

DER FAKULTÄT FÜR VERFAHRENS - UND
SYSTEMTECHNIK DER OTTO - VON - GUERICKE -
UNIVERSITÄT MAGDEBURG

DISSERTATION

**Separation, Speicherung und
Gewinnung der Enantiomere chiraler
Anästhetika**

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor-Ingenieur

Dr.-Ing.

von

THOMAS MUNKELT

geboren am 30.11.1984 in Lutherstadt Wittenberg

Promotionskommission

Vorsitz: Prof. Dr. rer. nat. Franziska Scheffler

Gutachter: Prof. Dr.-Ing. Andreas Seidel-Morgenstern

Prof. Dr.-Ing. Malte Kaspereit

Prof. Dr. rer. nat. Dirk Enke

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

eingereicht am: 30.11.2018

Promotionskolloquium am: 21.03.2019

Zusammenfassung

Das Ziel dieser Arbeit ist die experimentelle und modellbasierte Entwicklung eines präparativen gaschromatographischen Laborprozesses, zur Trennung der chiralen, volatilen Inhalationsanästhetika Des- und Isofluran, dessen Basis eine stationäre Phase, bestehend aus sphärischen porösen Gläsern, als Supports, und eines γ -Cyclodextrinderivats, als Selektor, ist.

Zu Beginn dieser Arbeit sollen die nötigen theoretischen Grundlagen für das Verständnis eines chromatographischen Trennprozesses erläutert werden. Dazu gehört neben wichtigen Größen zur Auswertung der experimentellen Arbeiten, wie dem Trennfaktor und der Auflösung von Peaks in Chromatogrammen, die Erklärung aller verwendeten Modelle zur Beschreibung eines chromatographischen Prozesses. Erörtert werden auch die für die Modellierung benötigten Adsorptionisothermen. Daran anschließend erfolgt eine Definition der Parameter zur Beurteilung der Leistungsfähigkeit des Prozesses.

Kern der Dissertation bilden die experimentellen und modellbasierten Arbeiten zur Entwicklung einer selektiven, chiralen, stationären Phase (CSP). Es werden unterschiedliche Varianten zur Immobilisierung und die dafür speziell angepassten, synthetisierten Selektoren vorgestellt. Die Auswahl der in dieser Arbeit hergestellten optimalen CSP wird erläutert. In dieser Arbeit sowie in einem Parallelprojekt sind anhand von unterschiedlichen chromatographischen Modellen die experimentellen Daten der entwickelten CSP zur Ermittlung thermodynamischer Daten der Anästhetika genutzt worden. Dies und die darauf basierende Modellierung des Trennprozesses, sowie eine damit berechnete Maßstabsvergrößerung werden vermittelt.

Die Dimensionierung von Produktspeichersäulen basierend auf Untersuchungen zur Adsorption der Flurane auf verschiedenen, unselektiven Materialien wird durchgeführt. Dies beinhaltet die Auswertung von Frontalanalysen, Diffusionsexperimenten und darauf aufbauend die Auswahl eines geeigneten, unselektiven Adsorbens.

Zum Abschluss dieser Arbeit soll das entwickelte, realisierte und validierte Anlagenkonzept diskutiert werden. Diese Anlage führt die Modellierung, Maßstabsvergrößerung und Speicherung der Flurane zusammen. Eine Beschreibung der ersten mit dem Gesamtprozess erzielten Produktionsergebnisse bilden den Abschluss dieser Arbeit.

Abstract

Target of this thesis is the experimental and model based development of a preparative gas chromatographic process for separating the chiral, volatile inhalation anesthetics des- and isoflurane, respectively. Basis for this process is the usage of spherical porous glass as support of a selective γ -cyclodextrin derivative.

Initially, the needed theoretical foundation for understanding a chromatographical separation process is provided. For this the most important chromatographic characteristics to evaluate the experimental data are described, followed by explaining the used models for a chromatographic process and needed types of adsorption isotherms. Afterwards the parameters for the evaluation of the process performance will be given.

In the experimental part of this thesis different ways of immobilizing the specifically synthesized selectors will be introduced. The systematical variation of characteristics of surface modifications for the porous supports, such as morphology of the glass and the chromatographic parameters will be described, as although choosing the best combination of these variables. In this work and in a sub project thermodynamic parameters were estimated by fitting of two different chromatographic models onto measured elution profiles. The isotherms served as a basis for optimization and up-scaling of the preparative separation process. The achieved results of the modeling and scale-up calculations will be described briefly.

To estimate the size of capture columns for the products, the results regarding the adsorption of the anesthetics on different materials will be discussed. The selection of the optimal material will be described as well as its use in the production process.

Finally, the developed and build process will be demonstrated. The process combines the enantio separation and the capturing of the flurane enantiomers. First successful production results of the process will be reported at the end of this thesis.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Problemstellung und Gliederung der Arbeit	1
1.2	Chiralität - Asymmetrie des Lebens	3
1.2.1	Volatile chirale Inhalationsanästhetika	6
1.3	Chromatographie: Stationäre Phasen und quantitative Beschreibung .	9
1.3.1	Poröse Gläser	11
1.3.2	Cyclodextrine als chirale Selektoren	13
1.3.3	Quantitative Beschreibung von Chromatogrammen	18
1.3.3.1	Kenngößen der Chromatographie	18
1.3.3.2	Parameter zur Evaluierung chromatographischer Prozesse	24
1.3.3.3	Detaillierte mathematische Modelle chromatographischer Trennungen	26
1.3.3.4	Isothermentypen und -modelle	30
1.3.3.5	Experimentelle Bestimmung von Adsorptionsisothermen	32
1.3.3.6	Methoden zur Maßstabsvergrößerung der diskontinuierlichen Chromatographie	37
2	Modifikation poröser Glasträger 1	39
2.1	Selektorsynthese, Immobilisierung und Vorbereitung der gepackten Säulen	39
2.1.1	Modifizierung von γ -Cyclodextrin	39
2.1.2	Modifikation der Trägeroberfläche durch kovalente Anbindung funktionaler Moleküle	40
2.1.3	Vorbereitung des Festbettes und Verwendung der GC-Säulen .	41
2.2	Charakterisierung des Selektors und Ergebnisse der chromatographischen Tests	42
2.2.1	Elementaranalysen	43

Inhaltsverzeichnis

2.2.2	IR-Spektroskopie	45
2.2.3	Chromatographische Tests der stationären Phase - Variante 1	47
2.3	Zwischenfazit: Kovalente Fixierung des Selektors	50
3	Modifikation poröser Glasträger 2	52
3.1	Vorbetrachtungen Polysiloxane, Selektor und chromatographische Bedingungen	52
3.1.1	Präparation der porösen Gläser und des Festbetts	53
3.1.2	Bedingungen der chromatographischen Untersuchungen	54
3.1.2.1	Säulencharakterisierung	55
3.2	Ergebnisse der Charakterisierung und Optimierung der beschichteten Glasträger	56
3.2.1	Mikroskopische Aufnahmen der modifizierten Partikel	56
3.2.2	Chromatographische Untersuchungen	57
3.2.2.1	Verarbeitung der Daten	57
3.2.2.2	Auswahl des Polysiloxans	59
3.2.2.3	Einfluss der Beschichtung	61
3.2.2.4	Partikelmorphologie	63
3.2.2.5	Abschätzung des optimalen Durchflusses	66
3.2.2.6	Reproduzierbarkeit der Separation	68
3.2.3	Modellierung der Trennung und Scale-Up Berechnung	69
3.2.3.1	Modellierung der Separation mit dem GDM	69
3.2.3.2	Modellierung der Trennung mit dem TDM	73
3.2.3.3	Ergebnisse der Berechnungen zur Maßstabsvergrößerung	79
3.3	Zwischenfazit: Physikalische Beschichtung der porösen Glasträger, Charakterisierung und Modellierung	81
4	Charakterisierung unselektiver Adsorbentien zur Produktspeicherung	84
4.1	Untersuchte Materialien	85
4.2	Vereinfachte „Capture column“-Auslegung	87
4.3	Versuchsstand zur Durchführung von Frontanalysen	92
4.3.1	Datenverarbeitung zur Auswertung der Frontanalysen	95
4.4	Adsorptionsisothermen aus Frontanalysen	97
4.4.1	Temperaturabhängigkeit der Speicherkapazität	103
4.4.2	Experimentelle Abschätzung des Diffusionskoeffizienten	105

Inhaltsverzeichnis

4.4.3	Abschließende Säulenauslegung für den „Stop-Flow“-Betrieb	108
4.5	Zwischenfazit: Auslegung der „Capture Column“	108
5	Separation und Speicherung der chiralen Flurane	110
5.1	Aufbau und Beschreibung des Gesamtprozesses	110
5.1.1	Prozessschritt 1: Trennen und Speichern	110
5.1.2	Prozessschritt 2: Regeneration der Produktspeichersäulen und Produktverflüssigung	121
5.2	Ergebnisse der Analysen gesammelter Produktfraktionen	124
5.3	Bewertung der erreichten Produktivität	130
5.4	Zwischenfazit - Bewertung des realisierten Gesamtprozesses zur En- antiomerengewinnung	132
6	Zusammenfassung und Ausblick	135
7	Anhang	139

1 Einleitung

1.1 Problemstellung und Gliederung der Arbeit

Hauptaufgabe dieser Arbeit ist: die methodische Entwicklung, der Aufbau und die Validierung eines präparativen gaschromatographischen Prozesses für die Gewinnung reiner Enantiomere der chiralen, volatilen Inhalationsanästhetika Des- und Isofluran. Wichtig dafür ist die Umsetzung einer stationären Phase für den Trennprozess, deren Basis optimierbare sphärische poröse Glasträger (PG) bilden soll. Die Funktionalisierung der PG mit einem Selektor ist unabdingbar. Dazu ist die Synthese und Immobilisierung des Selektors auf der Supportoberfläche, sowie Quantifizierung der durchgeführten Modifikation essentiell. Für eine Prozessentwicklung und Optimierung ist eine Modellierung der Trennung der chiralen Flurane mittels der stationären Phase notwendig, um Parameter bestimmen zu können, die eine effektive Maßstabsvergrößerung ermöglichen. Nach der Gasphasenseparation müssen die getrennten Enantiomere wieder verflüssigt werden. Da eine kontinuierliche Kondensation der Produkte aufwendig ist, soll in dieser Arbeit zunächst eine Speicherung der getrennten Fraktionen stattfinden. Es sollen für diese Aufgabe Materialien identifiziert und die Verwendung in Speichersäulen erklärt werden. Abschließend sind experimentelle Validierung des Gesamtprozesses durchzuführen.

Dieses Projekt wurde gefördert durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft und war eingebettet in das Schwerpunktprogramm SPP1570: „Poröse Medien mit definierter Porenstruktur in der Verfahrenstechnik – Modellierung, Anwendungen, Synthese“ und wurde gemeinschaftlich von den Universitäten Leipzig, der Arbeitskreis (AK) ENKE, und der Universität Magdeburg, der AK SEIDEL-MORGENSTERN, bearbeitet. Der AK ENKE entwickelte und optimierte ein Verfahren zur Herstellung von PG. Diese wurden in der vorliegenden Arbeit als Supportmaterial für die chirale stationäre Phase (CSP) zur Trennung der Anästhetika modifiziert und eingesetzt.

Im ersten Kapitel soll die Chiralität von Molekülen und die sich daraus ergebenden

1 Einleitung

den Herausforderungen für Medizin und Technik erläutert werden. Anschließend werden die chiralen Anästhetika vorgestellt, für deren Trennung und Gewinnung in dieser Arbeit ein Prozess entwickelt wurde. Die verwendeten Materialien und Verfahren werden anschließend beleuchtet. Zu dem wird auf die in der Literatur vorhanden Vorarbeiten eingegangen und die notwendigen theoretischen Grundlagen zur Evaluierung chromatographischer Messungen erläutert.

Kapitel zwei beschreibt die Experimente und deren Ergebnisse zur kovalenten Anbindung eines γ -Cyclodextrinderivats (CD) an die Oberfläche der porösen Glas-träger. Dafür wurde zunächst das γ -CD-Derivat synthetisiert und mit verschiedenen Analysemethoden untersucht. Nach der Anbindung des Selektors und weiterer Optimierungen der Oberfläche der PG wurde deren Potential zur Trennung der Flurane getestet.

Das dritte Kapitel erklärt die Funktionalisierung der Supports, mittels eines Polysiloxan/Selektor-Gemisches. Diese zweite Variante der Partikelmodifikation wurde untersucht, da die getestete kovalente Fixierung des γ -CD keine für einen präparativen Prozess ausreichende Trennleistung erzielen konnte. Es wurden verschiedenen Polysiloxane, Mischungszusammensetzungen und Partikeleigenschaften, sowie chromatographische Parameter zur Optimierung der Trennung von Des- und Isofluran untersucht. Mit einer vielversprechenden Kombination aus Partikeln und Beschichtung wurden Versuche zur Langzeitstabilität und Überladungsexperimente durchgeführt. Die Ergebnisse der Überladungsversuche wurden in einer parallel angefertigten bereits abgeschlossenen Doktorarbeit von IVANA MUTAVDZIN (Teilprojekt IVANA MUTAVDZIN, TIM) zur mathematischen Beschreibung der chromatographischen Trennung verwendet. Dazu wurde zunächst ein geeignetes Säulenmodell ausgewählt und parametrisiert, sowie mit Hilfe dieses Modells die Produktivitäten in Abhängigkeit von Reinheiten und injizierten Mengen racemischer Mischungen abgeschätzt. In der vorliegenden Arbeit wurden durch die Anwendung eines flexibleren chromatographischen Modells die Vorhersagen der Chromatogramme und die Abschätzungen der Produktivitäten überprüft und optimiert.

Kapitel Nummer vier beschäftigt sich mit Entwicklung von Speichersäulen (CC, für capture column), in denen die nach der Trennung anfallenden Fraktionen gesammelt werden sollten. Diese wurden in den CC konzentriert, damit die Temperierung einer Kühlfalle zum Auskondensieren der Produkte über die gesamte Prozessdauer vermieden werden konnte. Dafür wird die Dimensionierung von Speichersäulen ausführlich beschrieben. Hierfür wurde eine Testanlage entwickelt, gebaut und potentiell geeignete Materialien hinsichtlich ihrer Aufnahmekapazität für die

1 Einleitung

Flurane untersucht.

Im fünften Kapitel der Arbeit werden Realisierung und Betrieb der Laborapparatur zur Bereitstellung von reinen Enantiomeren von Des- und Isofluran erläutert. Die Verschaltung und der gemeinsame Betrieb der maßstabsvergrößerten Trennsäule mit den CC wird beschrieben. Erste Produktionsläufe, die Analyse der gewonnenen Enantiomere und eine Bewertung des Prozesses, bilden den Abschluss dieser Arbeit.

Das letzte Kapitel gibt noch einmal eine Zusammenfassung der Arbeit und einen Ausblick auf mögliche weitere Aufgabenstellungen, in Verbindung mit der aufgebauten Versuchsanlage.

1.2 Chiralität - Asymmetrie des Lebens

Der erste Wissenschaftler, der eine natürliche Chiralität (griechisch, Händigkeit) beschrieb, war LOUIS PASTEUR. Er untersuchte 1847 die äußere Morphologie von Quarzkristallen. Dabei fielen ihm Kristalle auf, die aufgrund von hemihedrischen Facetten eine „linkshändige“ und eine „rechtshändige“ Gestalt aufwiesen, also enantiomorph waren. PASTEUR schlussfolgerte aus seine Beobachtungen, dass die äußerliche chirale Gestalt der Quarzkristalle von der Anordnung der Moleküle im Kristall abhängig war [1, 2]. Diese Erkenntnis bildete ein Jahr später die Grundlage zur Beschreibung der molekularen Chiralität, als er Untersuchungen an Weinsäuresalzkristallen durchführte. Er trennte die Kristall von Natriumammoniumtetrat nach links- und rechtsdrehenden Exemplaren und brachte diese in Lösung um deren Brechungsindex des Lichts zu ermitteln. Dabei stellte er fest, dass die enantiomorphen Kristalle das Licht um den gleichen Winkel in die jeweils entgegengesetzte Richtung brachen.

Erst 1874 führten JACOBUS HENRICUS VAN'T HOFF und JOSEPH ACHILLE LEBEL unabhängig voneinander die Chiralität auf die optische (spiegelbildliche) Isomerie von zwei Molekülen identischer Summenformel zurück [3]. Diese Moleküle besitzen ein asymmetrisches Kohlenstoffatom, welches als Stereo- oder Chiralitätszentrum bezeichnet wird und an dem vier unterschiedliche Substituenten gebunden sind (Abb. 1.1). Da solche Moleküle meist optisch aktiv und polarisiertes Licht in einem Polarimeter nach links oder rechts drehen, werden sie entsprechend mit L-(lateinisch laevus, bzw. (-)) oder D-(lateinisch dexter, bzw. (+)) gekennzeichnet. CAHN, INGOLD und PRELOG führten 1956 die nach ihnen benannten CIP-Regeln ein, wonach sich die Bezeichnung der Enantiomere nach deren absoluter räumli-

1 Einleitung

cher Konfiguration richtet. Diesen Regeln entsprechend werden die Substituenten am Chiralitätszentrum ihrer Ordnungszahl nach nummeriert, beginnend mit der höchsten. Anschließend wird das Atom mit der niedrigsten Ordnungszahl in die Bildebene gedreht. Wenn die Nummerierung der Substituenten eins bis drei im Uhrzeigersinn verläuft erhält das Enantiomer die Bezeichnung R-(lateinisch rectus, natürlich) bzw. wenn das Gegenteil zutrifft S-(lateinisch sinister, links) (Abb. 1.1) [4].

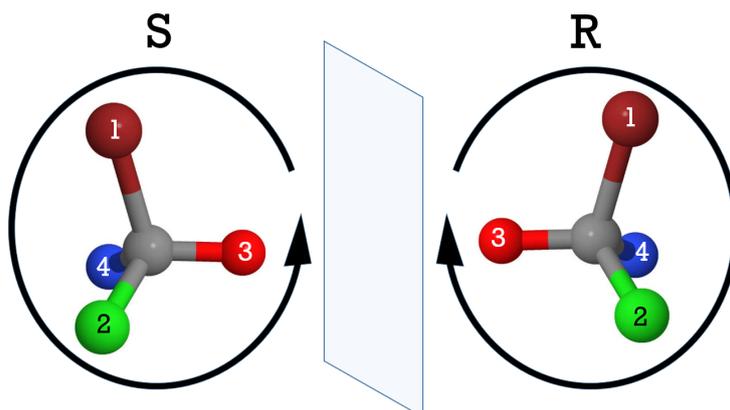


Abbildung 1.1: Räumliche Darstellung der R-S Konfiguration von Enantiomeren. Die Pfeile zeigen die Zählrichtung der Atome an.

Chirale Moleküle, die bei unselektiven organischen Synthese in einer 50:50 Mischung (racemisch) dargestellt werden, sind im physiko-chemischen Sinn gleich, können allerdings in biologischen vollkommen unterschiedliche Reaktionen hervorrufen. Dieses wurde bereits vom deutschen Chemiker EMIL FISCHER zu Beginn des 20. Jahrhunderts beobachtet, als er die Bildung von Zuckern in verschiedenen Hefen untersuchte. Seine Beobachtungen führten ihn zur Erkenntnis das chirale Moleküle nach dem Schlüssel-Schloss-Modell reagieren müssen [5]. Da der menschliche Körper zum größten Teil aus chiralen Makromolekülen (Proteinen) besteht, die als „Schlösser“ für chirale Moleküle fungieren, ist eine möglichst genaue Kenntnis der enantiospezifischen Wirkmechanismen von Spiegelbildisomeren in Medikamenten von erheblicher Bedeutung [6]. Dabei kann immer nur das aktive Enantiomer, das Eutomer, an einer passenden Stelle im Organismus, dem Rezeptor, anbinden und weiterreagieren. Das weniger aktive Enantiomer, das Distomer, kann folgende unterschiedliche Wirkungsweisen zeigen (Abb. 1.2):

1. Das Distomer hat eine ähnliche, allerdings geringere, Wirkung als das Euto-

1 Einleitung

mer.

2. Das Distomer wirkt dem Eutomer entgegen.
3. Das Distomer zeigt keinerlei Wirkung.
4. Das Distomer ruft einen zufälligen positiven Effekt für den Patienten hervor.
5. Das Distomer bewirkt schwerwiegende Nebeneffekte, bis hin zur Toxizität oder Karzinogenität.

Daher stellt das Distomer meist einen schweren stereochemischen Ballast dar [7].

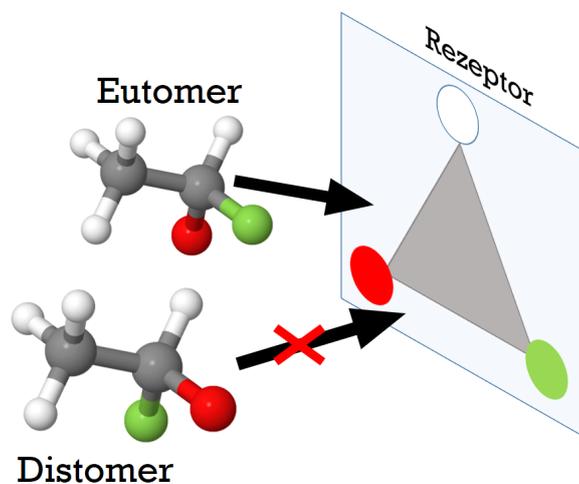


Abbildung 1.2: Darstellung des Schlüssel-Schloss-Prinzip der enantioselektiven Reaktion im Körper, dabei wird das wirksame Enantiomer als Eutomer und das unwirksame als Distomer bezeichnet.

In der Folge wurden 1991 zunächst von der Amerikanische Food and Drug Administration (FDA) neue Regularien für die Neuzulassung von chiralen Medikamenten erteilt, welchen sich weitere Länder anschlossen [8]. In den Regularien wurde festgelegt, dass die Mehrheit der Medikamente ausschließlich das Eutomer enthalten sollten. Damit bestand erstmals ein erhöhter Bedarf an Prozessen zur Herstellung von reinen Enantiomeren.

Bei klinischen Operationen unter Vollnarkose werden bis heute volatile, chirale Inhalationsanästhetika eingesetzt, deren generelle und enantiospezifische Wirkung bis heute nicht vollständig aufgeklärt ist. Im folgenden Abschnitt sollen die Anästhesie und die dafür verwendeten Chemikalien, sowie der Ausgangspunkt für diese Arbeit näher vorgestellt werden.

1 Einleitung

1.2.1 Volatile chirale Inhalationsanästhetika

Die sedierende Wirkung von Diethylether und Distickstoffmonoxid (Lachgas) ist seit dem 16. Jahrhundert bekannt [9]. Trotzdem beginnt das Zeitalter der modernen Anästhesie erst 1846 in den USA, als der Zahnarzt WILLIAM T. G. MORTON die erste Allgemeinnarkose mit Diethylether durchführte [6]. Seit dem fanden verschiedene Substanzen ihren Einsatz als Narkotika, wie z. B. Kohlenstoffdioxid, Chloroform, Cyclopropan und Trichlorethylen. Jedes dieser Gase hatte diverse Nachteile, wie zum Beispiel eine leichte Entflammbarkeit, einen unangenehmen Geruch, schwerwiegende Nebenwirkungen oder eine schlechte Abbaurate. Durch die Entwicklung diverser halogener Kohlenwasserstoffe zu Beginn 20. Jahrhunderts, entwickelte sich auch eine völlig neue Klasse von inhalativen Anästhetika. Das erste erfolgreich getestete war Fluroxen (2,2,2-Trifluorethylvinylether), das 1954 auf den Markt gebracht wurde. Allerdings beendete der Hersteller den Vertrieb von Fluroxen bereits 1974 wieder, aufgrund leichter Entflammbarkeit. Es folgten Halothan (1956), Methoxyfluran (1962), Enfluran (1972), Isofluran (1981), Servofluran (1990) und Desfluran (1993) [10]. Im Falle von Servofluran handelt es sich als einziges um ein nicht chirales Anästhetikum.

In dieser Arbeit stehen die medizinisch relevanten Anästhetika Des- und Isofluran (Tab. 1.1, Abb. 1.3) im Focus. Sie zeichnen sich durch ihre hohen Dampfdrücke und niedrigen Siedepunkte aus. Außerdem sind beide nicht entflammbar [11]. Die betrachteten Flurane werden nahezu nicht metabolisiert, wodurch eine operative Vergiftung ausgeschlossen ist [12]. Im Vergleich zu anderen inhalativen Anästhetika ist die Erholungsrate bei Desfluran um ein vielfaches schneller (bis zu fünfmal im Vergleich zu Isofluran) [13]. Da Isofluran die Atemwege stark reizt und Desfluran einen stechenden Geruch besitzt, eignen sich beide Narkotika nicht zur Einleitung von Narkosen [11]. Der exakte Wirkungsmechanismus im menschlichen Körper ist für Inhalationsanästhetika bisher nicht vollständig erforscht. Bekannt ist bisher, dass inhalative Anästhetika ihre Wirkung über die Ionenkanäle der Nervenbahnen erzielen. Allerdings konnte noch nicht geklärt werden, ob die Anästhetika direkt an Rezeptoren in den Ionenkanälen binden oder indirekt von außen die Umgebungsstruktur der Ionenkanäle beeinflussen. Die sehr gute Wirksamkeit halogener Anästhetika beruht auf deren lipophiler Struktur, da sie optimal in der Doppellipidschicht der Membran der Nervenzellen wirken [10].

1 Einleitung

Tabelle 1.1: Stoffeigenschaften der untersuchten Anästhetika (laut Hersteller).

	Desfluran	Isofluran
Handelsname	Suprane	Forane
Summenformel	$C_3H_2F_6O$	$C_3H_2ClF_5O$
M [g/mol]	168,0	184,5
ρ [g/ml]	1,47	1,50
T_s [°C]	22,8	48,5
p_{vap} [kPa]	88,5	32,0

Bereits zu Beginn der '90er Jahre des letzten Jahrhunderts wurde die stereoselektive Wirkung von Isofluran untersucht. So stellten zunächst FRANKS und LIEB [14] bei in vitro Studien an Ionenkanälen von Teichschnecken und HARRIS et al. [15] durch in vivo Experimenten an Mäusen fest, dass die narkotisierende Wirkung des S(+)- gegenüber dem R(-)Enantiomers teilweise doppelt so groß war. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch LYSKO et al. bei Versuchen mit Ratten, bei denen Isofluran erstmals über die Atemwege eingeleitet wurden. Dabei konnte zusätzlich ein deutlicher Unterschied zwischen den MAC-Werten (minimale alveolare Konzentration) der Enantiomere gezeigt werden. Es wurde eine deutlich niedrigere Konzentration von S(+)-Enantiomer zur Narkose benötigt als bei Verabreichung von R(-) bzw. des racemischen Gemisches [16]. Allerdings konnten Eger et al. in einer Reproduktionsstudie die Ergebnisse von LYSKO nicht vollständig bestätigen, da nur geringe Unterschiede in den MAC-Werten ermittelt wurden [17]. MOODY et al. zeigten zu dem, dass $GABA_A$ Rezeptoren zwar stereoselektiv mit dem S(+)-Enantiomer reagieren [18], aber weitere wichtige Bindungsstellen in den Ionenkanälen vollkommen unselektiv mit den Isofluranenantiomeren interagieren [19]. In Studien an Patienten während der postoperativen Nachsorge konnte in den ersten Tagen nach den Eingriffen eine erhöhte Konzentration S(+)-Enantiomere in Blutproben [20, 21], sowie in der Atemluft festgestellt werden [22]. Bei Untersuchungen zu kardiovaskulären Effekten von Des- und Isofluran konnten GRAF et al. keine stereospezifischen Effekte nachweisen [23]. Bei ROZOV et al. wird eine leicht höhere Effizienz des S(+)-Enantiomers bei der Narkose von Nagetieren beschrieben [24].

1 Einleitung

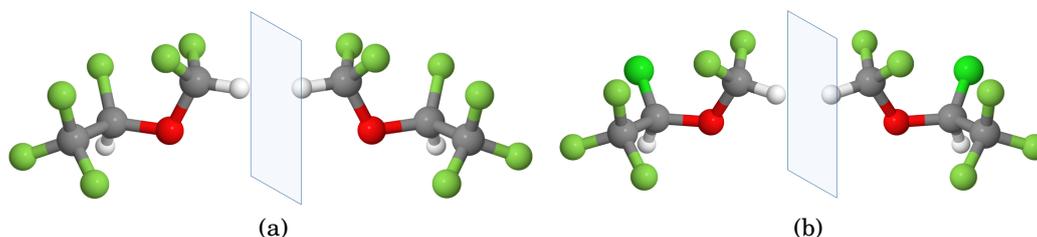


Abbildung 1.3: Räumliche Darstellung der a) R(-)- | S(+)-Desfluran und b) R(-)- | S(+)-Isofluran. Farbkodierung der Atome: grau= Kohlenstoff, weiß= Wasserstoff, rot= Sauerstoff, hellgrün= Fluor, grün= Chlor.

Bisher konnte aufgrund des limitierten Zugangs zu reinen Enantiomeren, insbesondere von Desfluran, keine systematischen Studien zu den enantioselektiven Wirkmechanismen chiraler Anästhetika durchgeführt werden. Daher wurde nach Diskussion mit Prof. HACHENBERG (Universitätsklinik Magdeburg) der Ansatz für diese Arbeit entworfen, einen einfachen, stabilen und produktiven Trennprozess zur Herstellung von reinen Enantiomeren der detailliert vorgestellten Inhalationsanästhetika zu entwickeln. Die durch diesen Prozess hergestellten reinen Enantiomere sollen künftig in weiterführenden medizinischen Forschungsarbeiten untersucht werden.

Darstellungsmöglichkeiten reiner Enantiomere Für die Herstellung reiner Enantiomere gibt es drei unterschiedliche Ansätze. Die erste Möglichkeit zur Darstellung von einzelnen reinen Enantiomeren chiraler Substanzen ist die asymmetrische Synthese laut MARKWALD: „Asymmetrische Synthesen sind solche, welche aus symmetrisch konstituierten Verbindungen unter intermediärer Benutzung optisch aktiver Stoffe, aber unter Vermeidung jedes analytischen Vorganges, optisch aktive Substanzen erzeugen.“ [25]. Durch die Abschirmung von enantiotropen Bindungsstellen bei Übergangszuständen eines prochiralen Edukts mittels sterisch anspruchsvoller Gruppen wird eine Bindungsrichtung vorgegeben. Dadurch bildet sich bevorzugt ein Enantiomer.

Bei der zweiten Möglichkeit werden als Ausgangsstoffe günstige chirale Moleküle aus einem sogenannten chiralen Pool verwendet, die die gewünschte Chiralität bereits aufweisen. In weiteren Syntheseschritten wird darauf gebaut, dass die vorhandene Isomerie möglichst erhalten bleibt.

Als letzte Variante zur Herstellung reiner Enantiomere bleibt die klassische, unselektive Synthese mit anschließender Enantiomerentrennung zu nennen. Für die

1 Einleitung

Trennung von Enantiomeren werden unterschiedliche Techniken genutzt, wie z.B. enzymatisch katalysierte Reaktionen oder MIP's (engl. molecular imprinted polymer), Polymere die auf molekulare Ebene Abdrücke von den Enantiomeren besitzen und entsprechend nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip funktionieren. Außerdem können chirale Membranen oder diastereomere Salze eingesetzt werden. Die Chromatographie ist eines der wichtigsten Verfahren zur Trennung und Identifikation von Enantiomeren und wird neben der Analytik in der Industrie auch zur Gewinnung von enantiomerenreinen Substanzen verwendet. Da diese Technik in dieser Arbeit maßgeblich verwendet wurde, wird die Chromatographie im nächsten Abschnitt ausführlich vorgestellt. Ein weiteres gängiges Verfahren, für die Herstellung großer Mengen reiner Enantiomere, ist die enantioselektive Kristallisation. Diese ist allerdings für die Gewinnung der Anästhetikaenantiomere ungeeignet, da für eine selektive Kristallisation reine Enantiomere benötigt werden. Des Weiteren liegen die Schmelzpunkte für Desfluran und Isofluran bei -126°C bzw. -98°C , wodurch sich das Handling einer solchen Kristallisation komplex gestaltet.

Die beiden betrachteten Anästhetika wurden zuerst von der Firma ANAQUEST vertrieben, deren Forschergruppe 1992 eine mehrstufige asymmetrische Synthese für Isofluran vorstellten, bei der ein sehr hoher Enantiomerenüberschuss (enantiomeric excess, ee%, siehe Abschnitt 1.3.3.2) von über 99% erzielt werden konnte. Allerdings wurden nur 1,0% bzw. 2,5% Ausbeute der Enantiomere über alle Reaktionen erzielt werden [26]. Die reinen Isofluranenantiomere wurden zum einen für die zuvor in diesem Abschnitt erörterte medizinische Forschung genutzt und zum anderen entwickelten ROZOV und RAMIG eine Synthese für die Herstellung reiner Desfluranenantiomere [24, 27, 28]. Mit dieser Synthese konnten beide Enantiomere des Desflurans mit mehr als ee%= 91% und Ausbeuten über $Y=71\%$ erzielt werden.

1.3 Chromatographie: Stationäre Phasen und quantitative Beschreibung

Nachfolgend soll die Chromatographie ausführlich vorgestellt werden. Dabei werden zunächst deren Ursprünge und anschließend die wichtigsten Materialien für den in dieser Arbeit aufgebauten chromatographischen Prozess erläutert. Darauf folgend sollen die allgemeinen Grundlagen der quantitativen Beschreibung der Chromatogramme, sowie eine detaillierte mathematische Beschreibung als Basis der Prozessmodellierung und -optimierung eingeführt werden. Abschließend wer-

1 Einleitung

den die Möglichkeiten zur Gewinnung von thermodynamischen Parametern für die Prozessbeschreibung erläutert.

Bei der Chromatographie handelt es sich um ein thermisches Trennverfahren. Erstmals beschrieb der russische Botaniker MICHAEL SEMJONOWITSCH ZWET 1903 während eines Vortrags vor der biologischen Abteilung der Warschauer Gesellschaft der Naturwissenschaften eine neue Art von Adsorptionsphänomen und dessen Anwendung in der biochemischen Analyse [29]. In diesem Vortrag präsentierte ZWET das grundlegende Prinzip der Chromatographie, dass ein Stoffgemisch mit Hilfe zweier Phasen aufgetrennt werden kann. Dabei verwendet er eine Glassäule, in der sich die stationären (feste) Phase, ein Gemisch aus Inulin, Kalziumkarbonat und Aluminiumoxid, befand, durch die eine Mischung aus Chlorophyll a und b sowie Carotin mit einer mobilen (fluiden) Phase (Ligroin) transportiert wurde. Abb. 1.4 zeigt eine schematische Darstellung einer chromatographischen Trennung mit einer gepackten Säule.

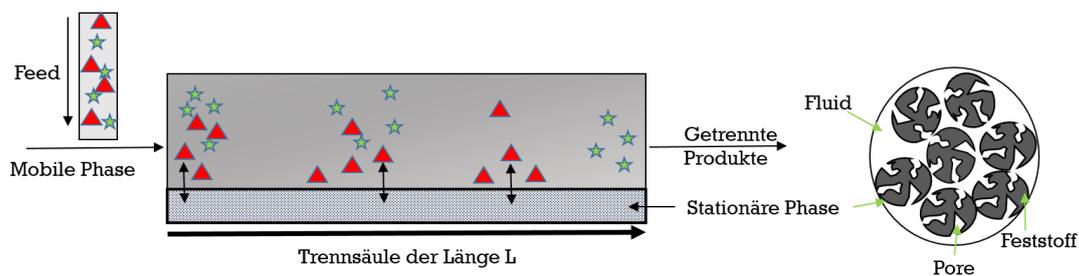


Abbildung 1.4: Prinzip eines Trennvorgangs in einer chromatographischen Säule (links), schematische Darstellung poröser Partikel in einer gepackten Säule (rechts).

Seit dieser ersten Beschreibung als rudimentäres Werkzeug zur Trennung von Farbstoffen entwickelte sich die Chromatographie in den letzten 100 Jahren zu einem Feld von unterschiedlichsten Techniken, die es ermöglichen komplexe analytische und präparative Trennaufgaben zu lösen [30]. Insbesondere zur Trennung von racemischen Gemischen haben sich chromatographische Methoden hervorragend bewährt, was in ausgezeichneten Büchern [31, 32, 33, 34, 35] und Übersichtsartikeln [36, 37, 38, 39] beschrieben wurde. In der analytischen Chromatographie zählen die Verfahren High Performance Liquid Chromatographie (HPLC), Gaschromatographie (GC) und Kapillarelektrophoresechromatographie zu den gängigsten Methoden zur Trennung chiraler Substanzen [40]. Ähnliches kann auch über die präparative Chromatographie gesagt werden, wobei hier die HPLC besonders her-

1 Einleitung

vorzuheben ist. Mit dieser Technik konnte bereits eine Vielzahl reiner Enantiomere im Labor- [41, 42, 43, 44, 45] und Pilotmaßstab [46, 47, 48] gewonnen werden. Dabei handelt es sich mehrheitlich um Moleküle mit pharmazeutischer Anwendung [37, 39]. In der Industrie werden chromatographische Verfahren oftmals in den Entwicklungsstadien von Produkten eingesetzt, um geringe Mengen an Zielenantiomeren zu gewinnen. Allerdings steigt die Bedeutung der Chromatographie durch die Entwicklung der hoch produktiven Simulated-Moving-Bed (SMB) Technik auch für Herstellungsprozesse an [39].

Die präparative GC spielt, aufgrund ihrer niedrigen Produktivität, bisher eine untergeordnete Rolle. Eine Übersicht über deren Anwendungen geben [49, 50, 51]. Da in dieser Arbeit mit sehr flüchtigen organischen Komponenten (VOC) gearbeitet wurde, eignet sich ein präparativer gaschromatographischer Prozess am besten. Daher wird auf die Entwicklung der chiralen GC, im Besonderen mit dem Focus auf Cyclodextrin basierten stationären Phasen, im Kapitel 1.3.2 noch einmal gesondert eingegangen.

1.3.1 Poröse Gläser

Die Basis für die chromatographische Trennung der chiralen Anästhetika in dieser Arbeit bilden poröse Gläser, die erstmals in den 1930'ern nach dem sogenannten VYCOR-Verfahren hergestellt wurden [52]. Diese sollen folgend kurz beschrieben werden. Die PG werden aus phasengetrenten Alkaliborosilikatgläsern geeigneter Zusammensetzung hergestellt. Sie besitzen eine vielfältig modifizierbare reaktive Oberfläche, die eine direkte Bindung unterschiedlichster funktioneller Gruppen ermöglicht [53]. Die Möglichkeit einer Einstellung von Porengrößen zwischen 2 bis >1000 nm und Porenvolumen von 0,1 bis 2,0 $\frac{\text{cm}^3}{\text{g}}$ machen die PG zu einem äußerst flexiblen Material für unterschiedlichste Anwendungen [54, 55]. Außerdem ist eine geometrische Formgebung für die PG entsprechend ihrer spezifischen Anwendung leicht umzusetzen (z.B. als Kugel oder Flachmembran). Beispielsweise konnten poröse Glasmembranen u.a. für die anspruchsvolle Trennung von CO₂ und Propan genutzt werden [56, 57]. Für diese Arbeit wurden Glaskugeln, zur Verfügung gestellt vom AK ENKE der Universität Leipzig, verwendet [58]. Während der Bearbeitungszeit wurde im AK ENKE ein Wirbelschichtverfahren zur Herstellung dieser speziellen Glaskugeln entwickelt [59]. Dafür wurde das Ausgangsmaterial mit der Zusammensetzung 62 Ma.-% SiO₂, 30 Ma.-% B₂O₃, 7Ma.-% Na₂O und 1 Ma.-% Al₂O₃ gemahlen und entsprechend der benötigten Größen in Fraktion gesiebt.

1 Einleitung

Diese Mikropartikel wurden über einen Gasstrom von unten in einen Schachtofen eingetragen und auf 950 °C erhitzt, so dass die Partikel partiell aufschmolzen und durch den Gasstrom in eine ideale Kugelform gebracht werden konnten. Im Anschluss wurden die Kugeln noch einmal thermisch behandelt und dann nach dem VYCOR-Verfahren extrahiert, um die eigentliche Porenstruktur zu erzeugen. Dabei entstanden Partikel mit monomodaler Porenverteilung, die für den Aufbau des chromatographischen Prozesses untersucht wurden.

Des Weiteren stellte der AK ENKE PG zur Verfügung, die eine hierarchische Porenstruktur besaßen. Diese pseudomorph transformierten Gläser besitzen eine MCM-41 ähnliche Struktur, wodurch bei diesen eine sehr hohe spezifische innere Oberfläche von $>900 \frac{m^2}{g}$ erreicht werden kann [60, 61]. Neben Versuchen zum Einsatz als stationäre Phase bei der chromatographischen Trennung wurden die transformierten Gläser, bezogen vom AK FRÖBA, auf ihre Eignung zur Speicherung der Flurane getestet [62, 63].

Grundbaustein der PG ist die am häufigsten vorkommende Modifikation des SiO_2 , das räumlich tetraedrische SiO_4 -Gitter. Auf dessen Oberfläche bilden sich zwei Arten von Endgruppen. Zum einen Silanolgruppen, die abhängig von Druck und Temperatur in drei Modifikationen vorliegen können (siehe Abb. 1.5). Als zweites können Siloxangruppen (Abb. 1.6) vorkommen, die in Gegenwart von Wasser schnell zu Silanolgruppen weiterreagieren. Daher liegen unter normalen Umgebungsbedingungen zumeist nur Silanolgruppen vor [64].

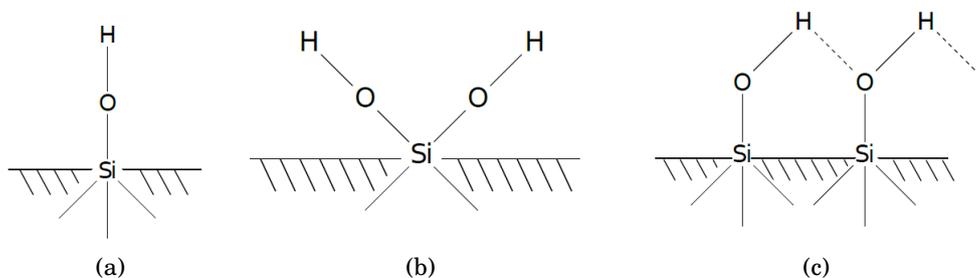


Abbildung 1.5: Die drei Arten der Silanol-Gruppen: a) frei isoliert, b) geminal und c) vicinal. [64]

1 Einleitung

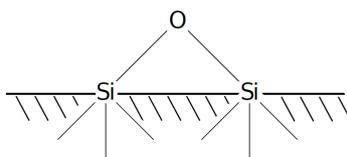


Abbildung 1.6: Schematische Darstellung der Siloxangruppe. [64]

Vereinzelt können auch Boratome an der Oberfläche der porösen Partikel vorkommen, die den polaren Charakter der Partikel beeinflussen können. Die Boratome bilden Gruppen analog der Siloxan- und Silanolgruppen. Die OH-Gruppen an der Oberfläche der porösen Gläser können zur Anbindung gewünschter Moleküle verwendet werden, allerdings besteht auch die Möglichkeit, dass diese aktiven Zentren auf der Oberfläche unerwünschte Nebeneffekte bei der jeweiligen Verwendung erzeugen.

Mit den vorgestellten Eigenschaften boten die PG ein interessantes Trägermaterial für eine stationäre Phase eines präparativen gaschromatographischen Prozesses, da sie sowohl in ihren strukturellen Eigenschaften, als auch in durch Anpassung der Oberflächenchemie für die Trennung der Flurane funktionalisiert werden können. Diese Eigenschaften wurden in den Kapiteln 2 und 3 genutzt, um eine stationäre Phase für die Trennung der Flurane zu entwickeln. Der dafür essentielle Selektor soll im nächsten Abschnitt ausführlich beleuchtet werden.

1.3.2 Cyclodextrine als chirale Selektoren

Bei den 1891 von VILLIERS erstmals isolierten Cyclodextrinen handelt es sich um zyklisch, nicht reduzierende Maltooligosaccharide [65, 66]. Gebildet werden diese beim enzymatischen Abbau von Stärke durch Mikroorganismen wie *Bacillus macerans* oder *Klebsiella oxytoca*. Dabei entstehen Cycloamylosen, die aus sechs bis zu 100 α -1,4-glycosidisch verknüpften α -D-Glucosemolekülen zusammengesetzt sind. Dabei finden CD bestehend aus sechs (α), sieben (β) und acht (γ) Glucoseeinheiten am häufigsten Verwendung in der Industrie und Forschung [67]. Kleinere Ringgrößen, mit weniger als sechs Glucosemolekülen, können aufgrund auftretender Spannungen in den Molekülen nicht gebildet werden [68]. 12 Jahre nach ihrer Entdeckung konnte SCHRADINGER Cyclodextrine erstmals kristallisieren und charakterisieren. In den folgenden Jahren entdeckte PRINGSHEIM die Eigenschaft der Cyclodextrine, organische Verbindungen zu komplexieren [69]. FREUDENBERG und dessen Mitarbeiter berichteten 1938 über die zyklische Struktur der Makrozucker

1 Einleitung

(Abb. 1.7, [70]). Das erste Verfahren zur Herstellung von reinen Cyclodextrinen wurde von FRENCH et al. beschrieben [71]. Der Arbeitskreis um CRAMER beschäftigte sich systematisch mit der Bildung von Cyclodextringastkomplexen [72]. Sie beschrieben die katalytische Wirkung der Dextrine bei bestimmten Reaktionen und entdeckten die Auflösung von Racemate durch Cyclodextrinen. Bis in die 60'er Jahre waren Cyclodextrine teure Feinchemikalien. In der Gegenwart werden die drei wichtigsten CD aufgrund ihrer Eigenschaften zur Komplexbildung in tausenden Tonnen hergestellt und in der Industrie vielfältig eingesetzt.

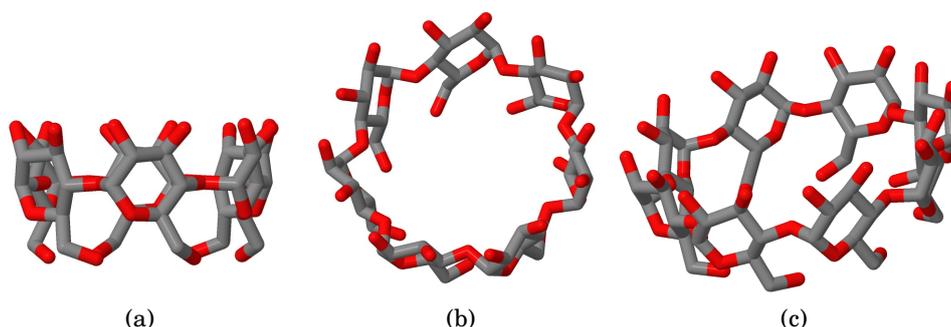


Abbildung 1.7: Strukturformeln von a) α - b) β - und c) γ -CD; an den grauen Eckpunkten der Moleküle befinden sich C-Atome und mit rot sind O-Atome gekennzeichnet. (Darstellungen gestaltet mit Jmol V. 14.29.10, Freeware)

Die komplexierenden Eigenschaften erhalten die Cyclodextrine durch ihre räumliche Anordnung. Die an zwei Stellen verknüpften Glucosemoleküle ordnen sich in der Sesselkonformation an und bilden einen stumpfen, konischen Zylinder. An der Außenseite dieses Zylinders ordnen sich die Hydroxylgruppen der Glucose an. Dadurch ist die Außenoberfläche der CD hydrophil. Durch die OH-Gruppen an der Außenseite der CD ist es möglich, Derivate für spezielle Anwendung zu synthetisieren, woraus eine enorme Bandbreite an Verwendungsmöglichkeiten resultiert. Je nach Anzahl der Glucosemoleküle besitzen die CD's im Inneren eine Kavität mit entsprechendem Durchmesser (Tab. 1.2). Diese Kavität ist hydrophob, da sich an der Innenseite C-H Gruppen und glycosidische Sauerstoff Atome befinden.

1 Einleitung

Tabelle 1.2: Physikalische Eigenschaften der wichtigsten CD. [66]

CD	Anzahl der Glucosemoleküle	M [g/mol]	Durchmesser [Å]		V der Kavität [Å ³]
			Kavität	Extern	
α	6	972	4,7-5,2	14,6 \pm 0,4	0,1
β	7	1135	6,0-6,4	15,4 \pm 0,4	0,14
γ	8	1297	7,5-8,3	17,5 \pm 0,4	0,2

Verwendung in der Industrie

Die, für den Menschen ungiftigen, CD bilden Einschlusskomplexe mit Gastmolekülen, wodurch die Eigenschaften, wie Löslichkeit und Stabilität, der Gastmoleküle verändert werden können. Dadurch haben CD ein breites Einsatzspektrum in der Industrie. Bei der Herstellung von pharmazeutischen Produkten wird β -CD zur Optimierung der Wasserlöslichkeit von Ibuprofen eingesetzt. Dadurch steigt die Bioverfügbarkeit des anti inflammatorischen Schmerzmittels. Des Weiteren werden CD's zur Steuerung der Langzeitfreisetzung von Wirkstoffen verwendet. Die Erhöhung von Stabilität und Wasserlöslichkeit, sowie die Maskierung von unangenehmen Gerüchen mittels CD's, werden in der kosmetischen Industrie, sowie bei der Herstellung von Haushaltswaren, genutzt. Ein weiteres Einsatzgebiet ist die Lebensmittelindustrie, deren Produkte durch die Verwendung von CD beispielsweise gegen Licht, Sauerstoff und thermische Einflüsse stabilisiert werden. Daraus resultiert eine erhöhte Lagerdauer. In Kaugummis wird durch den Einsatz von CD eine Verlängerung des Geschmacks ermöglicht.

Übersicht der Forschung an Cyclodextrin

So breit wie das bisher bekannte Einsatzspektrum der CD in der Industrie ist, ist auch das Spektrum der Forschung an und basierend auf den CD. So ergibt eine einfache Literaturrecherche die Zahl von 94740 Artikeln, die seit den 1950'er Jahren entstanden sind. Dabei ist insbesondere in den letzten Jahren die Anzahl der Publikationen sprunghaft angestiegen (Abb. 1.8). Die Forschung an CD für medizinische und pharmazeutische Anwendungen nimmt die Führung bezüglich der Menge an Veröffentlichungen ein. Danach folgen die Forschungsarbeiten der Lebensmittel- und Kosmetikindustrie, sowie zur industriellen Herstellung der CD. In der pharmazeutischen Forschung an CD geht es neben möglichen Wegen der Verabreichung von Wirkstoffen auch um die Trennung und Identifikation dieser.

Vor allem in der Chromatographie nehmen die CD aufgrund ihrer Vielseitigkeit

1 Einleitung

in der Struktur, mit 30, 35 bzw. 40 chiralen Zentren (α - γ) pro Makrozyklus im nativen Zustand, in allen Bereichen, insbesondere zur Enantiomerentrennung, eine wichtige Rolle ein [72, 73]. So wurden allein in den letzten fünf Jahren 11697 Publikationen herausgegeben, die sich mit chromatographischen Verfahren befassen bei denen CD und deren Derivate entweder Bestandteil der chiralen stationären Phase waren bzw. als Support während der Trennung eingesetzt wurden. CD sind in stationären Phasen aller gängigen chromatographischen Verfahren zu finden. Im Weiteren sollen die Anwendungen der CD in der GC fokussiert werden.

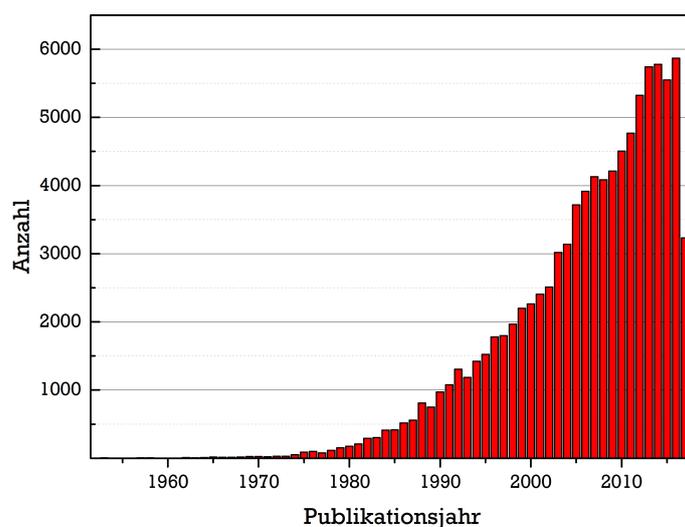


Abbildung 1.8: Übersicht über die Anzahl der Veröffentlichungen mit Bezug zu CD. (recherchiert mit SciFinder, Stand 08.10.2018)

Anwendungen in der Gaschromatographie - Enantiomerentrennung

Nachdem im AK um GIL-AV die erste gaschromatographische Trennung von Enantiomeren an einer chiralen stationären Phase (CSP) 1967 [74, 75] gelang, wurde die Entwicklung chiraler Selektoren forciert. In der Folgezeit veröffentlichten weitere Vorreiter wie KÖNIG [76] und SCHURIG [77] ihre ersten Arbeiten auf dem Gebiet der enantioselektiven Chromatographie. Weitere wichtige Schritte zur chromatographischen Enantiomerentrennung folgten 1977 mit der kovalenten Anbindung von L-Valin-tert-Butylamid an ein Silikonpolymer durch BAYER, FRANCK und NICHOLSON, sowie die Entwicklung chiraler Metallkomplexe für die Kapillarchromatographie [78, 79, 80]. Die erste Trennung mit Hilfe von CD gelang 1983 der Gruppe um KOSCIELSKI, die durch die Beigabe von CD zu Formamid eine CSP für die Trennung von α - und β -Pinen entwickelt hatten. Trotz hoher Trennfaktoren li-

1 Einleitung

mitierte eine geringe Effizienz die Verwendung nativer CD als CSP [81]. Erst mit der Verwendung von Cyclodextrinderivaten ab 1987 begann der Siegeszug der CD-CSP, der es ermöglichte, dass heute die Hälfte aller GC-Enantiomerentrennungen mittels CD-Phasen durchgeführt werden [2]. Von JUVANCZ [82] und SZEJTLI [73] wurden per-O-methylierte CD zunächst unverdünnt eingesetzt. Dadurch konnte eine höhere Effizienz als mit nativen CD erzielt werden. Doch die Einsatzmöglichkeiten waren begrenzt, aufgrund der hohen Schmelzpunkte der methylierten CD [83, 84]. Für eine Trennung mit hohen Trennfaktoren (siehe Abschnitt 1.3.3.1) ist ein flüssiger Film als stationäre Phase notwendig.

In den folgenden Jahren nach '87 machten insbesondere die Arbeitskreise um KÖNIG und SCHURIG große Fortschritte. KÖNIG et al. synthetisierten eine Vielzahl von CD-Derivaten, die bei Raumtemperatur flüssig sind. Dies ermöglichte Trennungen bei niedrigen Temperaturen [85]. So publizierten MEINWALD et al. bereits 1991 die erfolgreiche analytische Enantiomerentrennung der chiralen Anästhetika Halothan, En- und Isofluran. Halothan und Enfluran konnten durch per-n-pentyliertes α -CD separiert werden (heute als Lipodex A erhältlich) En- und Isofluran wurden mittels Octakis(3-O-butanyol-2,6-di-O-n-pentyl)- γ -CD (O- γ -CD) (heute als Lipodex E erhältlich) getrennt [86].

1987 wurde von SCHURIG, durch das Lösen und Verdünnen von methylierten CD in Polysiloxan OV 1701, eine Möglichkeit zur Erweiterung des Einsatzspektrums publiziert. Durch die Verdünnung der CD konnte der Temperaturbereich für Enantiomerentrennung ausgedehnt werden [36, 87, 88]. In der Folgezeit veröffentlichten SCHURIG und GROSENICK erste Ergebnisse zur präparativen Trennung von En- und Isofluran. Dabei beschichteten sie Chromosorb P AW DMCS (AW= acid washed, DMCS= Dimethylchlorosilan) mit stark aufgereinigtem O- γ -CD verdünnt mit Polysiloxan SE-54 [89]. Dieses Verfahren ließ SCHURIG im gleichen Jahr (1994) patentieren und publizierte zu dem einen umfangreichen Übersichtsartikel zur Trennung von Enantiomeren durch GC [90, 91]. Anschließend folgten weitere Publikationen, die sich mit der Thermodynamik der Enantiomerentrennung von Des-, En- und Isofluran [92], sowie deren präparativen Trennung unter Einsatz von unaufbereitetem O- γ -CD beschäftigten [93]. Darauf aufbauend wurde die Möglichkeit der kontinuierlichen präparativen Separation durch SMB in Kooperation mit dem AK MORBIDELLI für Enfluran [94, 95, 96] und Isofluran [97] simulativ und experimentell erfolgreich untersucht. Des Weiteren wurden mit den getrennten Enantiomeren von Des- und Isofluran auch Untersuchungen zur Aufklärung ihrer absoluten Konfiguration durch JUZA et al. durchgeführt [98]. Die erreichten

1 Einleitung

Ergebnisse wurden in mehreren umfassenden Reviewartikeln [3, 36, 84, 99] und zwei Büchern [2, 3] ausführlich von SCHURIG erläutert.

Die Ergebnisse der AKs SCHURIG und MORBIDELLI bezüglich der SMB Trennung von Enfluran wurde für weitere Simulationsstudien zur Verfahrensentwicklung genutzt [100, 101].

