

# **Modellbasierte Untersuchung der chromatographischen Abtrennung von Itaconsäure aus Fermentationslösungen unter Verwendung hydrophober Adsorbentien**

Model-Based Investigation of the Chromatographic Separation of Itaconic Acid from Fermentation Solutions Using Hydrophobic Adsorbents

Von der Fakultät für Maschinenwesen der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Ingenieurwissenschaften genehmigte Dissertation

vorgelegt von

Andreas Biselli

Berichter/in: Univ.-Prof. Dr.-Ing. Andreas Jupke  
Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Regina Palkovits

Tag der mündlichen Prüfung: 11.10.2024

Diese Dissertation ist auf den Internetseiten der Universitätsbibliothek online verfügbar.

---

# Impressum

**Titel:** Modellbasierte Untersuchung der chromatographischen Abtrennung von Itaconsäure aus Fermentationslösungen unter Verwendung hydrophober Adsorbentien

Model-Based Investigation of the Chromatographic Separation of Itaconic Acid from Fermentation Solutions Using Hydrophobic Adsorbents

**Autor:** Andreas Biselli

**Reihe:** Aachener Verfahrenstechnik - Fluidverfahrenstechnik Dissertationen, Band 12 (2024)

**Herausgeber:** Aachener Verfahrenstechnik  
Forckenbeckstraße 51  
52074 Aachen

Tel.: +49 (0)241 80 95246

E-Mail: [secretary.fvt@avt.rwth-aachen.de](mailto:secretary.fvt@avt.rwth-aachen.de)

<https://www.avt.rwth-aachen.de/AVT>

**Volltext verfügbar:** <https://doi.org/10.18154/RWTH-2024-12240>





# Danksagung

Die vorliegende Dissertationsschrift entstand im Rahmen meiner Tätigkeit als wissenschaftlicher Mitarbeiter am Lehrstuhl für Fluidverfahrenstechnik der Aachener Verfahrenstechnik (AVT.FVT) der RWTH Aachen University im Zeitraum vom 01.06.2017 bis zum 30.04.2022 und darüber hinaus. Am Ende einer Promotionszeit gibt es zahlreiche Personen, welche in direkter oder indirekter Weise zum Erfolg der Arbeit beigetragen haben und meinen aufrichtigen Dank verdienen.

Besonders möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr.-Ing. Andreas Jupke für die Möglichkeit und das Vertrauen bedanken, dass ich meine Promotion unter seiner Leitung durchführen durfte. Die Zeit am Lehrstuhl hat mich sowohl auf der persönlichen als auch auf der fachlichen Ebene sehr bereichert. Ich möchte mich darüber hinaus bei Prof. Dr. rer. nat. Regina Palkovits für die Übernahme des Ko-Referats und bei Prof. Dr.-Ing. Eike Stumpf für die Übernahme des Prüfungsvorsitzes bedanken.

Ferner möchte ich mich herzlich bei den Festangestellten und guten Seelen des Lehrstuhls Gabi, Markus, Thomas, Susanne und Christian bedanken. Danke für eure Unterstützung auf verschiedensten Ebenen.

Eine Promotionszeit ist neben dem wissenschaftlichen Arbeiten geprägt durch den fachlichen Austausch sowie die persönlichen Erlebnisse mit den Kollegen. Mein besonderer Dank gilt Arne, Martin, Christian, Jonas und Moritz. Sowohl unser fachlicher Austausch als auch diverse Erlebnisse und Feiern im Privaten haben die Promotionszeit geprägt. Ich möchte mich darüber hinaus bei den weiteren Kollegen meiner Arbeitsgruppe AG DSP (später AG CC) Tim, Manuel, Robert, Niklas, Thomas, Janik und Josia für die fachlichen Diskussionen und die ein oder andere Runde am Kickertisch bedanken.

Zum Erfolg der vorliegenden Dissertationsarbeit, welche im Rahmen des Projektes BioSorp entstand, sowie zum Erfolg des promotionsunabhängigen Projektes Bio<sup>2</sup> haben zahlreiche Studierende beigetragen, welchen ich aufrichtig danken möchte.

Mein Dank gilt Rafael, André, Matthias R., Anna-Lena, Michelle, Lukas, Lena, Jan, Tim, Josia, Peter, Robert, Nils, Philipp, Pascal, Hendrik, Florian, Nina, Daniel und Ruikai, welche mich im Projekt Bio<sup>2</sup> unterstützt haben.

Ferner gilt mein Dank Matthias G., Dominik, Greta, David, Conrad, Marie, Tabea, Marko, Peter und Rafael, welche mich im Projekt BioSorp unterstützt haben.

Alle Studierenden haben auf verschiedene Weise zum Erfolg der Projekte beigetragen. Mein besonderer Dank gilt Rafael, welcher mich über Jahre der Promotion als studentische Hilfskraft, im Rahmen seiner Masterarbeit, als wissenschaftliche Hilfskraft und zuletzt als Kollege intensiv fachlich unterstützt sowie bei gemütlichen Grillabenden persönlich begleitet hat.

Eine Promotionszeit verlangt nicht nur einem selber, sondern auch seinem privaten Umfeld ein gewisses Durchhaltevermögen ab. Daher möchte ich mich zu guter Letzt bei meinen Eltern, meinem Bruder und ganz besonders meiner Frau bedanken.

Bad Dürkheim, der 09.05.2024

Andreas Biselli

# Förderung

Die vorliegende Dissertation ist im Rahmen der Bearbeitung des vom BMBF geförderten Projektes *BioSorp* entstanden. Ich bedanke mich für die finanzielle Unterstützung durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) im Projekt *BioSorp* (FKZ 031B0678A) sowie für die Projektbetreuung durch den Projektträger Jülich (PtJ).

Simulationen in dieser Dissertationsschrift wurden zum Teil unter Verwendung von Rechenressourcen des RWTH-Rechenclusters durchgeführt, die von der RWTH Aachen im Rahmen des Projektes thes1059 gewährt wurden.

Ich möchte mich darüber hinaus bei dem Bioeconomy Science Center (BioSC) für die finanzielle Unterstützung im Rahmen des Projektes *Bio<sup>2</sup>* bedanken, welches ich zu Beginn meiner Zeit als wissenschaftlicher Mitarbeiter bearbeitete und welches mich fachlich sehr bereichert hat. Das Projekt *Bio<sup>2</sup>* war Teil des NRW-Strategieprojekts BioSC und wurde durch das Ministerium für Kultur und Wissenschaft des Landes Nordrhein-Westfalen gefördert.



# Zusammenfassung

Die vorliegende Dissertationsschrift untersucht das Potential stark hydrophober, polymerer Adsorbentien für Trennfragestellungen der weißen Biotechnologie. Als exemplarische Trennfragestellung wurde die Abtrennung von Itaconsäure (IA) als Dicarbonsäure aus komplexen, wässrigen Fermentationslösungen über ein stark hydrophobes, nicht-funktionalisiertes, polymeres Adsorbent betrachtet. Das Ziel der Arbeit war es, durch ein methodisches Vorgehen aus experimentellen und simulativen Untersuchungen ein fundiertes Prozessverständnis hinsichtlich der den Trennprozess dominierenden Phänomene zu erlangen.

Die Adsorptionskapazität von Dicarbonsäuren auf hydrophoben Adsorbentien wird durch die vorliegenden Säurespezies bestimmt. Daher wurden zunächst die pH-abhängigen Verteilungen der drei Säurespezies von IA bestimmt. Hierbei wurden Ansätze basierend auf der Annahme idealer Lösungen mit Ansätzen basierend auf Aktivitätsmodellen zur Berücksichtigung nicht-idealen Dissoziationsverhaltens gegenübergestellt. Auf Grundlage des Wissens der pH-abhängigen Speziesverteilung wurden pH-abhängige Adsorptionsisothermen von IA in wässriger Lösung auf dem stark hydrophoben, polymeren Adsorbent Chromalite™ PCG1200C im pH-Bereich von 2 bis 8 ermittelt. Es konnte gezeigt werden, dass insbesondere die vollständig protonierte Spezies der IA eine Adsorptionsneigung zur hydrophoben Adsorbentoberfläche aufweist. In anschließenden pH-abhängigen Pulsversuchen mit reiner IA wurden dynamische Phänomene in der Trennsäule unter Zuhilfenahme von in-line Raman Spektroskopie untersucht. In-line Raman Spektroskopie ermöglichte dabei die zeitliche Messung der Konzentrationen der individuellen IA Spezies am Säulenauslass. Es wurde gezeigt, dass in Abhängigkeit des pH-Wertes eine Trennung der drei IA Spezies im chromatographischen Trennprozess erfolgt. Diese eluierten als drei nahezu getrennte Peaks. Die Ergebnisse zeigten, dass der Trennprozess durch die Überlagerung von lokalen, speziesabhängigen Adsorptions- und Desorptionsreaktionen mit daraus resultierenden Dissoziationsreaktionen geprägt ist.

Auf Grundlage der experimentellen Untersuchungen wurde ein mechanistisches Simulationsmodell entwickelt. Dieses bildete neben den relevanten Stofftransporteffekten der Konvektion und Diffusion, die zuvor als relevant identifizierten lokalen Dissoziationsreaktionen in der Flüssigphase sowie individuelle Adsorptionsreaktionen für die drei IA Spezies ab. Das Simulationsmodell wurde anhand experimenteller Daten erfolgreich validiert. Es wurden sowohl die Elutionszeitpunkte als auch die wesentlichen Charakteristika der Elutionsprofile der drei IA Spezies erfolgreich durch das Modell abgebildet.

In einer abschließenden simulativen Analyse der Trenntechnik anhand der beispielhaften *in situ* Abtrennung von IA aus einem Fermentationsprozess wurde das Potential der Trenntechnik aufgezeigt.



# Abstract

This thesis investigates the potential of highly hydrophobic polymeric adsorbents for separation problems in industrial biotechnology. As an exemplary separation problem, the separation of itaconic acid (IA) as a dicarboxylic acid from complex, aqueous fermentation solutions via a strongly hydrophobic, non-functionalized, polymeric adsorbent was considered. The aim of the work was to obtain a profound understanding of the process with respect to the phenomena dominating the separation process by a methodical approach consisting of experimental and simulative investigations.

The adsorption capacity of dicarboxylic acids on hydrophobic adsorbents is determined by the acid species present. Therefore, the pH-dependent distributions of the three acid species of IA were first determined. Here, approaches based on the assumption of ideal solutions were contrasted with approaches based on activity models to account for non-ideal dissociation behavior. Based on the knowledge of pH-dependent species distribution, pH-dependent adsorption isotherms of IA in aqueous solution on the strongly hydrophobic polymeric adsorbent Chromalite™ PCG1200C were determined in the pH range from 2 to 8. It was shown that in particular the fully protonated species of IA exhibited an adsorption tendency to the hydrophobic adsorbent surface. In subsequent pH-dependent pulse experiments with pure IA, dynamic phenomena in the separation column were investigated with the aid of in-line Raman spectroscopy. In-line Raman spectroscopy enabled the temporal measurement of the concentrations of the IA species at the column outlet. It was shown that as a function of pH, a separation of the three IA species occurs in the chromatographic separation process. These eluted as three nearly separated peaks. The results show that the separation process is characterized by the superposition of local, species-dependent adsorption and desorption reactions and resulting dissociation reactions.

A mechanistic simulation model was developed on the basis of the experimental investigations. In addition to the relevant mass transfer effects of convection and diffusion, the model represented the local dissociation reactions in the liquid phase previously identified as relevant, as well as individual adsorption reactions for the different IA species. The simulation model was successfully validated against experimental data. The elution times as well as the main characteristics of the elution profiles of the three IA species were successfully simulated by the model.

