

Experimentelle und theoretische Studien zur Bestimmung von Kristallwachstumskinetiken für chirale Stoffsysteme

D. Polenske, M. P. Elsner, H. Lorenz, A. Seidel-Morgenstern

Max-Planck-Institut für Dynamik komplexer technischer Systeme, Sandtorstraße 1,
D-39106 Magdeburg

Otto-von-Guericke-Universität, Chemische Verfahrenstechnik, Universitätsplatz 2,
D-39106 Magdeburg

Problem- und Zielstellung

Bei der Synthese chiraler Verbindungen entsteht häufig als Produkt ein racemisches Gemisch, d.h. die beiden Enantiomere liegen zu gleichen Anteilen vor. In den letzten Jahren ist die Nachfrage nach enantiomerenreinen Substanzen in der Fein- und Agrochemie sowie der Lebensmittel- und Pharmaindustrie deutlich angestiegen [1, 2].

Eine einfache und kostengünstige Methode der Racemattrennung in das bzw. die gewünschte(n) Enantiomer(e) ist die sogenannte „Bevorzugte Kristallisation“ [3, 4]. Die Enantiomerentrennung mit Hilfe der „Bevorzugten Kristallisation“ ist bisher ausschließlich für die konglomeratbildenden Stoffsysteme untersucht und angewandt worden [3-6]. Die häufiger vorkommenden verbindungs bildenden Stoffsysteme (90-95%) können mittels „Bevorzugter Kristallisation“ nicht direkt getrennt werden. Ein neuer Ansatz ist ein gekoppelter Prozess, bestehend aus einem enantiomeren Anreicherungsschritt (z.B. Chromatographie) und einem bzw. zwei nachgeschalteten Kristallisationsschritten, wobei Letzterer immer eine „Bevorzugte Kristallisation“ ist. Dabei wird eine Mutterlauge, die beide Enantiomere in eutektischer Zusammensetzung enthält, in das gewünschte Enantiomer und Racemat (Nebenprodukt) gespalten [7, 8].

Die Enantiomerentrennung wurde am verbindungs bildenden System Mandelsäure/Wasser durchgeführt. Basierend auf den ermittelten Löslichkeiten und Breiten des metastabilen Bereichs [9, 10] wurden die Kristallisationsparameter (Übersättigung, Enantiomerenüberschuss und Menge an Impfkristallen) für eine isotherme *Batch*-Kristallisation experimentell optimiert. Aufbauend auf diesen Resultaten wurden Experimente zur zyklischen Auftrennung von eutektischem Ausgangsmaterial durchgeführt (siehe oben). Die Ergebnisse zur *Batch*- und zyklischen Kristallisation sind in der Literatur [8] veröffentlicht.

Zur Optimierung und Modellierung des isothermen zyklischen Kristallisationsprozesses ist die Ermittlung relevanter Wachstumsparameter vom Enantiomer und Racemat notwendig. Eine umfangreiche Studie zur Bestimmung von Kristallwachstumskinetiken für das Enantiomer der

Mandelsäure wurden in der Dissertation von A. Perlberg [11] veröffentlicht. Im Rahmen dieser Arbeit werden die noch fehlenden Wachstumsparameter für das Racemat untersucht.

Versuchsdurchführung und Ergebnisse

Die Untersuchungen erfolgten in einem temperierbaren 1,2 l-Kristallisator. Zur *Online*-Analytik wurden Polarimetrie (POLARmonitor, IBZ Messtechnik, Zellenlänge: 6 mm, Messtemperatur: 40 °C) und Dichtemessung (DE 40, Mettler Toledo, Messtemperatur: 40 °C) eingesetzt. Mittels Polarimetrie werden die Konzentrationsdifferenz der beiden Enantiomere bestimmt und mit Hilfe der Dichtemessung die Gesamtkonzentration der Lösung. Die Zusammensetzung des Kristallisats wurde über HPLC (HP 1100, Agilent Technologies) unter Verwendung der chiralen Säule Chirobiotic T (250 mm x 4,6 mm) analysiert.