Es sei auch auf die Arbeiten des AK VIGH hingewiesen, die sich ebenso wie Schurig et al. zu Beginn der '90er Jahre mit der präparativen Trennung der drei fluorierten Anästhetika Des-, En- und Isofluran beschäftigten. Es wurden thermodynamische Voruntersuchungen auf verschiedenen stationären Phase durchgeführt [102]. Darauf basierende experimentelle Studien zur Trennung der Enantiomere von En- und Isofluran mit trifluoroacetyliertem γ -CD wurde in [103, 104] veröffentlicht.

1.3.3 Quantitative Beschreibung von Chromatogrammen

1.3.3.1 Kenngrößen der Chromatographie

In der vorliegenden Arbeit wurde mit einer Reihe von gepackten Säulen die Trennung und Speicherung der chiralen Flurane untersucht. Daher sollen im Folgenden zunächst die wichtigsten Größen zur Auswertung der Experimente erläutert werden. Während der Arbeit wurden Säulen unterschiedlicher Länge, L_C , und Innendurchmesser, $d_{I,i}$, mit der inneren Querschnittfläche, A_C , verwendet. Die Säulenvolumina, V_C , ergaben sich aus

$$V_C = L_C \cdot \underbrace{\pi \left(\frac{d_{I,i}^2}{4} \right)}_{A_C} \quad (1.1)$$

die entsprechend mit stationärer Phase gefüllt wurden. Das Volumen,

$$V_{solid} = \frac{m_{solid}}{\rho_{solid}} \quad (1.2)$$

der stationären Phase wird aus dem Verhältnis der eingewogenen Masse, m_{solid} , zur Dichte, ρ_{solid} des jeweiligen Materials berechnet. Für die mobilen Phase setzt das Volumen sich aus dem interpartikulären

$$V_{ext} = V_C - (V_{solid} + V_{por}) \quad (1.3)$$

1 Einleitung

und dem Porenvolumen der Partikel

$$V_{por} = \nu_{sp} \cdot m_{solid} \quad (1.4)$$

zusammen. Dabei steht ν_{sp} für das spezifische Porenvolumen. Entsprechend der drei Teilvolumina können auch drei Porositäten bestimmt werden. Die interne Porosität ε_{int} ist das Verhältnis des Porenvolumens zum Volumen der Partikel

$$\varepsilon_{int} = \frac{V_{por}}{V_{solid}} \quad (1.5)$$

Der intrapartikuläre Lückengrad, ε_{ext} , kann bestimmt werden durch:

$$\varepsilon_{ext} = \frac{V_{ext}}{V_C} = \frac{t_{0,ext} \cdot \dot{V}}{V_C} \quad (1.6)$$

Die Totzeit $t_{0,ext}$ gibt die Zeit an, die eine nicht porengängige und nicht adsorbierende Substanz benötigt, um die Trennsäule zu durchqueren. \dot{V} steht für den volumetrischen Trägergasstrom. Als Drittes ergibt sich für eine gepackte Säule eine gesamte (totale) Porosität

$$\varepsilon_{ges} = \frac{V_{ext} + V_{por}}{V_C} = \frac{t_0 \cdot \dot{V}}{V_C} \quad (1.7)$$

die durch einsetzen von Gl. 1.3

$$\varepsilon_{ges} = 1 - \frac{V_{solid}}{V_C} \quad (1.8)$$

leicht berechnet werden kann. t_0 in Gl. 1.7 (Abb. 1.9) ist die Zeit, die eine porengängige, nicht adsorbierende Substanz benötigt, um aus einer Säule zu eluieren. Bei ähnlichen stationären Phasen kann die totale Porosität als Indikator für die Güte der Packung dienen. Mit ihr kann das Phasenverhältnis, F,

$$F = \frac{1 - \varepsilon_{ges}}{\varepsilon_{ges}} \quad (1.9)$$

bestimmt werden [105].

Die ersten grundlegenden Informationen über eine chromatographische Trennung werden durch die Aufzeichnungen eines Signals eines Detektors, der einer Trennsäule nachgeschaltet ist, gewonnenen. Daraus ergibt sich ein Chromatogramm (Abb. 1.9) aus dessen Peakflächen sich quantitative Aussagen über die Substanz-

1 Einleitung

menge treffen lassen, da diese proportional zueinander sind. Außerdem kann durch die Verweilzeit (Retentionszeit), t_R , der Komponenten eine qualitative Aussage über das Elutionsverhalten der Komponenten gemacht werden, da die Retentionszeit ein Gradmesser für die Stärke der Interaktion zwischen den zu trennenden Komponenten und stationären Phase ist.

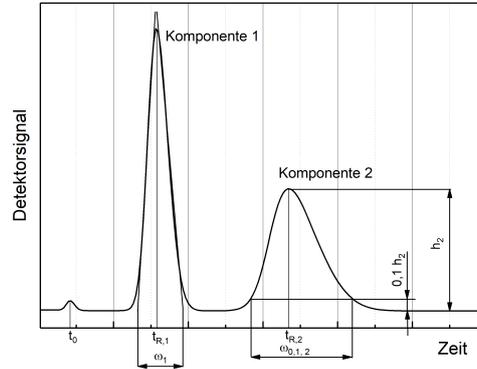


Abbildung 1.9: Schematische Darstellung eines Chromatogramms mit charakteristischen Kenngrößen.

Bei der Retentionszeit (siehe Abb. 1.9) handelt es sich um die Zeit des Peakmaximums, nach der Injektion, abzüglich der Zeit, t_{plant} , welche die Substanz benötigt, um die gesamte Apparatur zu passieren, wenn keine Säule eingebaut ist.

$$t_R = t_{max} - t_{plant} \quad (1.10)$$

Bei hohen Trägergasströmen \dot{V} kann die Anlagentotzeit t_{plant} für gewöhnlich vernachlässigt werden. Wird von der Retentionszeit die Totzeit, t_0 , abgezogen, kann von der Nettoretentionszeit, $t_{R,netto}$, gesprochen werden:

$$t_{R,netto} = t_R - t_0 \quad (1.11)$$

Die einzelnen charakteristischen Zeiten sind in Abb. 1.9 veranschaulicht. Dabei kann mit Hilfe der Totzeit ε_{ges} bestimmt werden:

$$\varepsilon_{ges} = \frac{\bar{V} \cdot t_0}{V_C} \quad (1.12)$$

In Gl. 1.7 steht \bar{V} für den durchschnittlichen Volumenstrom des Trägergases, der

1 Einleitung

sich ergibt aus

$$\bar{V} = j_m \cdot \dot{V} \quad (1.13)$$

wobei j_m für den James-Martin-Faktor steht [106]. Dies ist ein Korrekturfaktor für die Kompressibilität der Gase. Die sorgt für einen Druckverlust über die Trennsäule und somit eine Verringerung des Volumenstroms.

$$j_m = \frac{3}{2} \left[\frac{\left(\frac{p_{in}}{p_0}\right)^2 - 1}{\left(\frac{p_{in}}{p_0}\right)^3 - 1} \right] \quad (1.14)$$

In Gl. 1.14 steht p_i für den Druck am Eingang und p_0 für den Druck am Ausgang der Säule.

Der Kapazitätsfaktor, k_i , ist ein wichtiger Indikator für die Beurteilung der chromatographischen Leistungsfähigkeit der Säule. Er ist eine auf das Säulentotvolumen normierte Nettoretentionszeit und unabhängig von der Säulenlänge und der Geschwindigkeit der mobilen Phase.

$$k_i = \frac{t_{R,i} - t_0}{t_0} = \frac{m_{i,stat}}{m_{i,mob}} \quad (1.15)$$

Als Verhältnis der adsorbierten Masse einer Komponente $m_{i,sta}$ zur Masse in der mobilen Phase, $m_{i,mob}$, wird der Kapazitätsfaktor durch die Thermodynamik bestimmt und ist entsprechend Temperatur abhängig:

$$\ln k = \ln k_{0,T} - \frac{b}{T} \quad (1.16)$$

Mit der Kenntnis des Kapazitätsfaktors zweier Komponenten lässt sich ein Maß für die Trennleistung eines chromatographischen Systems, die Selektivität (Trennfaktor), α , definieren. Diese wird als Verhältnis zwischen den Kapazitätsfaktoren der stärker (k_i) zur schwächer adsorbierenden Komponente k_j einer Mischung dargestellt.

$$\alpha = \frac{k_i}{k_j} \quad (1.17)$$

Entsprechend ist die Selektivität $\alpha \geq 1$, wobei eins für eine nicht erfolgte Trennung steht.

In der linearen Chromatographie, d.h. für sehr kleine Konzentrationsbereiche,

1 Einleitung

können die Peaks eines Chromatogramms mathematisch mittels der Gaußfunktion

$$f(x) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} \cdot e^{-\frac{1}{2}\left(\frac{x-\mu}{\sigma}\right)^2} \quad (1.18)$$

beschrieben werden. In diesem Fall kann die Auflösung, R_S , definiert werden als:

$$R = \frac{t_{R,j} - t_{R,i}}{\frac{1}{2}(\omega_j + \omega_i)} \quad (1.19)$$

Die Auflösung wird zur Beurteilung der Güte der Trennung verwendet und ist das Verhältnis der Abstände der Peakmaxima zur deren Basisweiten, ω_1 und ω_2 (siehe Abb. 1.9). Für Charakterisierung der Packungsqualität und der stationären Phase, d.h. der Effizienz der Trennsäule, wird die Trennstufenzahl NTP_i (engl. number of theoretical plates) verwendet. Diese Bezeichnung ist an einen anderen verfahrenstechnischen Prozess, der Rektifikation, angelehnt. Entsprechend der Böden einer Rektifikationskolonne soll die NTP die Trennstufen einer Säule darstellen. Bei Gauß-förmigen Peaks gilt für NTP_i :

$$NTP_i = 5,54 \cdot \left(\frac{t_{R,i}}{\omega_{0,5h,i}} \right)^2 \quad (1.20)$$

Je höher die Bodenzahl desto geringer sind die Auswirkungen peakverbreiternder Effekte, wie die axiale Dispersion oder Stoffübergangslimitierungen. In der Realität besitzen Peaks oft nicht zu vernachlässigende Asymmetrien, wie Tailing (siehe Peak 2, Abb. 1.9) oder Fronting. In diesem Fall eignet zur Bestimmung der Trennstufenzahl und der Retentionszeit die Momentenmethode. Dafür müssen der zeitliche Mittelwert, μ_t , das erste (absolute) Moment, und die Varianz, σ^2 , das zweite (zentrale) Moment, bestimmt werden:

$$\mu_{t,i} = \frac{\int_0^{\infty} t \cdot c(t) dt}{\int_0^{\infty} c(t) dt} \quad (1.21)$$

$$\sigma_{t,i}^2 = \frac{\int_0^{\infty} (t - \mu_t)^2 \cdot c(t) dt}{\int_0^{\infty} c(t) dt} \quad (1.22)$$

1 Einleitung

Daraus folgt für die Bodenzahl:

$$NTP_i = \frac{\mu_{t,i}^2}{\sigma_{t,i}^2} \quad (1.23)$$

Die Auflösung kann bei nicht idealen Peaks oft nicht wie in Gl. 1.19 beschrieben, berechnet werden. Dies kann vorkommen, wenn die Auflösung deutlich kleiner als 1,5 ist und sogenannte Touching-Bands-Bedingungen vorliegen, d.h. es zu Interferenz zwischen den Peaks kommt [107]. Durch die Kenntnis des Kapazitätsfaktors, der Selektivität und Bodenzahl kann die Auflösung wie folgt abgeschätzt werden [108]:

$$R = (\alpha - 1) \left(\frac{k_i}{k_i - 1} \right) \cdot \frac{\sqrt{NTP_i}}{4} \quad (1.24)$$

$$R = \left(\frac{\alpha - 1}{\alpha} \right) \left(\frac{k_j}{k_j - 1} \right) \cdot \frac{\sqrt{NTP_j}}{4} \quad (1.25)$$

wobei hier i in Gl. 1.24 für die erste und j in Gl. 1.25 für die zweite eluierende Komponente steht.

Die Höhe der theoretischen Trennstufen, $HETP_i$ (engl., height equivalent to a theoretical plate), kann bei einer Säule der Länge L_C und der jeweiligen Bodenzahl, NTP_i , für eine Komponente, wie folgt, berechnet werden:

$$HETP_i = \frac{L_C}{NTP_i} \quad (1.26)$$

Die HETP lässt sich bei Kenntnis der Momente auch darstellen als:

$$HETP_i = \left(\frac{\sigma_{t,i}}{t_{R,i}} \right)^2 \cdot L_C \quad (1.27)$$

Am meisten verwendet wird die van-Deemter-Korrelation (Gl. 1.29), durch die sich eine vereinfachte Abhängigkeit der Säuleneffizienz zur Zwischenkorngeschwindigkeit,

$$u_{ext} = \frac{\dot{V}}{\varepsilon_{ext} \cdot A_C} \quad (1.28)$$

darstellen lässt [109].

$$HETP_i = A_i + \frac{B_i}{u_{ext}} + C_i \cdot u_{ext} \quad (1.29)$$

Der Parameter A_i steht für die Packungsgüte, mit B_i werden molekulare Dispersions-effekte und mit C_i Stofftransportwiderstände berücksichtigt. Die Abb. 1.10 zeigt

1 Einleitung

den Zusammenhang von u_{ext} und $HETP_i$:

- Die Schwarze Kurve zeigt den Verlauf der van-Deemter-Korrelation, der sich aus den Anteilen der anderen drei Kurven zusammensetzt. Die gestrichelten Linien kennzeichnen die $HETP_i$ bei der optimalen Flussgeschwindigkeit, bei der die negativen Effekte die geringste Wirkung auf die Leistung der Trennsäule haben.
- Die Grüne Kurve beschreibt die Stoffaustauschphänomene die mit steigender Fließgeschwindigkeit linear ansteigen [110].
- Die Rote Kurve steht für den Anteil der Eddy-Diffusion, Zu- und Ablaufeffekte und Strömungsungleichverteilungen. Diese Effekte sind unabhängig von der Zwischenkorngeschwindigkeit und Molekülart. Damit verbunden ist der Wert der Konstante A, der von Partikelgröße und Packungsgüte bestimmt wird.
- Die Blaue Kurve stellt den Anteil der axialen Diffusion dar, der bei steigender Zwischenkorngeschwindigkeit sinkt.

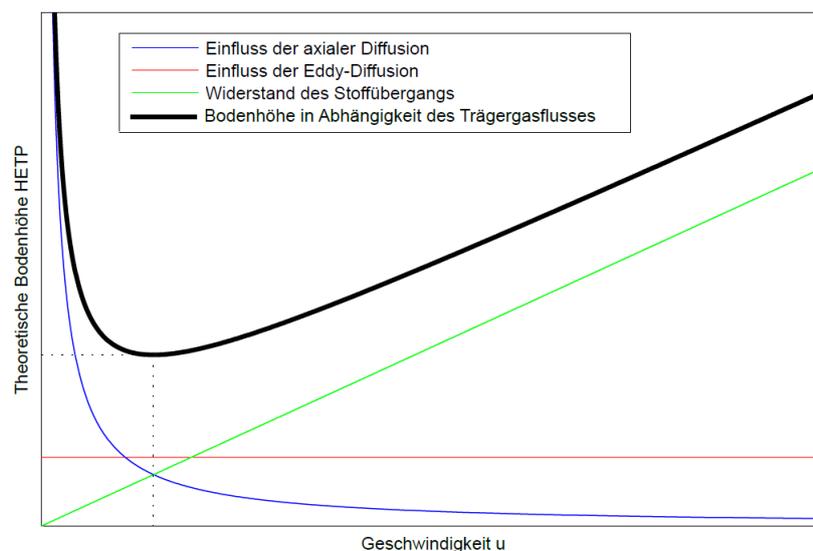


Abbildung 1.10: Verlauf der drei Kurven aus denen sich die dargestellte van-Deemter-Kurve (schwarze Linie) zusammensetzt.

1.3.3.2 Parameter zur Evaluierung chromatographischer Prozesse

Für die Beurteilung und einer daraus folgenden Optimierung eines Prozesses müssen zunächst Zielparameter definiert werden. In der präparativen Chromatogra-

1 Einleitung

phie ist es sinnvoll die chemische Reinheit (Re) der getrennten Stoffe zu bewerten:

$$Re_i = \frac{m_{col,i}}{\sum_{j=1}^n m_{col,j}} \quad (1.30)$$

wobei der Anteil einer bestimmten Komponente $m_{col,i}$ einer gewonnenen Fraktion ins Verhältnis zu allen anderen Komponenten in der Fraktion gesetzt wird [111]. Bei der Trennung von chiralen Substanzen wird auch der Enantiomerenüberschuss (engl. enantiomeric excess, ee) zur Beurteilung des Trennergebnisses verwendet, der einen Wert zwischen null und eins annehmen kann [112]. Dabei steht null für ein racemisches Gemisch und eins für eine vollständige Trennung (hier am Beispiel für das R-Enantiomer)

$$ee_R = \frac{m_{col,R} - m_{col,S}}{m_{col,R} + m_{col,S}} \quad (1.31)$$

Eine gute Reinheit allein reicht nicht für einen guten Prozess aus. Auch die Ausbeute (engl. Yield, Y_i), dem Verhältnis der eingesetzten $m_{inj,i}$ zur gewonnenen Produktmenge,

$$Y_i = \frac{m_{col,i}}{m_{inj,i}} \quad (1.32)$$

sowie die Produktivität PR_i^* eines Prozess, dem Verhältnis von gewonnener Substanz während einer bestimmten Prozessdauer t_{Zyk} :

$$PR_i^* = \frac{m_{col,i}}{t_{Zyk}} \quad (1.33)$$

sind wichtige Größen, um einen Prozess zu beurteilen. Für die bessere Vergleichbarkeit der Produktivität von unterschiedlichen Prozessen, hat sich eine Normierung auf das Volumen der stationären Phase V_{ads} (Gl. 1.2) bzw. deren Masse als sinnvoll erwiesen:

$$PR_i = \frac{m_{col,i}}{t_{Zyk} \cdot V_{ads}} \quad (1.34)$$

Mit diesen Parametern können neue Prozesse mit bestehenden verglichen werden. Bei der Simulation von Prozessen finden die vorgestellten Parameter zur Optimierung der Prozessführung Verwendung. Dabei ist zu beachten, dass die Möglichkeiten zur Optimierung von chromatographischen Säulen limitiert sind. So beschreiben die Reinheit, Produktivität und Ausbeute ein Optimierungs-dreieck (Abb. 1.11) [113]. Dieses verdeutlicht, dass bei einer präparativen Trennung nur zwei Parameter optimiert werden können, auf Kosten des Dritten. In der hier vorliegenden

1 Einleitung

Arbeit liegt das Augenmerk auf einer möglichst hohen Produktivität und möglichst reiner Enantiomere der Inhalationsanästhetika. Da die zugänglichen racemischen Mischungen als weniger wertvoll angesehen wurden, wurde die Ausbeute hinsichtlich der Optimierung der Prozessparameter vernachlässigt.

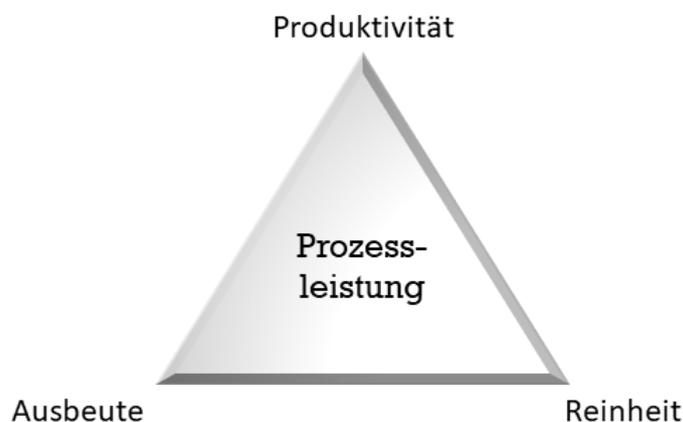


Abbildung 1.11: Das Dreieck der präparativen Chromatographie zeigt, dass eine präparative Trennung maximal für zwei Prozessparameter (Eckpunkte) optimiert werden kann zu Lasten des Dritten.

1.3.3.3 Detaillierte mathematische Modelle chromatographischer Trennungen

Für das Verständnis der Vorgänge während eines chromatographischen Trennprozesses und zur Optimierung solcher, sind mathematische Modelle obligatorisch. Da eine chromatographische Trennung von einer Vielzahl von Faktoren abhängen kann, können mathematische Modelle entsprechend komplex ausfallen. In vielen Fällen ist es oft nicht notwendig alle möglichen Einflüsse in die Modellierung mit einzubeziehen. Daher werden in mathematischen Modellen Annahmen getroffen, wie zum Beispiel, dass bei gepackten Säulen alle Partikel sphärisch sind und den gleichen Durchmesser besitzen, eine radiale Komponentenverteilung vernachlässigt werden kann oder der Eluent nicht adsorbierend ist. Im Folgenden werden die am häufigsten verwendeten und einfachen Modelle vorgestellt, mit denen eine hinreichende Beschreibung eines Trennprozesses möglich ist. Weitere detaillierte Modelle sind unter anderem in [105, 114, 115, 116] ausführlich dargelegt.

Gleichgewichtsmodell

Das grundlegende Modell zur mathematischen Darstellung eines chromatogra-

1 Einleitung

phischen Trennprozesses, ist das Gleichgewichtsmodell (GM), bei dem alle kinetischen Effekte, wie die Dispersion und Transportwiderstände, vernachlässigt werden. Somit enthält das GM nur Terme für die Konvektion und das thermodynamische Gleichgewicht. Bei diesem wird im GM angenommen, dass sich das örtliche Gleichgewicht zwischen der Probenkonzentration in der mobilen und die Konzentration auf der stationären Phase (Beladung, q) unmittelbar einstellt und permanent aufrecht erhalten bleibt. Dadurch ist die analytische Lösung des GM leicht möglich [114]. Die Massenbilanz des GM lautet:

$$\frac{\partial c_i}{\partial t} + F \cdot \frac{\partial q_i^*}{\partial t} + u \cdot \frac{\partial c_i}{\partial z} = 0, \quad i = 1, 2, \dots, n \quad (1.35)$$

in der die Variablen c_i für die Konzentration der Substanz i in der Gasphase, q_i^* für die Gleichgewichtsbeladung, t für die Zeit- und z für die Ortskoordinate stehen. Vereinfachend wird die Geschwindigkeit u als konstant angenommen.

Zur Lösung der Gl. sind Anfangsbedingungen zu Beginn des Experiments zu bestimmen, bei denen die mobile Phase mit einer definierten Konzentration Probe (c_i^0) vorbeladen ist:

$$c_i(z, t = 0) = c_i^0 \quad (1.36)$$

Im Normalfall bildet eine unbeladene Säule den Ausgangspunkt, so dass $c_i^0 = 0$ gesetzt werden kann. Für die Randbedingungen wird der Säuleneingang betrachtet, für den gilt:

$$c_i(z = 0, t) = c_i^{inj}, \quad \text{für } 0 < t \leq t_{inj}$$

$$c_i(z = 0, t) = 0, \quad \text{für } t > t_{inj}$$

hier steht $c_i^{inj}(0)$ für die injizierte Konzentration und t_{inj} für die dafür benötigte Zeit.

Gleichgewichtsdispersionsmodell

Bei der Verwendung des Gleichgewichtsdispersionsmodell (GDM) wird die Annahme getroffen, dass sich das örtliche thermodynamische Gleichgewicht zwischen mobiler und stationärer Phase unendlich schnell einstellt und permanent besteht [117]. Bandenverbreiterungseffekte werden pauschal im scheinbaren Dispersionskoeffizienten (D_{app} , Gl. 1.38) zusammengefasst. In die Massenbilanz des GDM wird der Dispersionsterm wie folgt eingeführt [109]:

1 Einleitung

$$\frac{\partial c_i}{\partial t} + F \cdot \frac{\partial q_i^*}{\partial t} + u \cdot \frac{\partial c_i}{\partial z} = D_{app} \cdot \frac{\partial^2 c_i}{\partial z^2}, \quad i = 1, 2, \dots, n \quad (1.37)$$

$$D_{app} = \frac{L \cdot u}{2 \cdot NTP} \quad (1.38)$$

Die Anfangsbedingungen unterscheiden sich nicht vom GM, im Gegensatz zu den Randbedingungen, bei denen für den Säulenein- ($z=0$) und -ausgang ($z=L$) die Dankwerts Bedingung verwendet wird:

$$u \cdot c_i(z = 0, t) = u c_i^{inj}(t) + D_{app} \cdot \left(\frac{\partial c_i}{\partial z} \right)_{t,z=0}, \quad \text{für } 0 < t \leq t_{inj}$$

$$u \cdot c_i(z = 0, t) = D_{app} \cdot \left(\frac{\partial c_i}{\partial z} \right)_{t,z=0}, \quad \text{für } t > t_{inj}$$

$$\left(\frac{\partial c_i}{\partial z} \right)_{t,z=l} = 0$$

Dieses Modell wurde im TIM zur ersten Beschreibung der Separation der Flurane und darauf aufbauend einer Prozessoptimierung und Maßstabsvergrößerung verwendet. Die Ergebnisse werden im Abschnitt 3.2.3.1 diskutiert.

Transportdispersionsmodell

Das flexiblere, zwei kinetische Konstanten enthaltende Transportdispersionsmodell (TDM) wird eingesetzt, wenn die Stofftransportkinetik nicht vernachlässigt werden kann, wie es bei den vorangegangenen Modellen der Fall war. So wird zum einen im TDM der axialen Dispersionskoeffizienten D_{ax} einbezogen, der komponentenunabhängig nur von Packungsqualität und Flussgeschwindigkeit der mobilen Phase beeinflusst wird.

$$\frac{\partial c_i}{\partial t} + F \cdot \frac{\partial q_i}{\partial t} + u \cdot \frac{\partial c_i}{\partial z} = D_{ax} \cdot \frac{\partial^2 c_i}{\partial z^2}, \quad i = 1, 2, \dots, n \quad (1.39)$$

Zum anderen berücksichtigt das Modell die effektive Massentransferkinetik zwischen der fluiden und der stationären Phase. Dies geschieht durch eine zusätzlich, der ansonsten mit den vorangegangenen Modellen identischen, Anfangsbedingung. Dafür können verschiedene kinetische Ansätze verwendet werden. Die einfachsten Möglichkeiten sind lineare Modelle, langmuirkinetische Modelle oder das am

1 Einleitung

häufigsten verwendet Modell der linearen Triebkraft (linear driving force, LDF):

$$\frac{\partial q_i}{\partial t} = k_{m,i} \cdot (q_i^* - q_i), \quad i = 1, 2, \dots, n \quad (1.40)$$

bei dem die mit einem summierten Koeffizienten für Transportwiderstände $k_{m,i}$, der Gleichgewichtsbeladung q_i^* und der Beladung der stationären Phase q_i gearbeitet wird.

Da dieses Modell sehr gut für die Beschreibung von chromatographischen Trennung kleiner Moleküle und weniger effizienten Säulen geeignet ist [114], wurde das TDM in dieser Arbeit zur Modellierung der Trennung der Fluranenantiomere verwendet. Eine Abschätzung des axialen Dispersionskoeffizienten erfolgte nach der CHUNG und WEN Korrelation [118, 119]. Der Massentransportkoeffizient $k_{m,i}$ geht in die Beziehung für HETP ein

$$HETP_i = \frac{L_C}{NTP_i} = \frac{2D_{ax}}{u} + 2 \cdot \left(\frac{k_i}{1 + k_i} \right)^2 \cdot \frac{u}{k_i \cdot k_{m,i}} \quad (1.41)$$

wie unter anderem von GUIOCHON et al. 2006 gezeigt wurde [120]. Das Vorgehen und die Ergebnisse der Modellierungen mit dem TDM werden in Abschnitt 3.2.3.2 erläutert.

Besonderheiten bei der Beschreibung von gaschromatographischen Trennungen Die zuvor beschriebenen Modelle sind sowohl für Trennung in der flüssigen als auch in der Gasphase gültig. Allerdings gibt es einige Unterschiede die zwischen der Flüssig- und der Gaschromatographie, die bei der Modellierung im Allgemeinen beachtet werden müssen. Beispielsweise kommt es in der Gaschromatographie zu Druckverlusten durch die Adsorption von Adsorbatmolekülen, da sich das molare Volumen des Adsorbats im adsorbierten Zustand signifikant zu dessen Volumen in der Gasphase unterscheidet. Dadurch kommt es zu Unterschieden in der Gasgeschwindigkeit und auch dem Temperaturprofil innerhalb einer Säule. Das kompliziert die Modellierung von Gasphasentrennungen im Vergleich zur Flüssigphase, da diese inkompressibel ist und höhere Wärmekapazitäten besitzt, so dass entsprechende Einflüsse vernachlässigt werden können.

Für die korrekte Beschreibung von Adsorptions- und Desorptionsprozessen ist es mitunter nötig die mit der Massenbilanz gekoppelt Wärmebilanz ebenfalls zu betrachten. In dieser müssen Temperaturveränderungen durch die entstehende Adsorptionswärme und die Wärmetransporteigenschaften des Adsorbens sowie des

1 Einleitung

Trägergases berücksichtigt werden [121].

Im Falle der Veränderungen des Geschwindigkeitsprofils in einer Trennsäule muss die Gasgeschwindigkeit als orts- und zeitabhängig, $u = u(z, t)$, betrachtet werden, so dass sich der Term $u \cdot \frac{\partial c_i}{\partial z}$ in den Gl. 1.35, 1.37 und 1.39 ändert in $\frac{\partial(c_i, u)}{\partial z}$. Für eine Gasphasentrennung muss das GDM (1.37) im allgemeine formuliert werden als:

$$\frac{\partial c_i}{\partial t} + F \cdot \frac{\partial q_i^*}{\partial t} + \frac{\partial(c_i, u)}{\partial z} = D_{app} \cdot \frac{\partial^2 c_i}{\partial z^2}, \quad i = 1, 2, \dots, n \quad (1.42)$$

Ebenfalls erwähnt sei die mitunter notwendige Betrachtung der Impuls- und Energiebilanz, die für einen Druckverlust in einem Festbett mit Gl. von ERGUN oder DARCY [122] beschrieben werden können. Der Druckverlust entlang einer Säule kann die Ermittlung von Kenngrößen, wie der Porosität oder der Anzahl der theoretischen Böden, beeinflussen. Mit Hilfe des in Gl. 1.14 vorgestellten Kompressibilitätsfaktors besteht eine einfache Möglichkeit diesen Druckverlust zu berücksichtigen, wie in Abschnitt 1.3.3.1 bereits erläutert.

1.3.3.4 Isothermentypen und -modelle

Bei den Adsorptionsisothermen handelt es sich um den funktionellen Zusammenhang zwischen der Beladung der stationären Phase und der Konzentration einer Substanz in der mobilen Phase. Im folgenden Abschnitt sollen kurz die für diese Arbeit wichtigsten Isothermen vorgestellt werden.

Henry Isotherme Die Henry Isotherme ist die grundlegende Isotherme für die analytische bzw. lineare Chromatographie und bildet die Basis für die präparative bzw. nichtlineare Chromatographie. Bei dieser Isothermen ist die Beladung der stationären Phase abhängig der Konzentration einer Substanz in der mobilen Phase und dem substanzspezifischen sogenannten Henry-Koeffizienten:

$$q = H \cdot c \quad (1.43)$$

Anwendung findet die Henry-Isotherme nur bei sehr geringen Konzentrationen. In diesem Bereich kann die Retentionszeit einer Komponente berechnet werden durch:

$$t_{R,i} = t_0 (1 + F \cdot H_i) \quad (1.44)$$

1 Einleitung

Da die Henry-Isotherme den Anfangsanstieg nichtlinearer Isothermen darstellt, können diese leichter parametrisiert werden, wenn der Henry-Koeffizient zuvor durch Auswertung von stark verdünnten Injektionen auf eine Trennsäule bestimmt wurde. Dafür wird Gl. 1.44 umgestellt:

$$H_i = \left(\frac{t_{R,i}}{t_0} - 1 \right) \frac{\varepsilon_{ges}}{1 - \varepsilon_{ges}} \quad (1.45)$$

Da die Retentionszeit einer Komponente abhängig vom Henry-Koeffizienten ist kann Gl. 1.17 auch geschrieben werden als:

$$\alpha = \frac{H_j}{H_i} \quad (1.46)$$

Langmuir Isothermen Die Langmuir-Isotherme ist eine der am meist verwendeten Isothermen zur Darstellung der nichtlinearen Adsorption. Dieses Anfang des 20. Jahrhunderts entwickelte Modell geht von einer monomolekularen Beladung, q , der stationären Phase aus.

$$q = q_{sat} \cdot \frac{b \cdot c}{1 + b \cdot c} = \frac{H \cdot c}{1 + b \cdot c} \quad (1.47)$$

Dabei ist q_{sat} die Sättigungsbeladung der stationären Phase. q_{sat} kann auch aus dem Verhältnis der temperaturabhängigen energetischen Konstante b und dem Henry Koeffizienten gebildet werden, wobei dieses Verhältnis den Anfangsanstieg der Isothermen darstellt. Neben der Annahme einer monomolekularen Belegung der Adsorptionsplätze geht das Isothermenmodell von deren energetischer Äquivalenz bei der Ausbildung einer Schicht von Adsorbatmolekülen aus. Es wird auch angenommen, dass die adsorbierten Moleküle nicht miteinander interagieren.

Eine Erweiterung des einfachen Modells stellt das Multi-Langmuir-Modell dar, mit dem ein einfaches kompetitives Adsorptionsverhalten von Gemischen erklärt werden kann:

$$q_i = q_{sat} \cdot \frac{b_i \cdot c_i}{1 + \sum_{j=1}^n b_j \cdot c_j} = \frac{H_i \cdot c_i}{1 + \sum_{j=1}^n b_j \cdot c_j} \quad (1.48)$$

In Gl. 1.48 wird davon ausgegangen, dass alle Gemischkomponenten $i=1,2,\dots,n$ die gleiche Sättigungsbeladung besitzen. Die Verwendung einer spezifischen Sättigungsbeladung, $q_{sat,i}$, flexibilisiert das Modell und wurde in [123] evaluiert.

1 Einleitung

1.3.3.5 Experimentelle Bestimmung von Adsorptionsisothermen

Zur experimentellen Bestimmung von Adsorptionsisothermen werden dynamische und statische Methoden verwendet [116, 124]. Die statischen Methoden werden unter anderem in Schüttelversuche, Kreislauf- und Adsorption-Desorption-Methoden unterteilt. Diese Methoden sind meist mit einem erheblichen Zeitaufwand und Substanzverbrauch, sowie einer relativ niedrigen Genauigkeit verbunden. Die statischen Methoden werden in [124] genauer beschrieben. In dieser Arbeit wurden ausschließlich dynamische Methoden zur Bestimmung von Adsorptionsisothermen verwendet. Den Einfluss verschiedener Prozessparameter auf dynamische Methoden, sowie deren Vor- und Nachteile wurden bereits von Huber et al. [125] untersucht. Die dynamischen Methoden lassen sich wiederum in Puls- und Plateau-Methoden einteilen [124, 126]. Im Folgenden werden die Frontalanalyse (FA), eine Plateau-Methode, die Peak-Fitting-Methode (PFM), sowie die Elution by Characteristic Point (ECP) und deren Abwandlung die Peak-Maxima Methode, beides Pulsmethoden, genauer beschrieben.

Peak Fitting Die Peak-Fitting-Methode ist eine der neusten Methoden zur Ermittlung von Adsorptionsisothermen. Bei dieser Methode werden zunächst das Isothermen- und Säulenmodell ausgewählt. Anschließend kann anhand von passenden Startwerten, die beispielsweise durch die Peak-Maxima-Methode gewonnen wurden, die thermodynamischen Parameter der Adsorptionsisothermen mittels der numerischen Anpassung der errechneten Elutionsprofile an experimentell gemessene Profile gewonnen werden. Dieses Verfahren wurde zunächst für Einzelstoffisothermen entwickelt [127] und anschließend für die Ermittlung von konkurrierenden Gemischisothermen erweitert [119, 128, 129]. Ein Vorteil dieser Methode ist der geringe experimentelle Aufwand, da sich aus einem Elutionsprofil die Isothermenparameter einer Mischung abschätzen lassen. Dabei ist zu beachten, dass die Probenmenge für die Bestimmung von Gemischisothermen so groß zu wählen ist, dass nicht lineare Bedingungen, sowie Interferenzen zwischen den Komponenten vorliegen. Des Weiteren spielt die Effizienz der Säule bei der Anwendung der PFM eine untergeordnete Rolle, da Dispersions- und Massentransfereffekte in die Modellierung einbezogen werden können. In der vorliegenden Arbeit wurde mit der PFM Gl. 1.48 parametrisiert durch Anpassung des TDM (Gl. 1.39 und 1.40) an die experimentell erzielten Ergebnisse. Die Ergebnisse der hier durchgeführten Modellierung werden mit den bereits veröffentlichten Ergebnissen des TIM, in dem das

1 Einleitung

GDM (Gl. 1.37) verwendet wurde, verglichen [130, 131].

Frontalanalyse Bei der Frontalanalyse (FA) kann von einem Standardwerkzeug zur Analyse von Einkomponentenisothermen gesprochen werden. Um Isothermendaten zu gewinnen, wird auf eine Säule eine Konzentration sprunghaft aufgeprägt. Dabei muss die Säule vor Aufgabe vollständig äquilibriert sein, entweder mit reinem Trägergas oder vorbeladen mit der zu untersuchenden Substanz. Nach der Konzentrationsaufgabe wird die stationäre Phase beladen bis nach einer gewissen Zeit, der Durchbruchzeit, die zu untersuchende Komponente aus der Säule austritt. Befinden sich die stationäre Phase und die untersuchte Substanz wieder im Gleichgewicht, d.h. entlang der Säule finden zeitgleich ebenso viele Adsorptions- wie Desorptionsvorgänge statt, wird im Konzentrationsprofil keine Veränderung mehr gemessen und es stellt sich ein Plateau ein. Je nach Art der Isothermenform bilden sich entweder kompressive oder disperse Fronten aus. Ausgehend von der Gleichgewichtskonzentration der mobilen, c^I , und der stationären Phase $q(c^I)$ vor Störung (Ausgangszustand), ändern diese sich anschließend um die aufgegebenen Menge auf c^F und $q(c^F)$ (Feed). Dadurch lautet die integrale Massenbilanz:

$$V_{fl}(c^F - c^I) + V_{solid}(q(c^F) - q(c^I)) = \dot{V} \int_0^{\infty} (c^F - c(t)) dt \quad (1.49)$$

Die Größen im Ausgangszustand, c^I und $q(c^I)$, sowie die Konzentration c^F im Feedzustand sind meist bekannt und die Größe $c(t)$ muss gemessen werden. Abb. 1.12a zeigt ein typisches Stufenprofil einer zu Beginn unbeladenen Säule, $q(c^I) = 0$, wobei nach jeder Einstellung des Gleichgewichtszustands (Plateau) die Konzentration am Säuleneingang erhöht wird ohne zuvor mit reinem Trägergas zu spülen. Da die Fronten dieses Stufenprofils kompressiv sind, d.h. sich Schockfronten ausbilden, ist eine einfache Auswertung der Durchbruchkurven ohne Integration möglich. Bei reversiblen Adsorptionsvorgängen können sowohl die Adsorptions- als auch die Desorptionsfront zur Bestimmung der Isothermenparameter verwendet werden. Dafür ist die Bestimmung der Durchbruchzeit t_R^S , dem Zeitpunkt wenn sich die Konzentration des Schocks von dem Ausgangszustand hin zur Feedkonzentration sprunghaft ändert, notwendig (Abb. 1.12b). Gl. 1.49 kann dann durch ein Rechteck approximiert werden [132]:

$$V_{fl}(c^F - c^I) + V_{solid}(q(c^F) - q(c^I)) = \dot{V}(c^F - c^I)t_R^S \quad (1.50)$$

1 Einleitung

Diese Annäherung entspricht in Abb. 1.12b der mit $q(c^F)$ gekennzeichneten Fläche. t_R^S kann bei einer Auswertung der Durchbruchkurve in Matlab mittels einer Flächenausgleichsrechnung zwischen den beiden Dreiecksflächen in Abb. 1.12b leicht ermittelt werden. Dadurch kann ein Punkt einer Isothermen aus experimentellen Daten ermittelt werden mit:

$$q(c^F) = q(c^I) + \frac{(t_R - t_0) \cdot (c^F - c^I)}{F t_0} \quad (1.51)$$

Bei einer unbeladenen Säule vereinfacht sich die Gl. zu:

$$q(c^F) = \frac{(t_R - t_0) \cdot c^F}{F \cdot t_0} \quad (1.52)$$

Die Frontalanalyse lässt sich auch zur Bestimmung von Gemischisothermen verwenden [133, 134]. Dabei muss für jede Komponente i eines Stoffgemisches dessen integrale Massenbilanz:

$$V_{fl}(c_i^F - c_i^I) + V_{solid}(q(c_i^F) - q(c_i^I)) = \dot{V} \int_0^\infty (c_i^F - c_i(t)) dt \quad (1.53)$$

gelöst werden. In der vorliegenden Arbeit wurde die Frontalanalyse für die Bestimmung von Adsorptionsisothermen der Flurane auf unselektiven Materialien zur Bestimmung von deren Speicherkapazität verwendet. Dabei wurde zwar mit den racemischen Gemischen gearbeitet, diese aber als Einzelstoff behandelt, da davon ausgegangen wurde, dass beide Enantiomere von Des- und Isofluran gleich stark mit den aktiven Zentren der untersuchten Speichermaterialien interagieren. Daher wird die Bestimmung von Gemischisothermen mittels FA nicht näher betrachtet.

Die FA zeichnet sich durch eine hohe Genauigkeit bei den bestimmten thermodynamischen Daten aus, da sie völlig unabhängig von der Effizienz einer Trennsäule ist. Der hohe zeitliche Aufwand, sowie ein vergleichsweise hoher Substanzverbrauch sprechen gegen die FA [116].

1 Einleitung

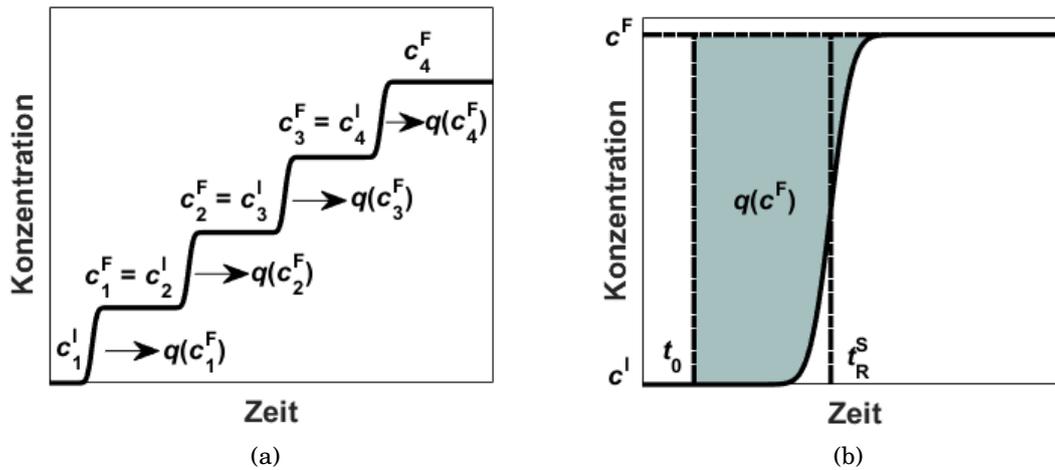


Abbildung 1.12: a) Ein schematisches Stufenprofil einer Frontalanalyse, aus dem anhand der Auswertung der Einzelstufen, entsprechend b), die Punkte der Adsorptionsisothermen gewonnen werden können.

Elution by Characteristic Point Die ECP-Methode kann zur Bestimmung von Einzelstoffadsorptionsisothermen verwendet werden [135]. Die Isothermendaten werden bei dieser Methode aus der dispersen Front eines eluierenden Peaks gewonnen. Dabei muss auf die Säule eine möglichst große Menge Analyt in einem Puls aufgebracht werden, um mit einer einzelnen Injektion auf eine chromatographische Säule die komplette Isotherme abbilden zu können. Sollte die Konzentration des Pulses ausreichen, um eine Durchbruchkurve und Plateau zu erzeugen, wird von einer „frontal analysis by characteristic point“ (FACP) gesprochen. Ein Einzelstoff dessen Isotherme der Langmuir-Form (Gl. 1.47) entspricht eluiert ein überladener Peak mit einer steilen Adsorptions- und dispersen Desorptionsfront. Unter Beachtung der Injektionszeit, t_{inj} , kann jeder Konzentration am Säulenausgang einer Trennsäule mit dem Phasenverhältnis F eine entsprechende Retentionszeit $t_R(c)$ in Abhängigkeit des lokalen Isothermenanstiegs $\left. \frac{dq}{dc} \right|_c$ zugeordnet werden:

$$t_R(c) = t_{inj} + t_0 \left(1 + F \left. \frac{dq}{dc} \right|_c \right) \quad (1.54)$$

woraus sich die Ableitung der fluidphasenkonzentrationsabhängigen Isothermenableitung ermitteln lässt:

1 Einleitung

$$\left. \frac{dq}{dc} \right|_c = \frac{t_R - t_0 - t_{inj}}{F} \quad (1.55)$$

Durch Anpassung der Isothermenableitung an die disperse Front können die Isothermenparameter bestimmt werden. Der großer Vorteil dieser Methode liegt in dem minimalen Materialverbrauch zur Bestimmung einer Adsorptionsisothermen. Allerdings ist die Anwendung der ECP oder FACP auf Säulen mit sehr hoher Effizienz beschränkt, da kinetische Effekte bei der Bestimmung der Isothermendaten vollständig vernachlässigt werden. Außerdem wird, in Übereinstimmung mit dem GM (1.3.3.3), die Annahme getroffen, dass die Peakform ausschließlich von thermodynamischen Einflüsse geprägt wird. Zusätzlich ist eine präzise Kalibrierung des Detektors notwendig, um Einflüsse durch Ungenauigkeiten auf die Isothermenabschätzung zu vermeiden. Im komplettierenden Projekt zu dieser Arbeit wurde die Möglichkeit untersucht mit der ECP Isothermenparameter aus Stoffgemischinjektionsprofilen zu gewinnen.

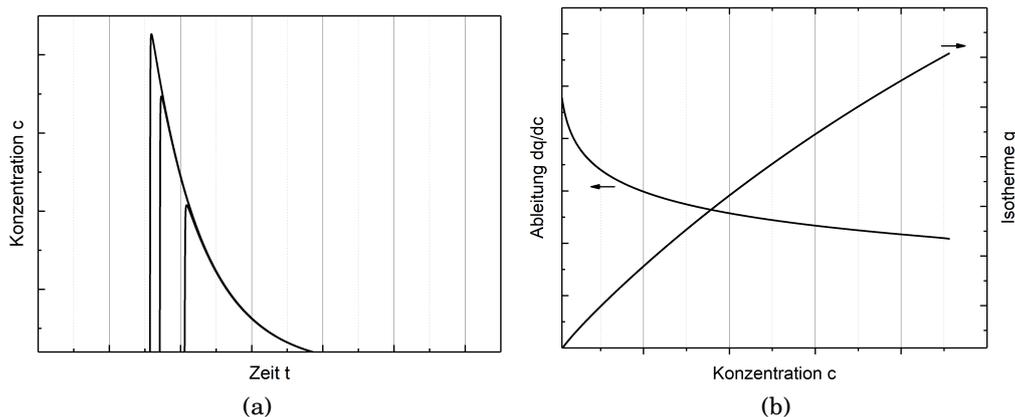


Abbildung 1.13: a) Konzentrationsprofile einer Überladungsreihe einer Probe deren Isotherme dem Langmuir-Typ entspricht. Durch Anpassung der Isothermenparameter an die Desorptionsfront mittels der Gl. 1.55 kann die b) Isothermenableitung gewonnen und die entsprechende Isotherme berechnet werden.

Peak Maxima Methode Bei der Peak Maxima Methode wird durch das Auftragen der Maxima mehrerer Injektionen auf eine Kurve ein abfallendes Konzentrationsprofil nachgebildet. Dieses kann dann auf die gleiche Weise wie bei der ECP-Methode zur Ermittlung der Isothermendaten verwendet werden. Die Methode mi-

1 Einleitung

nimiert die Nachteile der ECP-Methode. Die Beschreibung der Peak Maxima Methode erfolgte durch Kipping et al. [136] und Sewell et al. [137]. Ihre Vorteile wurden [125] zunächst qualitativ nachgewiesen. Quantifiziert wurde die höhere Präzision und die gute Anwendbarkeit in einem großen Konzentrationsbereich durch Jonsson et al. [138].

1.3.3.6 Methoden zur Maßstabsvergrößerung der diskontinuierlichen Chromatographie

Ein Scale-Up, d.h. eine Maßstabsübertragung, ist notwendig, um eine im analytischen Maßstab erreichte Trennung für eine effiziente Gewinnung von reinen Komponenten nutzen zu können. Als Berechnungsgrundlage für die Anpassung der Dimension einer Trennsäule sind in der Literatur verschiedenen Möglichkeiten beschrieben [139, 140]. Im folgenden wird die, für diese Arbeit relevante, Basis kurz erläutert.

Um eine im analytischen Maßstab erhaltene Trennung auf einer vergrößerten Säule zu reproduzieren schlagen Heuer et al. [140] vor, dass bei einem Scale-Up einer Säule eine Vergrößerung des verwendeten Volumenstroms, \dot{V} , und der injizierten Masse, m , an Analyt um den Gleichen Faktor erfolgen muss. Dafür wurden die folgenden Gl. als Richtlinien vorgegeben:

$$\dot{V}_g = \dot{V}_k \cdot \frac{A_g}{A_k} = \dot{V}_k \cdot \frac{d_{I,g}^2}{d_{I,k}^2} \quad (1.56)$$

$$m_{inj,g} = m_{inj,k} \cdot \frac{V_g}{V_k} = m_{inj,k} \cdot \frac{d_{I,g}^2 \cdot L_g}{d_{I,k}^2 \cdot L_k} \quad (1.57)$$

Sollte die Länge der vergrößerten Säule konstant zur Kleinen gehalten werden, so kann ein Faktor, VF , formuliert werden der durch das quadratische Verhältnis der Innendurchmesser der vergrößerten zur ursprüngliche Säule bestimmt wird:

$$VF = \left(\frac{d_g^2}{d_k^2} \right) \quad (1.58)$$

Bei der Verwendung möglichst identischer stationärer Phase für die Säule und dem gleichen Trägergas, sollten die Konzentrationsprofile, d.h. sowohl die Retentionszeiten und Peakbreiten, der beiden Säulengrößen im Idealfall vollkommen übereinstimmen. In der Realität kann es z. B. durch Unterschiede in der Packungsgüte

1 Einleitung

zu Abweichungen in den Banden kommen, die zur Verbreiterung oder Verschiebung führen können.

2 Modifikation poröser Glasträger 1

Im folgenden Kapitel sollen die experimentellen Ergebnisse zur Immobilisierung eines CD-Derivats mittels eines Linkers auf der Oberfläche der porösen Gläser vorgestellt und diskutiert werden. Dazu wird zunächst die Synthese des CD-Derivats beschrieben, das anschließend auf zwei Wege auf der Oberfläche der Glassupports mit einer kovalenten Bindung immobilisiert wurde. Der erste Weg war eine schrittweise Fixierung, d.h. es wurde zunächst der Linker 3-Aminopropyltriethoxysilan (APTES) an der Oberfläche der PG und anschließend daran der Selektor gebunden. Als zweites wurde erst der Linker mit dem Selektor verknüpft und das Produkt danach auf der Oberfläche der Supports immobilisiert. Die verschiedenen Synthesestufen des γ -CD-Selektors, sowie die Modifikationsstufen der PG, wurden mittels IR- und Elementaranalyse untersucht und die Ergebnisse erläutert.

2.1 Selektorsynthese, Immobilisierung und Vorbereitung der gepackten Säulen

2.1.1 Modifizierung von γ -Cyclodextrin

Im Folgenden soll kurz die Synthese des enantioselektiven CDs beschrieben werden, das von dem von KÖNIG [85] entwickelten, O- γ -CD, abgeleitet wurde. Des Weiteren orientiert sich die Synthese an der Arbeit von LAI [141], der bereits modifizierte Cyclodextrine erfolgreich auf Silikaoberflächen immobilisiert hat. Zunächst wurde natives 95%ige γ -Cyclodextrin über Nacht im Vakuumtrockenschrank bei 80°C und 500 mbar getrocknet und nach TANG [142] im Anschluss unter Stickstoffatmosphäre in getrocknetem Pyridin bei 0°C mit Toluolsulfonylchlorid, zur Reaktion gebracht. Mit Natriumazid wurde das synthetisierte Mono(6-Toluolsulfonyl)- γ -CD (CD-D1) in destilliertem Wasser zur Reaktion gebracht, wodurch Mono(6-azido-6-deoxy)- γ -CD (CD-D2) entstand [142, 143]. Dieses wurde anschließend in Dimethylsulfoxid unter Stickstoffatmosphäre mit einem Überschuss an Pentylbromid behandelt [85]. Abschließend wurde das hergestellte Heptakis(2,6-di-O-pentyl)mono

2 Modifikation poröser Glasträger 1

(6azido-6-deoxy-2-O-n-pentyl)- γ -CD (CD-D3) zusammen mit einer geringen Menge Dimethylaminopyridin in Triethylamin gelöst und mit Buttersäureanhydrid bei Raumtemperatur umgesetzt [93]. Das daraus resultierende Heptakis(3-O-butryl-2,6-di-O-pentyl)mono(6-azido-6-deoxy-3-O-butyryl-2-O-n-pentyl)- γ -Cyclodextrin unterscheidet sich nur in einer Azid-Gruppe von KÖNIGS Selektor [85]. Durch die Einführung der Azid-Gruppe war es möglich, CD-D4 mit einer Harnstoffbindung an den Linker zu immobilisieren. Die Synthese wurde gemeinsam mit Dr. Stoltenberg entwickelt und in [58, 144] detailliert beschrieben.

2.1.2 Modifikation der Trägeroberfläche durch kovalente Anbindung funktionaler Moleküle

Für die Immobilisierung des CD-D4 wurden zwei unterschiedliche Wege untersucht. Die Immobilisierung des Selektors orientierte sich an [145, 146]. Das poröse Glas wurde in wasserfreiem Toluol unter Rückfluss mit APTES zur Reaktion gebracht wird. Dadurch entsteht eine möglichst gleichmäßige Bedeckung der Oberfläche mit Aminopropylsilan-Gruppen [147]. Diese Modifikationsstufe erhält im weiteren das Kürzel S1. Die silanisierten Partikel wurden bei Raumtemperatur in trockenem Tetrahydrofuran (THF), kontinuierlich durchströmt mit Kohlenstoffdioxid, mit dem zuvor synthetisierten CD-D4 in Anwesenheit von Triphenylphosphin (TPP), als Katalysator, zur Reaktion gebracht. Diese Stufe der Funktionalisierung wird im Weiteren mit S2 bezeichnet. In [58, 144] ist die schrittweise Modifikation der Support ausführlich erläutert. Als abschließender Schritt der Oberflächenmodifikation wurden die verbliebenen Silanolgruppen (siehe Abschnitt 2.2.1) der PG-i S2 in Hexan (95%, Roth) unter Rückfluss mit einem Überschuss Hexamethyldisilasan (HMDS) behandelt, um diese zu deaktivieren [148] (Abb. 2.1). Als PG-i S3 werden die Träger nach dem letzten Syntheseschritt bezeichnet.

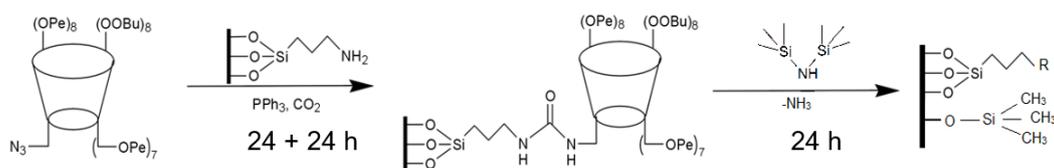


Abbildung 2.1: Schematische Darstellung der schrittweisen Oberflächenmodifikation der porösen Gläser. Hier erfolgte zuerst Aufbringung des Linkers auf die Supportoberfläche, anschließend die Immobilisierung des Selektors (Mitte) und die abschließende Behandlung mit HMDS (rechts).

2 Modifikation poröser Glasträger 1

Als zweite Variante der Immobilisierung des Selektors (Abb. 2.2) wurde zunächst das CD-D4 in trockenem THF, katalysiert durch TPP, an das APTES, unter Einleiten von CO₂ in das Lösungsmittel, gebunden. Anschließend wurde die Selektor-Linker-Verbindung (CD-D5) in trockenem Toluol unter Rückfluss auf das poröse Glas aufgebracht (PG-10 N1). Zum Abschluss wurden auch die PG-10 N1 mit HMDS behandelt (PG-10 N2).

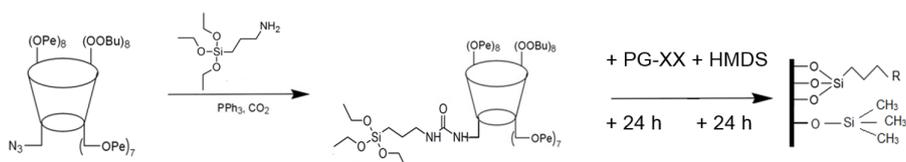


Abbildung 2.2: Oberflächenmodifikation der porösen Gläser, bei der als erstes der Linker mit dem Selektor verbunden wurde (Mitte) und anschließend das Produkt auf der Oberfläche der PG immobilisiert und diese final mit HMDS behandelt wurde.

