszeit;

^{a)}Vorbereitungszeit= 2¼ h;

^{b)}Vorbereitungszeit= 3½ h

Die beobachteten Reinheiten sind für beide Prozessstrategien ähnlich und größer als 96%. Prinzipiell lassen sich die Produktreinheiten durch einfaches Umkristallisieren bei Bedarf noch steigern. Analog zum Threonin konnten mit dem „auto seeded“ polythermen Kristallisationsprozess (Versuche 3-4) größere Produktmassen gewonnen und höhere Ausbeuten erzielt werden. Die gewonnenen Produktmassen und die berechneten Produktivitäten sind für die racemische Verbindung größer als für das Enantiomer. Die Ausbeute für das Zielprodukt, d.h. der (+)-Mandelsäure, beträgt ~9% für die geimpfte isotherme und ~41% für die „auto seeded“ polytherme Bevorzugte Kristallisation. Somit verbleiben ~91% der verfügbaren Masse an (+)-Mandelsäure bei der geimpften isothermen Bevorzugten Kristallisation bzw. ~59% bei der „auto seeded“ polythermen Bevorzugten Kristallisation in der Lösung. Die erzielten Ausbeuten stimmen nahezu mit den Ergebnissen, beobachtet für die Experimente des Threonins, überein (siehe Tabelle 5.6). Somit empfiehlt sich analog zum Threonin für beide Prozessstrategien die Durchführung eines zyklischen Prozesses. Die Prozesszeiten der beiden Prozessstrategien sind ähnlich. Entsprechend dem Verhältnis der Produktmassen ist somit die Produktivität bei der „auto seeded“ polythermen Bevorzugten Kristallisation um das ~6 fache größer als bei der geimpfte isothermen Bevorzugten Kristallisation. Somit ist die „auto seeded“ polytherme Bevorzugte Kristallisation im Fall der Mandelsäure ökonomisch attraktiver als die geimpften isotherme Bevorzugte Kristallisation.

5.2.2.4 Zyklische geimpfte isotherme Bevorzugte Kristallisation (SI)

Prinzipielle Machbarkeit

Die Ergebnisse zur zyklischen Gewinnung der racemischen Verbindung und der (+)-Mandelsäure werden in Bild 5.50 gezeigt und entsprechen dem in Kapitel 3 beschriebenen zyklischen Kristallisationsprozess (siehe Bild 3.2 z)). Die experimentellen Bedingungen der zyklischen isothermen Bevorzugten Kristallisation sind in der Tabelle B.8 zusammengefasst. In Bild 5.50 ist die zeitliche Änderung des Enantiomerenüberschusses dargestellt. Der vorgestellte Kristallisationsprozess besteht aus einem Start-Zyklus und fünf Halbzyklen.

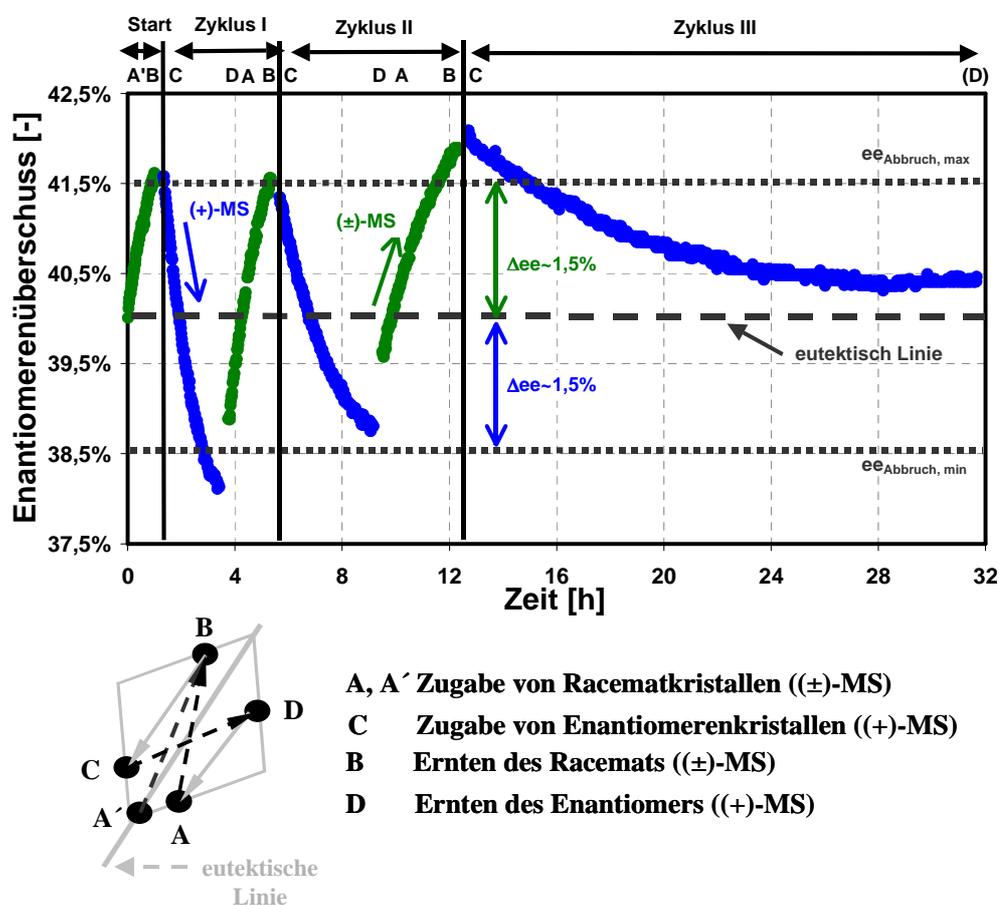


Bild 5.50 Verlauf des Enantiomerenüberschusses bei der Kristallisation von (+)-Mandelsäure (blau) und der racemischen Verbindung (grün) mittels der zyklischen isothermen Bevorzugten Kristallisation.

Wie in Bild 5.50 angedeutet, wurde die zyklische isotherme Bevorzugte Kristallisation der racemischen Verbindung (grün) und des (+)-Enantiomers der Mandelsäure (blau) aus einer eutektischen Lösung gestartet (Startpunkt A', $ee_{\text{Eut}} = 40\%$ ee). Durch Impfen mit Kristallen der racemischen Verbindung kristallisierte bevorzugt die racemische Verbindung aus und (+)-Mandelsäure reicherte sich in der Lösung an, wodurch der gemessene Enantiomeren-

Kapitel 5: Ergebnisse und Diskussion

überschuss anstieg. Der Zeitpunkt der Fest/flüssig-Trennung wurde anhand der absatzweise durchgeführten Experimente abgeleitet (Kapitel 5.2.2.1). Ein Bereich von ~0,5-1% ee wurde für eine „sichere“ Fest/flüssig-Trennung gewählt. Der gewonnene Feststoff wurde zur Untersuchung der Reinheit und der polymorphen Modifikation mittels HPLC und XRPD analysiert. Die flüssige Phase wurde in den Kristaller zurückgeführt und eutektisches Ausgangsmaterial hinzugegeben, wodurch der Startpunkt des ersten Zyklus erreicht wurde (Punkt C). Im Folgenden konnte abwechselnd (+)-Mandelsäure und die racemische Verbindung der Mandelsäure kristallisiert werden. Im Gegensatz zum Threonin (siehe Bild 5.35) ist jedoch ein asymmetrischer Prozess zu beobachten. Die Kristallisationszeit innerhalb des zyklischen Betriebs stieg mit der Anzahl der Zyklen signifikant an. Eine mögliche Erklärung ist die bereits bekannte Instabilität der Mandelsäure gegenüber Licht und höheren Temperaturen. Der vorgestellte Trennprozess dauerte etwa eine Woche und die Mutterlauge wurde für kurze Perioden auf eine Temperatur von ~50°C (T_{Start}) erhitzt. Es konnte eine kontinuierliche Gelbfärbung der Mutterlauge beobachtet werden. Im Chromatogramm wird neben der (-)- und (+)-Mandelsäure die Akkumulation einer unbekannt Substanz beobachtet (siehe HPLC-Analysen, Anhang A.1.2).

Bewertung des Kristallisationsprozesses

Die optischen Reinheiten, Produktmassen, Ausbeuten, Prozesszeiten und Produktivitäten der Experimente werden im Bild 5.51 und in der Tabelle 5.10 zusammengefasst.

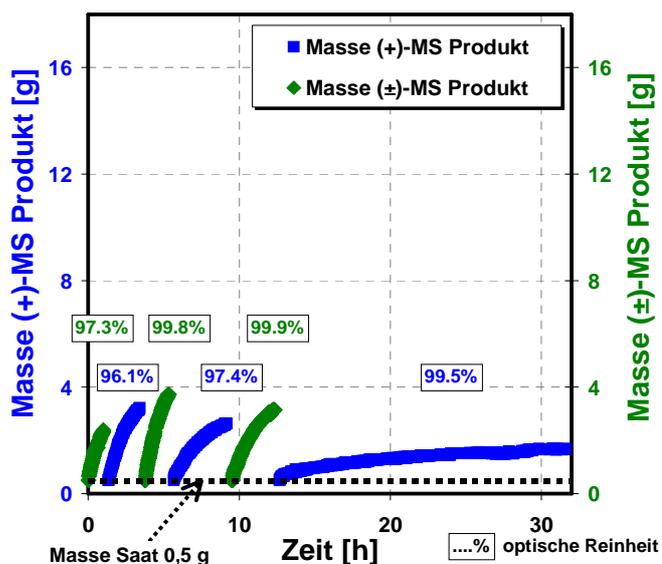


Bild 5.51 Berechnete Produktmassen und gemessene optische Reinheiten bei der Kristallisation von (+)-Mandelsäure (blau) und der racemischen Verbindung (grün) mittels der zyklischen isothermen Bevorzugten Kristallisation.

Kapitel 5: Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 5.10 Berechnete Produktivitäten und Ausbeuten sowie gemessene Prozesszeiten für die Experimente durchgeführt mittels der geimpften isothermen Bevorzugten Kristallisation bei der zyklischen Gewinnung von (+)-Mandelsäure (blau) und der racemischen Verbindung (grün) der Mandelsäure.

Zyklus	Start		I		II		III	
	A'-B	C-D	A-B	C-D	A-B	C-D	C-D	
Ausbeute [%]	0,8	1,1	1,6	1,0	1,3	0,5		
Prozesszeit [h]	3,3	4,3	3,8	5,8	5,1	21,3		
Produktivität [g/h·kg]	2,6	2,6	4,3	1,7	2,6	0,2		

Ausbeute= Produktmasse / Masse der Lösung;

Produktivität= Produktmasse / [Prozesszeit • Masse der Lösung];

Prozesszeit= Vorbereitungszeit + Kristallisationszeit;

Vorbereitungszeit= 2¼ h

Die gemessenen Produktreinheiten (siehe Bild 5.51) sind größer als 96% und somit etwas schlechter als die erzielten Reinheiten für das Stoffsystem Threonin/Wasser (Tabelle 5.7). Ein Vergleich der Produktmassen und Produktivitäten (siehe Bild 5.51 und Tabelle 5.10) lässt die Schlussfolgerung zu, dass die Produktmassen und Produktivitäten der racemischen Verbindung größer sind als die des Enantiomers. Das Verhältnis der Produktmassen beträgt ~3 : 2, was der eutektischen Zusammensetzung des Ausgangsstoffes entspricht (60% Racemat und 40% Enantiomer). Da die Kristallisationszeit der einzelnen Halbzyklen während des Prozesses signifikant anstieg, ist mit der Zeit eine deutliche Abnahme der Produktivität zu beobachten. Die erzielten Ausbeuten und Produktivitäten der ersten Halbzyklen sind größer als beim Threonin (Tabelle 5.7). Jedoch sind die erzielten Ausbeuten kleiner als die von Collet [Coll] geforderten 3-4%, die bei einem kommerziell relevanten Prozess erreicht werden sollten. Die vorgestellten Ergebnisse beweisen erstmals die Machbarkeit eines zyklischen geimpften isothermen Bevorzugten Kristallisationsprozesses für den Fall eines verbindungsbildenden Systems.

5.2.2.5 Zyklische „auto seeded“ polytherme Bevorzugte Kristallisation (ASP-II)

Prinzipielle Machbarkeit

Bild 5.52 zeigt die zeitliche Änderung des Enantiomerenüberschusses für die „auto seeded“ polythermen Kristallisationsexperimente. Die Versuchsbedingungen der Experimente zur zyklischen polythermen Bevorzugten Kristallisation der racemischen Verbindung (grün) und der (+)-Mandelsäure (blau) sind in der Tabelle B.9 (Anhang) zusammengefasst. Im Fall der

Kapitel 5: Ergebnisse und Diskussion

zyklischen „auto seeded“ polythermen Bevorzugten Kristallisation der Mandelsäure wurde die Prozessstrategie ASP-II verwendet. Die Vorbereitungsphase ist nicht dargestellt. Der vorgestellte Kristallisationsprozess besteht aus einem Start-Zyklus und sechs Halbzyklen. Der Kristallisationsprozess wurde mittels *Online*-Analytik (Polarimeter und Dichtemessgerät) verfolgt. Gelegentlich wurden auch Proben entnommen und mittels *Offline*-Analytik (HPLC, Refraktometer) analysiert, (dargestellt als viereckige Datenpunkte in Bild 5.52).

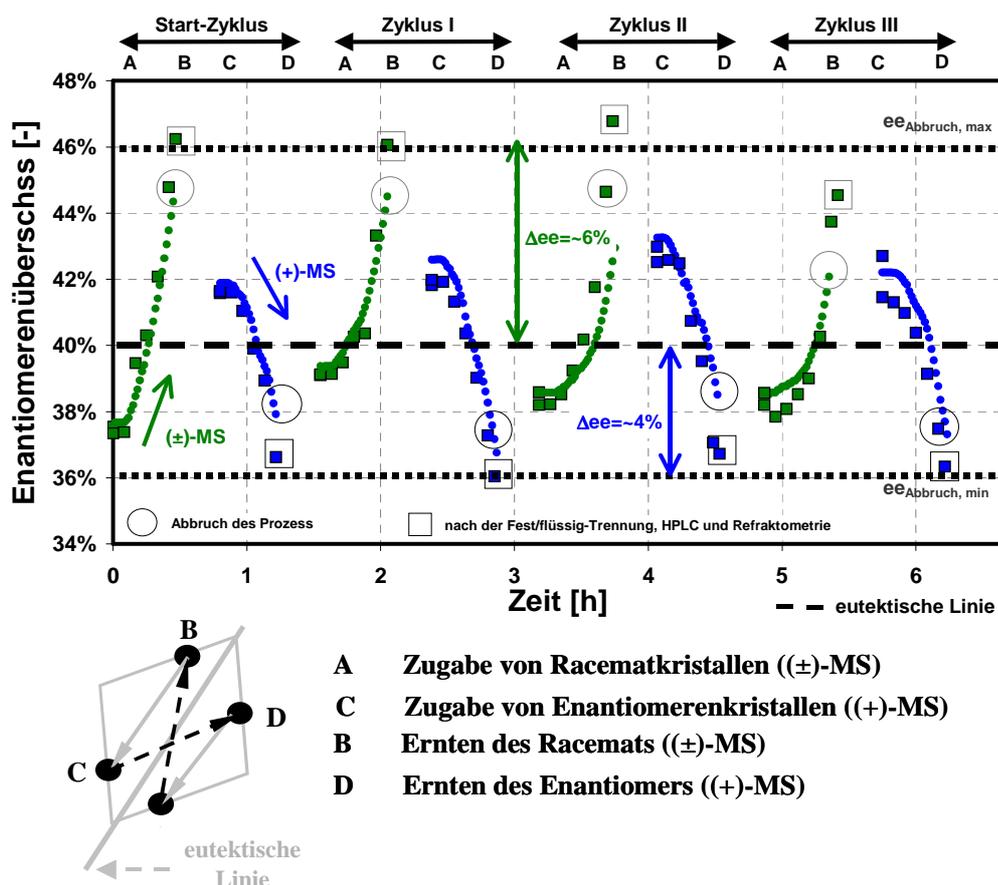


Bild 5.52 Verlauf des Enantiomerenüberschusses bei der Kristallisation der racemischen Verbindung (grün) und der (+)-Mandelsäure (blau) mittels der zyklischen polythermen Bevorzugten Kristallisation. Rund: *Online*-Analytik (Polarimeter und Dichtemessgerät), Viereckig: *Offline*-Analytik (HPLC, Refraktometer).

Wie in Bild 5.52 angedeutet, wurde abwechselnd die racemische Verbindung (grün) und das (+)-Enantiomer der Mandelsäure (blau) kristallisiert. Analog zum isothermen Prozess (Bild 5.50) wird ein asymmetrischer Prozess beobachtet. Der Zeitpunkt der Fest/flüssig-Trennung wurde anhand der absatzweise durchgeführten Experimente abgeleitet (Kapitel 5.2.2.2). Während der Fest/flüssig-Trennung kristallisierte die Ziel Spezies weiter aus, was den Unterschied des Enantiomerenüberschusses der flüssigen Phase am Ende der Kristallisation, ermittelt mittels der *Online*-Analytik und nach der Fest/flüssig-Trennung, ermittelt mittels der *Offline*-Analytik, erklärt. Der gewonnene Feststoff wurde mittels HPLC

Kapitel 5: Ergebnisse und Diskussion

und XRPD analysiert zwecks Untersuchung der Reinheit und der polymorphen Modifikationen. Im Gegensatz zu den isothermen zyklischen Kristallisationsexperimenten ist die Kristallisationszeit der einzelnen Halbzyklen konstant. Des Weiteren konnte die Kristallisationszeit um mehr als die Hälfte reduziert werden.

Der Kristaller wurde vor dem einfallenden Licht geschützt und die maximale Temperatur konnte auf die Suspensionstemperatur gesenkt werden ($<30^{\circ}\text{C}$), da die Prozessstrategie ASP-II verwendet worden ist. Eine Verfärbung der Mutterlauge, wie bei den zyklischen isothermen Experimenten, wurde nicht beobachtet, ebenso wenig wie eine signifikante Akkumulation der beobachteten Verunreinigung im Chromatogramm. Alternativ sollte auch das Arbeiten unter einer Stickstoffatmosphäre die Akkumulation der Verunreinigung reduzieren. Wie am Beispiel der Mandelsäure gezeigt, war eine signifikante Reduzierung der Zersetzungsprodukte durch die Anwendung der Prozessstrategie ASP-II möglich.

Bewertung des Kristallisationsprozesses

Die optischen Reinheiten, Produktmassen, Ausbeuten, Prozesszeiten und Produktivitäten für den zyklischen „auto seeded“ polythermen Kristallisationsprozess sind in dem Bild 5.53 und in der Tabelle 5.11 zusammengefasst.

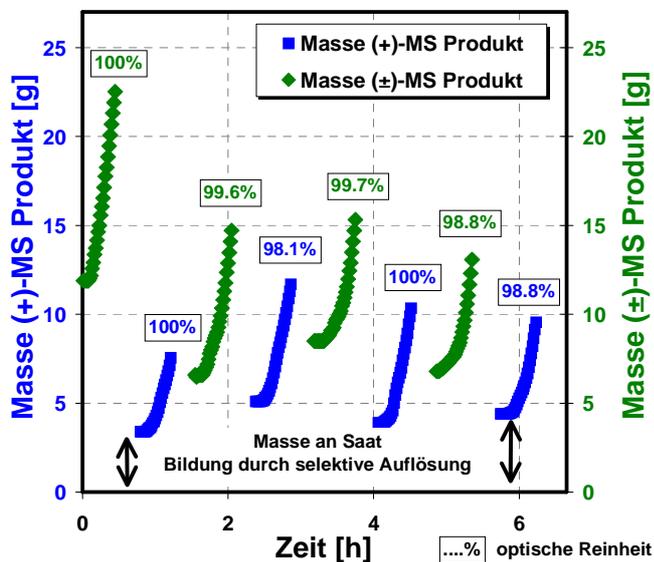


Bild 5.53 Berechnete Produktmassen und optische Reinheiten bei der Kristallisation von (+)-Mandelsäure (blau) und der racemischen Verbindung (grün) mittels der zyklischen polythermen Bevorzugten Kristallisation.

Kapitel 5: Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 5.11 Berechnete Produktivitäten und Ausbeuten sowie gemessene Prozesszeiten für die Experimente durchgeführt mittels der „auto seeded“ polythermen Bevorzugten Kristallisation bei der zyklischen Gewinnung von (+)-Mandelsäure (blau) und der racemischen Verbindung (grün) der Mandelsäure.

Zyklus	Start		I		II		III	
	A-B	C-D	A-B	C-D	A-B	C-D	A-B	C-D
Ausbeute [%]	7,5	2,4	4,5	3,7	5,1	3,5	3,5	3,0
Prozesszeit [min]	133	130	135	133	138	133	138	133
Produktivität [g/h•kg]	33,8	11,4	20,3	16,7	23,3	15,7	15,4	13,1

Ausbeute= Produktmasse / Masse der Lösung;

Produktivität= Produktmasse / [Prozesszeit • Masse der Lösung];

Prozesszeit= Vorbereitungszeit + Kristallisationszeit;

Vorbereitungszeit= 1¼ h

Die gemessenen Produktreinheiten sind größer als 98% und somit größer als bei der isothermen Bevorzugten Kristallisation (Bild 5.51). Ein Vergleich der Produktmassen und Produktivitäten lässt zwei Schlussfolgerungen zu:

a) Analog zur zyklischen isothermen Kristallisation sind die Produktmassen und Produktivitäten der racemischen Verbindung größer als die des Enantiomers (Rac : (+)-En; ~3 : ~2, entspricht dem eutektischen Mischungsverhältnis) und

b) Analog zum Threonin sind die gewonnenen Produktmassen bei der „auto seeded“ polythermen Kristallisation größer als die der geimpften isothermen Kristallisation.

Im Vergleich zum Threonin sind die berechneten Ausbeuten für die (+)-Mandelsäure etwas kleiner und die erzielbaren Produktivitäten nahe zu identisch. Für die racemische Mandelsäure werden im Vergleich zum Threonin deutlich größere Ausbeuten (~132%) und Produktivitäten (~173%) erzielt. Die Ausbeuten entsprechen den von Collet [Coll] geforderten Werten. Die Kristallisationszeiten sind aufgrund der stärkeren Temperaturabhängigkeit der Löslichkeit kürzer als beim Threonin (siehe Tabelle 5.8, Mittelwerte ASP-II). Gegenüber der isothermen Bevorzugten Kristallisation konnten die Prozesszeiten deutlich gesenkt werden. Die vorgestellten Ergebnisse beweisen erstmals die Machbarkeit eines zyklischen „auto seeded“ polythermen Bevorzugten Kristallisationsprozesses für den Fall der verbindungs bildenden Systeme.

Kapitel 5: Ergebnisse und Diskussion

5.2.2.6 Bewertung der zyklischen „auto seeded“ polythermen Bevorzugten Kristallisation (ASP-II) mit den Literaturdaten der konglomeratbildenden Stoffsysteme

Die vorgestellten Ergebnisse zeigten erstmals die Machbarkeit der Bevorzugten Kristallisation für den Fall eines verbindungsbildenden Stoffsystems. Zur Bewertung der kommerziellen Attraktivität des Trennprozesses sollen im folgenden Abschnitt die erzielten Produktreinheiten, Produktivitäten und Ausbeuten für das Stoffsystem Mandelsäure/Wasser für den Fall der zyklischen „auto seeded“ polythermen Bevorzugten Kristallisation mit Daten aus der Literatur für die konglomeratbildenden Systeme verglichen werden.

Tabelle 5.12 *Optische Reinheiten, Ausbeuten und Produktivitäten für die Kristallisation von (+)-Mandelsäure im Vergleich mit verschiedenen Literaturdaten konglomeratbildender Systeme. Die vorgestellten Daten sind Mittelwerte mehrerer Zyklen, abhängig vom verfügbaren Datenmaterial. Die Berechnung der Produktivität beruht auf der Tatsache, dass gewöhnlich nur eines der Enantiomere Zielprodukt ist (gilt für (+)-Mandelsäure und Konglomerate). Die Prozesszeit der unerwünschten Spezies wird als Totzeit berücksichtigt (doppelte Prozesszeit).*

	Typ der Bevorzugten Kristallisation	Optische Reinheit [%]	Ausbeute [%]	Produktivität [g/h•kg]
DL-Lysine-3,5-dinitrobenzoat ^{Sato}	geimpft polytherm	91,8	4,4	8,5
(±)-5-(4-Bromophenyl)-5-methylhydantoin ^{Cour}	"auto seeded" polytherm	96,0	2,3	4,2
α-Methyl-4-carboxyphenylglycin ^{Ndzi}	"auto seeded" polytherm	96,8	2,9	5,3
Threonin ^{Coqu}	"auto seeded" polytherm	96,0	3,9	7,1
Threonin ^{diese Arbeit}	"auto seeded" polytherm	99,1	4,1	6,7
(+)-Mandelsäure ^{diese Arbeit} (verbindungsbildendes System)	"auto seeded" polytherm	99,2	3,1	7,0

Ausbeute= Produktmasse / Masse der Lösung;
Produktivität= Produktmasse / [2 • Prozesszeit • Masse der Lösung];
Prozesszeit= Vorbereitungszeit + Kristallisationszeit;
Vorbereitungszeit= 1¾ h

Die erzielten durchschnittlichen Produktreinheiten sind für die (+)-Mandelsäure und das Threonin größer als die in der Literatur veröffentlichten Daten, was auf die kontinuierliche Prozessüberwachung sowie eine optimierte Fest/flüssig-Trennung (<1 min) zurückzuführen ist. Die erzielten Ausbeuten und Produktivitäten liegen im Bereich der Ergebnisse, wie sie nach dem Stand der Forschung für konglomeratbildende Systeme in der Literatur

Kapitel 5: Ergebnisse und Diskussion

veröffentlicht werden. Nach Collet sollte ein industriell relevanter Prozess Ausbeuten von 3-4% (bezogen auf die Masse der Lösung) aufweisen [Coll]. Wie am Beispiel der (+)-Mandelsäure gezeigt, ist die Bevorzugte Kristallisation eine interessante Option zur Gewinnung reiner Enantiomere aus angereicherten Mutterlaugen auch im Fall der verbindungsbildenden Systeme.

5.2.2.7 Experimente zur Maßstabsvergrößerung - Machbarkeit, Überlegungen zur Prozessgestaltung und Charakterisierung der festen Phase

Im Fall des Stoffsystems Mandelsäure/Wasser wurden neben den vorgestellten Experimenten im Labormaßstab (350 ml) zur zyklischen „auto seeded“ polythermen Bevorzugten Kristallisation auch Versuche zur Maßstabsvergrößerung durchgeführt. In diesem Zusammenhang wurden Überlegungen zur Prozessgestaltung untersucht, mit dem Ziel die Ausbeute des gesamten Kristallisationsprozesses nochmals zu steigern. So ist die Möglichkeit untersucht worden, am Ende der zyklischen Kristallisation einen Abbruch-Zyklus experimentell zu realisieren, um die noch in der Mutterlauge verbliebene Mandelsäure zu gewinnen. Zum Ende der Versuchsreihe wurde die Möglichkeit einer technischen Realisierung im Technikummaßstab überprüft. Dabei wurde neben der flüssigen Phase analog zum Threonin die zeitliche Änderung der partikulären Phase näher betrachtet.

Maßstabsvergrößerung (1 L) - Prinzipielle Machbarkeit

Bild 5.54 zeigt die zeitliche Änderung des Enantiomerenüberschusses der Experimente zur Maßstabsvergrößerung (1L). Die Versuchsbedingungen sind im Anhang B in der Tabelle B.10 zusammengefasst. Im Fall des Start-Zyklus und während der vier Halbzyklen wurde die Prozessstrategie ASP-II verwendet. Bei dem Abbruch-Zyklus, d.h. dem Herunterfahren des zyklischen Kristallisationsprozesses zur Steigerung der Ausbeute des gesamten Kristallisationsprozesses, kam die Prozessstrategie ASP-I zum Einsatz. Die Züchtung der Saatkristalle erfolgte durch das schrittweise Absenken der Suspensions-temperatur und nicht durch die Zugabe von neuem Ausgangsmaterial. Dargestellt sind die Vorbereitungsphase und der Kristallisationsprozess.

Die optischen Reinheiten, Restfeuchten des Produkts, Produktmassen, Ausbeuten, Prozesszeiten und Produktivitäten sind für den vorgestellten Kristallisationsprozess im Vergleich zu den Laborexperimenten (350 ml-Maßstab, siehe auch Kapitel 5.2.2.5) in der Tabelle 5.13 zusammengefasst.

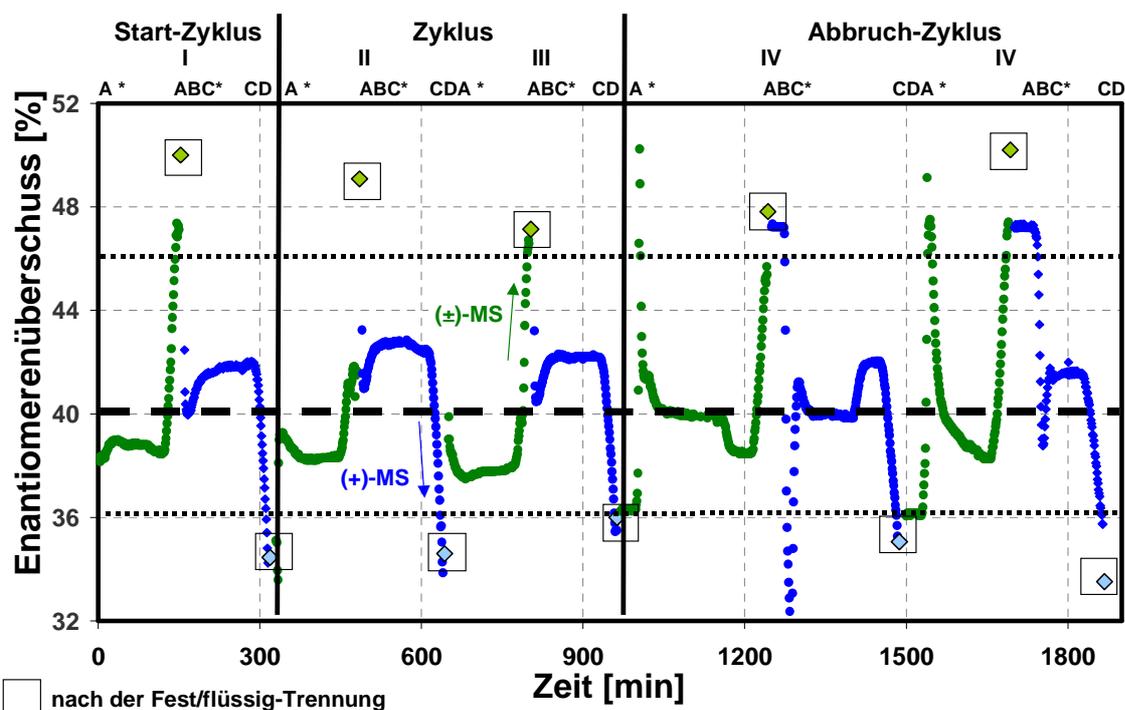


Bild 5.54 Verlauf des Enantiomerenüberschusses bei der zyklischen Kristallisation der racemischen Verbindung (grün) und der (+)-Mandelsäure (blau), durchgeführt mittels der „auto seeded“ polythermen Bevorzugten Kristallisation im 1 L-Maßstab. Dargestellt ist die Vorbereitungsphase und der Kristallisationsprozess entsprechend der Prozessstrategie ASP-I (Start-Zyklus und Zyklus) bzw. Prozessstrategie ASP-II (Abbruch-Zyklus).

Bild 5.54 zeigt die abwechselnde Kristallisation des Racemats (grün, $A^* \rightarrow A \rightarrow B$) und des (+)-Enantiomers (blau, $C^* \rightarrow C \rightarrow D$) im 1 L-Maßstab. Der Zeitpunkt der Fest/flüssig-Trennung konnte an Hand der zyklischen Experimente, durchgeführt im Labormaßstab, abgeleitet werden (Kapitel 5.2.2.5).

Die erzielten optischen Reinheiten, Restfeuchten des Produkts, Prozesszeiten, Ausbeuten und Produktivitäten des Start-Zyklus und der vier Halbzyklen sind vergleichbar mit denen der Laborexperimente (350 ml-Maßstab). Die mittleren Produktreinheiten sind etwas geringer als bei den Experimenten im Labormaßstab (racemische Verbindung 99,1 / (99,8) und (+)-Mandelsäure 98,2 / (99,4)). Ursache hierfür könnte die etwas längere Filtrationsdauer von ~1-2 Minuten und die Reduzierung des Waschwassers (um ~25%) sein. Die benötigte Menge an Waschwasser wurde so gewählt, dass die Masse der Gesamtlösung während des zyklischen Betriebs konstant gehalten werden konnte. Die Verluste an Mutterlauge von ~5-10% pro Fest/flüssig-Trennung konnten auf diese Weise kompensiert werden. Die höheren Restfeuchten für das (+)-Enantiomer der Mandelsäure im Vergleich zur racemischen Verbindung könnten eine Erklärung für die tendenziell niedrigeren Produktreinheiten des (+)-Enantiomers sein. Die erzielten Produktmassen bezogen auf den Maßstab sowie die resultierenden Ausbeuten und Produktivitäten sind mit ~118% (Rac) bzw. ~134% ((+)-E)

größer als bei den Laborexperimenten. Auch hierfür sollte die Ursache in den veränderten Bedingungen für die Fest/flüssig-Trennung liegen.

Tabelle 5.13 Optische Reinheiten, Restfeuchten des Produkts, Produktmassen, Ausbeuten, Prozesszeiten und Produktivitäten für die zyklische polytherme Bevorzugte Kristallisation der racemischen Verbindung und der (+)-Mandelsäure. Vergleich der Resultate erzielt im 1 L-Maßstab mit denen im Labormaßstab (in Klammern).