In a final simulative analysis of the separation technique based on the exemplary *in situ* separation of IA from a fermentation process, the potential of the separation technique was demonstrated.



# Inhaltsverzeichnis

<b>Danksagung</b>	<b>v</b>
<b>Förderung</b>	<b>vii</b>
<b>Zusammenfassung</b>	<b>ix</b>
<b>Abstract</b>	<b>xi</b>
<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1. Motivation der Arbeit . . . . .	1
1.2. Methodisches Vorgehen . . . . .	4
1.3. Erklärung zu bereits veröffentlichten Ergebnissen und studentischen Arbeiten . . . . .	6
<b>2. Dissoziationsverhalten von Itaconsäure in wässriger Lösung</b>	<b>9</b>
2.1. Einleitung . . . . .	9
2.2. Grundlagen von Säure-Base Gleichgewichten . . . . .	10
2.2.1. Chemisches Gleichgewicht . . . . .	10
2.2.2. pH-Wert . . . . .	11
2.2.3. Bestimmung von Aktivitätskoeffizienten . . . . .	12
2.3. Annahme einer idealen Lösung . . . . .	15
2.3.1. Methodik . . . . .	15
2.3.2. Ergebnisse . . . . .	17
2.4. Annahme einer realen Lösung: Truesdell-Jones Modell . . . . .	18
2.4.1. Methodik . . . . .	19
2.4.2. Ergebnisse . . . . .	20
2.5. Annahme einer realen Lösung: ePC-SAFT Zustandsgleichung . . . . .	22
2.5.1. Methodik . . . . .	22
2.5.2. Ergebnisse . . . . .	29
2.6. Zusammenfassung und Zwischenfazit . . . . .	32
<b>3. Experimentelle Untersuchung des Adsorptionsverhaltens von Itaconsäure</b>	<b>35</b>
3.1. Einleitung . . . . .	35
3.2. Grundlagen der Flüssigphasen-Chromatographie . . . . .	36
3.2.1. Chromatographischer Trennprozess . . . . .	36
3.2.2. Chromatogramm . . . . .	39
3.2.3. Lückengrad und Porosität . . . . .	40
3.2.4. Einflussgrößen auf das Chromatogramm . . . . .	41
3.3. Grundlagen der Raman-Spektroskopie . . . . .	46

3.4.	Material und Methoden . . . . .	48
3.4.1.	Chemikalien und Adsorbent . . . . .	48
3.4.2.	Methodisches Vorgehen zur Charakterisierung und Parametrisierung der chromatographischen Anlage . . . . .	48
3.4.3.	Methodisches Vorgehen zur Ermittlung von Adsorptionsisothermen und Durchführung von Pulsexperimenten . . . . .	49
3.4.4.	Analytik . . . . .	51
3.5.	Ergebnisse und Diskussion . . . . .	52
3.5.1.	pH-abhängige Adsorptionsisothermen von Itaconsäure . . . . .	52
3.5.2.	Nachweis des speziesabhängigen Einflusses lokaler Adsorptions- und Dissoziationsreaktionen auf den Trennprozess . . . . .	54
3.6.	Zusammenfassung und Zwischenfazit . . . . .	59
<b>4.</b>	<b>Experimentelle Untersuchung des kompetitiven Adsorptionsverhaltens von Itaconsäure mit Komponenten einer Fermentationslösung</b>	<b>63</b>
4.1.	Einleitung . . . . .	63
4.2.	Material und Methoden . . . . .	64
4.2.1.	Chemikalien und Adsorbent . . . . .	64
4.2.2.	Methodisches Vorgehen zur Ermittlung von Adsorptionsisothermen und Durchführung von Pulsexperimenten . . . . .	65
4.2.3.	Analytik . . . . .	66
4.3.	Untersuchung der pH-abhängigen Selektivität der Adsorption zwischen IA und Glucose . . . . .	67
4.4.	Untersuchung des kompetitiven Adsorptionsverhaltens im artifiziellen Gemisch . . . . .	68
4.5.	Untersuchung des kompetitiven Adsorptionsverhaltens im Fermentationsüberstand . . . . .	70
4.6.	Zusammenfassung und Zwischenfazit . . . . .	73
<b>5.</b>	<b>Modellentwicklung zur simulativen Abbildung des Trennprozesses</b>	<b>75</b>
5.1.	Einleitung . . . . .	75
5.2.	Grundlagen der Modellierung chromatographischer Trennprozesse . . . . .	76
5.3.	Modellentwicklung . . . . .	77
5.4.	Herleitung des Simulationsmodells . . . . .	79
5.4.1.	Herleitung der Bilanzgleichungen . . . . .	79
5.4.2.	Volumenbezogene Massenbilanzen . . . . .	80
5.5.	Vorstellung des Diskretisierungsschematas . . . . .	84
5.5.1.	Ortsdiskretisierung . . . . .	84
5.5.2.	Zeitdiskretisierung . . . . .	88
5.5.3.	Grenz- und Anfangsbedingungen . . . . .	88
5.6.	Zusammenfassung und Zwischenfazit . . . . .	89
<b>6.</b>	<b>Modellvalidierung anhand experimenteller Daten</b>	<b>91</b>
6.1.	Einleitung . . . . .	91
6.2.	Material und Methoden . . . . .	92
6.2.1.	Bestimmung von Modellparametern . . . . .	92
6.2.2.	Zusammenfassung der Modellparameter . . . . .	94

6.3.	Ergebnisse und Diskussion . . . . .	94
6.3.1.	pH-abhängige Pulsversuche unter der Annahme einer idealen Lösung	95
6.3.2.	pH-abhängige Pulsversuche unter Berücksichtigung von Nicht-Idealitäten im Dissoziationsverhalten . . . . .	99
6.3.3.	Pulsversuch mit Reinstoff Glucose . . . . .	101
6.4.	Zusammenfassung und Zwischenfazit . . . . .	101
<b>7.</b>	<b>Modellbasierte Analyse einer chromatographischen <i>in situ</i> Produktabtrennung</b>	<b>103</b>
7.1.	Einleitung . . . . .	103
7.2.	Vorstellung des Fallbeispiels . . . . .	104
7.3.	Ergebnisse und Diskussion . . . . .	107
7.3.1.	Einfluss der Produktdefinition und Reinheitsanforderung auf die volumenspezifische Produktivität, Ausbeute und Reinheit . . . . .	107
7.3.2.	Einfluss der IA Konzentration und des pH-Wertes der Fermentationslösung auf die volumenspezifische Produktivität, Ausbeute und Reinheit . . . . .	112
7.4.	Zusammenfassung und Zwischenfazit . . . . .	114
<b>8.</b>	<b>Zusammenfassung und Ausblick</b>	<b>117</b>
	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>123</b>
	<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>127</b>
	<b>Symbolverzeichnis</b>	<b>129</b>
	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>135</b>
<b>A.</b>	<b>Anhang</b>	<b>145</b>
A.1.	Anhang zu Kapitel 2 . . . . .	145
A.2.	Anhang zu Kapitel 3 . . . . .	147
A.3.	Anhang zu Kapitel 4 . . . . .	148
A.4.	Anhang zu Kapitel 6 . . . . .	149
A.4.1.	Sensitivitätsstudie . . . . .	149
A.5.	Anhang zu Kapitel 7 . . . . .	154



# 1. Einleitung

## 1.1. Motivation der Arbeit

Die zunehmende Verknappung fossiler Rohstoffe, steigende Energiekosten sowie das Interesse der Gesellschaft an nachhaltigen Produkten führen langfristig zu der Notwendigkeit, Alternativen zu etablierten, erdölbasierten Produktionsprozessen der chemischen Industrie zu entwickeln [1].

In industriellen biotechnologischen Prozessen der weißen Biotechnologie werden Wertkomponenten im Rahmen von Fermentationsprozessen produziert [2–4]. Als Substrat können dabei nachwachsende Kohlenstoffquellen, wie beispielsweise Glucose, verwendet werden. Am Ende eines Fermentationsprozesses liegen die vom Mikroorganismus synthetisierten Wertkomponenten in verdünnten, wässrigen Fermentationslösungen vor. Die Abtrennung und Aufreinigung der synthetisierten Produkte aus den Fermentationslösungen, das sogenannte “Downstream Processing” (DSP), findet durch eine gezielte Verschaltung von Niedrig-Temperatur Trennverfahren statt [3]. Die Kosten des DSP am Gesamtprozess betragen in Prozessen der weißen Biotechnologie üblicherweise zwischen 20 – 40% [5], manchmal sogar bis zu 60% [6] der Gesamtproduktionskosten.

Eine relevante Produktklasse der weißen Biotechnologie stellen Dicarbonsäuren dar. Dicarbonsäuren besitzen ein breites Anwendungsspektrum und werden bereits großindustriell auf Basis von Fermentationsprozessen produziert [7]. In der Literatur sind zahlreiche DSP Konzepte für Dicarbonsäuren und Monocarbonsäuren aus Fermentationslösungen dokumentiert [7–12]. Chromatographische Trennprozesse spielen dabei bislang eine untergeordnete Rolle [9, 10]. Sie werden insbesondere für Entsalzungs- oder Entfärbungsprozesse verwendet. Zu diesem Zweck werden zumeist Ionenaustauscherharze sowie Aktivkohlen eingesetzt [7, 9, 10]. Insbesondere Ionenaustauschchromatographie benötigt jedoch aufgrund des Trenn- und Regenerationsmechanismus einen hohen Chemikalieneinsatz in Form von Salzen. Daraus resultieren hohe Salzfrachten in Abwässern, welche aus Umweltschutz- und Kostengründen zu vermeiden sind. Ein exemplarischer Einsatz von Aktivkohlen ist bspw. in der großindustriellen Produktion der Dicarbonsäure Itaconsäure (IA) zu finden. Die Produktion findet mit dem Pilz *Aspergillus Terreus* statt [7]. Das DSP basiert im Wesentlichen auf Aufkonzentrierungsschritten, anschließenden Kühlungskristallisationen und einem Entfärbungsschritt mittels Aktivkohle [7].