2.1.3 Vorbereitung des Festbettes und Verwendung der GC-Säulen

Für die Untersuchungen der Eigenschaften der modifizierten und unmodifizierten Gläser kamen spiralförmige, passivierte, 1/8'' Edelstahlsäulen (Innendurchmesser $d_I = 2,1\text{mm}$) mit unterschiedlicher Längen zum Einsatz. Ein Strom destilliertes Wasser, erzeugt mit einer HPLC-Pumpe, förderte die PG (bis zur Modifikationsstufe S2) aus einer Vorlage in die Säule. Diese war mit einem Swagelokrohrfilter (0,5 Micron) verbunden. Mit dem Wasserstrom wurde das Festbett gegen den Filter gepresst und verdichtet. Anschließend trockneten die gepackten Säulen in einem Trockenschrank bei 90 °C für 12 h. Im GC wurden die Testsäulen bei 110 °C mit einem permanenten Heliumdurchfluss für die Messungen so lange konditioniert, bis sich beim GC-Signal eine konstante Basislinie einstellte.

Durch die Behandlung der Support mit HMDS änderte sich die Polarität vollständig. In Folge dessen konnten die hydrophoben Modifikationsstufen (S3 und N2) nicht durch Nasspackung in die GC-Säulen eingebracht werden. Deshalb wurden die Partikel in eine gerade Säule trocken, unter stetigem Klopfen eingefüllt. Anschließend wurde die Säule verschlossen, in Form gebogen.

Tab. 2.1 beinhaltet die Struktureigenschaften einiger verwendeter Partikelproben. Die Analysen der Partikeleigenschaften wurden am AK ENKE durchgeführt. Zur Charakterisierung der Partikel kamen Stickstoff-Sorption, zur Bestimmung der spezifischen Oberfläche (A_{spec}), Quecksilber- porosimetrie, für die Ermittlung

2 Modifikation poröser Glasträger 1

von Porendurchmesser und -volumen, sowie Laserbeugung, zur Partikelgrößenbestimmung, zum Einsatz [61].

Tabelle 2.1: Übersicht der strukturellen Eigenschaften der PG.

Probe	d_{Por}	d_{Par}	A_{spec}	V_{Por}	ε_{Por}
	[nm]	[μm]	$\frac{m^2}{g}$	$\frac{cm^3}{g}$	[%]
PG-1	12	100-125	147	0,53	54
PG-2	26	52-100	43	0,52	53
PG-4	66	52-100	68	1,11	71
PG-4 S1	49	52-100	64	1,08	70
PG-4 S2	53	52-100	61	0,95	68
PG-5	133	52-100	30	0,86	65
PG-8	55	52-100	76	1,07	70,1
PG-8 S2	52	52-100	63	0,94	67
PG-8 S3	53	52-100	62	0,95	68
PG-10	61	52-100	78	1,18	72
PG-12	8, 100	100-200	156	0,982	68

Durch die Ermittlung der spezifischen Oberfläche modifizierte Proben (in Tab. 2.1 hervorgehoben) via Stickstoff-Sorption konnten erste Rückschlüsse auf die erfolgreiche Modifizierung der Supportoberfläche gezogen werden. Beispielsweise verlor PG-8 S3 im Vergleich zum nativen Glas (PG-8) 14m² spezifische Oberfläche, was ein deutliches Signal für die Veränderung der Oberflächenchemie ist.

2.2 Charakterisierung des Selektors und Ergebnisse der chromatographischen Tests

Für die Überprüfung des Syntheserfolgs wurden Elementaranalysen (EA) aller Zwischenprodukte der Selektorsynthese und der meisten Modifikationsstufen der PG am Lehrstuhl für organische Chemie der Universität Magdeburg durchgeführt. Die beiden wichtigsten Synthesestufen, CD-D4 und CD-D5, wurden mittels Infrarot-Spektroskopie (IR) genauer charakterisiert. Die Ergebnisse der IR-Analysen werden Abschnitt 2.2.2 erläutert.

2.2.1 Elementaranalysen

Die Elementaranalyse der einzelnen Synthesestufen wurde zur schnellen, qualitativen Überprüfung der Erfolge der einzelnen Syntheseschritte genutzt. In Tab. 2.2 sind die Ergebnisse der Elementaranalysen und Erwartungswerte für das native sowie ausgewählte γ -CD-Derivate eingetragen. Bei der Analyse des nativen Cyclodextrin ergab sich ein Unterschied des Kohlenstoffgehalts zwischen Soll- und Ist-Wert, der mit der Reinheit des nativen γ -CD erklärt werden kann. Der Sollwert wurde für reines γ -CD berechnet, wobei die Reinheit des verwendeten γ -CD bei 95% lag. Bei CD-D2, dem Zwischenprodukt nach der Einführung der Azid-Gruppe in das γ -CD-Molekül, weist der gemessene Stickstoffanteil auf eine erfolgreiche Synthese hin. Das Unterschreiten der Sollwerte kann auf Rückstände von Wasser, dem Lösungsmittel der Synthese, zurückgeführt werden. Beim vorläufigen Endprodukt, CD-D4, stimmen die Erwartungswerte und das Analyseergebnis sehr gut überein. Ebenso sind die Werte des CD-D5 zu beurteilen. Der C-Anteil wurde vermutlich von Rückständen des eingesetzten Katalysators TPP verursacht.

Tabelle 2.2: Ergebnisse der Elementaranalysen der synthetisierten CD-Derivate im Vergleich zu den erwarteten Elementanteilen.

Anteil [%]	γ -CD, nativ		CD-D2		CD-D4		CD-D5	
	Soll	Ist	Soll	Ist	Soll	Ist	Soll	Ist
C	44,4	40,5	43,6	39,4	63,4	63,6	62,8	69,5
H	6,2	6,5	5,9	4,7	9,5	10,1	9,5	8,5
N	0	0,1	3,1	1,7	1,4	1,1	0,9	0,9

Eine thermogravimetrische Analyse (TGA) der nativen Gläser wurde zwischen 30 und 600 °C durchgeführt. Anhand der gemessenen Massenverluste der Proben ergab sich eine Anzahl von 5 Silanolgruppen pro nm² der nativen PG. Ausgehend von diesem Wert wurden aus den Ergebnissen der Elementaranalysen der modifizierten Gläser PG-i S1 und PG-i S2, die in Tab. 2.3 dargestellt sind, die erzielten Oberflächenkonzentration berechnet. Für die Probe PG-1 S1 und PG-10 S1 (Strukturmerkmale Tab. 2.1) konnte anhand des gemessenen Stickstoffanteils eine Oberflächenkonzentration von 3,4 $\mu\text{mol}/\text{m}^2$ bzw. 8,2 $\mu\text{mol}/\text{m}^2$ APTES ermittelt werden. Somit ist eine APTES-Gruppe pro 2,4 bzw. 1 OH-Gruppe gebunden. Das Ergebnis der EA von PG-10 S1 weist darauf hin, dass lediglich eine der möglichen drei Bindung zwischen den Silanen und der Oberfläche geknüpft wurde. Aufgrund der deutlich größeren Poren der Probe PG-10 im Vergleich zu PG-1 konnten die Si-

2 Modifikation poröser Glasträger 1

lanen gleichmäßig und schnell die Silanolgruppen an der Oberfläche der Supports besetzen. Die Berechnung der Oberflächenkonzentration des Selektors stellt sich schwieriger dar, da keines der gemessenen Elemente ausschließlich dem Selektor zugeordnet werden kann. Bei der Annahme, dass die Vergrößerung des Kohlenstoffanteils auf die Anbindung des Selektors zurückzuführen ist, ergeben sich für die Proben PG-1 S2 und PG-10 S2 Oberflächenkonzentration des Selektors von 9,6 bzw. 10,5 $\mu\text{mol/g}$, was bezogen auf die jeweiligen Flächen 0,065 bzw. 0,13 $\mu\text{mol/m}^2$ ergibt. Diese Oberflächenkonzentrationen entsprechen einem Selektormolekül pro 52 bzw. 63 APTES-Gruppen gebunden.

Durch die Verknüpfung von Linker und Selektor vor der Immobilisierung konnte die Oberflächenkonzentration des Selektors um das 2,9fache im Vergleich zu PG-10 S2 auf 0,34 $\mu\text{mol/m}^2$ (mittels C-Anteil berechnet) bei der Probe PG-10 N1 gesteigert werden. Entsprechend ist ein CD-D5 nur mit jeder 23igsten Silanolgruppen verbunden.

Die erreichten Oberflächenkonzentrationen des Selektors der Proben PG-1 S2 und PG-10 S2 sind mit den in der Literatur veröffentlichten Werten teilweise vergleichbar [149, 150, 151, 152]. Die Werte der Probe PG-10 S2 übersteigen alle bisher veröffentlichten Oberflächenkonzentrationen. Der dafür verwendete Ansatz zur Immobilisierung wurde bisher nicht in der Literatur beschrieben. Mit beiden Wegen der Immobilisierung konnte die Oberfläche der Träger funktionalisiert werden. Bei der schrittweisen Bindung des Selektors an die Oberfläche verbleiben nach dessen Immobilisierung nachweislich ungenutzte Amin-Gruppen als aktive Zentren auf der Oberfläche, sowie Silanol-Gruppen. Letztere lassen sich durch das Endcapping mit HMDS deaktivieren. Daher bietet der zweite Immobilisierungsweg einen deutlichen Vorteil, da durch die Anbindung des Selektor-Linker-Moleküls keine unnötigen Amingruppen eingeführt und die verbliebenen Silanolgruppen leicht deaktiviert werden können.

Tabelle 2.3: Ergebnisse der Elementaranalysen der naturalen und modifizierten PG.

Elementanteil [%]	PG, nativ	PG-1 S1	PG-1 S2	PG-10 S1	PG-10 S2	PG-10 N1
C	0,1	1,8	3,6	2,1	4,1	5,0
H	1,5	0,3	0,4	2,4	2,5	2,6
N	0,05	0,7	0,7	0,9	0,9	0,3

2.2.2 IR-Spektroskopie

Für die genaue Spezifizierung des Syntheserfolgs von CD-D4 und CD-D5 wurden für die beiden Cyclodextrinderivate am Lehrstuhl für anorganische Chemie IR-Spektren aufgenommen. In Abb. 2.3 sind die vollständigen und in Abb. 2.4 die Fingerprintbereiche der Spektren der beiden Cyclodextrinderivate dargestellt. Darin sind mit Zahlen die Banden gekennzeichnet, die für beide Moleküle gleich sind und mit Buchstaben die Banden, die nur im Spektrum von CD-D5 auftreten. In Tab. 2.4 sind die Schwingungsbanden mit ihren Wellenzahlen zusammengefasst. Spektren für native Cyclodextrine wurden in [153] veröffentlicht. Die bei natürlichen Cyclodextrinen an den 2, 3 und 6 Positionen befindlichen OH-Gruppen erzeugen eine breite Bande zwischen 3600 und 3200 cm^{-1} , welche im Spektrum von CD-D4 vollständig fehlt. Das bedeutet, dass sowohl die Pentylierung als auch die Butyrierung erfolgreich durchgeführt wurden und alle OH-Gruppen substituiert wurden. Im Spektrum von CD-D5 ist eine Absorption in diesem Bereich erkennbar, die eventuell auf Lösungsmittelrückstände in der Probe zurückzuführen ist. Eine erfolgreiche Einführung der Alkyl-Gruppen zeigen auch die Banden 1 und 3. Die Bande 1 (2958 cm^{-1}) steht für die symmetrische Streckschwingung der endständigen Methylgruppen der Butyryl- und Pentylgruppen in CD-D4 und D5. Die mit 3 markierte Bande besteht aus zwei Schwingungen wovon eine bei 2870 cm^{-1} der Wippschwingung der CH_3 -Gruppen zugeordnet werden kann. Bei der Bande 4 (2100 cm^{-1}) handelt es sich um die Streckschwingung der Azid-Gruppe und ist spezifisch für CD-D4. Das Fehlen dieser Bande im Spektrum von CD-D5 zeigt die erfolgreiche Verknüpfung des CD-D4 mit APTES. Bei 1750 cm^{-1} (5) ist die C=O Streckschwingung der aliphatischen Estergruppe deutlich sichtbar, die bei der Butyrierung entstanden sind. Die mit den Buchstaben gekennzeichneten Banden des CD-D5 gehören alle zu Schwingung des sekundären Amids, das bei der Bildung der Harnstoffbindung zwischen CD-D4 und APTES entsteht. Dabei sind die Banden B (1672 cm^{-1}), die C=O Streckschwingung, und D, E, F, die N-H Wippschwingungen, gute Indikatoren für eine erfolgreiche Synthese des CD-D5.

2 Modifikation poröser Glaträger 1

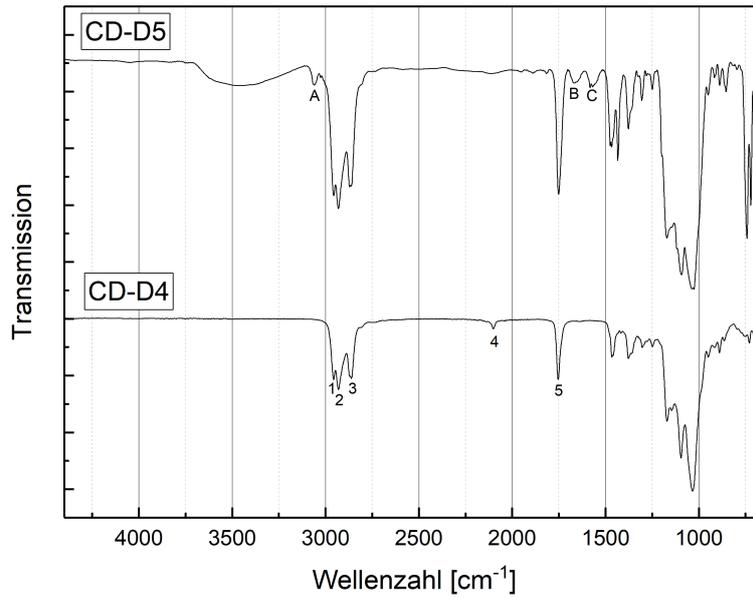


Abbildung 2.3: IR-Spektren der Selektorstufen CD-D4 und CD-D5.

Bei 1434 cm^{-1} ist eine scharfe Bande zu erkennen, die mit * gekennzeichnet wurde, da diese nicht dem eigentlichen CD-D5 Molekül zugeordnet werden kann. Die Absorption bei dieser Wellenzahl wird von der P-C Streckschwingung an Aromaten hervorgerufen und weist folglich auf Katalysatorreste (TPP) hin.

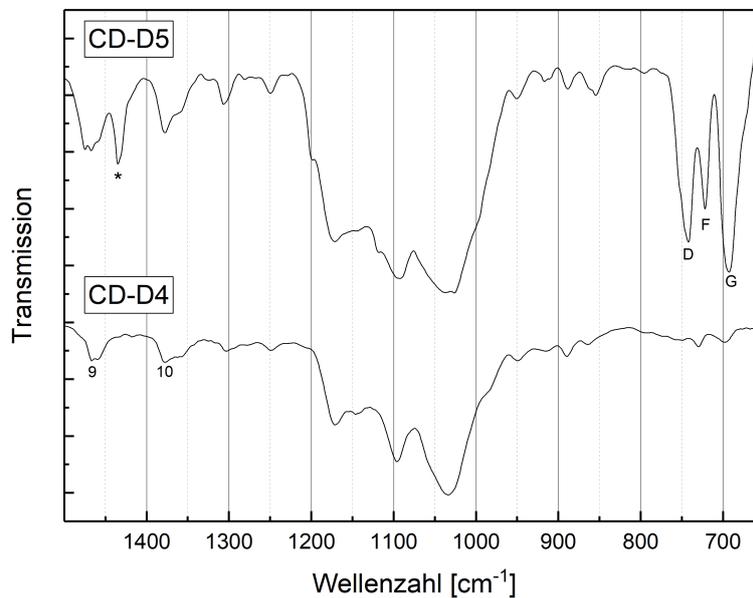


Abbildung 2.4: Die Fingerprintbereiche der IR-Spektren CD-D4 und CD-D5.

2 Modifikation poröser Glasträger 1

Tabelle 2.4: Übersicht der markanten Banden der aufgenommenen IR-Spektren von CD-D4 und CD-D5. Es werden die Gemeinsamkeiten und Unterschiede in den Spektren gezeigt und die funktionellen Gruppen benannt, welche eine Absorption bei den entsprechenden Wellenzahlen hervorrufen.

Wellenzahl [cm ⁻¹]	CD-D4	CD-D5
A: 3065	-	Amid II Bande
1: 2958	CH3 symmetrische C-H Streckschw.	
2: 2928	CH2 asymmetrische C-H Streckschw.	
3: 2870 + 2850	CH3 asymmetrische C-H Streckschw. CH2 symmetrische C-H Streckschw.	
4: 2100	Azid Streckschw.	
5: 1750	C=O Streckschw. aliphatischer Ester	
B: 1672	-	Sekundär Amid, C=O Streckschw.
C: 1580- 1530	- -	Sekundär Amid, CN Streckw. NH Biegeschw.
6: 1558	CH3 Scherenschw.	
7: 1370	CH3 symmetrische Biegeschw.	
D: 741	-	Sekundär Amid, NH Wackeln
F: 721	-	Sekundär Amid, NH Wackeln
G: 692	-	Sekundär Amid, NH Wackeln

2.2.3 Chromatographische Tests der stationären Phase - Variante 1

Mit den vorgestellten naturalen und modifizierten Gläsern wurden eine Vielzahl von gaschromatographischen Untersuchungen durchgeführt. In Abb. 2.5 sind Elutionsprofile aller Modifikationsstufen der Träger dargestellt, die bei der schrittweisen Immobilisierung synthetisiert wurden, sowie PG-8 HMDS. Bei der zuletzt genannten Probe wurde die gesamte aktive Oberfläche mit HMDS desaktiviert um den Einfluss der Silanolgruppen auf der Elutionsverhalten der Flurane einschätzen zu können. Es ist deutlich zu erkennen, dass sowohl die Silanolgruppen der nativen PG-8 S0, sowie die aufgetragenen Amingruppen des Linkers (PG-8 S1) sehr stark mit den Fluranen interagieren und daher deren Anwesenheit möglichst minimiert werden musste. Wie durch die EA der Trägermodifikationsstufen gezeigt, bleiben vor allem Amingruppen unbesetzt auf der Supportoberfläche bei deren schrittweisen Modifizierung (Weg 1).

2 Modifikation poröser Glasträger 1

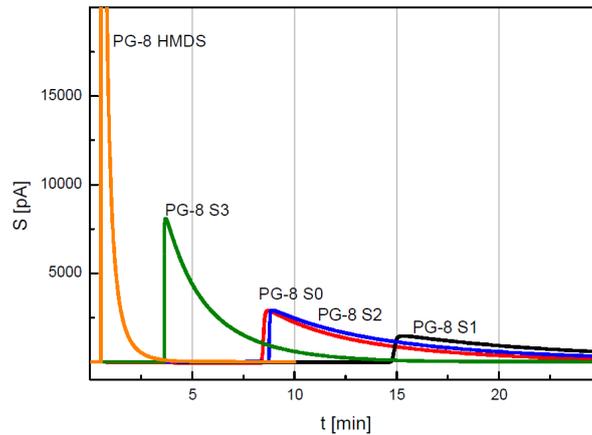


Abbildung 2.5: Elutionsprofile von Isofluraninjektionen auf unterschiedliche Modifikationsstufen von PG-8 zur Abschätzung der Interaktion des Flurans mit den jeweiligen funktionellen Gruppen. Chromatographische Bedingungen: $T = 50^{\circ}\text{C}$, $\dot{V} = 100 \frac{\text{ml}}{\text{min}}$, $V_{inj} = 0,04 \mu\text{l}$, $L_c = 1\text{m}$, $d_I = 2,1 \text{ mm}$

Deshalb wurde der Immobilisierungsweg geändert und die abschließende Behandlung mit HMDS eingeführt. Dadurch konnte die erste partielle Trennung der Isofluranenantiomere (Abb. 2.6) erzielt werden. Der niedrige Trennfaktor von 1,05 verbunden mit den sehr hohen Retentionszeiten führten dazu, dass die kovalente Bindung für die Immobilisierung des Selektor auf den PG zur Trennung der Enantiomere der Flurane als ungeeignet eingeschätzt wurde.

2 Modifikation poröser Glasträger 1

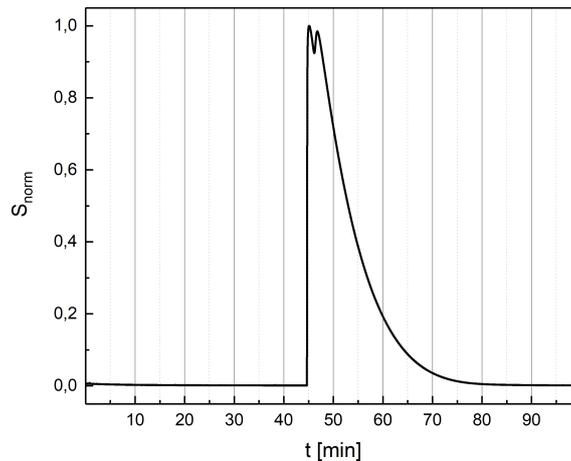


Abbildung 2.6: Elutionsprofil von Isofluran von einer PG-10 N2 gefüllten Säule. Chromatographische Bedingungen: $T = 28^{\circ}\text{C}$, $\dot{V} = 100 \frac{\text{ml}}{\text{min}}$, $V_{inj} = 0,04\mu\text{l}$, $l_c = 2\text{m}$, $d_I = 2,1 \text{ mm}$

Während der Untersuchungen zum zweiten Immobilisierungsweg mittels kovalenter Bindung des Selektors wurde eine zweite Variante der Funktionalisierung der Oberfläche der Träger getestet. Diese offenbarte ein deutlich größeres Potential zur Entwicklung eines präparativen Prozesses und wird daher im nächsten Kapitel der Arbeit genau vorgestellt. In Abb. 2.7 ist der Unterschied in der Leistungsfähigkeit der Trennleistung der beiden Modifikationswege dargestellt. Die Probe PG-10 SE-54 01 wurde mittels Imprägnierung modifiziert und unter identischen chromatographischen Bedingungen (siehe Bildunterschrift) wie PG-10 N2 untersucht. Während bei diesen Tests PG-10 N2 die Isofluranenantiomere nicht trennte, konnte mit den imprägnierten Partikeln in der ersten Messung ein Trennfaktor von 1,5 in einer kurzen Retentionszeit (im Vergleich zur ersten Trennung in Abb. 2.6) erzielt werden.

2 Modifikation poröser Glasträger 1

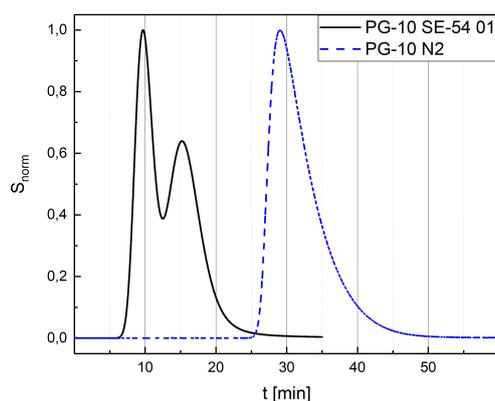


Abbildung 2.7: Chromatogramme von Isofluran für unterschiedlich modifizierte Partikel. Chromatographische Bedingungen: $T = 28^{\circ}\text{C}$, $\dot{V} = 71 \frac{\text{ml}}{\text{min}}$, $V_{inj} = 0,04 \mu\text{l}$, $L_c = 20 \text{ cm}$, $d_I = 6 \text{ mm}$

2.3 Zwischenfazit: Kovalente Fixierung des Selektors

Im zweiten Kapitel dieser Arbeit wurden die experimentellen Arbeiten zur Funktionalisierung der porösen Gläser mittels kovalenter Bindung eines selektiven γ -CD-Derivats und deren Ergebnisse vorgestellt. Es wurden die Synthese und zwei Wege der Immobilisierung des Selektors beschrieben und bewertet. Mittels EA und IR-Spektroskopie konnte gezeigt werden, dass alle Syntheseschritte zur Modifikation des γ -CD, wie vorgesehen, durchgeführt wurden. Die Fixierung von CD-D4 und CD-D5 mittels kovalenter Bindung gelang nachweislich. Auch das Endcapping von unmodifizierten Silanolgruppen nach der Immobilisierung des Selektors auf der Oberfläche der PG konnte durch die chromatographischen Untersuchungen als gelungen bestätigt werden. Anhand der BET-Analysen konnten Einbußen um bis zu 14 m^2 an spezifischer Oberfläche, anhängig von der Modifikationsstufe, der Gläser ermittelt werden. Dies belegt die vorherigen Ergebnisse, da durch die Funktionalisierung der Trägeroberfläche sich die Anzahl aktiver Zentren verringerte. Über den Modifikationsweg 2, der nach bisherigem Kenntnisstand noch nicht in der Literatur beschrieben wurde, konnte auch die Selektivität der funktionalisierten Supports für Isofluran gezeigt werden. Dies ist hauptsächlich darauf zurück zu führen, dass durch Modifizierung der PG mit dem Linker-Selektor-Molekül die Anwesenheit zusätzlicher aktiver Zentren weitgehend reduziert wurde. Beim Modifikationsweg 1 konnte durch die Ergebnisse der EA gezeigt werden, dass bei der schrittweisen Modifikation der PG nur an jedem fünften aufgetragenen Linkermolekül

2 Modifikation poröser Glasträger 1

lekül ein Selektor gebunden werden konnte. Allerdings war der erreichte Trennfaktor mit 1,05 deutlich zu niedrig für weiterführende Arbeiten hinsichtlich eines produktiven Trennprozesses.

Die PG haben ihre potentielle Eignung zum Aufbau einer stationären Phase für die Chromatographie unter Beweis gestellt. Die kovalente Fixierung eines selektiven Moleküls zur Funktionalisierung der PG ist, trotz der in dieser Arbeit nicht vollständig gelungenen Anpassung zur Trennung der chiralen Anästhetika, eine interessante Option, die weiter verfolgt werden sollte. Als Gründe für das schlechte Ergebnis der komplexen Trennung der Anästhetika sind folgende Aspekte wahrscheinlich:

1. Bei den Glassupports handelt es sich um polare Materialien, die grundsätzlich mit den Fluranen interagieren. Daher ist es denkbar, dass stärkere Interaktionen an unselektiven aktiven Zentren auf der Partikeloberfläche die gewünschten Wechselwirkungen am Selektor kompensieren.
2. Der genutzte Linker (APTES) für die Verknüpfung des Selektors mit der Oberfläche der Gläser war nicht optimal gewählt. So kann eine längere Kette die Distanz zur Oberfläche der PG erhöhen, wodurch eine effizientere Trennung ermöglicht werden kann.
3. Durch die Verwendung der Harnstoffbindung zwischen Linker und Selektor wurde ein weiteres aktives Zentrum direkt am selektiven Molekül eingeführt, was vermutlich eine Verringerung der Selektivität der CSP herbeiführte.

Der geringe Trennfaktor, gemeinsam mit der hohen Retentionszeit, führte dazu, dass im Rahmen dieser Arbeit eine weitere Möglichkeit zur Funktionalisierung der Oberfläche der PG untersucht wurde, die im folgenden Abschnitt näher betrachtet werden soll.

3 Modifikation poröser Glasträger 2

Im Folgenden Kapitel dieser Arbeit soll beschrieben werden, wie die Trennung der chiralen Anästhetika mit Hilfe der bereits in Teil I erwähnten Oberflächenmodifikation der porösen Gläser mittels Beschichtung erreicht wurde. Dazu soll zunächst kurz auf die Unterschiede des zuvor verwendeten modifizierten γ -CD zu dem im Weiteren Verlauf der Arbeit verwendeten betrachtet, sowie auf dessen Immobilisierung und Verdünnung mittels Polysiloxan eingegangen werden. Darum schließt sich die Beschreibung des experimentellen Setups, der durchgeführten Versuche und deren Auswertung an. Danach soll auf die Maßstabsvergrößerung anhand der in Abschnitt 1.3.3.6 einfachen Regeln und der Modellierung des Trennprozesses der in Abschnitt 1.3.3.3 vorgestellten Modelle eingegangen werden.

3.1 Vorbetrachtungen Polysiloxane, Selektor und chromatographische Bedingungen

Das Polysiloxane

Als Polysiloxane bezeichnet man anorganische Polymere mit einer abwechselnd aus Silizium- und Sauerstoffatomen bestehenden Hauptkette. Für eine hohe Funktionalität kann das vierbindige Silizium mit unterschiedlichen funktionellen Gruppen versehen werden. Hierdurch lässt sich unter anderem die Polarität variieren. Die seit vielen Jahren in der GC gebräuchlichste stationäre Phase besteht aus 95%-Methyl- und 5%-Phenyl-Gruppen [154]. In Tab. 3.1 sind die Zusammensetzungen und Handelsnamen verschiedener Polysiloxane eingetragen. Die beiden Hervorgehobenen wurden in dieser Arbeit verwendet. Polysiloxane zeichnen sich durch eine hohe thermische Stabilität, geringe Oberflächenspannung und relativ temperaturabhängige Viskosität aus. Des Weiteren sind die Polysiloxane stark hydrophob und nicht toxisch [155].

3 Modifikation poröser Glasträger 2

Tabelle 3.1: Zusammensetzung ausgewählter Polysiloxane. Die hervorgehobenen Polysiloxane wurden in dieser Arbeit verwendet.

	Methyl [%]	Phenyl [%]	Vinyl [%]
OV-1, OV-101, SE-30	100	0	0
SE-54	94	5	1
OV-73	95	5	0

Der „neue“ Selektor

Bei der Beschichtung der PG wurde auf den von KÖNIG synthetisierte Selektor O- γ -CD zurückgegriffen. Dieser wurde im Rahmen der Arbeit ebenfalls selbst synthetisiert. Die Synthese unterscheidet sich zur in Kapitel 2.1.1 beschriebenen lediglich durch die direkte Pentylierung der 6er Positionen und die anschließende Butyrierung der 2- und 3er Positionen, ohne die Einführung einer weiteren funktionellen Gruppe. Auch hier wurde auf Aufreinigungsschritte nach der Synthese zur Isolation des exakten O- γ -CD Derivats verzichtet und mit einem Derivatengemisch gearbeitet. Aus der Literatur war bekannt, dass diese Vorgehensweise nahezu keine negativen Auswirkungen auf die Trennung der Enantiomere der untersuchten Flurane hat [93].

3.1.1 Präparation der porösen Gläser und des Festbetts

Für die Beschichtung der PG mit einem Siloxan/Selektorgemisch musste die Oberfläche der Gläser als erstes deaktiviert werden. Dazu wurden die Silanolgruppen der PG mit HMDS behandelt, wie in Abschnitt 2.1.2 beschrieben.

Die Beschichtung präparierten Supports wurde nach dem von SCHURIG patentiertem Verfahren durchgeführt [90], d.h., dass zunächst das Polysiloxan in trockenem Chloroform unter Rückfluss gelöst wurde. Der Selektor wurde in ca. 40 ml Chloroform gelöst und anschließend mit dem gelösten Siloxan und den präparierten Partikeln gemischt, sodass die Partikel vollständig mit der Lösung bedeckt waren. Anschließend musste das Chloroform mit einem Rotationsverdampfer bei 45°C, 520 mbar und 90 Umdrehungen pro min abrotiert werden. Die imprägnierten Partikel wurden anschließend 16 Stunden in einem Vakuumtrockenschrank bei 75°C und 10 mbar getrocknet.

Die beschichteten PG neigten stark zur Agglomeratbildung, wodurch die im vorangegangenen Teil verwendeten Säulen mit $d_1 = 2,1$ mm durch HPLC-Säulen mit einem $d_1 = 6$ mm und $L = 100$ mm ersetzt wurden. Diese wurden mit einem Trichter

3 Modifikation poröser Glasträger 2

befüllt und mechanisch verdichtet. Die befüllten Säulen wurden anschließend im GC-Ofen bei 90 °C und konstantem Heliumstrom für 12 Stunden aktiviert.

3.1.2 Bedingungen der chromatographischen Untersuchungen

In Vorversuchen wurde festgestellt, dass mit vier in Reihe geschalteten HPLC-Säulen eine gute Trennung der Anästhetikaenantiomere erreichbar ist. Damit ergibt sich eine Gesamtlänge von 400 mm für die Trennsäule. Diese vier Säulen wurden mit $\frac{1}{16}$ " Verbindern untereinander und mit dem GC-Inlet und -FID möglichst totvolumenarm verbunden. Abb. 3.1 zeigt den Aufbau im GC.



Abbildung 3.1: Kleine Säulenkaskade ($d_I = 6$ mm, $L = 100$ mm x 4) für die Bestimmung der Kombination aus Glassupports, CSP und chromatographischen Bedingungen.

Da für eine effektive Trennung eine Temperatur etwa 20 °C unterhalb des Siedepunktes der zu trennenden Substanzen empfohlen wird [156], wurde bei allen Tests eine Temperatur von 28°C verwendet. Eine niedrigere Temperatur ließ sich mit dem verwendeten GC nicht einstellen. In Tab. 3.2 sind alle weiteren Bedingungen der chromatographischen Test dargestellt.

Tabelle 3.2: Bedingungen der chromatographischen Messungen.

		Desfluran	Isofluran
\dot{V}	$[\frac{ml}{min}]$	21	71
T	[°C]	28	28
V_{inj}	[μ l]	0,04-1	0,04-50
d_I	[mm]	6	
L	[mm]	4*100	

Die Flurane wurden vollautomatisiert in das GC injiziert. Die zu trennenden Anästhetika wurden in Vials bereitgestellt, die in einem temperierbarem Probenhalter

3 Modifikation poröser Glasträger 2

platziert waren. Insbesondere Desfluranvials mussten auf -18°C zu gekühlt werden, um reproduzierbare Injektionen zu gewährleisten. Aufgrund der hohen Flüchtigkeit Desflurans konnte nur die kleinste Spritze ($V = 2 \mu\text{l}$) verwendet werden. Beim Einsatz größerer Spritzen wurden zu niedrige Signalintensitäten gemessen, die nicht mit den Messwerten der kleinsten Spritze korrespondierten.

Der FID-Sensor am Ausgang des Ofens zeichnete die zur Analyse verwendeten Chromatogramme automatisch auf. Die Aufzeichnung der Werte erfolgte mit einer Frequenz von 50 Hz.

3.1.2.1 Säulencharakterisierung

Zwei essentielle Werte zur Ermittlung von chromatographischen Kennzahlen für die Bewertung der Trenneigenschaften von chromatographischen Säulen sind die Totzeit und die Porosität, wie in Abschnitt 1.3.3.1 bereits beschrieben. Beide Größen sind über Gl. 1.7 miteinander verknüpft. Somit war es unerlässlich einen der Parameter zu ermitteln, wodurch sich der andere bestimmen ließ. Da die Totzeit direkt gemessen werden konnte, wurden die Totzeiten der unterschiedlichen stationären Phasen für verschiedene Durchflüsse experimentell bestimmt. Zur Messung der Totzeit wurde mit einer Spritze per Hand Methan in den Injektionsport des GC injiziert, wobei davon ausgegangen wurde, dass das Methan nicht mit der stationären Phase interagiert. Die Zeit, die das Methan zum Passieren der Säule benötigt, wurde per Hand gestoppt. Die Messungen wurden mehrere Male wiederholt und der Mittelwert der Messungen gebildet. In Tab. 3.3 sind die eingestellten Flüsse und die gemessenen Totzeiten dargestellt. Zur Berechnung von ε_{ges} wurde der Druckverlust über die Säule berücksichtigt in dem der James-Martin-Faktor nach Gl. 1.14 berechnet wurde. Damit wurde nach Gl. 1.12 ε_{ges} bestimmt.

Tabelle 3.3: Totzeiten für verschiedene Volumenströme durch eine Trennsäule (PG-10 SE-54 03) und die zur Berechnung von ε_{ges} benötigten Daten.

\dot{V} [ml/min]	t_0 [s]	Δp [bar]	p_0 [bar]	j [-]	ε_{ges} [-]
21	29,8	0,260	1,013	0,882	0,814
31	21,1	0,329	1,013	0,855	0,824
61	12,2	0,6531	1,013	0,742	0,811
71	10,9	0,751	1,013	0,712	0,813

3.2 Ergebnisse der Charakterisierung und Optimierung der beschichteten Glasträger

3.2.1 Mikroskopische Aufnahmen der modifizierten Partikel

Eine erste Frage, die sich bei der Beschichtung der PG stellte war, ob sich der Film über die Poren der PG legt oder ob die innere Oberfläche in den Poren auch von der CSP bedeckt wird. Die mikroskopischen Aufnahmen wurden an der Universität Leipzig (AK ENKE), mit einem Rasterelektronenmikroskop bei 1,5 kV, unter Verwendung des RE-Detektors, aufgenommen. In Abb. 3.2a ist die Oberfläche einer Probe gezeigt, deren Oberfläche nicht mit HMDS hydrophobiert wurde. Infolgedessen ist auf dem Bild eine nahezu ebene Oberfläche eines Partikels zu erkennen, d.h. das sich die aufgebrauchte CSP sich über die Poren gelegt hat. Bei chromatographischen Test mit dieser Probe konnte keine Trennung der Flurane erzielt werden.

Im Gegensatz dazu ist in Abb. 3.2b die Oberfläche der selektiven Probe PG-10 SE-54 03 dargestellt, bei der die Poreneingänge des Partikels gut zu erkennen sind. Daraus wurde geschlossen, dass bei einer erfolgreichen Beschichtung die CSP in die Poren eindringt und auch die innere Oberfläche genutzt wird. Entsprechend wurde für die Bestimmung der Oberflächenbeladung, die in den folgenden Abschnitten zur Beschreibung der CSP genutzt werden, die gemessenen spezifischen Oberflächen verwendet.

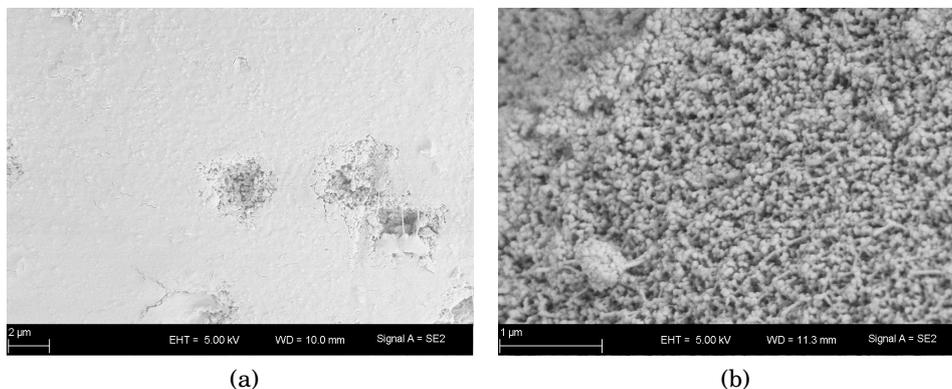


Abbildung 3.2: a) Beschichtung fehlgeschlagen, die externe Partikeloberfläche ist vollständig mit der CSP überzogen; b) Beschichtung erfolgreich, die CSP in die Poren eingedrungen und die Struktur der Oberfläche ist sehr gut zu erkennen.

3.2.2 Chromatographische Untersuchungen

3.2.2.1 Verarbeitung der Daten

Zur Bestimmung der chromatographischen Kennzahlen und der daraus resultierenden Identifikation der besten stationären Phase für die Trennung der Flurane, wurden die vom GC-FID gemessenen Rohdaten mittels eines im Rahmen dieser Arbeit in Matlab programmierten modellbasierten Tools ausgewertet. Dazu wurden die Rohdaten zunächst gefiltert, wodurch das Signalrauschen beseitigt wurde. Dadurch konnte die präzise Ermittlung lokaler Extrema vereinfacht werden. Zur Filterung kam ein Savitzky-Golay-Filter zum Einsatz [157, 158].

Mathematisch werden beim Savitzky-Golay-Filter die Messdaten in einem ungeraden Intervall durch ein Polynom eines gewünschten Grades angenähert. Dabei werden die Parameter dieses Polynoms mit Hilfe der Methode der kleinsten Fehlerquadrate abgeschätzt, so dass die Funktion die Messdaten möglichst genau wieder spiegelt. Dies geschieht mit jedem Datenpunkt. Mathematisch kann gezeigt werden, dass dieses Verfahren auch mit Hilfe eines gewichteten Mittels der umliegenden Werte dargestellt werden kann. Innerhalb des Programms werden dementsprechend Matrizen erstellt, welche die Gewichte der umgebenden Werte je nach Grad des Polynoms, in dieser Arbeit dritten Grades, und Größe des Intervalls beinhalten [157]. Somit reduziert sich der Rechenaufwand für die Anpassung des Polynoms bei der Verwendung des Savitzky-Golay-Filters rapide. Ein weiterer Vorteil bei der Verwendung dieser Methode zur Datenglättung ist, dass die Verzerrung der Messergebnisse im Vergleich zu Moving-Average-Filtern oder gewichteten Mitteln niedrig ist, weshalb im Rahmen dieser Arbeit der Savitzky-Golay-Filter verwendet wurde. Der in dieser Arbeit genutzte Filter hat eine Fenstergröße von 401. Das bedeutet, dass für die Anpassung des aktuellen Wertes jeweils 200 Werte zu beiden Seiten zur Anpassung genutzt werden. Da die Aufzeichnung der Messdaten mit einer Frequenz von 50 Hz erfolgte, werden entsprechend jeweils 4 s vor und nach dem betrachteten Punkt zur Glättung herangezogen.

In den folgenden Abschnitten werden Chromatogramme vergleichend betrachtet. Um eine bessere Vergleichbarkeit zu gewährleisten wurden die einzelnen Chromatogramme auf die maximale Konzentration des ersten Peaks normiert, so dass Unterschiede in der Gasphasenkonzentration durch Verdünnung nicht dargestellt sind.

3 Modifikation poröser Glasträger 2

Kalibrierung des GC's

Für die quantitative Auswertung der vom FID als Stromstärken aufgezeichneten Signale müssen diese in Konzentrationen umgewandelt werden. Bei der Kalibrierung des Detektors wurde die Annahme zu Grunde gelegt, dass die Fläche unter dem aufgenommenen Chromatogramm der injizierten Gesamtmasse der detektierten Substanz entspricht. Daraus ergibt sich ein linearer Zusammenhang zwischen Peakfläche und der injizierten Masse im verdünnten System. Da keine reinen Enantiomere als Standards vorhanden waren, wurde zusätzlich davon ausgegangen, dass beide Enantiomere durch die Wasserstoffflamme des FID identisch ionisiert werden, d.h. die gleiche Menge an Elektronen freisetzen, so dass die Chiralität der Anästhetika keinen Einfluss auf die gemessene Stromstärke hat. Daraus ergibt sich für identische injizierte Volumina die gleiche Peakfläche.

Eine Kalibrierung des Detektors wurde für beide Flurane durchgeführt und wiederholt nach längeren Zeiträumen, in denen der Sensor nicht temperiert war. Um eine möglichst präzise Kalibrierung zu gewährleisten, wurden bei einer Kalibrierung mindestens drei unterschiedliche Volumina injiziert, wobei pro injiziertem Volumen drei bis fünf Wiederholungsmessungen durchgeführt wurden. Die Auswertung der Messungen zur Kalibrierung des GC erfolgte modellbasiert mit Hilfe von Matlab. Für alle Messungen wurden numerisch die Peakflächen der Chromatogramme berechnet und anschließend, aus den Peakflächen korrespondierender Injektionsmengen, das arithmetische Mittel gebildet. Aus dem Injektionsvolumen erfolgte die Berechnung der Stoffmenge. Da sich der FID über einen sehr großen Bereich linear verhält, konnte die Abhängigkeit zwischen injizierter Masse, m_{inj} , und der dazugehörigen Peakfläche, A_{Peak} , als

$$f(A_{P,i}) = m \cdot n_i \quad (3.1)$$

dargestellt werden. In Abb. 3.3 ist eine erstellte und verwendete Kalibriergerade für Desfluran (Injektionsvolumen 0,04-1 μ l) dargestellt.

3 Modifikation poröser Glasträger 2

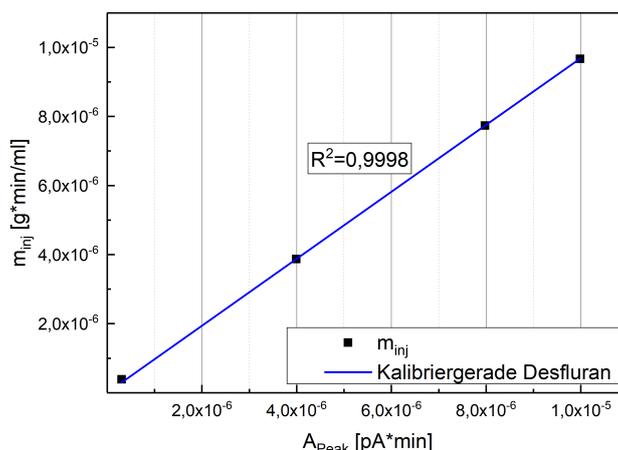


Abbildung 3.3: Kalibriergerade für Desfluran

3.2.2.2 Auswahl des Polysiloxans

Für die Entwicklung der stationären Phase für den präparativen Trennprozess wurden zwei Polysiloxane, OV-73 und SE-54 (Zusammensetzung siehe Tab. 3.1), getestet. Bei der Präparation der stationären Phasen mit den Polysiloxanen wurde ein Massenverhältnis zwischen chiraler stationärer Phase (CSP) und den Supports von 25% als Ausgangspunkt für die hier beschriebenen Untersuchungen verwendet, da bisher keine Grenzwerte für die maximale Beladung der porösen Glasträger bekannt war und in den Vorarbeiten des AK SCHURIGS mit dieser Beladung für ähnliche Trägerpartikel gearbeitet wurde. Die CSP bestand in gleichen Massenanteilen aus Polysiloxan und Selektor. Die Supports bildeten Glaspartikel der Probe PG-10 (Eigenschaften in Tab. 2.1). In Tab. 3.4 sind die Eigenschaften der Beschichtungen zusammengefasst.

Tabelle 3.4: Zusammensetzung der Beschichtungen beider Polysiloxane.

Beschichtung	OV-73	SE-54
Bedeckungsrate $\frac{m_{CSP}}{m_{solid}} [\%]$	25	25
Selektor : Polysiloxan	1:1	1:1
Oberflächenbeladung $\frac{m_{CSP}}{A_{spec}} [\frac{mg}{m^2}]$	3,21	3,21

Die chromatographischen Untersuchungen wurden unter den in Kapitel 3.1.2 vorgestellten Bedingungen durchgeführt. Abb. 3.4 stellt die erhaltenen Elutions-

3 Modifikation poröser Glasträger 2

profile der kleinsten Injektion ($0,04 \mu\text{l}$) Isoflurans auf beiden CSP vergleichend dar. Eine gute Trennung der Isofluranenantiomere konnte mit beiden CSP erreicht werden. Deutlich zu erkennen ist, dass die CSP mit SE-54 eine nahezu vollständige Trennung der Isofluranenantiomere erzielt, d.h. nahe der Basislinie, was bei OV-73 nicht der Fall ist. Hier überlagern sich die Peaks noch deutlich.

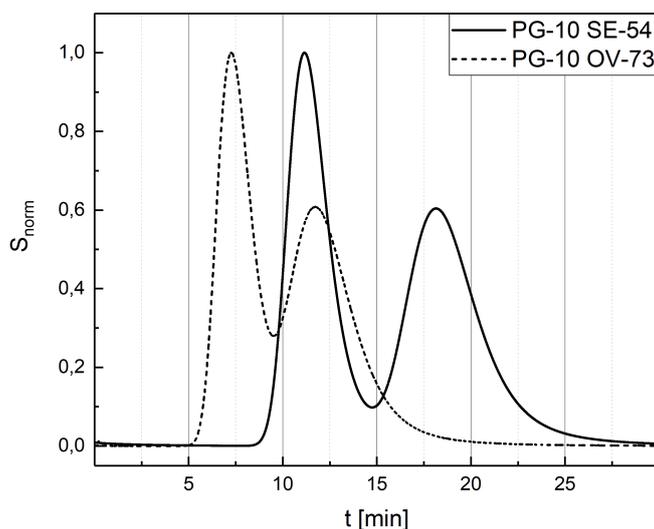


Abbildung 3.4: Elutionsprofile Isoflurans von den zwei stationären Phasen.

Die Auswertung der Kennzahlen der gemessenen Chromatogramme ergab für die beiden getesteten stationären Phasen den gleichen Trennfaktor, $\alpha = 1,63$. Die ermittelten theoretischen Bodenzahlen (NTP) für die stationäre Phase mit OV-73 waren sehr niedrig, insbesondere für das R(-)-Enantiomer. Die Auflösung R wichtet die Bodenzahlen und die Selektivität gegeneinander. D.h. je geringer die theoretische Trennstufenzahl ist, desto höher muss die Selektivität des chromatographischen Systems sein, um die gleiche Auflösung zu erreichen. Das wird entsprechend von der Auflösung, R (Gl. 1.25), der Peaks wiedergegeben, die für OV-73 lediglich 0,84, im Vergleich zu 1,13 bei SE-54, beträgt. In Tab. 3.4 sind die wichtigsten Kennzahlen dargestellt. Aufgrund der deutlich besseren Auflösung, der höheren Bodenzahlen und Kapazitätsfaktoren wurde SE-54 für die weiteren Untersuchungen ausgewählt.

3 Modifikation poröser Glasträger 2

Tabelle 3.5: Chromatographische Kennzahlen aus der zwei verwendeten Polysiloxanbeschichtungen

Polysiloxan		OV-73		SE-54	
α	[-]	1,63		1,63	
R	[-]	0,83		1,13	
		S(+)	R(-)	S(+)	R(-)
k	[-]	36,28	59,06	56,19	92,05
NTP	[-]	74,07	34,03	106,07	81,07

3.2.2.3 Einfluss der Beschichtung

Um eine möglichst optimale stationäre Phase bei der präparativen Trennung der Flurane einsetzen zu können, wurde auch der Einfluss der Beschichtung untersucht. Bei den Tests variierten zum einen die Gesamtbeladung der Träger mit CSP, sowie die Zusammensetzung der CSP. Für die Untersuchungen wurden PG-10 verwendet (Struktureigenschaften in Tab. 2.1). Insgesamt wurden vier verschiedene Beschichtungen getestet. Die Nummerierung der Beschichtungen erfolgte chronologisch nach ihrer ersten Anwendung. In Tab. 3.6 sind die Eigenschaften der untersuchten Zusammensetzungen der stationären Phasen dargestellt.

Tabelle 3.6: Zusammensetzung der untersuchten Beschichtungen.

Beschichtung	01	02	03	04
Bedeckungsrate $\frac{m_{CSP}}{m_{solid}} [\%]$	25	53	35	34
Selektor : Polysiloxan	1:1	3:1	1:1	1:3
Oberflächenbeladung $\frac{m_{CSP}}{A_{spec}} \left[\frac{mg}{m^2} \right]$	3,21	6,90	4,49	4,31

Für die Bestimmung der Kennzahlen der getesteten Beschichtungen wurden die Standardmessbedingungen für Isofluran und ein Injektionsvolumen $0,04 \mu l$ verwendet. Die gemessenen Elutionsprofile sind in Abb. 3.9 dargestellt. Darin ist deutlich zu erkennen, dass die erzielten Kapazitätsfaktoren deutlich variieren. Außerdem erzielten die Beschichtungen 02 und 04 eine deutlich schlechtere Auflösung als die anderen zwei.

3 Modifikation poröser Glasträger 2

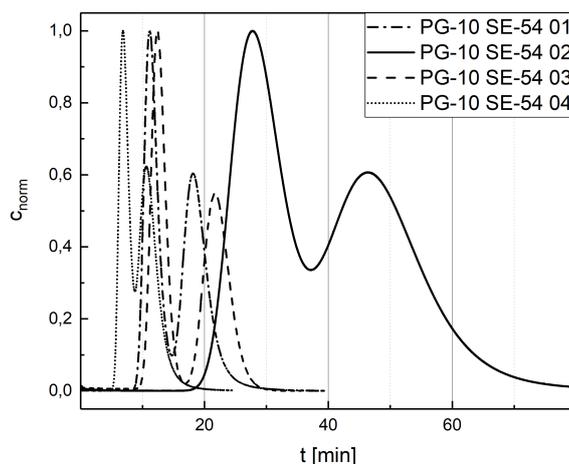


Abbildung 3.5: Elutionsprofile der getesteten Beschichtungen für die Standardbedingungen der Messungen mit Isofluran und ein V_{inj} von $0,04 \mu l$.

Für die genaue Auswertung der gemessenen Elutionsprofile wurden die chromatographischen Kennzahlen der Beschichtungen in Matlab ermittelt. In Tab. 3.5 sind die wichtigsten Kennzahlen der untersuchten Beschichtungen dargestellt, die für die Bewertung der Trenneigenschaften der CSP genutzt wurden. Mit allen CSP konnten ausreichend gute Trennfaktoren $> 1,55$ erreicht werden. Mit der Beschichtung 02 konnte, durch die höhere Beladung der Glasträger und dem höheren Selektoranteil in der Beschichtung, ein leicht verbesserter Trennfaktor sowie höhere Kapazitätsfaktoren erzielt werden. Allerdings verschlechterte sich die Auflösung der Enantiomere deutlich von 1,13 auf 0,88, was vermutlich auf Stofftransportlimitierungen, zwischen der CSP und der Gasphase, zurück zu führen ist. Entsprechend wurde in der nächsten getesteten Beschichtung (03) die Beladung der Glasträger auf 35% reduziert und mit gleichen Massenanteilen an Selektor und Polysiloxan aufgebracht. Damit konnte sowohl der höchste Trennfaktor ($\alpha = 1,76$) sowie die beste Auflösung von 1,51 erzielt werden. Bei der letzten getesteten Beschichtung wurde die Beladung konstant gehalten und die Zusammensetzung auf ein Verhältnis von 1:3 Selektor zu Polysiloxan geändert. Wie zu erwarten, wurden für die CSP 04 die schlechtesten Kennzahlen ermittelt.

3 Modifikation poröser Glasträger 2

Tabelle 3.7: Chromatographische Kennzahlen der getesteten Beschichtungen.

Beschichtung		01		02		03		04	
α	[-]	1,63		1,68		1,76		1,56	
R	[-]	1,13		0,88		1,51		0,71	
		S(+)	R(-)	S(+)	R(-)	S(+)	R(-)	S(+)	R(-)
k	[-]	56,19	92,05	141,46	236,99	62,61	110,23	33,96	53,27
NTP	[-]	106,07	81,07	56,17	41,09	125,76	121,41	90,18	22,99

Aufgrund der diskutierten Ergebnisse wurde die Beschichtung 03 für die weiteren Tests zur Entwicklung einer optimalen CSP verwendet.

3.2.2.4 Partikelmorphologie

Im Rahmen dieser Arbeit wurden Gläser mit unterschiedlichen strukturellen Eigenschaften als Supports für die CSP untersucht. Die verwendeten Glasträger unterschieden sich in der Partikel-, Porengröße und Partikelform. In Tab. 2.1 sind die strukturellen Eigenschaften der für diese Untersuchungen verwendeten PG dargestellt. Bei den Trägern PG-5 handelte es sich wie bei den bisher verwendeten PG-10 um kugelförmige Partikel, die sich lediglich in der Porengröße (PG-5 133 nm, PG-10 61 nm) und der damit verbundenen spezifischen Oberfläche (PG-5 $30 \frac{m^2}{g}$, PG-10 $78 \frac{m^2}{g}$) unterschieden. Im Fall von PG-12 lagen die PG als Granulat vor. Das bedeutete, dass die Partikel eine unregelmäßige Gestalt aufwiesen. Des Weiteren verfügten die PG-12 Partikel über eine hierarchische Porenstruktur, d.h., dass von den 100 nm großen Transportporen weitere Poren im Bereich von 8 nm abzweigen. Dadurch weisen diese Partikel, verglichen mit PG-5 und PG-10 und deren gleichmäßigem Porensystem, eine deutlich größere spezifische innere Oberfläche ($156 \frac{m^2}{g}$) auf.

Die PG-5 Partikel wurden, entsprechend den zuvor vorgestellten Ergebnissen, wie die Beschichtung 03 mit 35 m% und einer 1:1 Zusammensetzung beschichtet. Dadurch ergab sich eine sehr hohe Oberflächenbeladung von $11,67 \frac{mg}{m^2}$ und entsprechend eine hohe Schichtdicke für die PG-5 Probe. Bei der hierarchischen Probe PG-12 wurde ein anderer Ansatz für die Beschichtung verfolgt. Es sollte eine ähnlich hohe Oberflächenbeladung ($4,49 \frac{mg}{m^2}$), wie bei den PG-10 Partikeln mit der Beschichtung 03, erreicht werden. Dabei wurde eine Oberflächenbeladung von $3,69 \frac{mg}{m^2}$ erzielt, wodurch der Massenanteil der chiralen Phase, bezogen auf die Masse des PG-12, 57% betrug. Die Eigenschaften der Beschichtungen der Proben PG-5, 10 und 12 sind in Tab. 3.8 zusammengefasst.

3 Modifikation poröser Glasträger 2

Tabelle 3.8: Eigenschaften der verschiedenen untersuchten Partikel.