9 Experimente wurde unter identischen Versuchsbedingungen durchgeführt und zu unterschiedlichen Zeitpunkten mittels Fest/Flüssig-Trennung abgebrochen (nach 75 min, 100 min, 130 min, 2x150 min, 175 min, 200 min, 300 min und 900 min). Die experimentellen Versuchsbedingungen sind in der Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: *Experimentelle Versuchsbedingungen.*

Parameter	Werte
Kristallisationstemperatur, $T_{\text{Krist.}}$	28°C
Sättigungstemperatur, $T_{\text{Sät.}}$	29,4°C
Übersättigung, Δc	3,3 wt.-%
Rührgeschwindigkeit, n	350 min^{-1}
Masse (+)-Mandelsäure, m_S	125,76 g
Masse (\pm)-Mandelsäure, m_{Rac}	190,22 g
Masse Wasser, $m_{\text{H}_2\text{O}}$	684,03 g
Excess bei $t = 0$, ee_0	39,8%

Die Oberfläche der partikulären Phase ist an Hand mikroskopischer Aufnahmen (Stemi, 2000-C, Zeiss) vermessen und ausgewertet worden. Die prinzipielle Vorgehensweise ist in Bild 1 skizziert.

Über den Zusammenhang: Partikelhöhe = Volumen / Partikeloberfläche kann die Höhe der Partikel zu unterschiedlichen Versuchszeitpunkten ermittelt werden. Zu diesem Zweck wurde das Volumen der Partikel mit einer Waage bestimmt.

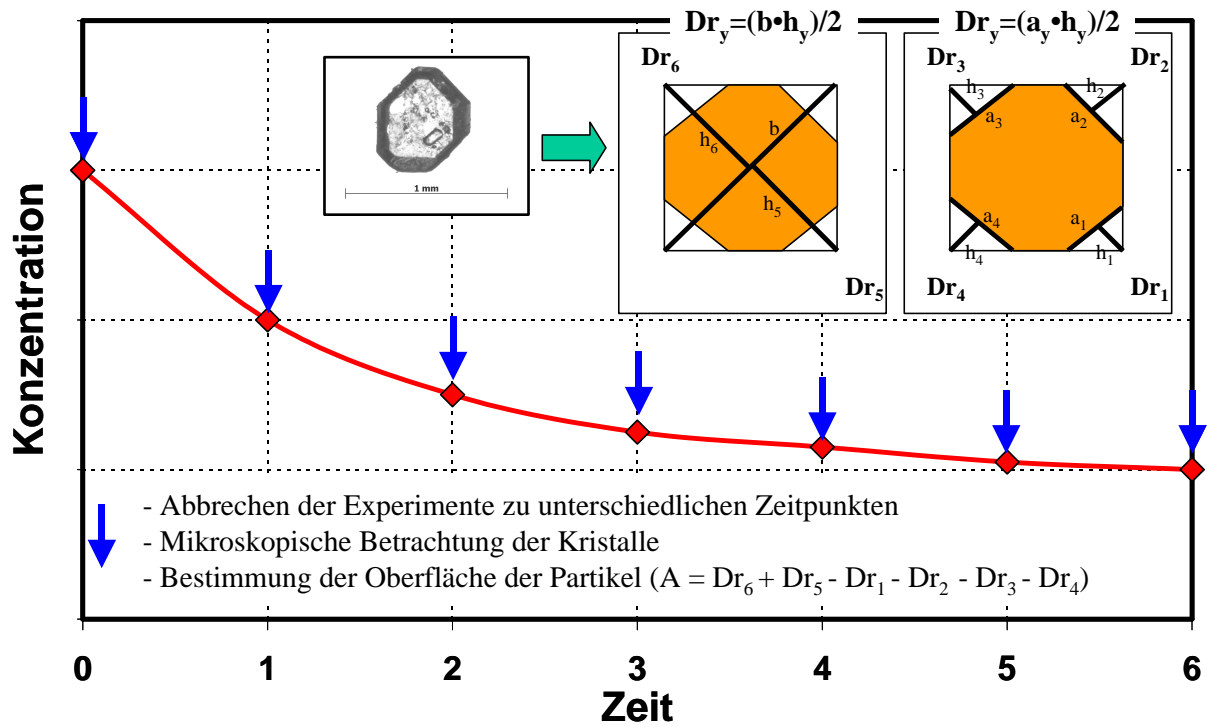


Bild 1: Experimentelle Vorgehensweise zur Bestimmung der Oberfläche von Partikeln bzw. Partikelkollektiven.

Modell

Vor der Modellierung wurde die reale Partikelform entsprechend dem Bild 2 idealisiert. Der idealisierte Zylinder weist dabei das gleiche Volumen auf, wie das zuvor vermessene Kristall. Die Partikelhöhe änderte sich während des Wachstums nur geringfügig und wird daher bei den weiteren Betrachtungen als konstant angesehen.