Zyklus	Start-Zyklus			Zyklen						Abbruch-Zyklus			
	A-B	C-D	I	II		III		IV		V			
Schritt				A-B	C-D	A-B	C-D	A-B	C-D	A-B	C-D	A-B	C-D
Optische Reinheit [%]	99,1 (100)	98,8 (100)		99,5 (99,6)	98,2 (98,1)	98,7 (99,7)	97,5 (100)	99,9	98,2	99,1	97,7		
Restfeuchte Produkt [%]	9,6 (9,1)	24 (14,3)		12,3 (11,3)	20,4 (22,3)	7,2 (9,0)	31,1 (22,2)	10,7	23,8	10,0	21,6		
Produktmasse [g]	85,4 (22,5)	44,1 (7,1)		60,7 (13,4)	44,0 (11,2)	57,2 (15,3)	42,5 (10,4)	51,2	31,8	38,0	21,2		
Ausbeute [%]	8,5 (7,5)	4,4 (2,4)		6,1 (4,5)	4,4 (3,7)	5,7 (5,1)	4,3 (3,5)	5,1	3,2	3,8	2,1		
Prozesszeit [min]	135 (133)	135 (130)		135 (135)	135 (133)	135 (138)	135 (133)	240	245	245	250		
Produktivität [g/h•kg]	37,9 (33,8) ^{a)}	19,6 (11,4) ^{a)}		27,2 (20,3) ^{a)}	20,2 (16,7) ^{a)}	26,6 (23,3) ^{a)}	19,1 (15,7) ^{a)}	17,3 ^{b)}	8,7 ^{b)}	10,8 ^{b)}	6,2 ^{b)}		

Produktivität= Produktmasse / [Prozesszeit • Masse der Lösung];

Prozesszeit= Vorbereitungszeit + Kristallisationszeit;

a) Vorbereitungszeit= 1¼ h;

b) Vorbereitungszeit= 3½ h

Kapitel 5: Ergebnisse und Diskussion

Die erzielten optischen Reinheiten und Restfeuchten des Produkts während des Abbruch-Zyklus sind vergleichbar mit denen des Start-Zyklus bzw. der vier Halbzyklen. Die Produktmassen, Ausbeuten und Produktivitäten nehmen jedoch kontinuierlich mit der Anzahl an Zyklen ab. Ursache hierfür ist, dass sich der Kristallisationsprozess immer weiter von seinen „optimierten“ Kristallisationsbedingungen entfernt, d.h. trotz größerer Unterkühlungen (ΔT) bei niedrigen Temperaturen nimmt die maximal erzielbare Übersättigung (Δw ; siehe Kapitel 5.1.2) und somit die maximal erzielbare Produktmasse ab. Des Weiteren sinkt die Masse an Mutterlauge um rund 5-10% pro Halbzyklus, da die Verluste nicht mehr durch die Zugabe von neuem eutektischen Ausgangsmaterial und Washwasser kompensiert wurden.

Maßstabsvergrößerung (1 L) - Überlegungen zur Prozessgestaltung

Bild 5.55 zeigt die Entwicklung der Ausbeute bezogen auf die verfügbare Spezies des Kristallisationsprozesses in Abhängigkeit der Anzahl an Zyklen. Die Bedeutung des Abbruch-Zyklus und deren Einfluß auf die Steigerung der Ausbeute ist ebenfalls angedeutet. Berechnet wurde die Ausbeute auf Grundlage der in Tabelle 5.13 dargestellten Resultate. Die mathematischen Grundlagen zur Berechnung der Ausbeute bezogen auf die verfügbare Spezies für den Kristallisationsprozess sind im Anhang C zusammengefasst.

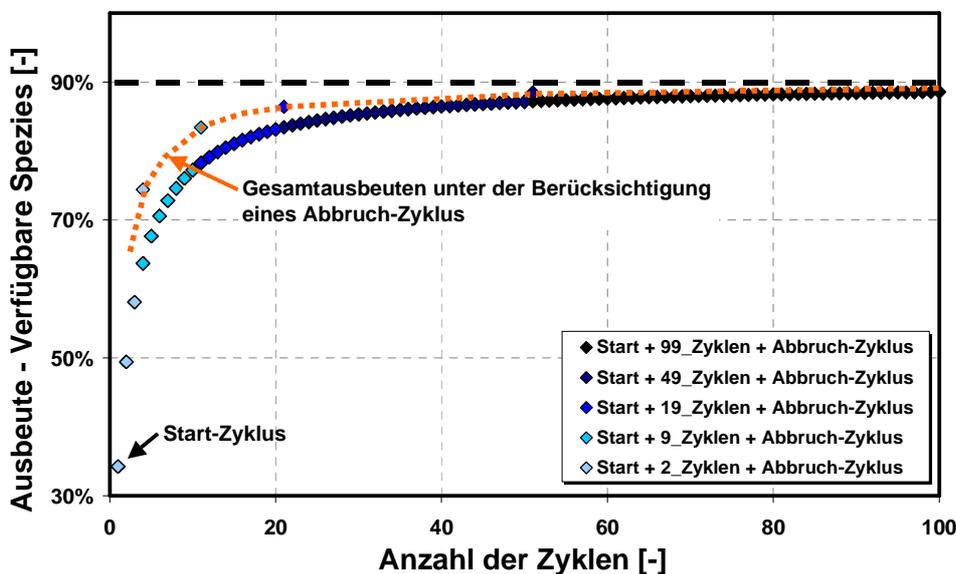


Bild 5.55 Entwicklung der Ausbeute-Verfügbare Spezies des Kristallisationsprozesses in Abhängigkeit der Anzahl an Zyklen. Darstellung des Einflusses des Abbruch-Zyklus auf die Steigerung der Ausbeute-Verfügbare Spezies (orange).

Die maximale Ausbeute der (+)-Mandelsäure für den Start-Zyklus beträgt ~34%, was knapp unterhalb der Ausbeute der absatzweisen Kristallisation liegt (siehe Tabelle 5.9). Während der zyklischen Gewinnung von (+)-Mandelsäure und der racemischen Verbindung aus

Kapitel 5: Ergebnisse und Diskussion

eutektischem Ausgangsmaterial beträgt die theoretische Gesamtausbeute des Kristallisationsprozesses 100%. Aufgrund von Verlusten z.B. bei der Fest/flüssig-Trennung reduziert sich die maximale Gesamtausbeute auf ~90%. Somit variiert die Ausbeute bezogen auf die verfügbare Spezies des Kristallisationsprozesses zwischen ~34% und ~90% in Abhängigkeit der Anzahl an Zyklen, wie in Bild 5.55 gezeigt.

Des Weiteren ist die Entwicklung der Gesamtausbeute des Kristallisationsprozesses unter Berücksichtigung des Abbruch-Zyklus dargestellt. Ziel des Abbruch-Zyklus ist die Gewinnung der Mandelsäure, die in der Mutterlauge verblieben ist und somit die Steigerung der Ausbeute bezogen auf die verfügbare Spezies. Es ist zu beobachten, dass bei einer geringen Anzahl an Zyklen eine deutliche Steigerung der Ausbeute erzielt werden kann. Für den in Bild 5.54 dargestellten Kristallisationsprozess kann z.B. eine Steigerung der Gesamtausbeute von ~58% auf ~75% erzielt werden. Ab einer Anzahl von ~50-60 Zyklen ist kaum noch eine signifikante Steigerung der maximalen Gesamtausbeute mittels eines Abbruch-Zyklus zu erzielen.

Maßstabsvergrößerung (1 L) - Charakterisierung der festen Phase

In Bild 5.56 werden die Ergebnisse zur Untersuchung der partikulären Phase mittels der PVM-Sonde am Beispiel des Start-Zyklus (d.h. Prozessstrategie ASP-II) gezeigt. Mit der Hilfe der PVM-Sonde wurde die Partikelanzahl und der Mittelwert der Partikelgröße während des Kristallisationsprozesses *inline* verfolgt. Dargestellt sind die Vorbereitungsphase (d.h. A*--A und C*--C) und die Bevorzugte Kristallisation (d.h. A→B und C→D).

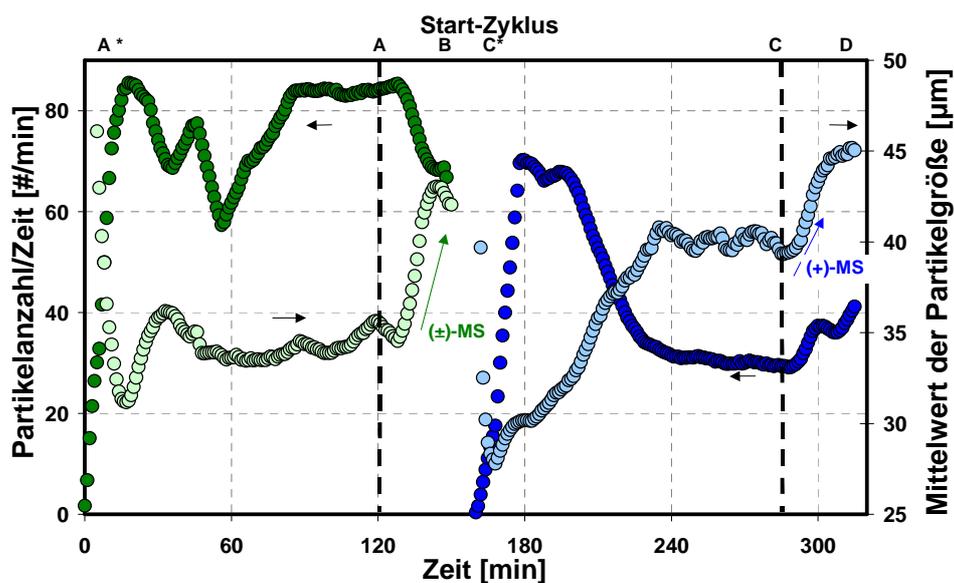


Bild 5.56 Partikelanzahl und der Mittelwert der Partikelgröße pro Zeiteinheit bei der zyklischen Kristallisation der racemischen Verbindung (grün) und der (+)-Mandelsäure (blau) gemessen mittels der PVM-Sonde, dargestellt für den Start-Zyklus.

Kapitel 5: Ergebnisse und Diskussion

Bild 5.57 zeigt *Inline*-Aufnahmen der racemischen Verbindung und der (+)-Mandelsäure zu markanten Prozesszeiten.

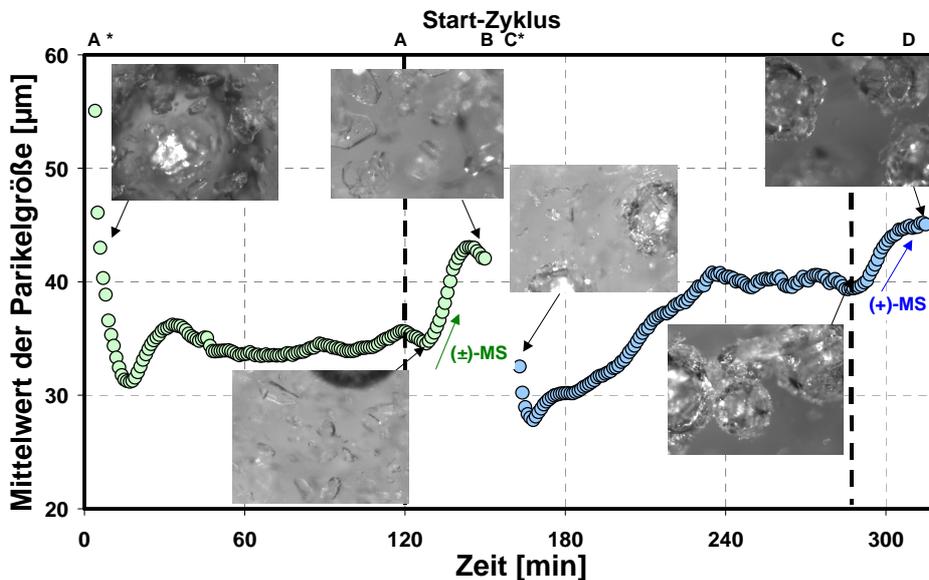


Bild 5.57 Mittelwert der Partikelgröße pro Zeiteinheit und *Inline*-Aufnahmen der Partikel bei der zyklischen Kristallisation der racemischen Verbindung und der (+)-Mandelsäure gemessen mittels der PVM-Sonde, dargestellt für den Start-Zyklus.

Wie das Bild 5.56 zeigt, ist der Verlauf der „auto seeded“ polythermen Bevorzugten Kristallisation mit der Hilfe der PVM-Sonde analog zum Threonin „gut“ zu verfolgen. Analog zum Threonin (Bild 5.34 und 5.41) unterliegen die PVM-Signale einer gewissen Schwankung. Bei der selektiven Auflösung von Partikeln während der Vorbereitungsphase (A*--A und C*--C) sollte eine kontinuierliche Abnahme der Partikelanzahl und eine Zunahme des Mittelwerts der Partikelgröße zu beobachten sein. Prinzipiell, ist für die racemische Verbindung ein derartiges Verhalten in Bild 5.56 angedeutet. Im Fall der (+)-Mandelsäure ist die Bildung von Blasen bzw. von Schaum zu erkennen (siehe Bild 5.57). Die Messung der Partikelanzahl und des Mittelwerts der Partikelgröße wird mit großer Wahrscheinlichkeit von diesem Verhalten beeinflusst. Auf den zu erwartenden Trend ist jedoch „kaum“ eine Beeinflussung zu beobachten, er ist sogar deutlich ausgeprägter als bei der racemischen Verbindung. Beim Wachstum der Partikel (A→B und C→D) sollte eine kontinuierliche Zunahme des Mittelwerts der Partikelgröße zu beobachten sein. Sowohl bei der Kristallisation der (+)-Mandelsäure als auch der racemischen Verbindung ist ein derartiges Verhalten zu erkennen. Die gemessene Anzahl an Partikeln sollte prinzipiell abnehmen, wie bei der racemischen Verbindung zu erkennen ist. Im Fall der Kristallisation der (+)-Mandelsäure wird genau das entgegengesetzte Verhalten beobachtet, was möglicherweise auf die Bildung von Blasen zurückzuführen ist.

Kapitel 5: Ergebnisse und Diskussion

Die geringe Anzahl an vermessenen Partikeln pro Zeiteinheit und die Blasenbildung erschweren die Interpretation der gemessenen Daten signifikant. Teilweise weichen die gemessenen Daten vom zu erwartenden Trend ab. Dieses Verhalten lässt sich jedoch zum Teil durch die Betrachtung der aufgenommenen Bilder (siehe Bild 5.57) erklären.

In Bild 5.58 ist die Summenverteilung der Partikellänge (Feret-Max) der Produkte aller Halbzyklen gemessen mittels eines Lichtmikroskops dargestellt. Es wurden jeweils zwischen 200 und 400 Partikel vermessen.

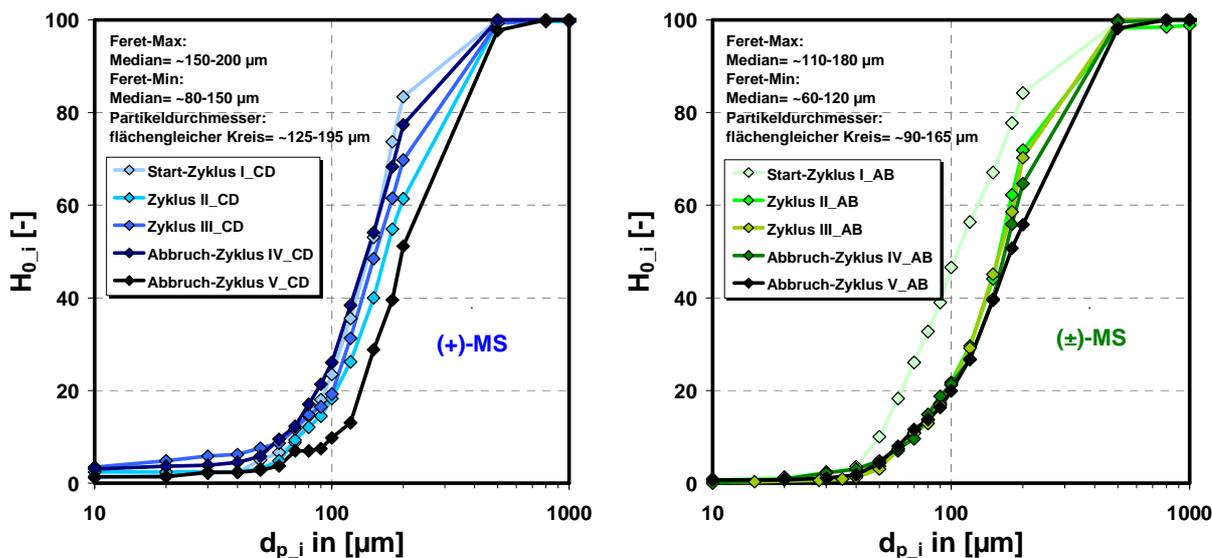


Bild 5.58 Summenverteilung der Partikellänge (Feret-Max) der Produkte aller Halbzyklen ermittelt mittels eines Lichtmikroskops. Die Auswertung der Mikroskopaufnahmen erfolgte mit Hilfe der Bildanalysesoftware AxioVision 4.1, der Firma Zeiss).

Die Mediane der Partikellänge (Feret-Max, $x_{50,0}$) und Partikelbreite (Feret-Min) der Produkte bei der zyklischen Bevorzugten Kristallisation der (+)-Mandelsäure bzw. der racemischen Verbindung betragen rund 150-200 µm und 80-150 µm bzw. 110-180 und 60-120 µm. Die resultierenden Partikeldurchmesser für einen flächengleichen Kreis wurden mit etwa 125-195 µm bzw. 90-165 µm berechnet. Die ermittelten Partikeldurchmesser aus den mikroskopischen Bildaufnahmen sind größer als die Mittelwerte der Partikelgröße ((+)-Mandelsäure ~45 µm und racemischen Verbindung ~42 µm), die mittels der PVM-Sonde gemessen worden sind (siehe Bild 5.57). Dies ist vermutlich auf die Plättchenform der Mandelsäurepartikel zurückzuführen. So vermisst die PVM-Sonde in der Suspension auch die kleineren Seitenkanten, während bei den mikroskopischen Untersuchungen im Fall von plättchenförmigen Partikeln „generell“ die flächengrößten Seiten vermessen werden. Des Weiteren entspricht der Median einer Partikelgrößenverteilung nicht automatisch dem Mittelwert einer Partikelgrößenverteilung. Die mikroskopischen Aufnahmen deuten jedoch auf eine gute Reproduzierbarkeit der Partikelgrößenverteilung der einzelnen Halbzyklen hin.

Kapitel 5: Ergebnisse und Diskussion

Maßstabsvergrößerung (20 L) - Prinzipielle Machbarkeit

In den Bildern 5.59-5.62 werden die Ergebnisse zur Kristallisation der racemischen Verbindung und der (+)-Mandelsäure im 20 L-Maßstab gezeigt. Es sind jeweils die Änderungen des Enantiomerenüberschusses und der Reaktortemperatur bzw. der Partikelanzahl und des Mittelwerts der Partikelgröße (d.h. der Sehnenlänge, FBRM-Sonde) als Funktion der Zeit dargestellt. Die Versuchsbedingungen der Experimente, durchgeführt in den 20 L-Maßstab, werden im Anhang B in der Tabelle B.11 zusammengefasst.

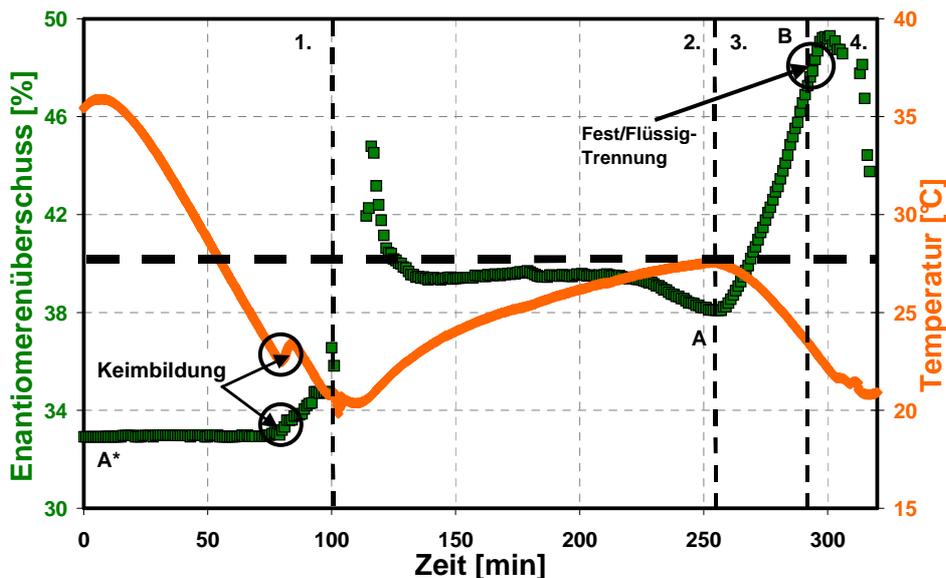


Bild 5.59 Verlauf des Enantiomerenüberschusses und der Temperatur bei der Kristallisation der racemischen Verbindung im 20 L-Maßstab (Phasen 1-4 entsprechend Bild 5.31).

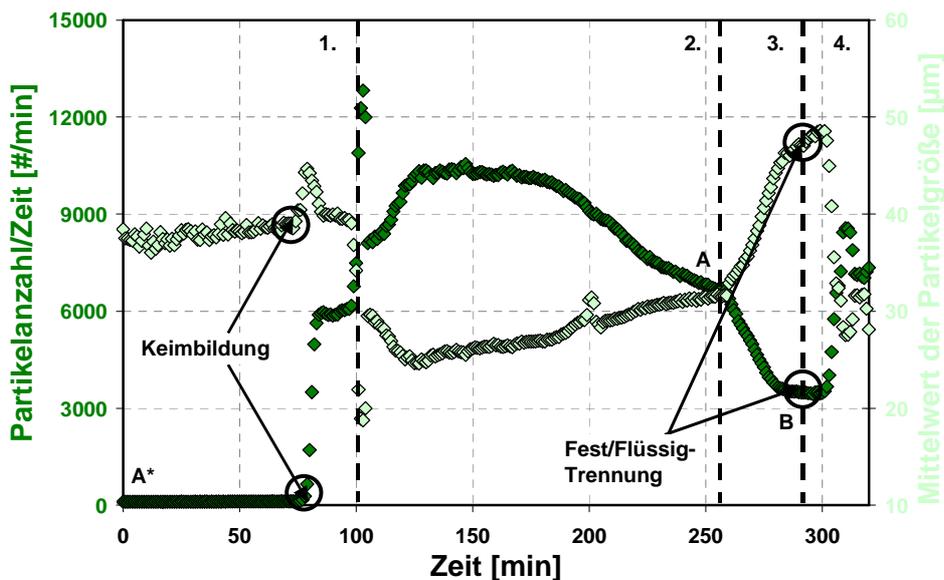


Bild 5.60 Partikelanzahl und Mittelwert der Partikelgröße pro Zeiteinheit gemessen mittels der FBRM-Sonde bei der „auto seeded“ polythermen Kristallisation der racemischen Verbindung im 20 L-Maßstab (Phasen 1-4 entsprechend Bild 5.31).

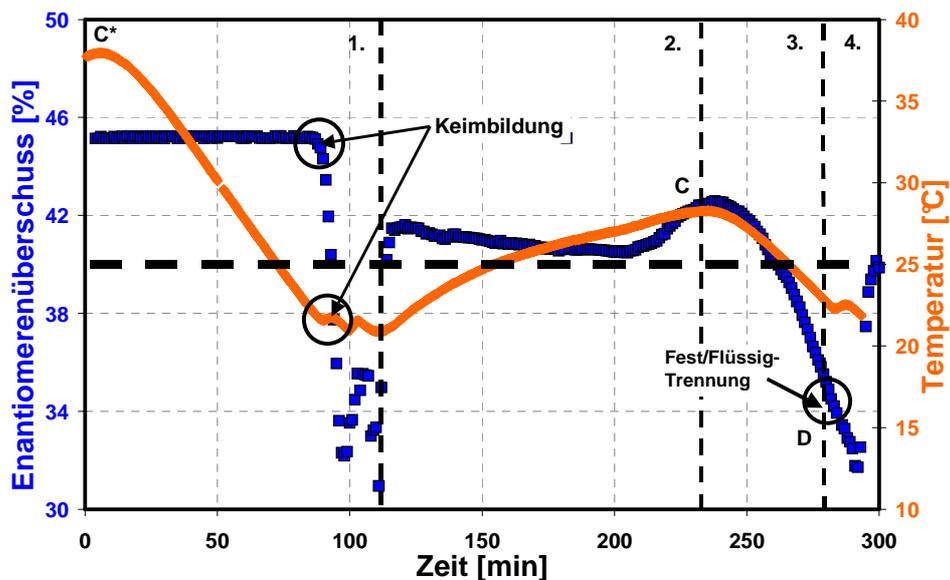


Bild 5.61 Verlauf des Enantiomerenüberschusses und der Temperatur bei der Kristallisation von (+)-Mandelsäure im 20 L-Maßstab (Phasen 1-4 entsprechend Bild 5.31).

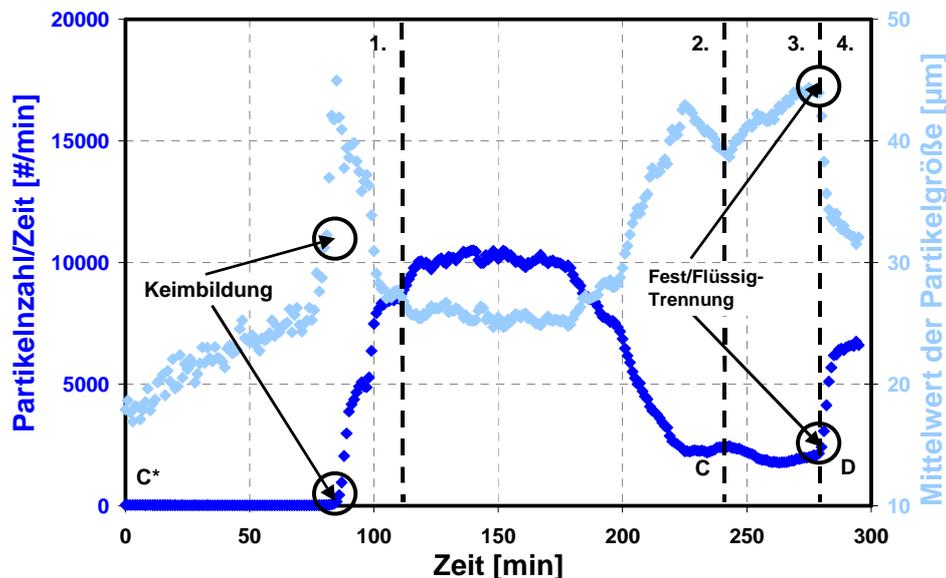


Bild 5.62 Partikelanzahl und Mittelwert der Partikelgröße pro Zeiteinheit gemessen mittels der FBRM-Sonde bei der „auto seeded“ polythermen Kristallisation der (+)-Mandelsäure im 20 L-Maßstab (Phasen 1-4 entsprechend Bild 5.31).

Entsprechend der Prozessstrategie ASP-I ist in den Bildern 5.59-5.62 der Verlauf der Temperatur, des Enantiomerenüberschusses, der Partikelanzahl und des Mittelwerts der Partikelgröße (FBRM-Sonde) dargestellt. Die Trennexperimente wurden mittels der Prozessstrategie ASP-I durchgeführt, da wie bereits in Kapitel 5.2.1.5 diskutiert, die Prozessstrategie ASP-I im Fall einer Prozessoptimierung einen signifikanten Vorteil bietet, der Ansatz ist mehrfach wiederverwendbar. Prinzipiell entsprechen die gezeigten Trennexperimente für die racemische Verbindung und der (+)-Mandelsäure dem Start-Zyklus eines zyklischen Prozesses (siehe Bild 5.54). Die einzelnen Prozessphasen der in-situ

Kapitel 5: Ergebnisse und Diskussion

Impfkristallerzeugung (Phase 1 und 2; $C^*/A^* \rightarrow C/A$, siehe auch Bilder 4.6 und 5.31 ASP-I), der Kristallisation (Phase 3; $C/A \rightarrow D/B$) und der Keimbildung der Gegenspezies (Phase 4) sowie der „optimale“ Zeitpunkt der Fest/flüssig-Trennung sind angedeutet.

Der Signalverlauf des Enantiomerenüberschusses für die Kristallisation der racemischen Verbindung entspricht dem Trend des Drehwinkelverlaufs bei der Kristallisation des (-)-Threonins (siehe Bild 5.31). Im Fall der (+)-Mandelsäurekristallisation ist der Verlauf des Enantiomerenüberschusses nahezu spiegelbildlich gegenüber dem der racemischen Verbindung. Analog zum Signalverlauf des Enantiomerenüberschusses ist der Trend des Signalverlaufs der Partikelanzahl und des Mittelwerts der Partikelgröße der racemischen Verbindung ähnlich dem des (-)-Threonins (siehe Bild 5.33). Der Signalverlauf der Partikelanzahl und des Mittelwerts der Partikelgröße bei der Kristallisation der (+)-Mandelsäure ist nicht vergleichbar mit dem der racemischen Verbindung. Wie schon bei den PVM-Messungen diskutiert (siehe Bild 5.56), hat vermutlich die Bildung von Luftblasen einen Einfluss auf das FBRM-Signal.

Analog zum Threonin (siehe Bild 5.31) kann der Kristallisationsprozess in vier unterschiedliche Phasen untergliedert werden (siehe Bilder 5.59-5.62). Während der Vorbereitungszeit (Phase 1 und 2) erfolgte die in-situ Saatkristallherstellung. Aufgrund der unterschiedlichen Kristallisatorgeometrie (im 350 ml-, 1 L- und 20 L-Maßstab) und den resultierenden Unterschieden im Wärmeübergang ist die Vorbereitungszeit im Vergleich zu den 350 ml- und 1 L-Experimenten deutlich länger. Auch die Durchmischung in den Kristallisatoren war verschieden. Trotz einer gewählten maximalen Kühl- bzw. Heizrate des Thermostaten konnten die Mutterlaugen nicht so schnell abkühlt bzw. erhitzt werden, wie bei den 350 ml- und 1 L-Experimenten. Prinzipiell konnten bei der Keimbildung der Mandelsäure zwei exotherme Keimbildungsschauer beobachtet werden. Als erstes ist die Keimbildung der Spezies zu beobachten, die sich im Überschuss befindet und kurze Zeit später die der Gegenspezies (siehe Bilder 5.59 und 5.61). Nach der Keimbildung beider Spezies wurde die Gegenspezies durch die Erhöhung der Temperatur vollständig aufgelöst. Die kleineren Saatkristalle der Zielspezies lösten sich ebenfalls auf und die Größeren begannen langsam zu wachsen. Etwa 60-70% des anfänglichen Enantiomerenüberschusses lagen als Saatkristalle in der Suspension zu Beginn der Phase 3, d.h. der Bevorzugten Kristallisation, vor. Durch den Beginn der Unterkühlung ist eine Zu- bzw. Abnahme des Enantiomerenüberschusses (siehe Bilder 5.59 und 5.61) und ein deutliches Kristallwachstum der erzeugten Saatkristalle in den Bildern 5.60 und 5.62 zu erkennen. Analog zur Vorbereitungszeit ist auch die Kristallisationszeit im Vergleich zu den 1 L-Experimenten deutlich länger. Die erreichbaren maximalen bzw. minimalen Enantiomerenüberschüsse sind etwas kleiner als bei den

Kapitel 5: Ergebnisse und Diskussion

1 L-Experimenten. Somit ist die Trennleistung im 20 L-Maßstab etwas geringer als im 1 L-Maßstab. Die „optimierten“ Zeitpunkte für die Fest/flüssig-Trennung konnten mit 45 Minuten für die racemische Verbindung und mit 40 Minuten für das (+)-Enantiomer ermittelt werden. Ohne die Durchführung einer Fest/flüssig-Trennung ist die Keimbildung der Gegenspezies zu beobachten (Phase 4).

Auf die Durchführung einer größeren Anzahl an Zyklen wurde aufgrund des hohen Substanzeinsatzes verzichtet. Wie bereits angedeutet entsprechen die dargestellten Trennexperimente dem Start-Zyklus eines zyklischen Prozesses.

Maßstabsvergrößerung (20 L) - Bewertung des Kristallisationsprozesses und Problemdiskussion

Zur Untersuchung der festen Phase wurden die Experimente wiederholt. Die optischen Reinheiten, Restfeuchten des Produkts, Produktmassen, Ausbeuten, Kristallisationszeiten und Produktivitäten sind in der Tabelle 5.14 zusammengefasst.

Bild 5.63 dokumentiert die beobachtete Blasenbildung für das (+)-Enantiomer der Mandelsäure und die resultierenden Probleme bei der Fest/flüssig-Trennung im Fall der Experimente zur Maßstabsvergrößerung (20 L).

Tabelle 5.14 *Optische Reinheiten, Restfeuchten des Produktes, Produktmassen, Ausbeuten, Kristallisationszeiten und Produktivität bei der zyklischen Kristallisation der racemischen Verbindung (grün) und der (+)-Mandelsäure(blau) im 20 L-Maßstab. (In Klammern: Ergebnisse erzielt im 1 L-Maßstab.)*

	(±)-Mandelsäure	(+)-Mandelsäure
Optische Reinheit [%]	96,3 (99,1)	97,6 (98,8)
Restfeuchte Produkt [%]	~12,0 (9,6)	~21,0 (24,0)
Produktmasse [g]	~1805 (85,4)	~460 (44,1)
Ausbeute [%]	9,0 (8,5)	2,3 (4,4)
Kristallisationszeit [min]	45 (30)	40 (30)
Produktivität [g/h•kg]	14,5 ^{a)} (37,9 ^{b)})	3,7 ^{a)} (19,6 ^{b)})

Ausbeute= Produktmasse / Masse der Lösung;

Produktivität= Produktmasse / [Prozesszeit • Masse der Lösung];

Prozesszeit= Vorbereitungszeit + Kristallisationszeit;

a) Vorbereitungszeit= 5½ h; (da Prozessstrategie ASP-I)

b) Vorbereitungszeit= 1¾ h (Prozessstrategie ASP-II)

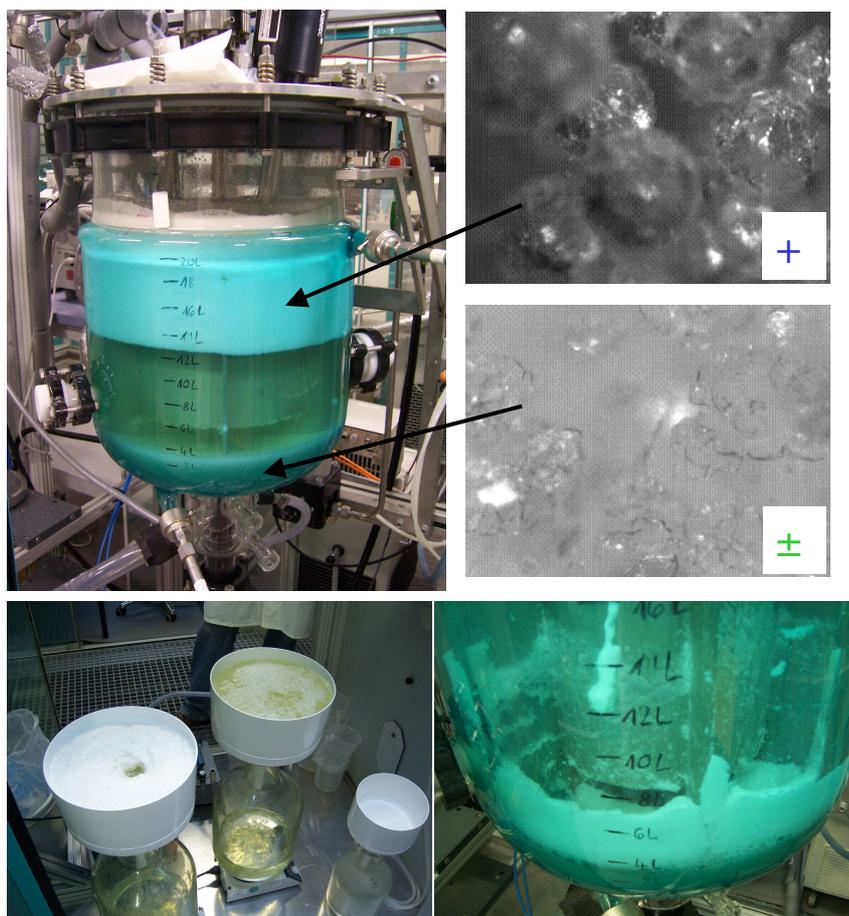


Bild 5.63 Dokumentation der beobachteten Blasenbildung für das (+)-Enantiomer der Mandelsäure und die resultierenden Probleme bei der Fest/flüssig-Trennung.