Partikelprobe	PG-5	PG-10	PG-12
Bedeckungsrate $\frac{m_{CSP}}{m_{solid}} [\%]$	35	35	57
Selektor : Polysiloxan	1:1	1:1	1:1
Oberflächenbeladung $\frac{m_{CSP}}{A_{spec}} \left[\frac{mg}{m^2} \right]$	11,67	4,49	3,69

Die chromatographischen Versuche erfolgten bei Standardbedingungen und es wurde die kleinst mögliche Injektionsmenge, also $0,04 \mu\text{l}$ Isofluran, verwendet. Abb. 3.6 zeigt die aufgezeichneten Elutionsprofile im Vergleich. Deutlich zu erkennen ist, dass alle Proben eine ähnlich gute Trennung erzielten. Allerdings ist die Auflösung der Enantiomere bei der PG-5 Probe deutlich schlechter als bei den anderen beiden Proben.

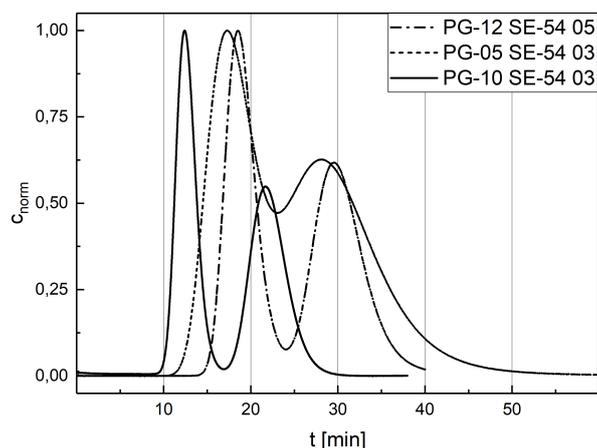


Abbildung 3.6: Vergleich der aufgenommenen Elutionsprofile der unterschiedlichen stationären Phasen für die Standardbedingungen der Isofluranmessungen ($V_{inj} = 0,04 \mu\text{l}$).

Die Analyse der berechneten chromatographischen Kennzahlen bestätigt dieses auf den ersten Blick sichtbare Ergebnis. Alle Trennfaktoren sind größer als 1,6. Allerdings sind die NTP bei PG-5 äußerst niedrig, so dass sich insgesamt eine sehr schlechte Auflösung der Enantiomere mit 0,76 ergab. Dies ist nur annähernd halb so groß, wie die mit der PG-10-CSP erreichten Auflösung von 1,51.

Bei der Auswertung des Elutionsprofils der stationären Phase mit den hierarchischen PG-12 Partikeln konnte neben der guten Selektivität von 1,61 eine ähnlich

3 Modifikation poröser Glasträger 2

gute Effizienz, wie der stationären Phase mit PG-10 Partikeln, erreicht werden. Die Auflösung von 1,21 ist die zweitbeste von allen untersuchten stationären Phasen. Eine Übersicht der wichtigsten Kennzahlen ist in Tab. 3.9 gegeben.

Tabelle 3.9: Chromatographische Kennzahlen für die Trennung von Isofluran mit stationären Phasen mit unterschiedlicher Partikelstruktur und deren Beschichtungen.

Partikelprobe	PG-5	PG-10		PG-12		
α [-]	1,67	1,76		1,61		
R [-]	0,76	1,51		1,21		
	S(+)	R(-)	S(+)	R(-)	S(+)	R(-)
k [-]	87,69	146,68	62,61	110,23	93,95	150,47
NTP [-]	51,00	27,44	125,76	121,41	117,98	106,72

Es muss gesagt werden, dass die hierarchischen Partikel ein großes Potential zur Entwicklung von stationären Phasen für die Chromatographie besitzen. Mit einer engeren Partikelgrößenverteilung, sowie sphärisch geformten Partikeln, wären höhere NTP aufgrund der verbesserten Fluidodynamik denkbar. Zum Zeitpunkt der Anfertigung dieser Arbeit, war die reproduzierbare Synthese hierarchisch strukturierter, sphärischer Supports, in ausreichender Menge für eine Produktionssäule, noch nicht möglich. Daher konnten keine weiteren Untersuchungen zur Optimierung der Trennung der chiralen Flurane durchgeführt werden. Für die weiteren Untersuchungen und die Auslegung des präparativen Trennprozesses, wurden Partikel mit den Eigenschaften der Probe PG-10 und der Beschichtung 03 verwendet.

Nach Abschluss der Bestimmung der optimalen stationären Phase, wurde damit die Trennung von 0,04 μ l Desfluran, unter den in 3.1.2 genannten Bedingungen, getestet. In Abb. 3.7 sind die gemessenen normierten Elutionsprofile für beide Flurane dargestellt. Es ist zu erkennen, dass die Separation der Desfluranenantiomere einen guten Trennfaktor erreicht. Allerdings blieb eine Basislinientrennung aus. Die Kennzahlen für die Trennung von Desfluran sind in Tab. 3.10 dargestellt.

3 Modifikation poröser Glasträger 2

Tabelle 3.10: Chromatographische Kennzahlen für die Trennung von Desfluran mit der optimierten stationären Phase.

CSP		PG-10 SE-54 03	
α	[-]	1,53	
R	[-]	1,07	
		S(+)	R(-)
k	[-]	13,65	21,94
NTP	[-]	101,30	86,18

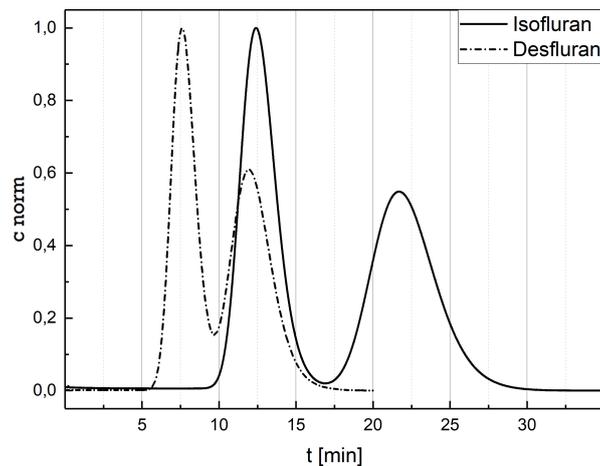


Abbildung 3.7: Vergleich der erreichten Separation von Des- und Isofluran.

3.2.2.5 Abschätzung des optimalen Durchflusses

Zur Optimierung der chromatographischen Bedingungen wurden für beide Flurane Messungen mit unterschiedlichen Durchflüssen bei 28 °C durchgeführt. Für Isofluran wurde der Volumenstrom von 11 $\frac{ml}{min}$ in 10 $\frac{ml}{min}$ Schritten auf 191 $\frac{ml}{min}$ erhöht. Bei Desfluran konnten die Messungen nur bis 61 $\frac{ml}{min}$ ausgewertet werden, da es bei höheren Strömen nicht mehr möglich war, die Bodenzahlen mit der Momentenmethode aus den Chromatogrammen verlässlich zu ermitteln. Der Volumenstrom wurde mit Gl. 1.28 in die Zwischenkorngeschwindigkeit und die ermittelten NTP in deren theoretischen Höhen umgewandelt. Abb. 3.8 zeigt die erhaltenen von De- emter Kurven für Isofluran (a) und Desfluran (b).

3 Modifikation poröser Glasträger 2

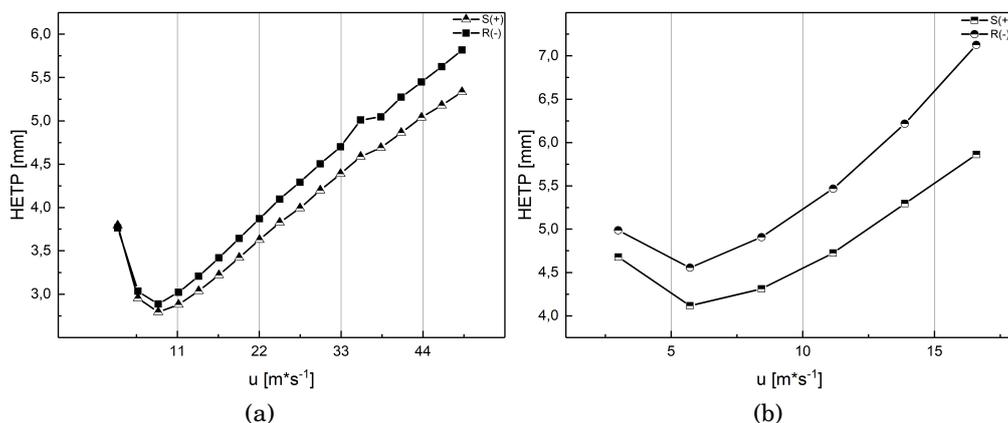


Abbildung 3.8: HETP Kurven für a) Isofluran b) Desfluran.

Gut erkennbar ist, dass beide Flurane die geringsten Trennstufenhöhen im gleichen Bereich der Strömungsgeschwindigkeiten, unterhalb von 11 m/s, besitzen. Anhand des nahezu gleichen Anstiegs der van-Deemter-Kurven der Isofluranenantiomere ist zu sehen, dass über den gesamten getesteten Durchflussbereich eine gute Trennung und eine ausreichende Auflösung erreicht wird. Die Minima der abgebildeten Kurven entsprechen einem Volumenstrom $\dot{V} = 31 \frac{\text{ml}}{\text{min}}$, was weniger als die Hälfte des bisher verwendeten Volumenstroms ($71 \frac{\text{ml}}{\text{min}}$) entsprach. Dadurch steigen die Retentionszeiten umgekehrt proportional an. Da es Ziel dieser Arbeit war einen präparativen Prozess zu entwickeln, der ein bestimmtes Maß an Produktivität (diese ist abhängig von der Zykluszeit, Gl. 1.34) erreichen sollte, wurde darauf verzichtet, am Optimum der Säuleneffizienz zu arbeiten. Da als Trägergas das kostenintensive Helium verwendet wurde, wurde auch eine Erhöhung des Volumenstroms ausgeschlossen, um den Verbrauch des Heliums nicht zu erhöhen. Somit wurde für die weiteren Untersuchungen ein Trägergasstrom von $71 \frac{\text{ml}}{\text{min}}$ als Kompromiss zwischen Produktivität und Säuleneffizienz genutzt.

Bei Desfluran hingegen unterscheiden sich die Anstiege der Enantiomere deutlich. Die Bodenhöhen des R(-)-Enantiomers steigen deutlich schneller an, was auf eine stärkere Überlagerung der Peaks aufgrund des Verlusts an Trennleistung basiert. Das dargestellte Minimum der van-Deemter-Kurven entspricht dem bisher verwendeten Volumenstrom von $21 \frac{\text{ml}}{\text{min}}$, der daher für alle weiteren Untersuchungen genutzt wurde.

3.2.2.6 Reproduzierbarkeit der Separation

Da im Rahmen dieser Arbeit eine CSP schrittweise entwickelt wurde, mussten die Modifizierung der Partikel und die Präparation der GC-Säulen häufig wiederholt werden. Dadurch ergaben sich eine große Anzahl experimenteller Datensätze, von denen einige im parallelen Projekt von Ivana Mutavdzin (TIM) zur Modellierung der Trennung verwendet wurden.

Zur Befüllung der C2-Säule wurden die Partikel in mehreren Ansätzen modifiziert und getestet. In Abb. 3.9 sind die Elutionsprofile von chromatographischen Tests mit Isofluran ($V_{inj} = 0,04 \mu l$) von zwei Ansätzen der modifizierten PG-15 Partikel im Vergleich zur bisher verwendeten CSP PG-10 SE-54 03 dargestellt. Dabei steht die Bezeichnung PG 15 SE-54 03 P für die Mischung aller für die Befüllung der C2-Säule hergestellten Ansätze. Zu dem wurde bei den Untersuchungen mit PG 15 SE-54 03 P erstmals eine Nachverdichtung des Festbetts mittels eines Stickstoffstroms getestet.

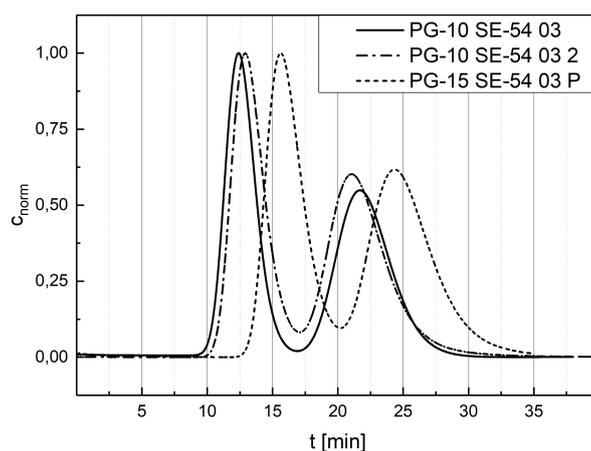


Abbildung 3.9: Chromatographische Untersuchungen zur Reproduzierbarkeit der Beschichtungen.

Deutlich zu sehen ist, dass bei allen Messungen eine ähnlich gute Trennung sowie Effizienz erreicht werden konnte. Durch die Nachverdichtung wurde eine leichte Steigerung der Bodenzahl erreicht, die allerdings auch eine Erhöhung der Retentionszeit bewirkte. Bei der genauen Auswertung der chromatographischen Kennzahlen, die in Tab. 3.11 zusammengefasst sind, zeigt sich, dass die Funktionalisierung der Partikel und die Säulenpackung gut reproduzierbar waren.

3 Modifikation poröser Glasträger 2

Tabelle 3.11: Chromatographische Kennzahlen für die Trennung von Isofluran der reproduzierten stationären Phasen.

Partikelprobe		PG 10 SE-54 03	PG-10 SE-54 03 2	PG 15 SE-54 03 P			
α	[-]	1,76	1,63	1,61			
R	[-]	1,51	1,09	1,23			
		S(+)	R(-)	S(+)	R(-)	S(+)	R(-)
k	[-]	62,61	110,23	72,24	118,24	80,39	125,77
NTP	[-]	125,76	121,41	89,11	79,91	139,17	126,72

3.2.3 Modellierung der Trennung und Scale-Up Berechnung

3.2.3.1 Modellierung der Separation mit dem GDM

Nachdem die Eigenschaften der stationären Phase und die chromatographischen Bedingungen festgelegt waren, wurden Überladungsreihen für die beiden Flurane durchgeführt, die in Abb. 3.10 dargestellt sind. In Abschnitt 3.1.2 wurde bereits erläutert, weshalb für Desfluran im Vergleich zu Isofluran deutlich geringere Volumina injiziert werden konnten. Die Überladungsreihen wurden im TIM zur Modellierung der chromatographischen Trennung und Prozessoptimierung genutzt. Dafür war als erstes die Schätzung thermodynamischer Parameter für die beiden Flurane notwendig.

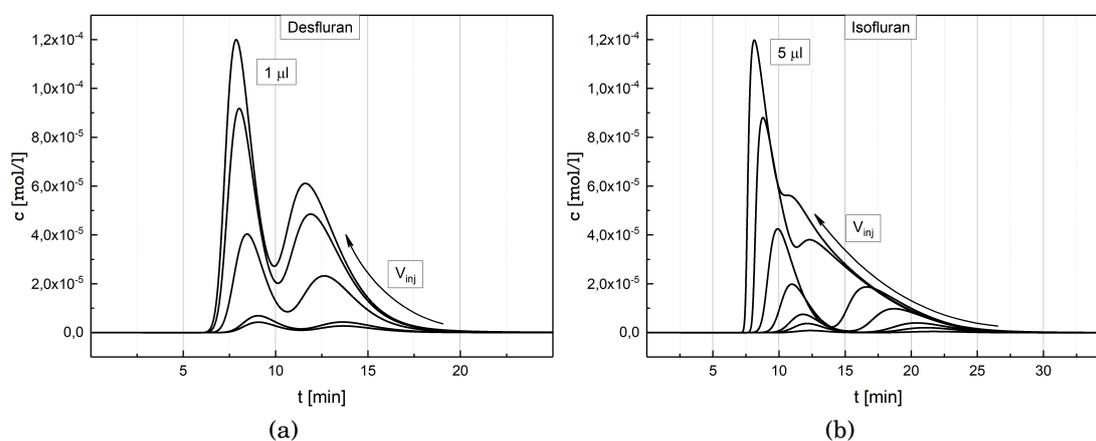


Abbildung 3.10: Überladungsreihen für a) Desfluran b) Isofluran.

Im Folgenden soll die Vorgehensweise zur Quantifizierung des Potentials der mit der erzeugten CSP erreichbaren Prozessleistung kurz erläutert werden. Aus-

3 Modifikation poröser Glasträger 2

fürliche Erläuterungen zur Modellierung mit dem GDM, die verwendeten Größen und deren Ergebnisse sind in der Publikation von MUTAVDZIN et al. [?] zu finden. Zu Beginn erfolgte die Bestimmung der Henry-Konstanten (Gl. 1.45) und der NTP-Werte (Gl. 1.23) der Enantiomere beider Flurane aus Chromatogrammen niedrig dosierter Injektionen (0.04 μl racemische Mischungen) im verdünnten System. Dabei wurde angenommen, dass die Enantiomere nicht oder nur gering miteinander interagierten. Unter Verwendung eines einfachen, numerisch lösba- ren dynamischen Modells einer chromatographischen Säule, des Gleichgewichts- Dispersion-Modells (Gl. 1.37), erfolgte anschließend die Auswertung der Überla- dungsreihen zur Abschätzung der Nichtlinearitätsparameter (Abschnitt 1.3.3.5) der Multi-Langmuir-Gl. (Gl. 1.3.3.4), b_1 und b_2 , durch Peak-Fitting. Dafür wurden die vorliegenden Henry-Konstanten verwendet. Ein im TIM abgeschätzter Isother- menparametersatz ist in Tab. 3.12 und die daraus resultierenden Isothermenver- läufe sind in Abb. 3.11 dargestellt.

Tabelle 3.12: Parameter der Gl. 1.48 für das GDM (Gl. 1.37) der Fluran- Enantiomere [131]. (Partikel PG-10 SE-54 03)

Parameter		Isofluran		Desfluran	
		S(+)	R(-)	S(+)	R(-)
H	$[-]$	467,7	765,5	70,03	112,4
b	$\frac{l}{g}$	17,6	39,3	1,91	5,03

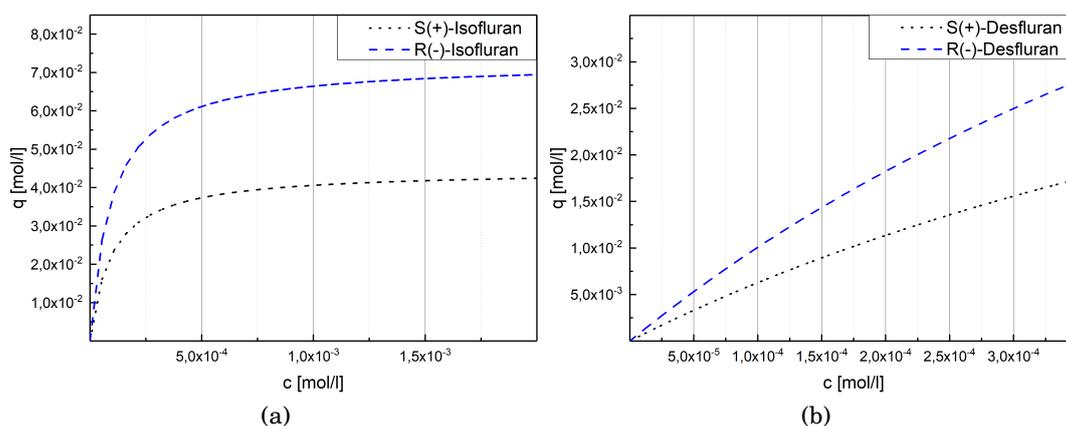


Abbildung 3.11: Mit den in Tab. 3.12 gezeigten Parametern erhaltene Isothermen für beide a) Isofluran-, b) Desfluranenantiomere [131]. (Partikel: PG-10 SE-54 03, Säule: $d_1=6\text{ mm}$ $l=4 \times 100\text{ mm}$)

3 Modifikation poröser Glasträger 2

Abb. 3.12a zeigt exemplarisch für eine Dosiermenge von 3 μl Isofluran-Racemat und 3.12b für 1 μl Desfluran-Racemat die experimentellen und die mit Gl. 1.37 unter Verwendung der Isothermenparameter in Gl. 1.48 berechneten Elutionsprofile. Die relative gute Übereinstimmung wurde als ausreichende Validierung und Rechtfertigung für die weitere Anwendung des Gesamtmodells gesehen.

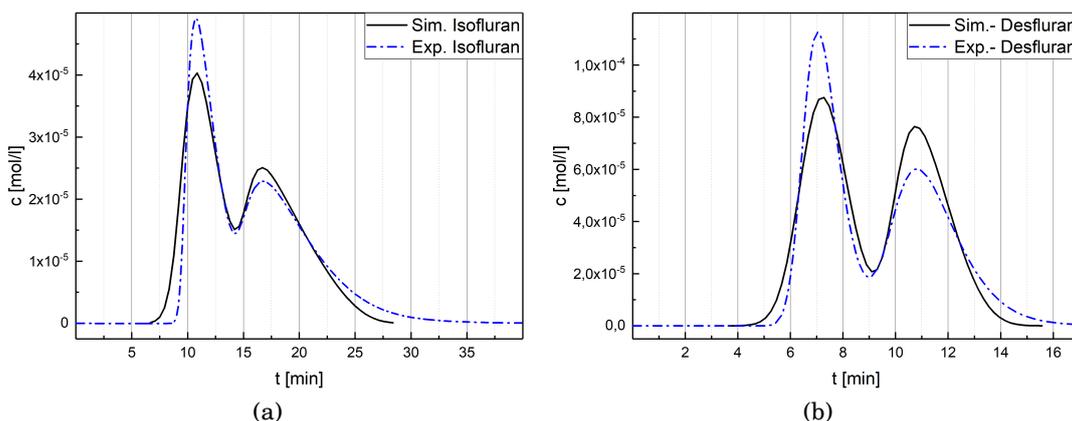


Abbildung 3.12: Vergleich der experimentellen (gepunktete Linie) mit den simulierten Elutionsprofilen (durchgezogene Linie) von einer a) 3 μl Isofluran, b) 1 μl Injektion Desfluran [131].

Mit dem vereinfachten Säulenmodell (GDM, Gl. 1.37) wurden umfangreiche Simulationsstudien mit dem Ziel der Ermittlung optimaler Dosiermengen durchgeführt. Diese Studien bewerteten gleichzeitig die Problematik der Maßstabsübertragung. Die dabei insbesondere betrachtete Bewertungsgröße war die Produktivität PR (Gl. 1.34). Diese Zielgröße bezieht die in einem Zyklus gewinnbare Masse an reinem Enantiomer i auf die Zykluszeit und auf das eingesetzte Adsorbensvolumen. Als Zykluszeit wird der kürzeste zeitliche Abstand zwischen zwei aufeinanderfolgenden Dosierungen bezeichnet (siehe das Zeitintervall, t_Z , [t_{1s} , t_{2e}] in Abb. 3.13). Die vier dargestellten charakteristischen Zeiten in Abb. 3.13 werden über Schwellwerte hinsichtlich der zu sammelnden Mindestkonzentrationen und die erwünschten Produktreinheiten festgelegt.

3 Modifikation poröser Glasträger 2

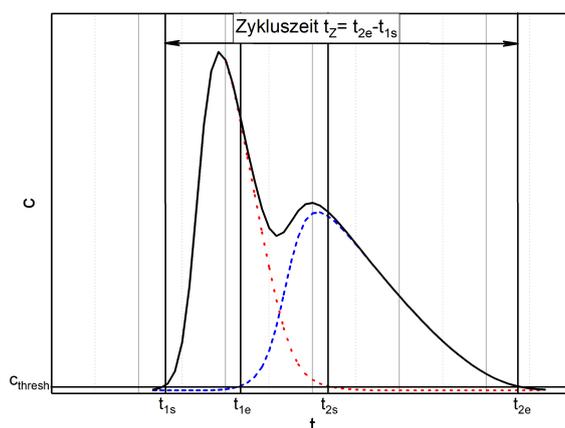


Abbildung 3.13: Schematische Darstellung eines Elutionsprofils einer racemischen Mischung mit Markierungen für die Zykluszeit, den Konzentrationschwellenwert (c_{thresh}) und den vier charakteristischen Schnittzeiten (t_{1s} und t_{1e} für das 1. Enantiomer und t_{2s} und t_{2e} für 2. Enantiomer), zwischen denen reine Enantiomer (E1 und E2) gesammelt werden können.

In Abb. 3.14 sind die Abhängigkeit der Produktivität für eine gegebene Säulengeometrie von der Injektionsmenge für Isofluran (Abb. 3.14a) und Desfluran (Abb. 3.14b) illustriert. Man erkennt die gute Übereinstimmung zwischen den Modellvorhersagen und den auf der gepackten Säule mit einem Durchmesser von 6 mm erzielten experimentellen Produktivitäten. Die Auswertung der experimentellen Produktivitäten erfolgte anhand der mit dem Modell gewonnenen Schnittzeiten, mit denen über eine Flächenintegration der jeweiligen Bereiche des Chromatogramms die gewinnbare Masse berechnet wurde. Andererseits liefern diese Rechnungen für die Säule Informationen über das Vorliegen eines ausgeprägten Maximums beider Flurane für eine Injektionsmenge von ca. 8 mg (ca. 6 μl) racemischem Gemisch. Außerdem ist gut zu sehen, dass Isofluran die deutlich niedrigere Produktivität der beiden Flurane aufweist. Folglich wurde für die Berechnungen zur Maßstabsvergrößerung, deren Ergebnisse in Abschnitt 3.2.3.3 erläutert werden, das R(-)-Enantiomer als Referenz für die Vergrößerung des Innendurchmessers der Säule verwendet.

3 Modifikation poröser Glasträger 2

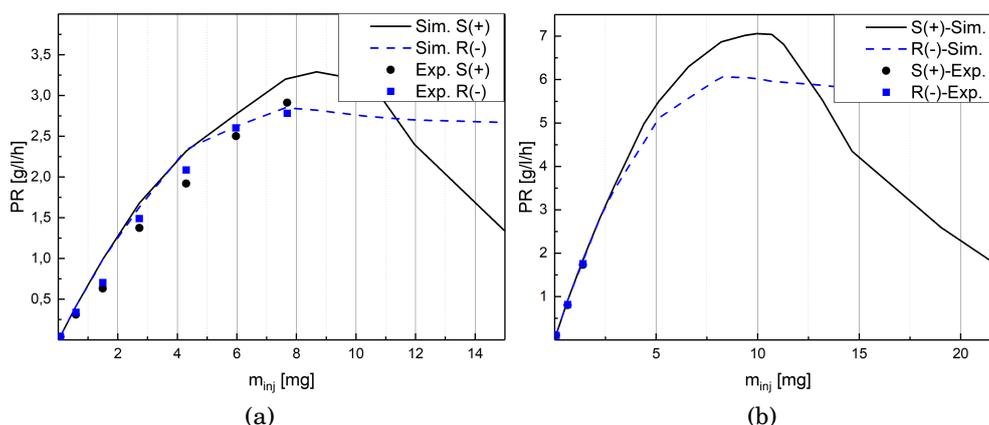


Abbildung 3.14: Die Abhängigkeit der Produktivität der Trennung der Enantiomere von a) Isofluran bei $\dot{V} = 71 \frac{ml}{min}$ und b) Desfluran bei $\dot{V} = 21 \frac{ml}{min}$ ermittelt mit dem GDM. Die Linien zeigen die Ergebnisse der Simulationsstudie und die Symbole die Abschätzungen aus den Experimenten [131]. (C1-Säule; $d_I = 6 \text{ mm}$, $L_C = 400 \text{ mm}$, $T = 28^\circ\text{C}$)

3.2.3.2 Modellierung der Trennung mit dem TDM

In dieser Arbeit wurde im Anschluss die Modellierung der Separation der beiden Anästhetika mit dem detaillierterem TDM (Gl. 1.39 und 1.40) durchgeführt, dessen Theorie in Abschnitt 1.3.3.3 erläutert ist. Neben den kinetischen Konstanten, die im TDM verwendet werden, wurde bei der Modellierung auch der Druckabfall über die Säule berücksichtigt und die entsprechenden Totzeiten, sowie der James-Martin-Faktor bei Berechnung der Trägergasgeschwindigkeiten verwendet (Tab. 3.3). Ziel war die verbesserte quantitative Beschreibung der Separation der chiralen Anästhetikaenantiomere. Die Simulation, basierend auf dem GDM, bestimmte die Positionierung der Peaks in den Chromatogrammen gut, aber der Peakverlauf konnte, insbesondere bei Desfluran, nicht genau dargestellt werden. Für die Beschreibung der Trennung der Flurane mit dem TDM stellte Prof. KASPEREIT (Universität Erlangen) ein Matlab-Programm zur Verfügung, dessen Anwendung ausführlich in [119] erläutert ist. Dieses Programm wurde soweit modifiziert, dass mit dem gleichen Vorgehen, wie im vorherigen Abschnitt beschrieben, die thermodynamischen Parameter der kompetitiven Langmuir-Isothermen per Peak-Fitting, sowie die daraus resultierenden Leistungsparameter der Trennung bestimmt werden konnten. Die Anpassung erfolgte an je einem Einzelchromatogramm pro Fluran, da die Rechenzeiten, vor allem für Isofluran, keine parallele Anpassung von

3 Modifikation poröser Glasträger 2

mehreren Elutionsprofilen zuließen. Als Startwerte für das Fitting der Isothermenparameter, waren die Parameter aus dem vorangegangenen Abschnitt (Tab. 3.12) verwendet worden, wobei drei Parameter beim Fitting frei angepasst werden konnten. Dafür kam das numerische Verfahren zur nichtlinearen Regression nach MARQUARDT [159] in Matlab 2018b (Funktion: lsqnonlin) zum Einsatz. Ziel der Anpassung war die Minimierung der Fehlerquadratsumme (FQS) der experimentell ermittelten Gasphasenkonzentration, $c_{exp,i}$, und der simulierten Konzentration, $c_{theo,i}$, der Flurane:

$$FQS = \sum_{i=1}^n (c_{exp,i} - c_{theo,i})^2 \quad (3.2)$$

Der Trennfaktor α gibt in ein Verhältnis der Henry-Koeffizienten der Enantiomere zueinander vor, wodurch entsprechend jeweils nur $H_{S(+)}$ mit Hilfe der Modellierung ermittelt werden musste.

Die für die Anpassung des TDM nötigen Größen sind in Tabelle 3.13 dargestellt. Die axialen Dispersionskoeffizienten, D_{ax} , wurden entsprechend Gl. 1.38 berechnet. Eine Festlegung der NTP_{app} auf 250 erfolgte, da die nach der Chung und Wen Korrelation berechneten Bodenzahlen zu unverhältnismäßig hohen Rechenzeiten führten.

Tabelle 3.13: Zur Modellierung der Trennung der Fluran-Enantiomere anhand Gl. 1.39 notwendige Größen.

Größe		Isofluran		Desfluran	
		S(+)	R(-)	S(+)	R(-)
k_m	$\left[\frac{1}{s}\right]$	0,79	0,42	0,59	0,31
D_{ax}	$\left[\frac{m^2}{s}\right]$	$2,96 \cdot 10^{-5}$		$1,08 \cdot 10^{-5}$	
t_r^*	$[min]$	12,9	20,2	9,1	13,7
k	$[-]$	47,45	24,15	17,38	26,83
NTP	$[-]$	138	123	104	82
NTP_{app}	$[-]$	250		250	
t_0	$[min]$	0,18		0,53	
\dot{V}	$\left[\frac{ml}{min}\right]$	71		21	
u	$\left[\frac{m}{s}\right]$	$3,71 \cdot 10^{-3}$		$1,34 \cdot 10^{-3}$	
j_m	$[-]$	0,72		0,88	
ε	$[-]$	0,81			

t_r^* - Retentionszeiten der Enantiomere bei geringsten Injektionsvolumen ($V_{inj} = 0,04 \mu l$)

Eine Übersicht über die Isothermenparameter von Desfluran, die aus dem Fit-

3 Modifikation poröser Glasträger 2

ting des TDM gewonnen werden konnten, ist in Tab. 3.14 gegeben. Die Anpassung des Modells erfolgte an die gleiche experimentelle Datenbasis, wie im TIM. Die korrespondierenden Isothermenverläufe befinden sich im Anhang. Beim Vergleich der Parameter des Desflurans für das GDM fällt auf, dass sich lediglich der Wert für $b_{R(-)}$ deutlich von dem mit dem TDM ermittelten unterscheidet ($b_{R(-),GDM} = 5,03$).

Tabelle 3.14: Neu angepasster Parametersatz der Gl. 1.48 für die Desfluran-Enantiomere (Partikel PG-10 SE-54 03).

		Desfluran	
Parameter		S(+)	R(-)
H	$[-]$	75,78	118,85
b	$\frac{l}{g}$	1,97	9,42

Allerdings kann mit dem TDM das Elutionsprofil für Desfluran deutlich besser abgeschätzt werden (Abb. 3.15). Um das kompetitive Verhalten der Enantiomere im Fitting ausreichend einfließen zu lassen, wurden die Isothermenparameter aus der Anpassung des TDM an das Elutionsprofil der Injektion $\dot{V}_{inj} = 1 \mu\text{l}$ gewonnen (Abb. 3.15a). Dieses, als auch das Profil der 25fach kleineren Injektion, stimmt sehr gut mit der korrespondierenden Modellierung überein (Abb. 3.15b).

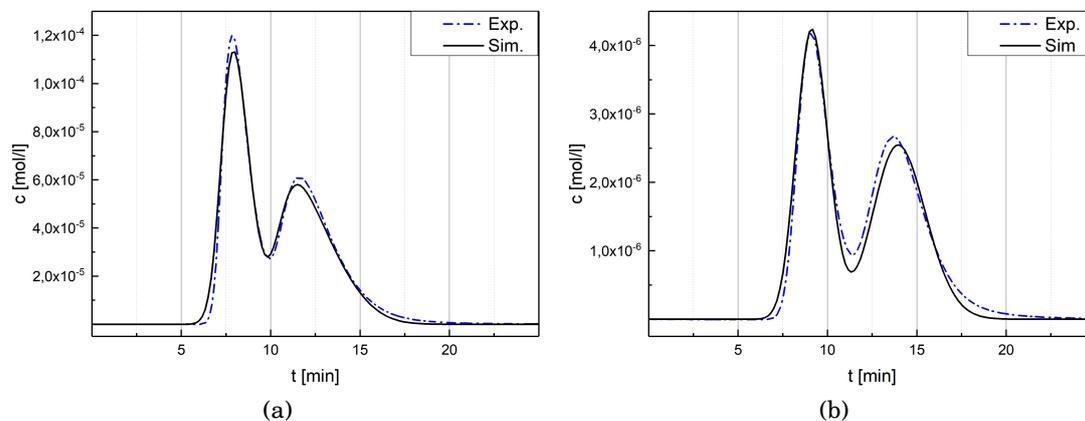


Abbildung 3.15: Vergleich der experimentellen (Strich-Punkt-Linie) mit den simulierten Elutionsprofilen (durchgezogene Linie) einer a) $1 \mu\text{l}$ und b) $0,04 \mu\text{l}$ Injektion Desfluran.

Da mit dem veränderten Modell die Elutionsprofile über einen breiten Konzentrationsbereich sehr gut abgebildet werden konnten, wurde eine Produktivitätsstu-

3 Modifikation poröser Glasträger 2

die in Abhängigkeit der injizierten Masse der racemischen Mischung durchgeführt (Abb. 3.16). Dabei verringerte sich die optimale Injektionsmasse racemischer Mischung auf rund $m_{inj} = 6 \text{ mg}$ (Optimum GDM $m_{inj} = 9,96 \text{ mg}$). Die Änderungen der Leistungsparameter der C1- und C2-Säulen sind im folgenden Abschnitt in Tabelle 3.18 gegeben. Die Produktivitätskurven sind in Abb. 3.16 aufgetragen. Eine relativ gute Übereinstimmung der vorhergesagten Produktivität mit der aus den experimentellen Chromatogrammen berechneten Produktivität ist ersichtlich.

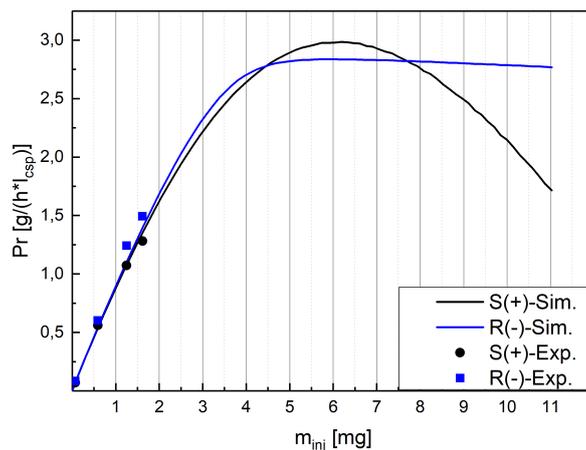


Abbildung 3.16: Die Abhängigkeit der Produktivität der Trennung der Enantiomere von der injizierten Masse Desflurans bei $\dot{V} = 21 \frac{\text{ml}}{\text{min}}$ ermittelt mit dem TDM. Die Linien zeigen die Ergebnisse der Simulationsstudie und die Symbole die Abschätzungen aus den Experimenten. (C1-Säule; $d_I = 6 \text{ mm}$, $L_C = 400 \text{ mm}$, $T = 28^\circ\text{C}$)

Aufgrund der Verbesserung in der modellbasierten Beschreibung der Trennung des Desfluran erfolgte auch die Auswertung der experimentellen Daten Isoflurans anhand des TDM. Zunächst wurde die identische Datenbasis wie im TIM verwendet. Aus der Auswertung der kleinsten Injektion konnten die Bodenzahlen der Enantiomere, 89 bzw. 80 für S und R, ermittelt werden. Mit diesen Werten für die NTP erfolgte ein Fitting des TDM an ein Chromatogramm mit $V_{inj} = 4 \mu\text{l}$. Abb. 3.17a zeigt das simulierte und experimentelle Profil. Die Übereinstimmungen der Fronten und der Peakposition des R(-)-Enantiomers ist, im Vergleich zu den Vorhergesagen des Desflurans, nicht sehr gut. Aus der Auswertung anderer Datensätze für Isofluran war bekannt, dass Bodenzahlen um 130 erreicht werden können (siehe Tab. 3.11). Daher erfolgte eine Neuberechnung mit den geschätzten Isothermenwerten und NTP für S(+) von 130 und R(-) von 120. Das dabei entstandene Chro-

3 Modifikation poröser Glasträger 2

matogramm ist in Abb. 3.17b vergleichend mit dem experimentellen dargestellt. Durch die Erhöhung der Bodenzahlen konnte eine sehr gute Übereinstimmung erzielt werden.

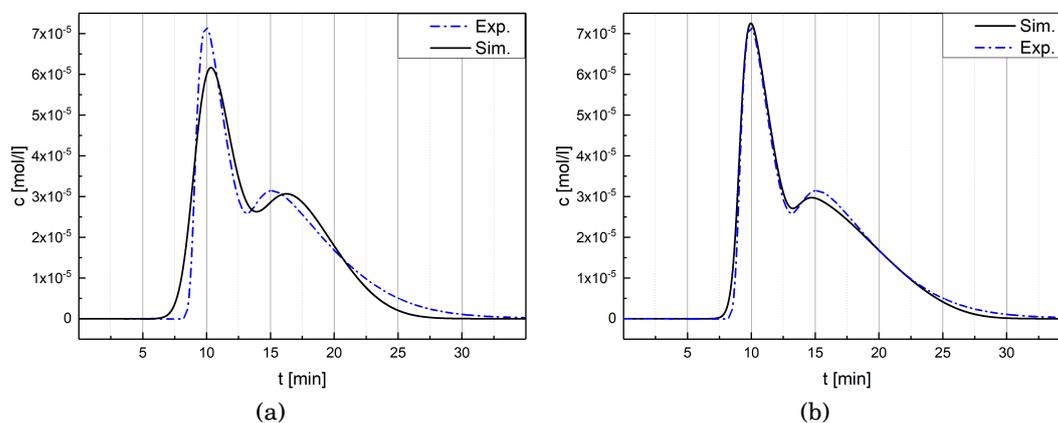


Abbildung 3.17: Vergleich der experimentellen (Strich-Punkt-Linie) mit den simulierten Elutionsprofilen (durchgezogene Linie) von Isofluran. Das Injektionsvolumen bei beiden Abb. beträgt $4 \mu\text{l}$. Dabei wurden für die Simulationen in a) ähnliche Bodenzahlen wie im GDM (rund 90) verwendet. Für b) erfolgte eine Anpassung der NTP auf 120 (S(+)) und 130 (R(-)) bei gleichen thermodynamischen Parametern.

Da nur mit den angepassten Bodenzahlen Modell und Experiment optimal übereinstimmten, wurde ein zusätzlicher experimenteller Datensatz (Partikel PG-15 SE-54 03), anhand des TDM, ausführlich ausgewertet. Die verwendeten Größen sind in Tab. 3.13 gegeben. Das Fitting des TDM und die Ermittlung der korrespondierenden Isothermenparameter erfolgte wiederum an ein gemessenes Chromatogramm mit $V_{inj} = 4 \mu\text{l}$ (Abb. 3.18d). Bei der Evaluierung der Chromatogramme kleinerer Injektionsvolumina anhand der gewonnen Isothermendaten zeigte sich, dass eine deutliche Diskrepanz zwischen Simulation und Experiment bei kleinen Injektionsmengen auftrat. Ein ähnliches Verhalten wurde bereits von Felinger et al. diskutiert [126], die feststellten, dass bei der Abschätzung von Isothermenparametern des gleichen Stoffsystems die Sättigungsbeladungen bei kleinen Injektionsmengen niedriger abgeschätzt wurden als bei großen Injektionsmengen. Der entgegengesetzte Trend wurde für Nichtlinearitätsparameter beschrieben. Der in [126] betrachtete Konzentrationsbereich umfasste etwa das 4,5 fache von der kleinsten zur größten Injektion. In dieser Arbeit war die maximale Injektionsmenge rund 50-mal größer als die kleinste injizierte Menge an Isofluran.

3 Modifikation poröser Glasträger 2

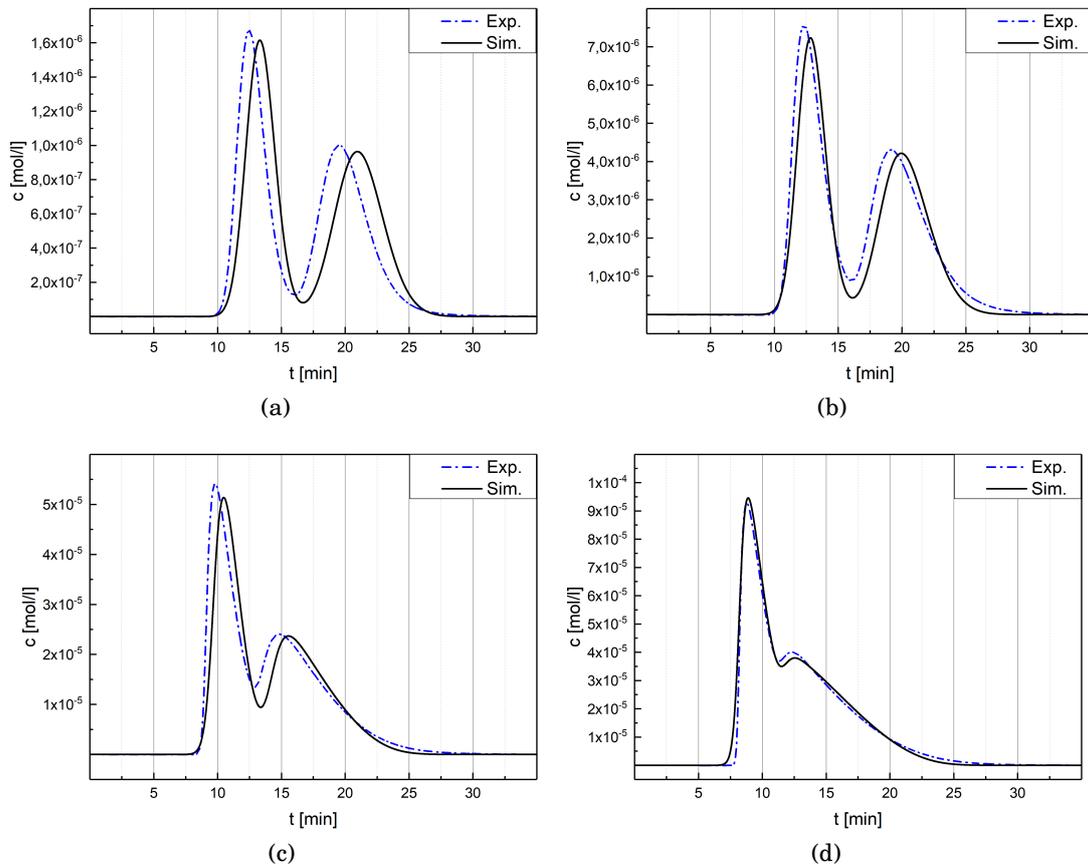


Abbildung 3.18: Vergleich der experimentellen (Strich-Punkt-Linie) mit den simulierten Elutionsprofilen (durchgezogene Linie) von a) 0,1, b) 0,4, c) 2,5 und d) 4 μ l Injektionen Isofluran. Für die Modellierung der Trennung wurde ein Datensatz der Probe PG-15 SE-54 03 verwendet.

Um festzustellen, ob ein ähnlicher Sachverhalt wie bei Felinger et al. [126] vorlag, wurden die Isothermenparameter der in Abb. 3.18 gezeigten experimentellen Chromatogramme separat abgeschätzt und sind in Tab. 3.15 dargestellt. Aus den abgeschätzten Parametern wurde die entsprechende Sättigungbeladung berechnet. Die ermittelten Sättigungbeladungen wiesen den gleichen Trend auf und stiegen von der kleinsten zur größten injizierten Stoffmenge kontinuierlich an.

3 Modifikation poröser Glasträger 2

Tabelle 3.15: Parametersätze der Gl. 1.48 für der Isofluran-Enantiomere gewonnen durch Fitting des TDM an die einzelnen Chromatogramme der jeweiligen Injektionsvolumina (Partikel PG-15 SE-54 03) .

V_{inj} [μl]		Isofluran							
		0,1		0,4		2,5		4	
Parameter		S(+)	R(-)	S(+)	R(-)	S(+)	R(-)	S(+)	R(-)
H	$[-]$	308,3	490,2	323,3	514,1	328,0	518,3	318,3	502,9
b	$\frac{l}{g}$	20,00	69,67	17,90	50,17	12,10	37,02	7,16	27,37
q_s	$\frac{g}{l}$	15,14	7,04	18,06	10,27	27,11	14,00	44,45	18,37

Den Abschluss der Modellierungsarbeiten mit dem TDM bildete eine Produktivitätsstudie der C1-Säule für Trennung der Isofluranenantiomere, bei der sich kein gravierender Unterschied zur Studie mit dem GDM ergab. Diese Daten sind im Anhang zu finden.

3.2.3.3 Ergebnisse der Berechnungen zur Maßstabsvergrößerung

Das Ziel für die Maßstabsvergrößerung wurde zuvor erläutert. Die Berechnung des Scale-Ups erfolgte mit der klassischen Gl. 1.58. In den folgenden Tab. 3.16 und 3.17 ist eine Übersicht der verwendeten chromatographischen Parameter für Isofluran und Desfluran für die kleine Säule gegeben. Dem gegenüber stehen die berechneten, einzustellenden Prozessbedingungen für die C2-Säule, sowie deren erwarteten Leistungsparameter (nach GDM).

3 Modifikation poröser Glasträger 2

Tabelle 3.16: Prozessgrößen der C1- und C2-Säulen, sowie deren mittels GDM bestimmten Leistungsparameter für die optimale injizierte Menge für Isofluran. [130]

Säule		Klein		Groß	
d	[mm]	6		15,6	
\dot{V}	$\left[\frac{ml}{min}\right]$	71		480	
V_{inj}	[μl]	5,8		39,2	
t_Z	[min]	23,8		23,8	
Enantiomer		S(+)	R(-)	S(+)	R(-)
m_{inj}	[mg]	4,34	4,34	29,3	29,3
Y	[–]	0,64	0,55	0,64	0,55
PR	$\left[\frac{g}{h \cdot l_{ads}}\right]$	3,26	2,82	3,26	2,82
m_{coll}	$\left[\frac{mg}{h}\right]$	7,07	6,05	47,3	40,9
t ($m_{coll} = 1 g$)	[h]	141,5	165,1	21,1	24,4

Tabelle 3.17: Prozessgrößen der C1- und C2-Säulen, sowie deren mittels GDM bestimmten Leistungsparameter für die optimale injizierte Menge für Desfluran. [130]

Säule		Klein		Groß	
d	[mm]	6		15,6	
\dot{V}	$\left[\frac{ml}{min}\right]$	21		142	
V_{inj}	[μl]	6,8		46,0	
t_Z	[min]	11,7		11,7	
Enantiomer		S(+)	R(-)	S(+)	R(-)
m_{inj}	[mg]	4,98	4,98	33,7	33,7
Y	[–]	0,60	0,51	0,59	0,51
PR	$\left[\frac{g}{h \cdot l_{ads}}\right]$	7,02	6,02	7,00	6,02
m_{coll}	$\left[\frac{mg}{h}\right]$	15,2	12,9	101,6	87,4
t ($m_{coll} = 1 g$)	[h]	65,9	77,3	9,8	11,4

Im abschließenden Kapitel 5 wird nochmal auf die Ergebnisse der Simulationen mit dem GDM und deren experimentelle Umsetzung eingegangen.

Die Daten der zusätzlich durchgeführten Produktivitätsstudie für Desfluran auf Basis des TDM sind in Tab. 3.18 aufgeführt. Vergleichend mit den Abschätzungen des GDM ist festzustellen, dass unter Berücksichtigung der identischen Pro-

3 Modifikation poröser Glasträger 2

zessbedingungen die Produktivität sich auf weniger als die Hälfte verringert, von $6,02 \frac{g}{h \cdot l_{ads}}$ auf $2,84 \frac{g}{h \cdot l_{ads}}$. Das liegt zum einen an dem deutlich verringerten optimalen Injektionsvolumen racemischer Mischung ($V_{inj,GDM} = 6,8 \mu l$, $V_{inj,TDM} = 4,2 \mu l$) und zum anderen an der um fünf Minuten gestiegenen Zykluszeit. Bei der Abschätzung der Produktivität von Desfluran mit dem GDM kann außerdem davon ausgegangen werden, dass die Produktivität aufgrund der fehlenden Injektionsvolumen $> 1 \mu l$ überschätzt wurde. In die abschließende Bewertung des Prozesses in Abschnitt 5.3 werden die Ergebnisse der Produktivitätsstudien, erstellt mit dem TDM, einfließen.

Tabelle 3.18: Prozessgrößen der C1- und C2-Säulen, sowie deren mittels TDM bestimmten Leistungsparameter für die optimale injizierte Menge für Desfluran.

Säule		Klein		Groß	
d	[mm]	6		15,6	
\dot{V}	$[\frac{ml}{min}]$	21		142	
V_{inj}	[μl]	4,2		28,4	
t_Z	[min]	16,7		16,7	
Enantiomer		S(+)	R(-)	S(+)	R(-)
m_{inj}	[mg]	3,11	3,11	21,0	21,0
Y	[-]	0,58	0,55	0,58	0,55
PR	$[\frac{g}{h \cdot l_{ads}}]$	2,98	2,84	2,98	2,84
m_{coll}	$[\frac{mg}{h}]$	6,4	6,1	43,3	41,2
t ($m_{coll} = 1 g$)	[h]	156,3	163,9	23,1	24,3

3.3 Zwischenfazit: Physikalische Beschichtung der porösen Glasträger, Charakterisierung und Modellierung

Das dritte Kapitel dieser Arbeit erläuterte zunächst die experimentellen Arbeiten zur Funktionalisierung der PG mittels Imprägnierung mit einem Polysiloxan-Selektorgemisch. Dabei wurde auf den von König [85] entwickelten Selektor, Octakis(3-O-butanyol-2,6-di-O-n-pentyl)- γ -CD, und die von Schurig et al. ausführlich beschriebene [90, 91, 93] und patentierte Vorgehensweise zur Immobilisierung des Selektors zurückgegriffen und für die PG neu kombiniert.

Um die Supports beschichten zu können, musste als erstes deren Oberfläche mit

3 Modifikation poröser Glaträger 2

HMDS deaktiviert werden. Erst dadurch ließ sich die Oberfläche der PG mit den verwendeten, unpolaren Polysiloxanen imprägnieren. Außerdem konnten dadurch Wechselwirkungen zwischen der Oberfläche der Glaträger mit den Fluranen ausgeschlossen werden. Anschließend wurde die CSP immobilisiert. Für die Entwicklung der stationären Phasen wurden zunächst zwei verschiedenen Polysiloxane, OV-73 und SE-54, getestet. Bei gleichen Eigenschaften der Beschichtungen und chromatographischen Bedingungen ermöglichte SE-54 eine effizientere Trennung bei identischer Selektivität. Im nächsten Schritt wurden die Eigenschaften der Beschichtung, d.h. der Massenanteil der Beschichtung und deren Zusammensetzung, variiert. Es kristallisierte sich heraus, dass eine Beschichtung der Glaträger mit einer Oberflächenbeladung von $4,49 \frac{mg}{m^2}$ CSP, die in einem Massenverhältnis von Polysiloxane und Selektor von 1:1 eingestellt wurde, die beste Trennung aufwies. Schließlich wurde der Einfluss der Struktureigenschaften der Glaträger auf die Trennung untersucht. Es kamen erstmals vom AK ENKE neu entwickelte Supports mit hierarchischer Porenstruktur in Granulatform zum Einsatz. Die getesteten hierarchischen Gläser offenbarten potentiell sehr gute Eigenschaften für die Entwicklung einer stationären Phase. Durch die Optimierung der Partikelform und -größenverteilung wäre es möglich gewesen, eine höhere theoretische Bodenzahl zu erreichen. Da PG mit hierarchischer Porenstruktur zum Zeitpunkt der Untersuchungen der stationären Phasen noch nicht in ausreichend großen Mengen zur Verfügung standen, wurden für die Prozessauslegung Partikel mit einem mittleren $d_P \approx 61 \text{ nm}$, $V_P \approx 1 \frac{cm^3}{g}$ und einer Partikelgrößenverteilung von $52\text{-}100 \mu m$ verwendet. Mit der entwickelten stationären Phase konnte für beide Flurane ein Trennfaktor $\alpha \geq 1,6$ erzielt werden. Für Isofluran wurde eine gute Auflösung von $R= 1,5$ und für Desfluran ein $R= 1,07$ erreicht. In Tab. 3.19 sind die Zusammensetzungen der hier entwickelten CSP der aus den Vorarbeiten des AK SCHURIG bekannten CSP vergleichend gegenübergestellt. Gravierender Unterschied ist die deutlich geringere Menge an eingesetztem Polysiloxan SE-54 und das damit verbundene Verhältnis von Selektor zu Polysiloxan. Ebenso unterscheidet sich die hier entwickelte CSP durch die Tatsache, dass für die Trennung von Des- und Isofluran die selbe Säule (Kaskade L= $4 \times 100 \text{ mm}$ $d_I= 6 \text{ mm}$) unter ähnlichen chromatographischen Bedingungen (lediglich unterschiedlicher Trägergasstrom) genutzt werden konnte.

3 Modifikation poröser Glasträger 2

Tabelle 3.19: Vergleich der Zusammensetzung der in dieser Arbeit entwickelten CSP für die porösen Glassupports mit der aus der Literatur [90, 89, 92] bekannten CSP auf kommerziellen Chromosorb P/AW DMCS. (AW= acid washed, DMCS= Dimethylchlorosilan)

Beschichtung	03	SCHURIG[90]
Bedeckungsrate $\frac{m_{CSP}}{m_{solid}} [\%]$	35	20
Selektor : Polysiloxan	1:1	1:10
Oberflächenbeladung $\frac{m_{CSP}}{A_{spec}} \left[\frac{mg}{m^2} \right]$	4,49	31,80
Oberflächenbeladung $\frac{m_{Sel}}{A_{spec}} \left[\frac{mg}{m^2} \right]$	2,24	3,38

Durch Anpassung eines einfachen chromatographischen Säulenmodells (GDM) an die experimentellen Ergebnisse, mit Hilfe der Peak-Fitting-Methode, wurden im TIM Multi-Langmuir-Isothermen für beide Anästhetika parametrisiert. Darauf bauten Simulationsstudien zur Optimierung der Produktivität der Trennung der beiden Anästhetika auf. Anhand der Produktivitäten wurde im abschließenden Schritt die benötigte Maßstabsvergrößerung für den präparativen Prozess berechnet. Auf Grundlage dieser Berechnungen wurde ein Prozesskonzept entworfen, dass in den folgenden Kapiteln ausführlich beleuchtet werden soll.