Eine vielversprechende Option, chromatographische Trennverfahren zur selektiven Abtrennung von Dicarbonsäuren aus komplexen, wässrigen Fermentationslösungen zu nutzen, stellen hydrophobe, nichtionische Adsorbentien dar. Die Anwendung dieser Adsorbentienklasse wurde für die Aufreinigung von Dicarbonsäuren und Monocarbonsäuren aus komplexen wässrigen Lösungen bislang nur in wenigen Studien untersucht [9, 13–16]. Bisherige Studien konnten zeigen, dass der Einsatz hydrophober Adsorbentien das

Potential besitzt, Dicarbonsäuren selektiv aus wässrigen Medien von den überwiegend hydrophilen Nebenkomponten abzutrennen [13, 17]. Ferner konnte gezeigt werden, dass zur Elution volatile Alkohole und Wasser verwendet werden können [17, 18], wodurch Abfallströme signifikant reduziert werden können. In zwei Studien, welche sich mit der Adsorption der Dicarbonsäure Bernsteinsäure aus wässriger Lösung auseinandersetzen, konnte ein pH-abhängiges Adsorptionsverhalten von Bernsteinsäure an hydrophoben Adsorbentien aufgezeigt werden [14, 15]. Dabei wurde eine zunehmende Adsorptionskapazität mit sinkenden pH-Werten, bei denen die vollständig protonierte Form der Bernsteinsäure vorliegt, beobachtet. In zwei weiteren Studien zur adsorptiven Aufreinigung von Milchsäure mittels hydrophober Adsorbentien wurden ebenfalls hohe Kapazitäten bei niedrigen pH-Werten festgestellt [13, 16]. Eine Studie [13] zeigte bei der Auftrennung von Silagesaft zudem hohe Selektivitäten in der Adsorption von Milchsäure gegenüber hydrophilen Komponenten, insbesondere Zuckern, Salzen und Sulfaten. Schute et al. [17] untersuchten die Adsorption von IA auf hydrophoben Adsorbentien. Sie führten Adsorbentien screenings mit dem Ziel der Identifikation relevanter Adsorbenteigenschaften für die Adsorption von IA aus wässriger Lösung durch. Dabei fokussierten sie sich auf die Adsorbenteigenschaften hydrophober polymerer Adsorbentien und niedrig funktionalisierter Aktivkohlen. Sie identifizierten hohe spezifische Oberflächen und stark hydrophobe Oberflächen der Adsorbentien als fundamentale Parameter für eine hohe Kapazität für IA. Zudem konnten sie hohe Kapazitäten für IA sowie hohe Selektivitäten für die Adsorption von IA gegenüber Glucose bei niedrigen pH-Werten der wässrigen Lösung nachweisen. Bisherige Studien zur Untersuchung des Adsorptionsverhaltens von Dicarbonsäuren auf stark hydrophoben Adsorbentien fokussierten sich insbesondere auf die Untersuchung von statischen Adsorptionsgleichgewichten in Reinstoffsystemen. Eine systematische Untersuchung des Einflusses von Nebenkomponten einer Fermentationslösung auf das pH-abhängige Reinstoffadsorptionsverhalten einer Dicarbonsäure lag in den Studien nicht im Fokus. Darüber hinaus fanden bislang nur wenige Untersuchungen hinsichtlich dynamischer Phänomene bei der Trennung von Dicarbonsäuren aus komplexen wässrigen Medien über stark hydrophobe Adsorbentien in der Trennsäule statt [13, 17].

Um das Potential stark hydrophober Adsorbentien zur selektiven Trennung von Dicarbonsäuren aus komplexen wässrigen Medien abschätzen zu können, ist neben dem Wissen um das Reinstoffadsorptionsverhalten die Kenntnis kompetitiver Adsorptionseffekte sowie das Verständnis von dynamischen Phänomenen in der Trennsäule fundamental.

Das Ziel der vorliegenden Dissertationsschrift ist es, ein grundlegendes Verständnis der den Trennprozess dominierenden dynamischen Phänomene in der Chromatographiesäule als Grundlage für eine rigide Prozessauslegung zu erlangen. Aus Ergebnissen der Literatur lässt sich ableiten, dass insbesondere die vollständig protonierte Spezies einer Dicarbonsäure eine Adsorptionsneigung zur hydrophoben Adsorbentoberflächen aufweist [14, 15, 17]. Aus dieser Erkenntnis lassen sich folgende Hypothesen hinsichtlich dynamischer Phänomene in der Trennsäule ableiten:

Eine lokale Adsorption lediglich einer Säurespezies führt zu einer Verschiebung des lokal in der Chromatographiesäule vorliegenden Dissoziationsgleichgewichtes. Dies führt zu einer Änderung des dort vorliegenden pH-Wertes. Eine Änderung des pH-Wertes beeinflusst die vorliegenden Anteile und entsprechend Konzentrationen aller drei Säurespe-

zies. Eine lokale Änderung der Konzentration der vollständig protonierten Säurespezies beeinflusst wiederum das lokale Adsorptionsgleichgewicht.

Es wird folglich die Forschungshypothese formuliert, dass der chromatographische Trennprozess von Dicarbonsäuren aus komplexen wässrigen Lösungen über stark hydrophobe Adsorbentien durch die Überlagerung lokaler Adsorptions- und Desorptionsreaktionen der individuellen Säurespezies mit den daraus resultierenden lokalen Dissoziationsreaktionen dominiert wird.

Um die Forschungshypothese zu validieren, wurde ein methodisches Vorgehen entwickelt, welches experimentelle und simulative Methoden vereint. Durch die Kombination experimenteller und simulativer Untersuchungen ist es möglich, die komplexen Vorgänge in der Chromatographiesäule, wie den Einfluss lokaler Adsorptions- sowie Dissoziationsreaktionen, umfassend zu untersuchen. Das hierzu entwickelte methodische Vorgehen wird im folgenden Kapitel vorgestellt.

Als exemplarische Dicarbonsäure wurde im Rahmen dieser Arbeit IA untersucht. IA ist eine biobasierte Dicarbonsäure, welche 2004 vom U.S. Department of Energy als eine von zwölf vielversprechenden Chemikalien aus Biomasse gelistet wurde [19]. IA kann unter anderem zur Herstellung biobasierter aliphatischer Polyamide [20] und als Ersatz für petrochemisch hergestellte Acryl- oder Methacrylsäure verwendet werden [21]. Zur fermentativen Herstellung von IA werden Pilze wie *Aspergillus terreus*, *Ustilago maydis* und *Ustilago cynodontis* sowie metabolisch veränderte Bakterien wie *Escherichia coli* und *Corynebacterium glutamicum* verwendet [2, 22]. Als exemplarisches stark hydrophobes Adsorbent wurde in dieser Arbeit das Chromalite™PCG1200C von Purolite® gewählt. Das Adsorbent wird vom Hersteller als robustes, stark hydrophobes, nicht funktionalisiertes, makroporöses polymeres Adsorbent beschrieben und weist somit notwendige Eigenschaften für allgemeingültige Aussagen auf.

## 1.2. Methodisches Vorgehen

Um die Forschungshypothese, dass der chromatographische Trennprozess von Dicarbonsäuren aus komplexen wässrigen Lösungen über stark hydrophobe Adsorbentien durch die Überlagerung lokaler Adsorptions- und Desorptionsreaktionen der individuellen Säurespezies mit den daraus resultierenden lokalen Dissoziationsreaktionen dominiert wird, zu validieren, wurde ein methodisches Vorgehen entwickelt, welches experimentelle und simulative Methoden vereint.

Das methodische Vorgehen spiegelt sich in folgender Gliederung der Arbeit wider:

Das Ziel von **Kapitel 2** ist es, ein grundlegendes Verständnis des Dissoziationsverhaltens der untersuchten Dicarbonsäure IA in wässriger Lösung zu erlangen. Dies ist für eine präzise Ermittlung der lokal in der Trennsäule vorliegenden, pH-abhängigen Konzentrationen aller Säurespezies notwendig. Zu diesem Zweck wurde eine modellbasierte Untersuchung des Dissoziationsverhaltens von IA sowohl unter der Annahme einer idealen Lösung als auch unter Berücksichtigung des Einflusses hoher Ionenstärken durchgeführt. Auf Basis der Annahme einer idealen Lösung wurden im ersten Schritt pH-abhängige Speziesverteilungen für IA modelliert. Aufgrund möglicher hoher Ionenstärken in Fermentationslösungen ( $I > 1 \text{ mol L}^{-1}$ ) ist die Annahme einer idealen Lösung jedoch unter Umständen nicht valide. Daher wurden neben der Annahme einer idealen Lösung zwei Aktivitätsmodelle zur Berechnung von Aktivitätskoeffizienten verwendet. Zum einen fand das Truesdell-Jones-Modell (TdJ-Modell) Anwendung. Zum anderen wurde die ePC-SAFT Zustandsgleichung verwendet.

Auf Basis des erlangten Verständnisses hinsichtlich des pH-abhängigen Dissoziationsverhaltens von IA in wässriger Lösung ist das Ziel von **Kapitel 3**, ein grundlegendes Verständnis des Einflusses der individuellen Säurespezies auf den Trennprozess zu erlangen. Zu diesem Zweck wurden zunächst pH-abhängige Adsorptionsgleichgewichte mittels präziser dynamischer Messmethoden aufgenommen. Ferner wurden dynamische Phänomene im Trennprozess im Rahmen von pH-abhängigen Pulsversuchen mit IA unter Einsatz hochauflösender spektroskopischer Messtechniken untersucht.

Im ersten Schritt wurden mittels Frontalanalyse [23] pH-abhängige Adsorptionsisothermen aufgenommen. Die untersuchten pH-Werte wurden dabei auf Basis der Erkenntnisse aus Kapitel 2 so gewählt, dass die Adsorptionsneigungen der individuellen Säurespezies auf dem hydrophoben polymeren Adsorbent untersucht werden konnten.

Im zweiten Schritt wurden im Rahmen von pH-abhängigen Pulsversuchen mit IA dynamische Phänomene in der Chromatographiesäule untersucht. Diese wurden durch eine Überlagerung der Gleichgewichtsreaktionen speziesabhängiger Adsorptionsreaktionen mit lokalen Dissoziationsreaktionen erwartet. Um die Konzentrationen der individuellen Säurespezies von IA am Säulenausgang zeitaufgelöst zu messen, wurde in-line Raman-Spektroskopie\* verwendet. Raman-Spektroskopie ermöglicht die Auflösung der molekular-

---

\*Die Einbindung von in-line Raman-Spektroskopie wurde in Kooperation mit Alexander Echtermeyer (AVT.SVT) durchgeführt. Die Kalibrierung der chemometrischen Methode auf Basis von "Indirect Hard Modeling" (IHM) sowie die Umwandlung von Spektraldaten in Zusammensetzungsdaten wurde von Alexander Echtermeyer durchgeführt. Ergebnisse wurden in Biselli et al. (2022) [8] veröffentlicht.

laren Struktur und die Messung der Konzentrationen von in Wasser gelösten organischen Komponenten [8, 24]. Darüber hinaus ist es möglich, mittels Raman-Spektroskopie zwischen verschiedenen Dissoziationszuständen von Carbonsäurespezies zu unterscheiden [8, 25]. Die Verwendung von Raman-Spektroskopie zur in-line Prozessüberwachung chromatographischer Trennprozesse fand bislang nur in vereinzelt Studien statt [8, 26, 27]. Daher wurde neben dem Ziel der Evaluierung dynamischer Phänomene im Trennprozess ein Beitrag zur Implementierung hochauflösender Prozess Analyse Technologien (PAT) im Bereich chromatographischer Trennprozesse erbracht.

Auf Basis des erlangten Verständnisses hinsichtlich des Adsorptionsverhaltens und Einflusses der individuellen Säurespezies von IA im chromatographischen Trennprozess ist das Ziel von **Kapitel 4** die experimentelle Untersuchung kompetitiver Adsorptionseffekte zwischen IA und Nebenkomponenten einer Fermentationslösung<sup>†</sup>. Dabei wurde zunächst exemplarisch der Einfluss von Glucose auf das pH-abhängige Adsorptionsverhalten von IA im Rahmen von Pulsversuchen untersucht. Anschließend wurden pH-abhängige Pulsversuche mit realen Fermentationsüberständen durchgeführt, um den Einfluss der gesamten Fermentationsmatrix auf das pH-abhängige Adsorptionsverhalten von IA zu untersuchen.

Basierend auf den Erkenntnissen der vorangehenden Kapitel wurde mathematisch ein Simulationsmodell zur Abbildung des chromatographischen Trennprozesses hergeleitet, welches in **Kapitel 5** vorgestellt wird. Dieses Simulationsmodell beinhaltet alle zuvor als relevant identifizierten Phänomene des Trennprozesses. Es bildet die in der Literatur etablierten Phänomene der Konvektion, Dispersion, Diffusion und Adsorption ab. Diese Phänomene wurden im Rahmen der Arbeit um die Abbildung lokaler Dissoziationsreaktionen unter Berücksichtigung lokal hoher Ionenstärken sowie um die Abbildung individueller, speziesabhängiger Adsorptionsreaktionen von IA erweitert. Dies ermöglichte durch die Kenntnis der lokalen Konzentration der Oxoniumionen die Auflösung des lokal in der Trennsäule vorliegenden pH-Wertes.