Die erzielten Reinheiten der Wiederholungsexperimente (Tabelle 5.14) liegen unterhalb denen des 1 L-Maßstabs. Ursache hierfür könnte die benötigte Zeit für die Fest/flüssig-Trennung sein. Sie betrug in der Regel ~5-20 Minuten. Trotz zahlreicher Bemühungen konnte die Fest/flüssig-Trennung mit den verfügbaren Apparaturen (Zentrifuge oder Nutschen) nicht unterhalb von 5 Minuten realisiert werden. Speziell bei der Gewinnung des Enantiomers konnte die Keimbildung der racemischen Verbindung vor dem Ende der Fest/flüssig-Trennung beobachtet werden, was vermutlich unter anderem auf die starke Schaumbildung bei der Entleerung des Kristallers zurückzuführen ist. Die ermittelten Restfeuchten sind vergleichbar mit denen im 1 L-Maßstab. Die Trockenzeit für das Produkt betrug zum Teil länger als einen Monat, basierend auf der begrenzten Trocknerkapazität. Die Ausbeute der racemischen Verbindung entspricht dem 1 L-Maßstab. Im Gegensatz dazu konnte für das (+)-Enantiomer nur etwa die Hälfte der Ausbeute erzielt werden. Aufgrund der Blasenbildung und des eingebauten Strömungsrohres im 20 L-Kristallisator war es nicht möglich, die gesamte Masse an (+)-Enantiomer zu gewinnen, wie in Bild 5.63 gezeigt. Im Fall einer zyklischen Kristallisation müsste der Kristallisator vor dem weiteren Betrieb gereinigt werden, was zu einem großen Verlust an Wertstoff führt. Alternativ ist auch die Zugabe von

Kapitel 5: Ergebnisse und Diskussion

eutektischem (*Feed*) und racemischem (*Saat*) Ausgangsstoff nach der Kristallisation des (+)-Enantiomers möglich. Hierbei sinkt jedoch die Ausbeute des Gesamtprozesses deutlich. Die berechneten Produktivitäten sind für den 20 L-Maßstab kleiner als im 1 L-Maßstab. Ursache hierfür sind die angesprochenen längeren Vorbereitungs- und Kristallisationszeiten sowie Probleme bei der Fest/flüssig-Trennung.

Es konnte gezeigt werden, dass eine zyklische Gewinnung der racemischen Verbindung und des (+)-Enantiomers der Mandelsäure vom Labormaßstab bis hin zum Technikummaßstab möglich ist. Im Fall der 20 L-Experimente ist für den weiteren zyklischen Betrieb eine gezielte Optimierung notwendig. Daher werden für den vorgestellten Fall, vor der Durchführung weiterer zyklischer Trennexperimente, die folgenden apparativen Modifizierungen vorgeschlagen:

- a) Verzicht auf das Strömungsrohr
- b) Modifikation des Rührers
- c) Verdopplung des Potentials an Nutschen (4-6) und Temperierung der Nutschen oder
- d) Umbau der Zentrifuge und
- e) die Vergrößerung der Trocknerkapazität.

Basierend auf der beobachteten Blasenbildung im Fall der Mandelsäure, ist prinzipiell eine vereinfachte Gewinnung der racemischen Verbindung und des (+)-Enantiomers aus eutektischem Ausgangsmaterial denkbar. Wie Bild 5.63 zeigt, ist nach der Keimbildung aus einem quasi-eutektischen Gemisch und der Unterbrechung der Durchmischung ein unterschiedliches Sedimentationsverhalten der festen Phase zu beobachten. Im Kristaller entstehen drei unterschiedliche Regionen: Am Boden des Kristallers befinden sich die Kristalle der racemischen Verbindung, in der Mitte ist kristallfreie Mutterlauge zu beobachten und auf der Mutterlauge schwimmt der Schaum, der die (+)-Enantiomerenkristalle enthält. Das Zielprodukt muss somit nur noch abgeschöpft werden. Die Reinheit vor dem Waschen betrug ~95%. Eine Erhöhung der Reinheit wäre mittels einer einfachen Reinigungskristallisation möglich. Da die Enantiomerentrennung mittels Flotation nicht Ziel der Arbeit war, wurde auf eine weitere Ausnutzung oder Optimierung einer derartigen Trennung in dieser Arbeit verzichtet.

5.2.3 Weitere Stoffsysteme

Wie in Kapitel 5.1.5 angedeutet worden ist, soll in diesem Kapitel speziell der Einfluss der Lage der eutektischen Linie und der Form der Löslichkeitsisothermen auf die Kristallisationsstrategie theoretisch diskutiert und experimentell an zwei weiteren Stoffsystemen (d.h. Propranololhydrochlorid und Methionin) untersucht werden. Ziel ist es, den in Kapitel 3 Bild 3.1 vorgestellten Hybridprozesses zu vereinfachen.

5.2.3.1 Einfluss der Lage der eutektischen Linie und der Form der Löslichkeitsisothermen auf die Kristallisationsstrategie

Die Region, die für eine Bevorzugte Kristallisation von Interesse ist, wird von den absoluten Löslichkeiten, der Lage der eutektischen Linie, von der Form der Löslichkeitsisothermen bzw. der resultierenden metastabilen Löslichkeitslinien sowie dem Unterkühlungsverhalten des betrachteten Stoffsystems beeinflusst. Im Fall der Stoffsysteme Threonin und Mandelsäure befindet sich die Lage der eutektischen Linie nahezu in der Mitte des Dreiphasengebietes. Bei der absatzweisen Gewinnung der reinen Enantiomere betrug die maximal Ausbeute ~40%, wobei etwa 60% der gewünschten Spezies in der Mutterlauge verblieben (siehe Tabellen 5.6 und 5.9). Zur Realisierung einer ökonomischen Enantiomerengewinnung musste daher eine zyklische Prozessführung gewählt werden. Bei den Stoffsystemen Propranololhydrochlorid und Methionin liegen die eutektischen Linien entweder sehr nah oder sehr weit entfernt von der racemischen Linie (siehe Kapitel 5.1.3 und Kapitel 5.1.4), daher soll in beiden Fällen die Möglichkeit der absatzweisen Gewinnung des Enantiomers untersucht werden. Eine wichtige Voraussetzung für eine derartige Kristallisation ist, dass die verlängerten Löslichkeitsisothermen (d.h. die metastabilen Löslichkeitslinien) vollständig das Zweiphasengebiet durchqueren. Nach Meyerhoff beschreiben die metastabilen Löslichkeitslinien die virtuellen Grenzen der Kristallisation [Mey]. Collet, McCague und Jacques diskutierten erstmals die Bedeutung der Form der Löslichkeitsisothermen für die Bevorzugte Kristallisation am Beispiel der konglomeratbildenden Systeme [Coll, McCa, Jaqu]. Bild 5.64 zeigt den Einfluss der Form der Löslichkeitsisothermen auf die virtuellen Grenzen der Kristallisation für konglomeratbildende Systeme für: a) sehr kleine Löslichkeitsunterschiede ($\alpha_{\text{mol}} \ll 2$; Quotient der Molenanteile der eutektischen Mischung zum Enantiomer) und b, c, d) größere Löslichkeitsunterschiede ($\alpha_{\text{mol}} < 2$, $\alpha_{\text{mol}} = 2$ (idealer Fall), $\alpha_{\text{mol}} > 2$) zwischen dem Enantiomer und der eutektischen Mischung (Unterteilung nach Lefèbvre [Lefè]).

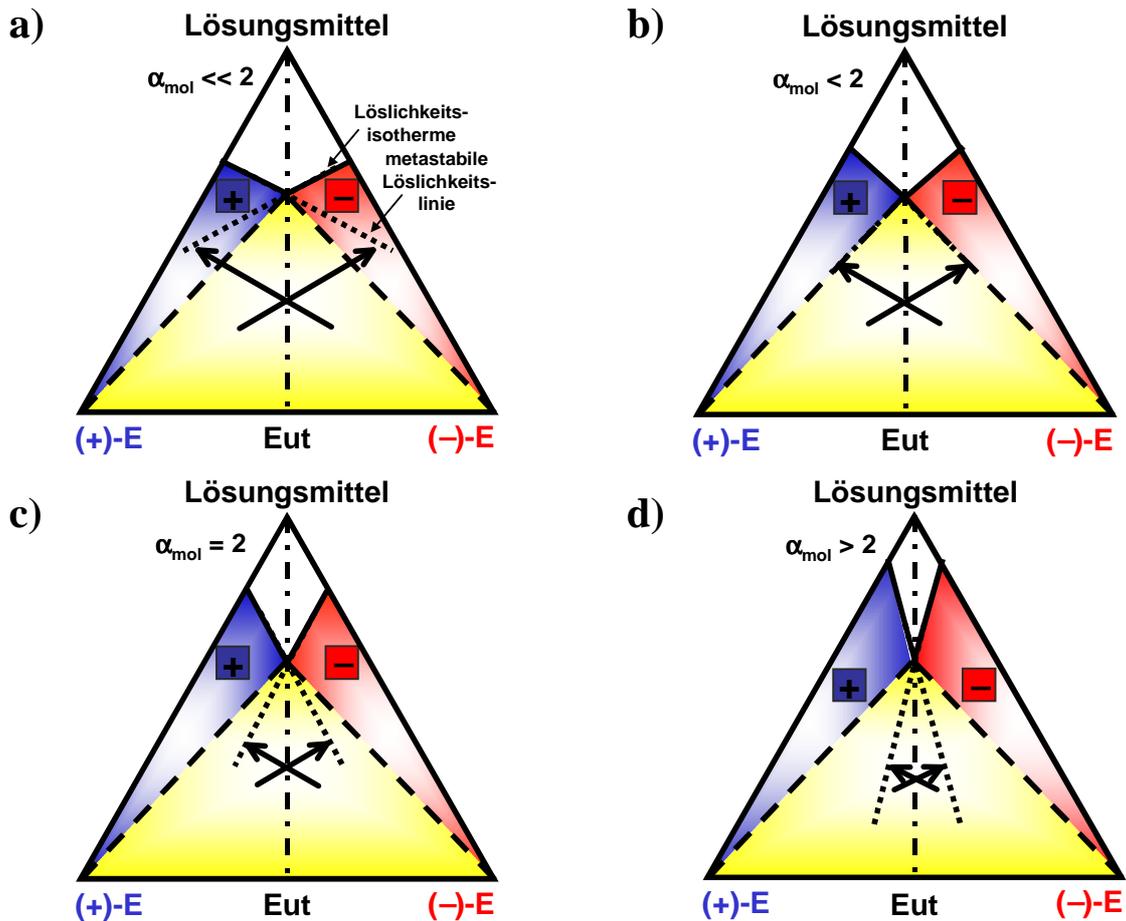


Bild 5.64 Einfluss der Form der Löslichkeitsisothermen für a) sehr kleine und b, c, d) größere Löslichkeitsunterschiede zwischen dem Enantiomer und der eutktischen Mischung auf die virtuellen Grenzen der Kristallisation bei konglomeratbildenden Systemen.

Bei flach ansteigenden Löslichkeitsisothermen ist der Verlauf der resultierenden metastabilen Löslichkeitslinien ebenfalls flach und das für eine Bevorzugte Kristallisation zur Verfügung stehende Gebiet ist breit. Bei sehr flach ansteigenden Löslichkeitsisothermen besteht sogar die Möglichkeit, dass die metastabilen Löslichkeitslinien das Zweiphasengebiet durchqueren. Somit könnte nach einer Bevorzugten Kristallisation, die mittels Fest/füssig-Trennung unterbrochen wird, die abgetrennte Mutterlauge die Enantiomere in reiner Form oder einer Zusammensetzung enthalten, die im Zweiphasengebiet liegt, siehe Bild 5.64 a). Levilain veröffentlichte bisher das einzige bekannte Beispiel zu diesem Thema [Levi]. Bei einem stärkeren Anstieg der Löslichkeitsisothermen ist der Verlauf der resultierenden metastabilen Löslichkeitslinien steiler und das für eine Bevorzugte Kristallisation zur Verfügung stehende Gebiet wird enger.

Die Löslichkeitsisothermen im ternären Phasendiagramm für das Stoffsystem Threonin /Wasser entsprechen nahezu dem Bild 5.64 c) d.h. $\alpha_{\text{mol}} = 2$. Wie die metastabilen Löslichkeitslinien, d.h. die virtuellen Grenzen der Kristallisation zeigen, ist die Bevorzugte Kristallisation auf das Dreiphasengebiet begrenzt und eine vollständige Gewinnung des

Kapitel 5: Ergebnisse und Diskussion

Zielenantiomers mittels einer absatzweisen Kristallisation nicht möglich. Aus diesem Grund musste im Fall des Stoffsystems Threonin/Wasser, wie in Kapitel 5.2.1 bereits gezeigt, ein zyklischer Prozess realisiert werden.

Entsprechend dem Bild 5.65 werden auch im Fall der verbindungsbildenden Systeme die virtuellen Grenzen der Kristallisation von der Form der Löslichkeitsisothermen beeinflusst. Bei den verbindungsbildenden Systemen hat zusätzlich die Lage der eutektischen Linie im ternären Phasendiagramm einen Einfluss auf die virtuellen Grenzen der Kristallisation.

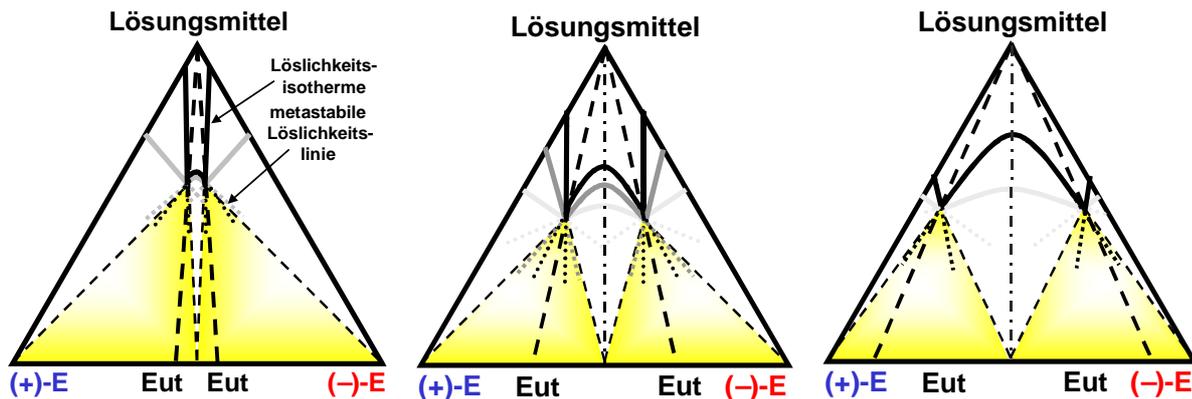


Bild 5.65 Einfluss der Form der Löslichkeitsisothermen auf die virtuellen Grenzen der Kristallisation bei verbindungsbildenden Systemen.

Wie das Bild 5.65 zeigt, ist prinzipiell das für eine Bevorzugte Kristallisation zur Verfügung stehende Gebiet im Fall der verbindungsbildenden Stoffsysteme kleiner als bei den konglomeratbildenden Stoffsystemen. Analog zu den Konglomeraten ist bei flach ansteigenden Löslichkeitsisothermen das für eine Bevorzugte Kristallisation zur Verfügung stehende Gebiet breit und das für steil ansteigende Löslichkeitsisothermen enger.

Theoretisch besteht im Gegensatz zu den konglomeratbildenden Systemen bei den verbindungsbildenden Systemen eine deutlich geringere Wahrscheinlichkeit, dass die metastabilen Löslichkeitslinien das Zweiphasengebiet nicht durchqueren. Nur bei sehr steilen Löslichkeitsisothermen bzw. bei weniger steilen Löslichkeitsisothermen und einer Lage der eutektischen Linie bei $e_{\text{Eut}} \approx 50\%$ ist wie bereits am Beispiel der Mandelsäure gezeigt ein Verlauf der metastabilen Löslichkeitslinien im Dreiphasengebiet zu beobachten (siehe Bild 5.9, Mandelsäure/Wasser $> 25^\circ\text{C}$). Aus diesem Grund musste im Fall der Mandelsäure ein zyklischer Prozess geplant und experimentell untersucht werden (Kapitel 5.2.2).

Wie die Bilder 5.66-67 zeigen, könnte unter der Voraussetzung, dass die metastabilen Löslichkeitslinien das Zweiphasengebiet durchqueren, die „gesamte Anreicherung“ der gewünschten bzw. unerwünschten Spezies mittels einer absatzweisen Kristallisation gewonnen werden.

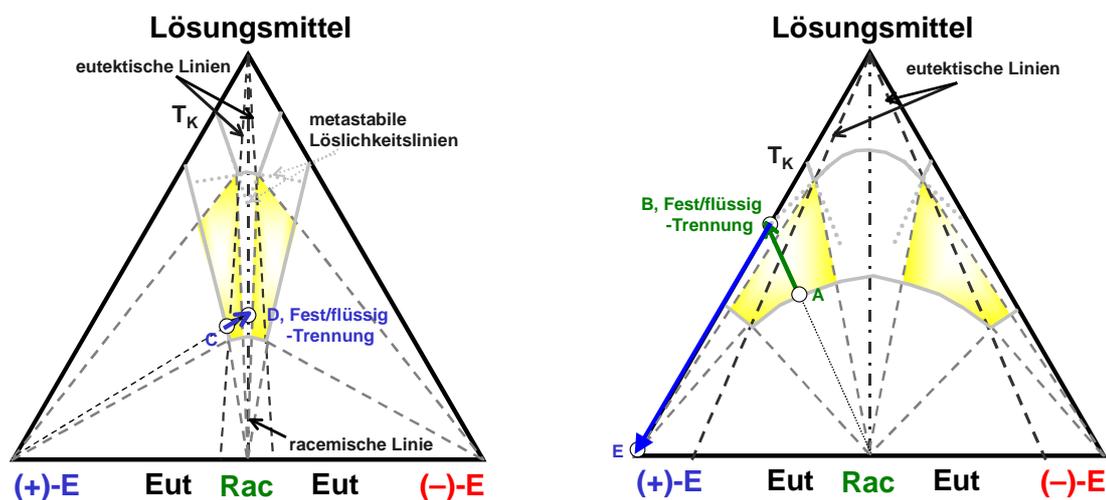


Bild 5.66 Verlauf der Prozesstrajektorien bei der Kristallisation des (+)-Enantiomers ($C \rightarrow D$). Dargestellt für eine mögliche geimpfte isotherme Bevorzugte Kristallisation für den Fall des Propranololhydrochlorids.

Bild 5.67 Verlauf der Prozesstrajektorien für eine mögliche geimpfte isotherme Bevorzugte Kristallisation des Racemats ($A \rightarrow B$) und der anschließenden Eindampfung des Lösungsmittels zur Gewinnung des (+)-Enantiomers ($B \rightarrow E$), für den Fall des Methionins.

Beim Propranololhydrochlorid könnte das gewünschte Enantiomer direkt mittels der Bevorzugten Kristallisation gewonnen werden ($C \rightarrow D$, Bild 5.66). Dazu ist prinzipiell nur eine geringe Anreicherung des Ausgangsmaterials notwendig.

Im Fall des Methionins müsste zunächst das unerwünschte Enantiomer mittels der Bevorzugten Kristallisation in Form des Racemats aus der Mutterlauge entfernt werden ($A \rightarrow B$), wodurch die Mutterlauge noch stärker mit dem Zielenantiomer angereichert wird. Im Anschluss kann das gewünschte Enantiomer mittels Verdampfungs- oder Kühlungskristallisation aus der Mutterlauge gewonnen werden ($B \rightarrow E$, Bild 5.67).

Sowohl in Bild 5.66 als auch in Bild 5.67 ist die Gewinnung der „gesamten Enantiomerenanreicherung“ der gewünschten Spezies angedeutet. Die Kristallisation des gewünschten Enantiomers bzw. des unerwünschten Enantiomers als Racemat mittels einer absatzweisen Bevorzugten Kristallisation bedeutet eine signifikante Vereinfachung des in Kapitel 3 Bild 3.1 vorgestellten Hybridprozesses.

5.2.3.2 Propranololhydrochlorid

Prinzipielle Machbarkeit

Basierend auf den in Kapitel 5.1.3 vorgestellten Löslichkeiten und Übersättigungen, wurden die Experimente geplant und durchgeführt. Die Versuchsbedingungen der Experimente sind im Anhang B in der Tabelle B.12 zusammengefasst. Aufgrund der geringen Menge an verfügbarem Enantiomer wurde die „auto-seeded“ Saatstrategie nicht untersucht, d.h. alle

Kapitel 5: Ergebnisse und Diskussion

vorgestellten Experimente wurden angeimpft. Im Fall des Stoffsystems Propranololhydrochlorid/Wasser wurde eine isotherme (großes Übersättigungsvermögen) und beim Stoffsystem -/Methanol eine polytherme Kristallisationsstrategie (kleines Übersättigungsvermögen) gewählt. Die Bilder 5.68 und 5.69 zeigen die zeitliche Änderung des Enantiomerenüberschusses und in den Bildern 5.70 und 5.71 sind die Änderungen der Massen des (-)- und (+)-Propranololhydrochlorids im Produkt als Funktion der Zeit dargestellt.

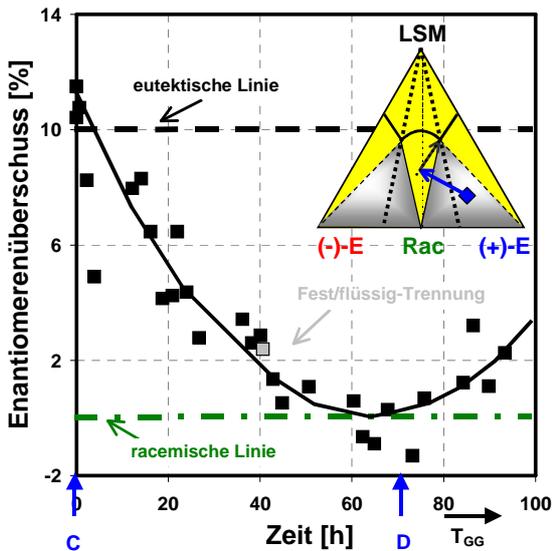


Bild 5.68 Enantiomerenüberschuss, dargestellt als Funktion der Zeit, für die Kristallisation von (+)-Propranololhydrochlorid im Lösungsmittel Wasser. Die Abbruchzeit des Wiederholungsexperiments ist angedeutet.

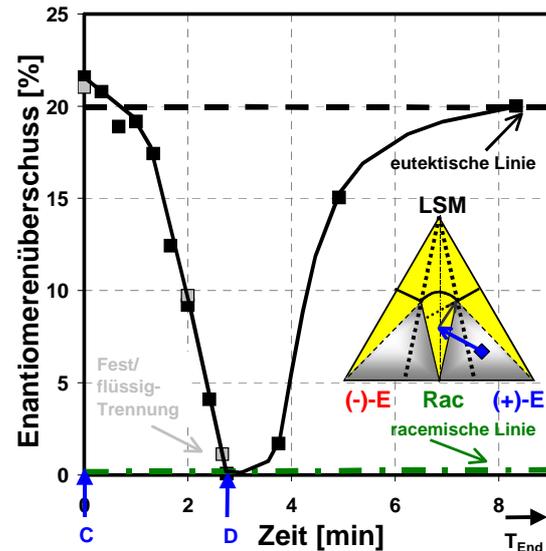


Bild 5.69 Enantiomerenüberschuss, dargestellt als Funktion der Zeit, für die Kristallisation von (+)-Propranololhydrochlorid im Lösungsmittel Methanol. Die Abbruchzeit des Wiederholungsexperiments ist angedeutet.

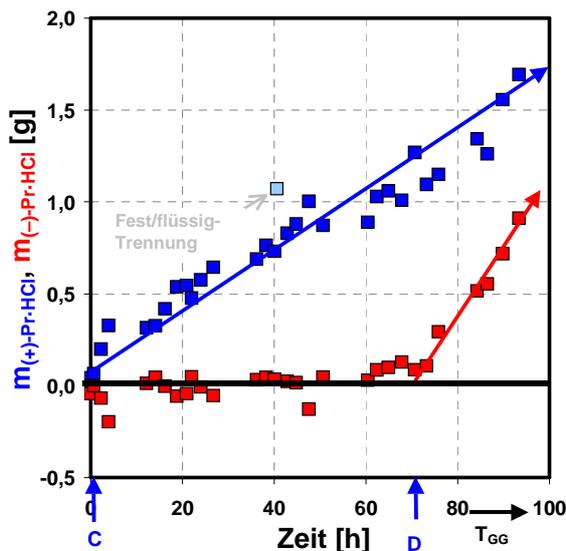


Bild 5.70 Berechnete Massen an (+)-Propranololhydrochlorid, und (-)-Propranololhydrochlorid dargestellt als Funktion der Zeit, für die Kristallisation von (+)-Propranololhydrochlorid im Lösungsmittel Wasser.

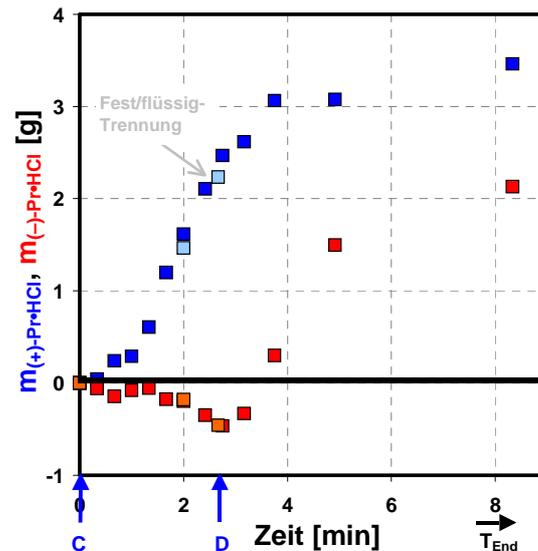


Bild 5.71 Berechnete Massen an (+)-Propranololhydrochlorid, und (-)-Propranololhydrochlorid dargestellt als Funktion der Zeit, für die Kristallisation von (+)-Propranololhydrochlorid im Lösungsmittel Methanol.

Kapitel 5: Ergebnisse und Diskussion

Bei den Kristallisationsexperimenten im Stoffsystem Propranololhydrochlorid/Wasser wurde wie angedeutet eine geimpfte isotherme Bevorzugte Kristallisation entsprechend der Prozessstrategie SI gewählt und im Fall der Bevorzugten Kristallisation des (+)-Enantiomers im Stoffsystemen Propranololhydrochlorid/Methanol handelt es sich um eine geimpfte polytherme Kristallisation entsprechend der Prozessstrategie SP. Dargestellt sind jeweils die Kristallisationsverläufe nach der Zugabe von Saatkristallen. Die Prozessstrajektorien entsprechen dem Bild 5.66.

Für beide Experimente wurde eine gesättigte Lösung präpariert, die eine Anreicherung an (+)-Propranololhydrochlorid aufwies (Bilder 5.68-69, Startpunkt C). Die Anreicherung ist rund ~2% ee größer als die der eutektischen Zusammensetzung der Enantiomere im jeweiligen Stoffsystem. Nach dem Abkühlen der klaren Lösung und der Zugabe von (+)-Propranololhydrochloridsaatkristallen nimmt der Enantiomerenüberschuss ab und die Masse an (+)-Propranololhydrochlorid steigt an. Die Masse an (-)-Propranololhydrochlorid im Produkt verbleibt bei einem Wert von ~0 g (siehe Bilder 5.70-71). Nach rund 70 h bzw. 3 h ist die Keimbildung der Gegensepezies (racemische Verbindung oder (-)-Propranololhydrochlorid) zu beobachten (Bilder 5.68-71, Punkt D). Im Anschluss steigt der Enantiomerenüberschuss von ~0% ee (racemische Zusammensetzung der Mutterlauge) auf ~10% ee bzw. ~20% ee an (eutektische Zusammensetzung der Mutterlauge, thermodynamisches Gleichgewicht). Mit dem Beginn der Keimbildung ist auch ein deutlicher Anstieg der Gegenwart des (-)-Propranololhydrochlorids in der festen Phase zu beobachten.

Bewertung des Kristallisationsprozesses

Die Experimente wurden unter vergleichbaren Versuchsbedingungen wiederholt (siehe Bilder 5.68 - 5.71) und die festen Phasen wurden analysiert (HPLC, XRPD). Die erzielten Produktreinheiten, Produktmassen, Ausbeuten, Prozesszeiten und Produktivitäten sind in der Tabelle 5.15 zusammengefasst.

Tabelle 5.15 Produktreinheiten, Produktmassen, Ausbeuten, Prozesszeiten und Produktivitäten bei der Kristallisation von (+)-Propranololhydrochlorid in den Lösungsmitteln Wasser und Methanol.

	Wasser	Methanol	
Produktmasse [g]	0,8	1,9	Ausbeute ^{a)} = Produktmasse / verfügbare Masse der gewünschten Spezies • 100;
optische Reinheit [%]	96,4	97,8	Ausbeute ^{b)} = Produktmasse / Masse der Lösung • 100;
Ausbeute^{a)} [%]	68,0	63,0	Produktivität= Produktmasse / [Prozesszeit • Masse der Lösung];
Ausbeute^{b)} [%]	1,5	4,1	
Prozesszeit [h]	42,9	4,9	Prozesszeit= Vorbereitungszeit + Kristallisationszeit; Vorbereitungszeit= 2¼ h;
Produktivität [g/h•kg]	0,4	8,4	

Kapitel 5: Ergebnisse und Diskussion

Die beobachteten Produktreinheiten sind für die beiden Stoffsysteme ähnlich und größer als 96%. Die gewonnenen Produktmassen sind im Stoffsystem Propranololhydrochlorid/Methanol deutlich größer als im Stoffsystem Propranololhydrochlorid/Wasser, da aufgrund der Lage der eutektischen Linie im Fall des Stoffsystems Propranololhydrochlorid/Methanol ($ee_{\text{Eut}} = \sim 20\%$, siehe Kapitel 5.1.3) der Ausgangsstoff eine deutlich höhere Anreicherung als im Stoffsystem Propranololhydrochlorid/Wasser ($ee_{\text{Eut}} = \sim 10\%$) aufweisen musste. Die Ausbeute, bezogen auf die verfügbare Masse der gewünschten Spezies, ist für beide Stoffsysteme ähnlich und größer als bei den absatzweisen Experimenten im Stoffsystem Threonin/Wasser oder Mandelsäure/Wasser. Sie liegen jedoch deutlich unterhalb der Erwartung von $\sim 100\%$, da aufgrund der geringen Produktmenge und sehr kleinen Partikelgrößen große Verluste an Feststoff bei der Fest/flüssig-Trennung beobachtet wurden. Die Ausbeute, bezogen auf die Gesamtmasse der Lösung, liegt für die polytherme Bevorzugte Kristallisation im Fall des Stoffsystems Propranololhydrochlorid/Methanol im Bereich der Ausbeuten, welche bei der „auto seeded“ polythermen Kristallisation von Threonin oder Mandelsäure beobachtet werden konnten. Aufgrund der geringen Anfangsanreicherung der anfänglichen Lösung im Stoffsystem Propranololhydrochlorid/Wasser ist die Ausbeute, bezogen auf die Gesamtmasse der Lösung gering. Dieses Ergebnis zeigt, dass im Fall des Propranololhydrochlorids im Anreicherungsschritt eine anfängliche Anfangsanreicherung von mindestens 60 : 40 (d.h. $ee_0 = \sim 20\%$) erzielt werden sollte. Die Prozesszeit bei der isothermen Bevorzugten Kristallisation ist im Stoffsystem Propranololhydrochlorid/Wasser signifikant größer als im Stoffsystem Propranololhydrochlorid/Methanol, da die Kristallisations- und Keimbildungsgeschwindigkeiten im Stoffsystem Propranololhydrochlorid/Wasser extrem gering sind. Die berechneten Produktivitäten sind für das Stoffsystem Propranololhydrochlorid/Wasser daher sehr klein. Im Fall des Stoffsystems Propranololhydrochlorid/Methanol entsprechen sie denen der Stoffsysteme Threonin und Mandelsäure (siehe Tabelle 5.12).

5.2.3.3 Methionin

Prinzipielle Machbarkeit - Bevorzugte Kristallisation des Racemats

Basierend auf den im Kapitel 5.1.4 vorgestellten Löslichkeiten und Übersättigungen, wurden die Experimente geplant und durchgeführt. Isotherme Experimente konnten aufgrund des geringen Übersättigungsverhaltens und der Form der eutektischen Linie nicht realisiert werden. Die geimpfte Saatstrategie wurde ebenfalls nicht untersucht, da die Saatkristalle ein extrem elektrostatisches Verhalten aufwiesen und keine definierte Menge an Saatkristallen in den Kristallisator überführt werden konnten. Die Versuchsbedingungen der Experimente sind

Kapitel 5: Ergebnisse und Diskussion

im Anhang B in der Tabelle B.13 zusammengefasst. Die Bilder 5.72 und 5.73 zeigen die Kristallisationstrajektorien bei der absatzweisen Bevorzugten Kristallisation der racemischen Verbindung im Stoffsystem Methionin/Wasser. Da die Zusammensetzung der Enantiomere der eutektischen Linie abhängig von der Temperatur ist, werden die Experimente in einem quasi-binären Phasendiagramm vorgestellt. Die Experimente zur Optimierung der Kristallisationsbedingungen wurden entsprechend der Prozessstrategie ASP-I durchgeführt.

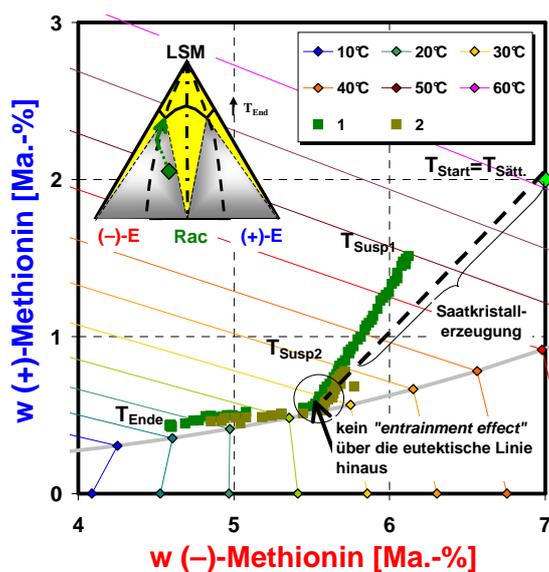


Bild 5.72 Kristallisation des Racemats zur Erzeugung enantiomerenreiner Mutterlauge – Variation der Suspensionstemperatur.