Eine in dieser Arbeit zusätzlich durchgeführte Studie zur quantitativen Auswertung der experimentellen Daten mit dem flexibleren TDM zeigte, dass die Trennung der Desfluranenantiomere mit diesem chromatographischen Modell deutlich besser als mit dem GDM beschrieben werden kann. Die korrespondierende Produktivitätsstudie ergab eine deutlich niedrigere Produktivität der C1-Säule für die Separation der Desfluranenantiomere in Abhängigkeit der Injektionsmenge bei gleicher Reinheit im Vergleich zur GDM-Studie. Daher werden die mit dem TDM abgeschätzten Produktivitäten für die Desflurantrennung in die abschließende Bewertung des in Kapitel 5 vorgestellten Prozesse mit einfließen. Für Isofluran konnten die Elutionsprofile hoher Konzentrationen mit dem TDM sehr gut beschrieben werden. Allerdings zeigte sich, dass der gesamte experimentell untersuchte Konzentrationsbereich nicht mit einem Isothermenparametersatz beschrieben werden kann. Trotz der Verbesserungen in der Beschreibung der Chromatogramme zeigte die Produktivitätsstudie für Isofluran keinen gravierenden Unterschied zu der im TIM erstellten.

4 Charakterisierung unselektiver Adsorbentien zur Produktspeicherung

Aus Vorarbeiten SCHURIGS ist bekannt, dass die Rückgewinnung der Enantiomere der Flurane unmittelbar nach der Trennung technisch schwierig ist. Aufgrund der hohen Verdünnung und Volatilität der Flurane war eine effektive Kondensation lediglich mit dem kontinuierlichen Einsatz von flüssigem Stickstoff während der gesamten Prozessdauer zu gewährleisten [90, 93]. Da in dieser Arbeit ein präparativer diskontinuierlicher Prozess zur Trennung insbesondere der Desfluran-Enantiomere realisiert werden sollte und Prozesszeiten von mehr als 24 Stunden geplant waren (siehe Kapitel 5.1), wurde ein Gesamtkonzept entwickelt, das eine Zwischenspeicherung der getrennten Fraktionen vor deren Kondensation vorsah. Dafür wurden Speichersäulen (engl. capture column, CC), gefüllt mit unselektiven Materialien, entworfen und präpariert. Diese CC sollten im Stop-Flow-Modus betrieben werden. Das heißt, dass eine CC nur während der Sammelzeit einer Fraktion, z. B. des S(+)-Enantiomers, mit Trägergas durchströmt werden sollte. Da in der Literatur die Speicherkapazität und Regenerierbarkeit passender Adsorbentmaterialien für die Flurane zuvor bereits diskutiert wurden, ohne diese oder die ermittelten thermodynamischen Daten genau zu benennen [160], musste zunächst ein passendes Material für die CC gefunden und charakterisiert werden.

Im Folgenden sind die getesteten Materialien beschrieben. Der geplante Betrieb und die damit zusammenhängende vereinfachte Auslegung der Speichersäulen wird erläutert. Aufbau und Betrieb der verwendeten Apparatur für die Durchführung der Frontanalysen und deren Ergebnisse werden diskutiert. Den Abschluss des Kapitels bildet die Dimensionierung der CC.

Der AK BATHEN veröffentlichte 2016 und 2017 Ergebnisse zur Untersuchung der Adsorptionskapazität von Materialien für Flurane [161, 162]. Die Ergebnisse sollen nachfolgend als Vergleichsreferenz herangezogen werden.

4.1 Untersuchte Materialien

Im Folgenden sollen die für die Adsorption der getrennten Fraktionen untersuchten Materialien vorgestellt werden. Dabei sind für die Aufgabe zwei Kriterien wichtig. Zum einen ist die Aufnahmefähigkeit (Kapazität) von Bedeutung, d.h. wie viel Fluran das Material unter gegebenen Bedingungen speichern kann. Die Kapazität sollte hoch sein, damit die Speichersäulen klein gestaltet werden können. Ebenso wichtig ist die Regenerierbarkeit der CC. Eine schnelle und annähernd vollständige Freisetzung der gespeicherten Materialien ist für die „Produktion“ von größeren Mengen reiner Enantiomere vorteilhaft.

Bei den meisten getesteten Materialien handelte es sich um Zeolithe, da diese bereits in der Industrie eine breite Anwendung zur Gasreinigung und -speicherung finden und daher meist einfach und günstig zu beschaffen sind. Zeolithe sind Aluminosilikate, die SiO_4^{2-} - und AlO_4^{3-} Tetraeder als Grundbaustein (primary building unit, PBU) besitzen. Die PBUs sind über ihre Sauerstoffatome untereinander zu größeren Struktureinheiten, den Secondary Building Units (SBU), verknüpft, aus denen hoch geordnete Kristallstrukturen mit Hohlräumen und Kanälen gebildet werden. In diesen Hohlräumen sind zum Ladungsausgleich Kationen eingelagert, durch deren Spezies die Struktureigenschaften der Zeolithe beeinflusst werden können.

Bei den Zeolithen 5AK (Typ-A, Abb. 4.1a) und NaMSXK (Typ-X, Abb. 4.1b), die vom Zeolithwerk Bad Köstritz (CWK) zur Verfügung gestellt wurden, bilden die PBUs den Sodalith-Käfig. Sind die Käfige über die vier Ringfläche verknüpft, entsteht die Zeolith A Struktur. Bei dem in dieser Arbeit untersuchten Zeolithen A handelt es sich um die Magnesium-Kationen Variante, wodurch die Poren einen Zugang von 0,5 nm besitzen [53]. Der Zeolith NaMSXK besitzt die Gitterstruktur des Faujasit, bei dem die Sodalit-Käfige über ihre Sechsringflächen miteinander verbunden sind. Beim untersuchten Zeolithen bildet Natrium das Kation, wodurch die Porenöffnung 0,9 nm (laut Hersteller) im Durchmesser betrug [53]. Beide Zeolithe sind mit einem Modul, dem Verhältnis von SiO_2 und Al_2O_3 , von 1 bzw. 2,35 sehr hydrophil.

Weiterhin wurden zwei Zeolithe der Firma Clariant getestet. Zum einen HCZP 200E (Abb. 4.1d), ein Zeolith mit ZSM-5 Gitterstruktur, der für wissenschaftliche Zwecke als Versuchscharge hergestellt wurde. Bei der ZSM-5 Struktur werden die PBUs zu Pentasileinheiten verknüpft, aus denen zehngliedrige Ringkanäle gebildet werden. Der zweite Zeolith der Firma Clariant war der HCZB 150E (Abb. 4.1c),

4 Charakterisierung unselektiver Adsorbentien zur Produktspeicherung

der eine Beta-Zeolith Gitterstruktur besitzt und aus dem kommerziellen Programm von Clariant bezogen werden kann. Beta-Zeolithe sind aus Polymorphen A und B in einem 60:40 Verhältnis aufgebaut. Sie bilden dabei dreidimensionale Kanalstrukturen mit 12-gliedrigen Ringöffnungen als Zugang. Die Zeolithe HCZP 200E und HCZB 150E waren partiell dealuminiert mit Modulen von 230 bzw. 130, wodurch diese hydrophob sind.

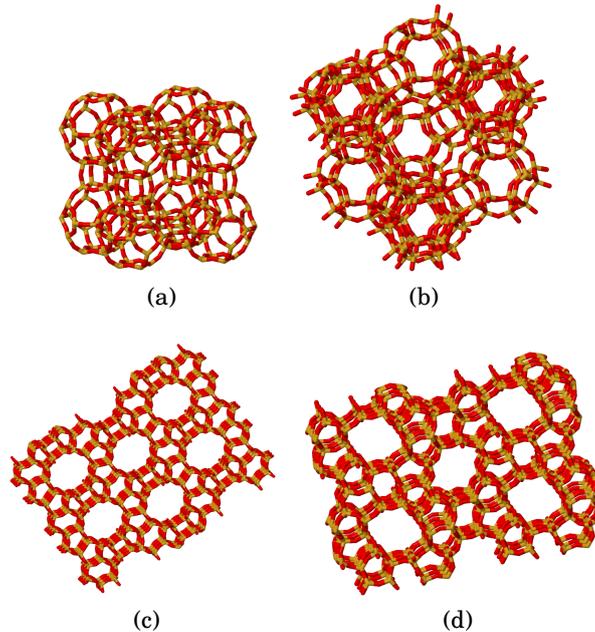


Abbildung 4.1: a) Zeolith A (alpha Käfig), b) Zeolith 13 X Käfig (Faujasit Gitter), c) Beta- Zeolith Gitter d) ZSM-5 (MFI) Gitter. (Darstellungen gestaltet mit Jmol V. 14.29.10, Freeware)

Von den Universitäten Hamburg (AK FRÖBA) und Leipzig (AK ENKE) wurden für die Speicherung der Flurane spezielle poröse Glaspartikel zur Untersuchung bereitgestellt (MB 468). Dieses Glas wurde pseudomorph transformiert [62, 63]. Dadurch können spezifische innere Oberfläche bis zu 1000 m² erreicht werden. Dieses Glas ist aufgrund der Silanolgruppen an dessen Oberfläche hydrophil. In Tab. 4.1 sind die wichtigsten Texturmerkmale zusammengefasst. Die Dichten wurden mittels Pyknometrie an der Hochschule Anhalt gemessen. Durch Stickstoff-Adsorption erfolgte die Bestimmung der spezifischen Oberflächen. Die Partikel- und Porengrößen entsprechen den Herstellerangaben.

4 Charakterisierung unselektiver Adsorbentien zur Produktspeicherung

Tabelle 4.1: Struktureigenschaften der untersuchten Adsorbentien.

Probe	Struktur	d_{Por} [nm]	d_{Part} [mm]	Form	A_{spec} [$\frac{m^2}{g}$]	ρ [$\frac{g}{cm^3}$]
CWK Bad Köstritz						
NaMSXK	Typ-X	0,9	1,2-2	Kugel	689	2,4193
5AK	Typ-A	0,5	1,2-2,5	Kugel	600	2,3185
Clariant						
HCZP 200E	MFI	0,7	≈ 1 ($l \approx 10$)	Zylinder	351	1,0769
HCZB 150E	Beta	0,7	≈ 1 ($l \approx 10$)	Zylinder	585	1,983
Universität Hamburg						
MB 468	MCM-41	4,2	100-200 μm	Kugel	904	2,0179

Alle Materialien bringen eine hohe spezifische innere Oberfläche mit, die für die Adsorption der Flurane mit sehr wichtig ist. Außerdem kann es bei der Adsorption von Vorteil sein, dass sich auf der Oberfläche aktive Zentren befinden die, neben den van-der-Waals-Kräften (Dispersionsadsorption), anderweitig mit den Fluranen interagieren können. So ist davon auszugehen, dass die Flurane, die ein moderates Dipolmoment besitzen ($\vec{p}_{Des} = 1,74$ D und $\vec{p}_{Iso} = 1,57$ D [163]), mit den positiven Gegenionen der Zeolithe NaMSXK und 5AK in Ionen-Dipol-Interaktionen eingehen können. Des Weiteren können die Flurane mit den Sauerstoffatomen, die eine negative Partialladung besitzen, als Dipol-Dipol interagieren. Diese sind vergleichsweise schwach gegenüber den Ionen-Dipol-Wechselwirkungen und daher bei den CWK-Zeolithen zu vernachlässigen [162]. Bei den dealuminierten Zeolithen HCZP 200E und HCZB 150E findet die Adsorption der Flurane nahezu ausschließlich über die London-Kraft (Dispersion/ van-der-Waals) statt. Die Silanolgruppen des MB468 interagieren als Dipol-Dipol mit den Fluranen.

4.2 Vereinfachte „Capture column“-Auslegung

Wie bereits in der Einleitung dieses Kapitels der Arbeit erwähnt, sollten die geplanten CC im Stop-Flow-Betrieb genutzt werden, um die drei bei der Trennung entstehenden Fraktionen, S(-), R(+) und mittlere Mischfraktion, voneinander getrennt speichern zu können. Das Flussprofil für einen solchen zyklischen Stop-Flow-Betrieb der Speichersäulen für das Sammeln der Desfluranfraktionen ist in Abb. 4.2 gezeigt. Der Volumenstrom des Trägergases sollte in der gesamten Anlage konstant gehalten werden. Für eine einfache Auslegung dieser CC wurde der

4 Charakterisierung unselektiver Adsorbentien zur Produktspeicherung

Innendurchmesser auf 15,6 mm, also dem der Trennsäule, festgelegt.

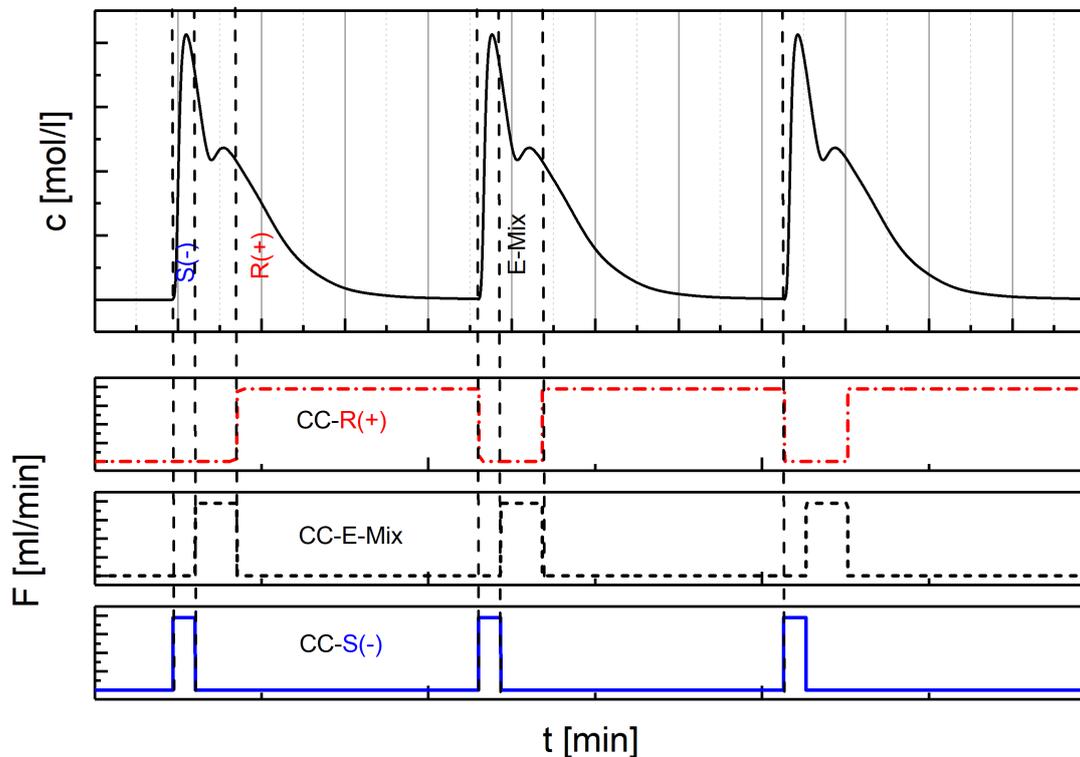


Abbildung 4.2: Oben ist das eluierende Konzentrationsprofil der Trennsäule dargestellt. Darunter sind die Volumenstromprofile der einzelnen CC dargestellt, die sich aus den unterschiedlich langen Sammelzeiten der Fraktionen ergeben. Die Positionen der vertikalen, gestrichelten Linien zeigen die Schaltzeiten des Multipositionsventil an.

Somit musste nur die benötigte Länge der CC bestimmt werden. Dafür wurde die Annahme getroffen, dass sich das Phasenverhältnis (F^{cap}), d.h. die Packungsgüte, der Speichersäulen nicht wesentlich von dem der für die Frontalanalysen verwendete Säule unterscheidet. Außerdem wurden zur Bestimmung der Länge der CC die Elutionsprofile der Trennsäule als Rechteckprofile approximiert, die sich in den CC durch das zyklische Zu- und Abschalten des Trägergasstrom wieder spiegeln, wie in Abb. 4.3 schematisch dargestellt.

4 Charakterisierung unselektiver Adsorbentien zur Produktspeicherung

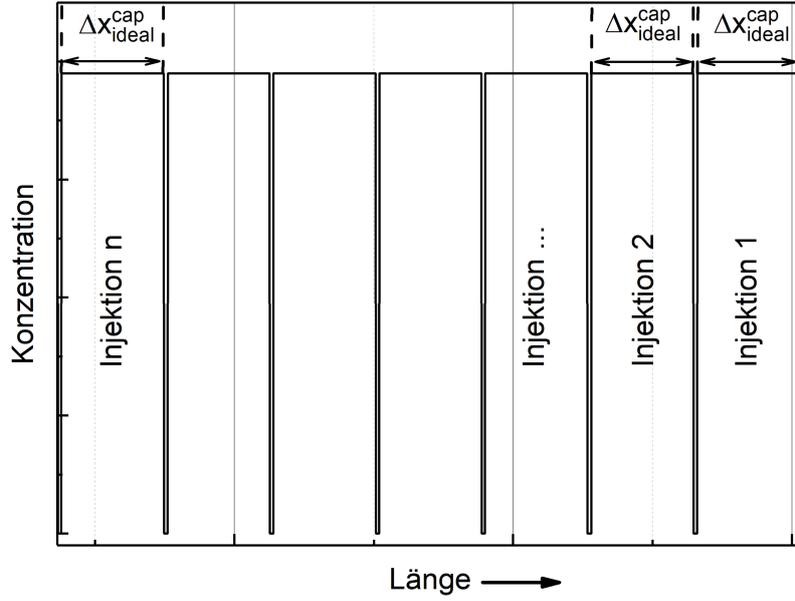


Abbildung 4.3: Ideализierte Darstellung der Speicherung der Elutionsprofile der Fraktionen in der Speichersäule.

Somit wurde die eintretende Konzentrationsfront als Schockfront betrachtet, die während der Speicherzeit, t^{cap} , der jeweiligen Fraktion nicht aus der Säule durchbrechen sollte. Die benötigte Säulenlänge (Eindringtiefe), Δx_{ideal}^{cap} , der jeweiligen Enantiomerenfraktion in die CC pro Injektion kann berechnet werden, durch Umstellung von Gl. 1.7 nach t_0 und einsetzen in Gl. 7.2:

$$t^{cap} = \frac{V^{cap} \cdot \epsilon_{tot}}{\dot{V}^{sep}} \left(1 + F^{cap} \cdot \frac{q^{cap}(c_{max}^{sep}, T^{cap})}{c_{max}^{sep}} \right) \quad (4.1)$$

c_{max}^{sep} ist die maximale Konzentration der jeweiligen Fraktion, die die Trennsäule verlässt. Mit der Annahme einer Schockfront und den experimentell ermittelten Isothermendaten der Materialien kann die Beladung, q^{cap} , in Abhängigkeit der Festbetttemperatur (T^{cap}) berechnet werden. Durch Ersetzen des Volumen des CC-Abschnitts $V^{cap} = \Delta x_{ideal}^{cap} \cdot A^{cap}$ und des Gesamtvolumenstrom $\dot{V}^{sep} = u_0 \cdot A^{cap} \cdot \epsilon_{tot}$ wird Gl. 4.1 umgeformt zu:

$$\Delta x_{ideal}^{cap} = \frac{u_0 \cdot t^{cap}}{1 + F^{cap} \cdot \frac{q^{cap}(c_{max}^{sep}, T^{cap})}{c_{max}^{sep}}} \quad (4.2)$$

In Gl. 4.2 steht u_0 für die Leerrohrgeschwindigkeit.

4 Charakterisierung unselektiver Adsorbentien zur Produktspeicherung

In der Realität führt die axiale Dispersion zu einem Breitlaufen der Banden, insbesondere während der „Ruhephase“. Hier führt der Konzentrationsgradient entlang der Ortskoordinate dazu, dass sich die Moleküle in den Poren in Richtung Säulenausgang fortbewegen, da der Gradient in diese Richtung am größten ist. Am Säuleneingang werden während der Anlagenbetriebs immer neue Konzentrations-sprünge aufgeprägt, was eine Diffusion in diese Richtung unwahrscheinlich macht. Dadurch ergibt sich eine effektive Eindringtiefe,

$$\Delta x_{eff,i}^{cap} = \Delta x_{idea,i}^{cap} + \Delta x_{diff,i}^{cap} \quad (4.3)$$

die sich aus Δx_{ideal}^{cap} und der Peakverbreiterung durch Diffusion Δx_{diff}^{cap} zusammensetzt.

Die Diffusion in porösen Medien kann zunächst gleich der im freien Raum mit dem Fick'schen Gesetz beschrieben werden.

$$J_i = -\frac{D_{mol,i} \cdot \varepsilon_p}{\tau} \frac{dc_i}{dx} = -D_{eff,i} \frac{dc_i}{dx} \quad (4.4)$$

Die Stoffstromdichte J wird beschrieben durch den molekularen Diffusionskoeffizienten, der mit der Porosität der Partikel, ε_p , und deren Tortuosität, τ , korrigiert wird, wodurch ein effektiver Diffusionskoeffizient, D_{eff} , gebildet wird und dem Konzentrationsgradienten über der Ortskoordinate [164]. Für die in dieser Arbeit verwendeten Materialien kann, aufgrund der Porengröße, der KNUDSEN-Diffusionsmechanismus in Betracht gezogen werden. Im Gegensatz zur freien molekularen Diffusion interagieren die Gasteilchen bei der Knudsen-Diffusion wesentlich öfter mit der Porenwand als miteinander. Dies ist immer dann der Fall, wenn die mittlere freie Weglänge $\bar{\lambda}$ kleiner ist als der Porendurchmesser. Nach der kinetischen Gastheorie ist $\bar{\lambda}_0$ bei Standardbedingungen ($T_0 = 25^\circ\text{C}$, $p_0 = 1\text{bar}$) definiert als

$$\bar{\lambda}_0 = \frac{k_B \cdot T_0}{\sqrt{2} \cdot \pi \cdot \sigma^2 \cdot p_0} \quad (4.5)$$

k_b und σ stehen für die Boltzmann-Konstante und den gaskinetischen Stoßdurchmesser [165, 166]. Der, aus der Literatur entnommene [167, 162], gaskinetische Stoßdurchmesser und die nach Gl. 4.5 berechneten mittleren freien Weglängen unter Standardbedingungen sind in Tab. 4.2 dargestellt.

4 Charakterisierung unselektiver Adsorbentien zur Produktspeicherung

Tabelle 4.2: σ und λ_0 für Des- und Isofluran.

	σ [nm]	λ_0 [nm]
Desfluran	0,53	32,56
Isofluran	0,54	31,36

Bei abweichenden Betriebsbedingungen kann die mittlere freie Weglänge berechnet werden durch:

$$\bar{\lambda}_F = \bar{\lambda}_0 \cdot \frac{p_0}{p} \cdot \frac{T}{T_0} \quad (4.6)$$

Für die Stoffstromdichte kann dann geschrieben werden

$$J_i = -D_K \frac{dc_i}{dx} \quad (4.7)$$

Der KNUDSEN-Diffusionskoeffizienten (D_K) entspricht, bei Annahme von zylindrischen Poren und dem idealen Gasgesetz,

$$D_K = \frac{4d_{Pore}}{3} \sqrt{\frac{M}{2\pi \cdot R \cdot T}} \quad (4.8)$$

bzw. kann bei nicht zylindrischen Poren analog Gl. 4.4 angepasst werden

$$D_{K,eff} = \frac{\varepsilon_P}{\tau_K} \frac{4d_{Pore}}{3} \sqrt{\frac{M}{2\pi \cdot R \cdot T}} \quad (4.9)$$

Der Totuositätsfaktor der Knudsen-Diffusion ergibt sich aus der empirischen Gl. 4.10 nach KAST [168, 165]

$$\tau_K = \tau^{1,7} \quad (4.10)$$

Die zusätzliche Eindringtiefe folgt aus

$$\Delta x_{Diff,i}^{cap} = \sqrt{D_{eff} \cdot t_{Diff,i}} \quad (4.11)$$

Somit kann die Gesamtlänge der CC aus dem Produkt der Anzahl aufgegebenen Injektionen und der Eindringtiefe jeder Fraktion i in die Speichersäule berechnet werden.

$$l^{cap} = n^{cycle} \cdot \Delta x_{eff,i}^{cap} \quad (4.12)$$

Dadurch ist die Dimension einer CC relativ einfach, unter Verwendung von thermodynamischen Daten der Flurane, zu bestimmen, die eine bestimmte Menge Enantiomere (abhängig von der n^{cycle}) nach der Trennung zwischenspeichern zu kann.

4.3 Versuchsstand zur Durchführung von Frontalanalysen

Für die Ermittlung der Adsorptionsisothermen der zuvor beschriebenen Materialien wurde zunächst das in Abb. 4.4 dargestellte Setup der experimentellen Anlage aufgebaut. Eine detaillierte Stückliste der in der Anlage verbauten Komponenten befindet sich im Anhang. Alle Thermostaten, Massendurchfluss- (MFC) und Druckregler (PIC) sowie sämtliche vorhandenen Sensoren werden über ein Siemens Sigmatic 7 Prozessleitsystem (SPS) überwacht und geregelt.

Ausgangspunkt ist ein Edelstahldoppelmantelautoklav (Abb. 4.4, beschriftet mit Des/Iso), der sowohl druck- und Temperaturregelbar ist. Der Autoklav wurde für die Ermittlung der Adsorptionsisothermen mit einem der Flurane befüllt, in dem dieser als erstes mit einer Vakuumpumpe (Vacuubrand, PC 3001 Vario Pro) auf 10 mbar evakuiert wurde. Anschließend wurde racemisches Gemisch mit Hilfe des Unterdrucks in den Autoklav gefördert, wobei darauf geachtet wurde, keine Luft anzusaugen. Anschließend wurde der Autoklav mittels eines Thermostaten (TH101) über den Doppelmantel temperiert. Um die gewünschte Gasphasentemperatur einstellen zu können, wurde ein PT-100 Widerstandstemperturfühler (T101) in den Autoklav eingebaut. Nach abgeschlossener Temperierung und Einstellung des Dampfdruckes des Flurans musste im Autoklav ein Betriebsdruck eingestellt werden, da für die Entnahme eines kontrollierten Gasstroms mit dem verbauten MFC (MFC101) ein Mindestvordruck von einem bar nötig war. Dafür wurde ein digitaler Druckregler verwendet (PIC104), der den Autoklav mit Helium befüllte. Dadurch wurde eine erste Verdünnung des Analytenstroms erreicht. Im Anschluss an die Einstellung des Drucks kann die Entnahme des Analytenstroms beginnen.

4 Charakterisierung unselektiver Adsorbentien zur Produktspeicherung

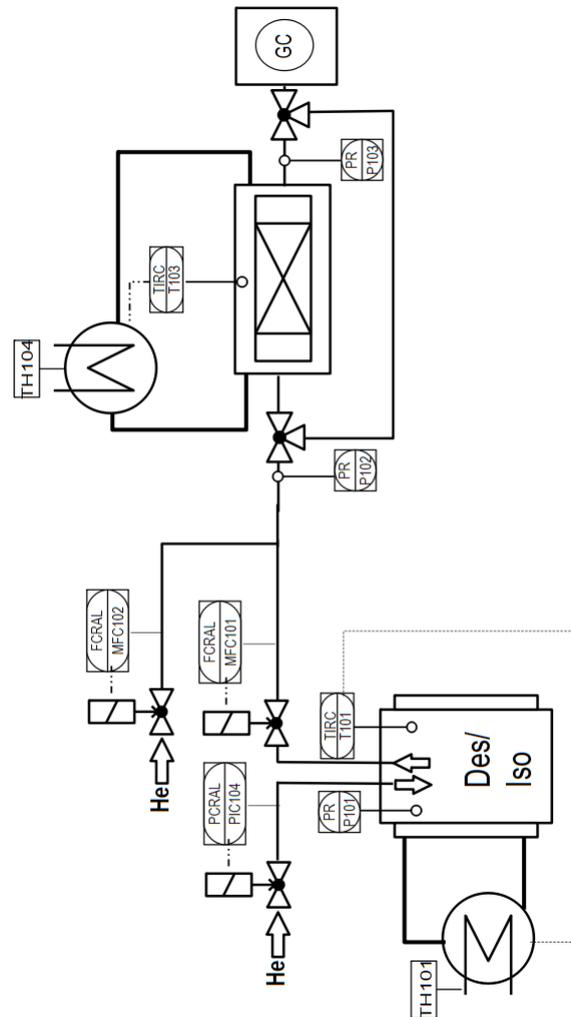


Abbildung 4.4: Schema einer Anlage zur Messung von Adsorptionsisothermen mittels Frontalanalyse.

Nach dem Passieren des MFC101 erfolgte eine weitere Verdünnung des Analytenstrom durch einen über den MFC102 geregelten Strom Trägergas. Dabei wurden MFC101 und 102 im Prozessleitsystem so miteinander gekoppelt, dass bei einer Erhöhung des Volumenstroms des MFC101 der Volumenstrom des MFC102 um die gleiche Menge verringert wird. Der Gesamtdruck in der Leitung wird mittels eines Drucksensors (PR102) überwacht. Um einen gut durchmischten Analytenstrom sicherzustellen, wird vor Beginn einer Messungen dieser Strom über einen Bypass direkt auf den Detektor des GC geleitet und erst nach Einstellung eines konstanten

4 Charakterisierung unselektiver Adsorbentien zur Produktspeicherung

Signals am Detektor, wird der Gasstrom auf die mit dem Adsorbens befüllte Säule geleitet. Die Adsorbenssäule befindet sich in einem Doppelmantel, um eine konstante Temperatur während der Adsorptionsmessung sicher zu stellen. Die Temperatur im Doppelmantel wurde mittels eines Thermoelements (T103) überwacht und mit einem Thermostaten geregelt. Nach der Säule ist ein weiterer Drucksensor (P103) zur Kontrolle des Drucks hinter der Adsorbenssäule verbaut. Daran schließt sich ein Gasstromsplit an, da nicht der gesamte Analytenstrom in den Detektor gelangen soll. Dieser Gassplit besteht aus einem T-Stück an dem ein Zweiwegkugelhahn, der in die Abluft führt, und einem Feindosierventil, das mit dem GC-FID verbunden ist, angebracht wurde. Über das Verhältnis der Öffnungen von Kugelhahn und Feindosierventil wurde der Analytenstrom so eingestellt, dass der FID ein stabiles und verwertbares Signal in den jeweiligen Konzentrationsstufen aufzeichnete.

Die Versuche wurden mit zwei unterschiedlichen Säulendurchmessern für die Festbettschüttungen durchgeführt. Für die meisten Frontalanalysen, Durchbruchexperimente und die experimentelle Ermittlung des effektiven Diffusionskoeffizienten wurde eine 100 mm langes 1/2“ starkes Edelstahlrohr (AS 1) verwendet. Ein 5 mm dicker Glaswollstopfen in den Swagelokverschlusskappen hielt das Adsorbensmaterial in Position. Die Befüllung der Säule erfolgte manuell und mit kontinuierlicher mechanischer Verdichtung. Für die Bestimmung der exakten Masse des eingefüllten Adsorbens wurden die Rohrverschlusskappen zunächst mit dem Glaswollstopfen präpariert und zusammen mit dem Rohr ausgewogen. Nach dem Packen mussten die Säulen für 16 h bei 200 °C ausgeheizt werden, damit anschließend die trockene Adsorbensmasse bestimmt werden konnte. Da sich im Laufe der Experimente Probleme beim Öffnen und Wiederverschließen der AS1 gab, wurde diese durch eine zweite Edelstahlsäule mit $d_1 = 0,6$ cm und $l = 10$ cm (AS2) ersetzt. Die mit der AS2 gemessenen Daten werden entsprechend gekennzeichnet. Das Volumen der Säulen wurde gravimetrisch, durch Einfüllen von entionisiertem Wasser und Auswiegen auf einer Feinwaage, bestimmt (alle Volumina sind im Anhang verzeichnet).

In Tab. 4.3 sind die eingestellten Parameter der Experimente zur Ermittlung der Isothermendaten dargestellt. Alle Volumenströme wurden vor dem Beginn der Messungen kalibriert und in der Matlab Auswertung durch die ermittelte Kalibriergl. korrigiert. Die Temperatur im Autoklaven betrug bei allen Versuchen 21°C.

4 Charakterisierung unselektiver Adsorbentien zur Produktspeicherung

Tabelle 4.3: Experimentelle Parameter der Fontanalysen zur Ermittlung der Adsorptionsisothermen.

Material	p_{AK} [bar]	\dot{V}_{ges} [$\frac{ml}{min}$]	\dot{V}_{AK} [$\frac{ml}{min}$]	T_{FB} [°C]
NaMSXK	2	300	2, 4, 6, 8, 12, 14, 16, 18	25
HCZB 150E	2	300	2, 4, 6, 8, 12, 14, 16, 18	25, 40, 75
HCZP 200E	2	300	2, 4, 6, 8, 12, 14, 16, 18	10, 25, 40, 90
MB 468	2	300	2, 4, 6, 8, 12, 14, 16, 18	10, 25, 40

4.3.1 Datenverarbeitung zur Auswertung der Frontanalysen

Für die Parametrisierung der Isothermen aus den Daten der Experimente kam ein speziell entwickeltes Matlab-Werkzeug zum Einsatz. Mit diesem musste als erstes die molare Zusammensetzung in der Gasphase des Autoklaven anhand der ANTOINE Gl.

$$\log_{10}(p) = A - \frac{B}{(t_{AK} + C)} \quad (4.13)$$

berechnet werden. In Gl. 4.13 steht t_{AK} für die Temperatur im Autoklaven in Grad Celsius. Eine Übersicht der Literatur bekannten, stoffspezifischen Parameter A, B und C ist in Tab. 4.4 gegeben.

Tabelle 4.4: Parameter für die Berechnung des Partialdruckes der Flurane.

Quelle	A [Torr]	B	C [K]
Desfluran			
[169]	7,29	1303	273,15
[170]	8,515	1665,9	273,15
Isofluran			
[93]	8,056	1664,56	273,15
[171]	5,698	536,46	140,99

Für Desfluran wurden die Werte aus [93] und für Isofluran aus [169] verwendet. Aus dem berechneten Partialdruck eines Anästhetika, p_A , und dem eingestellten Gesamtdruck, p_{ges} , im Autoklave wurde der Partialdruck von Helium,

$$p_{He} = p_{ges} - p_A \quad (4.14)$$

4 Charakterisierung unselektiver Adsorbentien zur Produktspeicherung

berechnet. Aus den Drücken konnten die vorliegenden Stoffmengenanteile,

$$x_i = \frac{p_i}{p_{ges}} \quad (4.15)$$

bestimmt werden. Aus denen die Zusammensetzung des Volumenstroms, \dot{V}_{ges} , über die Teilströme,

$$\dot{V}_i = \dot{V}_{ges} \cdot x_i \quad (4.16)$$

berechnet wurde. Aufgrund der hohen Verdünnung der Gasphase im Autoklaven und des Fehlens von Realgaskoeffizienten für die untersuchten Anästhetika wurde für die Fluranmoleküle in der Gasphase Idealgasverhalten angenommen. Mittels des idealen Gasgesetzes wurden die Teilstoffmengenströme

$$\dot{n}_i = \frac{p_{i,AK} \cdot \dot{V}_i}{R \cdot T_{AK}} \quad (4.17)$$

bestimmt, die den Autoklav verlassen und in der Zuleitung mit dem eigentlichen Trägergasstrom verdünnt wurden. Über den Gesamtvolumenstrom wurde die Konzentration an Anästhetika, c_A , berechnet, die in das Adsorberfestbett eintritt.

In Abb. 4.5 ist exemplarisch ein Signalverlauf eines aufgenommenen Stufenprofils (Probe MB468) gezeigt, aus denen die Isothermendaten der unterschiedlichen Materialien, wie in Abschnitt 1.3.3.5 beschrieben, abgeschätzt wurden. Alle Materialien zeigten scharfe Adsorptions- und disperse Desorptionsfronten.

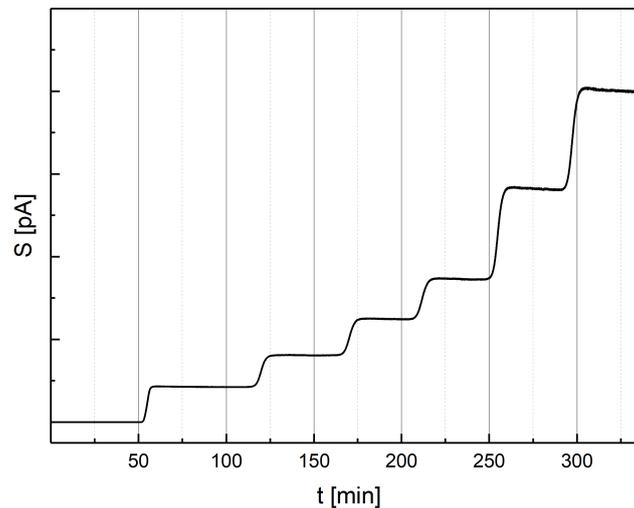


Abbildung 4.5: Signalverlauf der Frontalanalyse von MB468 bei 25 °C, $\dot{V}_{ges} = 300 \frac{ml}{min}$.

4 Charakterisierung unselektiver Adsorbentien zur Produktspeicherung

Daher wurden Langmuir-Isothermen-Modelle (Gl. 1.47) mittels der Frontalanalyse parametrisiert unter Verwendung des numerischen Verfahrens zur nichtlinearen Regression nach MARQUARDT [159] in Matlab 2018b (Funktion: lsqnonlin). Als Zielgröße der Anpassung war die Fehlerquadratsumme (FQS) der experimentell ermittelten Beladung, $q_{exp,i}$, zur simulierten Beladung, $q_{theo,i}$, der Adsorbentien:

$$FQS = \sum_{i=1}^n (q_{exp,i} - q_{theo,i})^2 \quad (4.18)$$

4.4 Adsorptionsisothermen aus Frontanalysen

Da Desfluran das flüchtigere Fluran ist und somit den zuvor beschriebenen Bedingungen für die Auswertung der Frontanalysen am besten entspricht, wurde dieses zunächst für die Ermittlung der Adsorptionsisothermen aller Materialien verwendet. Abb. 4.6 zeigt die gemessenen Gleichgewichtsdaten und daran angepassten Isothermen für die interessantesten Materialien. Darin ist deutlich zu erkennen, dass die zeolithischen Materialien (NaMSXK, 5AK, HCZP 200E, HCZB 150E) alle bereits bei niedrigen Feedkonzentrationen ihre maximale Oberflächenbeladung erreichen. Im Gegensatz dazu konnte im überstrichenen Konzentrationsbereich keine Sättigung beim MCM ähnlichen MB 468 erreicht werden. Dies liegt an der Porengröße, die bei den Zeolithen nahe den kritischen Durchmessern der Flurane liegt. Dadurch kommt es bei geringen Konzentrationen (Partialdrücken) zu vielen Interaktionen mit den Porenwänden.

4 Charakterisierung unselektiver Adsorbentien zur Produktspeicherung

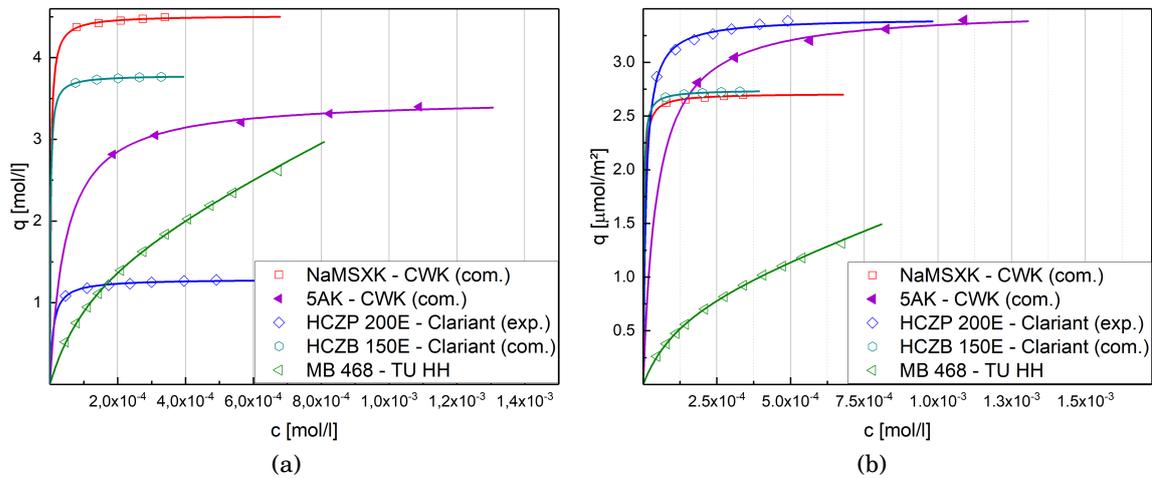


Abbildung 4.6: Adsorptionsisothermen bei 25 °C von Desfluran a) die Oberflächenbeladung, q_{Des} , bezogen auf das Adsorbervolumen, V_{Ads} , über c_{Des} im Gasstrom und b) q_{Des} bezogen auf die spezifische Oberfläche des Adsorbens, A_{spec} , über c_{Des} im Gasstrom. Die Symbole zeigen die aus den Frontalanalysen ermittelten Gleichgewichtsdaten und die durchgezogene Linie die entsprechend angepasste Isotherme.

Aus der Auswertung der gemessenen Stufenprofile wurden zunächst die Beladungen der Adsorbentien bezogen auf ihr Volumen korreliert (Abb. 4.6a) und anschließend, für eine bessere Beurteilung der Kapazität der Materialien, auf die spezifische Oberfläche umgerechnet (Abb. 4.6b). Dabei zeigten alle Zeolithen eine sehr gute Speicherkapazität für Desfluran, im Gegensatz zu den transformierten Gläsern. MB 468 wurde aufgrund des Isothermenverlaufs, der auf eine leichte Regenerierbarkeit der CC schließen lässt, weiter untersucht. Auch die Zeolithen NaMSXK, HCZP 200E und HCZB 150E wurden für weiterführende Untersuchungen verwendet.

4 Charakterisierung unselektiver Adsorbentien zur Produktspeicherung

Tabelle 4.5: Parameter der korrelierten Langmuir-Isothermen Desflurans.

Probe	q_{sat} [$\frac{mol}{l}$]	b [$\frac{l}{mol}$]	R^2
MB468	3,5739	2752,5	0,9938
NaMSXK	4,7174	2970,8	0,9713
5AK	3,7859	5094,5	0,9961
HCZP 200E	1,2956	106750	0,9692
HCZB 150E	3,5110	21470	0,9852

Für die drei vielversprechenden Materialien (MB468, HCZB 150E, HCZP 200E) wurden mit dem zweiten Anästhetikum, Isofluran, ebenso Frontalanalysen durchgeführt und ausgewertet. Dabei mussten die AS 2 eingesetzt werden, da die verwendeten AS 1 aufgrund von Verschleiß nicht mehr gasdicht zu verschließen waren. Die ermittelten Isothermen sind in Abb. 4.7 dargestellt. Im Vergleich zu den korrelierten Isothermen des Desfluran werden die Sättigungsbeladungen insbesondere der beiden Zeolithen für Isofluran deutlich früher erreicht. Dies war ein unerwartetes Ergebnis, da ORTMANN und BUCHER et. al [161, 162] während der Bearbeitungszeit dieser Arbeit Daten veröffentlichten, die zeigten, dass Des- und Isofluran ähnlich gut auf den Zeolithen adsorbieren. Eine Erklärung für den deutlichen Unterschied in den Kapazitäten liegt eventuell am zwangsweise geänderten experimentellen Setup, durch das ein Aktivieren der Zeolithen direkt in der Säule für die Messungen nicht mehr möglich war.

4 Charakterisierung unselektiver Adsorbentien zur Produktspeicherung

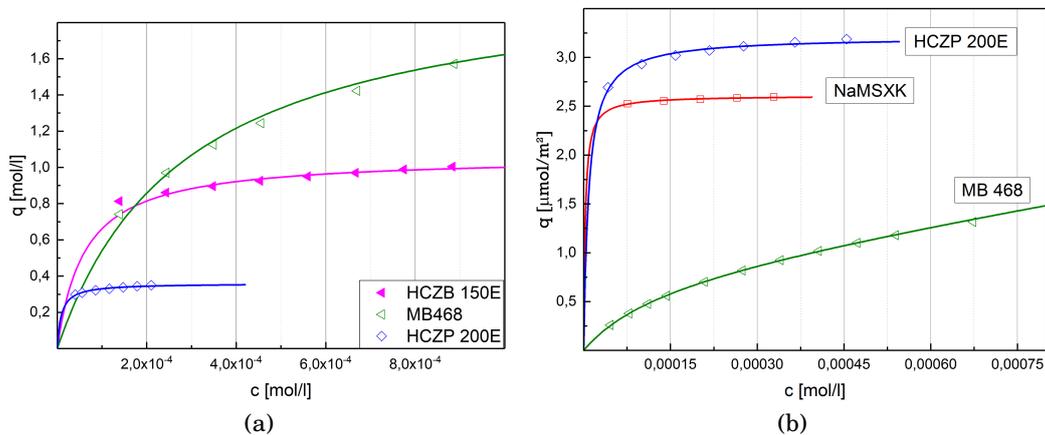


Abbildung 4.7: Adsorptionsisothermen bei 25°C von Isofluran in a) die Oberflächenbeladung, q_{Iso} , bezogen auf das Adsorbervolumen, V_{Ads} , über c_{Iso} im Gasstrom und b) q_{Iso} bezogen auf die spezifische Oberfläche des Adsorbens, A_{spec} , über c_{Iso} im Gasstrom. Die Symbole zeigen die aus den Frontanalysen ermittelten Gleichgewichtsdaten und die durchgezogene Linie die entsprechend angepasste Isotherme.

Eine weitere Erklärung ist, dass durch die in dieser Arbeit gewählten höheren Konzentrationen, im Vergleich zu Ortman und Bucher et. al [161, 162], eine partielle Blockade von Poren der Zeolithe durch Kondensation kommt. Mögliche Ursachen dafür sind die Porendurchmesser aller untersuchter Zeolithen, die sehr nah am kritischen kinetischen Durchmesser der Flurane liegen (Tab. 4.2), und die Siedetemperatur von Isofluran, die mit 45°C höher ist als die verwendete Festbetttemperatur. Auf dem Referenz Material NaMSXK wurden Reproduktions- und Verdünnungsexperimente durchgeführt (Abb. 4.8). Die Frontanalysen mit einem Gesamtvolumenstrom vom 30 ml/min zeigen eine gute Übereinstimmung. In einem dritten Versuch wurde der Verdünnungsstrom erhöht, sodass ein Gesamtvolumenstrom von 80 ml/min die Adsorptionssäule durchströmte. Dadurch konnte die Isothermen um ca. 30% angehoben werden (Sättigungbeladung).

4 Charakterisierung unselektiver Adsorbentien zur Produktspeicherung

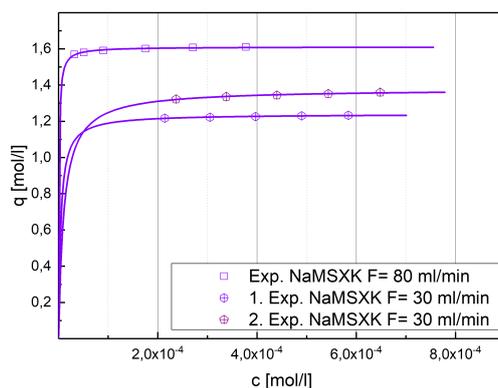


Abbildung 4.8: Isothermen Isoflurans ermittelt Reproduktionsversuchen (runde Symbole) und mit erhöhter Verdünnung (quadratische Symbole) auf NaMSXK.

In Tab. 4.6 sind die thermodynamischen Daten, die mit den Isothermen in Abb. 4.7a korrelieren, dargestellt. Die in dieser Arbeit ermittelten Isothermenparameter des Isoflurans auf den untersuchten Materialien besitzen keine allgemeine Gültigkeit und können nur schwer bewertet werden. Das liegt vor allem an der gewählten Temperatur in Kombination mit dem verwendeten Konzentrationsbereich. Bei der Verwendung der ermittelten Isothermendaten für die Auslegung der geplanten CC, kann davon ausgegangen werden, dass die berechneten Säulenlängen deutlich größer sind als real benötigt.

Tabelle 4.6: Parameter der korrelierten Langmuir-Isothermen Isoflurans.

Probe	q_{sat} [$\frac{mol}{l}$]	b [$\frac{l}{mol}$]	R^2
MB468	2,0884	3484,5	0,9798
HCZP 200E	0,3598	111320	0,9651
HCZB 150E	1,0079	17383	0,9538

Nach den Experimenten wurde versucht, die verwendeten Materialien zu regenerieren. Dafür wurden die Säulen im GC-Ofen über mehrere Stunden stufenweise unter Heliumdurchfluss (100 ml/min) bis 180°C erhitzt. MB468 konnte problemlos in den ursprünglichen Zustand gebracht werden. Bei den beiden Zeolithen führte die Regeneration zur teilweisen bis vollständigen Deaktivierung der Oberfläche, da das gespeicherte Desfluran an deren Oberfläche oxidierte (verbrannte), trotz durchgängiger Spülung mit Helium. Besonders stark war NaMSXK davon betroffen. Nach der Regeneration und einer infolgedessen fehlgeschlagen Messung wur-

4 Charakterisierung unselektiver Adsorbentien zur Produktspeicherung

de das Material der Säule entnommen. Es zeigte eine vollständige Verfärbung von weiß zu braun. Mit diesen NaMSXK-Partikeln wurde eine Stickstoffadsorptionsmessung durchgeführt, bei der festgestellt wurde, dass die spezifische Oberfläche von $689 \frac{m^2}{g}$ auf $20 \frac{m^2}{g}$ gesunken war. In Abb. 4.9 ist das Signalprofil des FID dargestellt, das deutlich zeigt, dass die Regeneration von NaMSXK bei niedrigen Temperaturen sehr langsam ist und erst ab 150°C schneller wird. Außerdem ist zu sehen, dass die Regeneration auch nach über 800 min nicht vollständig abgeschlossen ist. Aufgrund dieser Ergebnisse, die auch in der Literatur [161, 162] bestätigt werden, wurden die polaren Zeolithen NaMSXK und 5AK für die Auslegung der CC nicht weiter berücksichtigt.

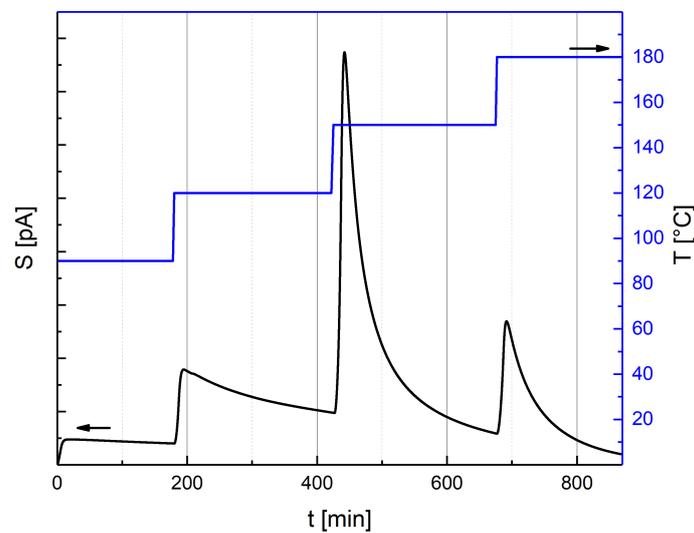


Abbildung 4.9: Das aufgenommene Signalprofil während der Regeneration von NaMSXK und das Temperaturprofil, das dabei verwendet wurde.

Der hydrophobe Zeolith HCZB 200E zeigte eine deutlich schnellere Regenerierbarkeit. Trotzdem konnte an den Partikeln, die schnell auf Temperaturen über 120°C erhitzt wurden, Verfärbungen, wie Abb. 4.10 zu sehen, festgestellt werden.

4 Charakterisierung unselektiver Adsorbentien zur Produktspeicherung



Abbildung 4.10: Nach einem Versuchs-Regenerationszyklus ($T_{\text{reg}} = 120^\circ\text{C}$) einer Säule entnommene Partikel HCZP 200E mit deutlich sichtbaren Verfärbungen.

Daher wurden die Temperaturabhängigkeit der Adsorption von HCZP 200E und MB468 untersucht. Zur Validierung der Daten wurde weitere Experimente durchgeführt, die im Anhang 7 zu finden sind.

4.4.1 Temperaturabhängigkeit der Speicherkapazität

Da Adsorption ein exotherme Prozess ist, wurden die Isothermen von HCZP 200E und MB468, wie zuvor beschrieben, bestimmt. Bei MB468 waren aufgrund der vergleichsweise niedrigen Kapazität bei 25°C sowohl die Isothermen bei niedrigen als hohen Temperaturen interessant. Daher sind in Abb. 4.11 Ergebnisse der Frontalanalysen bei den Festbetttemperaturen 10 , 25 und 40°C dargestellt. Dabei ist zu sehen, dass durch eine Senkung der Temperatur die Speicherfähigkeit von MB468 deutlich erhöht und durch eine leichte Temperaturerhöhung die Regeneration stark verbessert werden kann.

4 Charakterisierung unselektiver Adsorbentien zur Produktspeicherung

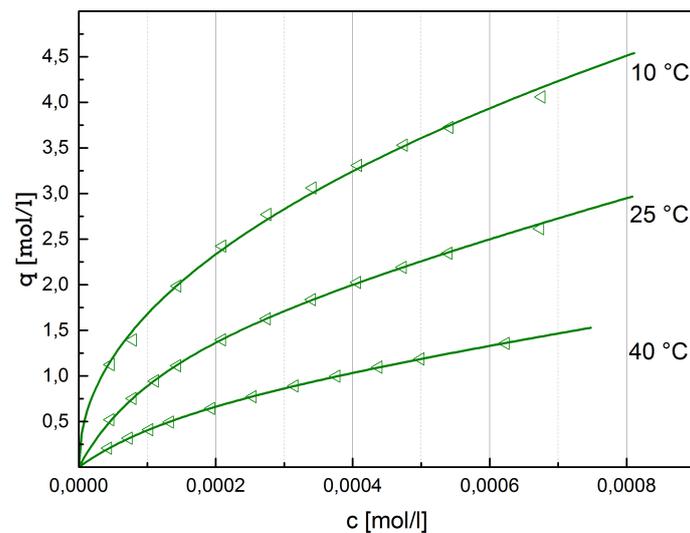


Abbildung 4.11: Adsorptionsisothermen von MB 468 für Desfluran.

HCZP 200E zeigt ein anderes Verhalten. Dieses Material zeigt nur eine geringe Abhängigkeit der Adsorptionskapazität bei den Temperaturen 10, 25 und 40 °C. Erst ab 90 °C konnte eine signifikante Änderung der Lage der Isotherme festgestellt werden.

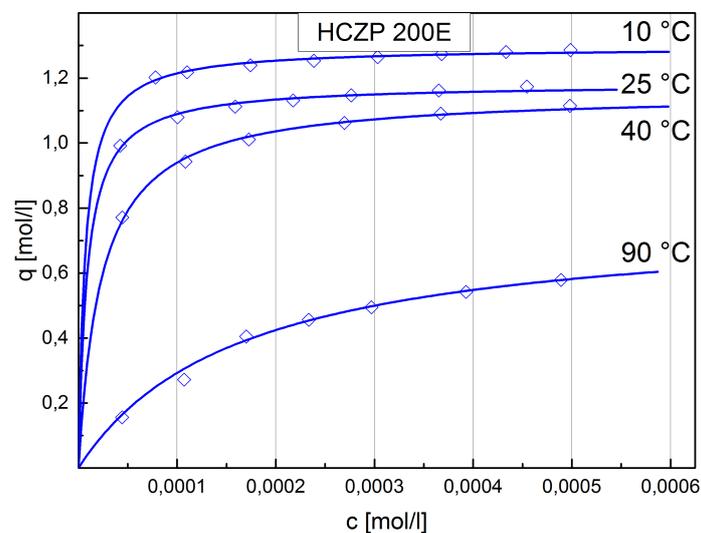


Abbildung 4.12: Adsorptionsisothermen von HCZP200E für Desfluran.

Messungen mit einer Festbetttemperatur über 75 °C konnten nicht wiederholt werden, da die thermische Belastung das verwendete Material des Temperiermantels beschädigte.

4 Charakterisierung unselektiver Adsorbentien zur Produktspeicherung

Aufgrund der starken Temperaturabhängigkeit der Beladung von MB468 wurde dieses Material für weiterführende Adsorptionen ausgewählt.

4.4.2 Experimentelle Abschätzung des Diffusionskoeffizienten

In den voran gegangenen Kapiteln wurde gezeigt, dass die Flurane ein Langmuir Verhalten auf den unterschiedlichen Speichermaterialien zeigen. Dadurch wandert die Adsorptionsfront, während der Konvektionsstrom zugeschaltet ist, am schnellsten durch die Säule (selbst schärfender Effekt). Wie in den Vorüberlegung bereits erläutert, kommt es in der Ruhephase der CC zu einer zusätzlichen Verbreiterung der Fronten. Um diese abschätzen zu können, wurde experimentell versucht, einen effektiven Diffusionskoeffizienten zur mathematischen Beschreibung zu ermitteln. Das Experiment wurde für die Speicherung von Desfluran auf MB 468 (in SA 1) durchgeführt. Um den Diffusionskoeffizienten zu ermitteln, wurden möglichst rechteckige Konzentrationspulse auf das Festbett gegeben. Dafür wurde ein Trägergasstrom mit der voreingestellten Konzentration an Desfluran für 1,5 auf die Säule geleitet. Im Anschluss wurde der Gasstrom vom Festbett weg geleitet und nach 10 min wurde der Prozess wiederholt. Am Ende der Säule war ein GC zur Detektion des Durchbruchs des Desflurans angeschlossen. Nach dem Durchbruch wurde die Säule mit reinem Trägergas gespült. Der detektierte Signalverlauf des Experiments ist in Abb. 4.13 dargestellt. Die weiteren Parameter des Experiments sind in Tab. 4.7 zusammengefasst.