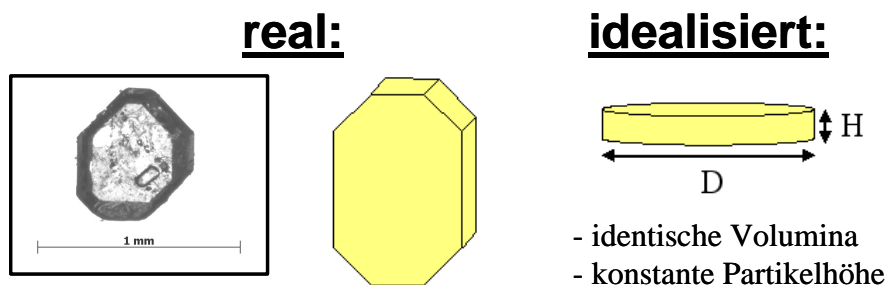


Bild 2: Idealisierung der Partikelform.

Der Kristallisationsprozess wurde unter den folgenden Annahmen modelliert:

- isothermer Betrieb
- ideal durchmischter Reaktor
- konstante Masse an Mutterlösung pro Versuch

- keine Nukleations-, Agglomerations- und Bruchphänomene
- Racematkristallisation.

Die Wachstumsgeschwindigkeit der Racematkristalle (G_{rac}) entspricht der zeitlichen Änderung (t) des Partikeldurchmessers (D):

$$G_{\text{rac}} = \frac{dD}{dt} \quad (1).$$

Mit Hilfe des folgenden empirischen Ansatzes kann die Abhängigkeit der Wachstumsgeschwindigkeit des Racemat (G_{rac}) vom aktuellen Übersättigungsgrad (S) beschrieben werden:

$$G_{\text{rac}} = k_{\text{grac}} \cdot (S-1)^{g_{\text{rac}}} \cdot \exp\left(-\frac{a_{\text{rac}}}{S-1}\right) \quad (2).$$

k_{grac} , g_{rac} , und a_{rac} sind dabei die zu ermittelnden Wachstumsparameter.

Zur Modellierung wurde die folgende Populationsbilanz:

$$\frac{\partial f_n}{\partial t} = -G_{\text{rac}} \cdot \frac{\partial f_n}{\partial D} \quad (3)$$

mit den Anfangs- und Randbedingungen:

$$f(t=0, D) = f_{n, \text{Impfkristalle}}(D), \quad f_n(t, D=0) = 0 \quad (4)$$

verwendet, wobei f_n die Anzahldichtefunktion ist.

Die Massenbilanz für den racemischen Feststoff wurde wie folgt definiert:

$$\frac{dm_{\text{fest}}^{\text{rac}}}{dt} = 3 \cdot \rho_{\text{rac}} \cdot k_v \cdot G_{\text{rac}} \cdot \int D^2 \cdot f_n(D, t) dD \quad (5)$$

hierbei ist m die Masse und ρ die Dichte des Racemat. k_v ist der Volumen bezogene Formfaktor.

Weitere Informationen zum Modell sind in der Literatur [12, 13] veröffentlicht.

Ergebnisse

Zur Darstellung der Kristallisationsverläufe wurde basierend auf den gemessenen Rohdaten (Drehwinkel, Dichte) der Enantiomerenüberschuss in der flüssigen Phase in Abhängigkeit von der Zeit berechnet [8]. Die Versuchsverläufe aller Experimente sind in Bild 3 dargestellt.