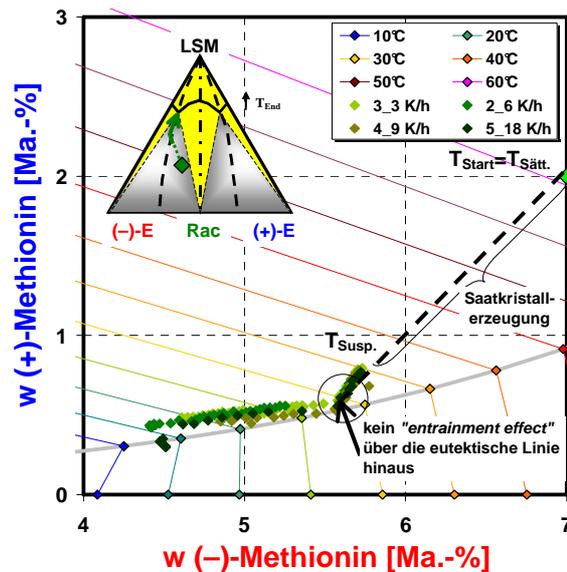


Bild 5.73 Kristallisation des Racemats zur Erzeugung enantiomerenreiner Mutterlauge – Variation der Kühlrate.

Für die Versuche 1 und 2 wurde eine Mutterlauge präpariert, die 7 Ma.-% (-)-Methionin und 2 Ma.-% (+)-Methionin enthielt, d.h. die Mutterlauge wies einen anfänglichen Enantiomerenüberschuss von ~55% ee auf (Bild 5.72, $T_{Sätt.}$). Die Erzeugung der Saatkristalle erfolgte kurz nach der Zugabe der klaren heißen Lösung ($T_{Start} > T_{Sätt.}$) in den Kristaller, die rund eine Stunde bei der Suspensionstemperatur ($T_{Susp.}$) temperiert wurde (Bild 5.72, $T_{Susp1,2}$). Die gewählten Versuchsbedingungen der beiden Experimente waren bis auf die Suspensionstemperatur und der daraus resultierenden Anreicherung der Mutterlauge ($ee_{Versuch1} = 60\%$ und $ee_{Versuch2} = 75\%$) bzw. der Masse an Saatkristallen ($m_{Versuch1} = 4\text{ g}$ und $m_{Versuch2} = 7,5\text{ g}$) gleich. Mit dem Beginn der Unterkühlung der Suspension war die Kristallisation der racemischen Verbindung zu beobachten. Dieses kann aus dem quasi-binären Phasendiagramm abgeleitet werden, da prinzipiell eine identische Konzentrationsabnahme für das (+)- und (-)-Enantiomer zu erkennen ist. Die Abweichungen der Kristallisationstrajektorie des Methionins von der theoretischen Trajektorie (schwarz, gestrichelt) sind auf den Einfluss des Gegenenantomers auf das Polarimetersignal zurückzuführen (siehe Anhang Bild A.18). Mit dem Erreichen der

Kapitel 5: Ergebnisse und Diskussion

eutektischen Linie konnte die Keimbildung des (-)-Enantiomers beobachtet werden. Aufgrund der sehr kleinen Breite des metastabilen Bereichs des Enantiomers (siehe Tabelle 5.5) war kein „entrainment effect“, d.h. Mitreißeffekt über die eutektische Linie hinaus zu erzielen. Daher war es nicht möglich, entsprechend der in Bild 5.67 gezeigten Trennstrategie eine enantiomerenreine Mutterlauge zu gewinnen. Nach der Keimbildung verliefen die Kristallisationstrajektorien der beiden Versuche entlang der eutektischen Linie. Es konnte kein Einfluss der Suspensionstemperatur auf den Kristallisationsverlauf beobachtet werden. In weiteren Experimenten wurde die Kühlrate variiert (siehe Bild 5.73). Auch hier ist kein signifikanter „entrainment effect“ über die eutektische Linie hinaus zu erzielen. Im Fall des Methionins ist es daher nicht möglich, die gesamte Verunreinigung mittels der Bevorzugten Kristallisation zu entfernen. Die für das Stoffsystem Methionin/Wasser geplante Trennstrategie (siehe Bild 5.67) ist nicht erfolgreich und somit ist keine Vereinfachung des in Kapitel 3 vorgestellten Hybridprozesses bis zum jetzigen Moment möglich.

Alternativer Trennprozess - Ausnutzung der Temperaturabhängigkeit der eutektischen Zusammensetzung zur Gewinnung des reinen Enantiomeres

Basierend auf der Abhängigkeit der eutektischen Zusammensetzung von der Temperatur, bietet sich eine interessante alternative Trennstrategie an, die in Bild 5.74 gezeigt wird.

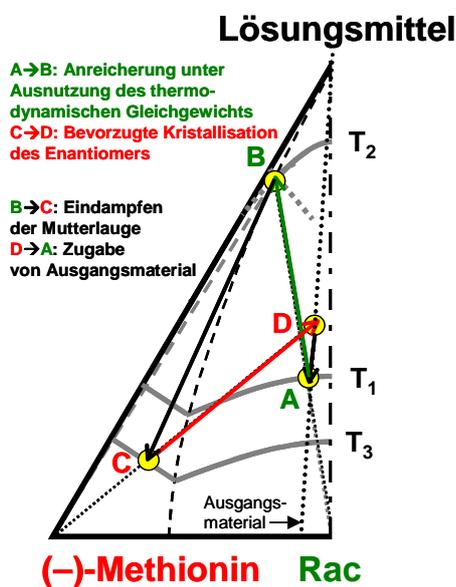


Bild 5.74 Alternativer Trennprozess – Ausnutzung der Temperaturabhängigkeit der eutektischen Zusammensetzung und der Bevorzugten Kristallisation zur Gewinnung des reinen Enantiomeres.

Eine schwach angereicherte Lösung, gesättigt bei der Temperatur T_1 (Startpunkt A), wird auf die Temperatur T_2 ($T_1 \gg T_2$) abgekühlt. Nach der Keimbildung und der Kristallisation der racemischen Verbindung (A → B) stellt sich bei der Temperatur T_2 ein thermodynamisches Gleichgewicht ein. Die flüssige Phase der Suspension enthält die Enantiomere in eutektischer

Kapitel 5: Ergebnisse und Diskussion

Zusammensetzung. Der racemische Feststoff kann mittels Fest/flüssig-Trennung abgetrennt werden. Die flüssige Phase (Punkt B) ist stärker angereichert als die anfängliche Lösung (Punkt A). Durch die Verdampfung eines Teils des Lösemittels wird eine gesättigte Lösung bei der Temperatur T_3 erzeugt (Punkt C). Aufgrund der Abhängigkeit der eutektischen Zusammensetzung von der Temperatur liegt der Punkt C auf der anderen Seite der eutektischen Linie im ternären Phasendiagramm als der Startpunkt A. Mittels der Bevorzugten Kristallisation ist es möglich, einen Teil der Anreicherung des (-)-Methionins auszukristallisieren (C → D). Nach der Fest/flüssig-Trennung d.h. der Gewinnung des (-)-Methionins kann die Mutterlauge wiederverwendet werden. Durch die Zugabe von neuem Ausgangsmaterial wird eine Lösung mit der Zusammensetzung entsprechend des Punktes A hergestellt.

Somit kann z.B. nach dem chromatographischen Anreicherungsschritt ein zyklischer Kristallisationsprozess gestaltet werden, bei dem im ersten Schritt das Gegenenantomer in Form der racemischen Verbindung zum größten Teil aus der angereicherten Mutterlauge entfernt wird (d.h. durch Kristallisation des Racemats im Zweiphasengebiet oder durch selektive Auflösung des Enantiomers im Zweiphasengebiet). Im zweiten Schritt wird die zuvor erzielt Anreicherung des Zielenantiomers bevorzugt kristallisiert und somit das gewünschte Enantiomer gewonnen. Die Mutterlauge und das Nebenprodukt (Racemat) können an den entsprechenden Schnittpunkten eines möglichen Hybridprozesses eingespeist werden, wodurch der Stoffkreislauf geschlossen wird. Dieser innovative Gedankenansatz zur Gewinnung des reinen Enantiomers unter der Ausnutzung des thermodynamischen Gleichgewichts (d.h. der Temperaturabhängigkeit der eutektischen Zusammensetzung) und der Bevorzugten Kristallisation ist neu und wurde im Rahmen dieser Doktorarbeit patentiert [Lor5].

Prinzipielle Machbarkeit des alternativen Trennprozesses

Der vorgestellte Hybridprozess ist eine interessante Modifikation des in Kapitel 3 vorgestellten Hybridprozesses. Die Modifikation der Trennstrategie konnte bzw. musste aufgrund der thermodynamischen bzw. kinetischen Besonderheiten des Stoffsystems Methionin/Wasser vorgenommen werden. Die prinzipielle Realisierbarkeit soll im Folgenden nachgewiesen werden. Bild 5.75 zeigt die Kristallisation des Racemats im Zweiphasengebiet (entsprechend dem Bild 5.74, Schritt A → B). Die Versuchsbedingungen der Experimente sind im Anhang in der Tabelle B.15 zusammengefasst. Das Experiment wurde zweimal durchgeführt (Versuch 6.1 und 6.2). Das Lösungsmittel Wasser wurde für den Ansatz (6.1) vollständig eingedampft. Die beiden Ansätze wurden vereint (d.h. eingedampfter Feststoff (6.1) und untersättigte Lösung (6.2)), die resultierende Suspension diente als Ansatz für das Experiment zur Bevorzugten Kristallisation des (-)-Methionins. Das Bild 5.76 zeigt die

Kapitel 5: Ergebnisse und Diskussion

Kristallisationstrajektorie bei der Bevorzugten Kristallisation des (-)-Methionins (entsprechend dem Bild 5.74, Schritt C→D). Die Experimente zur Bevorzugten Kristallisation wurden entsprechend der Prozessstrategie ASP-II durchgeführt. Zur Untersuchung des Zeitpunktes für eine optimale fest/flüssig-Trennung wurde das Experiment (7.1) durchgeführt, welches zwecks Produktanalyse mit demselben Ansatz wiederholt wurde (7.2).

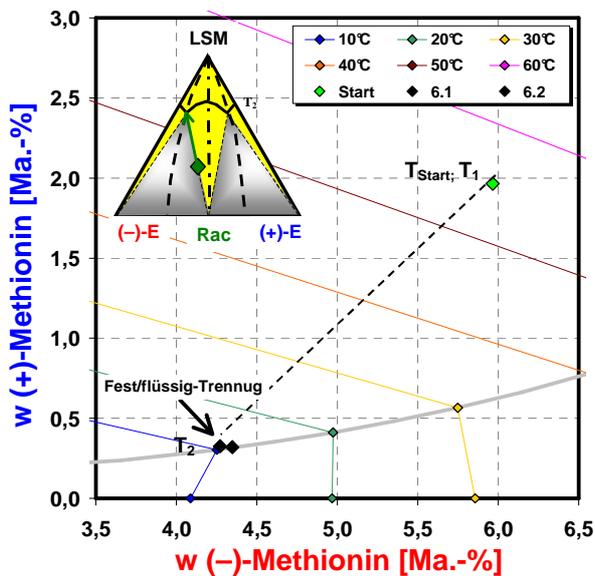


Bild 5.75 Kristallisation des Racemats im Zweiphasengebiet.

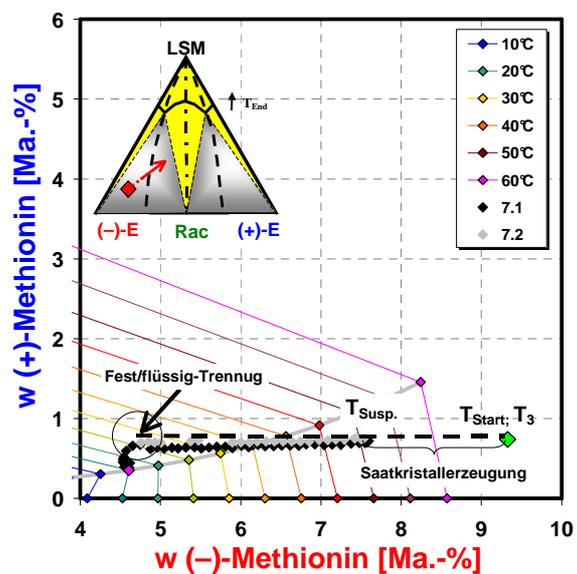


Bild 5.76 Bevorzugte Kristallisation des (-)-Methionins.

Für die Versuche 6.1 und 6.2 wurde eine Mutterlauge präpariert, die 6 Ma.-% (-)-Methionin und 2 Ma.-% (+)-Methionin enthielt, d.h. die Mutterlauge wies einen anfänglichen Enantiomerenüberschuss von ~50% ee auf (Bild 5.75, T_1). Die Erzeugung der Racematkristalle erfolgte kurz nach der Zugabe der klaren heißen Lösungen (T_{Start}) in den Kristaller, die bei der Temperatur (T_2) temperiert wurden. Vor der Fest/flüssig-Trennung wies die Lösung eine Zusammensetzung von ~4,3 Ma.-% (-)-Methionin und ~0,3 Ma.-% (+)-Methionin (d.h. ~87% ee) auf. Aus den Versuchsansätzen 6.1 und 6.2 wurde für den Versuch 7.1 eine Mutterlauge präpariert, die ~9,25 Ma.-% (-)-Methionin und ~0,75 Ma.-% (+)-Methionin enthielt, d.h. die Mutterlauge wies einen anfänglichen Enantiomerenüberschuss von ~85% ee auf (Bild 5.76, T_3). Die Erzeugung der Saatkristalle erfolgte entsprechend der Prozessstrategie ASP-II. Mit dem Beginn der Unterkühlung der Suspension war die Kristallisation des (-)-Methionin zu beobachten. Im quasi-binären Phasendiagramm ist eine Konzentrationsabnahme für das (-)-Enantiomer zu erkennen, während die Konzentration des (+)-Enantiomers konstant bleibt. Die Kristallisationstrajektorie verläuft auf der theoretischen Trajektorie (schwarz, gestrichelt). Mit dem Erreichen der eutektischen Linie konnte eine Überschreitung der eutektischen Linie beobachtet werden. Die Konzentrationsabnahme des (+)-Methionins deutet die Keimbildung

Kapitel 5: Ergebnisse und Diskussion

der racemischen Verbindung an (Kreis in Bild 5.76). Da ausschließlich die Konzentrationsabnahme des (+)-Methionins zu erkennen ist, ist von einer parallelen Auflösung des (-)-Methionins auszugehen, da die Kristallisation des (+)-Methionins im beobachteten Phasengebiet sehr unwahrscheinlich ist. Nach der Keimbildung erreicht die Trajektorie die eutektische Linie. Vor der Keimbildung wies die flüssige Phase eine Zusammensetzung von ~4,75 Ma.-% (-)-Methionin und ~0,7 Ma.-% (+)-Methionin (d.h.~74% ee) auf.

Bewertung des alternativen Trennprozesses

Die Produktreinheiten, Produktmassen, Ausbeuten, Prozesszeiten und Produktivitäten für das Experiment (7.2) und des Gesamtprozesses (6.1 + 6.2 + 7.2) sind in der Tabelle 5.16 zusammengefasst.

Tabelle 5.16 *Optische Reinheiten, Produktmassen, Ausbeuten, Prozesszeiten und Produktivitäten bei der Gewinnung von (-)-Methionin.*

	(-)-Methionin	Gesamtprozess
Optische Reinheit [%]	100	100
Produktmasse [g]	12,8	12,8
Ausbeute [%]^{a)}	54,7	53,3
Ausbeute [%]^{b)}	4,7	2,1
Prozesszeit [h]	4,3 ^{c)}	10,3 ^{d)}
Produktivität [g/h·kg]	11 ^{c)}	2 ^{d)}

Ausbeute^{a)} = Produktmasse / verfügbare Masse der gewünschten Spezies • 100;

Ausbeute^{b)} = Produktmasse / Masse der Lösung • 100;

Produktivität = Produktmasse / [Prozesszeit • Masse der Lösung];

Prozesszeit = Vorbereitungszeit + Kristallisationszeit;

c) Vorbereitungszeit = ~1¾ h;

d) Vorbereitungszeit = ~7¾ h („Prozesszeiten 6.1 und 6.2“ sowie Vorbereitungszeit 7.2)

Die beobachtete Produktreinheit für das Experiment 7.2 betrug 100%. Es konnte eine Produktmasse von ~12,8 g gewonnen werden. Die Ausbeute für das Zielprodukt beträgt ~55% für eine „auto seeded“ polytherme Bevorzugte Kristallisation. Somit verblieben ~45% der verfügbaren Masse an (-)-Methionin in der Lösung was eine Wiederverwendung der Mutterlauge erforderlich macht. Die erzielten Ausbeuten, bezogen auf die Masse der Lösung oder der verfügbaren Masse der Spezies, sind etwas größer als bei der Gewinnung des Enantiomers im Fall des Threonins oder der Mandelsäure (siehe Tabellen 5.6, 5.8, 5.9 und 5.11). Die Prozesszeiten und Produktivitäten entsprechen in etwa denen der Stoffsysteme Threonin/Wasser und Mandelsäure/Wasser (siehe Tabellen 5.8 und 5.9). Wird der Gesamt-

Kapitel 5: Ergebnisse und Diskussion

prozess betrachtet, so entsprechen die erzielten Produktreinheiten, Produktmassen und Ausbeuten bezogen auf die verfügbare Spezies denen der Bevorzugten Kristallisation des (-)-Methionins. Die Ausbeute bezogen auf die Masse der Lösung sowie der Produktivität nehmen deutlich ab. Die Masse der Lösung, d.h. der Ansätzen 6.1 und 6.2, ist zusammen doppelt so groß wie beim (-)-Methionin. Die Prozesszeit steigt an, da die Anreicherung der Lösung d.h. die Racematgewinnung als Vorbereitungszeit berücksichtigt wird. Es konnte gezeigt werden, dass der vorgeschlagene alternative Trennprozess experimentell realisiert werden kann. Die Ergebnisse wurden im Rahmen dieser Arbeit nicht weiter optimiert. Weiterführende Resultate werden bzw. wurden bereits veröffentlicht [Lor5].

5.2.4 Zusammenfassung und Bewertung der Ergebnisse - Trennexperimente

In diesem Abschnitt der Arbeit wurden die Ergebnisse zur Gewinnung von reinen Enantiomeren für vier verschiedene Modellsysteme vorgestellt.

Im Fall der Stoffsysteme **Threonin/-** und **Mandelsäure/Wasser** wurden vier verschiedene enantioselektive Kristallisationsprozesse zur Gewinnung der reinen Enantiomere untersucht: a) die absatzweise geimpfte isotherme, b) die zyklische geimpfte isotherme, c) die absatzweise „auto seeded“ polytherme und d) die zyklische „auto seeded“ polytherme Bevorzugte Kristallisation. Die berechneten Ausbeuten und Produktivitäten als wesentliche Resultate der verschiedenen Kristallisationsprozesse sind in den Bildern 5.77 und 5.78 dargestellt.

Im Fall des Threonins kann bei der zyklischen isothermen Bevorzugten Kristallisation gegenüber der absatzweisen isothermen Bevorzugten Kristallisation eine Steigerung der *Ausbeute - Verfügbare Spezies* um den Faktor 8 (bei 20 Zyklen) erzielt werden. Bei der polythermen Bevorzugten Kristallisation des Threonins und der Mandelsäure ist bei 20 Zyklen eine Verdopplung der *Ausbeute - Verfügbare Spezies* gegenüber der absatzweisen Kristallisation erreichbar. Wie die Resultate zeigen empfiehlt sich die Durchführung eines zyklischen Prozesses, da so größere Verlust an Wertstoff vermieden werden können. Die größten Ausbeuten konnten für den zyklischen „auto seeded“ polythermen Prozess ermittelt werden. Ab einer Anzahl von ~20 Zyklen war eine vergleichsweise geringe Steigerung der *Ausbeute - Verfügbare Spezies* zu beobachten (Bilder 5.39 und 5.55). Basierend auf den gewonnenen Daten sollten mindestens 20 Zyklen bei einem ökonomisch relevanten Trennprozess realisiert werden. Dieses Ergebnis korrespondiert sehr gut mit der Aussage von Collet [Coll], der von 20-100 Zyklen ausgeht. Die maximale Prozessausbeute lag bei ~90-95% und ist abhängig von den Verlusten, die z.B. bei der Fest/flüssig-Trennung auftreten.

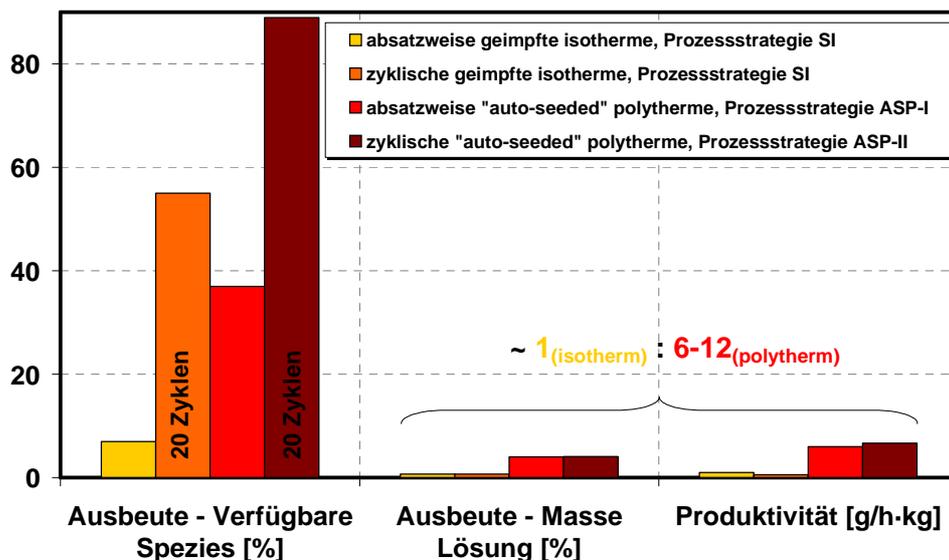


Bild 5.77 Ausbeuten und Produktivitäten ermittelt für die Gewinnung des Zielenantiomers mittels der Bevorzugten Kristallisation für das Stoffsystem Threonin/Wasser. Es sind die Daten für vier verschiedene Kristallisationsprozesse dargestellt.

Ausbeute - Verfügbare Spezies= Produktmasse / verfügbare Masse der gewünschten Spezies • 100;

Ausbeute - Masse Lösung= Produktmasse / Masse der Lösung • 100;

Produktivität= Produktmasse / [Prozesszeit • Masse der Lösung]; (zyklisch doppelte Prozesszeit)

Prozesszeit= Vorbereitungszeit + Kristallisationszeit;

Vorbereitungszeit= 2¼ h (absatzweise und zyklische geimpfte isotherme Bevorzugte Kristallisation);

Vorbereitungszeit= 5½ h (absatzweise „auto seeded“ polytherme Bevorzugte Kristallisation);

Vorbereitungszeit= 1¼ h (zyklische „auto seeded“ polytherme Bevorzugte Kristallisation)

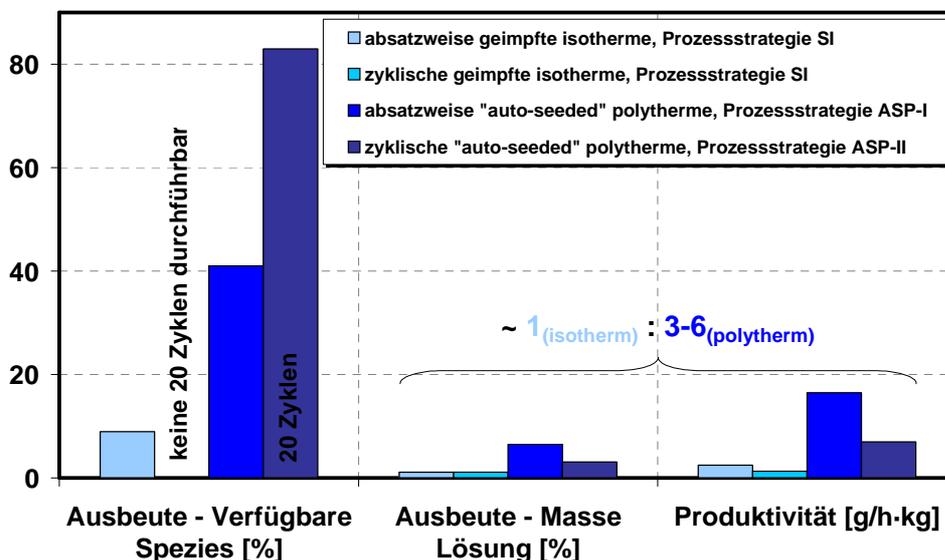


Bild 5.78 Ausbeuten und Produktivitäten ermittelt für die Gewinnung des Zielenantiomers mittels der Bevorzugten Kristallisation für das Stoffsystem Mandelsäure/Wasser. Es sind die Daten für vier verschiedene Kristallisationsprozesse dargestellt.

Ausbeute - Verfügbare Spezies= Produktmasse / verfügbare Masse der gewünschten Spezies • 100;

Ausbeute - Masse Lösung= Produktmasse / Masse der Lösung • 100;

Produktivität= Produktmasse / [Prozesszeit • Masse der Lösung]; (zyklisch doppelte Prozesszeit)

Prozesszeit= Vorbereitungszeit + Kristallisationszeit;

Vorbereitungszeit= 2¼ h (absatzweise und zyklische geimpfte isotherme Bevorzugte Kristallisation);

Vorbereitungszeit= 3½ h (absatzweise „auto seeded“ polytherme Bevorzugte Kristallisation);

Vorbereitungszeit= 1¾ h (zyklische „auto seeded“ polytherme Bevorzugte Kristallisation)

Kapitel 5: Ergebnisse und Diskussion

In den betrachteten Fällen ist bei der polythermen Bevorzugten Kristallisation eine Steigerung der *Ausbeuten* (bezogen auf die Gesamtlösungsmenge) um den Faktor ~3-6 gegenüber der isothermen Bevorzugten Kristallisation zu beobachten. Beim Threonin sind die ermittelten Ausbeuten (Gesamtlösungsmenge) bei der absatzweisen und der zyklischen Prozessführung ähnlich (verglichen wurde jeweils der isotherme oder polytherme Betrieb). Im Fall der Mandelsäure ist jedoch eine Abnahme der Ausbeuten (Gesamtlösungsmenge) für die zyklische Kristallisation zu beobachten. Die Abnahme der Ausbeute (Gesamtlösungsmenge) bei der zyklischen Kristallisation speziell im polythermen Betrieb ist auf der Tatsache zurückzuführen, dass aufgrund der asymmetrischen Kristallisation eine Anpassung der Kristallisationsparameter und damit eine Abweichung vom „Optimum“ (d.h. den *Batch*-Kristallisationsparametern) verbunden ist.

Analog zur Ausbeute ist eine *Zunahme der Produktivität* bei der polythermen Bevorzugten Kristallisation gegenüber der isothermen Bevorzugten Kristallisation zu beobachten, hier um den Faktor ~6-12. Prinzipiell halbiert sich bei der zyklischen Prozessführung gegenüber der absatzweisen Kristallisation die Produktivität, da die Prozesszeit für die Kristallisation der Gegenspezies als Totzeit bei der Berechnung zu berücksichtigen ist, siehe isotherme Kristallisation. Im Fall der polythermen Kristallisation wurde jedoch in dieser Arbeit bei der absatzweisen Prozessführung die Prozessstrategie ASP-I verwendet und bei der zyklischen Prozessführung die Prozessstrategie ASP-II. Da beim Threonin bei der Prozessstrategie ASP-II eine deutlich kürzere Vorbereitungszeit benötigt wird, kann die berücksichtigte Totzeit des Gegenenantiomers vollständig kompensiert werden, wodurch für die beiden polythermen Kristallisationsprozesse (d.h. absatzweiser und zyklischer Betrieb) ähnliche Produktivitäten resultieren. Im Fall der Mandelsäure kann die Abnahme der Produktivität im zyklischen Betrieb nicht durch die Verwendung der Prozessstrategie ASP-II (keine Halbierung der Prozesszeit) vollständig kompensiert werden. Zusätzlich wird die Produktivität aufgrund der Anpassung der Kristallisationsparameter reduziert. Anzumerken ist, dass bei der Berechnung der Produktivität für den Fall eines Hybridprozesses die Prozesszeit der unerwünschten Spezies nicht als Totzeit in die Gesamtprozesszeit eingeht, da die Kristallisation des Racemats eine Anreicherung des Zielenantiomers in der Mutterlauge bewirkt und somit den chromatographischen Anreicherungsschritt signifikant unterstützt.

Wie am Beispiel der (+)-Mandelsäure erstmals gezeigt, ist die Bevorzugte Kristallisation ein interessante Option zur Gewinnung der reinen Enantiomere aus angereicherten Mutterlauge im Fall der verbindungs bildenden Systeme im Labor und Technikummaßstab. Bezüglich der vorgestellten Ausbeuten und Produktivitäten ist die zyklische „auto seeded“ polytherme Bevorzugte Kristallisation am „Effektivsten“. Die erzielten Ausbeuten und

Kapitel 5: Ergebnisse und Diskussion

Produktivitäten bei der Gewinnung des gewünschten Enantiomers sind für die beiden betrachteten Modellsysteme Threonin/Wasser und Mandelsäure/Wasser nahezu identisch und entsprechen dem Stand der Forschung bzw. Technik.

Bei der zyklischen Bevorzugten Kristallisation im System Threonin/Wasser erfolgte die *Akkumulation einer Verunreinigung* durch die Zugabe von neuem Ausgangsmaterial am Ende eines jeden Halbzyklus. Die Verunreinigung konnte als DL-allo-Threonin identifiziert werden. Da beide Enantiomere des allo-Threonins nahezu in racemischer Zusammensetzung vorlagen, ist keine enantioselektive Beeinflussung der Keimbildung oder der Kristallisation beobachtet worden. Die beiden Verunreinigungen zeigten keinen Einfluss auf die Bevorzugte Kristallisation im Fall der 10 durchgeführten Halbzyklen, jedoch wurde die Keimbildung des Threonins bei der in-situ Impfkristallbildung signifikant gehemmt. Bei der zyklischen geimpften isothermen Bevorzugten Kristallisation im Modellsystem Mandelsäure/Wasser beeinflusste eine Verunreinigung die Kristallisation signifikant, es konnte nur eine geringe Anzahl an Halbzyklen experimentell realisiert werden (siehe Bild 5.50). Es war eine deutliche Hemmung der Kristallwachstumsgeschwindigkeit des Enantiomers und eine leichte Abnahme der Kristallwachstumsgeschwindigkeit für die racemische Verbindung zu beobachten. Gelegentlich befanden sich die Verunreinigungen schon in geringen Mengen im Ausgangsmaterial bzw. sie entstanden während des Kristallisationsprozesses und reicherten sich somit in der Mutterlauge an. Es konnte eine kontinuierliche Zunahme der Gelbfärbung der Mutterlauge sowie die Akkumulation einer unbekannt Substanz im Chromatogramm beobachtet werden (siehe Anhang A.1.2). Bei der zyklischen „auto seeded“ polythermen Bevorzugten Kristallisation wurde der Kristaller vor dem einfallenden Licht geschützt und die maximale Prozesstemperatur auf die Suspensionstemperatur gesenkt, d.h. von $\sim 50^{\circ}\text{C}$ auf $\sim 28^{\circ}\text{C}$. Eine Akkumulation der Verunreinigung konnte chromatographisch nicht mehr nachgewiesen werden. Somit ist speziell im Fall der zyklischen Kristallisation eine Qualitätskontrolle der Ausgangsstoffe sowie eine Untersuchung des Zersetzungsverhaltens der Ausgangsstoffe dringend erforderlich. Um die Wirtschaftlichkeit des Kristallisationsprozesses, d.h. die maximale Anzahl an durchführbaren Zyklen, zu überprüfen, sollte der maximale Schwellenwert ermittelt werden, ab dem keine Kristallisation mehr möglich bzw. sinnvoll ist. Wie gezeigt, ermöglicht eine optimale Prozessanalytik und -kontrolle die Durchführung eines stabilen Kristallisationsprozesses und die Anpassung der Kristallisationsparameter. Leider sind im Fall der zyklischen Bevorzugten Kristallisation keinerlei Vergleichsstudien zu diesem Thema in der Literatur zu finden.

Kapitel 5: Ergebnisse und Diskussion

Basierend auf der Tatsache, dass die eutektische Linie sehr nahe (**Propranololhydrochlorid**) oder sehr weit entfernt (**Methionin**) von der racemischen Linie liegen kann, ist eine Vereinfachung der Kristallisationsstrategie bzw. des Hybridprozesses möglich. Wie gezeigt werden konnte, sollte es theoretisch möglich sein über eine absatzweise durchgeführte Bevorzugte Kristallisation das gewünschte Enantiomer in der festen oder flüssigen Phase vollständig anzureichern.

Für den Fall des Propranololhydrochlorids konnte in zwei ausgewählten Lösungsmitteln eine erfolgreiche Enantiomerengewinnung durchgeführt werden. Die erzielten Ausbeuten (bezogen auf die Gesamtlösungsmenge) und Produktivitäten ermittelt für das Stoffsystem Propranololhydrochlorid/Methanol sind vergleichbar mit denen der Stoffsysteme Threonin/Wasser und Mandelsäure/Wasser. Die Ausbeute (bezogen auf die verfügbare Spezies) liegt bei etwa 60%, was für eine absatzweise Bevorzugte Kristallisation im Vergleich zu den Stoffsystemen Threonin/Wasser und Mandelsäure/Wasser sehr gut ist. Bei der gewählten Kristallisationsstrategie sollten die Ausbeuten (bezogen auf die verfügbare Spezies) jedoch möglichst 100% betragen. Aufgrund der hohen Verluste bei der Fest/flüssig-Trennung und der geringen Ansatzmenge (50 g) konnte dieser Wert jedoch nicht weiter gesteigert werden.

Als zweites Stoffsystem wurde Methionin untersucht. Im Gegensatz zum Propranololhydrochlorid ist die Gewinnung des reinen Enantiomers mittels einer einfachen absatzweisen Bevorzugten Kristallisation nicht möglich. Ursache hierfür sind die extrem kleinen Breiten des metastabilen Bereichs für das Enantiomer. Alternativ kann ein dreistufiger neuartiger Hybridprozess vorgeschlagen werden, der die Abhängigkeit der eutektischen Zusammensetzung von der Temperatur ausnutzt: a) Im ersten Schritt wird analog zu dem in Kapitel 3 vorgestellten Hybridprozess racemisches Ausgangsmaterial mittels z.B. Chromatographie in zwei mit jeweils einem Enantiomer angereicherte Fraktionen angetrennt. Prinzipiell, wird nur eine sehr geringe Anreicherung benötigt. b) Im zweiten Schritt werden die schwach angereicherten Fraktionen (in der Regel eine stark verdünnte Lösung) durch Verdampfungskristallisation stärker angereichert (d.h. durch die Kristallisation der racemischen Verbindung, im Zweiphasengebiet). c) Die erzeugten enantiomeren Anreicherungen können im dritten Schritt mittels der Bevorzugten Kristallisation gewonnen werden. Die Produktreinheiten, Ausbeuten und Produktivitäten bei der Bevorzugten Kristallisation des (-)-Methionins (d.h. für Schritt 3) sind etwas größer als bei den Stoffsystemen Threonin/Wasser und Mandelsäure/Wasser. Weiterführende Ergebnisse wurden im Rahmen einer Patentanmeldung veröffentlicht [Lor5].