Tabelle 4.7: Parameter des Pulsversuches.

T	$[^{\circ}C]$	25
\bar{V}_{tot}	$[\frac{ml}{min}]$	100
c_{Des}	$[\frac{mol}{l}]$	$8 \cdot 10^{-4}$

4 Charakterisierung unselektiver Adsorbentien zur Produktspeicherung

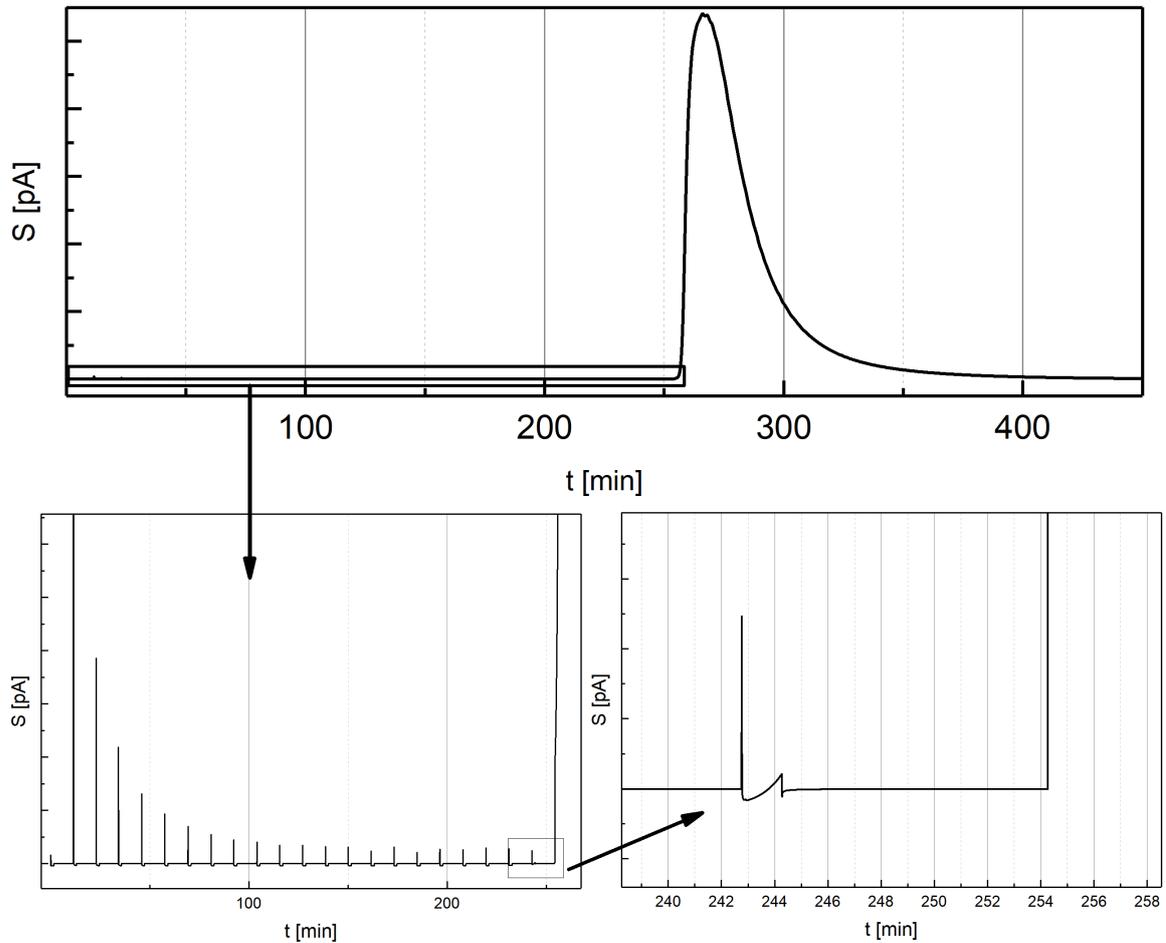


Abbildung 4.13: Der Signalverlauf des Pulsexperimentes inklusive des Spülens der Säule (oben); Signalschwankungen des GC verursacht durch die einzelnen Pulse (links unten); während des 22. Pulses kann Desfluran detektiert werden und bricht beim 23. vollständig durch (rechts unten)

In Tab. 4.8 sind die aus Gl. 4.2 und 4.12 bestimmte Δx_{ideal}^{cap} und n^{cycle} mit den experimentell bestimmten Werten dargestellt. Aus der Differenz zwischen Δx_{ideal}^{cap} und Δx_{exp}^{cap} konnte Δx_{diff}^{cap} bestimmt werden, um anschließend

$$D_{eff} = \frac{(\Delta x_{diff}^{cap})^2}{t_{cycle}} \quad (4.19)$$

zu ermitteln. Vergleichend dazu sind in Tab. 4.8 der nach Gl. 4.9 berechnete $D_{K,eff}$, für den $\varepsilon_p = 0,68$ (bestimmt N₂-Adsorption) und τ , das nicht experimentell bestimmt

4 Charakterisierung unselektiver Adsorbentien zur Produktspeicherung

werden konnte, zunächst der in der Literatur empfohlene Wert von 4 verwendet wurden [164], sowie der freie molekular Diffusionskoeffizient $D_{1,2,Des}$ von Desfluran in Helium nach FULLER dargestellt [172].

Tabelle 4.8: Ergebnisse des Pulsversuch im Vergleich mit den berechneten Werten

		Ideal	Experiment	Diffusion
Δx^{cap}	[cm]	0,3495	0,4348	0,0853
n^{cycle}	[-]	28,61	23	-
$D_{eff,Des}$	$\frac{m^2}{s}$		$1,054 \cdot 10^{-9}$	
$D_{K,eff,Des}$	$\frac{m^2}{s}$		$1,842 \cdot 10^{-11}$	
$D_{1,2,Des}$	$\frac{m^2}{s}$		$8,313 \cdot 10^{-6}$	
$D_{Diff,Des}$	$\frac{m^2}{s}$		$1,409 \cdot 10^{-10}$	

Der aus dem Experiment ermittelte Diffusionskoeffizient liegt mit $10^{-9} \frac{m}{s^2}$ über dem theoretisch berechnetem $D_{K,eff}$. Als vorherrschender Diffusionsmechanismus in den untersuchten Materialien kann die Knudsen-Diffusion angenommen werden. Die für Desfluran in MB468 angenommene Tortuosität von 4 ist offensichtlich zu klein. Wenn D_{eff} dem $D_{K,eff,Des}$ gleichgesetzt wird, kann leicht durch umformen von Gl. 4.9 die Tortuosität von MB468 für Desfluran mit $\tau = 20,86$ bestimmt werden. Dieser Wert scheint plausibel, da es sich bei Desfluran um sehr große Moleküle für die Gasphasendiffusion handelt. Ähnlich große Werte für τ wurden bereits in von Stoltenberg [144] beschrieben.

Da MB468 nicht in ausreichender Menge zur Befüllung aller CC zur Verfügung stand, wurde eine theoretische Betrachtung der Diffusion in HCZB 150E durchgeführt. Dieses Material zeigte eine sehr hohe Aufnahmekapazität für die Flurane bereits bei niedrigen Gasphasenkonzentrationen und war ausreichend verfügbar. Anhand der vorherigen Erkenntnisse wurde der $D_{K,eff}$ der axialen Diffusion für den β -Zeolithen mit den bekannten Stoffdaten abgeschätzt ($\varepsilon_p = 0,52$). Für die unbekannte Tortuosität wurde zum einen $\tau=4$ und zum anderen die $\tau=20,86$ angenommen. Da die Poren von HCZB 150E um ein Sechstel kleiner sind als MB468, die Diffusion wahrscheinlich deutlich verringert wird, wurden die in Tab. 4.9 markierten Werte für die Dimensionierung der CC verwendet.

4 Charakterisierung unselektiver Adsorbentien zur Produktspeicherung

Tabelle 4.9: Die berechneten effektiven Knudsen-Diffusionskoeffizienten der Flurane in HCZB 105E.

		$\tau=4$
$D_{K,eff,Des}$	$\frac{m^2}{s}$	$2,228 \cdot 10^{-9}$
$D_{K,eff,Iso}$	$\frac{m^2}{s}$	$2,123 \cdot 10^{-9}$

4.4.3 Abschließende Säulenauslegung für den „Stop-Flow“-Betrieb

Nach Abschluss der Adsorptionsmessungen und den Abschätzungen des Diffusionskoeffizienten wurden die Capture-Säulen dimensioniert. In Tab. 4.10 sind Δx^{cap} für die beiden Flurane in HCZB 150E dargestellt, die anhand der bestimmten Scale-up-Parameter (Tab. 3.16 und 3.17) berechnet wurden. Für die Berechnung der Längen der CC erfolgte anhand der jeweils weitesten Eindringtiefen (Desfluran S(+), Isofluran R(-) und Mix Säulen), die in Tab. 4.11 gegeben sind.

Tabelle 4.10: Theoretische Eindringtiefen einer Schockfront in einem Produktionszyklus bei 25 °C

HCZB 150E	S(+)	R(-)	Mix	HCZB 150E	S(+)	R(-)	Mix
Desfluran	$\Delta x_{ideal}^{cap} [mm]$			Isofluran	$\Delta x_{ideal}^{cap} [mm]$		
	1,99	3,61	1,68		1,21	3,96	2,04
	$\Delta x_{diff}^{cap} [mm]$				$\Delta x_{diff}^{cap} [mm]$		
	0,32	0,27	0,27		0,47	0,28	0,43

Tabelle 4.11: Theoretische Längen der CC ausgelegt für das Adsorbens HCZB 150E bei 25°C.

HCZB 150E	S(+)	R(-)	Mix
$L_{CC} [mm]$	120,2	220,5	128,4

4.5 Zwischenfazit: Auslegung der „Capture Column“

In diesem Kapitel wurden die Untersuchungen zur Charakterisierung von Materialien für eine Produktspeicherung in CC erläutert und die Ergebnisse diskutiert. Außerdem wurde die Dimensionierung der CC anhand der zuvor spezifizierten Eigenschaften der Speichermaterialien und Prozessparameter erklärt.

4 Charakterisierung unselektiver Adsorbentien zur Produktspeicherung

Die für Frontalanalysen eingesetzte Versuchsanlage und deren Betrieb wurde beschrieben. Die Ergebnisse der Experimente zur Parametrisierung der Anästhetikaisothermen auf den verschiedenen Materialien und die korrespondierenden Daten wurden diskutiert und das dafür in dieser Arbeit entwickelte Matlab-Werkzeug erläutert. In Arbeiten des AK BATHEN konnten für Desfluran vergleichbare Isothermenverläufe und die dazu gehörigen Daten für die Referenzmaterialien NaMSXK und HCZP 200E unabhängig ermittelt und validiert werden [161, 162]. Nach der Auswertung der gewonnenen Adsorptionsisothermen wurde die zwei vielversprechenden Materialien MB468 und HCZP 200E für Untersuchungen zur Temperaturabhängigkeit der Speicherfähigkeit ausgewählt. Die Evaluierung dieser Versuche ergab eine starke Temperaturabhängigkeit der Sättigungsbeladung von Desfluran auf MB468. Im weiteren wurde die Diffusion von Desfluran in MB468 experimentell untersucht. Aufgrund der Ergebnisse der Untersuchungen wurde angenommen, dass die Diffusion aufgrund der vorliegenden Porengrößen dem Knudsenmechanismus unterliegt. Aus dem Experiment wurde ein effektiver Diffusionskoeffizient bestimmt und eine Tortuosität für Desfluran in MB468 berechnet. Dieses Material stand zum Zeitpunkt der Arbeit nicht in ausreichender Menge für die Befüllung aller CC zur Verfügung. Daher wurden die gewonnenen Erkenntnisse genutzt, um die Diffusion der Flurane in dem Zeolithen HCZB 150E abzuschätzen. Dieser Zeolith bot eine bessere Performance bei der Speicherung der Flurane als MB468, benötigte aber höhere Temperaturen und Zeiten zur Regeneration. Ein weiteres Vorteil des kommerziellen Zeoliths war die problemlose Verfügbarkeit in großen Mengen. Basierend auf den ermittelten Adsorptions- und Diffusionsparametern des HCZB 150E erfolgte eine Auslegung der Größen für die drei CC. Ein wichtiges Nebenprodukt der Experimente war die Erkenntnis, dass die Temperatur für die Regeneration der CC auf etwa 110 °C limitiert ist, da ansonsten die Flurane an der Oberfläche der Zeolithe degenerieren. Im nächsten Kapitel wird der gemeinsame erfolgreiche Einsatz der Maßstabsvergrößerten Trennsäule und der CC mit im Gesamtprozess zur Gewinnung reiner Enantiomere beider Flurane vorgestellt und bewertet.

5 Separation und Speicherung der chiralen Flurane

Im letzten Teil dieser Arbeit sollen die Erkenntnisse der zwei vorangegangenen Teile zusammengeführt werden. Es wird der Betrieb der aufgebauten Anlage bestehend aus diskontinuierlicher Trenneinheit und der im Stop-Flow-Modus verwendeten Speichersäulen beschrieben. Es wird die Gewinnung der Fluranenantiomere aus der Gasphase diskutiert. Den Schlusspunkt der experimentellen Arbeiten bilden die ersten Produktionsläufe, deren Betriebsbedingungen und Ergebnisse für die präparative Trennung von Des- und Isofluran vorgestellt und mit Ergebnissen aus der Literatur verglichen werden.

5.1 Aufbau und Beschreibung des Gesamtprozesses

5.1.1 Prozessschritt 1: Trennen und Speichern

Nach Abschluss aller nötigen Voruntersuchungen konnte die Anlage für die diskontinuierliche chromatographische Trennung der Flurane nach Fließbild 5.1 errichtet werden. Im Folgenden werden zusätzliche Bestandteile und veränderte Funktionen der bereits in Kapitel 4.3 beschriebenen Anlage erläutert.

Im temperierten Autoklav wird das jeweilige racemisch zusammengesetzte Fluran vorgelegt. Die Temperatur im Autoklaven wird bei allen Produktionsläufen auf 10 °C eingestellt. Diese Temperatur gewährleistet einen verringerten Anteil der Flurane in der Gasphase. Mit Hilfe des Druckreglers (PIC104) wird der auf den Autoklav ein Überdruck von rund einem bar aufgebracht. Der Autoklav ist mit dem Mutilport-Zweipositionsventil (MP101) über eine 1/16" Leitung verbunden. Bei den Zweipositionen handelt es sich zum einen um die Ladeposition. In dieser Position wird eine am Ventil angebrachte Probenschleife mit dem Fluran befüllt, in dem das Fluran durch den Überdruck im Autoklav in die Schleife gefördert wird. Damit nicht dauerhaft Fluran durch die Probenschleife gespült wird, ist diese mit einem Zweiwegmagnetventil (V109, Abb. 5.1) verschlossen. Dieses wird zur Ladung der Pro-

5 Separation und Speicherung der chiralen Flurane

benschleife während eines Produktionslaufes für eine Sekunde geöffnet. Für die Injektion auf die Trennsäule wird das Zweipositionsventil auf die entsprechende Position geschallten. In dieser Position wird nun der Trägergasstrom, der zuvor über einen Bypass im Ventil an der Probenschleife vorbei in die Trennsäule und folgend geleitet wurde, durch die Probenschleife geschickt, wodurch das Fluran aus der Schleife befördert wird. Das Fluran/Heliumgemisch durchströmt anschließend eine kurze bei 120 °C elektrisch geheizte Zone (E103) um sicher zu stellen, dass das flüssige Fluran vollständig in die Gasphase übergegangen ist. Dieses Gasgemisch durchquert anschließend einen Drucksensor, der den absoluten Druck vor der Trennsäule anzeigt, die sich anschließt. Um etwaige Einflüsse durch Temperaturschwankungen im Labor während der Versuche ausschließen zu können, wird die Trennsäule in einem größeren Doppelmantel wie in Kapitel 4.3 beschrieben temperiert. Auf die Trennsäule folgt ein Multipositionsventil (MPV102, Abb. 5.1), welches die verschiedenen Fraktionen auf die drei Speichersäule aufteilt. Dies geschieht über die SPS nach den jeweiligen Schaltzeiten, die später im Kapitel aufgeführt werden. Vor und hinter jeder Speichersäule befindet sich ein Zweiwegmagnetventil, welches den dichten Verschluss der CC während der Ruhephasen sicherstellt und die beide automatisch während der Ladephase. Die Ventile öffnen V103 und 106 (Abb. 5.1) automatisch, wenn das MPV102 den Gasstrom in Richtung der Säule E1 leitet, und die Ventile schließen wieder wenn das MPV102 die nächste Säule ansteuert. Alle CC sind ebenfalls über Doppelmäntel temperiert. Der Thermostat (TH102) wird über den Mittelwert der gemessenen Temperaturen der Thermoelemente T102 und T103 (Abb. 5.1) gesteuert.

5 Separation und Speicherung der chiralen Flurane

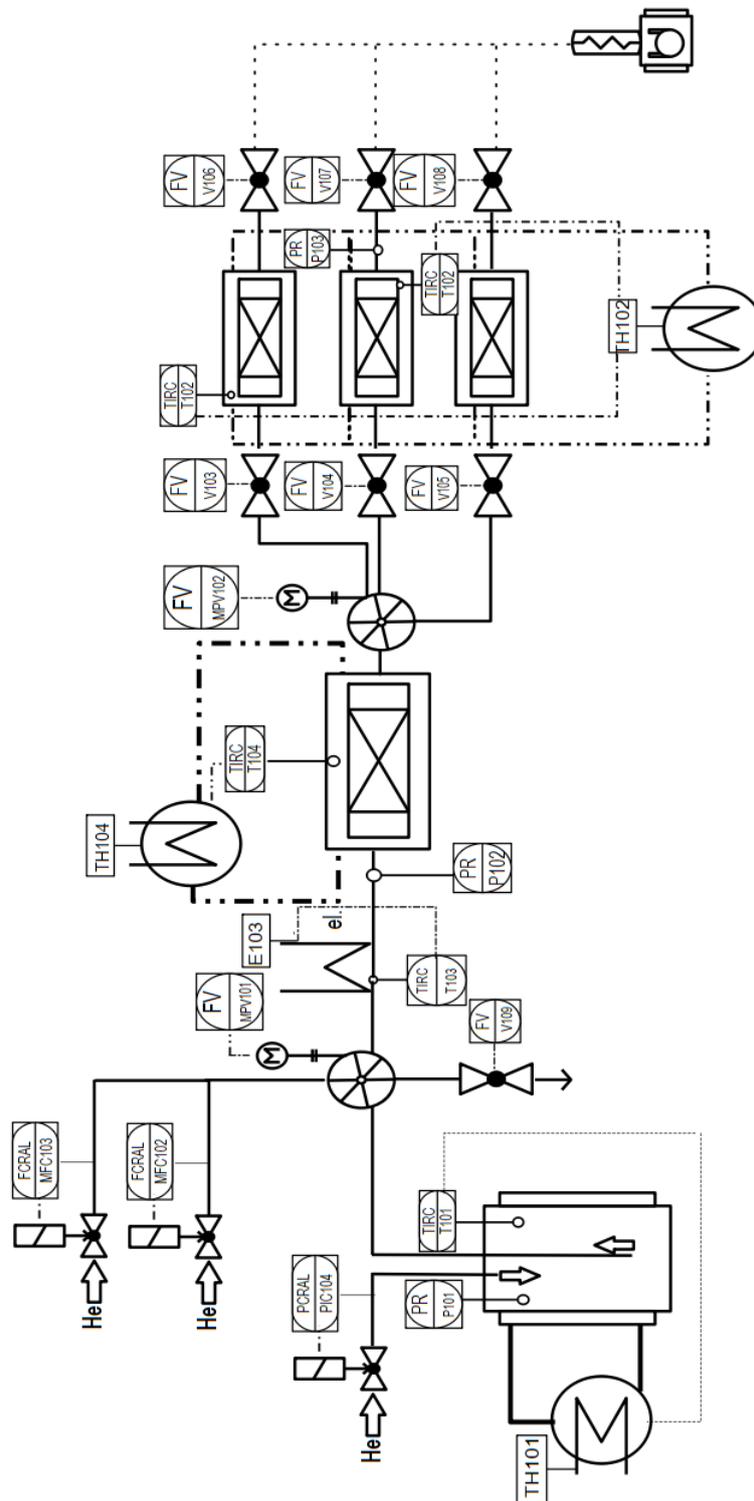


Abbildung 5.1: RI-Fließbild der aufgebauten Anlage.

5 Separation und Speicherung der chiralen Flurane

Die Anlage wurde mit Hilfe der mechanischen Werkstatt der Universität Magdeburg, des Instituts für Verfahrenstechnik, auf einem eigens entworfenen rollbaren Gestell aufgebaut. Dieses Gestell beinhaltet auf zwei Ebenen alle verwendeten Thermostate, Computer und den Schaltschrank für die Prozesssteuerung. Zur Steuerung der Anlage kam die Software von Siemens, PCS Simatic S7, zum Einsatz. Die Programmierung des in Abb. 5.1 gezeigten Fließbildes in der PCS Software, sowie die Konfiguration des Schaltschranks und der Anschluss aller elektronischen Elemente der Anlage wurden von der Elektronikwerkstatt des Max-Planck-Instituts Magdeburg durchgeführt. In Abb. 5.2 zeigt die obere Ebene der Laboranlage.

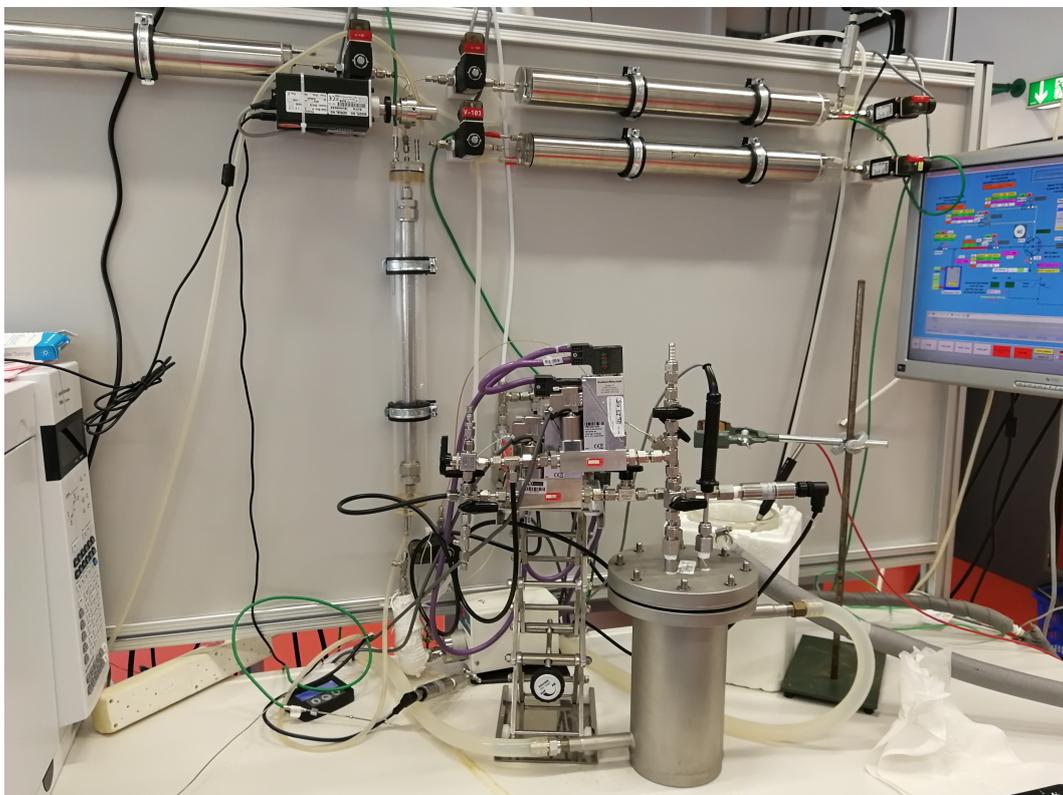


Abbildung 5.2: Die aufgebaute Anlage für die Enantiomertrennung und -speicherung. Im Vordergrund ist der Autoklav zu sehen, der als Vorlagenbehälter für die Proben genutzt wurde. Vertikal ausgerichtet ist die Trennsäule, an die sich das Multipositions-(Verteiler-)ventil anschließt. Dieses leitet die entsprechenden Fraktion in eine der drei horizontal befestigten CC. Am rechten Bildrand ist der Bildschirm mit dem Prozessleitsystem und am linken multifunktional eingesetzte GC zu sehen.

Vergleich der experimentellen Daten mit der Modellierung

Nach Fertigstellung der Anlage, wurde zunächst die Übertragbarkeit der Profile der kleinen auf die maßstabsvergrößerte Säule getestet. Zunächst wurden die Lage der Elutionsprofile der maßstabsvergrößerten Säule untersucht. Es zeigte sich eine gute Übereinstimmung der experimentellen Profile der unterschiedlichen Säulengrößen, sowie der korrespondierenden Simulation (Abb. 5.3, für Isofluran). Allerdings ist zu erkennen, dass das modellierte Elutionsprofil eine deutlich stärkere Bandenverbreiterung zeigt als die beiden gemessenen Profile. Dadurch können die mit der Simulation ermittelten Schaltzeiten für die Aufteilung der Fraktionen nicht ohne weiteres verwendet werden. Als Konsequenz folgte eine Neubestimmung der Schaltzeiten, was später in diesem Abschnitt erläutert wird. Die steileren Adsorptionsfronten der experimentellen Profile weisen auf eine effizientere Trennung als erwartet hin. Im Vergleich der C1 mit der C2-Säule ist das Elutionsprofil höher, da das injizierte Volumen mit $40 \mu\text{l}$ nicht genau den benötigten $33 \mu\text{l}$ entspricht. Aufgrund des höheren Injektionsvolumens wäre ein früheres Durchbrechen der Adsorptionsfront zu erwarten gewesen. Außerdem zeigt die Dispersionsfront der C2-Säule ein stärkeres Tailing als die der C1-Säule. Dies ist darauf zurück zu führen, dass bei der Maßstabsvergrößerung der Säule der Partikeldurchmesser nicht angepasst wurde, wodurch die C2-Säule Effizienz einbüßte, da das Verhältnis der beiden Durchmesser zu klein wurde.

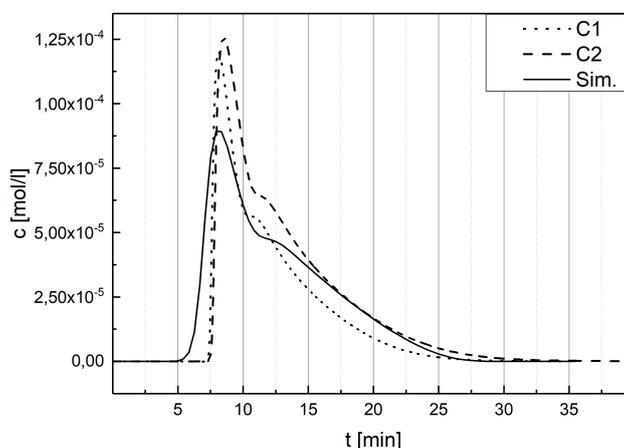


Abbildung 5.3: Vergleich der gemessenen Elutionsprofile Isoflurans der semi-präparativen (C1, $V_{inj} = 5 \mu\text{l}$) und der maßstabsvergrößerten Säule (C2, $V_{inj} = 40 \mu\text{l}$) sowie des abgeschätzten Profils (Sim.).

In einer abschließenden Voruntersuchung wurde die Stabilität der Trennung in

5 Separation und Speicherung der chiralen Flurane

einem Langzeitlauf getestet. Während dieses Tests lieferte die Säule gut reproduzierbare Trennungen (Abb. 5.4).

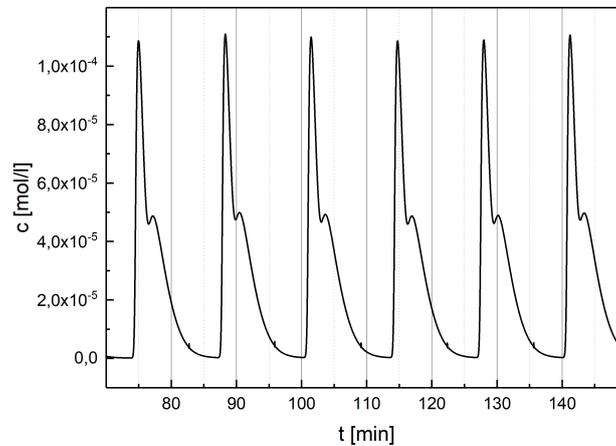


Abbildung 5.4: Versuche zur Langzeitstabilität und Reproduzierbarkeit der maßstabsvergrößerten Säule für die Trennung von Desfluran.

Nach Abschluss der ersten Test wurden speziell angefertigte Verschlusskappen verbaut, bei denen in den Öffnungen Siebboden eingepasst waren. Dies erforderte ein Neupacken der C2-Säule. Es wurde eine neue Methodik getestet, die besseres Elutionsprofil bewirken sollte. Dadurch wurde es auch möglich, das Festbett beim Packen wiederholt mit Druckluft zu verdichten. Diese Modifikation führte allerdings zu einer Verschiebung des Elutionsprofils und einer leichten Verschlechterung der Säuleneffizienz. In Abb. 5.5 ist das gemessene Elutionsprofil der modifizierten Säule, C2-mod, dargestellt. Um keine weiteren Veränderung der Säulenperformance zu riskieren, wurden alle weiteren Untersuchungen ausschließlich mit dieser Säulenkonfiguration durchgeführt. Dies hatte zur Folge, dass die in den Simulationen bestimmten Schalt- und Zykluszeiten nun von den experimentellen umsetzbaren sehr deutlich abwichen. Die damit verbundene abgeschätzte Produktivität konnte somit nicht erreicht werden. Dieser Aspekt wird im abschließenden Kapitel noch genauer betrachtet.

5 Separation und Speicherung der chiralen Flurane

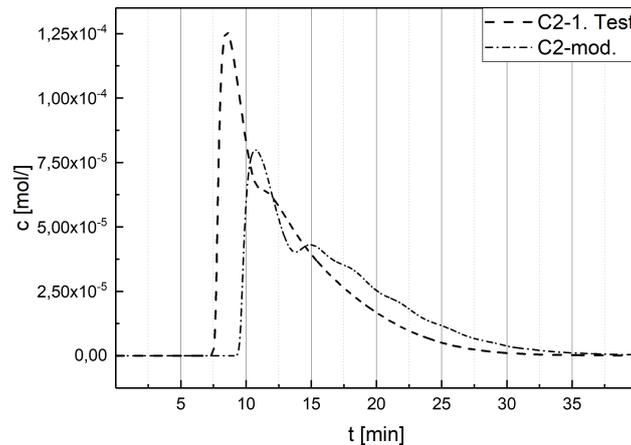


Abbildung 5.5: Vergleich der Elutionsprofile der C2-maßstabsvergrößerten Säule nach ihrem ersten Test (C2-1. Test) und der modifizierten Variante (C2-mod.).

Bestimmung des Probenschleifenvolumens

Vor Beginn der Prozessläufe wurde das reale Injektionsvolumen der Probenschleifen (PI) für das MPV101 (Abb. 5.1) bestimmt. Dafür wurde der Einlass des GC mit der Zuleitung der Separationssäule und deren Ausgang mit dem FID verbunden. Dadurch konnten der Injektionsturm des GC's für automatisierte Injektionen (AI) Isofluran mit einer 100 μ l Spritze (Fa. Agilent) von 20-50 μ l, in 10er Schritten, verwendet werden. Damit ließ sich eine Kalibrierkurve, wie zuvor in Abschnitt 3.2.2.1 diskutiert, erstellen. Abb. 5.6 zeigt die aus der ermittelten Kalibrierfunktion berechneten Konzentrationsprofile der verschiedenen Injektionen.

5 Separation und Speicherung der chiralen Flurane

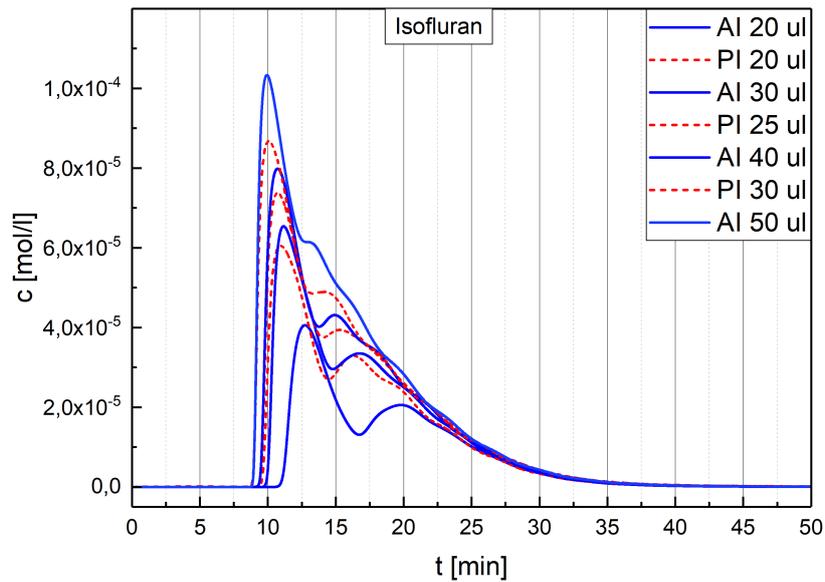


Abbildung 5.6: Konzentrationsprofile der Injektionen zur Ermittlung der Volumen der Probenschleifen für das MPV 101. (AI = Autosamplereinjektionen, PI = Probenschleifeninjektionen)

Es ist zunächst gut zu erkennen, dass die gemessenen Signalverläufe und die daraus ermittelten Konzentrationsprofile der Probenschleifen mit den nominellen Volumina 20 und 30 μl die korrespondierenden Injektionen des Autosamplers deutlich übersteigen. Aus den Flächen der Konzentrationsprofile wurde die aufgegebenen Massen und daraus die Volumina der Isofluraninjektionen ermittelt. Die Ergebnisse sind in Tab. 5.1 aufgeführt.

Tabelle 5.1: Vergleich des nominellen Probenschleifenvolumen, V_{nom} , mit aus Chromatogrammen berechneten Injektionsvolumen, V_{calc} , sowie der Toleranzbereich, $T_{\mp 10\%}$, der Injektionen.

V_{nom}	V_{calc}	$T_{\mp 10\%}$
$[\mu\text{l}]$		
20	31	28-34
25	38	34-42
30	44	40-48

In Tab. 5.1 sind auch die möglichen Fehlerbereiche der berechneten Volumen angegeben. Diese sind mit $\mp 10\%$ relativ groß, da die erstellte Kalibrierkurve lediglich eine Bestimmtheit von 0,97 nicht sehr genau war. Dafür gab es zwei Hauptgründe. Zum einen wurden nur eine Injektion pro Volumen durchgeführt und zum anderen

5 Separation und Speicherung der chiralen Flurane

mussten die Messungen mit einem Flusssplitt vor dem FID durchgeführt werden. Das GC konnte lediglich mit einem Volumenstrom von maximal $200 \frac{\text{ml}}{\text{min}}$ betrieben werden, da ansonsten die Ionisationsflamme des FID erlosch. Die Messungen für Isofluran wurden entsprechend mit den in Tab. 3.16 dargestellten, aus Scale-Up-Berechnungen resultierenden, Trägergasströmen durchgeführt. Daher wurde mittels eines Feindosierventils der Zufluss zum FID limitiert und der überschüssige Gastrom durch ein T-Stück, das sich zwischen Feindosierventil und Trennsäule befand, abgeleitet. Am zweiten Ausgang des T-Stücks wurde ein weiteres Feindosierventil verwendet, um einen auch den abgeleiteten Strom zu stauen, da ansonsten der gesamte Gasstrom, aufgrund des geringeren Gegendrucks aus dem zweiten Ausgang entwichen wäre. Die Aufteilung des Gastroms ist auch in Abb. 5.6 gut zu erkennen an der unsteten Desorptionsfront der Chromatogramme, die auf ein leichtes Pulsieren des Gastroms bei der Aufteilung schließen lässt.

Das Ergebnis der Volumenbestimmung mittels Isofluran wurde durch eine Überprüfung des Säulenvolumens mit Desfluran bestätigt. Dafür wurde zunächst eine Kalibrierkurve erstellt und mit Hilfe der entsprechenden Funktion auf das Volumen der $25 \mu\text{l}$ Probenschleife aus dem gemessenen Chromatogramm zurückgerechnet. Dabei wurden ebenfalls $38.1 \mu\text{l}$ als Volumen der Schleife berechnet.

Umstellung des Trägergases von Helium auf Stickstoff

Um die Kosten für den Gesamtprozess zu reduzieren, wurde die Umstellung des Trägergases von Helium auf Stickstoff untersucht. Dazu wurden unter identischen Bedingungen zwei Messungen durchgeführt deren Chromatogramme in Abb. 5.7 a) gezeigt werden. Darin wird deutlich, dass die Schwerpunkte der Peaks der Enantiomere identisch sind. Durch eine Normierung der Chromatogramme (Abb. 5.7 b)) auf die Signalhöhe des ersten Peaks, ist der vollkommen identische Signalverlauf deutlich zu sehen.

Da sich ausschließlich die Signalintensität bei der Verwendung von Stickstoff statt Helium zeigte, wurde für die Durchführung der Produktionsläufe Stickstoff verwendet.

5 Separation und Speicherung der chiralen Flurane

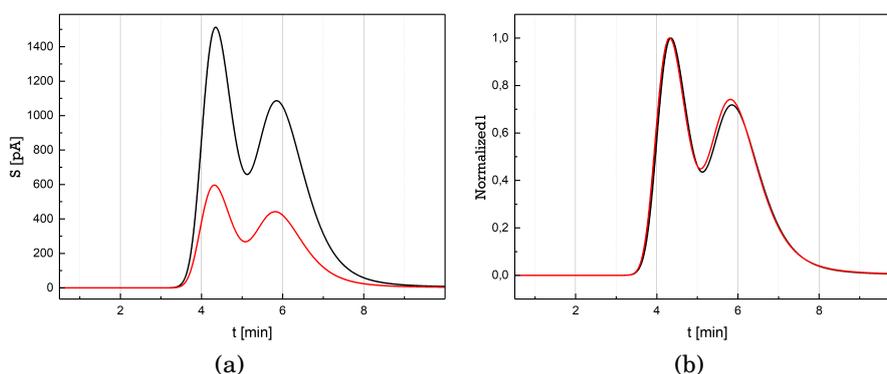


Abbildung 5.7: Vergleich der Signalverläufe a) der durchgeführten Messungen mit Helium (rote Linie) und Stickstoff (schwarze Linie) und b) deren Normierungen.

Betriebsparameter der Versuchsläufe

Die Produktionssäule wurde mit 30,25g CSP (PG-15 SE-54 03) befüllt, was einem Volumen von $18,78 \frac{g}{ml}$ entspricht. Insgesamt sollten fünf Testläufe (Batch) des Gesamtprozesse mit je 75 Injektionszyklen durchgeführt werden. Für Isofluran wurden drei vollständige Batches durchlaufen. Bei Desfluran konnte nur ein Lauf vollständig beendet werden. Bereits der zweite Batch musste aufgrund der limitiert vorhandenen Probenmenge vorzeitig abgebrochen werden.

Zunächst wurde mit der Trennung der Enantiomere des Isoflurans begonnen. Mit dem MFC 103 wurde ein Trägergasvolumenstroms von 495 ml/min Stickstoff eingestellt und per Seifenblasenzähler nach dem MPV 102 überprüft (Abb. 5.1). Anhand des in Abb. 5.8 gezeigten Chromatogramms einer einzelnen 25 μ l Proben-schleifeninjektion Isofluran wurden die Schaltzeiten für das MPV102 festgelegt. Über Flächenintegration der schraffierten Teilflächen in Abb. 5.8 wurden über die Kalibrierfunktion für die C2-Säule die korrespondieren Massen bestimmt. Anhand dessen wurden die in Abb. 5.8 markierten Schaltzeiten so gewählt, dass am Ende eines Prozessdurchlaufs mit 75 Zyklen rund 1,2g reine Enantiomere bzw. Gemisch in der jeweiligen CC gespeichert wurden.

5 Separation und Speicherung der chiralen Flurane

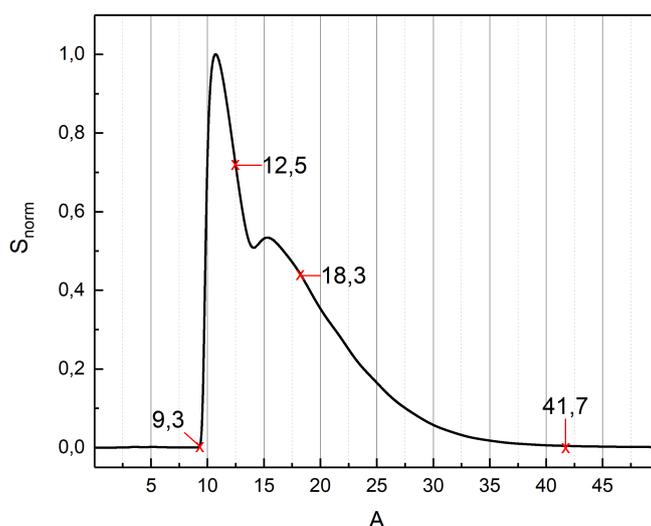


Abbildung 5.8: Chromatogramm einer Injektion Isoflurans mit der 25 μl Probenschleife, mit den verwendeten Schnittzeiten für den ersten Trennzyklus.

Da zu diesem Zeitpunkt der Betrieb der Kühlfalle noch ungetestet war, sollte zunächst eine größere Menge pro Fraktion zur Rückgewinnung gespeichert werden. Dabei spielte die Reinheit der Enantiomere vorerst eine untergeordnete Rolle. In Tab. 5.2 sind die Schaltzeiten für die Fraktionierung des Isofluran aufgeführt. Im ersten Zyklus ist noch eine Wartezeit von 9,3 Minuten beinhaltet bis der S(+) Enantiomer die Säule verlässt. Ab diesem Zeitpunkt wurde der Ablauf der Stellzeiten (Tab. 5.2) für die erste Fraktion gestartet und die entsprechende CC, wie zuvor beschrieben, angesteuert. Insgesamt wurde je Trennversuch 75 Zyklen durchfahren. Da erst nach dem dritten Batch Proben von allen drei Fraktion gesammelt wurden, blieben die Schaltzeiten in allen drei Testläufen unverändert.

Tabelle 5.2: Schaltzeiten für MPV 102 (Abb. 5.1) zur Trennung der einzelnen Fraktionen für alle drei Isofluran Batches.

	Schaltzeiten			
	S(+)	E-Mix	R(-)	t_z
1. Zyklus [min]	9,3	12,5	18,3	41,7
Zyklen 2-75 [s]	192	348	1420	1960

Auf gleiche Weise wie bei Isofluran wurden für die Versuchsläufe mit Desfluran die Schaltzeiten bestimmt (Tab. 5.3) und der Trägergasstrom ($195 \frac{\text{ml}}{\text{min}}$) eingestellt. Für die Injektion wurde zunächst die 20 μl Probenschleife (V_{inj} ca. 28 μl) verwen-

5 Separation und Speicherung der chiralen Flurane

det wurde. Da bereits im ersten Batch alle Fraktionen gewonnen werden konnten, erfolgte eine Veränderung der Schaltzeiten im zweiten Batch.

Tabelle 5.3: Schaltzeiten für MPV 102 (Abb. 5.1) für die Versuchsläufe mit Desfluran zur Trennung der Fraktion.

Schaltzeiten					
Batch 1					
		S(+)	E-Mix	R(-)	t_z
1. Zyklus	[min]	4,6	6,0	8,4	23,1
Zyklen 2-75	[s]	84	144	882	1110
Batch 2					
1. Zyklus	[min]	4,6	6,5	9,4	21
Zyklen 2-x	[s]	114	174	696	984

Für die 75 Zyklen für einen Testlauf ergaben sich mit den diskutierten t_z Prozesslaufzeiten von 20,5 und 40,5 Stunden für Des- bzw. Isofluran.

5.1.2 Prozessschritt 2: Regeneration der Produktspeichersäulen und Produktverflüssigung

Nach einem abgeschlossenen Versuchslauf werden die Speichersäulen den Doppelmänteln (siehe Abb. 5.1) entnommen, vom Kühlmittel getrocknet. Die Gewichtssteigerung (m_{cap}) der Speichersäulen nach dem ersten Prozessschritt, sowie der Gewichtsverlust nach der Regeneration (m_{reg}) werden durch wiegen der Säulen mittels Feinwaage bestimmt (siehe Tab. 5.5 und 5.6). Die Säulen werden nacheinander im GC-Ofen regeneriert. Dabei werden die Säulen umgekehrt zur Flussrichtung während des Sammelns an den GC-Einlass angeschlossen, um einen kontrollierten Spülgasstrom verwenden zu können. Das andere CC-ende wird mit dem Kugelhahn am Eingang der eigens für diesen Zweck konzipierten Stahlkühlfalle (Abb. 5.9) verbunden.

5 Separation und Speicherung der chiralen Flurane

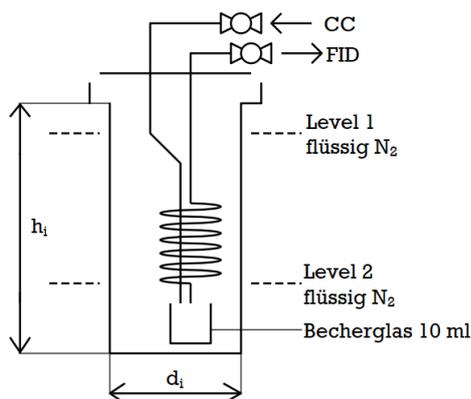


Abbildung 5.9: Skizze der verwendeten Kühlfalle ($h_i = 190$ mm, $d_i = 50$ mm).

Am Ausgang der Kühlfalle (Abb. 5.9) ist ein weiterer Kugelhahn angebracht, um diese verschließen zu können. Der Auslass des Kugelhahns ist bei der Regeneration der CC an den FID des GC angeschlossen, um das eventuelle Austreten von Fluranen aus der Kühlfalle überwachen zu können. In die Kühlfalle wird für das Sammeln der Fluranfraktionen ein 10 ml Becherglas eingesetzt, in dem die verflüssigten Enantiomerenfraktionen gesammelt werden. Die Kühlfalle wird in Flüssigstickstoff befülltes Dewargefäß eingelassen. Die zwei Level des flüssigen Stickstoffs in Abb. 5.9 stellen die Eintauchtiefe der Kühlfalle dar, die im folgende erklärt werden.

Parameter und Versuchsbeschreibung

Da die Prozessläufe mit der Trennung der Isofluranenantiomere begonnen wurde, wurde entsprechend die Verflüssigung der Isofluranfraktionen zuerst getestet. Nachdem der Versuchsaufbau wie beschrieben vorbereitet war, wurde der GC-Ofen bei allen Regenerationstests auf 110°C aufgeheizt. Währenddessen waren die Kugelhähne an der Kühlfalle geschlossen und es floss kein Spülgasstrom durch die CC. Im Anschluss wurden die CC eine Zeit lang bei 110°C ohne Spülung gehalten. Auf diese Haltezeit wurde am Ende der Versuche vollständig verzichtet. Während der Aufheizphase zeichnete der im GC verbaute Drucksensor einen starken Druckanstieg von etwa 0,8 bar auf. Nach dem Beenden der Säulenerwärmung wurden die Kugelhähne der an der Kühlfalle geöffnet und die Spülung der CC mit Inertgas (He) wurde gestartet. In den ersten Versuchen wurde mit niedrigen Flüsse Inertgas und einer vollständig im flüssigen Stickstoff eingetauchten (Level 1, Abb. 5.9) gearbeitet. Dadurch kam es in den ersten Versuchen häufig zu sprunghaf-

5 Separation und Speicherung der chiralen Flurane

ten Druckanstiegen, verursacht durch ein Zufrieren des Fallrohres der Kühlfalle. Um die Blockade zu beseitigen wurde der Spülgas abgeschaltet, die Kühlfalle aus dem Stickstoff entnommen und aufgewärmt bis der Überdruck hörbar und an der GC-Druckanzeige sichtbar entwichen war. Dann wurde meist mit der Regeneration fortgefahren. Begonnen wurde mit den Verflüssigungsversuchen der E-Mix Fraktion des Isofluran des ersten Batches. So wurden die Bedingungen für die Verflüssigung der gespeicherten Fraktionen der Flurane sukzessive empirisch optimiert, sodass für alle Fraktionen des zweiten Desfluran-Batches die bisher besten Parameter verwendet wurden. In Tab. 5.4 ist eine Übersicht der wichtigsten Bedingungen für die effiziente Säulenregeneration gegeben.

Tabelle 5.4: Parameter der Regenerationsversuche der CC zur Produktverflüssigung. In jedem Versuch wurde die Säulen auf 110°C aufgeheizt. Die Tauzeit ist der Zeitraum nach dem Beenden der Säulenregeneration, der Entnahme der Kühlfalle aus dem flüssigen Stickstoff und deren Öffnung zum Sammeln der flüssige Produkte.

Isofluran Batch 1				
		E-Mix	R(-)	S(+)
\dot{V}_{Reg}	$\left[\frac{ml}{min}\right]$	60-80	60-110	90-110
t_{Reg}	$[min]$	45	45	60
Eintauchtiefe	$[-]$	Level 1		
Tauzeit	$[min]$	-	5	10
Desfluran Batch 2				
\dot{V}_{Reg}	$\left[\frac{ml}{min}\right]$	110		
t_{Reg}	$[min]$	90		
Eintauchtiefe	$[-]$	Level 2		
Tauzeit	$[min]$	20		

Analyse der gesammelten Produkte

Alle gesammelten Fraktionen wurden mit Hilfe einer 30 m langen Lipodex E (d= 0,4 cm, Filmschichtdicke 0,25 μ m) GC-Säule, die von der Fa. Machery-Nagel erworben wurde, analysiert. Lediglich die E-Mix Fraktion des ersten Batches Desfluran konnte nicht analysiert werden, da das GC-Vial zerstört wurde. Es wurden mit der Analyse der racemischen Gemische beider Flurane begonnen. Dies hatte zwei Gründe: die Überprüfung der Flächenverhältnisse der Peaks der Enantiomere und der Reinheit der racemischen Ausgangssubstanzen. Die Peaks der Enantiomere beider Flurane lagen jeweils in einem 1:1 Flächenverhältnis vor. Daher auf eine Kalibrierung verzichtet werden konnte und die Zusammensetzung der gesammel-

ten Proben problemlos aus den Flächen der Peaks ermittelt werden. In den Abb. 5.6 und 5.6 A sind die Chromatogramme der ursprünglichen racemischen Mischungen dargestellt. Darin ist auch zu erkennen, dass keine weitere Substanz in den Anästhetika detektiert wurde.

5.2 Ergebnisse der Analysen gesammelter Produktfraktionen

In den Tab.n 5.5 und 5.6 sind die Ergebnisse der Trennversuche eingetragen. In jedem Versuch konnten in allen CC eine Gewichtszunahme (m_{cap}) erzielt werden, wodurch ein Aspekt der Funktionsfähigkeit des Trenn- und Speicherverfahrens bestätigt wurde. Wie zuvor beschrieben konnte durch allmähliches verbessern des zweiten Prozessschrittes die CC besser regeneriert (m_{reg} , Massenverlust der Säule) und alle Fraktionen der beiden Flurane als Flüssigkeit in GC-Vials gesammelt und die erhaltene Masse ausgewogen (m_{rec}) werden.

Bei der genauen Betrachtung der Tab. 5.5 ist festzustellen, dass die Speichersäulen nicht vollständig regeneriert werden konnten während der Versuchszeit ($m_{cap} \neq m_{reg}$). Hauptgrund dafür waren die zum diesem Zeitpunkt wenig optimierten Bedingungen der Regeneration. Allerdings stellten Ortman [161] und Bucher [162] ebenso fest, dass Speichermaterialien, die mit Isofluran beladen waren, eine höhere Regenerationszeit benötigten. So konnte das deutlich flüchtigere Desfluran vollständig von den CC desorbiert werden ($m_{cap} = m_{reg}$, Tab. 5.6). Bei beiden Flurane war es nicht möglich die vollständige Menge regenerierter Flurane auch effektiv zu sammeln. Aufgrund der unerprobten Handhabung der Kühlfalle, kam es zu Verlusten im Fallrohr der Kühlfalle. Da diese in den ersten Experimente vollständig im Stickstoff eingetaucht war (Level 1, Abb. 5.9) froren die Flurane im oberen Bereich der Fallrohres aus und konnte dadurch nicht aufgesammelt werden. Im zweiten Batch der Versuchsläufe mit Desfluran wurden die höchsten Ausbeuten an flüssigen Produkten erzielt ($\frac{m_{rec}}{m_{reg}}$), da die Kühlfalle lediglich partiell in den flüssigen Stickstoff eingetaucht wurde (Level 2, Abb. 5.9). Dadurch konnte die Ausbeute an flüssigen Produkten von $Y = 21\%$ im ersten auf $0,61\%$ im zweiten Batch gesteigert werden. Daher wird ausschließlich dieser Versuch bei einer späteren Bewertung des Prozesses bezüglich der Ausbeuten betrachtet.

5 Separation und Speicherung der chiralen Flurane

Tabelle 5.5: Ergebnisse der Analysen der in drei Testläufen gesammelten Isofluranfraktion.

	Isofluran								
	Batch 1			Batch 2			Batch 3		
	S(+)	R(-)	E-Mix	S(+)	R(-)	E-Mix	S(+)	R(-)	E-Mix
m_{cap}^1 [g]	1,2	1,3	1,5	1,3	1,2	1,5	1,2	1,3	1,5
m_{reg}^2 [g]	0,7	-	-	0,7	0,9	0,6	0,7	0,9	0,9
m_{rec}^3 [g]	0,25	-	-	0,24	0,32	-	0,33	0,45	0,35
Re [%]	93,96	-	-	98,04	93,06	-	98,33	91,97	-
ee% [%]	98,21	-	-	98,53	86,34	-	98,03	91,57	11,36 R(-)
$\frac{m_{\text{reg}}}{m_{\text{cap}}}$ [%]	20,8	-	-	20	26,7	-	27,5	34,6	38,9
$\frac{m_{\text{rec}}}{m_{\text{reg}}}$ [%]	35,7	-	-	34,2	35,5	-	47,2	50	23,3

¹ m_{cap} - Massenzuwachs CC nach Trennlauf

² m_{reg} - Gewichtsverlust CC nach Regeneration

³ m_{rec} - Im Vial gesammelte Masse

In den Tab.n 5.5 und 5.6 sind zum einen die Reinheit (Re), d. h. der Anteil der gewünschten Komponente im Verhältnis zu allen anderen Bestandteilen, und der Enantiomerenüberschuss (ee%) angegeben (nur Anteile der Enantiomere berücksichtigt, Gl. 1.31). Diese Größen wurden aus den Flächenverhältnissen der Peaks der gemessenen Chromatogramme (wie in Abb. 5.6) ermittelt. Dabei zeigte sich, dass alle gesammelten Enantiomere in einer chemischen Reinheit von über 91% vorlagen. Diese Verunreinigung, in den Chromatogrammen B bis D der Abb. 5.6 und 5.6 muss während der thermischen Regeneration der CC entstanden sein. Darin ist keinerlei Verunreinigung zu erkennen.

5 Separation und Speicherung der chiralen Flurane

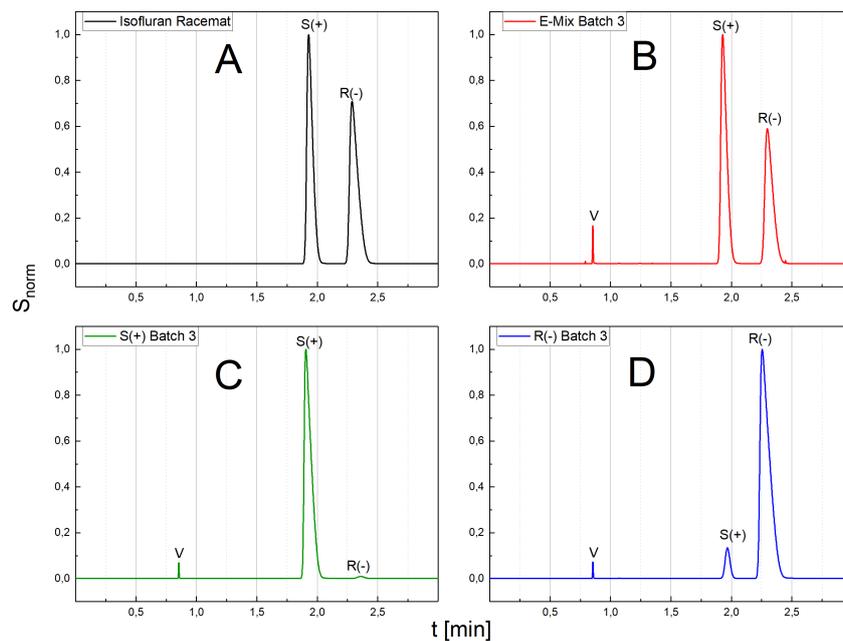


Abbildung 5.10: Gemessene Chromatogramme der gesammelten Enantiomere Isoflurans des dritten Testlaufs.