Zur Validierung des entwickelten Simulationsmodells und damit einhergehend zur Validierung der Forschungshypothese fand eine Modellvalidierung anhand pH-abhängiger, experimenteller Pulsversuche statt. Diese wird in im **Kapitel 6** diskutiert.

In **Kapitel 7** wird das erfolgreich validierte Simulationsmodell für eine Analyse eines beispielhaften Fermentationsprozesses mit *in situ* Produktabtrennung verwendet. Im Rahmen der Analyse wurde der Einfluss relevanter Betriebsparameter einer Chromatographieanlage im Labormaßstab auf relevante Prozesskennzahlen eines chromatographischen Trennprozesses untersucht. Dadurch wird eine Aussage hinsichtlich des Potentials der Trenntechnik für assoziierte Trennfragestellungen möglich.

Die Arbeit schließt in **Kapitel 8** mit einer Zusammenfassung der in dieser Arbeit erlangten Erkenntnisse und einem Ausblick für mögliche zukünftige Arbeiten ab.

---

<sup>†</sup>Die verwendeten Fermentationsüberstände wurden von Johannes Pastoors (AVT.BioVT) zur Verfügung gestellt.

### 1.3. Erklärung zu bereits veröffentlichten Ergebnissen und studentischen Arbeiten

Ergebnisse der Dissertationsschrift wurden zum Teil bereits in folgenden **wissenschaftlichen Fachzeitschriften** veröffentlicht:

- A. Biselli, A. Echtermeyer, R. Reifsteck, P. Materla, A. Mitsos, J. Viell, A. Jupke (2022), Investigation of the elution behavior of dissociating itaconic acid on a hydrophobic polymeric adsorbent using in-line Raman spectroscopy, *Journal of Chromatography A*, Copyright Elsevier  
<https://doi.org/10.1016/j.chroma.2022.463140>
- R. Styn, A. Holtz, A. Biselli, S. Kaminski, A. Jupke (2022), Evaluation of ePC-SAFT for pH Calculation in Aqueous Itaconic Acid Solutions at High Ionic Strengths, *Journal of Solution Chemistry*,  
<https://doi.org/10.1007/s10953-022-01146-2>  
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>  
**Erklärung:** Die Publikation entstand aus einem Kooperationsprojekt zwischen Arne Holtz und Andreas Biselli. Auszüge aus der Publikation finden sich daher ebenfalls in der Dissertationsschrift von Arne Holtz wieder.
- A. Biselli<sup>1</sup>, R. A. Reifsteck<sup>1</sup>, M. Tesanovic, A. Jupke (2024), Model-based investigation of the pH-dependent chromatographic separation of itaconic acid from aqueous solution using strongly hydrophobic adsorbents, *Journal of Chromatography A*,  
<https://doi.org/10.1016/j.chroma.2024.465251>  
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>  
<sup>1</sup> Autoren haben gleich zur Publikation beigetragen.

Veröffentlichungen, welche themenbezogen sind, deren Ergebnisse jedoch keinen direkten Eingang in die vorliegende Dissertationsschrift fanden, wurden bereits in folgenden **wissenschaftlichen Fachzeitschriften** veröffentlicht:

- J. Pastoors, C. Baltin, J. Bettmer, A. Deitert, T. Götzen, C. Michel, J. Deischer, I. Schroll, A. Biselli, R. Palkovits, M. Rose, A. Jupke, J. Büchs (2023), Respiration-based investigation of adsorbent-bioprocess compatibility, *Biotechnology for Biofuels and Bioproducts*,  
<https://doi.org/10.1186/s13068-023-02297-0>
- J. Pastoors, A. Deitert, C. Michel, K. Günster, M. Finger, J. Hofstede, J. Deischer, A. Biselli, J. Viell, R. Palkovits, A. Jupke, J. Büchs (2023), In situ adsorption of itaconic acid from fermentation of *Ustilago cynodontis* improves bioprocess efficiency, *Biotechnology for Biofuels and Bioproducts*,  
<https://doi.org/10.1186/s13068-023-02433-w>
- M. Leipnitz, A. Biselli, M. Merfeld, N. Scholl, A. Jupke (2020), Model-based selection of the degree of cross-linking of cation exchanger resins for an optimized separation of monosaccharides, *Journal of Chromatography A*,  
<https://doi.org/10.1016/j.chroma.2019.460565>

- M. Leipnitz, N. Scholl, A. Biselli, A. Jupke (2022), Influences of the constraints of a separation task on the optimal selection of a cation exchanger resin, *Food and Bioproducts Processing*,  
<https://doi.org/10.1016/j.fbp.2022.04.004>

Weitere Publikationen, welche während der Promotion entstanden sind, jedoch nicht im inhaltlichen Zusammenhang mit der Dissertationsschrift stehen, wurden in folgenden **wissenschaftlichen Fachzeitschriften** veröffentlicht:

- A. Biselli, A.-L. Willenbrink, M. Leipnitz, A. Jupke (2020), Development, evaluation, and optimisation of downstream process concepts for rhamnolipids and 3-(3-hydroxyalkanoyloxy)alkanoic acids, *Separation and Purification Technology*,  
<https://doi.org/10.1016/j.seppur.2020.117031>
- T. Tiso, N. Ihling, S. Kubicki, A. Biselli, A. Schonhoff, I. Bator, S. Thies, T. Karmainski, S. Kruth, A.-L. Willenbrink, A. Loeschcke, P. Zapp, A. Jupke, K.-E. Jaeger, J. Büchs, L.M. Blank (2020), Integration of Genetic and Process Engineering for Optimized Rhamnolipid Production Using *Pseudomonas putida*, *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*,  
<https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00976>

Ergebnisse aus der Dissertationsschrift wurden auf folgenden **nationalen und internationalen Fachtagungen** präsentiert:

- A. Biselli, R. Reifsteck, A. Jupke (2021), Vortrag, Modellbasierte Untersuchung der Adsorption von Säurespezies auf unpolaren Adsorbentien am Beispiel der Itaconsäure; Jahrestreffen der ProcessNet-Fachgruppe Adsorption, Frankfurt
- A. Biselli, A. Echtermeyer, A. Mitsos, J. Viell, A. Jupke (2021), Vortrag, Model-based evaluation of the adsorption behavior of itaconic acid on strongly hydrophobic adsorbents, ECCE & ECAB; virtuelle Konferenz
- A. Echtermeyer, M. Gausmann, C. Marks, A. Biselli, A. Jupke, A. Mitsos, J. Viell (2021), Vortrag, Inline concentration monitoring of dissociated carboxylic acids, EuroPACT, virtuelle Konferenz
- A. Biselli, M. Leipnitz, N. Scholl, A. Jupke (2020), Poster, Investigation of the pH value dependent adsorption of dicarboxylic acids on non-functionalized polymeric adsorbents; Jahrestreffen der ProcessNet-Fachgruppen Fluidverfahrenstechnik, Adsorption und Extraktion, Berchtesgaden

Im Rahmen meiner Anstellung als wissenschaftlicher Mitarbeiter am Lehrstuhl für Fluidverfahrenstechnik (AVT.FVT) der RWTH Aachen University habe ich Masterarbeiten, Bachelorarbeiten, Projektarbeiten sowie Forschungspraktika inhaltlich konzeptioniert und wissenschaftlich betreut. Ergebnisse der studentischen Arbeiten wurden in Übereinkunft mit den Studierenden in der vorliegenden Dissertationsarbeit verwendet. Ich möchte mich bei allen Studierenden ausdrücklich für ihren wertvollen Beitrag zur vorliegenden Dissertationsschrift bedanken.

In meiner Dissertationsschrift wurden Ergebnisse folgender studentischer Arbeiten verwendet:

- R. Reifsteck (2021), Masterarbeit, Modellbasierte Untersuchung der chromatographischen Trennung von Dicarbonsäuren aus Fermentationsüberständen  
Beitrag: Insbesondere Modellierung und Simulation des chromatographischen Trennprozesses
- M. Lipa (2021), Forschungspraktikum, Experimentelle Untersuchung der Adsorption von Itaconsäure auf unfunktionalisierten polymeren Adsorbentien  
Beitrag: Insbesondere Aufnahme experimenteller, kompetitiver Pulsversuche
- M. Tesanovic (2020), Masterarbeit, Modellierung der pH-Wert abhängigen Adsorption von Dicarbonsäuren an unfunktionalisierten polymeren Adsorbentien  
Beitrag: Insbesondere Modellierung des chromatographischen Trennprozesses
- P. Materla (2020), Masterarbeit, Untersuchung der Adsorption von Säurespezies von Di-Carbonsäuren an unfunktionalisierten polymeren Adsorbentien mittels in-line Raman-Spektroskopie  
Beitrag: Insbesondere Methodenentwicklung zur Aufnahme experimenteller Pulsversuche mit in-line Raman Spektroskopie sowie ePC-SAFT Modellierung
- M. Gassenmeier (2019), Bachelorarbeit, Untersuchung der pH-Wert abhängigen Adsorption von Itaconsäure auf polymeren Adsorbentien  
Beitrag: Insbesondere Methodenentwicklung zur Aufnahme experimenteller Pulsversuche

## 2. Dissoziationsverhalten von Itaconsäure in wässriger Lösung

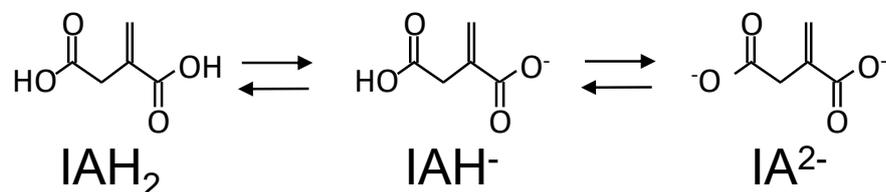
Teile des Kapitels wurden bereits in folgenden **wissenschaftlichen Fachzeitschriften** veröffentlicht:

- A. Biselli, A. Echtermeyer, R. Reifsteck, P. Materla, A. Mitsos, J. Viell, A. Jupke (2022), Investigation of the elution behavior of dissociating itaconic acid on a hydrophobic polymeric adsorbent using in-line Raman spectroscopy, *Journal of Chromatography A*, <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2022.463140>
- R. Styn, A. Holtz, A. Biselli, S. Kaminski, A. Jupke (2022), Evaluation of ePC-SAFT for pH Calculation in Aqueous Itaconic Acid Solutions at High Ionic Strengths, *Journal of Solution Chemistry*, <https://doi.org/10.1007/s10953-022-01146-2>

**Erklärung:** Die Publikation entstand aus einem Kooperationsprojekt zwischen Arne Holtz und Andreas Biselli. Auszüge aus der Publikation finden sich daher ebenfalls in der Dissertationsschrift von Arne Holtz wieder.

### 2.1. Einleitung

Das Ziel des folgenden Kapitels ist es, ein grundlegendes Verständnis des Dissoziationsverhaltens der in dieser Arbeit untersuchten Dicarbonsäure IA in wässriger Lösung zu erlangen. IA weist als Dicarbonsäure drei Protonierungsstufen auf, welche miteinander im Gleichgewicht stehen. Die Gleichgewichtsreaktion ist schematisch in Abbildung 2.1 dargestellt.