In dieser Arbeit konnte die Enantiomerengewinnung mittels der Bevorzugten Kristallisation für drei verschiedene verbindungsbildende Stoffsysteme gezeigt werden. Basierend auf diesen

Kapitel 5: Ergebnisse und Diskussion

Resultaten kann von einer generellen Anwendbarkeit der Bevorzugten Kristallisation und des in Kapitel 3 vorgestellten Hybridprozesses für den Fall der verbindungsbildenden Systemen ausgegangen werden. „Besonderheiten der Stoffsysteme“, wie z.B. Mischkristallbildung, geringes Unterkühlungsverhalten, können die kommerzielle Anwendbarkeit jedoch begrenzen. Häufig ergeben sich in diesen Fällen neue Alternativen zur Enantiomerengewinnung wie z.B. im Fall des Methionins durch die Verschiebung der eutektischen Linie.

Literatur zu Kapitel 5:

- [Adem] Adem H., *Untersuchungen zur eutektischen Zusammensetzung chiraler Systeme in Lösemitteln.*, Bachelorarbeit, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, **2007**. (Betreuer H. Kaemmerer)
- [Bar1] Bartolomei M., Bertocchi P., Ramusino M.C., Signoretti C., Thermal studies on the polyphormic modifications of (R,S) propranolol hydrochloride., *Thermochim. Acta*, 321, **1998**, 43–52.
- [Bar2] Bartolomei M., Bertocchi P., Ramusino M.C., Santucci N., Valvo L., Physico-chemical characterisation of the modifications I and II of (R,S) propranolol hydrochloride: solubility and dissolution studies., *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 21, **1999**, 299–309.
- [Bern] Bernstein J., Davey R.J., Henck J.-O., Gleichzeitig auftretende polymorphe Modifikationen., *Angew. Chem.*, 111, **1999**, 3646–3669.
- [Bre1] Bredikhin A.A., Savel'ev D.V., Bredikhina Z.A., Gubaidullin A.T., Litvinov I.A., Crystallization of Chiral Compounds 2. Propranolol: free base and hydrochloride., *Russ. Chem. Bull.*, 52, **2003**, 853–861.
- [Bre2] Bredikhin A.A., Bredikhina Z.A., Zakharychev D.V., Konoshenko L.V., Spontaneous resolution among chiral glycerol derivatives: crystallization features of ortho-alkoxy-substituted phenyl glycerol ethers., *Tetrahedron: Asymmetry*, 18, **2007**, 1964–1970.
- [Burg] Burger A., Ramberger R., On the polymorphism of pharmaceuticals and other molecular crystals. I., *Mikrochim. Acta*, 2, **1979**, 259–271.
- [Coll] Collet A., Brienne M.-J., Jacques J., Optical Resolution by Direct Crystallization of Enantiomer Mixtures., *Chem. Rev.*, 80, **1980**, 215–230.
- [Coqu] Coquerel G., Petit M.-N., Bouaziz R., Method of Resolution of two enantiomers by crystallization., *United States Patent US006022409A*, **2000**.
- [Cour] Courvoisier L., Mignot L., Petit M.-N., Sprengard U., Hedtman U., Coquerel G., *Preferential crystallization of (\pm)-5-(4-bromophenyl)-5-methylhydantoin. Comparison between SIPC and AS3PC processes at 2 l and 10 l scales.*, In: Ulrich J. editor, Proceedings of the 9th International Workshop on Industrial Crystallization (BIWIC 2002), Universitätsdruckerei Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Deutschland, **2002**, pp 125–132.
- [Czap] Czaplá F., Lorenz H., Seidel-Morgenstern A., *Einstellung der Partikelgrößenverteilung bei der Bevorzugten Kristallisation unter Berücksichtigung von Produktivitäts- und Reinheitsanforderungen.*, In: Teipel U., editor, Produktgestaltung in der Partikeltechnologie., Fraunhofer IRB Verlag, Stuttgart, Deutschland, **2008**, 235–249.
- [Elsa] Elsabee M., Prankerd R.J., Solid-state properties of drugs. III. Differential scanning calorimetry of chiral drug mixtures existing as racemic solid solutions, racemic mixtures or racemic compounds., *Int. J. Pharm.*, 86, **1992**, 221–230.
- [Fouq] Fouquey C., Leclercq M., Détermination de la pureté optique d'un corps cristallin par calorimétrie. II. Validité de la méthode et précision des résultats., *Tetrahedron*, 26, **1970**, 5637–5651.
- [Jaqu] Jacques J., Collet S., Wilen S.H., *Enantiomers, Racemates, and Resolution.*, Krieger Publishing Company, Malabar, USA, **1994**.
- [Kluk] Klukas L., *Systematische Untersuchung der polythermen zyklischen Bevorzugten Kristallisation am Beispiel des Stoffsystems DL-Threonin/Wasser.*, Diplomarbeit, Hochschule Magdeburg-Stendal (FH), **2008**. (Betreuer F. Czaplá, D. Polenske)
- [Klus] Klusmann M., Iwamura H., Mathew S.P., Wells Jr D.H., Pandya U., Armstrong A., Blackmond D.G., Thermodynamic control of asymmetric amplification in amino acid catalysis., *Nature*, 441, **2006**, 621–623.
- [Kuh1] Kuhnert-Brandstätter M., Ulmer R., Beitrag zur thermischen Analyse optischer Antipoden: Mandelsäure., *Mikrochim. Acta*, **1974**, 927–935.
- [Kuh2] Kuhnert-Brandstätter M., Völlenkleer R., Thermoanalytische und IR-spektroskopische Untersuchungen an polymorphen Arzneistoffen: Acemetacin, Piroxicam, Propranololhydrochlorid, Urapidil., *Fresenius. Z. Anal. Chem.*, 322, **1985**, 164–169.

Kapitel 5: Ergebnisse und Diskussion

- [Lefè] Lefèbvre L., Levilain G., Tauvel G., Coquerel G., *Impact of the combined effect of heterogeneous and homogeneous equilibria on preferential crystallization.*, 7th International Workshop on the Crystal growth of organic materials. (CGOM 2006), 27th to 31th August 2006, University of Rouen, France, poster contribution.
- [Levi] Levillain G., Tauvel G., Coquerel G., In: Jansens P.J., ter Horst J.H., Jiang S., editors, *Proceedings of the 13th International Workshop on Industrial Crystallization (BIWIC 2006)*, IOS Press BV, Amsterdam, Niederlande, **2006**, pp 244–250.
- [Li] Li Z.J., Zell M.T., Munson E.J., Grant J.W., Characterization of racemic species of chiral drugs using thermal analysis, thermodynamic calculation, and structural studies. *J. Pharm. Sci.*, **88**, **1999**, 337–346.
- [Lor1] Lorenz H., Seidel-Morgenstern A., A contribution to the mandelic acid phase diagram., *Thermochim. Acta*, **415**, **2004**, 55–61.
- [Lor2] Lorenz H., *Heterogene Prozesse am Beispiel der Verbrennung fester Stoffe und Kristallisation aus Lösungen.*, Habilitationsschrift, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, **2004**.
- [Lor3] Lorenz H., Perlberg A., Sapoundjiev D., Elsner M.P., Seidel-Morgenstern A., Crystallization of Enantiomers., *Chem. Eng. Process.*, **45**, **2006**, 863–873.
- [Lor4] Lorenz H., Polenske D., Seidel-Morgenstern A., Application of preferential crystallization to resolve racemic compounds in a hybrid process., *Chirality*, **18**, **2006**, 828–840.
- [Lor5] Lorenz H., Kaemmerer H., Polenske D., Seidel-Morgenstern A., Process for enantioseparation of chiral systems with compound formation using two subsequent crystallization steps., European Patent, EP08163733.2, **2008**.
- [MaCa] MaCaque R., Crystallisation and industrial chiral synthesis., *Manufacturing Chemist*, March, 1998, 13–17.
- [Meye] Meyerhoffer W., *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft.*, **1904**, **37**, 2604–2610.
- [Ndzi] Ndzié E., Cardinael P., Schoofs A.-R., Coquerel G., An efficient access to the enantiomers of α -methyl-4-carboxyphenylglycine via a hydantoin route using a practical variant of preferential crystallization AS3PC (Auto Seeded Programmed Polythermic Preferential Crystallization)., *Tetrahedron: Asymmetry*, **8**, **1997**, 2913–2920.
- [Neau] Neau S.H., Shinwari M.K., Hellmuth E.W., Melting point phase diagrams of free base and hydrochloride salts of bevantolol, pindolol and propranolol., *Int. J. Pharm.*, **99**, **1993**, 303–310.
- [Nish] Nishiguchi N., Moritoki M., Shinohara T., Toyokura K., In: Botsaris G.D., Toyokura K., editors, *Separation and Purification by Crystallisation.*, American Chemical Society, Washington DC, USA, **1997**, pp 73–82.
- [Peev] Peeva P., *Bestimmung der optimalen Bedingungen für die Trennung racemischer Mischungen von ausgewählten Aminosäuren mittels Prozesskopplung der Flüssigchromatographie, Kristallisation und Racemisierung.*, Diplomarbeit, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, **2007**. (Betreuer K. Petrusevksa, M. P. Elsner)
- [Perl] Perlberg A., *Untersuchungen zum Einfluss des Gegenenantomers bei der enantioselektiven Kristallisation aus Lösungen.*, Dissertation., Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, **2006**.
- [Pro1] Profir V.M., Matsuoka M., Processes and phenomena of purity decrease during the optical resolution of DL-threonine by preferential crystallization., *Colloids Surf. A*, **164**, **2000**, 315–324.
- [Pro2] Profir V.M., Rasmuson, A.C., Influence of Solvent and the Operating Conditions on the Crystallization of Racemic Mandelic Acid., *Cryst. Growth Des.*, **4**, **2004**, 315–323.
- [Robe] Roberts R.J., Rowe R.C., The unit cell dimension of (R,S)-propranolol hydrochloride – A confirmatory study using data from powder X-ray diffraction. *Int. J. Pharm.*, **109**, **1994**, 83–84.
- [Sapo] Sapoundjiev D., *Löslichkeitsgleichgewichte von Stereoisomeren - Bedeutung, experimentelle Ermittlung und Anwendung.*, Dissertation, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, **2007**.
- [Sato] Sato N., Uzuki T., Toi K., Akashi T., Direct Resolution of DL-Lysine-3,5-Dinitrobenzoate. *Agr. Biol. Chem.*, **7**, **1969**, 1107–1108.
- [Shir] Shiraiwa T., Yamauchi Y.M., Yamamoto Y., Kurokawa H., Optical resolution by replacing crystallization of DL-threonine., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **63**, **1990**, 3296–3299.
- [Ullm] Ullmann's encyclopedia, *Industrial organic chemicals: Starting materials and intermediates. Volume 1.*, Wiley-VCH, Weinheim, Deutschland, **1999**.
- [Wan1] Wang X., Wang X.J., Ching C.B., Solubility, Metastable Zone Width, and Racemic Characterization of Propranolol Hydrochloride., *Chirality*, **14**, **2002**, 318–324.
- [Wan2] Wang Y., LoBrutto R., Wenslow R.W., Santos I., Eutectic composition of a chiral mixture containing a racemic compound. *Org. Process Res. Dev.*, **9**, **2005**, 670–676.
- [Wan3] Wang X., Lu J., Ching C.B., Application of direct crystallization for racemic compound propranolol hydrochloride., *J. Pharm. Sci.*, **96**, **2007**, 2735–2745.
- [Worl] Worlitschek J., Bosco M., Huber M., Gramlich V., Mazzotti M., Solid-liquid equilibrium of Träger's Base Enantiomers in Ethanol: Experiments and modelling., *Helv. Chim. Acta*, **87**, **2004**, 279–291.
- [Zoch] Zoch H.-G., Datenblätter Naturstoffe L-Methionin, *UWSF – Z Umweltchem. Ökotox.*, **15**, **2003**, 185–186.

6 Alternative Konzepte der Prozessführung

Kapitel 6 gibt abschließend einen Überblick zu den Konzepten der Prozessführung, die für die Gewinnung reiner Enantiomere konglomeratbildender Systeme mittels der simultanen Kristallisation von Interesse sind. Des Weiteren wird auf der Grundlage der vorgestellten Konzepte eine alternative Prozessstrategie theoretisch diskutiert, die eine Verbesserung der Produktivität und Ausbeute gegenüber der bisher betrachteten „Effektivsten“ zyklischen „auto-seeded“ polythermen Bevorzugten Kristallisation im Fall der verbindungs bildenden Systeme ermöglichen soll.

Im Fall der konglomeratbildenden chiralen Systeme bietet sich für die Enantiomergewinnung mittels der direkten Kristallisation alternativ zur Bevorzugten Kristallisation, wie in Kapitel 2.1 angedeutet, die simultane Kristallisation der beiden reinen Enantiomere an. Zwei verschiedenartige Konzepte der Prozessführung sind aus der Literatur bekannt und werden im Bild 6.1 abgebildet. Das in Bild 6.1 a) vorgestellte Konzepte der Prozessführung wird gewöhnlich isotherm betrieben. Hingegen ist bei dem in Bild 6.1 b) dargestellten Konzepte der Prozessführung sowohl die isotherme als auch die polytherme Kristallisationsstrategie experimentell realisierbar.

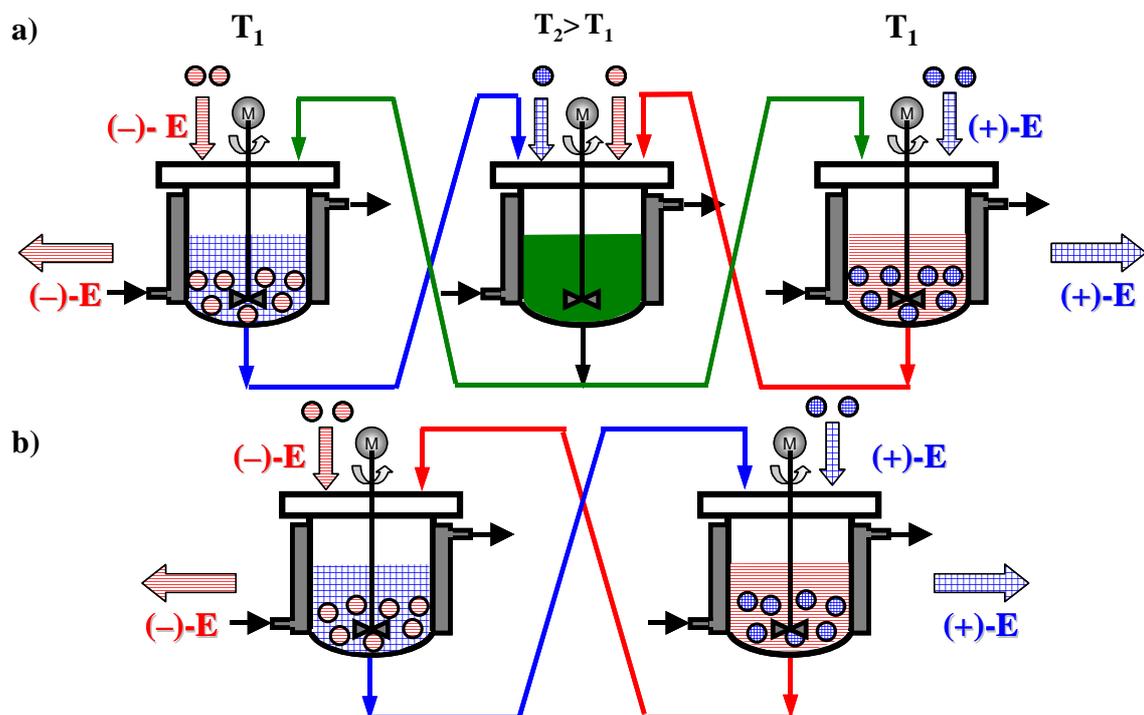


Bild 6.1 Schematische Darstellung zweier verschiedenartiger Konzepte der Prozessführung bei der simultanen Kristallisation der beiden reinen Enantiomere [Coll-2, Els1-3, Grab, Mats, Mild].

Kapitel 6: Alternative Konzepte der Prozessführung

Bild 6.1 a) zeigt ein mögliches Konzept der Prozessführung bei der simultanen Kristallisation der beiden reinen Enantiomeren. Die Apparatur ist aus zwei Kristallisatoren und einer Mischeinheit aufgebaut. In den beiden Kristallisatoren werden die beiden Enantiomere jeweils simultan gewonnen (d. h. (-)-Enantiomer im Kristallisorator 1 und (+)-Enantiomer im Kristallisorator 2). Die mit dem Gegenenantiomere angereicherten flüssigen Phasen werden kontinuierlich den Kristallisatoren entzogen und dem Mischungsbehälter zugeführt. Im Gegenzug wird racemische Lösung aus dem Mischungsbehälter entnommen und den Kristallisatoren zugeführt, so dass die Volumina der flüssigen Phase in den Kristallisatoren und der Mischeinheit stets konstant sind. Unter der Voraussetzung, dass die Kristallisation der beiden Enantiomere synchron abläuft, liegt in der Mischeinheit stets eine racemische Lösung vor. Der Aufbau größerer Übersättigungen und die spontane Keimbildung des jeweiligen Gegenenantiomers wird somit vermieden. Prinzipiell sollte dieses Konzept der Prozessführung zu größeren Produktivitäten und Ausbeuten gegenüber der zyklischen „auto seeded“ polythermen Bevorzugten Kristallisation führen und eine sicherere Fest/Flüssig-Trennung ermöglichen, was eine technische Anwendung interessant macht.

Das vorgestellte Konzept der Prozessführung kann sowohl absatzweise als auch kontinuierlich betrieben werden. Beim absatzweisen Betrieb erfolgt die Gewinnung des Produkts nach einem definierten Zeitpunkt und die Mutterlauge wird in der Regel verworfen. Beim kontinuierlichen Betrieb erfolgt eine regelmäßige Auflösung des racemischen Feststoffs, da die Temperatur in der Mischeinheit unabhängig von der Kristallisationstemperatur gewählt werden kann, wodurch es möglich ist, eine konstant hohe Übersättigung in den Kristallisatoren zu realisieren. Des Weiteren wird ein Teil des Feststoffes (reines Enantiomer) kontinuierlich den Kristallisatoren entnommen. Eine wichtige Voraussetzung für den kontinuierlichen Betrieb, ist die Stabilität des Gesamtprozesses.

Aus der Literatur ist seit langem die Anwendung des vorgestellten Prozessführungskonzepts für die Enantiomerengewinnung von L- α -Methyldopa und (-)-Menthol (getrennt als ein Ester) bekannt. Daten, die eine Berechnung der Produktivitäten und der Ausbeuten ermöglichen, existieren kaum oder sind unvollständig. Basierend auf den Literaturdaten von Grabowski [Grab] konnte für die quasi-kontinuierliche geimpfte simultane Kristallisation des (+)-3-Fluoroalanin-2-benzensulfonat eine ähnliche Produktivität in Höhe von ~ 10 g/kg·h (ohne Berücksichtigung der Vorbereitungszeit) und eine etwa doppelt so große Ausbeute bezogen auf die Masse der Lösung ($\sim 8\%$) wie für die zyklische „auto seeded“ polytherme Bevorzugte Kristallisation von Threonin (siehe Tabelle 5.12) berechnet werden. Für das vorgestellte Beispiel wurde das Zielenantiomer (~ 330 g) nach etwa 8,5 Stunden geerntet und neues racemisches Ausgangsmaterial der Mutterlauge hinzugeführt. Die Mutterlauge (~ 4 kg)

Kapitel 6: Alternative Konzepte der Prozessführung

wurde jeweils wiederverwendet. Insgesamt konnten so ~13,5 kg Racemat in die beiden Enantiomere gespalten werden.

Bild 6.1 b) zeigt das zweite bekannte Konzept der Prozessführung zur Gewinnung der beiden reinen Enantiomere. Die Apparatur ist aus zwei gekoppelten Kristallisatoren aufgebaut. Analog zum ersten Prozessführungskonzept kristallisieren die Enantiomere jeweils simultan in den Kristallisatoren aus. Der Austausch der jeweiligen kristallfreien Lösungen erfolgt direkt zwischen den beiden Kristallisatoren. Auf diese Weise sollte analog zum ersten Prozessführungskonzept der Aufbau größerer Übersättigungen vermieden und die spontane Keimbildung des jeweiligen Gegenenantomers verhindert werden, wodurch höhere Ausbeuten und Produktivitäten sowie eine sicherere Fest/flüssig-Trennung erzielt werden sollten. Das vorgestellte Konzept der Prozessführung kann absatzweise oder zyklisch betrieben werden. Beim absatzweisen Betrieb erfolgt die Gewinnung des Produkts nach einem definierten Zeitpunkt und die Mutterlauge wird verworfen. Im zyklischen Betrieb wird die Mutterlauge wiederverwendet und neues racemisches Ausgangsmaterial hinzugegeben. Die Mutterlauge weist in der Regel am Anfang, „während der Kristallisation“ und am Ende der Kristallisation ein racemisches Mischungsverhältnis auf.

Aus der Literatur sind keine industriellen Anwendungsbeispiele für dieses vorgestellte Prozessführungskonzept bekannt. Jedoch beschäftigen sich erste Arbeiten in unserer Arbeitsgruppe mit dem vorgestellten Prozessführungskonzept [Els1-3]. In diesem Zusammenhang wurde die isotherme aber auch polytherme Kristallisationsstrategie untersucht. Bild 6.2 zeigt den Vergleich der gewonnen Produktreinheiten, Ausbeuten und Produktivitäten für eine zyklische „auto-seeded“ polytherme Bevorzugte Kristallisation (siehe auch Tabelle 5.12 und Bild 5.77) und einer absatzweisen geimpften simultanen polythermen Kristallisation [Els3] bei der Kristallisation von (-)-Threonin.

Die erzielten Produktreinheiten der beiden Kristallisationsstrategien sind nahezu identisch. Die Ausbeuten und Produktivitäten bei der absatzweisen geimpften simultanen polythermen Kristallisation sind jedoch entgegen den theoretischen Erwartungen signifikant kleiner als bei der zyklischen „auto-seeded“ polythermen Bevorzugten Kristallisation. Eine Erhöhung der Austauschraten der flüssigen Phase (aktuell max. 40 ml/min) sollte eine signifikante Steigerung der Ausbeuten und Produktivitäten ermöglichen. Bei derartigen Austauschraten könnten die Kühlraten (von aktuell < 1 K/h) erhöht werden. Ziel sollte es sein, wie z.B. im Fall der zyklischen „auto-seeded“ polythermen Bevorzugten Kristallisation des Threonins oder der Mandelsäure, Kühlraten von 10-20 K/h zu realisieren. Die niedrigen Ausbeuten bezogen auf die verfügbare Spezies resultieren aus der absatzweisen Fahrweise des

Kapitel 6: Alternative Konzepte der Prozessführung

Trennprozesses. Eine Wiederverwendung der Mutterlauge ist prinzipiell unabhängig von der Trennstrategie sinnvoll.

Trotz der theoretischen Überlegenheit der vorgestellten Konzepte der Prozessführung sind aktuell keine signifikant größeren Ausbeuten oder Produktivitäten gegenüber der zyklischen „auto-seeded“ polythermen Bevorzugten Kristallisation erzielbar. Vielmehr sind derartige Prozessführungskonzepte sehr komplex und erfordern eine anspruchsvollere Prozessanalytik und -kontrolle, was unter anderem auch zu komplexeren regelungstechnischen Fragestellungen führen kann.

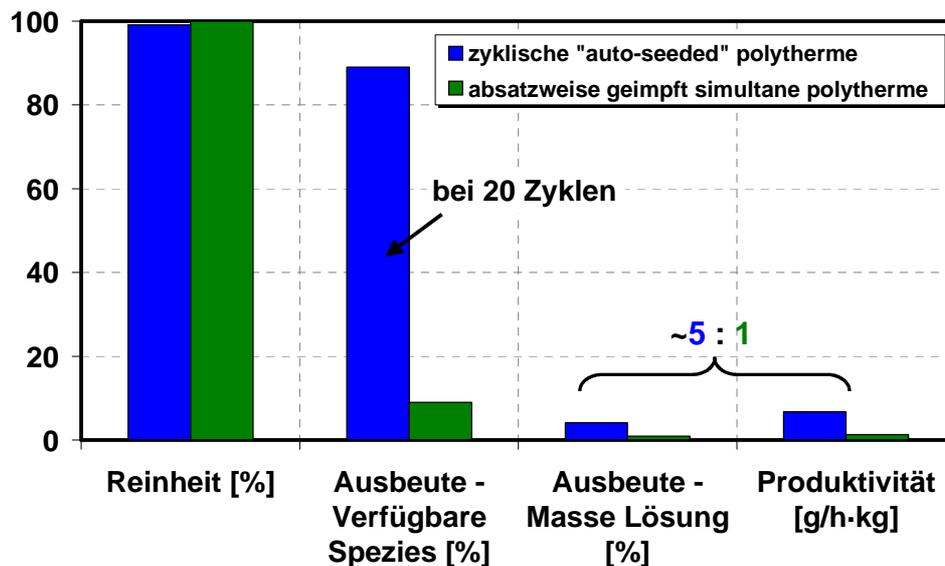


Bild 6.2 Vergleich der Produktreinheiten, Ausbeuten und Produktivitäten für eine „auto-seeded“ polytherme Bevorzugte Kristallisation [Tabelle 5.12, Bild 5.77] und für eine geimpfte simultane polytherme Kristallisation bei der Kristallisation von (-)-Threonin [Els3].

Ausbeute - Verfügbare Spezies= Produktmasse / verfügbare Masse der gewünschten Spezies • 100;

Ausbeute - Masse Lösung= Produktmasse / Masse der Lösung • 100;

Produktivität= Produktmasse / [Prozesszeit • Masse der Lösung];

Prozesszeit= Vorbereitungszeit + Kristallisationszeit;

Vorbereitungszeit= 1¼ h (Prozessstrategie ASP-II);

Vorbereitungszeit= 2¼ h (simultane Kristallisation)

Unabhängig vom Stand der Technik oder Forschung weist sowohl die zyklische „auto-seeded“ polytherme Bevorzugte Kristallisation wie auch die absatzweise geimpfte simultane polytherme Kristallisation unter der Verwendung des Konzeptes der Prozessführung Bild 6.1 b) Vor- und Nachteile auf. Um Alternativen zur Steigerung der Ausbeuten und Produktivitäten bei der „auto-seeded“ polythermen Bevorzugten Kristallisation diskutieren zu können, sind in Tabelle 6.1 die Vor- und Nachteile der „auto-seeded“ polythermen Bevorzugten Kristallisation und der geimpften simultanen polythermen Kristallisation zusammengefasst.

Kapitel 6: Alternative Konzepte der Prozessführung

Tabelle 6.1 Zusammenfassung der Vor- und Nachteile der zyklischen „auto-seeded“ polythermen Bevorzugten Kristallisation und der absatzweisen geimpften simultanen polythermen Kristallisation.

	zyklische „auto-seeded“ polytherme Bevorzugte Kristallisation	absatzweise geimpfte simultane polytherme Kristallisation
Vorteil	<ul style="list-style-type: none"> - in-situ Saatkristallerzeugung - einfachere Prozessanalytik - einfachere Regelung - zyklische Kristallisation 	<ul style="list-style-type: none"> - Unterdrückung bzw. Verhinderung der Keimbildung des Gegenenantiomers während der Kristallisation und der Fest/flüssig-Trennung - die Fest/flüssig-Trennung kann bei größeren Ansätzen schrittweise erfolgen - prinzipiell robusterer Prozess
Nachteil	<ul style="list-style-type: none"> - hohe Keimbildungswahrscheinlichkeit des Gegenenantiomers zum Ende der Kristallisation und während der Fest/flüssig-Trennung - während der Fest/flüssig-Trennung muss der komplette Kristallisatorinhalt innerhalb weniger Minuten abgetrennt werden – problematisch bei größeren Ansätzen – Ansatzabhängige Auswahl der Filtrationstechnik 	<ul style="list-style-type: none"> - geimpfter Prozess – Herstellung von Saatkristallen mit identischen Saatkristallcharakteristika - anspruchsvollere Prozessanalytik und –kontrolle - hohe Austauschraten – technische Realisierung schwieriger - (absatzweiser Betrieb)

Um eine Steigerung der Ausbeuten und der Produktivitäten bei der zyklischen „auto-seeded“ polythermen Bevorzugten Kristallisation zu erzielen, bietet sich eine gezielte Ausnutzung der Vorteile des simultanen Prozessführungskonzepts an. Im Fall der zyklischen „auto-seeded“ polythermen Bevorzugten Kristallisation sollte nach dem Überschreiten der eutektischen Linie ein Austausch der Mutterlaugen erfolgen. Somit würde der Anstieg der Übersättigung des Gegenenantiomers für einen definierten Zeitabschnitt reduziert werden. Das vorgeschlagene Prozessführungskonzept ist nur mit der im Bild 6.1 b) dargestellten Apparatur realisierbar. Im Bild 6.3 werden die theoretischen Kristallisationstrajektorien im ternären Phasendiagramm für den Fall eines konglomeratbildenden Stoffsystems gezeigt.

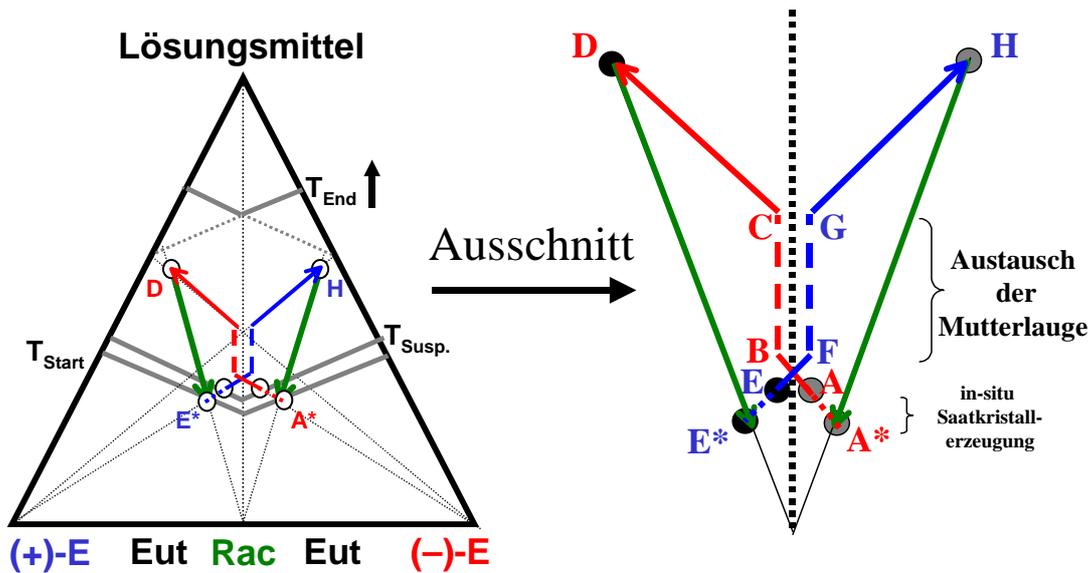


Bild 6.3 Theoretische Kristallisationstrajektorien für das vorgeschlagene Prozessführungskonzept der zyklischen „auto-seeded“ simultanen polythermen Bevorzugten Kristallisation. $A^* \rightarrow A$ und $E^* \rightarrow E$ = in-situ Saatkristallherstellung; $A \rightarrow B$ und $E \rightarrow F$ = Bevorzugte Kristallisation über die eutektische Linie hinaus; $B \rightarrow C$ und $F \rightarrow G$ = Austausch der Mutterlauge („Kopplung“) und $C \rightarrow D$ und $G \rightarrow H$ = weitere Anreicherung der Mutterlauge, Bevorzugte Kristallisation, („entrainment effect“, „Entkopplung“); $D \rightarrow E^*$ und $H \rightarrow A^*$ = Zugabe von racemischem Feststoff.

Im Abschnitt $A^* \rightarrow A$ und $E^* \rightarrow E$ erfolgt die in-situ Saatkristallherstellung (d.h. $A^* \rightarrow A$ = (-)-Enantiomeren-Saatkristalle (Kristallisor 1) und $E^* \rightarrow E$ (+)-Enantiomeren-Saatkristalle (Kristallisor 2). Am Anfang der Kristallisation liegt somit in beiden Kristallisatoren eine Suspension vor. Durch die Unterkühlung der Suspensionen kristallisiert (-)-Enantiomer im Kristallisor 1 ($A \rightarrow B$) und (+)-Enantiomer im Kristallisor 2 ($E \rightarrow F$) aus. Nach dem Überschreiten der eutektischen Linie wird mit dem Austausch der flüssigen Phase begonnen ($B \rightarrow C$ und $F \rightarrow G$, d.h. „Kopplung“ der Kristallisation), was zu einem zeitlich begrenzten kontinuierlichen Abbau der Übersättigung des Gegenenantomers führt. In Abhängigkeit von der Austausch- und Kristallwachstumsgeschwindigkeit ist die flüssige Phase mehr oder weniger stark angereichert, im „Idealfall“ weist sie eine nahezu racemische Zusammensetzung der Enantiomere auf. Die jeweiligen Enantiomere kristallisieren weiter. Die Steigerung der Ausbeute ist von der Menge an ausgetauschter Mutterlauge abhängig. An den Punkten C und G wird der Austausch der Mutterlauge unterbrochen (d.h. „Entkopplung der Kristallisatoren“) und das Gegenenantomer reichert sich in der Mutterlauge an ($C \rightarrow D$ und $G \rightarrow H$). An den Punkten D und H wird die Kristallisation unterbrochen und racemisches Ausgangsmaterial hinzugegeben. Die Anfangspunkte A und E werden erreicht. Durch die in-situ Saatkristallherstellung liegt eine Suspension mit (+)-Enantiomeren-Saatkristallen im Kristallisor 1 und eine Suspension mit (-)-Enantiomeren-Saatkristallen im Kristallisor 2 vor. Anzumerken ist, dass bei jedem Zyklus mit einer ungeraden Zahl eine Suspension mit

Kapitel 6: Alternative Konzepte der Prozessführung

(-)-Enantiomeren-Saatkristallen im Kristallisator 1 vorliegt und bei jedem Zyklus mit einer geraden Zahl eine Suspension mit (+)-Enantiomeren-Saatkristallen. Ein entsprechend entgegengesetztes Verhalten ist für den Kristallisator 2 zu beobachten. Die theoretische Steigerung der Ausbeute und der Produktivität ist abhängig von der ausgetauschten Menge an Mutterlauge. Die Komplexität des Prozesses nimmt deutlich zu sowie auch die Ansprüche an die Prozessanalytik und -kontrolle. Eine wichtige Voraussetzung für die technische Realisierbarkeit ist die Stabilität des Kristallisationsprozesses.