Die Fraktion des S(+)-Enantiomer aus dem ersten Batch weist den größten Anteil (5,12%) an Verunreinigung auf, da diese Fraktion zum einen vor der Regeneration am längsten ohne Spülgas bei 110 °C gehalten wurde und zum zweiten während der Regeneration der CC der geringste Spülgasstrom verwendet wurde. In Abb. 5.11 sind die Chromatogramme der drei gesammelten S(+)-Fraktionen des Isofluran dargestellt. Es ist deutlich erkennbar, dass der Anteil an Verunreinigungen durch den Einsatz von höheren Spülgasströmen und eine kürzere Haltezeit ohne Spülgas verringert wurde. Dies wird bestätigt durch die Tatsache, dass der Anteil der Verunreinigung in allen Desfluran-Fraktionen unter 1% liegen (Tab. 5.6).

5 Separation und Speicherung der chiralen Flurane

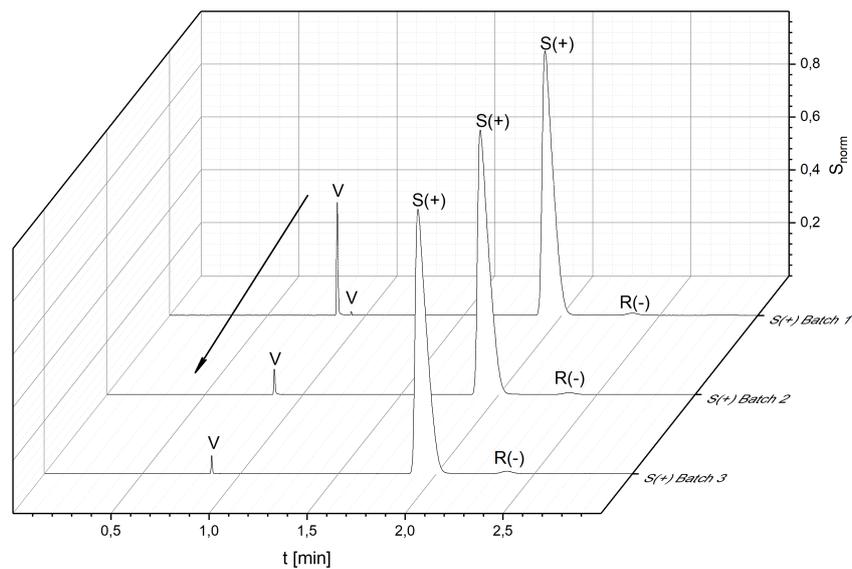


Abbildung 5.11: Chromatogramme der gesammelten Batches S(+) Enantiomers des Isoflurans.

Abb. 5.12 zeigt die Chromatogramme der im zweiten Batch gesammelten Fraktionen (B-D) und der racemische Mischung (A) des Desflurans zum Vergleich. Wie zuvor erwähnt, ist in den Chromatogrammen B-D ist die Verunreinigung, die bei der Regeneration der CC des Isoflurans entstanden sind, kaum zu sehen. Die Flächenintegration der Chromatogramme ergab einen Anteil der Verunreinigungen zwischen 0,1-0,5%. Die Gründe für den geringen Anteil an Verunreinigungen liegen zum einen an den von Anfang an verwendeten hohen Spülgasflüssen, sowie einer niedrigeren Affinität des Desfluran bei hohen Temperaturen zum Speicher-material. So konnten die Speichersäulen während der 90 minütigen Regeneration annähernd vollständig entladen werden.

5 Separation und Speicherung der chiralen Flurane

Tabelle 5.6: Analyseergebnisse der gesammelten Desfluranfraktionen der beiden Versuchsläufe.

		Desfluran					
		Batch 1			Batch 2		
		S(+)	R(-)	E-Mix	S(+)	R(-)	E-Mix
m_{cap}^1	[g]	0,8	1,2	1,2	0,6	0,5	0,7
m_{reg}^2	[g]	0,8	1,2	1,2	0,6	0,5	0,7
m_{rec}^3	[g]	0,25	0,33	0,15	0,44	0,24	0,45
Re	[%]	98,99	91,06	-	98,27	92,76	-
ee%	[%]	98,15	83,23	-	97,69	84,04	13,27 R(-)
$\frac{m_{\text{rec}}}{m_{\text{reg}}}$	[%]	20,8	27,5	-	73,3	48	64,2

¹ m_{cap} - Massenzuwachs CC nach Trennlauf

² m_{reg} - Gewichtsverlust CC nach Regeneration

³ m_{rec} - Im Vial gesammelte Masse

Die Veränderung der Schaltzeiten des MPV102 (siehe Tab. 5.3) vom ersten zum zweiten Batch führte zu einem leichten Verlust des Enantiomerenüberschuss des S(+)-Enantiomers. Da die eigentliche Speicherzeit des ersten Enantiomers erhöht und auch die Speicherzeit des R(-)-Enantiomers, wodurch sich die Gesamtzykluszeit verringerte, gesenkt wurden, kann nicht vollständig festgestellt werden, welche Veränderung zum Verlust der Reinheit führte. Außerdem wurde der Takt zur Speicherung der Mittelfraktion verlängert, wodurch die Enantiomerenreinheit des R(-) um etwa 0,9% verbessert werden konnte und sich die Zusammensetzung der Mischfraktion von 57:43 im ersten Batch auf 43:57, S:R, verschoben wurde.

5 Separation und Speicherung der chiralen Flurane

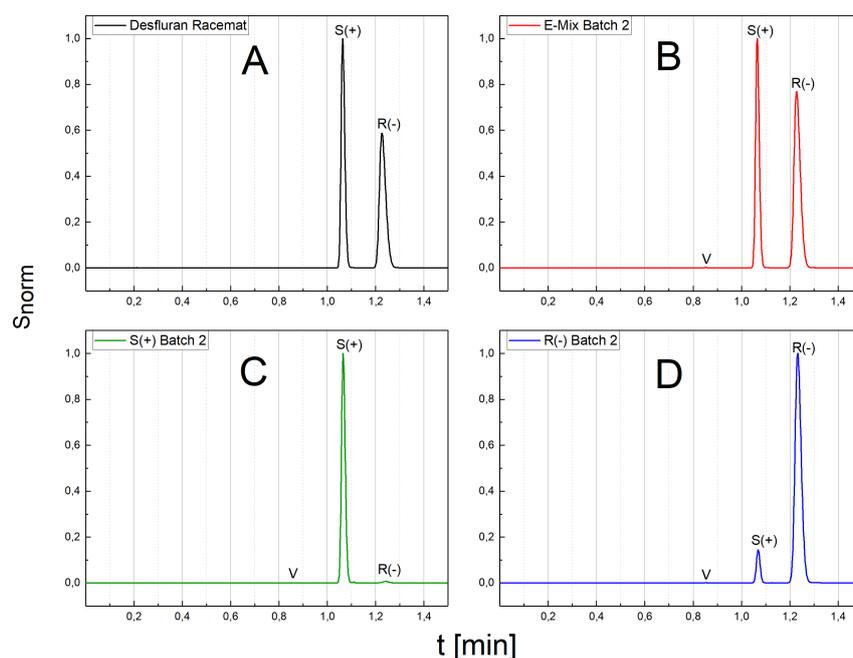


Abbildung 5.12: Chromatogramme der gesammelten Enantiomere des Desflurans aus dem zweiten Versuchslauf.

In Tab. 5.7 werden die in dieser Arbeit erhaltenen $ee\%$ mit denen der Vorarbeiten [89, 93, 94, 173] verglichen. Die in dieser Arbeit erreichten ee sind beim Isofluran für das S(+) ähnlich gut und für das R(-) etwas schlechter als in der Literatur. Hingegen übersteigen die für Desfluran erzielten Enantiomerenüberschüsse alle bisher in Veröffentlichungen dokumentierten Werte für S(+) um 7%, sowie R(-) um 12%. Dabei soll noch einmal betont werden, dass nicht die optimalen Prozessparameter bezüglich der Schnitt- und Zykluszeiten verwendet wurden. Ein weiterer Vorteil der in dieser Arbeit entwickelten CSP: zur Durchführung der präparativen Trennung der Des- und Isofluran Enantiomere konnte das gleiche apparative Setup verwendet werden.

5 Separation und Speicherung der chiralen Flurane

Tabelle 5.7: Vergleich der ee% der gesammelten Produkte mit Literaturwerten für präparative Trennungen der Anästhetika.

Literatur	Verfahren	Isofluran		Desfluran	
		S(+)	R(-)	S(+)	R(-)
[96] ¹	SMB	98,1	96,7	-	-
[89]	diskont. GC	99,1	99,1	-	-
[173]	diskont. GC	-	-	91	72
[93]	diskont. GC	99,9	99,9	91	68
Säule $d_I \cdot L$ [mm]		24 · 1000		2 · (6 · 1000)	
Diese Arbeit	diskont. GC	98,0	91,6	97,7	84,0
Säulen $d_I \cdot L$ [mm]		15,6 · 400			

¹die Quelle gibt nur die RE der Produkte an

5.3 Bewertung der erreichten Produktivität

Bei der Beurteilung der erreichte Produktivität des Prozesses werden zwei Schritte beurteilt. Zum einen muss die Performance der Trennsäule allein beurteilt werden, für einen direkten Vergleich zu den abgeschätzten Produktivität (Abschnitt 3.2.3, Tab.n 3.16, 3.17) zu erhalten. Des Weiteren wird die Produktivität des Gesamtprozesses beurteilt. D.h. das für die Berechnung der Produktivität neben der Prozesslaufzeit auch die Regenerationszeit der CC mit einbezogen werden muss, für die 90 Minuten angenommen wurde. Im Folgenden wird die Produktivität ausgehend von den in den CC gesammelten Massen (m_{cap} , siehe Tab. 5.5, 5.3) berechnet. Die Verluste bei der Regeneration werden zunächst nicht berücksichtigt, da diese noch nicht vollständig untersucht und optimiert wurde, insbesondere hinsichtlich des apparativen Aufbaus.

In Tab. 5.8 wurden die nach Gl. 1.34 berechneten Werte für die erreichte und die erwartete Produktivität (Abschnitt 3.2.3, [130]) gegenübergestellt. Aufgrund der zuvor bereits erläuterten Gründe konnten die erwarteten Produktivitäten für den reinen Trennprozess nicht vollständig erreicht werden.

In der parallel zu dieser Dissertation entstandenen Arbeit von Frau Dr. Mutavdzin [130] werden die Produktivitäten der in Literatur [89, 93] beschriebenen Prozesse abgeschätzt und die dafür benötigten Annahmen im Detail erläutert. Hier sollen nur die Produktivitäten des in [93] erläuterten Prozesses mit den für diesen günstigsten Annahmen betrachtet werden. Die in dieser Arbeit entwickelte stationäre Phase übertrifft einzeln betrachtet, sowie als Gesamtprozess, die Produktivität der Vorarbeiten zum Teil deutlich. Wie im vorangegangenen Abschnitt bereits gezeigt,

5 Separation und Speicherung der chiralen Flurane

sind die dabei erreichten Reinheiten für Isofluran vergleichbar und Desfluran sogar deutlich besser ohne das der Prozess unter optimierten Bedingungen betrieben wurde.

Das größte Problem bei der Trennung der Flurane ist die niedrige Bodenzahl (Effizienz) der Säule aufgrund der Stofftransport limitierenden dispersiven Effekte in den Poren des Bettes, sowie der Partikel. Eine Lösung dafür ist die Anpassung des Partikeldurchmessers an den Säulendurchmesser. In der Literatur wird ein Verhältnis von 0,08 $\left(\frac{d_p}{d_c}\right)$ als vorteilhaft angegeben [114]. Die Bandenverbreiterung (Tailing) der R(-)-Peaks bewirkt eine deutlich höhere Zykluszeit als in der Modellierung ermittelt wurde.

Tabelle 5.8: Vergleich der PR des aufgebauten Prozesses, den simulierten Werten der beiden Säulenmodelle.

PR		$\frac{g}{h \cdot l_{CSP}}$	
Isofluran		Desfluran	
S(+)	R(-)	S(+)	R(-)
der Trennsäule			
1,56	1,70	2,06	3,10
des Prozesses			
1,51	1,64	1,92	2,88
laut TDM			
3,5	3,1	2,98	2,84
laut GDM [130]			
3,29	2,82	7,06	6,02
Prozess in [93] *			
0,146	0,146	1,94	1,75

*Die Angaben wurden in [130] abgeschätzt und die Annahmen ausführlich erläutert, da in der Quelle selbst keine Angaben gemacht werden.

Zur Beurteilung des Prozesses gehört auch eine Betrachtung der erzielten Ausbeuten. Hierfür werden die „Desfluranproduktionen“ betrachtet und im Detail nur der zweite Batch, da dieser unter den besten, bisher getesteten Versuchsbedingungen, ausgeführt wurde. Bei einem Einsatz von rund 1,8g racemischen Gemisch konnten rund 1,1g ($Y= 61\%$) wieder als Flüssigkeit gewonnen werden. Insbesondere konnte eine hohe Ausbeute an S(+)-Enantiomer ($Y \approx 50\%$), mit einer sehr guten Reinheit ($Re= 98\%$), erzielt werden. Nicht so hoch fiel mit 26% die Ausbeute des R(-) aus, bei einer Reinheit von nur $Re= 93\%$. Da das Ziel dieser Arbeit nicht die optimale Ausbeute, sondern eine möglichst hohe Reinheit war, sind die erzielten

Ergebnisse als zufriedenstellend zu beurteilen. Außerdem soll hier betont werden, dass mit dem entwickelten Prozess die nicht getrennte Fraktion ebenso aufgefangen wird und rezykliert werden kann.

An dieser Stelle muss gesagt werden, dass die vorgestellten Produktivitäten voraussichtlich nicht mehr erreicht werden können. Letzte Versuche nach langer Standzeit der Trennanlage offenbarten einen starken Verlust an Selektivität der Säule. Als Grund für den Selektivitätsverlust ist eindringende Feuchtigkeit während Standzeiten ohne Gasspülung denkbar. Daher sollte vor weiteren Produktionsläufen eine neue Befüllung der Trennsäule mit einer frisch hergestellten stationären Phase vorgenommen werden.

5.4 Zwischenfazit - Bewertung des realisierten Gesamtprozesses zur Enantiomergewinnung

Den Abschluss dieser Arbeit bildete die Kopplung der in Kapitel drei beschriebenen Trennung der chiralen Anästhetika mit der im vierten Kapitel vorgestellten Zwischenspeicherung zu einer Produktionsanlage im Labormaßstab. Mit der Versuchsanlage konnten die zu Beginn dieser Arbeit gesetzten Ziele verwirklicht werden.

In Kapitel fünf konnte gezeigt werden, dass die Maßstabsvergrößerung anhand der einfachen in Abschnitt 1.3.3.6 vorgestellten Regeln umsetzbar war. Die in Vorversuchen durchgeführten chromatographischen Messungen mit der C2-Säule ($L=400$ mm $d_I=15,6$ mm) wiesen gute Überstimmungen mit denen der kleinen, anfangs verwendeten, Säulenkaskade ($L=4 \times 100$ mm $d_I=6$ mm) auf. Es konnte bestätigt werden, dass die im TIM verwendeten einfachen Modelle die Trennung der Flurane ausreichend genau beschreiben, um einen darauf basierenden Prozess aufzubauen und dessen Leistungsparameter abzuschätzen. Allerdings war die Übernahme der in den Modellierungen ermittelten Schaltzeiten für das MPV102 nicht ohne weiteres möglich. In den simulierten Chromatogrammen wurden die sowohl die Anstiege der Adsorptionsfronten, als auch das Tailing der Desorptionsfronten unterschätzt. Die nach den ersten Vorversuchen vorgenommenen Modifikationen der C2-Trennsäule veränderte deren chromatographischen Eigenschaften so stark, dass die Retentionszeiten nach hinten verschoben wurden und sich die Zykluszeit erhöhte. Eine entsprechende Neubestimmung der Schaltzeiten vorgenommen wurde.

Nach den Vorarbeiten wurde mit dem Betrieb des Gesamtprozesses begonnen.

5 Separation und Speicherung der chiralen Flurane

Dabei zeigte sich, dass das entwickelte Prozesskonzept erfolgreich evaluiert werden konnte. Es wurden in jedem Testlauf die zuvor berechneten Mengen an Enantiomeren- und E-Mix-Fraktion in den jeweiligen CC gespeichert.

Im Anschluss an die Prozessläufe wurde die Regeneration der CC getestet und sukzessive optimiert. Dadurch war es möglich aufgereinigtes S- und R-Enantiomer sowie die Mischfraktionen beider Flurane aus der Gas- in die Flüssigphase zu überführen. So konnten insgesamt rund 0,8g von beiden Isofluran Enantiomeren und 0,7g S(+)-, sowie 0,6g R(-)-Enantiomer gesammelt werden. Die Beurteilung der Ausbeuten macht nur für den zweiten Batch der Versuchsläufe mit Desfluran Sinn, da in diesem Experiment die besten Bedingungen verwendet wurden. Dadurch konnten von 1,8g eingesetztem racemischen Gemisch 1,1g wieder flüssig gewonnen werden (Y= 61%). Davon entfallen 0,44g auf das S(+)-Enantiomer (Y= 48%), 0,25g auf R(-) (Y= 26%) und der Rest auf die E-Mix-Fraktion. Die größten Verluste traten bei der Verflüssigung der Fraktionen in der Kühlfalle auf, da deren Dimensionen und Betrieb im Lauf der Arbeit nicht vollständig optimiert werden konnten.

Die Zusammensetzung der gesammelten Fraktionen wurde mit einer kommerziellen Lipodex-E-Kapillarsäule analysiert. Aus den Analysen ergaben sehr hohe Enantiomerenüberschüsse, für Isofluran von über 91% bei allen gesammelten Enantiomeren.

Vor allem wurden für Desfluran, verglichen mit der Literatur [93, 173] (Tab. 5.7), die höchsten, bisher gemessenen, Enantiomerenüberschüsse, S(+)-98% und R(-)-84%, erzielt. Dabei soll noch einmal betont werden, dass die verwendeten Schaltzeiten zur Auftrennung der Fraktionen nicht für eine hohe Reinheit optimiert waren.

Zuletzt wurden die bisher erreichten Produktivitäten für die Trennung und den Gesamtprozess für die Enantiomere beider Anästhetika berechnet. Ein Vergleich mit den vorab geschätzten Werten aus dem TIM [? 130] zeigte, dass die Vorhersagen der Produktivitäten, die mit dem GDM getroffen wurden, nicht erreicht werden konnten. Dabei sind die Diskrepanzen bei Desfluran besonders gravierend. Mit der vorhandenen experimentellen Datenbasis für Desfluran konnten keine verlässlichen Abschätzungen mit diesem einfachen chromatographischen Modell in höheren Konzentrationsbereichen getroffen werden, da Stofftransportlimitierungen nur ungenügend berücksichtigt werden. Dies bestätigte eine nachträglich in der vorliegenden Arbeit durchgeführte Studie der Produktivität, die auf dem TDM basierte. Mit diesem Modell konnten die Produktivität aus dem TIM für Isofluran bestätigt werden. Nicht so für Desfluran, dessen Produktivität deutlich geringer geschätzt wurde. Im Vergleich mit den experimentell erzielten Werten des Prozesses konn-

5 Separation und Speicherung der chiralen Flurane

ten die Produktivitäten berechnet mit dem TDM bestätigt werden. Einschränkend muss gesagt werden, dass bei der Studie eine Reinheit von 99% angenommen wurde, die in den Produktionsläufen noch erzielt werden konnte. Dies ist in der Hauptsache auf die nachträglich vorgenommene Modifikation an der C2-Säule, die eine Veränderung der Zykluszeiten verursachte, zurückzuführen. Die diskutierten Ergebnisse legte das Potential der Anlage offen. Um es vollständig ausschöpfen zu können, sind noch weitere Arbeiten notwendig, die im Ausblick angesprochen werden.

6 Zusammenfassung und Ausblick

Ziel dieser Arbeit war die Entwicklung, der Aufbau und die Validierung eines präparativen gaschromatographischen Prozess für die Gewinnung von reinen Enantiomeren der chiralen, volatilen Inhalationsanästhetika Des- und Isofluran aus racemischen Mischungen. Als chirale stationäre Phase (CSP) der GC-Säule sollten, mit selektiven γ -CD-Derivaten, modifizierte poröse Gläser (PG) verwendet werden. Diese Trennphasen wurden experimentell und modellbasiert untersucht. Basierend auf diesen Ergebnissen wurde ein maßstabsvergrößerter Laborprozess entworfen, realisiert und betrieben.

Für die präparative Trennung der Flurane wurde zunächst die Funktionalisierung der porösen Gläser mittels der kovalenten Anbindung des mod.- γ -CD untersucht. Dazu wurden die synthetisierten γ -CD-Derivate und die Oberflächenmodifikation mittels IR-Spektroskopie und Elementaranalyse charakterisiert. Es konnte gezeigt werden, dass die benötigten funktionellen Gruppen erfolgreich an γ -CD gebunden werden konnten. Diese Selektormoleküle wurden mit Hilfe des Linkers AP-TES auf zwei Immobilisierungswegen an der Oberfläche der porösen Gläser fixiert. Anschließend wurden systematische chromatographische Tests mit den funktionalisierten Partikeln durchgeführt. Ein Resultat dieser Untersuchungen war unter anderem, dass die Oberfläche der modifizierten PG in einem sequentiellen Schritt mit Hilfe von HMDS desaktiviert wurden, um unerwünschte Interaktion der Anästhetika zu unterbinden. Mit dieser CSP konnte eine Trennung der Flurane mit einem Trennfaktor $\alpha = 1,05$ erreicht werden, der allerdings für den Aufbau eines präparativen Trennprozess unzureichend ist.

Um eine effizientere Trennung zu erreichen, wurde auf Vorarbeiten von SCHURIG et al. [90, 91, 92, 93, 94, 98] bekannte Methode der Imprägnierung der Partikeloberfläche mit dem von KÖNIG [85] entwickelten und mit einem Polysiloxan verdünnten Selektor Octakis(3-O-butanyol-2,6-di-O-n-pentyl)- γ -CD zurückgegriffen. Dabei wurde in systematischen experimentellen Studien methodisch der Einfluss des Polysiloxans, der Zusammensetzung der Beschichtung und der Partikelstruktureigenschaften auf die Trennung der Fluranenantiomere untersucht. Es konnte eine

6 Zusammenfassung und Ausblick

sehr selektive stationäre Phase für den Aufbau eines Laborprozesses zur Trennung der chiralen Anästhetika entwickelt werden. Die PG zeigten in den Versuchen eine sehr große Flexibilität. Neben der erfolgreichen Funktionalisierung ihrer Oberfläche mittels kovalenter Bindungen war auch die Imprägnierung der PG problemlos möglich. Dabei wurden teilweise sehr hohe Bedeckungsrate von bis zu 57% des Eigengewichts erzielt. Wie durch mikroskopische Untersuchungen gezeigt werden konnte, verteilten sich die aufgebrachtene Filmschichten auf der äußeren und inneren Oberfläche der Trägermaterialien. Mit den beschichteten Partikeln konnten Trennfaktoren von $\alpha \approx 1,6$ für beide Anästhetika erzielt werden.

Parallel zu den in dieser Arbeit beschriebenen Untersuchungen beschäftigte sich Frau Dr. Ivana Mutavdzin [130], mit der Parametrisierung von Multi-Langmuir-Isothermengleichungen, zur Quantifizierung der Adsorptionsgleichgewichte unter Verwendung der in der hier vorliegenden Arbeit erzielten Trennergebnisse. Dafür wurden die hier durchgeführten chromatographischen Untersuchungen mit dem Gleichgewichts-Dispersions-Modell (GDM) ausgewertet. Dieses einfache chromatographische Modell konnte erfolgreich eingesetzt werden, da die Trennung der Fluranenantiomeren unter hoher Verdünnung durchgeführt wurde. Daher war es möglich, etwaige durch die Adsorption der Analyten an der stationären Phase hervorgerufene Geschwindigkeits- und Temperaturschwankungen, zu vernachlässigen. Für die Anpassung des Modells an die Messdaten wurde die Peak-Fitting-Methode verwendet. Diese Methode ermöglichte die Abschätzung der Nichtlinearitätsparameter der Isothermen, wobei zunächst die Henry-Konstanten aus Chromatogrammen, von Messungen mit geringem Injektionsvolumen im verdünnten System, ermittelt wurden. Mit dem Modell wurden anschließend Simulationsstudien durchgeführt, mit denen im Vergleich zu den Experimenten die Produktivität der Trennsäule ermittelt und angepasst wurde. Die optimierten chromatographischen Parameter stellten die Basis für die anschließende durchgeführte Berechnung zur Maßstabsvergrößerung. In der vorliegenden Arbeit wurde nachträglich eine Auswertung der experimentellen Untersuchungen mit dem Transport-Dispersions-Modell (TDM) durchgeführt, um eine Optimierung der modellbasierten Beschreibung der Separation der Flurane anhand der Verwendung eines differenzierten Modells zu prüfen. Die Vorgehensweise entsprach der zuvor beschriebenen. Für das Fitting des Modells an die experimentellen Daten wurde die mit dem GDM bestimmten Isothermenparameter als Startwerte verwendet. Mit dem TDM konnten die Elutionsprofile vor allem des Desfluran deutlich besser beschrieben werden. Daher wurden auch mit dem TDM Produktivitätsstudien durchgeführt, bei denen sich große

6 Zusammenfassung und Ausblick

Unterschiede bei der Produktivität Desflurans herauskristallisierten.

Zum Entwurf des präparativen Trennprozesses gehörte weiterhin die Entwicklung und Validierung einer Strategie zur Rückgewinnung der getrennten Fluranenantiomeren. Dafür sollten die getrennten Fraktionen in Zwischenspeichersäulen (CC) gesammelt werden. Für diese, in einem Stop-Flow-Modus betriebenen CC, musste zunächst ein geeignetes Material gefunden werden. Es wurde eine weitere Versuchsanlage für die Charakterisierung verschiedener aussichtsreicher Materialien mittels Frontanalysen aufgebaut, um thermodynamische Parameter für Isothermen der CC zu bestimmen. In diesen Untersuchungen zeigte ein β -Zeolith die besten Eigenschaften hinsichtlich Speicherkapazität und Regenerierbarkeit. Die Auswertung experimenteller Untersuchungen der Diffusion von Fluranen in den Speichermaterialien legte nahe, dass aufgrund der Porengröße der Zeolithe die Knudsendiffusion vorherrscht. Basierend auf theoretischen Annahmen wurden Diffusionskoeffizienten abgeschätzt. Anhand der thermodynamischen Daten und unter Berücksichtigung der theoretischen Überlegungen zur Diffusion der Fluranmoleküle konnten die benötigten Dimensionen und Betriebsparameter für die CC bestimmt werden.

Abschließend wurde das im Rahmen dieser Arbeit entwickelte Prozesskonzept zur Trennung, Speicherung und Rückgewinnung der Anästhetikaenantiomere realisiert. In den durchgeführten Versuchsläufen konnten signifikante Mengen getrennter Enantiomere von Des- und Isofluran in den Zwischenspeichersäulen aufgefangen und nach der Regeneration der CC verflüssigt und gesammelt werden. Aus den Ergebnissen der Analysen der gesammelten Enantiomere ergab sich, dass bereits in diesen ersten orientierenden Produktionsläufen unter nicht weiter optimierten Bedingungen, insbesondere für Desfluran sehr hohe Enantiomerenüberschüsse von 97,7 % (S(+)) und 84,0 (R(-)) sowie gute Produktivitäten erzielt werden konnten. Damit gelang eine Validierung der Modelle, Parameter und der Sinnfälligkeit der durchgeführten Auslegung des Gesamtprozesses.

Das wichtigste Ziel dieser Arbeit, d.h. die Entwicklung, der Aufbau und der erfolgreiche Betrieb eines Laborprozesses, mit dem die Enantiomere der chiralen Anästhetika Des- und Isofluran getrennt werden können, wurde erfüllt. Es gelang, einen Prozess zu entwickeln, der die Enantiomere der beiden volatilen Flurane aus racemisch zusammengesetzten Gemischen mit hohen Reinheiten bereitstellen kann.

Ausblick

Der realisierte Testbetrieb des Gesamtprozesses bewies die Leistungsfähigkeit der entwickelten Anlage zur Trennung der chiralen Anästhetika Des- und Isofluran. Um künftig ihr Potential vollständig ausschöpfen zu können, werden die folgenden Vorschläge zur weiteren Optimierung erläutert.

Für die Verbesserung der Trennsäule wäre die Anpassung der Partikeldurchmesser der chiralen stationären Phase an den Säulendurchmesser empfehlenswert. Ein Verhältnis der Durchmesser von etwa $0,08 \left(\frac{d_P}{d_c} \right)$ sollte dabei möglichst eingestellt werden. Bei Befüllung ist eine vorsichtige mechanische Verdichtung zu bevorzugen. Diese Veränderungen würden auch eine neue Evaluation der Schaltzeiten und der Produktivität der Trennsäule nach sich ziehen, für die die nötigen Softwarewerkzeuge jetzt vorhanden sind.

Ausstehend ist weiterhin die modellbasierte Beschreibung des Gesamtprozesses. Dazu kann das bisher nicht genauer betrachtete Verhalten der Pulse in den „Capture Columns“ während des Speicherprozesses simulativ untersucht werden.

Des Weiteren sollte eine Optimierung der Kühlfalle zur Realisierung einer möglichst verlustfreien Verflüssigung der Fluran in Betracht gezogen werden.

Um die Produktivität der aufgebauten Laboranlage weiter zu steigern, können drei weitere Speichersäulen problemlos in des Setup integriert werden. Die Betriebszeiten für die Speicherung betragen im verwendeten Setup mehr als 24h, wohin gegen die „Capture Columns“ innerhalb von 90 min regeneriert werden konnten. Nach einer solchen Erweiterung könnte die Trennsäule kontinuierlich betrieben werden. Bei dieser Anlagenkonfiguration wären dann immer drei Speichersäulen in der Betriebs- und die verbleibenden drei in der Regenerationsphase.

7 Anhang

Zusatzdaten aus der Modellierung der Trennung der Flurane nach dem TDM

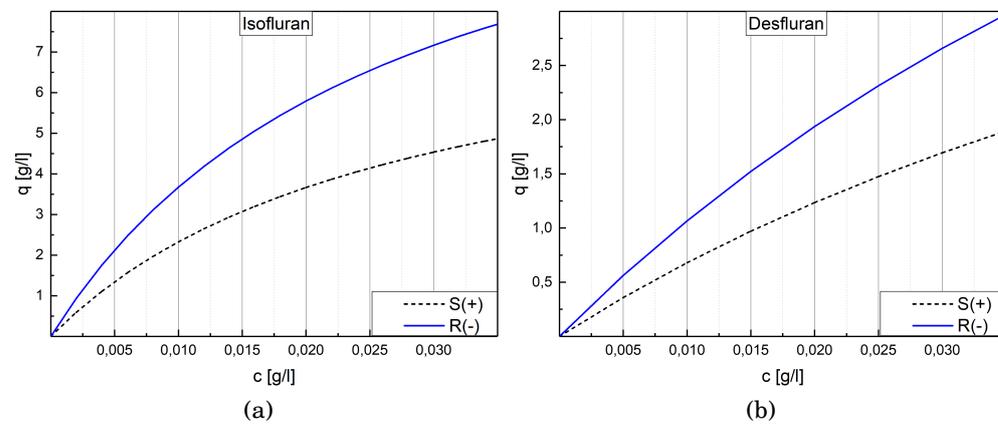


Abbildung 7.1: Isothermen der Enantiomere von a) Isofluran (CSP: PG-15 SE-54 03) und b) Desfluran (CSP: PG-10 SE-54 03) erhalten aus der quantitativen Auswertung der Überladungsreihen mittels TDM.

7 Anhang

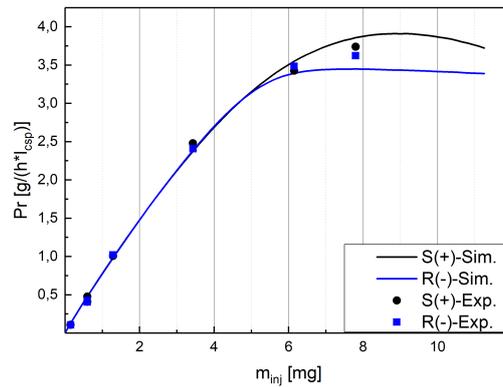


Abbildung 7.2: Die Abhängigkeit der Produktivität der Trennung der Enantiomere von Isofluran bei $\dot{V} = 71 \frac{ml}{min}$ ermittelt mit dem TDM. Die Linien zeigen die Ergebnisse der Simulationsstudie und die Symbole die Abschätzungen aus den Experimenten. (C1-Säule; $d_I = 6 \text{ mm}$, $L_C = 400 \text{ mm}$, $T = 28^\circ\text{C}$, CSP PG-15 SE-54 03)

Tabelle 7.1: Prozessgrößen der C1- und C2-Säulen, sowie deren mittels TDM bestimmten Leistungsparameter für das optimale injizierte Volumen für Isofluran.

Säule		Klein	Groß		
d	[mm]	6	15,6		
\dot{V}	[ml/min]	71	480		
V_{inj}	[μl]	5,2	35,2		
t_Z	[min]	22,6	22,6		
Enantiomer		S(+)	R(-)	S(+)	R(-)
m_{inj}	[mg]	3,9	3,9	26,4	26,4
Y	[-]	0,76	0,55	0,76	0,55
PR	$\frac{g}{h \cdot t_{ads}}$	3,5	3,1	3,5	3,1
m_{coll}	$\frac{mg}{h}$	7,6	6,7	51,4	45,3
t ($m_{coll} = 1 \text{ g}$)	[h]	131,6	149,3	19,5	22,1

Säuleneigenschaften der Säulen für die Frontalanalysen

Tabelle 7.2: Säulenvolumina der AS1 und Einwaagen der Materialien für die Frontalanalysen von Desfluran.

Säule	V [cm ³]	Material	Einwaagen [g]
1	8.1827	MB468	2.946
2	8.1785	HCZP 200E	6,712;
3	8.1785	NaMSXK	5,2725; 5,6765; 5,6185
4	8.1961	HCZB 150E	4.602
5	8.2298	5AK	5.437

Tabelle 7.3: Säulenvolumina der AS2 und Einwaagen der Materialien für die Frontalanalysen von Isofluran.

Säule	V [cm ³]	Material	Einwaagen [g]
1	2,828	MB468	1.386
2	2,828	HCZP 200E	2.0792
3	2.812	NaMSXK	1.759; 1.8416; 1.642
4	2.812	HCZB 150E	1.7518

Durchbruchsexperimente zur Datenevaluierung

Zur Auslegung der CC wurden Validierungsexperimente für die ermittelten thermodynamischen Daten durchgeführt. Dazu wurde ein Desfluran-/Heliumstrom auf die Säule geschickt, dessen Gemischkonzentration in etwa der berechneten maximalen Konzentration (Kapitel 3.2.3) der reinen Enantiomere nach der Trennung entspricht.

Für alle Versuche wurden die folgenden Bedingungen für die Adsorption eingestellt:

Tabelle 7.4: Versuchsbedingungen

Gesamtfluss	100 ml/min
Fluss aus dem Autoklav	8 ml/min
Temperatur im Autoklav	21°C
Säulentemperatur	25 °C
Konzentration Desfluran	8·10 ⁻⁴ mol/l

7 Anhang

Nachdem das GC-Signal ein Plateau erreichte, d.h. die Eingangskonzentration gleich der Ausgangskonzentration war, wurde der Fluss aus dem Autoklav gestoppt und mit dem Gesamtfluss an reinem Helium das Festbett gespült bis das GC-Signal etwa die Basislinie erreicht hatte. Die Temperatur wurde über die gesamte Versuchsdauer konstant gehalten.

In den Abb. 7.3, 7.4 und 7.5 sind aufgezeichneten Signalverläufe der Durchbruchsexperimente für die drei verschiedenen Adsorbentien zu sehen. Dabei zeigte MB468 (Abb. 7.3) die geringste Kapazität für die Speicherung von Desfluran. Das Desfluran wurde bereits nach 41,8 Minuten detektiert und das Signal erreicht ein Plateau nach 50,5 min. Ab 55,25 min wurde der Zustrom aus dem Autoklav beendet, d.h. dass ab diesem Zeitpunkt das Festbett mit Helium gespült und somit die Desorption gestartet wurde. Die rot schraffierte Fläche in Abb. 7.3 (A_{ads}) zeigt den Bereich, der für die Bestimmung der adsorbierten Masse Desfluran genutzt wurde. Mit der Gl. 7.1

$$m_{Des} = \frac{c_{Des} \cdot F_{ges} \cdot A_{ads}}{S_{mean}} \quad (7.1)$$

wurden die adsorbierten Massen von Desfluran berechnet. Da das Signal des GC bei der Einstellung des Gleichgewichtszustand keinen konstanten Wert annahm, wurde bei der Auswertung in Matlab der Mittelwert des Signals (S_{mean}) bestimmt und in Gl. 7.1 eingesetzt. Dabei wurde von MB468 0,6151g Desfluran aufgenommen, was 21,43% des Eigengewichts entspricht. Nach abgeschlossener Adsorption wurde die Dosierung von Desfluran abgeschaltet und bei gleichem Gesamtvolumenstrom (100 ml/min Helium) MB468 für 145 min bei 25 °C desorbiert. Die blau schraffierte Fläche unter der Desorptionskurve steht für die Menge an desorbiertem Desfluran. Ein Vergleich der Flächen zeigte eine fast vollständige Desorption. Nach dem Ende der Messung wurde die Adsorptionssäule aus dem Doppelmantel entnommen, getrocknet und wiederum gewogen, wobei kein Unterschied zum Versuchsbeginn festgestellt werden konnte.

7 Anhang

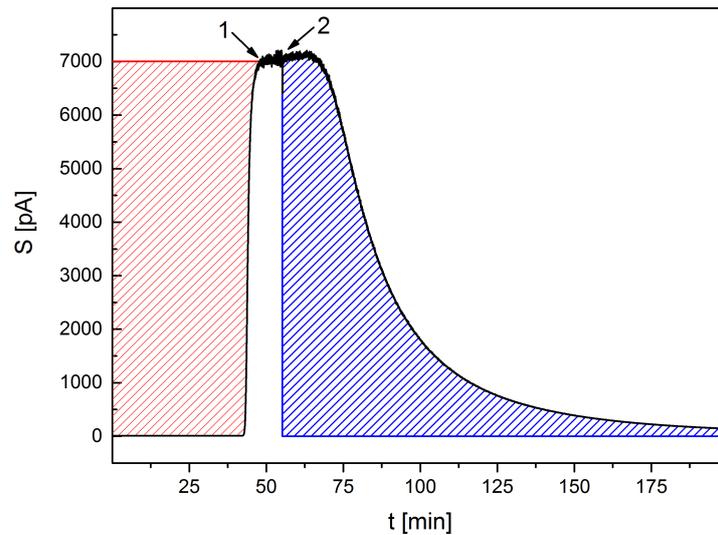


Abbildung 7.3: Signalverlauf des Durchbruchexperimentes mit MB468, die Adsorptionsfront ist bei 1 nach 48 min vollständig durchgebrochen, der Desfluranstrom wurde bei 2 nach 55,25 min beendet und mit der Desorption begonnen

Die höchste Kapazität zur Aufnahme von Desfluran zeigte der Zeolith NaMSXK. Das Anästhetikum konnte für 120 min vollständig adsorbiert werden. Nach 148 (Punkt 1 Abb. 7.4) Minuten war die vollständige Sättigung erreicht und das Signal lief in sein Plateau ein. Über die Integration der Fläche über der Adsorptionskurve (rote Fläche, Abb. 7.4) konnte eine adsorbierte Masse an Desfluran von 1,780g berechnet werden. Dies entspricht einer Adsorption von 32,49 % des Eigengewichtes des Adsorbens. Ab der Minute 153 (Punkt 2 Abb. 7.4) wurde der Zulaufstrom auf reines Helium geschaltet und die Desorption gestartet und 244 min durchgeführt. Beim Vergleich der Adsorptions- und Desorptionsfläche wurde festgestellt, dass lediglich 7,7% des adsorbierten Desfluran aus der Säule gespült werden konnten. Dieses Ergebnis konnte auch durch die Rückwaage der Säule nach dem Versuchsende bestätigt werden, da eine Massendifferenz von +1,706g, was +31,0% im Vergleich zum Versuchsbeginn bezogen auf die Adsorbensmasse entspricht, festgestellt werden konnte. Die prozentuale Differenz der berechneten adsorbierten Masse zur ausgewogenen Masse, nach dem Versuch, beträgt 4,2%, was zeigt, dass die berechneten und experimentell ermittelten Werte sehr gut übereinstimmen.

7 Anhang

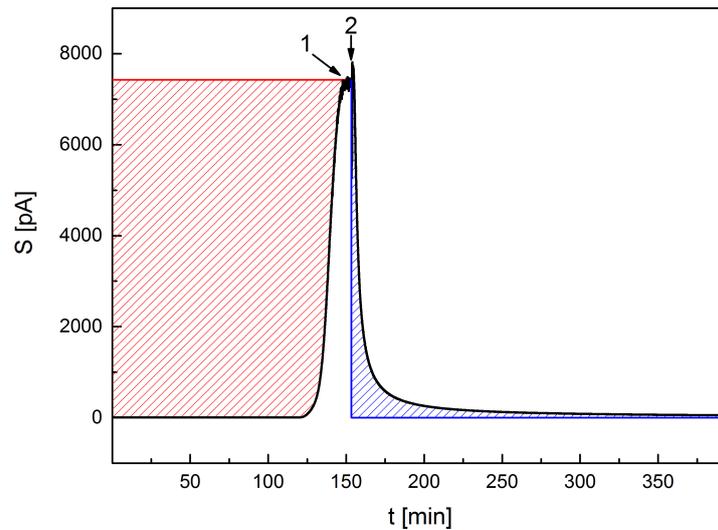


Abbildung 7.4: Signalverlauf des Durchbruchsexperiments mit NaMSXK, die Adsorptionsfront ist bei 1 nach 148 min vollständig durchgebrochen, der Desfluranstrom wurde bei 2 nach 153,25 min beendet und die Desorption begonnen

Des Weiteren wurde die Kapazität zur Aufnahme von Desfluran des Zeolithen HCZP 200E untersucht. Das Anästhetikum konnte für 97 min vollständig adsorbiert werden. Nach 180 (Punkt 1 Abb. 7.5) Minuten war die vollständige Sättigung erreicht und das Signal lief in sein Plateau ein. Über die Integration der Fläche über der Adsorptionskurve (rote Fläche, Abb. 7.5) konnte eine adsorbierte Masse an Desfluran von 1,645g berechnet werden. Dies entspricht einer Adsorption von 21,88 % des Eigengewichtes des Adsorbens. Ab der Minute 153 (Punkt 2 Abb. 7.5) wurde die Desorption gestartet und 200 min durchgeführt. Beim Vergleich der Adsorptions- und Desorptionsfläche wurde festgestellt, dass lediglich 16,4% des adsorbierten Desfluran von der Säule entfernt werden konnten. Die Rückwaage der Säule nach dem Versuchsende ergab eine Massendifferenz von +1,211g im Vergleich zum Versuchsbeginn, was einer Zunahme von +16,1% bezogen auf die Adsorbensmasse entsprach. Der Unterschied zwischen der theoretisch berechneten adsorbierten und der ausgewogenen Masse Desfluran beträgt 26,4%.

7 Anhang

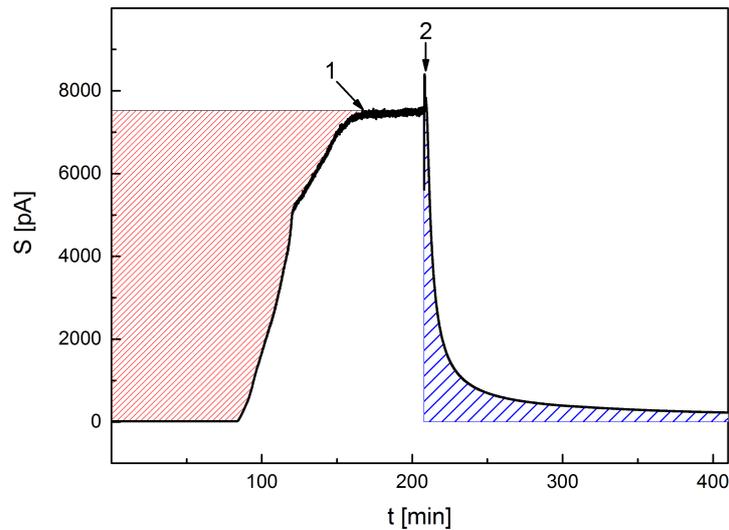


Abbildung 7.5: Signalverlauf des Durchbruchexperiments mit HCZP200E, die Adsorptionsfront ist bei 1 nach 180 min vollständig durchgebrochen, der Desfluranstrom wurde bei 2 nach 205,25 min beendet und die Desorption begonnen

Die Durchbruchzeit der Schockfronten, t_R^S , wurde unter Annahme einer ideal äquiliбриerten Säule und der Vernachlässigung von Transportwiderständen anhand der Isothermendaten 4.5 entsprechend der Gl. 1.54 wie folgt berechnet:

$$t_{R,erw}^S = t_0 \left(1 + F \cdot \frac{q(c)}{c} \right) \quad (7.2)$$

In Tab. 7.5 sind die zuvor berechneten Durchbruchzeiten, die anhand der Gl. 1.50 bestimmten $t_{R,gem}^S$ und die prozentuale Abweichung der berechneten zu den experimentell bestimmten Durchbruchzeiten dargestellt. Dabei zeigt sich, dass mittels des einfachen Versuchsaufbaus verlässliche Daten für die unterschiedlichen Materialien gewonnen werden konnte und eine vereinfachte Auslegung der CC möglich ist. Außerdem ist eine Abnahme der Transportwiderstände anhand der steigenden Porengröße zu erkennen, da mit der Zunahme der Porengröße die Abweichung der DBZ zu erkennen ist.

7 Anhang

Tabelle 7.5: Vergleiche der vorausberechneten und der gemessenen Durchbruchzeiten

Probe	$t_{R,erw}^S$ [min]	$t_{R,gem}^S$ [min]	Abweichung [%]
MB468	42,9239	44,2567	3,01
NaMSXK	128,2037	138,780	7,62
HCZP 200E	105,6775	116,7766	9,51

Geräteliste

Tabelle 7.6: Liste aller Chemikalien, die in dieser Arbeit verwendet wurden.

Bezeichnung	Hersteller	Typ	Funktion
Komponenten der Fließbilder			
E103	Horst	HS3	Heizschnur
GC	Agilent	7890 A	Gaschromatograph
MFC101	Van Bronckhorst	F-201CV-100-PGD-33-K	Massendurchflussregler
MFC102	Van Bronckhorst	F-201CV-2K0-PGD-22-V	Massendurchflussregler
MFC103	Van Bronckhorst	F-201CV-200-PGD-33-K	Massendurchflussregler
MPV101	Knauer	V7452	6 Port 2 Positonsventil
MPV102	Vici Valco	EUTA-2CSD6MWE	6-Positions-dead end path Ventil
P101-103	Sensortechnics	CTE9010AN4	Drucktransmitter (absolut)
PIC104	Van Bronckhorst	P-602CV-21KR-PGD-11-K	Nachdruckregler
T101	Huber	PT100	Thermoelement
T102+103	TC-Messtechnik	Typ 12, K	Thermoelement
TH101	Julabo	FN-25	Thermostat
TH102+104	Huber	ministat-240	Thermostat
V103-105	Bürkert	0330	3/2 Wegeventil
V106-109	Bürkert	6013	2/2 Wegeventil
Weitere Geräte			
	Thermo Scientific	T 6030	Trockenschrank
	Thermo Scientific	VACUTHERM	Vakuumentrockenschrank
	Quantachrome	Porosimeter	Quecksilberporosimetrie
	Knauer	Ministar K-500	HPLC-Pumpe
	Satorius	Analytic AC2010P	Feinwaage
	Heidolph	WB2001	Rotationsverdampfer
	elementar	vario EL-cube	Elementaranalyse
	Vacuubrand	PC3001 Vario pro	Vakuumpumpe
	Micromeretics	ASAP 2010	Stickstoff-Sorption
	Carl Zeiss MST AG	ULTRA 55	Rasterelektronenmikroskop
	Perkin Elmer	Spectrum 2000	IR-Spektroskopie
	Setaram	SEMSYSevo TG-DSC	Thermogravimetrie
	Cilas	Particle Size Analyzer 1064L	Laserbeugung, Partikelgrößenbestimmung

Chemikalienliste

Tabelle 7.7: Liste aller technischen Geräte, die in dieser Arbeit verwendet wurden.

Bezeichnung	Hersteller	Reinheit	Abk.
Komponenten der Fließbilder			
3-Aminopropyltriethoxysilan	ABCR	98%	APTES
Toluol		wasserfrei	
Chloroform	Sigma-Aldrich	wasserfrei	
γ -Cyclodextrin	ABCR	95%	γ -CD
Dimethylsulfoxid	Sigma-Aldrich	absolut	
Triphenylphosphin			TPP
Hexan	Roth	95%	
Tetrahydrofuran	Sigma-Aldrich	99%	THF
Hexamethyldisilasan	Alfa Aesar	99%	HMDS
Pyridin	Merck	99%, trocken	
Natriumazid	Applichem	reinst	
Toluolsulfonylchlorid	Sigma-Aldrich	Reagentplus	
Pentylbromid	Alfa Aesar	99%	
Triethylamin	Kraft	99%	
Buttersäureanhydrid	Sigma-Aldrich	98%	

Symbolverzeichnis

Symbole, lateinische Buchstaben	Einheit	Bedeutung
A	$[m]$	Parameter der van-Deemter-Korrelation für die Eddy-Diffusion
A_{spec}	$\left[\frac{m^2}{g}\right]$	Spezifische Oberfläche
A_C	$[m^2]$	Säulenquerschnittfläche
B	$\left[\frac{m^2}{s}\right]$	Parameter der van-Deemter-Korrelation für die axiale Diffusion
b	$\left[\frac{l}{mol}\right]$	energetische Konstante / Isothermenparameter
C		Parameter der van-Deemter-Korrelation für die Transportwiderstände

7 Anhang

c	$\left[\frac{mol}{l}\right]$	Konzentration
c^F	$\left[\frac{mol}{l}\right]$	Konzentration einer Komponente im Feed
c^I	$\left[\frac{mol}{l}\right]$	Konzentration einer Komponente im Ausgangszustand
D_{app}	$\left[\frac{l}{m}\right]$	scheinbare Diffusionskoeffizient
D_{ax}	$\left[\frac{l}{m}\right]$	Axiale Diffusionskoeffizient
d_I	$[m]$	Säuleninnendurchmesser
d_{part}	$[m]$	Partikeldurchmesser
d_{por}	$[m]$	Porendurchmesser
ee	$[-]$	Enantiomerenüberschuss
ee	$[\%]$	Enantiomerenüberschuss in Prozent
F	$[-]$	Phasenverhältnis
H_i	$[-]$	Henrykoeffizient
h_i	$[A]$	Peakhöhe
$HETP$	$[-]$	height equivalent to a theoretical plate, Trennstufenhöhe
j_m	$[-]$	James-Martin-Faktor
k_i	$[-]$	Kapazitätsfaktor
$k_{m,i}$	$\left[\frac{1}{min}\right]$	Transportwiderstandskoeffizient einer Komponente
L_C	$[m]$	Säulenlänge
M	$\left[\frac{g}{mol}\right]$	molare Masse
m_{cap}	$[g]$	Masse gespeichertes Fluran in CC
m_{CSP}	$[g]$	Masse der chiralen stationären Phase
m_{sel}	$[g]$	Masse des Selektor
m_{solid}	$[g]$	Masse der stationären Phase/ der Partikel
m_{rec}	$[g]$	Masse der verflüssigten Produkte
m_{reg}	$[g]$	Masse des Feststoffs/ der Partikel
NTP_i	$[-]$	number of theoretical plates (engl. Trennstufenzahl)
p_0	$[Pa]$	Druck am Säulenausgang
p_{in}	$[Pa]$	Druck am Säuleneingang
\vec{p}	$[D]$	Dipolmoment
Pr	$\left[\frac{g}{min \cdot l_{ads}}\right]$	Produktivität
Pr^*	$\left[\frac{g}{min}\right]$	Produktivität

7 Anhang

q_i	$\left[\frac{mol}{l}\right]$	Oberflächenkonzentration eines Adsorbats auf einem Adsorbens (Beladung)
q^*	$\left[\frac{mol}{l}\right]$	Gleichgewichtsbeladung
$q_{sat,i}$	$\left[\frac{mol}{l}\right]$	Sättigungsbeladung einer Komponente
Re	$[-]$	Reinheit
R	$[-]$	Auflösung
t	$[s]$	Zeit
t_0	$[s]$	Totzeit
t_{inj}	$[s]$	Injektionszeit
t_{max}	$[s]$	Retentionszeit des Peakmaximums
t_{plant}	$[s]$	Anlagentotzeit
$t_{R,netto}$	$[s]$	Totzeiten bereinigte Retentionszeit
$t_{R,i}$	$[s]$	Retentionszeit der Komponente i
t_R^S	$[s]$	Durchbruchzeit der Schockfront
u	$\left[\frac{m}{s}\right]$	lineare Trägergasgeschwindigkeit
u_{ext}	$\left[\frac{m}{s}\right]$	Zwischenkorngeschwindigkeit des Trägergases
V_{ads}	$[m^3]$	Volumen der stationären Phase
V_C	$[m^3]$	Säulenvolumen
V_{fl}	$[m^3]$	Volumen der mobilen Phase
V_{ext}	$[m^3]$	Volumen der mobilen Phase zwischen den Packungspartikeln
V_{por}	$[m^3]$	Volumen der mobilen Phase in den Poren der Packungspartikel
V_{solid}	$[m^3]$	Volumen des Feststoffs/ der Partikel
\dot{V}	$\left[\frac{l}{s}\right]$	Volumenstrom
Y	$[-]$	Ausbeute
z	$[m]$	Ortskoordinate

7 Anhang

Griechische Symbol	Einheit	Bedeutung
α	[-]	Trennfaktor
ε_{int}	[-]	Intrapartikuläre Porosität
ε_{ext}	[-]	Interpartikuläre Porosität
ε_{ges}	[-]	Totale Porosität
ν_{sp}	$\left[\frac{m^3}{g}\right]$	Spezifisches Porenvolumen
ω	[s]	Peakbasisbreite
$\omega_{0,5h,i}$	[s]	Peakbreit auf halber Peakhöhe

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AK	Arbeitskreis
APTES	Aminopropyltriethoxysilan
AW	acid washed
C1	Semipräparative Säulenkaskade ($d_i = 6 \text{ mm}$, $L_C = 4 \cdot 100 \text{ mm}$)
C2	Präparative Säule ($d_i = 15,6 \text{ mm}$, $L_C = 400 \text{ mm}$)
CD	Cyclodextrin
CD-D1	Mono(6-Toluolsulfonyl)- γ -CD
CD-D2	Mono(6-azido-6-deoxy)- γ -CD
CD-D3	Heptakis(2,6-di-O-pentyl)mono(6azido-6-deoxy-2-O-n-pentyl)- γ -CD
CD-D4	Heptakis(3-O-butryl-2,6-di-O-pentyl)mono(6-azido-6-deoxy-3-O-butyryl-2-O-n-pentyl)- γ -CD
CSP	chirale stationäre Phase
DFG	Deutsche Forschungsgesellschaft
DMCS	Dimethylchlorosilan
ECP	Elution by characteristic point
FA	Frontalanalyse
FACP	frontal analysis by characteristic point
GC	Gaschromatograph

7 Anhang

GDM	Gleichgewichtsdispersionsmodell
HMDS	Hexamethyldisilasan
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
LDF	linear driving force
MAC	minimale alveolare Konzentration
MIP	molecular imprinted polymer
O- γ -CD	Octakis(3-O-butanyol-2,6-di-O-n-pentyl)- γ - CD
PG	poröses Glas
PFM	Peak fitting Methode
PMM	Peak Maximum Methode
TDM	Transportdispersionsmodell
VOC	flüchtige organische Komponente

Literaturverzeichnis

- [1] L. Pasteur. Recherches sur les relations qui peuvent exister entre la forme cristalline et la composition chimique, et le sens de la polarisation rotatoire. *Annales de chimie et de physique* **1848**, 442–459.
- [2] V. Schurig, *Differentiation of Enantiomers I*, Vol. v.340 of *Topics in Current Chemistry*, Springer International Publishing, Chambridge, **2013**.
- [3] V. Schurig, *Salient features of enantioselective gas chromatography: The enantiomeric differentiation of chiral inhalation anesthetics as a representative methodological case in point*, Vol. 340, **2013**.
- [4] R. S. Cahn, C. K. Ingold, V. Prelog. The specification of asymmetric configuration in organic chemistry. *Experientia* **1956**, 81–94.
- [5] E. Fischer. Einfluss der Konfiguration auf die Wirkung der Enzyme. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* **1894**, 2985–2993.
- [6] B. M. Graf, E. Martin. Stereoisomere in der Anästhesie: Theoretische Grundlagen und klinische Bedeutung. *Anaesthesist* **1998**, 172–183.
- [7] E. J. Ariens. Chirality in bioactive agents and its pitfalls. *Trends in Pharmaceutical Sciences* **1986**, 7, 200–205.
- [8] FDA's policy statement on development of new stereoisomeric drugs. *Chirality* **1992**, 338–340.
- [9] N. P. Franks. Molecular targets underlying general anaesthesia. *British journal of pharmacology* **2006**, 147 Suppl 1, S72–81.
- [10] R. E. Banks, B. E. Smart, J. C. Tatlow (Eds.), *Organofluorine Chemistry: Principles and Commercial Applications*, Springer US, Boston, MA and s.l., **1994**.
- [11] F.-J. Kretz, F. Teufel, *Anästhesie und Intensivmedizin*, Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg, **2006**.