**Abbildung 2.1.:** Darstellung der drei Protonierungsstufen (Spezies) von IA.

Diese drei Protonierungsstufen werden im folgenden als Spezies bezeichnet. Die in einer wässrigen IA Lösung vorliegenden Anteile der drei Spezies IA H<sub>2</sub>, IA H<sup>-</sup> und IA<sup>2-</sup>

hängen von den Gleichgewichtskonstanten der Dissoziationsreaktionen, des in der Lösung vorliegenden pH-Wertes sowie eventuell in der Lösung vorliegenden Wechselwirkungen zwischen den Molekülen, beispielsweise aufgrund hoher Ionenstärken, ab.

Um ein grundlegendes Verständnis des Dissoziationsverhaltens von IA in wässriger Lösung zu erlangen, wird im folgenden Kapitel das Dissoziationsverhalten sowohl unter der Annahme einer idealen Lösung als auch unter Berücksichtigung von Nicht-Idealitäten aufgrund z.B. hoher Ionenstärken in einer Fermentationslösung untersucht. Zu diesem Zweck wurden zwei Ansätze zur Ermittlung von Aktivitätskoeffizienten evaluiert. Zum einen wurde zur Ermittlung von Aktivitätskoeffizienten das TdJ-Modell [28] angewendet. Zum anderen wurde die ePC-SAFT Zustandsgleichung [29] verwendet. Für beide Ansätze wurden die notwendigen Modellparameter durch Fitting-Verfahren im Rahmen dieser Arbeit ermittelt. Die aus den verschiedenen Modellen resultierenden pH-abhängigen Speziesverteilungen von IA wurden miteinander verglichen und die Notwendigkeit der Berücksichtigung von Nicht-Idealitäten im Rahmen der vorliegenden Arbeit diskutiert.

## 2.2. Grundlagen von Säure-Base Gleichgewichten

Im Folgenden werden zunächst die zum Verständnis des folgenden Kapitels notwendigen theoretischen Grundlagen vorgestellt.

### 2.2.1. Chemisches Gleichgewicht

Das chemische Gleichgewicht beschreibt den Zustand einer reversiblen Reaktion, bei welcher die Hin- und Rückreaktion mit identischer Geschwindigkeit ablaufen. Es handelt sich um ein dynamisches Gleichgewicht. Die allgemeine Reaktion



lässt sich mit dem Massenwirkungsgesetz

$$K_a = \frac{a_D^d \cdot a_E^e}{a_B^b \cdot a_C^c} \quad (2.2)$$

darstellen. Dabei ist  $a$  die Aktivität des jeweiligen Stoffes B, C, D und E und  $b, c, d$  und  $e$  stellen die zugehörigen stöchiometrischen Koeffizienten dar.  $K_a$  repräsentiert die aktivitätsbezogene Gleichgewichtskonstante der vorliegenden Reaktion (2.1).

Unter der Annahme einer idealen Lösung ( $\gamma_i = 1$ ) kann anstelle von Aktivitäten  $a_i = c_i \cdot \gamma_i$  mit Konzentrationen  $c_i$  gerechnet werden. Dabei stellt  $\gamma_i$  den Aktivitätskoeffizienten des Stoffes  $i$  dar. Durch die Annahme einer idealen Lösung vereinfacht sich Gleichung (2.2) zu

$$K_c = \frac{c_D^d \cdot c_E^e}{c_B^b \cdot c_C^c} \quad (2.3)$$

Die konzentrationsbezogene Gleichgewichtskonstante wird hierbei als  $K_c$  bezeichnet [30]. Grundsätzlich gilt, dass das Reaktionsgleichgewicht für  $K > 1$  auf der Produkt- und für  $K < 1$  auf der Eduktseite liegt.

Bei der Dissoziation von Säuren und Basen handelt es sich um Gleichgewichtsreaktionen. Die Dissoziationsreaktion einer Säure



lässt sich beispielhaft über das Massenwirkungsgesetz

$$K_a = \frac{c_{\text{H}_3\text{O}^+} \cdot c_{\text{A}^-}}{c_{\text{HA}} \cdot c_{\text{H}_2\text{O}}} \cdot \frac{\gamma_{\text{H}_3\text{O}^+} \cdot \gamma_{\text{A}^-}}{\gamma_{\text{HA}} \cdot \gamma_{\text{H}_2\text{O}}} \quad (2.5)$$

darstellen [31], wobei  $a_i = c_i \cdot \gamma_i$  gilt.

In der Literatur sind häufig  $K_s$  bzw.  $pK_s$  Werte einer Säure zu finden, welche unter der Annahme unendlich verdünnter Lösungen bestimmt wurden und streng genommen nur für diesen Grenzfall gültig sind [31–33]. Diese sind über

$$K_s = K_c \cdot c_{\text{H}_2\text{O}} = \frac{c_{\text{H}_3\text{O}^+} \cdot c_{\text{A}^-}}{c_{\text{HA}}} \quad (2.6)$$

bzw.

$$pK_s = -\log_{10}(K_s) \quad (2.7)$$

definiert.

Wasser, welches eine stetige Autoprotolyse durchführt (vergleiche Gleichung (2.8)), kann sowohl als Säure als auch Base wirken und besitzt einen  $pK_w$  Wert von 14 [30].



### 2.2.2. pH-Wert

Der pH-Wert ist ein Maß für den sauren oder basischen Charakter einer wässrigen Lösung. Er ist definiert über den negativ dekadischen Logarithmus der Aktivität der Oxoniumionen  $a_{\text{H}_3\text{O}^+}$  [34].

$$pH = -\log_{10}(a_{\text{H}_3\text{O}^+}) \quad (2.9)$$

In verdünnten Lösungen kann als Vereinfachung anstelle der Aktivität der Oxoniumio-

nen auch die Konzentration der Oxoniumionen  $c_{\text{H}_3\text{O}^+}$  zur Berechnung verwendet werden.

$$pH = -\log_{10}(c_{\text{H}_3\text{O}^+}) \quad (2.10)$$

### 2.2.3. Bestimmung von Aktivitätskoeffizienten

Für die Berechnung des pH-Wertes sowie zur Berechnung von Konzentrationen der vorliegenden Spezies in der wässrigen Lösung unter Berücksichtigung von Nicht-Idealitäten ist die Kenntnis von Aktivitätskoeffizienten  $\gamma_i$  notwendig. Zur Berechnung von Aktivitätskoeffizienten wurden bereits zahlreiche Ansätze in der Fachliteratur vorgeschlagen. Eine Übersicht ist Sparks (1999) [35] zu entnehmen.

Das erste im Rahmen dieser Arbeit verwendete Aktivitätsmodell, welches von Truesdell und Jones vorgeschlagen wurde [28], basiert auf der erweiterten Debye-Hückel Gleichung [36]

$$\log \gamma_i = -A \cdot z_i^2 \cdot \frac{\sqrt{I}}{1 + B \cdot a_{i,0} \cdot \sqrt{I}} \quad (2.11)$$

Die erweiterte Debye-Hückel Gleichung besitzt einen Gültigkeitsbereich bis zu einer Ionenstärke von  $0,1 \text{ mol L}^{-1}$  [35]. Der Parameter  $z_i$  stellt die Ladungszahl des Ions dar. Der Parameter  $a_{i,0}$  stellt einen ionenspezifischen Parameter zur Berücksichtigung der das Ion umgebenden Hydrathülle dar [37]. Die Parameter  $A$  und  $B$  können der Literatur entnommen werden [35, 38].

Die Variable  $I$

$$I = 0,5 \cdot \sum_i c_i \cdot z_i^2 \quad (2.12)$$

gibt die Ionenstärke an.

Das TdJ-Modell

$$\log \gamma_i = -A \cdot z_i^2 \cdot \frac{\sqrt{I}}{1 + B \cdot a_i \cdot \sqrt{I}} + b_i \cdot I \quad (2.13)$$

ist eine Erweiterung der Debye-Hückel Gleichung um einen ionenspezifischen Fitting-Parameter  $b_i$ . Die Parameter  $a_i$  und  $b_i$  werden als reine Fitting-Parameter angegeben [36]. Der Gültigkeitsbereich des Aktivitätsmodells konnte durch die Erweiterung auf Ionenstärken von  $1 \text{ mol L}^{-1}$  [35, 37] bzw. bis zu  $2 \text{ mol L}^{-1}$  [38] erhöht werden. Da dieser Gültigkeitsbereich für die in dieser Arbeit untersuchte Trennaufgabe ausreichend ist, wurde das TdJ-Modell zur weiteren Untersuchung ausgewählt.

Neben dem TdJ-Modell wurde die “electrolyte Perturbed-Chain Statistical Associating Fluid Theory” (ePC-SAFT) [29] Zustandsgleichung zur Ermittlung von Aktivitätskoeffizienten verwendet. Diese stellt eine Erweiterung der PC-SAFT Zustandsgleichung um einen Term zur Berücksichtigung von Elektrolyteinflüssen dar. Die PC-SAFT Zustandsgleichung [39] basiert auf der SAFT Zustandsgleichung [40–44]. Die folgende Darstellung der Grundlagen der ePC-SAFT Zustandsgleichung beruht auf der Beschreibung von Styn, Holtz und Biselli et al. (2022) [45].

Mit ePC-SAFT können auf Grundlage der residuellen Helmholtz-Energie  $a^{\text{res}}$  diverse thermodynamische Größen berechnet werden.[45]

Die residuelle-Helmoltz-Energie

$$a^{\text{res}} = a^{\text{hc}} + a^{\text{disp}} + a^{\text{assoz}} + a^{\text{elec}} \quad (2.14)$$

setzt sich zusammen aus Beiträgen zur Berücksichtigung unterschiedlicher molekularer Interaktionen. Diese Beiträge sind zusammengefasst in den Termen zur Berücksichtigung der Abstoßung von Molekülen (hc), Anziehungskräften (disp), Interaktionen zwischen den Molekülen über Wasserstoffbrückenbindungen (assoz) sowie Coulomb´scher Wechselwirkungen (elec).

Zur Beschreibung nicht-assoziierender Moleküle werden drei Reinstoffparameter benötigt. Diese sind der Segmentdurchmesser  $\sigma$ , die Segmentanzahl  $m$  und der Dispersionsenergieparameter  $\varepsilon/k_B$  [46].

Assoziierende Moleküle benötigen neben diesen drei Reinstoffparametern zwei zusätzliche Reinstoffparameter. Diese sind der Assoziationsenergieparameter  $\varepsilon^{A_i B_j}/k_B$  und der Assoziationsvolumenparameter  $\kappa^{A_i B_j}$  [47]. Es ist zu beachten, dass der Dispersions- und der Assoziationsenergieparameter üblicherweise durch die Boltzmann-Konstante  $k_B$  geteilt werden.

Die Reinstoffparameter für nicht-assoziierende Komponenten in Mischungen werden mit den Kombinationsregeln von Berthelot-Lorentz [48] kombiniert:

$$\sigma_{ij} = \frac{1}{2}(\sigma_i + \sigma_j) \quad (2.15)$$

$$\varepsilon_{ij} = \sqrt{\varepsilon_i \varepsilon_j} (1 - k_{ij}). \quad (2.16)$$

Dabei stellt  $k_{ij}$  den binären Wechselwirkungsparameter zur Berücksichtigung der Dispersionsenergie in Mischungen dar. Im Folgenden wird eine lineare Temperaturabhängigkeit von  $k_{ij}$

$$k_{ij} = k_{ij,\text{int}} + T \cdot k_{ij,\text{Steigung}} \quad (2.17)$$

angenommen [45].