Die Nutzung des in Bild 6.1 b) vorgeschlagenen Konzeptes der Prozessführung ermöglicht des Weiteren die Gewinnung der reinen Enantiomere im Fall der verbindungs bildenden Systeme (siehe Bild 6.4). Hierbei kristallisiert z.B. im Kristallisator 1 eines der beiden Enantiomere (blau) und im Kristallisator 2 die racemische Verbindung (grün). In Bild 6.4 werden die theoretischen Kristallisationstrajektorien für eine derartige zyklische „auto-seeded“ simultane polytherme Bevorzugte Kristallisation dargestellt. Prinzipiell korrespondieren die Verläufe der Kristallisationstrajektorien mit denen der konglomerat bildenden Systeme im Bild 6.3. Im Gegensatz zum Bild 6.3 kristallisieren im Bild 6.4 nicht die beiden Enantiomere simultan sondern wie angedeutet das Zielenantiomer (blau) und die racemische Verbindung (grün). Als Ausgangsmaterial wird angereicherter oder eutektischer Feststoff (schwarz) hinzugegeben.

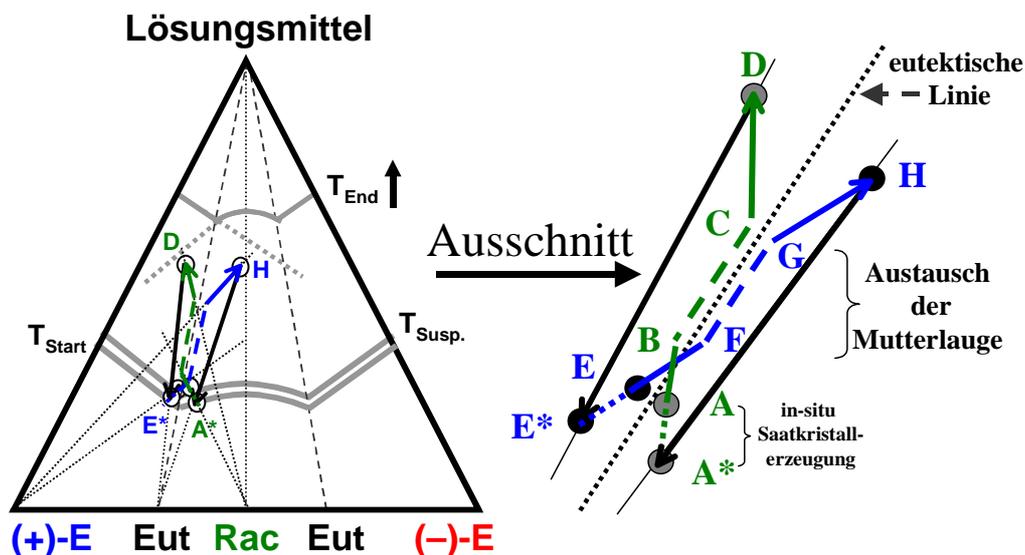


Bild 6.4 Kristallisationstrajektorien für das Prozessführungskonzept der zyklischen „auto-seeded“ simultanen polythermen Bevorzugten Kristallisation. $A^* \rightarrow A$ und $E^* \rightarrow E$ = in-situ Saatkristallherstellung; $A \rightarrow B$ und $E \rightarrow F$ = Bevorzugte Kristallisation über die eutektische Linie hinaus, $B \rightarrow C$ und $F \rightarrow G$ = Austausch der Mutterlauge („Kopplung“); $C \rightarrow D$ und $G \rightarrow H$ = Anreicherung der Mutterlauge, Bevorzugte Kristallisation, („entrainment effect“, „Entkopplung“) und $D \rightarrow E^*$ bzw. $H \rightarrow A^*$ = Zugabe von angereichertem oder eutektischem Feststoff.

Kapitel 6: Alternative Konzepte der Prozessführung

Im Abschnitt A*--A und E*--E erfolgt die in-situ Saatkristallherstellung (d.h. A*--A = Racemat (im Kristallisator 1) und E*--E (+)-Enantiomer (im Kristallisator 2). Am Anfang der Kristallisation liegt in beiden Kristallisatoren eine Suspension vor. Durch Unterkühlung der Suspensionen kristallisiert Racemat im Kristallisator 1 (A→B) und (+)-Enantiomer im Kristallisator 2 (E→F). Nach dem Überschreiten der eutektischen Linie wird mit dem Austausch der flüssigen Phase begonnen (B-->C und F-->G, was zu einem zeitlich begrenztem Abbau der Übersättigung der Gegenspezies führt. Das jeweilige Zielenantiomer und Racemat kristallisiert weiter. An den Punkten C und G wird der Austausch der Mutterlauge unterbrochen und die Gegenspezies wird in der Mutterlauge angereichert (C→D und G→H). An den Punkten D und H wird die Kristallisation unterbrochen und angereichertes bzw. eutektisches Ausgangsmaterial zugegeben. Die Anfangspunkte A und E werden erreicht. Eine Suspension mit (+)-Enantiomeren-Saatkristallen liegt im Kristallisator 1 und eine Suspension mit Racemat-Saatkristallen im Kristallisator 2 vor.

Fazit: Der in dieser Arbeit verwendete zyklische „auto-seeded“ polytherme Bevorzugte Kristallisationsprozess ist eine interessante Alternative zur Gewinnung reiner Enantiomere im Fall der konglomeratbildenden und verbindungs bildenden Stoffsysteme. Eine Verbesserung der Ausbeuten und Produktivitäten ist prinzipiell möglich, durch die Verwendung des in Bild 6.1 b) vorgeschlagenen Prozessführungskonzeptes. Die Komplexität des neu vorgeschlagenen Prozessführungskonzeptes nimmt deutlich zu (2 Kristallisatoren, doppelte Analytik, Pipelines zum schnellen Austausch der Mutterlauge(n)). Die technische Realisierung sowie eine sichere und robuste Prozessführung sind erst noch nachzuweisen.

Literatur zu Kapitel 6:

- [Col1] Collet A., Separation and purification of enantiomers by crystallisation methods., *Enantiomer*, 4, **1999**, 157–172.
- [Col2] Collins A.N., Sheldrake G.N., Crosby J., *Chirality in industry: The commercial manufacture and applications of optically active compounds.*, John Wiley & Sons, Chichester, USA, **1994**.
- [Els1] Elsner M.P., Alonso Muslera E., Angelov I., Fernández Menéndez D., Lorenz H., Polenske D., Vollmer U., Raisch J., Seidel-Morgenstern A., Analysis of different crystalliser configurations to perform preferential crystallisation., *VDI-Berichte 1901*, **2005**, 829–835.
- [Els2] Elsner M.P., Ziomek G., Seidel-Morgenstern A., Simultaneous preferential crystallization in a coupled, batch operation mode–Part I: Theoretical analysis and optimization., *Chem. Ing. Sci.*, 62, **2007**, 4760–4769.
- [Els3] Elsner M.P., Ziomek G., Seidel-Morgenstern A., Efficient separation of enantiomers by preferential crystallization in two coupled vessels., *AIChE Journal*, submitted.
- [Grab] Grabowski E.J.J., Enantiopure Drug Synthesis: From Methyldopa to Imipenem to Efavirenz., *Chirality*, 17 (S1), **2005**, S249–S259.
- [Mats] Matsuoka M., Purity drop in optical resolution of racemic mixtures., In: Botsaris G.D., editor, Separation and purification by crystallization., American Chemical Society, Washington, USA, **1997**, pp 59–72.
- [Mild] Midler Jr M., Process for production of crystals in fluidised bed crystallizer., US Patent 3.892.539, **1975**.

7 Zusammenfassung und allgemeingültige Schlussfolgerungen für die Gewinnung von Enantiomeren mittels der Bevorzugten Kristallisation

Kapitel 7 gibt eine Zusammenfassung der in dieser Arbeit diskutierten Resultate. Basierend auf den in Kapitel 5 gewonnenen Erkenntnissen werden allgemeingültige Schlussfolgerungen abgeleitet, die eine schnellere Realisierung zukünftiger Trennaufgaben ermöglichen.

Das Potential der Bevorzugten Kristallisation zur Gewinnung von reinen Enantiomeren wurde in dieser Arbeit für die Gruppe der konglomerat- und verbindungsbildenden Stoffsysteme untersucht. Die Bevorzugte Kristallisation war bisher auf die kleine Gruppe der konglomeratbildenden Stoffsysteme begrenzt. Für die große Gruppe der verbindungsbildenden Systeme wurde stets ein Hybridprozess vorgeschlagen, der aus einem Anreicherungsschritt (z.B. Chromatographie) und einer klassischen enantioselektiven Kristallisation im Zweiphasengebiet besteht. Die Verwendung der Bevorzugten Kristallisation zur Gewinnung des gewünschten Enantiomers im Fall der verbindungsbildenden Systeme (d.h. Kristallisation im Dreiphasengebiet) wurde bisher nie in Betracht gezogen. Als Begründung wird in der Regel eine mangelnde Prozessstabilität angegeben, da die Kristallisation im metastabilen Bereich durchgeführt wird [Wang, Chen].

Am Beispiel der Stoffsysteme Mandelsäure, Propranololhydrochlorid und Methionin konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass die Bevorzugte Kristallisation eine interessante Alternative zur Gewinnung der reinen Enantiomere im Fall der verbindungsbildenden Systeme darstellt und dass das Potential der Bevorzugten Kristallisation zur Gewinnung von reinen Enantiomeren denen der konglomeratbildenden Systeme entspricht. Wodurch die Anwendbarkeit des in Kapitel 3 vorgeschlagenen Verfahrenskonzeptes zur Gewinnung von reinen Enantiomeren nachgewiesen werden konnte, welches den innovativen Schwerpunkt der Arbeit ausmacht und im Rahmen der Doktorarbeit patentiert wurde [Seid].

Bei der Gestaltung und Planung eines Kristallisationsprozesses sollten zunächst die relevanten thermodynamischen und kinetischen Einflussfaktoren ermittelt werden, da auf diese Weise die „optimalen“ Trennstrategien abgeleitet werden können und eine erste Aussage über die Rentabilität des Trennprozesses getroffen werden kann. Aus diesem Grund wurden zu Beginn dieser Arbeit die binären und ternären Phasendiagramme sowie das Unterkühlungs- und Keimbildungsverhalten für die vier Modellsysteme zusammengetragen bzw. ergänzend experimentell bestimmt.

Kapitel 7: Zusammenfassung

Die Lage der eutektischen Linien im Phasendiagramm als ein wesentliches charakteristisches Merkmal zur Identifikation des Typs der racemischen Spezies (d.h. konglomeratbildendes System oder verbindungs bildendes System) und zur Festlegung der Trennstrategie wurde für alle vier Modellsysteme experimentell ermittelt. Wie gezeigt, unterscheidet sich die Lage der eutektischen Linien im Phasendiagramm signifikant. Threonin als ein konglomeratbildendes System weist eine eutektische Linie auf, die in der Mitte des Dreiphasengebietes liegt und der Lage der racemischen Linie entspricht. Im Fall des verbindungs bildenden Modellsystems Propranololhydrochlorid liegen die eutektischen Linien nahe der racemischen Linie. Das verbindungs bildende Modellsystem Mandelsäure weist eutektische Linien nahezu in der Mitte der beiden Dreiphasengebiete auf und Methionin entspricht dem verbindungs bildenden Modellsystem, bei dem die Lage der eutektischen Linie sehr weit von der racemischen Linie entfernt ist.

Einen weiteren Einfluss auf die Trennstrategie hat nachweislich die Löslichkeit der chiralen Substanz in Abhängigkeit vom Lösungsmittel und der Temperatur. Mittels der resultierenden Phasendiagramme können die Gebiete im Phasendiagramm charakterisiert werden, welche für eine Bevorzugte Kristallisation relevant sind. So deutet ein steiler Anstieg der Löslichkeitsisothermen und der resultierenden metastabilen Löslichkeitslinien (z.B. Mandelsäure /Wasser und Propranololhydrochlorid/Wasser) bzw. ein flacher Anstieg der Löslichkeitsisothermen und der resultierenden metastabilen Löslichkeitslinien (z.B. Threonin/Wasser, Methionin /Wasser und Propranololhydrochlorid/Methanol) auf ein enges bzw. breites Gebiet für eine Bevorzugte Kristallisation im Phasendiagramm hin. Prinzipiell weist ein enges Gebiet auf eine „geringe“ Ausbeute und ein breites Gebiet auf eine „hohe“ Ausbeute des Zielenantiomers hin. Des Weiteren deuten steile Löslichkeitsisothermen auf ein großes Übersättigungsvermögen (d.h. „hohe“ Ausbeuten) hin, während bei flachen Löslichkeitsisothermen auf ein geringes Übersättigungsvermögen (d.h. „geringe“ Ausbeuten) geschlossen werden kann, was im Widerspruch zur zuvor getroffenen Aussage steht. Die „optimalen“ Kristallisationsparameter werden somit durch das Löslichkeitsverhalten und das Übersättigungsvermögen des jeweiligen Stoffsystems bestimmt, wodurch auch eine erste Aussage über die Rentabilität des Kristallisationsschrittes abgeleitet werden kann.

Basierend auf diesen Grundlagen wurden unterschiedliche Saat- und Kristallisationsstrategien im absatzweisen und zyklischen Betrieb für die Modellsysteme geplant und experimentell untersucht.

Als erstes wurde die gewählte Prozessanalytik (Polarimeter, Dichtemessgerät, FBRM- und PVM-Sonde) am Beispiel der Kristallisation des Threonins getestet. Hierbei war es

Kapitel 7: Zusammenfassung

notwendig, die vorhandene klassische *Offline*-Analysetechnik *online* zu betreiben. Die Zusammensetzung der flüssigen Phase wurde mittels *offline* HPLC und Refraktometrie überprüft und stets eine gute Übereinstimmung nachgewiesen. Bei den drei verbindungsbildenden Stoffsystemen beeinflusste die Gegenwart des Gegenenantomers das Polarimetersignal signifikant. Mittels einer innovativen Kalibriermethode konnte dieser Einfluss im Fall der Mandelsäure kompensiert werden. Bei der zyklischen Bevorzugten Kristallisation ermöglichte die *online*-Prozessüberwachung eine flexible und zeitnahe Anpassung der relevanten Kristallisationsparameter zur Durchführung eines robusten Trennprozesses. Auch der Einfluss der Akkumulation einer Verunreinigung auf die Keimbildung bzw. der Kristallisation konnte auf diese Weise effektiv untersucht werden, was für die Planung zukünftiger Experimente z.B. *Scale-up*-Experimente oder die Modellbasierte Beschreibung von großer Bedeutung ist. Die beobachteten Trends bei der Verfolgung der festen Phase mittels zweier unterschiedlicher Sonden stimmen prinzipiell gut überein. Bei den gemessenen Mittelwerten der Partikelgröße konnten kleinere Abweichungen zwischen der FBRM- und PVM-Sonde beobachtet werden. Diese Unterschiede sind auf die verschiedenartigen Messprinzipien und Partikelformen zurückzuführen. Generell waren die gemessenen Signalverläufe für mehrere Halbzyklen jedoch gut reproduzierbar.

Im Fall der Modellsysteme Threonin/Wasser und Mandelsäure/Wasser ermöglicht ein Vergleich der gemessenen bzw. berechneten Prozesstrajektorien, Produktreinheiten, Produktivitäten und Ausbeuten den Nachweis der Übertragbarkeit bekannter Saat- und Kristallisationsstrategien auf die Gruppe der verbindungsbildenden Systeme sowohl im absatzweisen als auch zyklischen Betrieb. Bezüglich der vorgestellten Ausbeuten und Produktivitäten ist die zyklische „auto seeded“ polytherme Bevorzugte Kristallisation für beide Modellsysteme am „Effektivsten“. Die erzielten Ausbeuten und Produktivitäten bei der Gewinnung des gewünschten Enantiomers sind für die beiden betrachteten Modellsysteme Threonin/Wasser und Mandelsäure/Wasser nahezu identisch und entsprechen dem Stand der Forschung bzw. Technik [Coll]; somit konnte die allgemeine Machbarkeit und die wirtschaftliche Attraktivität der Bevorzugten Kristallisation auch im Fall der verbindungsbildenden Systeme nachgewiesen werden. Für den Fall der Mandelsäure wurde die Möglichkeit einer technischen Realisierung im Technikummaßstab experimentell überprüft. Es konnte gezeigt werden, dass eine Maßstabsvergrößerung möglich ist, auch wenn die Kristallisationsparameter an die neuen apparativen Bedingungen angepasst werden müssen.

Die Stoffsysteme Propranololhydrochlorid und Methionin wurden untersucht, um die generelle Machbarkeit der Bevorzugten Kristallisation für verschiedene Typen von verbindungsbildenden Systemen nachzuweisen (d.h. Untersuchung des Einflusses der Form

Kapitel 7: Zusammenfassung

der Löslichkeitsisothermen und der resultierenden metastabilen Löslichkeitslinien sowie der Lage der eutektischen Linie und des Unterkühlungsverhaltens). Prinzipiell konnte gezeigt werden, dass diese Faktoren die Kristallisationsstrategie und somit auch die Gestaltung des Hybridprozesses signifikant beeinflussen. Für den Fall des Stoffsystems Propranololhydrochlorid/Methanol ist die erzielte Ausbeute (bezogen auf die Gesamtlösungsmenge) und Produktivität vergleichbar mit den der Stoffsysteme Threonin/Wasser und Mandelsäure/Wasser. Im Gegensatz zum Propranololhydrochlorid ist die Gewinnung des reinen Enantiomers des Methionins mittels einer einfachen absatzweisen Bevorzugten Kristallisation nicht möglich. Ursache hierfür sind die extrem kleinen Breiten des metastabilen Bereichs für das Enantiomer. Alternativ konnte ein dreistufiger neuartiger Hybridprozess vorgeschlagen werden, der die Abhängigkeit der eutektischen Zusammensetzung von der Temperatur ausnutzt. Die gewonnenen Resultate fanden Eingang in eine weitere Patentanmeldung [Lor1].

Eine Verbesserung der Ausbeute und Produktivität ist prinzipiell experimentell realisierbar durch die Verwendung des in Kapitel 6, Bild 6.1 b) vorgeschlagenen Prozessführungskonzeptes. Jedoch nimmt die Komplexität des neuen Konzeptes deutlich zu und die technische Realisierung bzw. die sichere und robuste Prozessführung eines derartigen Prozesses ist erst noch nachzuweisen. Erste Resultate zu diesem Thema wurden im Rahmen einer weiteren Patentanmeldung und eines Posterbeitrages vor kurzem veröffentlicht [Lor2, Kluk].

Basierend auf den gewonnenen thermodynamischen und kinetischen Grundlagen sowie den durchgeführten Trennexperimenten wird im Folgenden ein Entscheidungsweg für die Enantiomerengewinnung einer unbekanntes chiralen Substanz vorgeschlagen. Ziel ist es, eine schnelle und effektive Realisierung zukünftiger Trennaufgaben zu ermöglichen. Thermodynamische und kinetische Besonderheiten bzw. Limitierungen werden nicht berücksichtigt.

1) Ermittlung der thermodynamischen und kinetischen Grundlagen

- binäres und ternäres Phasendiagramm:
 - z.B. DSC- und XRPD-Messungen
 - z.B. gravimetrische Löslichkeitsmessungen
- Breiten des metastabilen Bereichs:
 - z.B. Trübungsmessungen

2) Wahl der Trennstrategie

- *Beeinflusst vom:*

- Typ der racemischen Spezies
- der Lage der eutektischen Linie, der Form der Löslichkeitsisothermen und der resultierenden metastabilen Löslichkeitslinien
- dem Unterkühlungsverhalten
- (sowie möglicher Limitierungen: z.B. Polymorphe, Mischkristalle)

- *Möglichkeiten:*

a) Konglomerate

- direkte Kristallisation:
- am „Effektivsten“: a) zyklische „auto seeded“ polytherme Bevorzugte Kristallisation
b) (zyklische simultane polytherme Kristallisation)

b) racemische Verbindungen

- Hybridprozess:
- Schritt 1: Erzeugung angereicherter Mischungen (z.B. Chromatographie)
- Schritt 2: Gewinnung der Anreicherung durch Kristallisation:
- am „Effektivsten“: zyklische „auto seeded“ polytherme Bevorzugte Kristallisation

- *Einfacher Entscheidungsbaum (schematisch):*

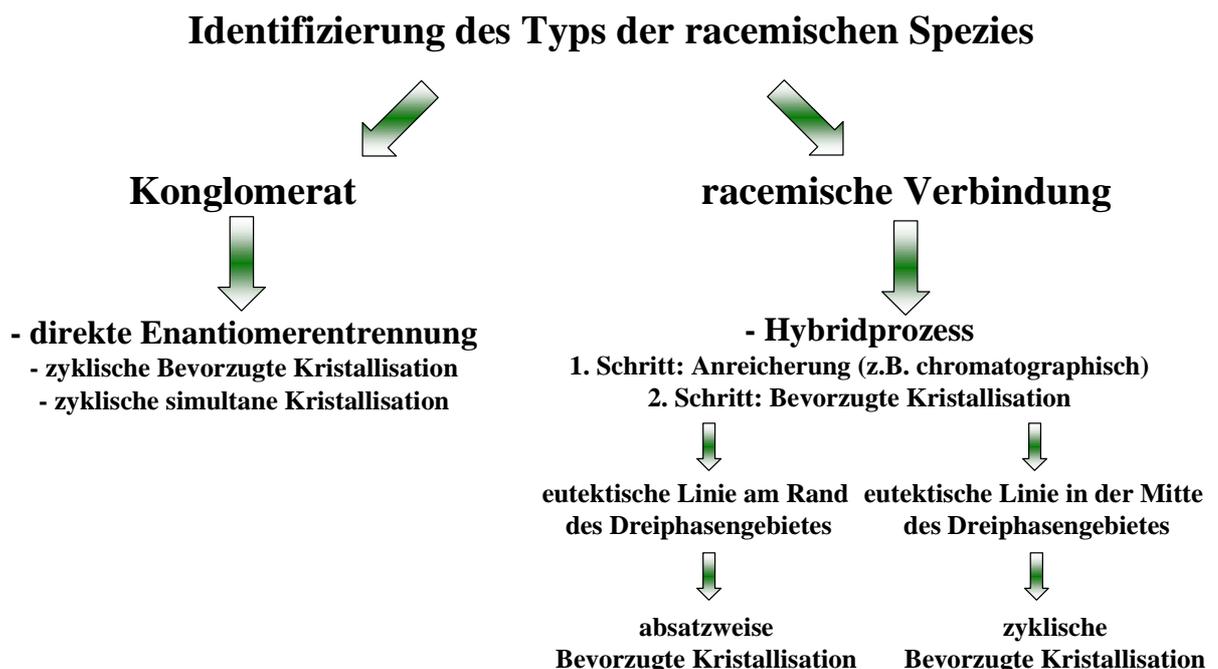


Bild 7.1 Einfacher Entscheidungsbaum zur Enantiomerengewinnung einer unbekanntem Substanz.

Kapitel 7: Zusammenfassung

Die thermodynamische Charakterisierung der Ausgangsstoffe hinsichtlich der racemischen Spezies ermöglicht die Unterscheidung der chiralen Stoffsysteme in konglomeratbildende Systeme, verbindungs bildende Systeme und mischkristallbildende Systeme (siehe Kapitel 2.2.1) und stellt somit die erste Untergliederung im Entscheidungsbaum dar (siehe Bild 7.1). Da mittels der Bevorzugten Kristallisation nur konglomeratbildende und verbindungs bildende Systeme getrennt werden können, werden die mischkristallbildenden Systeme im Entscheidungsbaum nicht berücksichtigt. Konglomeratbildende Systeme können direkt mittels der Bevorzugten Kristallisation und simultanen Kristallisation in die gewünschten Zielenantiomere getrennt werden. Im Fall der verbindungs bildenden Systeme kann die Gewinnung der Zielenantiomere mittels eines Hybridprozesses erfolgen, der aus mindestens zwei unterschiedlichen Verfahrensschritten besteht, wobei Letzterer immer eine Bevorzugte Kristallisation ist (siehe Kapitel 3). Die Lage der eutektischen Linie und die Form der Löslichkeitsisothermen im ternären Phasendiagramm entscheiden darüber, ob die Bevorzugte Kristallisation absatzweise oder zyklisch durchgeführt werden kann (siehe Kapitel 5).

Mischkristallbildung, Polymorphie oder ein zu geringes Übersättigungsverhalten können die Anwendbarkeit des dargestellten Entscheidungsbaumes begrenzen. Methionin als ein typisches Beispiel konnte in dieser Arbeit gezeigt werden (siehe Kapitel 5.2.3.3). In diesem Fall konnte bei der Racematkristallisation kein signifikanter „entrainment effect“ über die eutektische Linie hinaus beobachtet werden, da das Übersättigungsvermögen des Enantiomers sehr klein ist. Aufgrund stoffspezifischer Besonderheiten, wie z.B. der Temperaturabhängigkeit der eutektischen Linie, können sich jedoch neue alternative Trennwege ergeben, wie am Beispiel des Methionins gezeigt, die schwer vorhergesagt werden können.

Literatur zu Kapitel 7:

- [Chen] Chen A.M., Wang Y., Wenslow R.M., Purification of partially resolved enantiomeric mixtures with the guidance of ternary phase diagram., *Org. Process Res. Dev.*, 12, **2008**, 271–281.
- [Coll] Collet A., Separation and purification of enantiomers by crystallisation methods., *Enantiomer*, 4, **1999**, 157–172.
- [Kluk] Klukas L., Polenske D., Lorenz H., Seidel-Morgenstern A., Preferential crystallization of mandelic acid: new technological aspects., *Proceedings of 16th International Workshop on Industrial Crystallisation, (BIWIC 16)*, **2009**, 218–225.
- [Lor1] Lorenz H., Kaemmerer H., Polenske D., Seidel-Morgenstern A., Process for enantioseparation of chiral systems with compound formation using two subsequent crystallization steps., *European Patent EP08163733.2*, **2008**.
- [Lor2] Lorenz H., Polenske D., Klukas L., Seidel-Morgenstern A., Method for separation of racemic compound-forming chiral substances by a cyclic crystallization process and a crystallization device., *European Patent EP 09169202.0*, **2009**.
- [Seid] Seidel-Morgenstern A., Lorenz H., Polenske D., Method for separating compound-forming chiral systems., *Internationales Patent PCT WO2007/023129 A2*, **2007**.
- [Wang] Wang Y., Chen A.M., Enantioenrichment by Crystallization., *Org. Process Res. Dev.*, 12, **2008**, 282–290.

A Instrumentelle Analytik

A.1 HPLC-Methoden

A.1.1 Threonin und Allo-Threonin

Method

Säule: Chirobiotic T; 250 mm x 4,6 mm; 5 µm Partikel,

Eluent: 80%-Ethanol;
20%-Wasser,

Temperatur: 20°C,

Fluss: 0,5 mL/min,

Druck: 136 bar,

Injektionsmenge: 5 µl,

Wellenlänge: 220 nm,

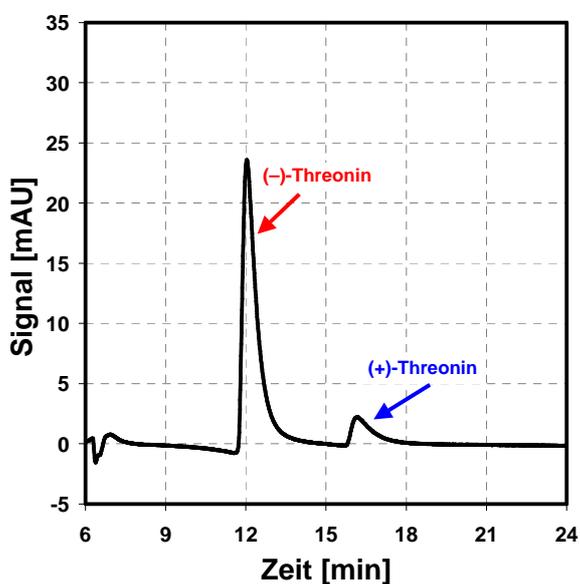


Bild A.1 Chromatogramm einer Threonin-Probe.

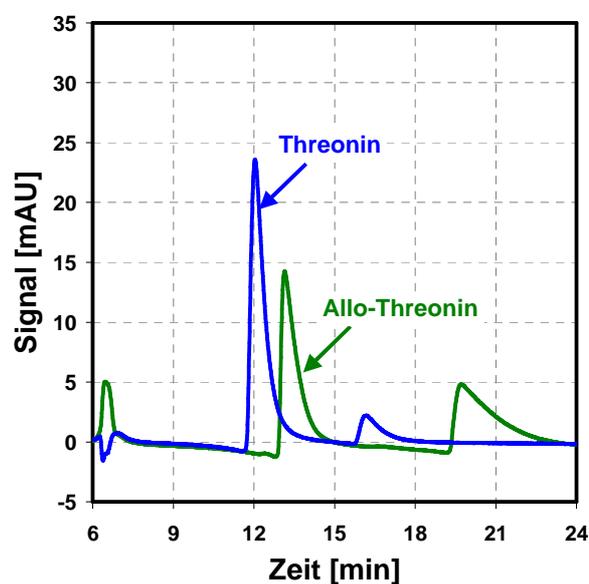


Bild A.2 Chromatogramm einer Threonin-Probe und Chromatogramm einer Allo-Threonin-Probe.

Untersuchung der Verunreinigung in der Mutterlauge

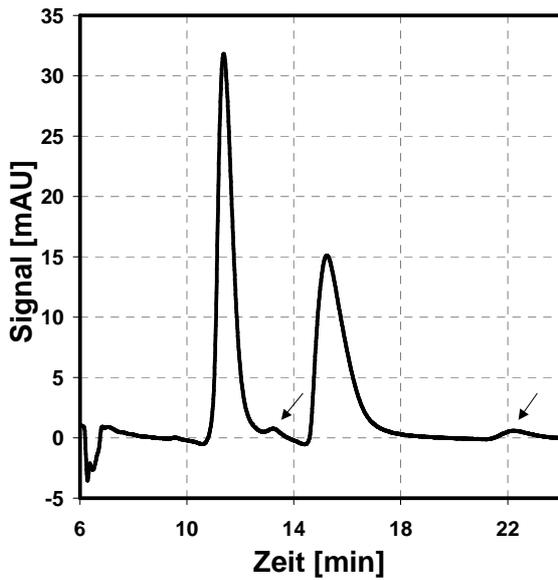


Bild A.3 Chromatogramm einer Threonin-Probe – Zu Beginn des Zyklus – Verunreinigung schwarzer Pfeil Allo-Threonin.

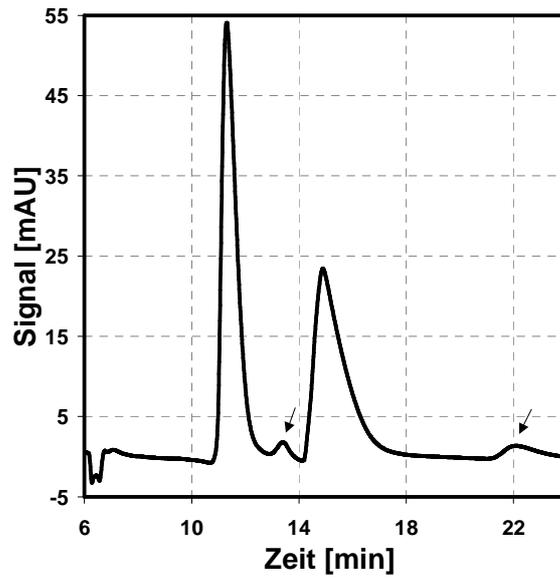


Bild A.4 Chromatogramm einer Threonin-Probe – Am Ende des Zyklus – Verunreinigung schwarzer Pfeil Allo-Threonin.

A.1.2 Mandelsäure

Methode

Säule: Chirobiotic T; 250 mm x 4,6 mm; 5 µm Partikel,

Eluent: 80%-1%ige Triethylammoniumacetat-Lösung;
20%-Methanol;
pH= 4,02 eingestellt mit Eisessig,

Temperatur: 25°C,

Fluss: 0,5 mL/min,

Druck: 71 bar,

Injektionsmenge: 5 µl,

Wellenlänge: 254 nm,

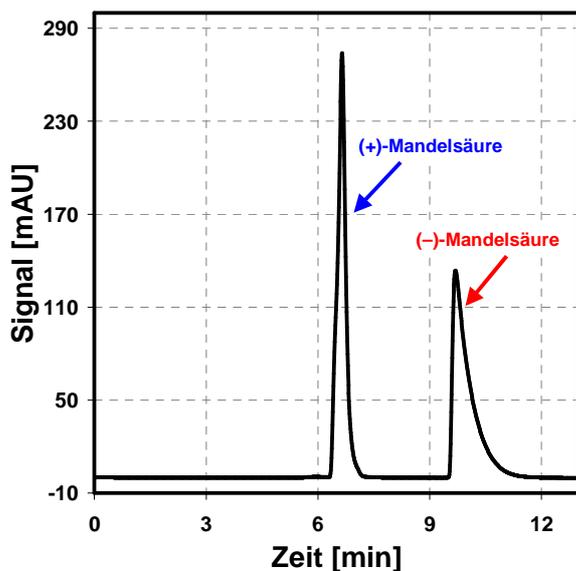


Bild A.5 Chromatogramm einer Mandelsäure-Probe.

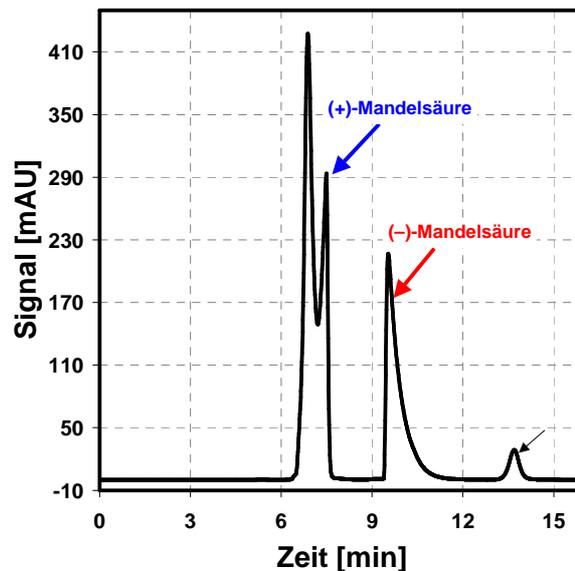


Bild A.6 Chromatogramm einer Mandelsäure-Probe. - Untersuchung der Verunreinigung (schwarzer Pfeil) in der Mutterlauge.