Literaturverzeichnis

- [12] N. O’Keeffe, T. Healy. The role of new anesthetic agents. *Pharmacology & Therapeutics* **1999**, *84*, 233–248.
- [13] C. J. Young, J. L. Apfelbaum. Inhalational Anesthetics: Desflurane and Sevoflurane. *Journal of Clinical Anesthesia* **1995**.
- [14] N. P. Franks, W. R. Lieb. Stereospecific Effects of Inhalational General Anesthetic Optical Isomers on Nerve Ion Channels. *Science* **1991**, *254*, 427–430.
- [15] B. Harris, E. Moody, P. Skolnick. Isoflurane anesthesia is stereoselective. *European Journal of Pharmacology* **1992**, *217*, 215–216.
- [16] G. S. Lysko, J. L. Robinson, R. Casto, R. A. Ferrone. The stereospecific effects of isoflurane isomers in vivo. *European Journal of Pharmacology* **1994**, *263*, 25–29.
- [17] E. Eger, D. D. Koblin, M. J. Laster, V. Schurig, M. Juza, P. Ionescu, D. Gong. Minimum Alveolar Anesthetic Concentration Values for the Enantiomers of Isoflurane Differ Minimally. *Anesthesia and analgesia* **1997**, 188–192.
- [18] E. J. Moody, B. D. Harris, P. Skolnick. Stereospecific actions of the inhalation anesthetic isoflurane at the GABAA receptor complex. *Brain Research* **1993**, *615*, 101–106.
- [19] E. J. Moody, B. Harris, P. Hoehner, P. Skolnick. Inhibition of 3Hisradipine binding to L-type calcium channels by the optical isomers of isoflurane. Lack of stereospecificity. *Anesthesiology* **1994**, *81*, 124–128.
- [20] H. A. Haeberle, H. G. Wahl, H. Jakubetz, H. Krause, R. Schmidt, V. Schurig, H.-J. Dieterich. Accumulation of S(+) enantiomer in human beings after general anaesthesia with isoflurane racemate. *European Journal of Anaesthesiology* **2002**, *19*, 641.
- [21] R. Schmidt, H. G. Wahl, H. Hberle, H.-J. Dieterich, V. Schurig. Headspace gas chromatography-mass spectrometry analysis of isoflurane enantiomers in blood samples after anesthesia with the racemic mixture. *Chirality* **1999**, *11*, 206–211.
- [22] H. A. Haeberle, H. G. Wahl, G. Aigner, K. Unertl, H.-J. Dieterich. Release of S(+) enantiomers in breath samples after anaesthesia with isoflurane racemate. *European Journal of Anaesthesiology* **2004**, *21*, 144–150.

Literaturverzeichnis

- [23] B. M. Graf, M. Boban, D. F. Stowe, J. P. Kampine, Z. J. Bosnjak. Lack of stereospecific effects of isoflurane and desflurane isomers in isolated guinea pig hearts. *Anesthesiology* **1994**, *81*, 129–136.
- [24] L. A. Rozov, C. G. Huang, D. F. Halpern, G. G. Vernice, K. Ramig. Enantioselective synthesis of the volatile anesthetic desflurane. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3023–3025.
- [25] W. Marckwald. Ueber asymmetrische Synthese. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1904**, *37*, 1368–1370.
- [26] C. G. Huang, L. A. Rozov, D. F. Halpern, G. G. Vernice. Preparation of the isoflurane enantiomers. *The Journal of Organic Chemistry* **1993**, *58*, 7382–7387.
- [27] K. Ramig, *Chiral Fluorinated Anesthetics in Asymmetric Fluoroorganic Chemistry*, Vol. 746 of *ACS Symposium Series*, P. V. Ramachandran (Ed.), American Chemical Society, Washington, DC, **1999**, pp. 282–292.
- [28] K. Ramig. Synthesis and Reactions of Fluoroether Anesthetics. *Synthesis* **2002**, 2627–2631.
- [29] H. Engelhardt. One century of liquid chromatography. *Journal of chromatography. B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences* **2004**, *800*, 3–6.
- [30] A. Marston. Role of advances in chromatographic techniques in phytochemistry. *Phytochemistry* **2007**, *68*, 2786–2798.
- [31] R. W. Souter, *Chromatographic separations of stereoisomers 2nd ed.*, CRC Pr, Boca Raton, Fla., **1985**.
- [32] T. E. Beesley, R. P. W. Scott, *Chiral chromatography*, of *Separation science series*, Wiley, Chichester, **1998**.
- [33] H. Y. Aboul-Enein, I. Ali, *Chiral separations by liquid chromatography and related technologies*, Vol. 90 of *Chromatographic science series*, Dekker, New York, NY, **2003**.
- [34] G. B. Cox (Ed.), *Preparative enantioselective chromatography 1st ed.*, Blackwell, Oxford, **2005**.

Literaturverzeichnis

- [35] G. Subramanian, *Chiral separation techniques: A practical approach 3rd ed.*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**.
- [36] V. Schurig. Separation of enantiomers by gas chromatography. *Journal of Chromatography A* **2001**, *906*, 275–299.
- [37] E. R. Francotte. Enantioselective chromatography as a powerful alternative for the preparation of drug enantiomers. *Journal of Chromatography A* **2001**, *906*, 379–397.
- [38] P. A. Levkin, V. Schurig. Apparent and true enantioselectivity of single- and binary-selector chiral stationary phases in gas chromatography. *Journal of chromatography. A* **2008**, *1184*, 309–322.
- [39] H. Lorenz, A. Seidel-Morgenstern. Verfahren zur Enantiomerentrennung. *Angewandte Chemie* **2014**, *126*, 1240–1274.
- [40] S. Ahuja, *Chiral separations: Applications and technology*, of ACS professional reference books, American Chemical Society, Washington, DC, **1997**.
- [41] A. Huxley-Tencer, E. Francotte, M. Bladocha-Moreau. 1(R)-(2,6-cis-dimethylmorpholino)- 3(S)-(p-tert-butylphenyl)cyclopentane: A representative of a novel, potent class of bio-rationally designed fungicides. *Pesticide Science* **1992**, *34*, 65–74.
- [42] J. Dingenen, J. N. Kinkel. Preparative chromatographic resolution of racemates on chiral stationary phases on laboratory and production scales by closed-loop recycling chromatography. *Journal of Chromatography A* **1994**, *666*, 627–650.
- [43] M. Hoffmann, S. Blank, D. Seebach, E. Ksters, E. Schmid. Separation of (R)- and (S)-tert-butyl 2-tert-butyl-4-methoxy-2,5-dihydro-1,3-imidazole-1-carboxylate (building block for amino acid synthesis) by preparative high performance liquid chromatography on a polysaccharide stationary phase. *Chirality* **1998**, *10*, 217–222.
- [44] G. Nadler, C. Dartois, D. S. Eggleston, R. Haltiwanger, M. Martin. Chromatographic resolution of antihypertensive benzopyrans by closed-loop recycling enantioselective high pressure preparative chromatography and their X-ray analysis. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 4267–4273.

Literaturverzeichnis

- [45] F. Geiser, M. Schultz, L. Betz, M. Shaimi, J. Lee, W. Champion. Direct, preparative enantioselective chromatography of propranolol hydrochloride and thioridazine hydrochloride using carbon dioxide-based mobile phases. *Journal of Chromatography A* **1999**, 865, 227–233.
- [46] C. B. Ching, B. G. Lim, E. Lee, S. C. Ng. Preparative resolution of praziquantel enantiomers by simulated counter-current chromatography. *Journal of Chromatography A* **1993**, 634, 215–219.
- [47] R.-M. Nicoud, G. Fuchs, P. Adam, M. Bailly, E. Küsters, F. D. Antia, R. Reuille, E. Schmid. Preparative scale enantioseparation of a chiral epoxide: Comparison of liquid chromatography and simulated moving bed adsorption technology. *Chirality* **1993**, 5, 267–271.
- [48] D. Seebach, M. Hoffmann, A. R. Sting, J. N. Kinkel, M. Schulte, E. Küsters. Chromatographic resolution of synthetically useful chiral glycine derivatives by high-performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography A* **1998**, 796, 299–307.
- [49] C. F. Poole, *Gas chromatography 1st ed.*, Elsevier, Amsterdam, **2012**.
- [50] L. Kim, P. J. Marriott, *Preparative Gas Chromatography in Gas Chromatography*, Elsevier, **2012**, pp. 395–414.
- [51] H.-L. Zuo, F.-Q. Yang, W.-H. Huang, Z.-N. Xia. Preparative gas chromatography and its applications. *Journal of chromatographic science* **2013**, 51, 704–715.
- [52] D. Enke, *Über die anwendungsbezogene Charakterisierung von Katalysator-trägern*, Habilitationsschrift, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle, **01.06.2005**.
- [53] F. Schüth, K. S. W. Sing, J. Weitkamp, *Handbook of Porous Solids*, Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, Germany, **2002**.
- [54] A. Inayat, B. Reinhardt, H. Uhlig, W.-D. Einicke, D. Enke. Silica monoliths with hierarchical porosity obtained from porous glasses. *Chemical Society reviews* **2013**, 42, 3753–3764.
- [55] A. Inayat, B. Reinhardt, J. Herwig, C. Küster, H. Uhlig, S. Krenkel, E. Raedlein, D. Enke. Recent advances in the synthesis of hierarchically porous silica

Literaturverzeichnis

- materials on the basis of porous glasses. *New Journal of Chemistry* **2016**, *40*, 4095–4114.
- [56] A. Marković, D. Stoltenberg, D. Enke, E.-U. Schlünder, A. Seidel-Morgenstern. Gas permeation through porous glass membranes. *Journal of Membrane Science* **2009**, *336*, 17–31.
- [57] D. Stoltenberg, A. Seidel-Morgenstern. An attempt to alter the gas separation of mesoporous glass membranes by amine modification. *Microporous and Mesoporous Materials* **2012**, *154*, 148–152.
- [58] T. Munkelt, C. Küster, C. Hamel, D. Enke, A. K. Seidel-Morgenstern. Rückgewinnung und Enantiomerentrennung chiraler Anästhetika mittels modifizierter poröser Gläser. *Chemie Ingenieur Technik* **2013**, *85*, 1686–1693.
- [59] M. Münzner, G. Dornberg, C. Küster, D. Enke. Synthese von porösen Voll- und Core-Shell-Glaskugeln zur Trennung von chiralen Anästhetika. *Chemie Ingenieur Technik* **2016**, *88*, 1761–1769.
- [60] H. Uhlig, M.-L. Gimpel, A. Inayat, R. Gläser, W. Schwieger, W.-D. Einicke, D. Enke. Transformation of porous glasses into MCM-41 containing geometric bodies. *Microporous and Mesoporous Materials* **2013**, *182*, 136–146.
- [61] C. Küster, B. Reinhardt, M. Fröba, D. Enke. Hierarchically Structured MCM-41 Silica Beads via Nanocasting in Combination with “Pore-protected” Pseudomorphic Transformation. *Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie* **2014**, *640*, 565–569.
- [62] A. Galarneau, J. Iapichella, K. Bonhomme, F. Di Renzo, P. Kooyman, O. Terasaki, F. Fajula. Controlling the Morphology of Mesostructured Silicas by Pseudomorphic Transformation: a Route Towards Applications. *Advanced Functional Materials* **2006**, *16*, 1657–1667.
- [63] W.-D. Einicke, D. Enke, M. Dvoyashkin, R. Valiullin, R. Gläser. The Mechanism of Pseudomorphic Transformation of Spherical Silica Gel into MCM-41 Studied by PFG NMR Diffusometry. *Materials (Basel, Switzerland)* **2013**, *6*, 3688–3709.
- [64] L. T. Zhuravlev. The surface chemistry of amorphous silica. Zhuravlev model. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* **2000**, *173*, 1–38.

Literaturverzeichnis

- [65] M. A. Villiers. Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des sciences / publiés... par MM. les secrétaires perpétuels. *Académie des sciences* **1891**.
- [66] J. Szejtli. Introduction and General Overview of Cyclodextrin Chemistry. *Chemical Reviews* **1998**, *98*, 1743–1754.
- [67] W. Sängler. Cyclodextrin Inclusion Compounds in Research and Industry. *Angewandte Chemie* **1980**, 344–362.
- [68] T. Takaha, M. Yanase, H. Takata, S. Okada, S. M. Smith. Potato D-enzyme Catalyzes the Cyclization of Amylose to Produce Cycloamylose, a Novel Cyclic Glucan. *Journal of Biological Chemistry* **1996**, *271*, 2902–2908.
- [69] H. Pringsheim, *Chemistry of the Saccharides*, McGraw-Hill, New York, **1932**.
- [70] K. Freudenberg. Beiträge zur Chemie der Stärke und der Cycloglucane (Schardinger-Dextrine). *Angewandte Chemie* **1957**, *69*, 419–422.
- [71] D. French. The Schardinger dextrans. *Advances in carbohydrate chemistry* **1957**, *12*, 189–260.
- [72] F. Cramer, *Einschlussverbindungen*, Springer-Verlag Berlin, Berlin, **1954**.
- [73] J. Szejtli. Application of Cyclodextrins in the Chromatography. *Starch - Stärke* **1987**, *39*, 357–362.
- [74] E. Gil-Av, B. Feibush. Resolution of enantiomers by gas liquid chromatography with optically active stationary phases. Separation on packed columns. *Tetrahedron Letters* **1967**, *8*, 3345–3347.
- [75] E. Gil-Av, B. Feibush, R. Charles-Sigler. Separation of enantiomers by gas liquid chromatography with an optically active stationary phase. *Tetrahedron Letters* **1966**, *7*, 1009–1015.
- [76] W. A. König. Gas-chromatographische Trennung von diastereomeren Aminosäureestern an chiralen stationären Phasen. *Chromatographia* **1976**, *9*, 72–73.
- [77] V. Schurig. Chiral d8 metal ion coordination compounds. Preparation of d-3-trifluoroacetylcamphorate complexes of rhodium, palladium, and nickel. *Inorganic Chemistry* **1972**, *11*, 736–738.

Literaturverzeichnis

- [78] H. Frank, G. J. Nicholson, E. Bayer. Rapid gas chromatographic separation of amino acid enantiomers with a novel chiral stationary phase. *Journal of chromatographic science* **1977**, *15*, 174–176.
- [79] H. Frank, G. J. Nicholson, E. Bayer. Gas chromatographic–mass spectrometric analysis of optically active metabolites and drugs on a novel chiral stationary phase. *Journal of Chromatography* **1978**, *146*, 197–206.
- [80] H. Frank, A. Rettenmeier, H. Weicker, G. J. Nicholson, E. Bayer. A new gas chromatographic method for determination of amino acid levels in human serum. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* **1980**, *105*, 201–211.
- [81] T. Koscielski. Separation of α - and β -pinene into enantiomers in gas-liquid chromatography systems via α -cyclodextrin inclusion complexes. *Journal of Chromatography A* **1983**, 131–134.
- [82] Z. Juvancz, G. Alexander, J. Szejtli. Permethylyated β -cyclodextrin as stationary phase in capillary gas chromatography. *Journal of High Resolution Chromatography* **1987**, *10*, 105–107.
- [83] J. Szejtli, B. Zsador, T. Cserhati, *Cyclodextrin Use in Separations in Ordered Media in Chemical Separations*, Vol. 342 of *ACS Symposium Series*, W. L. Hinze, D. W. Armstrong (Eds.), American Chemical Society, Washington, DC, **1987**, pp. 200–217.
- [84] V. Schurig, *Chiral Separations | Gas Chromatography in Encyclopedia of Separation Science*, Elsevier, **2000**, pp. 2349–2358.
- [85] W. A. König. Cyclodextrins as chiral stationary phases in capillary gas chromatography. Part V: Octakis(3-O-butyryl-2,6-di-O-pentyl)-[γ]-cyclodextrin. *Journal of High Resolution Chromatography* **1989**, 732–738.
- [86] J. Meinwald, W. R. Thompson, D. I. Pearson, W. A. König, T. Runge, W. Francke. Inhalational Anesthetics Stereochemistry: Optical Resolution of Halothane, Enflurane, and Isoflurane. *Science* **1991**, 560–561.
- [87] V. Schurig, H.-P. Nowotny. Separation of enantiomers on diluted permethylated β -cyclodextrin by high-resolution gas chromatography. *Journal of Chromatography A* **1988**, *441*, 155–163.

Literaturverzeichnis

- [88] Z. Juvancz, J. Szejtli. The role of cyclodextrins in chiral selective chromatography. *TrAC Trends in Analytical Chemistry* **2002**, *21*, 379–388.
- [89] V. Schurig, H. Grosenick. Preparative enantiomer separation of enflurane and isoflurane by inclusion gas chromatography. *Journal of Chromatography A* **1994**, *666*, 617–625.
- [90] V. Schurig, B. S. Green, H. Grosenick, *Offenlegungsschrift DE 4317139 A1*, **1994**.
- [91] V. Schurig. Enantiomer separation by gas chromatography on chiral stationary phases. *Journal of Chromatography A* **1994**, *666*, 111–129.
- [92] V. Schurig, M. Juza. Approach to the thermodynamics of enantiomer separation by gas chromatography Enantioselectivity between the chiral inhalation anesthetics enflurane, isoflurane and desflurane and a diluted γ -cyclodextrin derivative. *Journal of Chromatography A* **1997**, *757*, 119–135.
- [93] M. Juza, E. Braun, V. Schurig. Preparative enantiomer separation of the inhalation anesthetics enflurane, isoflurane and desflurane by gas chromatography on a derivitized gamma- cyclodextrin stationary phase. *Journal of Chromatography A* **1997**, 119–127.
- [94] M. Juza, O. Di Giovanni, G. Biressi, V. Schurig, M. Mazzotti, M. Morbidelli. Continuous enantiomer separation of the volatile inhalation anesthetic enflurane with a gas chromatographic simulated moving bed unit. *Journal of Chromatography A* **1998**, *813*, 333–347.
- [95] G. Biressi, F. Quattrini, M. Juza, M. Mazzotti, V. Schurig, M. Morbidelli. Gas chromatographic simulated moving bed separation of the enantiomers of the inhalation anesthetic enflurane. *Chemical Engineering Science* **2000**, *55*, 4537–4547.
- [96] G. Biressi. Experimental investigation of the behavior of gas phase simulated moving beds. *Journal of Chromatography A* **2002**, 211–225.
- [97] G. Biressi, A. Rajendran, M. Mazzotti, M. Morbidelli. The GC-SMB separation of the enantiomers of isoflurane. *Separation Science and Technology* **2002**, *37*, 2529–2543.

Literaturverzeichnis

- [98] M. Juza, B. S. Green, V. Schurig, J. Horakh, A. Simon. Absolute Configurations of the Inhalation Anesthetics Isoflurane and Desflurane. *Angewandte Chemie* **1996**.
- [99] V. Schurig. Chiral separations using gas chromatography. *TrAC Trends in Analytical Chemistry* **2002**, *21*, 647–661.
- [100] K. P. Kostroski, P. C. Wankat. Separation of Dilute Binary Gases by Simulated-Moving Bed with Pressure-Swing Assist: SMB/PSA Processes. *Industrial & Engineering Chemistry Research* **2008**, *47*, 3138–3149.
- [101] J. Bentley, Q. Huang, Y. Kawajiri, M. Eic, A. Seidel-Morgenstern. Optimizing the separation of gaseous enantiomers by simulated moving bed and pressure swing adsorption. *Adsorption* **2011**, *17*, 159–170.
- [102] A. Shitangkoon, D. U. Staerk, G. Vigh. Gas chromatographic separation of the enantiomers of volatile fluoroether anesthetics using derivatized cyclodextrin stationary phases. Part I. *Journal of Chromatography A* **1993**, 387–394.
- [103] D. U. Staerk, A. Shitangkoon, G. Vigh. Gas chromatographic separation of the enantiomers of volatile fluoroether anesthetics by derivatized cyclodextrins II. Preparative-scale separations for isoflurane. *Journal of Chromatography A* **1994**, 79–85.
- [104] D. U. Staerk, A. Shitangkoon, G. Vigh. Gas chromatographic separation of the enantiomers of volatile fluoroether anesthetics by derivatized cyclodextrins. fluoroether anesthetics by derivatized cyclodextrins. III. Preparative-scale separations for enflurane. *Journal of Chromatography A* **1994**, 133–140.
- [105] A. Seidel-Morgenstern, *Mathematische Modellierung der präparativen Flüssigchromatographie: Zugl.: Berlin, Techn. Univ., Habil.-Schr., 1994*, of *DUV Naturwissenschaft*, DUV Dt. Univ.-Verl., Wiesbaden, **1995**.
- [106] A. T. James, A. J. P. Martin, G. H. Smith. Gas-liquid partition chromatography: The separation and micro-estimation of ammonia and the methylamines. *Biochemical Journal* **1952**, *52*, 238–242.
- [107] G. Guiochon, C. L. Guillemin, *Quantitative gas chromatography: For laboratory analyses and on-line process control*, Vol. v. 42 of *Journal of chromatography library*, Distributors for the United States and Canada and Elsevier, New York, NY, U.S.A and Amsterdam and New York, **1988**.

Literaturverzeichnis

- [108] H. Schmidt-Traub, *Preparative Chromatography*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, FRG, **2005**.
- [109] D. M. Ruthven, *Principles of adsorption and adsorption processes*, of *A Wiley-Interscience publication*, Wiley, New York, **1984**.
- [110] V. R. Meyer, *Praxis der Hochleistungs-Flüssigchromatographie 10th ed.*, Wiley-VCH, Weinheim, **2009**.
- [111] R.-M. Nicoud, *Chromatographic processes: Modeling, simulation, and design*, of *Cambridge series in chemical engineering*, Cambridge University Press, Cambridge, **2015**.
- [112] J. D. Morrison, H. S. Mosher, *Asymmetric organic reactions*, Eaglewood Cliffs, Prentice Hall, **1971**.
- [113] A. Zlatkis, V. Pretorius (Eds.), *Preparative gas chromatography*, Wiley-Interscience, New York, **1971**.
- [114] G. Guiochon, S. G. Shirazi, A. M. Katti, *Fundamentals of preparative and nonlinear chromatography*, Acad. Press, Boston, **1994**.
- [115] G. Guiochon, B. Lin, *Modeling for preparative chromatography 1st ed.*, Academic Press, Amsterdam, **2003**.
- [116] H. Schmidt-Traub, M. Schulte, A. Seidel-Morgenstern (Eds.), *Preparative chromatography 2nd ed.*, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2012**.
- [117] E. Wicke. Zur Frage der Randbedingung am Eingang eines Festbett-Reaktors. *Chemie Ingenieur Technik - CIT* **1975**, *47*, 547–551.
- [118] S. F. Chung, C. Y. Wen. Longitudinal dispersion of liquid flowing through fixed and fluidized beds. *AIChE Journal* **1968**, *14*, 857–866.
- [119] J. von Langermann, M. Kaspereit, M. Shakeri, H. Lorenz, M. Hedberg, M. J. Jones, K. Larson, B. Herschend, R. Arnell, E. Temmel, J.-E. Bäckvall, A. Kienle, A. Seidel-Morgenstern. Design of an Integrated Process of Chromatography, Crystallization and Racemization for the Resolution of 2',6'-Pipicoloxylidide (PPX). *Organic Process Research & Development* **2012**, *16*, 343–352.

Literaturverzeichnis

- [120] G. Guiochon, A. Felinger, D. G. G. Shirazi, *Fundamentals of Preparative and Nonlinear Chromatography 2nd ed.*, Elsevier, Burlington, **2006**.
- [121] D. M. Ruthven, S. Farooq, K. S. Knaebel, *Pressure swing adsorption*, VCH, New York, **1994**.
- [122] *VDI-Wärmeatlas: Mit 320 Tabellen 11th ed.*, of *VDI-Buch*, Springer Vieweg, Berlin, **2013**.
- [123] D. B. Broughton. Adsorption Isotherms for Binary Gas Mixtures. *Industrial & Engineering Chemistry* **1948**, *40*, 1506–1508.
- [124] A. Seidel-Morgenstern. Experimental determination of single solute and competitive adsorption isotherms. *Journal of Chromatography A* **2004**, *1037*, 255–272.
- [125] J. Huber, R. G. Gerritse. Evaluation of dynamic gas chromatographic methods for the determination of adsorption and solution isotherms. *Journal of Chromatography A* **1971**, *58*, 137–158.
- [126] A. Felinger, A. Cavazzini, G. Guiochon. Numerical determination of the competitive isotherm of enantiomers. *Journal of Chromatography A* **2003**, *986*, 207–225.
- [127] E. V. Dose, S. Jacobson, G. Guiochon. Determination of isotherms from chromatographic peak shapes. *Analytical chemistry* **1991**, *63*, 833–839.
- [128] D. Antos, W. Piątkowski, K. Kaczmarski. Mathematical modelling of preparative liquid chromatography with a binary mobile phase. *ACTA CHROMATOGRAPHICA* **1999**, 5–24.
- [129] F. James, M. Sepúlveda, F. Charton, I. Quinones, G. Guiochon. Determination of binary competitive equilibrium isotherms from the individual chromatographic band profiles. *Chemical Engineering Science* **1999**, *54*, 1677–1696.
- [130] I. Mutavdzin, *Contributions to develop enantioselective chromatographic processes*, Dissertation, Otto-von-Guericke-Universität, Magdeburg, **30.06.2017**.
- [131] I. Mutavdzin, T. Munkelt, D. Enke, A. Seidel-Morgenstern. Gas Chromatographic Enantioseparation of Fluorinated Anesthetics: Single-Column Performance and Scale-up Estimation. *Chemical Engineering & Technology* **2019**, *42*, 241–251.

Literaturverzeichnis

- [132] G. Kiedorf, T. Wolff, A. Seidel-Morgenstern, C. Hamel. Adsorption measurements on a CrOx/ γ -Al₂O₃ catalyst for parameter reduction in kinetic analysis. *Chemical Engineering Science* **2016**, *149*, 266–276.
- [133] O. Lisec, P. Hugo, A. Seidel-Morgenstern. Frontal analysis method to determine competitive adsorption isotherms. *Journal of Chromatography A* **2001**, *908*, 19–34.
- [134] J. Zhu, A. M. Katti, G. Guiochon. Comparison of various isotherm models for predicting competitive adsorption data. *Journal of Chromatography A* **1991**, *552*, 71–89.
- [135] E. Cremer, H. Huber. Messung von Adsorptionsisothermen an Katalysatoren bei hohen Temperaturen mit Hilfe der Gas-Festkörper-Eluierungschromatographie. *Angewandte Chemie* **1961**, *73*, 461–465.
- [136] P. J. Kipping, D. G. WINTER. Measurement of Adsorption Isotherms by a Gas Chromatographic Technique. *Nature* **1965**, *205*, 1002–1003.
- [137] P. A. Sewell, R. Stock. Comparison of activity coefficients measured by a static and by a dynamic method. *Journal of Chromatography A* **1970**, *50*, 10–18.
- [138] J. Å. Jönsson, P. Lövkvist. Determination of adsorption isotherms from chromatographic measurements, using the peak maxima method. *Journal of Chromatography A* **1987**, *408*, 1–7.
- [139] F. Lode, A. Rosenfeld, Q. Yuan, T. Root, E. Lightfoot. Refining the scale-up of chromatographic separations. *Journal of Chromatography A* **1998**, *796*, 3–14.
- [140] C. Heuer, P. Hugo, G. Mann, A. Seidel-Morgenstern. Scale up in preparative chromatography. *Journal of Chromatography A* **1996**, *752*, 19–29.
- [141] X.-H. Lai, S.-C. Ng. Preparation and chiral recognition of a novel chiral stationary phase for high-performance liquid chromatography, based on mono(6A-N-allylamino-6A-deoxy)-perfunctionalized β -cyclodextrin and covalently bonded silica gel. *Journal of Chromatography A* **2004**, *1031*, 135–142.
- [142] W. Tang, S.-C. Ng. Facile synthesis of mono-6-amino-6-deoxy-alpha-, beta-, gamma-cyclodextrin hydrochlorides for molecular recognition, chiral separation and drug delivery. *Nature protocols* **2008**, *3*, 691–697.

Literaturverzeichnis

- [143] L. D. Melton, K. N. Sless. Synthesis of monosubstituted cyclohexaamyloses. *Carbohydr. Res.* **1971**.
- [144] D. Stoltenberg, *Oberflächenmodifikation von porösen Gläsern zur Trennung von Gemischen ähnlicher Gase durch Membranverfahren und Adsorption*, Dissertation, Otto-von-Guericke-Universität, Magdeburg, **30.08.2012**.
- [145] V. Zelenák, M. Badaničová, D. Halamová, J. Čejka, A. Zukal, N. Murafa, G. Goerigk. Amine-modified ordered mesoporous silica: Effect of pore size on carbon dioxide capture. *Chemical Engineering Journal* **2008**, *144*, 336–342.
- [146] F. Janowski, G. Fischer, W. Urbaniak, Z. Foltynowicz, B. Marciniec. Amino-propylsilane treatment for the surface of porous glasses suitable for enzyme immobilisation. *J. Chem. Tech. Biotechnol.* **1991**, 263–272.
- [147] R. M. Pasternack, S. Rivillon Amy, Y. J. Chabal. Attachment of 3-(Aminopropyl)triethoxysilane on silicon oxide surfaces: Dependence on solution temperature. *Langmuir : the ACS journal of surfaces and colloids* **2008**, *24*, 12963–12971.
- [148] T. Takei, A. Yamazaki, T. Watanabe, M. Chikazawa. Water Adsorption Properties on Porous Silica Glass Surface Modified by Trimethylsilyl Groups. *Journal of Colloid and Interface Science* **1997**, *188*, 409–414.
- [149] Z.-W. Bai, X.-H. Lai, L. Chen, C.-B. Ching, S.-C. Ng. Arylcarbamoylated allylcarbamido- β -cyclodextrin: synthesis and immobilization on nonfunctionalized silica gel as a chiral stationary phase. *Tetrahedron Letters* **2004**, *45*, 7323–7326.
- [150] X.-H. Lai, Z.-W. Bai, S.-C. Ng, C.-B. Ching. Preparation and enantioseparation characteristics of two chiral stationary phases based on mono(6(A)-azido-6(A)-deoxy)-perphenylcarbamoylated alpha- and gamma-cyclodextrin. *Chirality* **2004**, *16*, 592–597.
- [151] Z.-B. Zhang, W.-G. Zhang, W.-J. Luo, J. Fan. Preparation and enantioseparation characteristics of a novel chiral stationary phase based on mono (6(A)-azido-6(A)-deoxy)-per(p-chlorophenylcarbamoylated) beta-cyclodextrin. *Journal of Chromatography A* **2008**, *1213*, 162–168.

Literaturverzeichnis

- [152] L. A. Belyakova, A. N. Shvets, A. F. de Denil Namor. The adsorption of mercury(II) on the surface of silica modified with β -cyclodextrin. *Russian Journal of Physical Chemistry A* **2008**, *82*, 1357–1362.
- [153] E. Moyers-Montoya, P. García-Casillas, C. Vargas-Requena, R. Escobedo-González, S.-A. Martel-Estrada, C. Martínez-Pérez. Polycaprolactone/Amino- β -Cyclodextrin Inclusion Complex Prepared by an Electrospinning Technique. *Polymers* **2016**, *8*, 395.
- [154] W. Jennings, E. Mittlefehldt, P. P. Stremple, *Analytical gas chromatography 2nd ed.*, Academic Press, San Diego, **1997**.
- [155] V. Chandrasekhar, *Inorganic and Organometallic Polymers*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, **2005**.
- [156] W. Gottwald, *GC für Anwender*, of *Die Praxis der instrumentellen Analytik*, VCH, Weinheim, **1995**.
- [157] A. Savitzky, M. J. E. Golay. Smoothing and Differentiation of Data by Simplified Least Squares Procedures. *Analytical chemistry* **1964**, *36*, 1627–1639.
- [158] J. Steinier, Y. Termonia, J. Deltour. Smoothing and differentiation of data by simplified least square procedure. *Analytical chemistry* **1972**, *44*, 1906–1909.
- [159] D. W. Marquardt. An Algorithm for Least-Squares Estimation of Nonlinear Parameters. *J. of the Society for Industrial and Applied Mathematics* **1963**, *11*, 431–441.
- [160] J. Jänchen, M. Busio, M. Hintze, H. Stach, J. H. C. Hooff. Adsorption studies on ordered mesoporous materials. *Progress in Zeolite and Microporous Materials* **1997**.
- [161] R. Ortmann, C. Pasel, M. Luckas, R. Heimböckel, S. Kraas, J. Bentgens, M. Fröba, D. Bathen. Adsorption and Desorption of Isoflurane on Carbonaceous Adsorbents and Zeolites at Low Concentrations in Gas Phase. *Journal of Chemical & Engineering Data* **2016**, *61*, 686–692.
- [162] D. Bucher, C. Pasel, M. Luckas, J. Bentgens, D. Bathen. Adsorption of Inhalation Anesthetics (Fluranes and Ethers) on Activated Carbons and Zeolites at Trace Level Concentrations. *Journal of Chemical & Engineering Data* **2017**, *62*, 1832–1841.

Literaturverzeichnis

- [163] P. U. Biedermann, J. R. Cheeseman, M. J. Frisch, V. Schurig, I. Gutman, I. Agrat. Conformational Spaces and Absolute Configurations of Chiral Fluorinated Inhalation Anaesthetics. A Theoretical Study. *The Journal of Organic Chemistry* **1999**, *64*, 3878–3884.
- [164] M. Baerns, A. Behr, A. Brehm, J. Gmehling, K.-O. Hinrichsen, H. Hofmann, R. Palkovits, U. Onken, A. Renken, *Technische Chemie zweite, erweiterte auf-
lage ed.*, Wiley-VCH, Weinheim, **2013**.
- [165] D. Bathen, M. Breitbach, *Adsorptionstechnik*, of *VDI-Buch*, Springer, Berlin and Heidelberg, **2001**.
- [166] S. Scholl, „*Zur Sorptionskinetik physisorbierter Stoffe an festen Adsorbieren*“, Dissertation, TU München, München, **1991**.
- [167] M. Helmich, M. Luckas, C. Pasel, D. Bathen. Characterization of microporous activated carbons using molecular probe method. *Carbon* **2014**, *74*, 22–31.
- [168] W. Kast. Adsorption aus der Gasphase - Grundlagen und Verfahren. *Chemie Ingenieur Technik* **1981**, *53*, 160–172.
- [169] S. R. Susay, M. A. Smith, G. G. Lockwood. The saturated vapor pressure of desflurane at various temperatures. *Anesthesia and analgesia* **1996**, *83*, 864–866.
- [170] J. J. Andrews, R. V. Johnston, G. C. Kramer. Consequences of misfilling contemporary vaporizers with desflurane. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie* **1993**, *40*, 71–76.
- [171] R. C. Rodgers, G. E. Hill. Equations for vapour pressure versus temprature: Derivation and use of the Antoine equation on a hand-held programmable calculator. *British journal of anaesthesia* **1978**, *50*, 415–424.
- [172] E. N. Fuller, K. Ensley, J. G. Giddings. Diffusion of halogenated hydrocarbons in helium. The effect of structure on collision cross sections. *J. Phys. Chem.* **1969**, 3679–3686.
- [173] R. Schmidt, *Enantiomeranalytik chiraler Inhalationsanästhetika und ihrer Zersetzungsprodukte mittels GC*, Dissertation, Karl-Eberhards-Universität, Tübingen, **2001**.

Abbildungsverzeichnis

1.1	Räumliche Darstellung der R-S Konfiguration von Enantiomeren. Die Pfeile zeigen die Zählrichtung der Atome an.	4
1.2	Darstellung des Schlüssel-Schloss-Prinzip der enantioselektiven Reaktion im Körper, dabei wird das wirksame Enantiomer als Eutomer und das unwirksame als Distomer bezeichnet.	5
1.3	Räumliche Darstellung der a) R(-)- S(+)-Desfluran und b) R(-)- S(+)-Isofluran. Farbkodierung der Atome: grau= Kohlenstoff, weiß= Wasserstoff, rot= Sauerstoff, hellgrün= Flur, grün= Chlor.	8
1.4	Prinzip eines Trennvorgangs in einer chromatographischen Säule (links), schematische Darstellung poröser Partikel in einer gepackten Säule (rechts).	10
1.5	Die drei Arten der Silanol-Gruppen: a) frei isoliert, b) geminal und c) vicinal. [64]	12
1.6	Schematische Darstellung der Siloxangruppe. [64]	13
1.7	Strukturformeln von a) α - b) β - und c) γ -CD; an den grauen Eckpunkten der Moleküle befinden sich C-Atome und mit rot sind O-Atome gekennzeichnet. (Darstellungen gestaltet mit Jmol V. 14.29.10, Free-ware)	14
1.8	Übersicht über die Anzahl der Veröffentlichungen mit Bezug zu CD. (recherchiert mit SciFinder, Stand 08.10.2018)	16
1.9	Schematische Darstellung eines Chromatogramms mit charakteristischen Kenngrößen.	20
1.10	Verlauf der drei Kurven aus denen sich die dargestellte van-Deemter-Kurve (schwarze Linie) zusammensetzt.	24
1.11	Das Dreieck der präparativen Chromatographie zeigt, dass eine präparative Trennung maximal für zwei Prozessparameter (Eckpunkte) optimiert werden kann zu Lasten des Dritten.	26

Abbildungsverzeichnis

1.12 a) Ein schematisches Stufenprofil einer Frontalanalyse, aus dem anhand der Auswertung der Einzelstufen, entsprechend b), die Punkte der Adsorptionsisothermen gewonnen werden können.	35
1.13 a) Konzentrationsprofile einer Überladungsreihe einer Probe deren Isotherme dem Langmuir-Typ entspricht. Durch Anpassung der Isothermenparameter an die Desorptionsfront mittels der Gl. 1.55 kann die b) Isothermenableitung gewonnen und die entsprechende Isotherme berechnet werden.	36
2.1 Schematische Darstellung der schrittweisen Oberflächenmodifikation der porösen Gläser. Hier erfolgte zuerst Aufbringung des Linkers auf die Supportoberfläche, anschließend die Immobilisierung des Selektors (Mitte) und die abschließende Behandlung mit HMDS (rechts).	40
2.2 Oberflächenmodifikation der porösen Gläser, bei der als erstes der Linker mit dem Selektor verbunden wurde (Mitte) und anschließend das Produkt auf der Oberfläche der PG immobilisiert und diese final mit HMDS behandelt wurde.	41
2.3 IR-Spektren der Selektorstufen CD-D4 und CD-D5.	46
2.4 Die Fingerprintbereiche der IR-Spektren CD-D4 und CD-D5.	46
2.5 Elutionsprofile von Isofluraninjektionen auf unterschiedliche Modifikationsstufen von PG-8 zur Abschätzung der Interaktion des Flurans mit den jeweiligen funktionellen Gruppen. Chromatographische Bedingungen: $T = 50^{\circ}C$, $\dot{V} = 100 \frac{ml}{min}$, $V_{inj} = 0,04 \mu l$, $L_c = 1m$, $d_I = 2,1 mm$	48
2.6 Elutionsprofil von Isofluran von einer PG-10 N2 gefüllten Säule. Chromatographische Bedingungen: $T = 28^{\circ}C$, $\dot{V} = 100 \frac{ml}{min}$, $V_{inj} = 0,04 \mu l$, $l_c = 2m$, $d_I = 2,1 mm$	49
2.7 Chromatogramme von Isofluran für unterschiedlich modifizierte Partikel. Chromatographische Bedingungen: $T = 28^{\circ}C$, $\dot{V} = 71 \frac{ml}{min}$, $V_{inj} = 0,04 \mu l$, $L_c = 20 cm$, $d_I = 6 mm$	50
3.1 Kleine Säulenkaskade ($d_I = 6 mm$, $L = 100 mm \times 4$) für die Bestimmung der Kombination aus Glassupports, CSP und chromatographischen Bedingungen.	54

Abbildungsverzeichnis

3.2	a) Beschichtung fehlgeschlagen, die externe Partikeloberfläche ist vollständig mit der CSP überzogen; b) Beschichtung erfolgreich, die CSP in die Poren eingedrungen und die Struktur der Oberfläche ist sehr gut zu erkennen.	56
3.3	Kalibriergerade für Desfluran	59
3.4	Elutionsprofile Isoflurans von den zwei stationären Phasen.	60
3.5	Elutionsprofile der getesteten Beschichtungen für die Standardbedingungen der Messungen mit Isofluran und ein V_{inj} von 0,04 μl	62
3.6	Vergleich der aufgenommenen Elutionsprofile der unterschiedlichen stationären Phasen für die Standardbedingungen der Isofluranmessungen ($V_{inj} = 0,04 \mu\text{l}$).	64
3.7	Vergleich der erreichten Separation von Des- und Isofluran.	66
3.8	HETP Kurven für a) Isofluran b) Desfluran.	67
3.9	Chromatographische Untersuchungen zur Reproduzierbarkeit der Beschichtungen.	68
3.10	Überladungsreihen für a) Desfluran b) Isofluran.	69
3.11	Mit den in Tab. 3.12 gezeigten Parametern erhaltene Isothermen für beide a) Isofluran-, b) Desfluranenantiomere [131]. (Partikel: PG-10 SE-54 03, Säule: $d_I = 6 \text{ mm}$ $l = 4 \times 100 \text{ mm}$)	70
3.12	Vergleich der experimentellen (gepunktete Linie) mit den simulierten Elutionsprofilen (durchgezogene Linie) von einer a) 3 μl Isofluran, b) 1 μl Injektion Desfluran [131].	71
3.13	Schematische Darstellung eines Elutionsprofils einer racemischen Mischung mit Markierungen für die Zykluszeit, den Konzentrationsschwellenwert (c_{thresh}) und den vier charakteristischen Schnittzeiten (t_{1s} und t_{1e} für das 1. Enantiomer und t_{2s} und t_{2e} für 2. Enantiomer), zwischen denen reine Enantiomere (E1 und E2) gesammelt werden können.	72
3.14	Die Abhängigkeit der Produktivität der Trennung der Enantiomere von a) Isofluran bei $\dot{V} = 71 \frac{\text{ml}}{\text{min}}$ und b) Desfluran bei $\dot{V} = 21 \frac{\text{ml}}{\text{min}}$ ermittelt mit dem GDM. Die Linien zeigen die Ergebnisse der Simulationsstudie und die Symbole die Abschätzungen aus den Experimenten [131]. (C1-Säule; $d_I = 6 \text{ mm}$, $L_C = 400 \text{ mm}$, $T = 28^\circ\text{C}$)	73
3.15	Vergleich der experimentellen (Strich-Punkt-Linie) mit den simulierten Elutionsprofilen (durchgezogene Linie) einer a) 1 μl und b) 0,04 μl Injektion Desfluran.	75

Abbildungsverzeichnis

3.16 Die Abhängigkeit der Produktivität der Trennung der Enantiomere von der injizierten Masse Desflurans bei $\dot{V} = 21 \frac{ml}{min}$ ermittelt mit dem TDM. Die Linien zeigen die Ergebnisse der Simulationsstudie und die Symbole die Abschätzungen aus den Experimenten. (C1-Säule; $d_I = 6 mm$, $L_C = 400 mm$, $T = 28^\circ C$)	76
3.17 Vergleich der experimentellen (Strich-Punkt-Linie) mit den simulierten Elutionsprofilen (durchgezogene Linie) von Isofluran. Das Injektionsvolumen bei beiden Abb. beträgt $4 \mu l$. Dabei wurden für die Simulationen in a) ähnliche Bodenzahlen wie im GDM (rund 90) verwendet. Für b) erfolgte eine Anpassung der NTP auf 120 (S(+)) und 130 (R(-)) bei gleichen thermodynamischen Parametern.	77
3.18 Vergleich der experimentellen (Strich-Punkt-Linie) mit den simulierten Elutionsprofilen (durchgezogene Linie) von a) 0,1, b) 0,4, c) 2,5 und d) $4 \mu l$ Injektionen Isofluran. Für die Modellierung der Trennung wurde ein Datensatz der Probe PG-15 SE-54 03 verwendet.	78
4.1 a) Zeolith A (alpha Käfig), b) Zeolith 13 X Käfig (Faujasit Gitter), c) Beta- Zeolith Gitter d) ZSM-5 (MFI) Gitter. (Darstellungen gestaltet mit Jmol V. 14.29.10, Freeware)	86
4.2 Oben ist das eluierende Konzentrationsprofil der Trennsäule dargestellt. Darunter sind die Volumenstromprofile der einzelnen CC dargestellt, die sich aus den unterschiedlich langen Sammelzeiten der Fraktionen ergeben. Die Positionen der vertikalen, gestrichelten Linien zeigen die Schaltzeiten des Multipositionsventil an.	88
4.3 Idealisierte Darstellung der Speicherung der Elutionsprofile der Fraktionen in der Speichersäule.	89
4.4 Schema einer Anlage zur Messung von Adsorptionsisothermen mittels Frontalanalyse.	93
4.5 Signalverlauf der Frontalanalyse von MB468 bei $25^\circ C$, $\dot{V}_{ges} = 300 \frac{ml}{min}$	96
4.6 Adsorptionsisothermen bei $25^\circ C$ von Desfluran a) die Oberflächenbeladung, q_{Des} , bezogen auf das Adsorbervolumen, V_{Ads} , über c_{Des} im Gasstrom und b) q_{Des} bezogen auf die spezifische Oberfläche des Adsorbens, A_{spec} , über c_{Des} im Gasstrom. Die Symbole zeigen die aus den Frontalanalysen ermittelten Gleichgewichtsdaten und die durchgezogene Linie die entsprechend angepasste Isotherme.	98

Abbildungsverzeichnis

- 4.7 Adsorptionsisothermen bei 25°C von Isofluran in a) die Oberflächenbeladung, q_{Iso} , bezogen auf das Adsorbervolumen, V_{Ads} , über c_{Iso} im Gasstrom und b) q_{Iso} bezogen auf die spezifische Oberfläche des Adsorbens, A_{spec} , über c_{Iso} im Gasstrom. Die Symbole zeigen die aus den Frontalanalysen ermittelten Gleichgewichtsdaten und die durchgezogene Linie die entsprechend angepasste Isotherme. 100
- 4.8 Isothermen Isoflurans ermittelt Reproduktionsversuchen (runde Symbole) und mit erhöhter Verdünnung (quadratische Symbole) auf NaMSXK. 101
- 4.9 Das aufgenommene Signalprofil während der Regeneration von NaMSXK und das Temperaturprofil, das dabei verwendet wurde. 102
- 4.10 Nach einem Versuchs-Regenerationszyklus ($T_{\text{reg}} = 120^\circ\text{C}$) einer Säule entnommene Partikel HCZP 200E mit deutlich sichtbaren Verfärbungen. 103
- 4.11 Adsorptionsisothermen von MB 468 für Desfluran. 104
- 4.12 Adsorptionsisothermen von HCZP200E für Desfluran. 104
- 4.13 Der Signalverlauf des Pulsexperimentes inklusive des Spülens der Säule (oben); Signalschwankungen des GC verursacht durch die einzelnen Pulse (links unten); während des 22. Pulses kann Desfluran detektiert werden und bricht beim 23. vollständig durch (rechts unten) 106
- 5.1 RI-Fließbild der aufgebauten Anlage. 112
- 5.2 Die aufgebaute Anlage für die Enantiomertrennung und -speicherung. Im Vordergrund ist der Autoklav zu sehen, der als Vorlagenbehälter für die Proben genutzt wurde. Vertikal ausgerichtet ist die Trennsäule, an die sich das Multipositions-(Verteiler-)ventil anschließt. Dieses leitet die entsprechenden Fraktion in eine der drei horizontal befestigten CC. Am rechten Bildrand ist der Bildschirm mit dem Prozessleitsystem und am linken das multifunktional eingesetzte GC zu sehen. 113
- 5.3 Vergleich der gemessenen Elutionsprofile Isoflurans der semi-präparativen (C1, $V_{\text{inj}} = 5\mu\text{l}$) und der maßstabsvergrößerten Säule (C2, $V_{\text{inj}} = 40\mu\text{l}$) sowie des abgeschätzten Profils (Sim.). 114
- 5.4 Versuche zur Langzeitstabilität und Reproduzierbarkeit der maßstabsvergrößerten Säule für die Trennung von Desfluran. 115
- 5.5 Vergleich der Elutionsprofile der C2-maßstabsvergrößerten Säule nach ihrem ersten Test (C2-1. Test) und der modifizierten Variante (C2-mod.). 116

Abbildungsverzeichnis

5.6	Konzentrationsprofile der Injektionen zur Ermittlung der Volumen der Probenschleifen für das MPV 101. (AI = Autosamplereinjektionen, PI = Probenschleifeninjektionen)	117
5.7	Vergleich der Signalverläufe a) der durchgeführten Messungen mit Helium (rote Linie) und Stickstoff (schwarze Linie) und b) deren Normierungen.	119
5.8	Chromatogramm einer Injektion Isoflurans mit der 25 μ l Probenschleife, mit den verwendeten Schnittzeiten für den ersten Trennzyklus. . .	120
5.9	Skizze der verwendeten Kühlfalle ($h_I = 190$ mm, $d_I = 50$ mm).	122
5.10	Gemessene Chromatogramme der gesammelten Enantiomere Isoflurans des dritten Testlaufs.	126
5.11	Chromatogramme der gesammelten Batches S(+) Enantiomers des Isoflurans.	127
5.12	Chromatogramme der gesammelten Enantiomere des Desflurans aus dem zweiten Versuchslauf.	129
7.1	Isothermen der Enantiomere von a) Isofluran (CSP: PG-15 SE-54 03) und b) Desfluran (CSP: PG-10 SE-54 03) erhalten aus der quantitativen Auswertung der Überladungsreihen mittels TDM.	139
7.2	Die Abhängigkeit der Produktivität der Trennung der Enantiomere von Isofluran bei $\dot{V} = 71 \frac{ml}{min}$ ermittelt mit dem TDM. Die Linien zeigen die Ergebnisse der Simulationsstudie und die Symbole die Abschätzungen aus den Experimenten. (C1-Säule; $d_I = 6$ mm, $L_C = 400$ mm, $T = 28^\circ C$, CSP PG-15 SE-54 03)	140
7.3	Signalverlauf des Durchbruchsexperiments mit MB468, die Adsorptionsfront ist bei 1 nach 48 min vollständig durchgebrochen, der Desfluranstrom wurde bei 2 nach 55,25 min beendet und mit der Desorption begonnen	143
7.4	Signalverlauf des Durchbruchsexperiments mit NaMSXK, die Adsorptionsfront ist bei 1 nach 148 min vollständig durchgebrochen, der Desfluranstrom wurde bei 2 nach 153,25 min beendet und die Desorption begonnen	144
7.5	Signalverlauf des Durchbruchsexperiments mit HCZP200E, die Adsorptionsfront ist bei 1 nach 180 min vollständig durchgebrochen, der Desfluranstrom wurde bei 2 nach 205,25 min beendet und die Desorption begonnen	145

Tabellenverzeichnis

1.1	Stoffeigenschaften der untersuchten Anästhetika (laut Hersteller). . .	7
1.2	Physikalische Eigenschaften der wichtigsten CD. [66]	15
2.1	Übersicht der strukturellen Eigenschaften der PG.	42
2.2	Ergebnisse der Elementaranalysen der synthetisierten CD-Derivate im Vergleich zu den erwarteten Elementanteilen.	43
2.3	Ergebnisse der Elementaranalysen der naturalen und modifizierten PG.	44
2.4	Übersicht der markanten Banden der aufgenommenen IR-Spektren von CD-D4 und CD-D5. Es werden die Gemeinsamkeiten und Unter- schiede in den Spektren gezeigt und die funktionellen Gruppen be- nannt, welche eine Absorption bei den entsprechenden Wellenzahlen hervorrufen.	47
3.1	Zusammensetzung ausgewählter Polysiloxane. Die hervorgehobenen Polysiloxane wurden in dieser Arbeit verwendet.	53
3.2	Bedingungen der chromatographischen Messungen.	54
3.3	Totzeiten für verschiedene Volumenströme durch eine Trennsäule (PG- 10 SE-54 03) und die zur Berechnung von ε_{ges} benötigten Daten.	55
3.4	Zusammensetzung der Beschichtungen beider Polysiloxane.	59
3.5	Chromatographische Kennzahlen aus der zwei verwendeten Polysi- loxanbeschichtungen	61
3.6	Zusammensetzung der untersuchten Beschichtungen.	61
3.7	Chromatographische Kennzahlen der getesteten Beschichtungen.	63
3.8	Eigenschaften der verschiedenen untersuchten Partikel.	64
3.9	Chromatographische Kennzahlen für die Trennung von Isofluran mit stationären Phasen mit unterschiedlicher Partikelstruktur und deren Beschichtungen.	65
3.10	Chromatographische Kennzahlen für die Trennung von Desfluran mit der optimierten stationären Phase.	66

Tabellenverzeichnis

3.11 Chromatographische Kennzahlen für die Trennung von Isofluran der reproduzierten stationären Phasen.	69
3.12 Parameter der Gl. 1.48 für das GDM (Gl. 1.37) der Fluran-Enantiomere [131]. (Partikel PG-10 SE-54 03)	70
3.13 Zur Modellierung der Trennung der Fluran-Enantiomere anhand Gl. 1.39 notwendige Größen.	74
3.14 Neu angepasster Parametersatz der Gl. 1.48 für die Desfluran-Enantiomere (Partikel PG-10 SE-54 03).	75
3.15 Parametersätze der Gl. 1.48 für der Isofluran-Enantiomere gewonnen durch Fitting des TDM an die einzelnen Chromatogramme der jeweiligen Injektionsvolumina (Partikel PG-15 SE-54 03)	79
3.16 Prozessgrößen der C1- und C2-Säulen, sowie deren mittels GDM bestimmten Leistungsparameter für die optimale injizierte Menge für Isofluran. [130]	80
3.17 Prozessgrößen der C1- und C2-Säulen, sowie deren mittels GDM bestimmten Leistungsparameter für die optimale injizierte Menge für Desfluran. [130]	80
3.18 Prozessgrößen der C1- und C2-Säulen, sowie deren mittels TDM bestimmten Leistungsparameter für die optimale injizierte Menge für Desfluran.	81
3.19 Vergleich der Zusammensetzung der in dieser Arbeit entwickelten CSP für die porösen Glassupports mit der aus der Literatur [90, 89, 92] bekannten CSP auf kommerziellen Chromosorb P/AW DMCS. (AW= acid washed, DMCS= Dimethylchlorosilan)	83
4.1 Struktureigenschaften der untersuchten Adsorbentien.	87
4.2 σ und λ_0 für Des- und Isofluran.	91
4.3 Experimentelle Parameter der Fontanalysen zur Ermittlung der Adsorptionsisothermen.	95
4.4 Parameter für die Berechnung des Partialdruckes der Flurane.	95
4.5 Parameter der korrelierten Langmuir-Isothermen Desflurans.	99
4.6 Parameter der korrelierten Langmuir-Isothermen Isoflurans.	101
4.7 Parameter des Pulsversuches.	105
4.8 Ergebnisse des Pulsversuch im Vergleich mit den berechneten Werten	107
4.9 Die berechneten effektiven Knudsen-Diffusionskoeffizienten der Flurane in HCZB 105E.	108

Tabellenverzeichnis

4.10	Theoretische Eindringtiefen einer Schockfront in einem Produktionszyklus bei 25 °C	108
4.11	Theoretische Längen der CC ausgelegt für das Adsorbens HCZB 150E bei 25°C.	108
5.1	Vergleich des nominellen Probenschleifenvolumen, V_{nom} , mit aus Chromatogrammen berechneten Injektionsvolumen, V_{calc} , sowie der Toleranzbereich, $T_{\mp 10\%}$, der Injektionen.	117
5.2	Schaltzeiten für MPV 102 (Abb. 5.1) zur Trennung der einzelnen Fraktionen für alle drei Isofluran Batches.	120
5.3	Schaltzeiten für MPV 102 (Abb. 5.1) für die Versuchsläufe mit Desfluran zur Trennung der Fraktion.	121
5.4	Parameter der Regenerationsversuche der CC zur Produktverflüssigung. In jedem Versuch wurde die Säulen auf 110°C aufgeheizt. Die Tauzeit ist der Zeitraum nach dem Beenden der Säulenregeneration, der Entnahme der Kühlfalle aus dem flüssigen Stickstoff und deren Öffnung zum Sammeln der flüssige Produkte.	123
5.5	Ergebnisse der Analysen der in drei Testläufen gesammelten Isofluranfraktion.	125
5.6	Analyseergebnisse der gesammelten Desfluranfraktionen der beiden Versuchsläufe.	128
5.7	Vergleich der ee% der gesammelten Produkte mit Literaturwerten für präparative Trennungen der Anästhetika.	130
5.8	Vergleich der PR des aufgebauten Prozesses, den simulierten Werten der beiden Säulenmodelle.	131
7.1	Prozessgrößen der C1- und C2-Säulen, sowie deren mittels TDM bestimmten Leistungsparameter für das optimale injizierte Volumen für Isofluran.	140
7.2	Säulenvolumina der AS1 und Einwaagen der Materialien für die Frontalanalysen von Desfluran.	141
7.3	Säulenvolumina der AS2 und Einwaagen der Materialien für die Frontalanalysen von Isofluran.	141
7.4	Versuchsbedingungen	141
7.5	Vergleiche der vorausberechneten und der gemessenen Durchbruchzeiten	146

Tabellenverzeichnis

- 7.6 Liste aller Chemikalien, die in dieser Arbeit verwendet wurden. . . . 147
7.7 Liste aller technischen Geräte, die in dieser Arbeit verwendet wurden. 148