Die Kombinationsregeln

$$\varepsilon^{A_i B_j} = \frac{1}{2}(\varepsilon^{A_i B_i} + \varepsilon^{A_j B_j}) \quad (2.18)$$

$$\kappa^{A_i B_j} = \sqrt{\kappa^{A_i B_i} \kappa^{A_j B_j}} \left( \frac{\sqrt{\sigma_{ii} \sigma_{jj}}}{\frac{1}{2}(\sigma_{ii} + \sigma_{jj})} \right)^3, \quad (2.19)$$

welche von Wolbach und Sandler [49] vorgeschlagen wurden, erlauben es assoziierte Komponenten in Mischungen zu beschreiben.

Die Ionen-Ionen-Wechselwirkungen werden durch den Helmholtz-Energiebeitrag  $a^{\text{elec}}$  berücksichtigt. Zu diesem Zweck wird ein Debye-Hückel-Term [50]

$$\frac{a^{\text{elec}}}{k_B T} = -\frac{\kappa}{12\pi k_B \varepsilon T} \sum_i x_i z_i^2 \chi_i \quad (2.20)$$

verwendet [29]. Dabei ist  $\chi_i$  über

$$\chi_i = \frac{3}{(\kappa z_i)^3} \cdot \left[ \frac{3}{2} + \ln(1 + \kappa z_i) - 2 \cdot (1 + \kappa z_i) + \frac{1}{2} \cdot (1 + \kappa z_i)^2 \right] \quad (2.21)$$

definiert. Hierbei stellt  $z_i$  die Ladungszahl der Ionen dar.  $\kappa$  ist die Debye-Screening-Länge.

Der Einfluss der Dispersionsenergie zwischen zwei Ionen wird durch den Parameter  $\varepsilon_{ij}$  berücksichtigt [51]. Die Dispersionswechselwirkung von Ionen gleicher Ladung wird vernachlässigt ( $\varepsilon_{ij} = 0$ ).

Die Berechnung von Aktivitätskoeffizienten erfolgt über die mit ePC-SAFT bestimmten Fugazitätskoeffizienten. Dabei sind zur Beschreibung von Elektrolytlösungen zwei Definitionen relevant. Diese unterscheiden sich in ihrem Referenzzustand. Zum einen ist der Referenzzustand der Reinstoff

$$\gamma_i^x = \frac{\varphi_i(T, p, x_i)}{\varphi_{0i}(T, p, x_i = 1)}. \quad (2.22)$$

Zum anderen ist der Referenzzustand der Zustand unendlicher Verdünnung [52]

$$\gamma_i^{x, \infty} = \frac{\varphi_i(T, p, x_i)}{\varphi_i^\infty(T, p, x_i)}, \text{ mit } x_i \rightarrow 0. \quad (2.23)$$

Der Referenzzustand der Reinstoffe wird zur Berechnung der Aktivitätskoeffizienten des Lösungsmittels und der Zielkomponente verwendet [53]. Zur Ermittlung der Aktivitätskoeffizienten der Stoffe, welche nur in Lösung vorliegen ( $\text{IAH}^-$ ,  $\text{IA}^{2-}$ ,  $\text{OH}^-$ ,  $\text{H}_3\text{O}^+$ ),

wird der Referenzzustand der unendlichen Verdünnung genutzt [45].

## 2.3. Annahme einer idealen Lösung

In einer wässrigen IA Lösung, deren pH-Wert durch Salzsäure (HCl) oder Natronlauge (NaOH) eingestellt wird, finden folgende Gleichgewichtsreaktionen statt:



Es gibt zwei mathematische Ansätze, um die individuellen Konzentrationen aller Spezies dieses Stoffsystems bei einem definierten pH-Wert im Gleichgewicht zu berechnen [54]. Beide mathematischen Ansätze basieren auf der Verwendung des Massenwirkungsgesetzes [45, 54, 55].

Im ersten Ansatz werden polynomische Gleichungen zur Berechnung jeder Spezies auf Basis der Definition von Gleichgewichtskonstanten und Massenbilanzen formuliert. Im zweiten Ansatz, im Folgenden als dynamischer Ansatz bezeichnet, werden unter der Annahme von Elementarreaktionen Reaktionsgleichungen für jede auftretende Spezies aufgestellt. Das entstehende nicht-lineare gewöhnliche Differentialgleichungssystem erster Ordnung wird anschließend ausgehend von einem geeigneten physikalischen Startwert numerisch gelöst. Erhalten wird ein physikalischer Gleichgewichtszustand.

Für die Bestimmung des Gleichgewichtszustandes ist in beiden Fällen die Kenntnis der Gleichgewichtskonstanten ausreichend. Bei Verwendung des dynamischen Ansatzes ist es darüber hinaus möglich den zeitabhängigen Konzentrationsverlauf der Spezies zu berechnen [56]. Dafür ist jedoch die Kenntnis der Hin- und Rückreaktionsraten der beteiligten Stoffe notwendig [45].

### 2.3.1. Methodik

Um die Speziesanteile von IA in Abhängigkeit des pH-Wertes zu berechnen, wurde im dynamischen Ansatz für die Reaktionen (2.24) – (2.28) ein Differentialgleichungssystem formuliert [57, 58]. Bei der Formulierung des Differentialgleichungssystems wurden Elementarreaktionen angenommen. Die Lösung erfolgte in Matlab R2021a (Mathworks, Massachusetts, USA) unter Verwendung des Solvers ode15s.

Die Gleichgewichtskonstante  $K_i$  wurde als

$$K_i = \frac{k_{i,f}}{k_{i,b}} \quad (2.29)$$

definiert. Dabei stellt  $k_{i,f}$  und  $k_{i,b}$  die jeweilige Hin- und Rückreaktionsrate dar. Da ausschließlich Gleichgewichtszustände betrachtet wurden, wurde die Hinreaktionsrate zu  $k_{i,f} 100 \text{ s}^{-1}$  gesetzt. Die korrespondierende Rückreaktionsrate  $k_{i,b}$  wurde über Gleichung (2.29) berechnet [57]. Die Rechendauer wurde ausreichend hoch gewählt um den Gleichgewichtszustand des Systems zu erreichen.

Das Differentialgleichungssystem ergibt sich zu:

$$\frac{dc_{\text{IAH}_2}}{dt} = k_{a1,b} \cdot a_{\text{IAH}^-} \cdot a_{\text{H}_3\text{O}^+} - k_{a1,f} \cdot a_{\text{IAH}_2} \cdot a_{\text{H}_2\text{O}} \quad (2.30)$$

$$\begin{aligned} \frac{dc_{\text{IAH}^-}}{dt} = & k_{a1,f} \cdot a_{\text{IAH}_2} \cdot a_{\text{H}_2\text{O}} - k_{a1,b} \cdot a_{\text{IAH}^-} \cdot a_{\text{H}_3\text{O}^+} \\ & - k_{a2,f} \cdot a_{\text{IAH}^-} \cdot a_{\text{H}_2\text{O}} + k_{a2,b} \cdot a_{\text{IA}^{2-}} \cdot a_{\text{H}_3\text{O}^+} \end{aligned} \quad (2.31)$$

$$\frac{dc_{\text{IA}^{2-}}}{dt} = k_{a2,f} \cdot a_{\text{IAH}^-} \cdot a_{\text{H}_2\text{O}} - k_{a2,b} \cdot a_{\text{IA}^{2-}} \cdot a_{\text{H}_3\text{O}^+} \quad (2.32)$$

$$\begin{aligned} \frac{dc_{\text{H}_2\text{O}}}{dt} = & 2 \cdot k_{\text{H}_2\text{O},b} \cdot a_{\text{H}_3\text{O}^+} \cdot a_{\text{OH}^-} - 2 \cdot k_{\text{H}_2\text{O},f} \cdot a_{\text{H}_2\text{O}} \cdot a_{\text{H}_2\text{O}} \\ & + k_{a1,b} \cdot a_{\text{IAH}^-} \cdot a_{\text{H}_3\text{O}^+} - k_{a1,f} \cdot a_{\text{IAH}_2} \cdot a_{\text{H}_2\text{O}} \\ & + k_{a2,b} \cdot a_{\text{IA}^{2-}} \cdot a_{\text{H}_3\text{O}^+} - k_{a2,f} \cdot a_{\text{IAH}^-} \cdot a_{\text{H}_2\text{O}} \\ & + k_{\text{HCl},b} \cdot a_{\text{H}_3\text{O}^+} \cdot a_{\text{Cl}^-} - k_{\text{HCl},f} \cdot a_{\text{HCl}} \cdot a_{\text{H}_2\text{O}} \end{aligned} \quad (2.33)$$

$$\begin{aligned} \frac{dc_{\text{H}_3\text{O}^+}}{dt} = & k_{a1,f} \cdot a_{\text{IAH}_2} \cdot a_{\text{H}_2\text{O}} - k_{a1,b} \cdot a_{\text{IAH}^-} \cdot a_{\text{H}_3\text{O}^+} \\ & + k_{a2,f} \cdot a_{\text{IAH}^-} \cdot a_{\text{H}_2\text{O}} - k_{a2,b} \cdot a_{\text{IA}^{2-}} \cdot a_{\text{H}_3\text{O}^+} \\ & + k_{\text{H}_2\text{O},f} \cdot a_{\text{H}_2\text{O}} \cdot a_{\text{H}_2\text{O}} - k_{\text{H}_2\text{O},b} \cdot a_{\text{H}_3\text{O}^+} \cdot a_{\text{OH}^-} \\ & + k_{\text{HCl},f} \cdot a_{\text{HCl}} \cdot a_{\text{H}_2\text{O}} - k_{\text{HCl},b} \cdot a_{\text{H}_3\text{O}^+} \cdot a_{\text{Cl}^-} \end{aligned} \quad (2.34)$$

$$\begin{aligned} \frac{dc_{\text{OH}^-}}{dt} = & k_{\text{H}_2\text{O},f} \cdot a_{\text{H}_2\text{O}} \cdot a_{\text{H}_2\text{O}} - k_{\text{H}_2\text{O},b} \cdot a_{\text{OH}^-} \cdot a_{\text{H}_3\text{O}^+} \\ & + k_{\text{NaOH},f} \cdot a_{\text{NaOH}} - k_{\text{NaOH},b} \cdot a_{\text{Na}^+} \cdot a_{\text{OH}^-} \end{aligned} \quad (2.35)$$

$$\frac{dc_{\text{HCl}}}{dt} = k_{\text{HCl},b} \cdot a_{\text{H}_3\text{O}^+} \cdot a_{\text{Cl}^-} - k_{\text{HCl},f} \cdot a_{\text{HCl}} \cdot a_{\text{H}_2\text{O}} \quad (2.36)$$

$$\frac{dc_{\text{Cl}^-}}{dt} = k_{\text{HCl},f} \cdot a_{\text{HCl}} \cdot a_{\text{H}_2\text{O}} - k_{\text{HCl},b} \cdot a_{\text{H}_3\text{O}^+} \cdot a_{\text{Cl}^-} \quad (2.37)$$

$$\frac{dc_{\text{NaOH}}}{dt} = k_{\text{NaOH},b} \cdot a_{\text{Na}^+} \cdot a_{\text{OH}^-} - k_{\text{NaOH},f} \cdot a_{\text{NaOH}} \quad (2.38)$$

$$\frac{dc_{\text{Na}^+}}{dt} = k_{\text{NaOH},f} \cdot a_{\text{NaOH}} - k_{\text{NaOH},b} \cdot a_{\text{Na}^+} \cdot a_{\text{OH}^-} \quad (2.39)$$

In den Gleichungen (2.30) – (2.39) stellt  $a_i$  die Aktivität der jeweiligen Komponenten dar, welche als

$$a_i = c_i \cdot \gamma_i \quad (2.40)$$

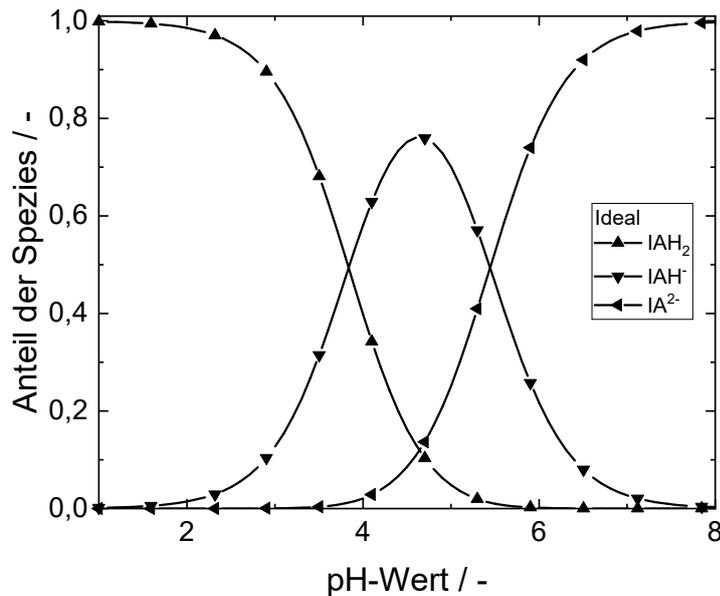
definiert ist.