A.1.3 Propranololhydrochlorid

Säule: Chirobiotic T; 250 mm x 4,6 mm; 5 µm Partikel,

Eluent: 99,9% Methanol;
0,1 % Triethylamin (TEA),

Temperatur: 20°C,

Fluss: 1,0 mL/min,

Druck: 58 bar,

Injektionsmenge: 5-10 µl,

Wellenlänge: 280 nm,

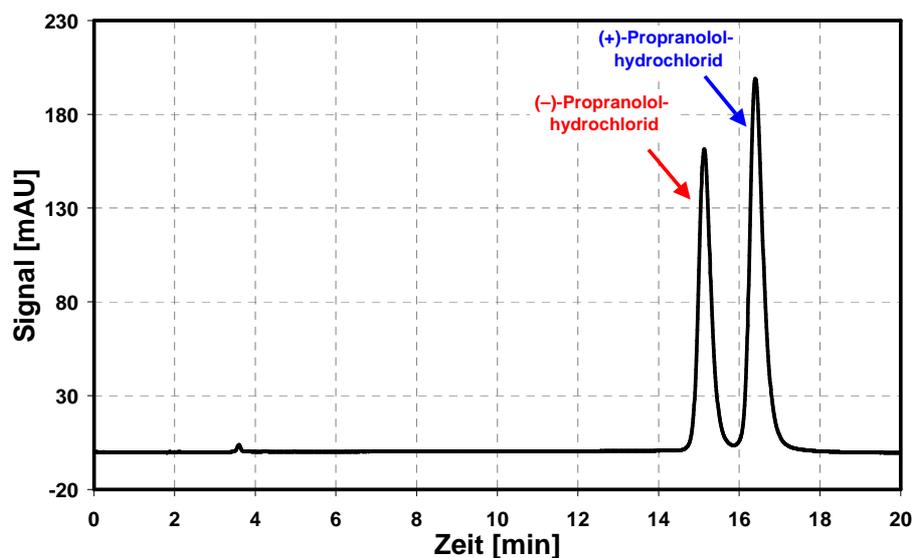


Bild A.7 Chromatogramm einer Propranololhydrochlorid-Probe.

A.1.4 Methionin

Säule: Chirobiotic T; 250 mm x 4,6 mm; 5 µm Partikel,

Eluent: 60%-Methanol;
40%-Wasser,

Temperatur: 25°C,

Fluss: 1 mL/min; 0,5 mL/min,

Druck: 142 bar; 71 bar,

Injektionsmenge: 5-10 µl,

Wellenlänge: 210 nm,

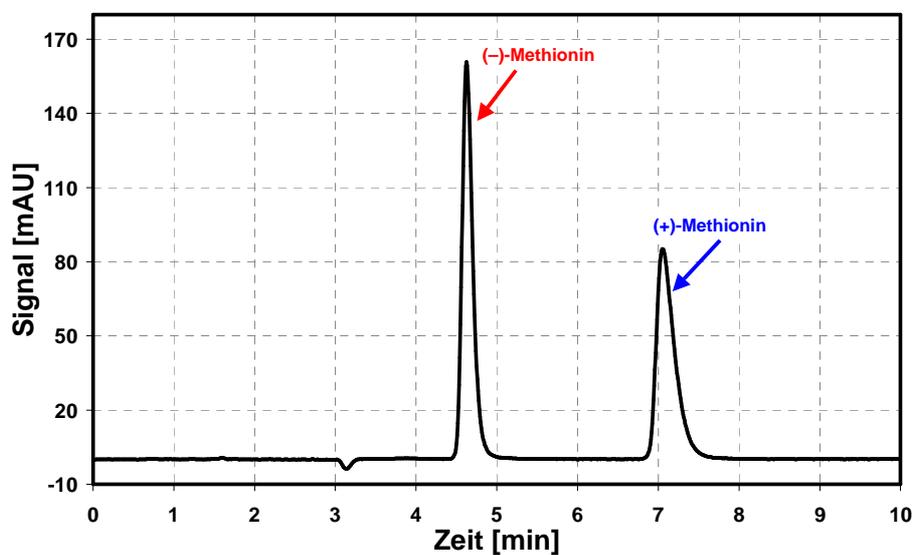


Bild A.8 Chromatogramm einer Methionin-Probe.

A.2 Kalibriergeraden

A.2.1 Threonin

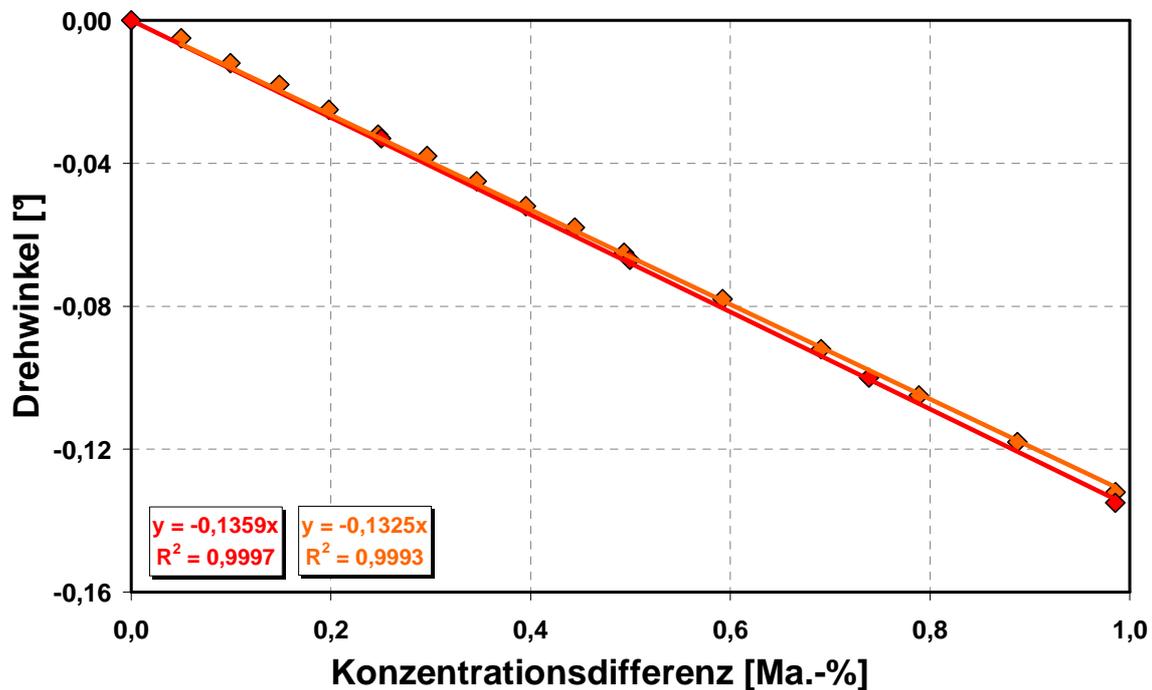


Bild A.9 Kalibriergrade für das Polarimeter bei 40°C – online Kalibrierung, POLARmonitor, IBZ-Messtechnik, Zellenlänge= 50 mm, FAC 400, Fluss= 3,6 mL/min.

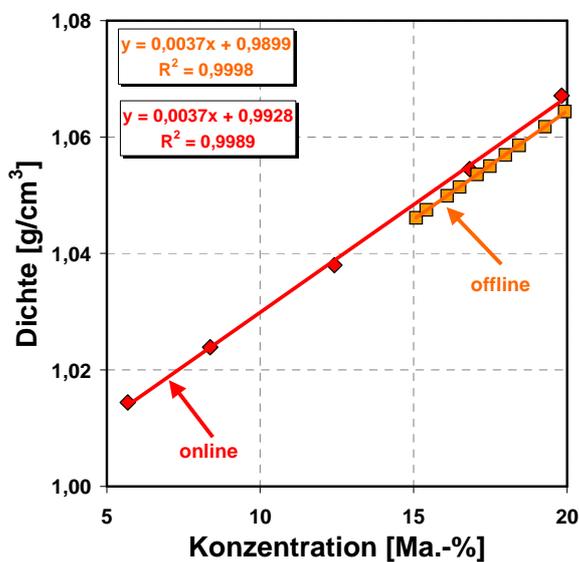


Bild A.10 Kalibriergrade für das Dichtemessgerät bei 40°C – online und offline Kalibrierung.

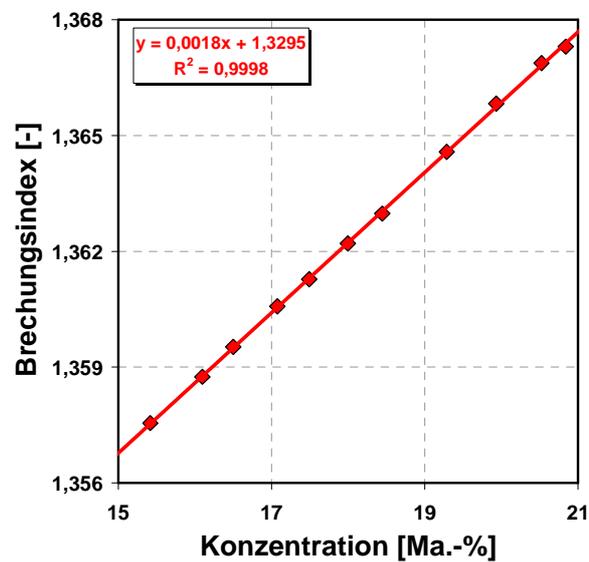


Bild A.11 Kalibriergrade für das Refraktometer bei 40°C – offline Kalibrierung.

A.2.2 Mandelsäure

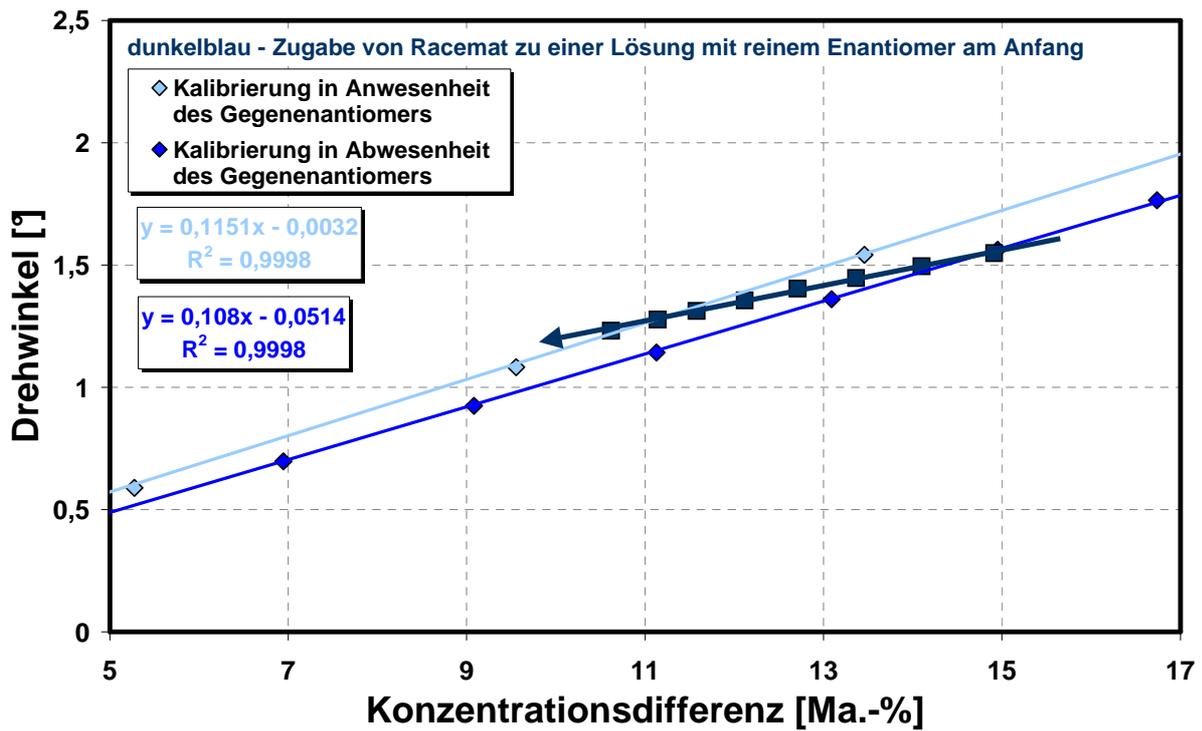


Bild A.12 Kalibriergrade für das Polarimeter bei 35°C – online Kalibrierung, POLARmonitor, IBZ-Messtechnik, Zellenlänge= 6 mm, FAC 4000, Fluss= 1,8 mL/min.

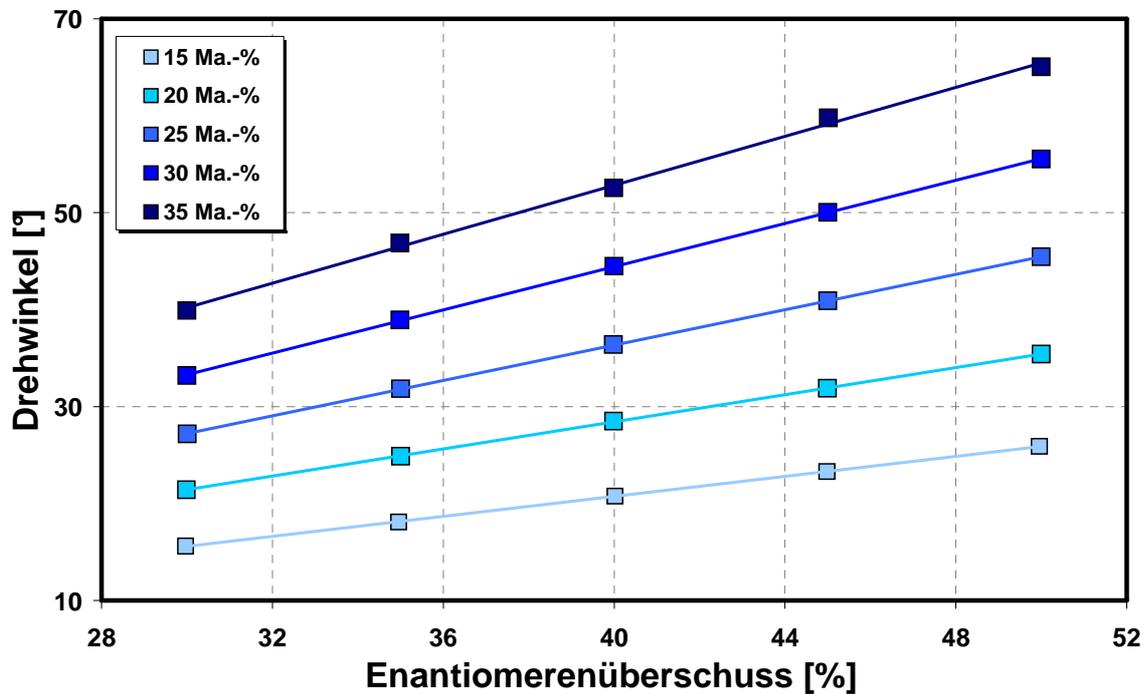


Bild A.13 Kalibriergrade für das Polarimeter bei 35°C – online Kalibrierung, Polarimeter 341, Perkin Elmer, Zellenlänge= 100 mm, Wellenlänge des Lichtes 436 nm Fluss= 7,2 mL/min.

$$ee = 45.2938 + 2.4133 \cdot \alpha - 3.7685 \cdot w - 0.0549 \cdot \alpha \cdot w + 0.0022 \cdot \alpha^2 + 0.0769 \cdot w^2$$

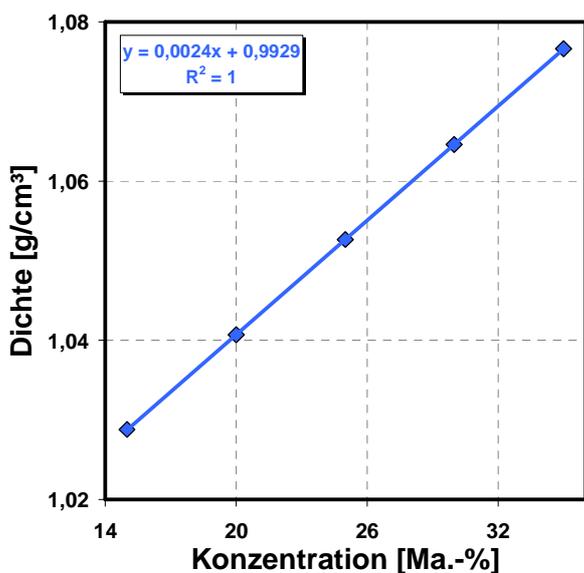


Bild A.14 Kalibriergrade für das Dichtemessgerät bei 35°C – online Kalibrierung.

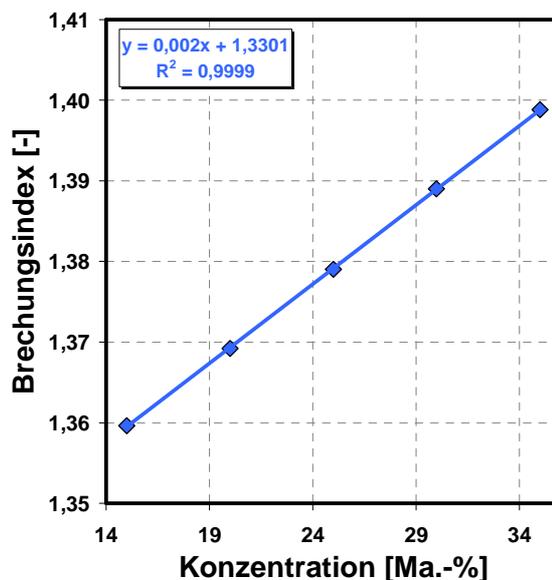


Bild A.15 Kalibriergrade für das Refraktometer bei 30°C – offline Kalibrierung.

A.2.3 Propranololhydrochlorid

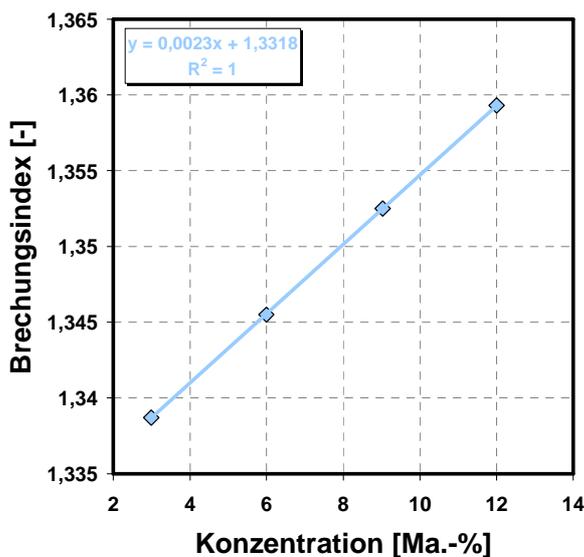


Bild A.16 Kalibriergrade für das Refraktometer bei 30°C in Wasser – offline Kalibrierung.

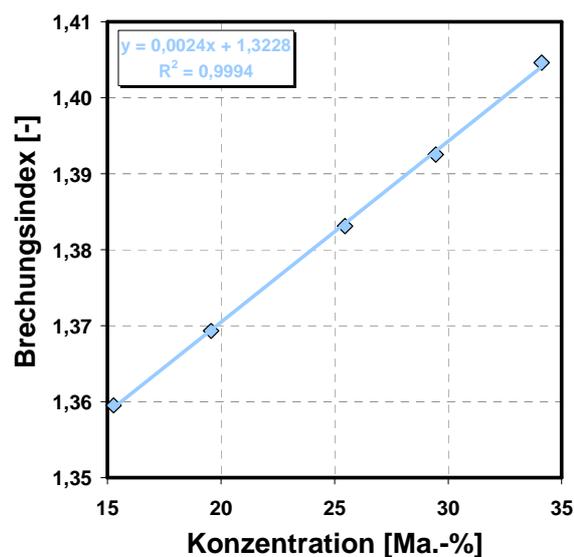


Bild A.17 Kalibriergrade für das Refraktometer bei 25°C in Methanol – offline Kalibrierung.

A.2.4 Methionin

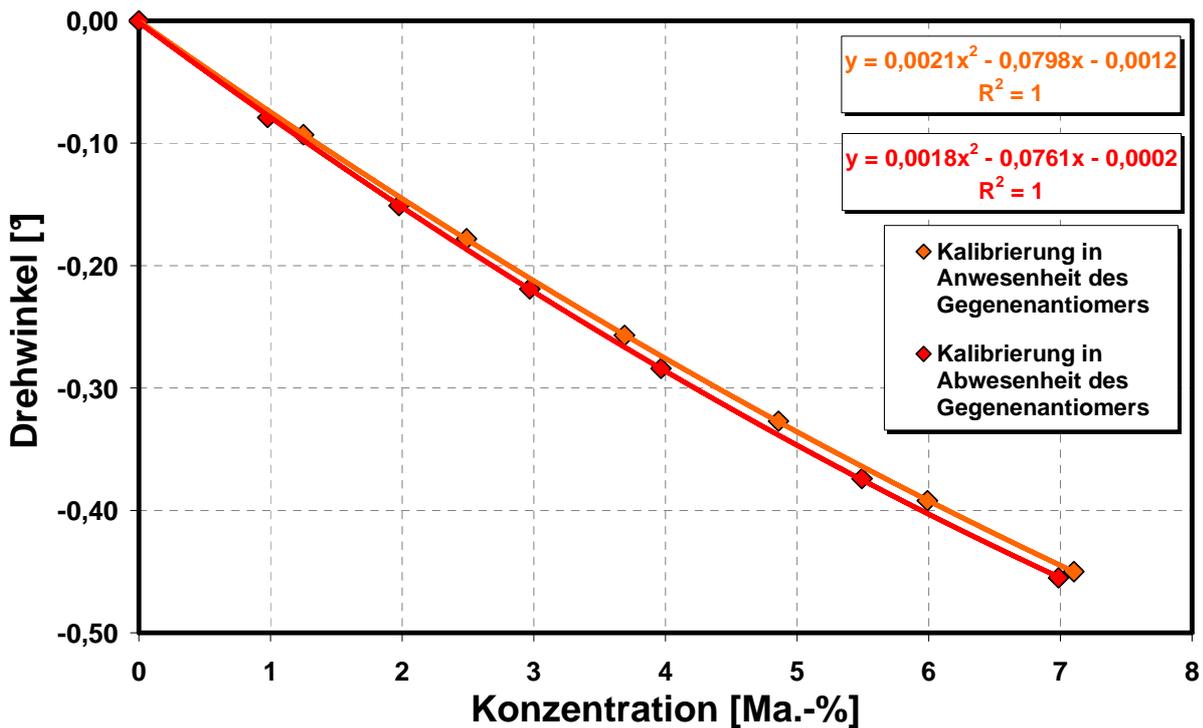


Bild A.18 Kalibriergrade für das Polarimeter bei 60°C – online Kalibrierung, Polarimeter 341, Perkin Elmer, Zellenlänge 100 mm, Wellenlänge des Lichtes 436 nm, Fluss= 10,8 mL/min.

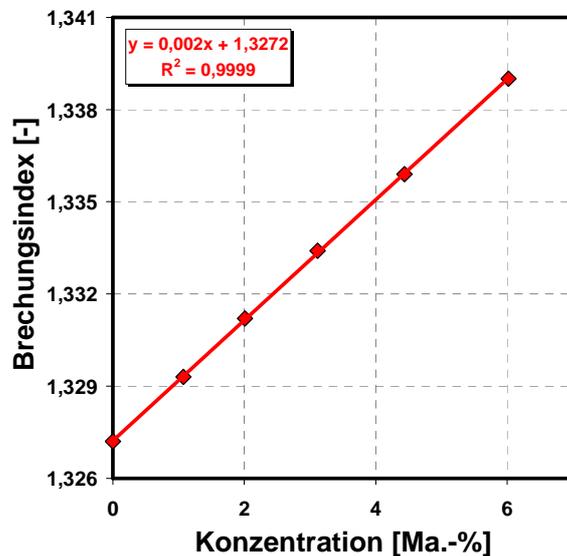
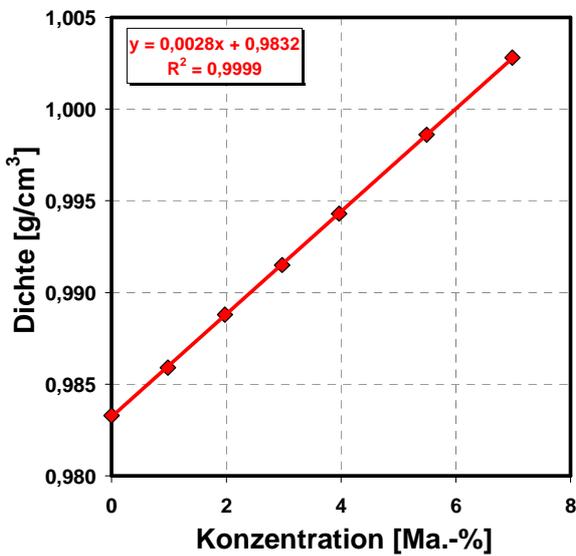


Bild A.19 Kalibriergrade für das Dichtemessgerät bei 60°C – online Kalibrierung.

Bild A.20 Kalibriergrade für das Refraktometer bei 60°C – offline Kalibrierung.

B Experimentelle Bedingungen

B.1 Threonin/Wasser

B.1.1 Absatzweise geimpfte isotherme Bevorzugte Kristallisation

Versuchsbedingungen:

Tabelle B.1 Experimentelle Bedingungen bei der geimpften isothermen Bevorzugten Kristallisation von (-)-Threonin für die Experimente zur Optimierung der Kristallisationsparameter.

Versuch	Δw [Ma.-%]	T_K [°C]	$ee_{Sätt.}$ [%]
1	~0,7	36	2
2	~1,3	33	2
3	~1,9	30	2
4	~3,1	24	2
5	~1,3	33	0
6	~1,3	33	4

$m_{Lösung} = 187,1$ g; $w_{Sätt.} = 19,83$ Ma.-%; $m_{Saat, (-)-Threonin} = 0,5$ g (212-300 μm);
Rührer= 500 min^{-1}

Temperaturprogramm:

$T_{Start} = 50^\circ\text{C}$, $t = 60$ min (tempern); $T_K = \dots^\circ\text{C}$, $t = 30$ min (maximale Kühlrate);
 $T_K = \dots^\circ\text{C}$, (Saatzugabe, tempern);
Vorbereitungszeit: 2¼ Stunden (inklusive 45 Minuten für Fest/flüssig-Trennung und Feststoffzugabe)

B.1.2 Absatzweise „auto seeded“ polytherme Bevorzugte Kristallisation

Versuchsbedingungen:

$m_{Lösung} = 1$ kg; $T_{Sätt.} = \sim 53^\circ\text{C}$; $w_{Sätt.} = 20,3$ Ma.-%; Rührer= 500 min^{-1} ;
 $\alpha_{Sätt.} = -0,245^\circ$; $ee_{Sätt.} = 8,98\%$; $\alpha_{Susp.} = -0,072^\circ$; $ee_{Susp.} = 2,55\%$; $m_{Saat} = \sim 12$ g ((-)-Threonin)

Temperaturprogramm (Keimbildung):

$T_{Start} = 55^\circ\text{C}$, $t = 30$ min (tempern); $<T_{Keimb.} = 4^\circ\text{C}$, $t = 120$ min (~ -25 K/h);
 $<T_{Keimb.} = 4^\circ\text{C}$, $t = 15$ min (tempern); $T_{Susp.} = 39^\circ\text{C}$, $t = 90$ min (~ 23 K/h);
 $T_{Susp.} = 39^\circ\text{C}$, $t = 30$ min (tempern); $T_{End} = 4^\circ\text{C}$, $t = 105$ min (-20 K/h)
Vorbereitungszeit: 5½ Stunden (inklusive 45 Minuten für Fest/flüssig-Trennung und Feststoffzugabe)

Anhang B: Experimentelle Bedingungen

B.1.3 Vergleich zwischen der absatzweisen geimpften isothermen und „auto seeded“ polythermen Bevorzugten Kristallisation

- isotherm: analog B.1.1; Versuch 2; Ansatz 1 kg
- polytherm: analog B.1.2; Ansatz 1 kg

B.1.4 Zyklische geimpfte isotherme Bevorzugte Kristallisation

Versuchsbedingungen:

Tabelle B.2 Experimentelle Bedingungen bei der geimpften zyklischen isothermen Bevorzugten Kristallisation von (-)-Threonin und (+)-Threonin.

Zyklus	I		II		
Abschnitt	A'-B	C-D	A-B	C-D	A-B
ee _{Sätt.} [%]	~0,2	~2,0	~2,2	~2,1	~2,1
a _{Sätt.} [°]	-0,006	0,057	-0,060	0,060	-0,059
T _{Sätt.} [°C]	~40		~43		
Art der Saat	(-)-Threonin	(+)-Threonin	(-)-Threonin	(+)-Threonin	(-)-Threonin

m_{Lösung} = 1 kg; w_{Sätt.} = 19,83 Ma.-%; T_K = 33°C; Δw = ~1,3 Ma.-%;
m_{Saat, (-)-Threonin} = 2,5 g (212-300 μm); Rührer = 500 min⁻¹

Temperaturprogramm:

T_{Start} = 50°C, t = 60 min (tempern); T_K = 33°C, t = 30 min (maximale Kühlrate);
T_K = 33°C, (Saatzugabe, tempern)
Vorbereitungszeit: 2¼ Stunden (inklusive 45 Minuten für Fest/flüssig-Trennung und Feststoffzugabe)

B.1.5 Zyklische „auto seeded“ polytherme Bevorzugte Kristallisation

Versuchsbedingungen:

Tabelle B.3 Experimentelle Bedingungen bei der zyklischen „auto seeded“ polythermen Bevorzugten Kristallisation von (-)-Threonin und (+)-Threonin.

Zyklus	Versuche	a _{Sätt.} [°]	ee _{Sätt.} [%]	a _{Susp.} [°]	ee _{Susp.} [%]	Saat [g]	Art der Saat
Start	AB	-0,230	8,52	-0,061	2,25	~8	(-)-Threonin
	CD	0,236	8,83	0,105	4,06	~6	(+)-Threonin
I	AB	-0,204	7,60	-0,050	1,82	~5	(-)-Threonin
	CD	0,305	11,24	0,129	4,97	~6	(+)-Threonin
II	AB	-0,206	7,79	-0,082	3,08	~7	(-)-Threonin
	CD	0,310	11,49	0,137	5,17	~7	(+)-Threonin
III	AB	-0,204	7,69	-0,094	3,66	~6	(-)-Threonin
	CD	0,273	10,14	0,133	5,05	~6	(+)-Threonin
IV	AB	-0,242	9,14	-0,120	4,64	~7	(-)-Threonin
	CD	0,235	8,82	0,132	5,11	~5	(+)-Threonin

Anhang B: Experimentelle Bedingungen

$m_{\text{Lösung}} = \sim 1 \text{ kg}$; $T_{\text{Sätt.}} = \sim 53^\circ\text{C}$; $w_{\text{Sätt.}} = \sim 20,3 \text{ Ma.-%}$; $\text{Rührer} = 500 \text{ min}^{-1}$

Temperaturprogramm (Keimbildung):

$T_{\text{Start}} = 55^\circ\text{C}$, $t = 30 \text{ min}$ (tempern); $<T_{\text{Keimb.}} = 4^\circ\text{C}$, $t = 120 \text{ min}$ ($\sim -25 \text{ K/h}$);
 $<T_{\text{Keimb.}} = 4^\circ\text{C}$, $t = 15 \text{ min}$ (tempern); $T_{\text{Susp.}} = 39^\circ\text{C}$, $t = 90 \text{ min}$ ($\sim 23 \text{ K/h}$);
 $T_{\text{Susp.}} = 39^\circ\text{C}$, $t = 30 \text{ min}$ (tempern); $T_{\text{End}} = 4^\circ\text{C}$, $t = 105 \text{ min}$ (-20 K/h)
Vorbereitungszeit: $5\frac{1}{2}$ Stunden (inklusive 45 Minuten für Fest/flüssig-Trennung und Feststoffzugabe)

Temperaturprogramm (Mahlung):

$T_{\text{Susp.}} = 39^\circ\text{C}$, $t = 30 \text{ min}$ (tempern); $T_{\text{End}} = 4^\circ\text{C}$, $t = 105 \text{ min}$ (-20 K/h)
Vorbereitungszeit: $1\frac{1}{4}$ Stunden (inklusive 45 Minuten Fest/flüssig-Trennung und Feststoffzugabe)

B.2 Mandelsäure/Wasser

B.2.1 Absatzweise geimpfte isotherme Bevorzugte Kristallisation

Versuchsbedingungen:

Tabelle B.4 Experimentelle Bedingungen bei der Optimierung der Kristallisationsparameter für eine absatzweise isotherme Bevorzugte Kristallisation von (+)-Mandelsäure und der racemischen Verbindung der Mandelsäure.

Versuch	Δw [Ma.-%]	$ee_{\text{Sätt.}}$ [%]	Masse der Lösung [g]	m_{Saat} [g]	Art der Saat
1	$\sim 3,3$	38,5	50	0,125	(\pm)-MS
2	$\sim 4,5$	38,5	50	0,125	(\pm)-MS
3	~ 6	38,5	50	0,125	(\pm)-MS
4	$\sim 3,3$	40,0	50	0,125	(+)-MS
5	$\sim 3,3$	41,5	50	0,125	(+)-MS
6	$\sim 3,3$	43,0	50	0,125	(+)-MS

$w_{\text{K}} = 28,3 \text{ Ma.-%}$; $T_{\text{K}} = 28^\circ\text{C}$; $\text{Rührer} = 400 \text{ min}^{-1}$; $m_{\text{Saat, (...)MS}} = \dots (212-300 \mu\text{m})$

Temperaturprogramm:

$T_{\text{Start}} = 50^\circ\text{C}$, $t = 60 \text{ min}$ (tempern); $T_{\text{K}} = 28^\circ\text{C}$, $t = 30 \text{ min}$ (maximale Kühlrate);
 $T_{\text{K}} = 28^\circ\text{C}$, (Saatzugabe, tempern);
Vorbereitungszeit: $2\frac{1}{4}$ Stunden (inklusive 45 Minuten für Fest/flüssig-Trennung und Feststoffzugabe)

Anhang B: Experimentelle Bedingungen

B.2.2 Absatzweise „auto seeded“ polytherme Bevorzugte Kristallisation

Versuchsbedingungen:

Tabelle B.5 Experimentelle Bedingungen bei der Optimierung der Kristallisationsparameter für eine absatzweise „auto seeded“ polytherme Bevorzugte Kristallisation von (+)-Mandelsäure und der racemischen Verbindung der Mandelsäure.