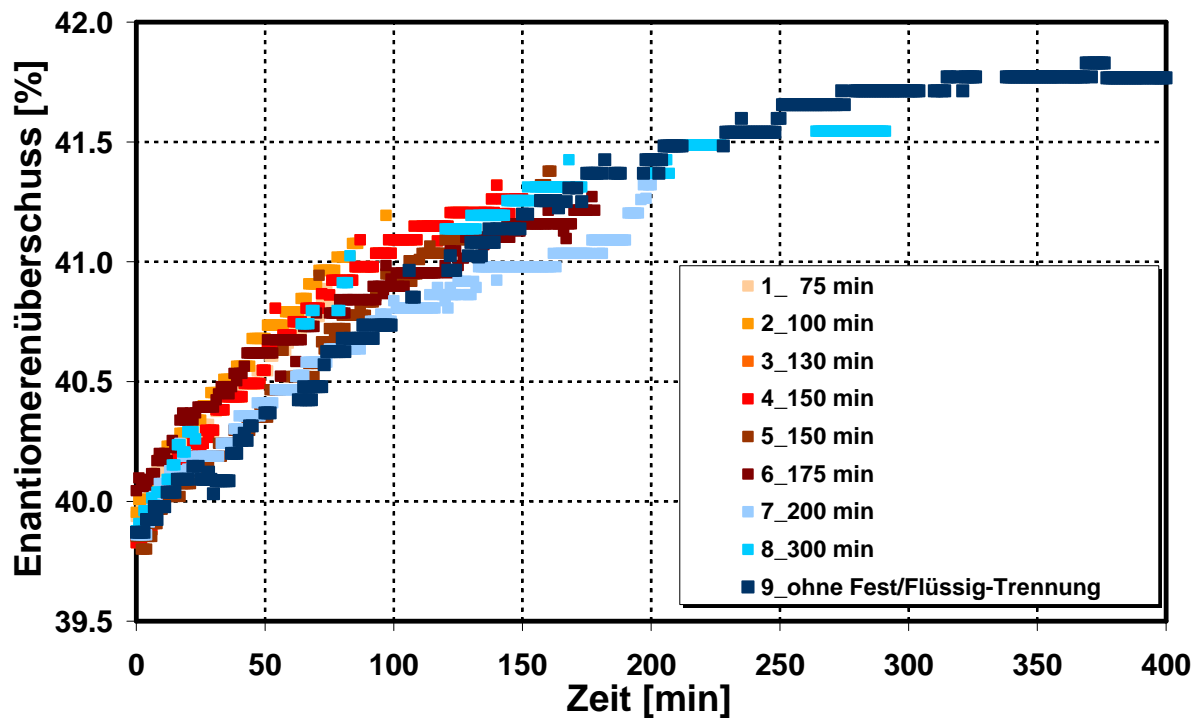


Bild 3: Enantiomerenüberschuss in der flüssigen Phase in Abhängigkeit von der Zeit.

Zu Beginn der Experimente lag eine übersättigte Lösung ($\Delta c = \sim 3,3 \text{ g}/100 \text{ g}_{\text{Lsg}}$) mit einem Enantiomerenüberschuss von $\sim 40 \%$ (eutektische Zusammensetzung) vor. Nach dem Impfen mit racemischer Mandelsäure (Saatkristalle $212\text{-}300 \mu\text{m}$) kristallisierte bevorzugt Racemat aus. Um den Endpunkt der Racematkristallisation zu ermitteln, wurde im Versuch 9 keine Fest/Flüssig-Trennung durchgeführt. Racemat kristallisiert etwa ~ 400 Minuten lang aus und der Enantiomerenüberschuss in der flüssigen Phase steigt während dieser Zeit auf einen Wert von $\sim 41,75 \%$.

Zur Ermittlung der Partikelgrößenverteilung in Abhängigkeit vom Partikeldurchmesser wurden 8 feste Phasen zu unterschiedlichen Zeitpunkten abgetrennt und untersucht. Die Impfkristalle und die gewonnenen festen Phasen wurden entsprechend dem Bild 1 mittels Mikroskopie und Wägung charakterisiert und entsprechend Bild 2 vor der Modellierung als volumengleiche Zylinder idealisiert.

Basierend auf den gemessenen Partikeldurchmessern (D) und Übersättigungsgraden (S) zu den unterschiedlichen Versuchszeitpunkten, konnten die Wachstumsparameter k_{grac} , g_{rac} , und a_{rac} abgeschätzt werden (Formel 2):

k_{grac}	0,0412m/s
g_{rac}	0,91
a_{rac}	2,4

Unter Verwendung der Wachstumsparameter des Racemats und dem oben beschriebenen Modell wurde die normierte Anzahldichtefunktion (f_n) zum Zeitpunkt $t = 175$ min berechnet. Bild 4 zeigt die normierte Anzahldichtefunktion (f_n) der Simulation und des Experiments aufgetragen über den Partikeldurchmesser (D).