Unter der Annahme einer idealen Lösung ergeben sich die Aktivitätskoeffizienten aller Komponenten definitionsgemäß zu  $\gamma_i = 1$  mit  $i \in [\text{IAH}_2, \text{IAH}^-, \text{IA}^{2-}, \text{H}_2\text{O}, \text{H}_3\text{O}^+, \text{OH}^-, \text{HCl}, \text{Cl}^-, \text{NaOH}, \text{Na}^+]$ .

### 2.3.2. Ergebnisse

In dieser Arbeit wurden die  $pK_s$  Werte  $pK_{s,1} = 3.84$  und  $pK_{s,2} = 5.45$  [59] für IA angenommen. Für Wasser wurde der Standardwert  $pK_w=14$  angenommen. Für HCl und NaOH wurden  $K_{\text{HCl}}$  und  $K_{\text{NaOH}}$  als  $10^7$  angenommen [45].

Nach der Lösung des Gleichungssystems (2.29) – (2.40) ergibt sich eine pH-abhängige Speziesverteilung von IA. Diese ist in Abbildung 2.2 dargestellt.



**Abbildung 2.2.:** pH-abhängige Verteilung der IA Spezies  $\text{IAH}_2$ ,  $\text{IAH}^-$ , und  $\text{IA}^{2-}$  unter der Annahme einer idealen Lösung für eine IA Konzentration von  $70 \text{ g L}^{-1}$  und  $T=25^\circ\text{C}$ . Abbildung adaptiert von Biselli et al. (2022) [8].

Bei pH-Werten kleiner 2 liegt die vollständig protonierte Säurespezies  $\text{IAH}_2$  zu über 98% vor. Mit steigendem pH-Wert nimmt der Anteil von  $\text{IAH}_2$  ab, wohingegen die Anteile der einfach dissoziierten Spezies  $\text{IAH}^-$  und der zweifach dissoziierten Spezies  $\text{IA}^{2-}$  zunehmen. Bei einem pH-Wert von näherungsweise 4,6 liegt der maximale Anteil von  $\text{IAH}^-$  mit ca. 76% vor. Mit steigendem pH-Wert nehmen die Anteile von  $\text{IAH}_2$  und  $\text{IAH}^-$  weiter ab. Ab einem pH-Wert von ca. 5,5 liegt  $\text{IAH}_2$  zu weniger als 1% vor. Ab einem pH-Wert von ca. 7,5 liegt  $\text{IA}^{2-}$  zu mehr als 99% vor. Die einfach dissoziierte Säurespezies  $\text{IAH}^-$  liegt bei keinem pH-Wert als nahezu isolierte IA Spezies in Lösung vor.

## 2.4. Annahme einer realen Lösung: Truesdell-Jones Modell

Im folgenden Kapitel wird der Einfluss hoher Ionenstärken auf das Dissoziationsgleichgewicht und somit auf die pH-abhängige Speziesverteilung von IA untersucht. Dies kann für den Erhalt präziserer Ergebnisse aufgrund möglicher Einflüsse intermolekularer Wechselwirkungen in Elektrolytlösungen auf das Dissoziationsgleichgewicht notwendig sein [60, 61]. Zu diesem Zweck wurde zunächst das TdJ-Modell zur Berechnung von Aktivitätskoeffizienten verwendet.

### 2.4.1. Methodik

#### Experimentelle Methoden

Die zum Fitting der TdJ-Parameter  $a_i$  und  $b_i$  der beiden ionischen IA Spezies  $\text{IAH}^-$  und  $\text{IA}^{2-}$  verwendeten experimentellen Titrationskurven von IA wurden für die IA Konzentrationen von  $30 \text{ g L}^{-1}$ ,  $50 \text{ g L}^{-1}$  und  $70 \text{ g L}^{-1}$  in Zweifachbestimmung ermittelt. Die jeweiligen Lösungen wurden in Bechergläser gefüllt, welche in einem Wasserbad platziert waren. Das Wasserbad befand sich auf einer beheizten Magnetrührerplatte (RCT digital, IKA, Staufen, Deutschland). Die Temperatur der Lösungen wurde mit einem PT100-Sensor auf  $298,15 \text{ K}$  geregelt. Als Titrationsreagenzien wurden NaOH Lösungen mit Konzentrationen von IA von  $30 \text{ g L}^{-1}$ ,  $50 \text{ g L}^{-1}$  bzw.  $70 \text{ g L}^{-1}$  verwendet. Nach jedem Titrationschritt wurde der pH-Wert mit dem pH-Meter SevenCompact S220 (Mettler Toledo, Gießen, Deutschland) und der pH-Elektrode InLab Routine Pro-ISM (Mettler Toledo, Gießen, Deutschland) gemessen.

#### Simulative Methoden

Um die Auswirkung einer hohen Ionenstärke auf das Dissoziationsgleichgewicht von IA zu untersuchen, wurden für die Berücksichtigung von Nicht-Idealitäten  $\gamma_i$  der ionischen Komponenten  $i \in [\text{IAH}^-, \text{IA}^{2-}, \text{H}_3\text{O}^+, \text{OH}^-, \text{Cl}^-, \text{Na}^+]$  in den Gleichungen (2.30) – (2.39) auf Grundlage des TdJ-Modells [28] berechnet. Das Aktivitätsmodell (vergleiche Gleichung (2.13)) weist eine Gültigkeit bis zu einer Ionenstärke von  $2 \text{ mol L}^{-1}$  [38] auf, welche in den vorliegenden Untersuchungen nicht überschritten wurde. Die Parameter  $A$  und  $B$  sind in der Literatur für eine Temperatur von  $298,15 \text{ K}$  als  $A = 0,5116 \text{ L}^{1/2} \text{ mol}^{-1/2}$  und  $B = 0,3292 \text{ L}^{1/2} \cdot 10^8 \text{ cm mol}^{-1/2}$  dokumentiert [62]. Die Aktivitätskoeffizienten  $\gamma_i$  der ungeladenen Komponenten  $i \in [\text{IAH}_2, \text{H}_2\text{O}, \text{NaOH}, \text{HCl}]$  wurden als 1 angenommen [63].

Die Parameter  $a_i$  und  $b_i$  der beiden ionischen IA Spezies  $\text{IAH}^-$  und  $\text{IA}^{2-}$  des TdJ-Modells wurden in dieser Arbeit ermittelt. Zu diesem Zweck wurden Gleichgewichtszustände in Matlab R2021a (Mathworks, Massachusetts, USA) an experimentell ermittelte Titrationskurven (vergleiche Abbildung 2.3) unter Verwendung des Gleichungssystems (2.29) – (2.40) und des in Matlab verfügbaren Solvers Isqcurvefit gefittet.

Da die aus dem Fitting resultierenden Werte von  $a_i$  und  $b_i$  der beiden ionischen IA Spezies  $\text{IAH}^-$  und  $\text{IA}^{2-}$  in Abhängigkeit von den verwendeten Startwerten beim Fitting variierten, wurden die verwendeten Werte im Hinblick auf eine möglichst geringe Fehlerquadratsumme ( $SSR$ )

$$SSR = \sum_{i=1}^n (pH_{\text{exp},i} - pH_{\text{sim},i})^2 \quad (2.41)$$

ausgewählt (vergleiche Abbildung 2.3).

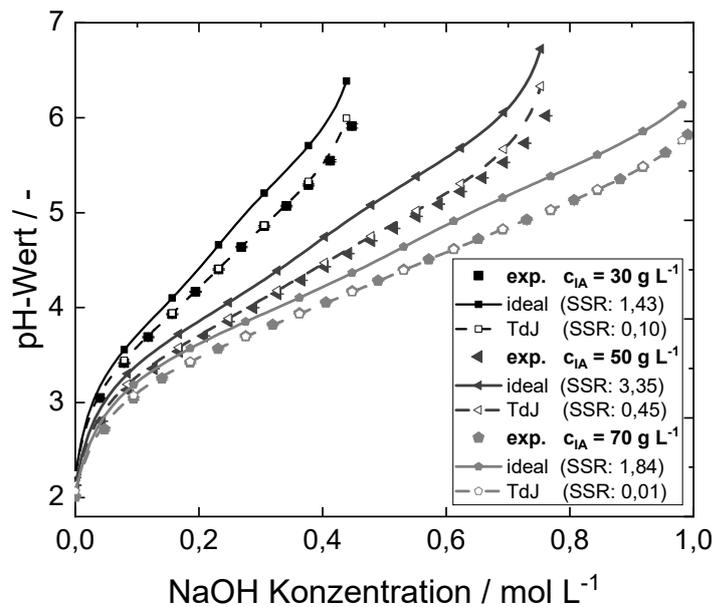
Die Werte für die anderen Ionen des TdJ-Modells sind in der Literatur [36] zu finden und in Tabelle 2.1 aufgeführt.

**Tabelle 2.1.:** Übersicht der TdJ-Parameter für  $\text{OH}^-$ ,  $\text{H}_3\text{O}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  und  $\text{Na}^+$  [36].

Ion	$a_i$	$b_i$
$\text{OH}^-$	10,65	0,21
$\text{H}_3\text{O}^+$	4,78	0,24
$\text{Cl}^-$	3,71	0,01
$\text{Na}^+$	4,32	0,06

## 2.4.2. Ergebnisse

Abbildung 2.3 zeigt die experimentell ermittelten Titrationskurven für IA Konzentrationen von  $30 \text{ g L}^{-1}$ ,  $50 \text{ g L}^{-1}$  und  $70 \text{ g L}^{-1}$ . Darüber hinaus sind die auf Basis der Einwaagen aller Komponenten simulativ berechnete Gleichgewichtszustände unter der Annahme einer idealen Lösung ( $\gamma_i = 1$ ) und unter Berücksichtigung von Nicht-Idealitäten ( $\gamma_i \neq 1$ , TdJ-Modell) dargestellt.