Versuch	Δw ($w_{\text{Sätt.}}$ - w_{End}) [Ma.-%]	$ee_{\text{Sätt.}}$ [%]	$ee_{\text{Susp.}}$ [%]	$T_{\text{Susp.}}$ [°C]	Kühlrate [K/h]	m_{Saat} [g]	Art der Saat
1	~9	30	~37	~27,5	3	~9	(±)-MS
2	~10	30	~38	~27,5	9	~9	(±)-MS
3	~10	30	~37	~27,5	15	~9	(±)-MS
4	~12	30	~37	~27,5	21	~10	(±)-MS
5	~6	50	~43	~28,5	3	~5	(+)-MS
6	~7	50	~43	~28,5	9	~5	(+)-MS
7	~6	50	~43	~28,5	15	~6	(+)-MS
8	~7	50	~43	~28,5	21	~6	(+)-MS
9	~10	30	~39,5	~27	15	~11	(±)-MS
10	~6	50	~40,5	~28	15	~6	(+)-MS

$w_{\text{Sätt.}}$ = 31,6 Ma.-%; $m_{\text{Lösung}}$ = 200 g; Rührer = 350 min⁻¹

Temperaturprogramm (Keimbildung):

T_{Start} = 35°C, t = 30 min (tempern); $<T_{\text{Keimb.}}$ = 15°C, t = 45 min (-maximale Kühlrate);
 $<T_{\text{Keimb.}}$ = 15°C, t = 15 min (tempern); $T_{\text{Susp.}}$ =°C, t = 15 min (maximale Heizrate);
 $T_{\text{Susp.}}$ =°C, t = 60 min (tempern); T_{End} =°C, t = 60 min (-15 K/h)
 Vorbereitungszeit: 3½ Stunden (inklusive 45 Minuten Fest/flüssig-Trennung und Feststoffzugabe)

B.2.3 Vergleich zwischen der absatzweisen geimpften isothermen und „auto seeded“ polythermen Bevorzugten Kristallisation

Versuchsbedingungen isotherm:

Tabelle B.6 Experimentelle Bedingungen bei der Kristallisation von (+)-Mandelsäure und der racemischen Verbindung mittels der absatzweisen geimpften isothermen Bevorzugten Kristallisation.

	Versuch 1	Versuch 2
Δw [Ma.-%]	~3,3	~4,5
$ee_{\text{Sätt.}}$ [%]	~41,5	~38,5
Art der Saat	(+)-MS	(±)-MS

$m_{\text{Lösung}}$ = 200 g; m_{Saat} = 0,5 g (212-300 µm); $T_{\text{Sätt.}}$ = ~30°C; $T_{\text{Cryst.}}$ = 28°C; Rührer = 400 min⁻¹

Anhang B: Experimentelle Bedingungen

Temperaturprogramm:

$T_{\text{Start}} = 50^\circ\text{C}$, $t = 60$ min (tempern); $T_{\text{K}} = 28^\circ\text{C}$, $t = 30$ min (maximale Kühlrate);
 $T_{\text{K}} = 28^\circ\text{C}$, (Saatzugabe, tempern);
 Vorbereitungszeit: 2¼ Stunden (inklusive 45 Minuten für Fest/flüssig-Trennung und Feststoffzugabe)

Versuchsbedingungen polytherm:

Tabelle B.7 Experimentelle Bedingungen bei der Kristallisation von (+)-Mandelsäure und der racemischen Verbindung mittels der absatzweisen „auto seeded“ polythermen Bevorzugten Kristallisation.

	Versuch 3	Versuch 4
Δw ($w_{\text{Sätt.}}$ - w_{End}) [Ma.-%]	~6,6	~10,1
ee bei $T_{\text{Sätt.}}$ [%]	50	30
ee bei $T_{\text{Susp.}}$ [%]	~43	~37
$T_{\text{Susp.}}$ [°C]	28,5	27,5
m_{Saat} [g]	~6	~9
Art der Saat	(+)-MS	(±)-MS

$m_{\text{Lösung}} = 200$ g; $w_{\text{Sätt.}} = 31,6$ Ma.-%; Kühlrate=15 K/h; Rührer= 350 min⁻¹

Temperaturprogramm (Keimbildung):

$T_{\text{Start}} = 35^\circ\text{C}$, $t = 30$ min (tempern); $<T_{\text{Keimb.}} = 15^\circ\text{C}$, $t = 45$ min (-maximale Kühlrate);
 $<T_{\text{Keimb.}} = 15^\circ\text{C}$, $t = 15$ min (tempern); $T_{\text{Susp.}} = \dots^\circ\text{C}$, $t = 15$ min (maximale Heizrate);
 $T_{\text{Susp.}} = \dots^\circ\text{C}$, $t = 60$ min (tempern); $T_{\text{End}} = \dots^\circ\text{C}$, $t = \dots$ min (-15 K/h)
 Vorbereitungszeit: 3½ Stunden (inklusive 45 Minuten Fest/flüssig-Trennung und Feststoffzugabe)

B.2.4 Zyklische geimpfte isotherme Bevorzugte Kristallisation

Versuchsbedingungen:

Tabelle B.8 Experimentelle Bedingungen bei der Kristallisation von (+)-Mandelsäure und der racemischen Verbindung mittels der zyklischen geimpften isothermen Bevorzugten Kristallisation.

Zyklus	Start		I		II		III	
	A'-B	C-D	A-B	C-D	A-B	C-D	A-B	C-D
$T_{\text{Sätt.}}$ [°C]	~29	~30	~29,5	~30	~29,5	~30	~29,5	~30
ee _{Sätt.} [%]	40,0	41,6	38,9	41,4	39,6	42,0	39,6	42,0
Δw [Ma.-%]	~2,9	~3,2	~4,1	~3,2	~4,1	~3,3	~4,1	~3,3
Art der Saat	(±)-MS	(+)-MS	(±)-MS	(+)-MS	(±)-MS	(+)-MS	(±)-MS	(+)-MS

$m_{\text{Lösung}} = 200$ g; $m_{\text{Saat}} = 0,5$ g (212-300 µm); $T_{\text{K}} = 28^\circ\text{C}$; $w_{\text{K}} = 28,3$ Ma.-%; Rührer= 400 min⁻¹

Anhang B: Experimentelle Bedingungen

Temperaturprogramm:

$T_{\text{Start}} = 50^\circ\text{C}$, $t = 60$ min (tempern);

$T_{\text{K}} = 28^\circ\text{C}$, $t = 30$ min (maximale Kühlrate);

$T_{\text{K}} = 28^\circ\text{C}$, (Saatzugabe, tempern);

Vorbereitungszeit: 2¼ Stunden (inklusive 45 Minuten für Fest/flüssig-Trennung und Feststoffzugabe)

B.2.5 Zyklische „auto seeded“ polytherme Bevorzugte Kristallisation

Versuchsbedingungen:

Tabelle B.9 Experimentelle Bedingungen bei der Kristallisation von (+)-Mandelsäure und der racemischen Verbindung mittels der zyklischen „auto seeded“ polythermen Bevorzugten Kristallisation.

Zyklus Schritt	Start		I		II		III	
	A-B	C-D	A-B	C-D	A-B	C-D	A-B	C-D
Δw ($w_{\text{Sätt.}} - w_{\text{End}}$) [Ma.-%]	~7	~5,5	~5	~5	~5,5	~5,5	~4,5	~4,5
ee bei $T_{\text{Susp.}}$ [%]	37,6	41,9	39,3	42,6	38,6	43,2	38,5	42,2
$T_{\text{Susp.}}$ [°C]	27,3	28,0	27,6	28,1	27,5	28,0	27,5	27,6
m_{Saat} [g]	~9	~5	~6	~4	~5	~5	~4	~3
Art der Saat	(±)-MS	(+)-MS	(±)-MS	(+)-MS	(±)-MS	(+)-MS	(±)-MS	(+)-MS

$m_{\text{Lösung}} = 300$ g; Kühlrate=15 K/h; Rührer= 350 min⁻¹

Temperaturprogramm (Mahlung):

$T_{\text{Susp.}} = \dots\dots^\circ\text{C}$, $t = 60$ min (tempern);

$T_{\text{End}} = \dots\dots^\circ\text{C}$, $t = 60$ min (-15 K/h)

Vorbereitungszeit: 1¾ Stunden (inklusive 45 Minuten Fest/flüssig-Trennung und Feststoffzugabe)

Anhang B: Experimentelle Bedingungen

B.2.6 Experimente zur Maßstabsvergrößerung - Überlegungen zur Prozessgestaltung und Charakterisierung der festen Phase

a) Versuchsbedingungen (Scale-up 1 L):

Tabelle B.10 Experimentelle Bedingungen bei der Kristallisation von (+)-Mandelsäure und der racemischen Verbindung mittels der zyklischen "auto seeded" polythermen Bevorzugten Kristallisation - 1 L-Maßstab.

Zyklus Schritt	Start-Zyklus I		Zyklen II			Zyklen III			Abbruch-Zyklen IV			Abbruch-Zyklen V		
	A-B	C-D	A-B	C-D	A-B	C-D	A-B	C-D	A-B	C-D	A-B	C-D	A-B	C-D
Δw ($w_{\text{Sätt}} - w_{\text{End}}$) [Ma.-%]	~8	~6,5	~7	~7	~7	~6,5	~4,5	~3,5	~4	~2,5				
ee bei $T_{\text{Susp.}}$ [%]	38,5	41,9	38,3	42,3	37,8	42,2	38,5	42,0	38,3	41,6				
$T_{\text{Susp.}}$ [°C]	27,3	28,0	27,6	27,9	27,5	28,0	26,0	23,0	20,2	11,6				
m_{Saat} [g]	~35	~20	~20	~20	~20	~15	~10	~15	~10	~15				
Art der Saat	(±)-MS	(+)-MS	(±)-MS	(+)-MS	(±)-MS	(+)-MS	(±)-MS	(+)-MS	(±)-MS	(+)-MS	(±)-MS	(+)-MS	(±)-MS	(+)-MS

$m_{\text{Lösung}} = 1$ kg; Kühlrate=15 K/h; Rührer= ~400 min⁻¹

Anhang B: Experimentelle Bedingungen

Temperaturprogramm (Mahlung):

$T_{\text{Susp.}} = \dots\dots^\circ\text{C}$, $t = 60$ min (tempern); $T_{\text{End}} = \dots\dots^\circ\text{C}$, $t = 60$ min (-15 K/h)
Vorbereitungszeit: 1¼ Stunden (inklusive 45 Minuten Fest/flüssig-Trennung und Feststoffzugabe)

b) Versuchsbedingungen Scale-up 20 L

Tabelle B.11 Experimentelle Bedingungen bei der Kristallisation von (+)-Mandelsäure und der racemischen Verbindung mittels der zyklischen polythermen Bevorzugten Kristallisation im 20 L-Maßstab.

Schritt	Start-Zyklus	
	A-B	C-D
Δw ($c_{\text{Sätt}} - c_{\text{End}}$) [Ma.-%]	~6,5	~5
ee bei $T_{\text{Susp.}}$ [%]	38,8	41,9
$T_{\text{Susp.}}$ [°C]	27,3	27,9
m_{Saat} [g]	~690	~580
Art der Saat	(±)-MS	(+)-MS

$m_{\text{Lösung}} = 20$ kg; Kühlrate=15 K/h; Rührer= ~400 min⁻¹

Temperaturprogramm (Keimbildung):

$T_{\text{Start}} = 40^\circ\text{C}$, $t = 30$ min (tempern); $<T_{\text{Keimb.}} = 15^\circ\text{C}$, $t = \sim 90$ min (-maximale Kühlrate);
 $<T_{\text{Keimb.}} = 15^\circ\text{C}$, $t = \sim 30$ min (tempern); $T_{\text{Susp.}} = \dots\dots^\circ\text{C}$, $t = \sim 120$ min (maximale Heizrate);
 $T_{\text{End}} = \dots\dots^\circ\text{C}$, $t = \dots\dots$ min (~12 K/h, - maximale Kühlrate)
Vorbereitungszeit: 5½ Stunden (inklusive 60 Minuten Fest/flüssig-Trennung und Feststoffzugabe)

B.3 Einfluß der Lage der eutektischen Linie auf die Kristallisationsstrategie bei der Bevorzugten Kristallisation

B.3.1 Propranololhydrochlorid

Versuchsbedingungen:

Tabelle B.12 Experimentelle Bedingungen bei der Kristallisation von (+)-Propranololhydrochlorid in den Lösungsmitteln Wasser und Methanol.

	Wasser	Methanol
$w_{\text{Sätt.}}$ [Ma.-%]	15,7	30,1
ee bei $T_{\text{Sätt.}}$ [%]	~11,5	~21,5
Δw [Ma.-%]	10,5	~4
T_{Krist} [°C]	10	-
Kühlrate [K/h]	-	6

$m_{\text{Lösung}} = 50$ g; $T_{\text{Sätt.}} = \sim 30,5^\circ\text{C}$; $m_{\text{Impfkristalle, (+)-Pr.HCl}} = 125$ mg (Pulver); Rührer= 400 min⁻¹

Anhang B: Experimentelle Bedingungen

Temperaturprogramm:

Wasser

$T_{\text{Start}} = 40^\circ\text{C}$, $t = 60$ min (tempern); $T_{\text{K}} = 10^\circ\text{C}$, $t = 30$ min (maximale Kühlrate);
 $T_{\text{Saat}} = 30^\circ\text{C}$ (impfen); $T_{\text{K}} = 10^\circ\text{C}$ (tempern);
Vorbereitungszeit: $2\frac{1}{4}$ Stunden (inklusive 45 Minuten Fest/flüssig-Trennung und Feststoffzugabe)

Methanol

$T_{\text{Start}} = 40^\circ\text{C}$; $t = 60$ min (tempern); $T_{\text{Saat}} = 30^\circ\text{C}$; $t = 30$ min;
 $T_{\text{Saat}} = 30^\circ\text{C}$ (impfen); $T_{\text{End}} = 6^\circ\text{C}$ (-6 K/h);
Vorbereitungszeit: $2\frac{1}{4}$ Stunden (inklusive 45 Minuten Fest/flüssig-Trennung und Feststoffzugabe)

B.3.2 Methionin

Versuchsbedingungen – Kristallisation der racemischen Verbindung:

Tabelle B.13 Experimentelle Bedingungen bei der Kristallisation von (\pm)-Methionin zur Gewinnung enantiomerenreiner Mutterlauge.

Versuch	1	2	3	4	5
$T_{\text{Susp.}} [^\circ\text{C}]$	~50		~35		
$w_{\text{Susp.}} [\text{Ma.-%}]$	~7,5		~6,5		
$ee_{\text{Susp.}} [\%]$	~61		~82		
$m_{\text{Saat}} [\text{g}]$	~4,5		~7,5		
Kühlrate		9	3	6	18

$m_{\text{Lösung}} = 300$ g; $T_{\text{Sätt.}} = \sim 60^\circ\text{C}$; $w_{\text{Sätt.}} = 9$ Ma.-%; $ee_{\text{Sätt.}} = 55\%$; Rührer = 400min^{-1}

Temperaturprogramm:

$T_{\text{Susp.}} = \dots\dots$ (tempern); $T_{\text{End}} = \dots\dots\dots$ (.....);
Vorbereitungszeit: $1\frac{3}{4}$ Stunden (inklusive 45 Minuten Fest/flüssig-Trennung und Feststoffzugabe)

Versuchsbedingungen – Herstellung der Mutterlauge zur Enantiomergewinnung:

$m_{\text{Lösung}} = 600$ g; $T_{\text{Sätt.}} = \sim 55^\circ\text{C}$; $w_{\text{Sätt.}} = \sim 8$ Ma.-%; $ee_{\text{Sätt.}} = \sim 50\%$; Rührer = 400min^{-1}

Temperaturprogramm:

$T_{\text{Sätt.}} = \sim 55^\circ\text{C}$; $T_{\text{End}} = 10^\circ\text{C}$ (tempern);

- entspricht prinzipiell dem Versuch 5

Anhang B: Experimentelle Bedingungen

Versuchsbedingungen – Kristallisation des Enantiomers:

Tabelle B.14 Experimentelle Bedingungen bei der Kristallisation von (-)-Methionin.

Versuch	7
T_{Susp.} [°C]	~50
w_{Susp.} [Ma.-%]	~8,25
ee_{Susp.} [%]	~83
m_{Saat} [g]	~5,4
Kühlrate	18

m_{Lösung} = 275 g; T_{Sätt.} = ~80-90°C; w_{Sätt.} = ~10,0 Ma.-%; ee_{Sätt.} = ~85%; Rührer = 400 min⁻¹

Temperaturprogramm:

T_{Susp.} = ~50°C (tempern); T_{End} = 5°C (-18 K/h);
Vorbereitungszeit: 1¼ Stunden (inklusive 45 Minuten Fest/flüssig-Trennung und Feststoffzugabe)

C Formeln

1) Thermodynamische Grundlagen

- **Formel 1:** Schröder-van-Laar-Gleichung

- **Formel 2:** Prigogine-Defay-Gleichung

$$\ln(x_{\text{En}}) = \frac{\Delta H_{\text{En}}^{\text{f}}}{R} \cdot \left(\frac{1}{T_{\text{En}}^{\text{f}}} - \frac{1}{T} \right) \quad (1)$$

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

- T^{f} - Schmelztemperatur [K]

- Enantiomer (En)

- ΔH^{f} - Schmelzenthalpie [$\text{J} \cdot \text{mol}^{-1}$]

- racemische Verbindung (Rac)

- R - universelle Gaskonstante ($8.314 \text{ J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$)

- **Formel 3:** Berechnung der Löslichkeit (gravimetrisch)

$$w_{\text{Gesättigt}} = \frac{m_{\text{Feststoff}} - m_{\text{Leer}}}{m_{\text{Lösung}} - m_{\text{Leer}}} \quad (3)$$

- $w_{\text{Gesättigt}}$ - Löslichkeit [Ma.-%]

- m_{Leer} - Masse Kolben [g]

- $m_{\text{Feststoff}}$ - Masse Feststoff + Kolben [g]

- $m_{\text{Lösung}}$ - Masse Lösung + Kolben [g]

2) Bilanzierung der flüssigen Phase

- **Formeln 4, 11:** Bestimmung des Drehwinkels

- **Formeln 5, 12:** Bestimmung der Dichte

- **Formeln 6, 7, 13-17:** Berechnung der Konzentration

- **Formeln 8, 9, 18-20:** Berechnung der Masse

- **Formeln 10, 21:** Berechnung des Enantiomerenüberschusses

- **Formel 22:** Berechnung der Ausbeute - Verfügbare Spezies; Prozessausbeute

Anhang C: Formeln

- Konglomerate

$$\alpha = k \cdot (w_{(+)} - w_{(-)}) \quad (4)$$

$$d = t \cdot (w_{(+)} + w_{(-)}) + s \quad (5)$$

$$w_{(+)} = \frac{1}{2} \cdot \left(\frac{d-s}{t} + \frac{\alpha}{k} \right) \quad (6)$$

$$w_{(-)} = \frac{1}{2} \cdot \left(\frac{d-s}{t} - \frac{\alpha}{k} \right) \quad (7)$$

$$m_{(+)} = w_{(+)} \cdot m_{\text{Ges}} \quad (8)$$

$$m_{(-)} = w_{(-)} \cdot m_{\text{Ges}} \quad (9)$$

$$ee = \frac{|w_{(-)} - w_{(+)}|}{w_{(-)} + w_{(+)}} \quad (10)$$

- k; t; s - Faktoren der Kalibriergerade [100g·°/g]; [100g/cm³]; [g/cm³]

- α - Drehwinkel der Lösung [°]

- m - Masse [g]

- d - Dichte der Lösung [g/cm³]

- w - Konzentration [g/100g]

- ee - Enantiomerenüberschuss [%]

- Gesamt (Ges)

- Enantiomer (+; -)

- Verbindungen

$$\alpha = k \cdot (w_{(\text{Diff})}) \quad (11)$$

$$d = t \cdot (w_{(\text{Ges})}) + s \quad (12)$$

$$w_{(\text{Diff})} = \frac{\alpha}{k} \quad (13)$$

$$w_{(\text{Ges})} = \frac{d-s}{t} \quad (14)$$

$$w_{(\text{Rac})} = w_{(\text{Ges})} - w_{(\text{Diff})} \quad (15)$$

$$w_{(+)} = \frac{w_{(\text{Rac})}}{2} + w_{(\text{Diff})} \quad (+)\text{-Enantiomer im Überschuss} \quad (16)$$

$$w_{(-)} = \frac{w_{(\text{Rac})}}{2} \quad (17)$$

$$m_{(+)} = w_{(+)} \cdot m_{\text{Ges}} \quad (18)$$

$$m_{(-)} = w_{(-)} \cdot m_{\text{Ges}} \quad (19)$$

$$m_{(\pm)} = w_{(\text{Rac})} \cdot m_{\text{Ges}} \quad (20)$$

$$ee = \frac{|w_{(-)} - w_{(+)}|}{w_{(-)} + w_{(+)}} \quad (21)$$

Anhang C: Formeln

- k, t, s - Faktoren der Kalibriergerade [$100\text{g}\cdot^\circ/\text{g}$]; [$100\text{g}/\text{cm}^3$]; [g/cm^3]
- α - Drehwinkel der Lösung [$^\circ$]
- d - Dichte der Lösung [g/cm^3]
- ee - Enantiomerenüberschuss [%]
- Gesamt (Ges)
- Differenz (Diff)
- m - Masse [g]
- w - Konzentration [$\text{g}/100\text{g}$]
- Racemat (Rac; \pm)
- Enantiomer (+; -)

- Ausbeute

$$\text{Ausbeute – Verfügbare_Spezies} = \frac{\sum m_{\text{Produkt}}}{\sum m_{\text{Ausgangsstoff}} + m_{\text{Ansatz}}} \quad (22)$$

- Ausbeute – Verfügbare Spezies [%]
- m - Masse [g]
- Indizes (Produkt; Ausgangsstoff, d.h. Ansatz + Ansatz pro Zyklus)

3) Partikelgrößenanalyse

- **Formel 23:** Klassenmitte
- **Formel 24:** Anzahl der Partikel
- **Formel 25:** Mittelwert der Partikelgröße
- **Formel 26:** Klassenhäufigkeit
- **Formel 27:** Summenwert der Klassenhäufigkeit

$$\bar{d}_i = \frac{d_i + d_{i+1}}{2} \quad (23)$$

$$N_{\text{Ges}} = N_i + N_{i+1} + N_{i+2} + \dots \quad (24)$$

$$\bar{d} = \frac{\sum N_i \cdot \bar{d}_i}{N_{\text{Ges}}} \quad (25)$$

$$\Delta H_{r,i} = \frac{N_i}{N} = \frac{l_i}{l} = \frac{A_i}{A} = \frac{m_i}{m} \quad (26)$$

$$H_{r,i} = \sum_{j=1}^{i-1} H_{r,j} \quad (27)$$

$$d_{r,50} \Leftrightarrow H_{r,50}$$

Anhang C: Formeln

- d_i - Partikeldurchmesser [μm]
- \bar{d}_i - Klassenmitte [μm]
- \bar{d} - Mittelwert der Partikelgröße [μm]
- N_{Ges} - Anzahl der Partikel [-]
- ΔH - Klassenhäufigkeit [-]
- H - Summenwert der Klassenhäufigkeit [-]
- Median ($d_{r,50}$) [μm]
- i, j - Laufindex
- N - Anzahl der Partikel [-]
- l - Länge der Partikel [μm]
- A - Oberfläche der Partikel [μm^2]
- m - Masse der Partikel [g]
- Art (0=N, 1=l, 2=A, 3=m)

D Veröffentlichungen

- Studien- und Diplomarbeit

D. Polenske: Innovative Messtechniken zur Untersuchung von Kristallisationsprozessen., Studienarbeit, Hochschule Magdeburg-Stendal (FH), 2002.

D. Polenske: Untersuchungen zur Racemattrennung von Threonin mit Hilfe der „Bevorzugten Kristallisation“., Diplomarbeit, Hochschule Magdeburg-Stendal (FH), 2003.

- Zeitschriften:

M. P. Elsner, D. Polenske, D. Fernández Menéndez, H. Lorenz, A. Seidel-Morgenstern: Die „Bevorzugte“ Kristallisation zur Auftrennung von racemischen Gemischen., Chemie Ingenieur Technik, 76, 9, 1381, (2004).

D. Polenske, M. P. Elsner, H. Lorenz, A. Seidel-Morgenstern: Alternative Einsatzmöglichkeiten der „Bevorzugten Kristallisation“ zur Enantiomerentrennung., Chemie Ingenieur Technik, 78, 8, 1101-1110, (2006).

D. Polenske, M. P. Elsner, H. Lorenz, A. Seidel-Morgenstern: Ermittlung relevanter Wachstumsparameter für die Racemattrennung am Beispiel des verbindungs bildenden Systems Mandelsäure/Wasser., Chemie Ingenieur Technik, 78, 9, 1353, (2006).

H. Lorenz, D. Polenske, A. Seidel-Morgenstern: Application of Preferential Crystallisation to Resolve Racemic Compounds in a Hybrid Process., Chirality, 18, 10, 828-840, (2006).

H. Lorenz, F. Czaplá, D. Polenske, M. P. Elsner, A. Seidel-Morgenstern: Crystallization based Separation of Enantiomers., Journal of the University of Chemical Technology and Metallurgy, 42, 1, 5-16, (2007).

H. Lorenz, M. P. Elsner, D. Polenske, F. Czaplá, A. Seidel-Morgenstern: Gut kombiniert - Online-Monitoring kristallisationsbasierter chiraler Trennungen., Process, 07/08, 40-41, (2007).

D. Polenske, H. Lorenz, A. Seidel-Morgenstern: Separation of the Propranolol Hydrochloride Enantiomers by Preferential Crystallization – Thermodynamic Basis and Experimental Verification., Crystal Growth and Design, 7, 9, 1628-1634, (2007).

D. Polenske, H. Lorenz, A. Seidel-Morgenstern: Potential of different techniques of preferential crystallization for enantioseparation of racemic compound forming systems., Chirality, 21, 8, 728-737, (2009).

D. Polenske, H. Lorenz: Solubility and metastable zone width of methionine enantiomers and their mixtures in water., Journal of Chemical and Engineering Data, 54, 8, 2277-2280, (2009).

D. Polenske, H. Lorenz, A. Seidel-Morgenstern: The Binary Phase Diagram of Propranolol Hydrochloride and Crystallization based Enantioseparation., Journal of Pharmaceutical Sciences, 99, 4, 1762-1773, (2010).

Anhang D: Veröffentlichungen

F. Czaplá, D. Polenske, L. Klukas, H. Lorenz, A. Seidel-Morgenstern: Cyclic auto seeded polythermal preferential crystallization – Effect of impurity accumulation., Chemical Engineering and Processing: Process Intensification, 49, 1, 22-28, (2010).

- Vorträge:

M. P. Elsner, D. Fernández Menéndez, D. Polenske, A. Seidel-Morgenstern: Preferential crystallisation as a promising application for the separation of chiral systems?, 16th International Symposium on Chirality, (ISCD 16), New York, (2004).

D. Polenske, H. Lorenz, A. Seidel-Morgenstern: Preferential crystallisation in the system mandelic acid / water., Crystal Growth of Organic Materials 7th, (CGOM 7), Rouen, (2006).

D. Polenske, H. Lorenz, A. Seidel-Morgenstern: Potential der „Bevorzugten Kristallisation“ zur Enantiomerengewinnung bei verbindungs bildenden chiralen Systemen., VDI-GVC-Fachausschuss „Kristallisation“, Nürnberg, (2007).

D. Polenske, H. Lorenz, A. Seidel-Morgenstern: Enantioseparation of the Propranolol Hydrochloride by Preferential Crystallisation - Characterization of the Binary and Ternary Phase Diagrams and Experimental Verification., British Association for Crystal Growth / Irish Association for Crystal Growth Conference 2007 & Bernal Symposium on Protein Crystallisation, Dublin, (2007).

H. Kaemmerer, D. Polenske, H. Lorenz, A. Seidel-Morgenstern: Selection and application of chiral resolution strategies for compound forming systems on the basis of solubility isotherms., 15th International Workshop on Industrial Crystallisation, (BIWIC 15), Magdeburg, (2008).

- Poster:

M. P. Elsner, D. Polenske, D. Fernández Menéndez, H. Lorenz, A. Seidel-Morgenstern: Die „Bevorzugte“ Kristallisation zur Auftrennung von racemischen Gemischen., GVC/DECHEMA-Jahrestagung, Karlsruhe, 12.10.-14.10.2004, (2004).

D. Polenske, H. Lorenz, A. Seidel-Morgenstern: Preferential Crystallisation - A concept applicable to true racemates?, 12th International Workshop on Industrial Crystallisation, (BIWIC 12), Halle, 07.09.-09.09.2005, (2005).

M. P. Elsner, E. Alonso Muslera, I. Angelov, D. Fernández Menéndez, H. Lorenz, D. Polenske, U. Vollmer, J. Raisch, A. Seidel-Morgenstern: Analysis of different crystalliser configurations to perform preferential crystallisation., (ISIC 16), Dresden, 11.09.-14.09.2005, (2005).

D. Polenske, M. P. Elsner, H. Lorenz, A. Seidel-Morgenstern: Ermittlung relevanter Wachstumsparameter für die Racemattrennung am Beispiel des verbindungs bildenden Systems Mandelsäure/Wasser., GVC/DECHEMA-Jahrestagung, Wiesbaden, 26.09.-28.09.2006, (2006).

D. Polenske, H. Lorenz, A. Seidel-Morgenstern: Resolution of Racemic Compounds applying Preferential Crystallisation in a Hybrid Process., Eli Lilly 2006 Analytical Symposium, Hamburg, 28.09.-29.09.2006, (2006).

Anhang D: Veröffentlichungen

H. Lorenz, D. Polenske, F. Czaplá, A. Seidel-Morgenstern: Online-Monitoring kristallisationsbasierter chiraler Trennungen., 2. Kolloquium des Arbeitskreises Prozessanalytik in der GDCh-Fachgruppe Analytische Chemie, Dresden, 06.11.-07.11.2006, (2006).

D. Polenske, G. Levilain, H. Lorenz, G. Coquerel, A. Seidel-Morgenstern: Isothermal and Auto Seeded Polythermal Preferential Crystallisation in the Mandelic Acid System., 14th International Workshop on Industrial Crystallisation, (BIWIC 14), Cape Town, 09.09.-11.09.2007, (2007).

D. Polenske, H. Lorenz: Einfluss der Lage der eutektischen Linie im ternären Phasendiagramm auf das Potential der „Bevorzugten Kristallisation“ bei der Enantiomergewinnung verbindungsbildender chiraler Systeme., VDI-GVC-Fachausschuss „Kristallisation“, Halle-Saale, 05.03.-07.03.2008, (2008).

D. Polenske, F. Czaplá, H. Lorenz, A. Seidel-Morgenstern: Liquid- and solid-phase monitoring of preferential crystallisation of enantiomers., EuroPact2008, Frankfurt-Main, 22.04.-25.04.2008, (2008).

L. Klukas, D. Polenske, H. Lorenz, A. Seidel-Morgenstern: Preferential crystallization of mandelic acid: new technological aspects., 16th International Workshop on Industrial Crystallisation, (BIWIC 16), Lappeenranta, 09.09.-11.09.2009, (2009).

D. Polenske, I. Heim, P. Heines, B. Köker, J. de Rooij: From optimised crystallisation through to an economically competitive ATH process., Albemarle Technology Days 2010, Amsterdam, 27.05.2010, (2010).

- Tagungsbände:

M. P. Elsner, D. Fernández Menéndez, D. Polenske, A. Seidel-Morgenstern: Preferential crystallisation as a promising application for the separation of chiral systems?, Proceedings of 16th International Symposium on Chirality, (ISCD 16), 55-56, (2004).

M. P. Elsner, E. Alonso Muslera, I. Angelov, D. Fernández Menéndez, H. Lorenz, D. Polenske, U. Vollmer, J. Raisch, A. Seidel-Morgenstern: Analysis of different crystalliser configurations to perform preferential crystallisation., VDI-Berichte 1901.2, 829-835, (2005).

D. Polenske, G. Levilain, H. Lorenz, G. Coquerel, A. Seidel-Morgenstern: Isothermal and Auto Seeded Polythermal Preferential Crystallisation in the Mandelic Acid System., Proceedings of 14th International Workshop on Industrial Crystallisation, (BIWIC 14), 245-249, (2007).

H. Kaemmerer, D. Polenske, H. Lorenz, A. Seidel-Morgenstern: Selection and application of chiral resolution strategies for compound forming systems on the basis of solubility isotherms., Proceedings of 15th International Workshop on Industrial Crystallisation, (BIWIC 15), 42-49 (2008).

L. Klukas, D. Polenske, H. Lorenz, A. Seidel-Morgenstern: Preferential crystallization of mandelic acid: new technological aspects., Proceedings of 16th International Workshop on Industrial Crystallisation, (BIWIC 16), 218-225 (2009).

Anhang D: Veröffentlichungen

- Patente:

A. Seidel-Morgenstern, H. Lorenz, D. Polenske: Method for separating compound-forming chiral systems., Internationales Patent WO 2007/023129 A2, angemeldet: 01.03.2007.

H. Lorenz, H. Kaemmerer, D. Polenske, A. Seidel-Morgenstern: Process for enantioseparation of chiral systems with compound formation using two subsequent crystallization steps., European Patent EP 08163733.2, angemeldet.

H. Lorenz, D. Polenske, L. Klukas, A. Seidel-Morgenstern: Method for separation of racemic compound-forming chiral substances by a cyclic crystallization process and a crystallization device., European Patent EP 09169202.0, angemeldet.

- Stipendium:

Max-Buchner-Stipendium, MBFSt-Kennziffer: 2619, 2005-2007.

- Praktika / Übungen:

D. Polenske: Thermochemische Charakterisierung von Neutralisationsreaktionen., Max-Planck-Institut Magdeburg, Schülerpraktikum 2004-2006.

K. Petrusevska, G. Ziomek, D. Polenske, F. Czapla, M. P. Elsner: Einführung in die Kristallisation - ein alter Prozess in neuem Gewand?!, Vorlesung, Fakultät für Verfahrens- und Systemtechnik der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg, WS2006/2007.

E Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Daniel Polenske
Wohnort	Mühlenbreite 5 39435 Egeln
Geburtsdatum	07.08.1979
Geburtsort	Staßfurt
Familienstand	ledig
Staatsangehörigkeit	deutsch

Schulbildung

1986-1990	Grundschule in Egeln
1990-1991	Realschule in Egeln
1991-1998	Gymnasium in Egeln

Wehrdienst

1998-1999	Luftwaffe in Roth und Burg
-----------	----------------------------

Studium

1999-2003	Studium in der Vertiefungsrichtung Analytische Chemie am Fachbereich für Chemie/Pharmatechnik an der Hochschule Magdeburg-Stendal (FH) in Magdeburg
-----------	---

Abschluss	Dipl.-Ing. (FH) (24.09.2003)
-----------	------------------------------

Promotion

2004-2010	Promotionsstudent an der Fakultät für Verfahrens- und Systemtechnik der Otto-von-Guericke Universität in Magdeburg
-----------	--

Abschluss	Dr.-Ing. (03.08.2010)
-----------	-----------------------

Berufspraxis

2004-2009	Wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Fachgruppe Physikalisch-Chemische Grundlagen der Prozesstechnik am Max-Planck-Institut für Dynamik komplexer technischer Systeme in Magdeburg
-----------	---

2009-2010	Chemieingenieur in der Abteilung mineralische Flamm- schutzmittel bei der Martinswerk GmbH in Bergheim
-----------	---

2010-	Chemieingenieur in der Abteilung Prozesstechnologie bei der Martinswerk GmbH in Bergheim
-------	--