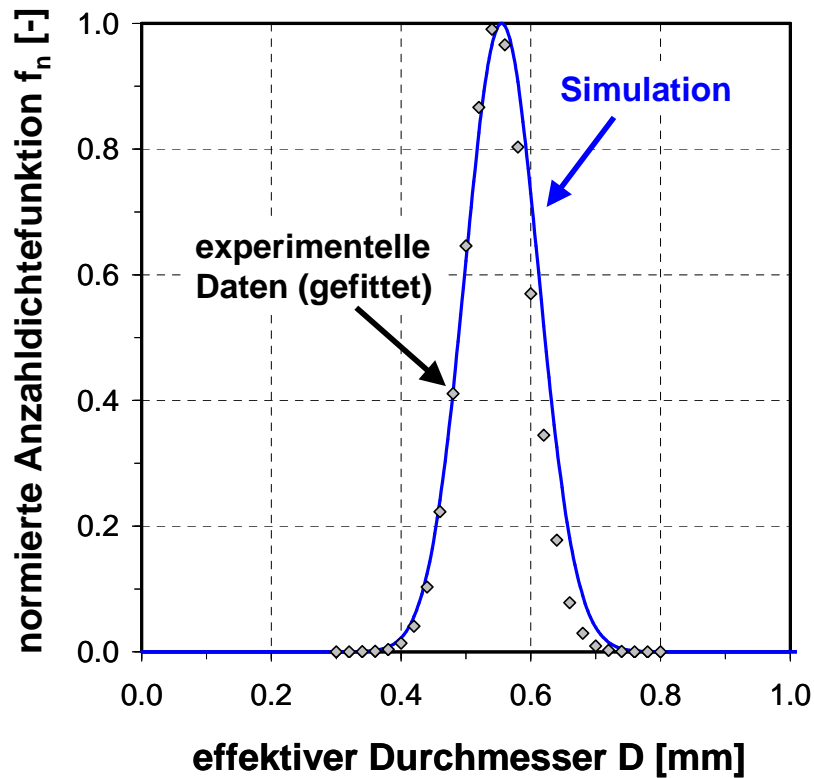


Bild 4: Normierte Anzahldichtefunktion (f_n) der Simulation und des Experiments zum Zeitpunkt $t = 175$ min aufgetragen über den effektiven Partikeldurchmesser (D).

Die simulierte Anzahldichtefunktion beschreibt die experimentell ermittelten Daten sehr gut. Das oben vorgestellte Modell kann somit zur Simulation und Optimierung eines zyklischen Kristallisationsprozesses unter Verwendung der ermittelten Wachstumsparameter verwendet werden.

Schlussfolgerung und Ausblick

Basierend auf den ermittelten Wachstumsparametern vom Enantiomer [11] und Racemat ist eine Modellierung und Optimierung des isothermen zyklischen Prozesses möglich. In weiterführenden Arbeiten ist die Modellierung und Optimierung eines polythermen zyklischen Kristallisationsprozesses geplant. Hierzu müssen weitere Kristallisationsparameter wie z.B. die optimale Suspensionstemperatur und Kühlrate ermittelt [14] werden. Das Model ist hinsichtlich

einer genaueren Beschreibung der Temperaturabhängigkeit und der sekundären Keimbildung zu erweitern.

Literatur

- [1] A. N. Collins, G. N. Sheldrake, J. Crosby, *Chirality in Industry: The Commercial Manufacture and Applications of Optically Active Compounds*, John Wiley & Sons, Chichester, **1992**.
- [2] A. N. Collins, G. N. Sheldrake, J. Crosby, *Chirality in Industry II: Developments in the Manufacture and Applications of Optical Active Compounds*, John Wiley & Sons, Chichester, **1997**.
- [3] A. Collet, *Enantiomer* **1999**, 4 (3-4), 157-172.
- [4] J. Jacques, A. Collet, S. H. Wilen, *Enantiomers, Racemats and Resolutions*, Krieger Publishing Company Malabar, Florida, **1994**.
- [5] L. Courvoisier, E. Ndzié, M.-N. Petit, U. Sprengel, U. Hedtman, G. Coquerel, *Chem. Lett.* **2001**, 30 (4), 364-365.
- [6] J. Fleischer, K. Bauer, R. Hopp, *Deutsches Patent DT. 2109456 B2*, **1972**.
- [7] D. Polenske, M. P. Elsner, H. Lorenz, A. Seidel-Morgenstern, *Chem. Ing. Tech.* **2006**, 78, 1101-1110.
- [8] H. Lorenz, D. Polenske, A. Seidel-Morgenstern, *Chirality* **2006**, 18, 828-840.
- [9] H. Lorenz, D. Sapoundjiev, A. Seidel-Morgenstern, *J. Chem. Eng. Data* **2002**, 47 (5), 1280-1284.
- [10] H. Lorenz, A. Perlberg, D. Sapoundjiev, M. P. Elsner, A. Seidel-Morgenstern, *Chem. Eng. Process.* **2006**, 45 863-873.
- [11] A. Perlberg, Dissertation, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, **2006**.
- [12] M. P. Elsner, E. Alonso Muslera, I. Angelov, D. Fernández Menéndez, H. Lorenz, D. Polenske, U. Vollmer, J. Raisch, A. Seidel-Morgenstern, *VDI-Berichte 1901* **2005**, 829-835.
- [13] M. P. Elsner, D. Fernández Menéndez, E. Alonso Muslera, A. Seidel-Morgenstern, *Chirality* **2005**, 17, S183-S195.
- [14] D. Polenske, G. Levillain, H. Lorenz, G. Coquerel, A. Seidel-Morgenstern, In: *Proceedings of the 14th International Workshop on Industrial Crystallisation (BIWIC)*, **2007**, in press.