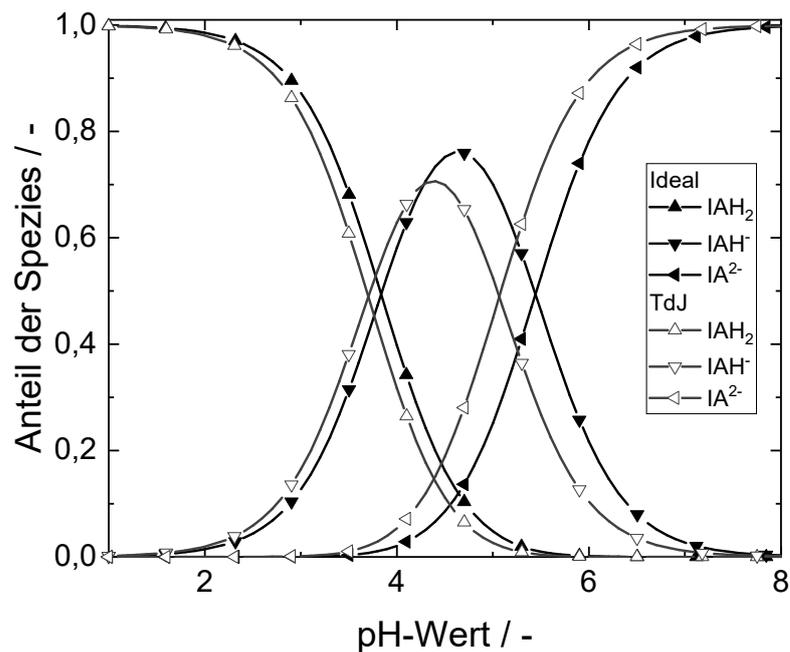


**Abbildung 2.3.:** Experimentelle und simulative Titrationskurven für IA Konzentrationen von  $30 \text{ g L}^{-1}$ ,  $50 \text{ g L}^{-1}$  und  $70 \text{ g L}^{-1}$  für  $T=25^\circ\text{C}$ . Simulative Titrationskurven wurden sowohl unter Annahme einer idealen Lösung als auch unter Berücksichtigung von Nicht-Idealitäten im Dissoziationsverhalten durch das TdJ-Modell berechnet. Das Fitting der TdJ-Parameter für  $\text{IAH}^-$  und  $\text{IA}^{2-}$  fand anhand der Titrationskurve für  $70 \text{ g L}^{-1}$  statt. Abbildung adaptiert von Biselli et al. (2022) [8].

Die TdJ-Parameter  $a_i$  und  $b_i$  der beiden ionischen IA Spezies  $\text{IAH}^-$  und  $\text{IA}^{2-}$  wurden an die Titrationskurve mit einer IA Konzentration von  $70 \text{ g L}^{-1}$  gefittet, da diese die

höchste Ionenstärke aufweist. Das Fitting ergab für die Parameter  $a_i$  und  $b_i$  Werte von 0,023 und 0,47 für  $\text{IAH}^-$  bzw. 4,45 und 0,4 für  $\text{IA}^{2-}$ . Die Parameter wurden anhand der Titrationskurven mit IA Konzentrationen von  $30 \text{ g L}^{-1}$  und  $50 \text{ g L}^{-1}$  validiert. Der Vergleich der  $SSR$  der experimentell ermittelten Titrationskurven mit den entsprechend berechneten pH-Werten unter der Annahme einer idealen Lösung und unter Berücksichtigung von Nicht-Idealitäten durch das TdJ-Modell zeigt eine deutliche Reduzierung der  $SSR$  bei Verwendung des TdJ-Modells.

Abbildung 2.4 zeigt die berechneten IA Speziesverteilungen für  $pK_s$ -Werte von 3,84 und 5,45 [59] für eine IA Konzentration von  $70 \text{ g L}^{-1}$  für die Annahme einer idealen Lösung und unter Berücksichtigung von Nicht-Idealitäten durch das TdJ-Modell.



**Abbildung 2.4.:** pH-abhängige Verteilung der IA Spezies  $\text{IAH}_2$ ,  $\text{IAH}^-$  und  $\text{IA}^{2-}$  unter der Annahme einer idealen Lösung sowie unter Berücksichtigung von Nicht-Idealitäten im Dissoziationsverhalten durch Verwendung des TdJ-Modells zur Berechnung von Aktivitätskoeffizienten für eine IA Konzentration von  $70 \text{ g L}^{-1}$  und  $T=25^\circ\text{C}$ . Abbildung adaptiert von Biselli et al. (2022) [8].

Die Speziesverteilungen unter der Annahme einer idealen Lösung sowie unter Berücksichtigung von Nicht-Idealitäten durch Verwendung des TdJ-Modells und den TdJ-Parametern  $a_{\text{IAH}^-}$  und  $a_{\text{IA}^{2-}}$  sowie  $b_{\text{IAH}^-}$  und  $b_{\text{IA}^{2-}}$  weisen die gleichen grundlegenden Charakteristika auf. Jedoch verschieben sich unter Berücksichtigung von Nicht-Idealitäten die pH-abhängigen Anteile aller Spezies zu niedrigeren pH-Werten. Ferner ist zu beobachten, dass der maximale Anteil von  $\text{IAH}^-$  von ca. 76% (ideal) auf ca. 71% (TdJ) abnimmt. Im Vergleich zwischen der Annahme einer idealen Lösung und einer realen Lösung steigen die Anteile von  $\text{IA}^{2-}$  bei gleichem pH-Wert.

## 2.5. Annahme einer realen Lösung: ePC-SAFT Zustandsgleichung

Die Berücksichtigung von Nicht-Idealitäten im Dissoziationsverhalten aufgrund hoher Ionenstärke durch das TdJ-Modell beinhaltet die Annahme, dass Aktivitätskoeffizienten  $\gamma_i$  der ungeladenen Komponenten  $i \in [\text{IAH}_2, \text{H}_2\text{O}, \text{NaOH}, \text{HCl}]$  als 1 angenommen werden. Ein Ansatz zur Berücksichtigung von Nicht-Idealitäten im Dissoziationsverhalten bei hohen Ionenstärken, welcher Aktivitätskoeffizienten sowohl für geladene als auch ungeladene Komponenten ermittelt, stellt die Verwendung der ePC-SAFT-Zustandsgleichung dar. Diese ist in der Lage, Phasengleichgewichte von Elektrolytlösungen auch bei hohen Ionenstärken zu modellieren [51]. Im Folgenden wird die ePC-SAFT Zustandsgleichung zur Untersuchung des Einflusses hoher Ionenstärken auf die pH-abhängige Speziesverteilung von IA verwendet.

### 2.5.1. Methodik

#### Experimentelle Methoden

Eine 20 m% NaOH Lösung wurde durch eine 50 mL-Bürette zu einer kontinuierlich gerührten wässrigen IA-Lösung mit einer IA Startkonzentration von  $70 \text{ g L}^{-1}$  gegeben. Die Temperatur wurde über einen PT100-Sensor und ein Wasserbad auf 298,15 K geregelt. Das Wasserbad wurde durch eine Magnetrührerplatte temperiert. Nach jedem Titrationschritt wurde das zugegebene Volumen sowie der pH-Wert gemessen. Zur pH-Wert Messung wurde eine pH-Elektrode InLab Micro (Mettler Toledo, Gießen, Deutschland) und ein Seven Compact S210 pH-Meter (Mettler Toledo, Gießen, Deutschland) verwendet.

#### Simulative Methoden

Für die Ermittlung des Einflusses hoher Ionenstärken auf die pH-abhängige Speziesverteilung wurde der dynamische Ansatz zur Berechnung der Spezieskonzentrationen von IA mit der ePC-SAFT-Zustandsgleichung [29] kombiniert. Die Dissoziationsgleichgewichte von HCl und NaOH wurden aufgrund der Annahme der vollständigen Dissoziation vernachlässigt [45] und das Gleichungssystem (2.30) – (2.39) wie folgt vereinfacht:

$$\frac{dc_{\text{IAH}_2}}{dt} = k_{a1,b} \cdot a_{\text{IAH}^-} \cdot a_{\text{H}_3\text{O}^+} - k_{a1,f} \cdot a_{\text{IAH}_2} \cdot a_{\text{H}_2\text{O}} \quad (2.42)$$

$$\begin{aligned} \frac{dc_{\text{IAH}^-}}{dt} &= k_{a1,f} \cdot a_{\text{IAH}_2} \cdot a_{\text{H}_2\text{O}} - k_{a1,b} \cdot a_{\text{IAH}^-} \cdot a_{\text{H}_3\text{O}^+} \\ &\quad - k_{a2,f} \cdot a_{\text{IAH}^-} \cdot a_{\text{H}_2\text{O}} + k_{a2,b} \cdot a_{\text{IA}^{2-}} \cdot a_{\text{H}_3\text{O}^+} \end{aligned} \quad (2.43)$$

$$\frac{dc_{\text{IA}^{2-}}}{dt} = k_{a2,f} \cdot a_{\text{IAH}^-} \cdot a_{\text{H}_2\text{O}} - k_{a2,b} \cdot a_{\text{IA}^{2-}} \cdot a_{\text{H}_3\text{O}^+} \quad (2.44)$$

$$\begin{aligned} \frac{dc_{\text{H}_2\text{O}}}{dt} &= 2 \cdot (k_{\text{H}_2\text{O},b} \cdot a_{\text{H}_3\text{O}^+} \cdot a_{\text{OH}^-} - k_{\text{H}_2\text{O},f} \cdot a_{\text{H}_2\text{O}} \cdot a_{\text{H}_2\text{O}}) \\ &\quad + k_{a1,b} \cdot a_{\text{IAH}^-} \cdot a_{\text{H}_3\text{O}^+} - k_{a1,f} \cdot a_{\text{IAH}_2} \cdot a_{\text{H}_2\text{O}} \\ &\quad + k_{a2,b} \cdot a_{\text{IA}^{2-}} \cdot a_{\text{H}_3\text{O}^+} - k_{a2,f} \cdot a_{\text{IAH}^-} \cdot a_{\text{H}_2\text{O}} \end{aligned} \quad (2.45)$$

$$\begin{aligned} \frac{dc_{\text{H}_3\text{O}^+}}{dt} &= k_{a1,f} \cdot a_{\text{H}_2\text{O}} \cdot a_{\text{IAH}_2} - k_{a1,b} \cdot a_{\text{H}_3\text{O}^+} \cdot a_{\text{IAH}^-} \\ &\quad + k_{a2,f} \cdot a_{\text{H}_2\text{O}} \cdot a_{\text{IAH}^-} - k_{a2,b} \cdot a_{\text{H}_3\text{O}^+} \cdot a_{\text{IA}^{2-}} \\ &\quad + k_{\text{H}_2\text{O},f} \cdot a_{\text{H}_2\text{O}} \cdot a_{\text{H}_2\text{O}} - k_{\text{H}_2\text{O},b} \cdot a_{\text{H}_3\text{O}^+} \cdot a_{\text{OH}^-} \end{aligned} \quad (2.46)$$

$$\frac{dc_{\text{OH}^-}}{dt} = k_{\text{H}_2\text{O},f} \cdot a_{\text{H}_2\text{O}} \cdot a_{\text{H}_2\text{O}} - k_{\text{H}_2\text{O},b} \cdot a_{\text{H}_3\text{O}^+} \cdot a_{\text{OH}^-} \quad (2.47)$$

Für die Berechnung der Aktivitätskoeffizienten aller beteiligter Stoffe mit der ePC-SAFT Zustandsgleichung ist die Kenntnis der fehlenden ePC-SAFT-Parameter von IA erforderlich. Das Verfahren zur Bestimmung der ePC-SAFT-Parameter für IA wird im Folgenden beschrieben [45].

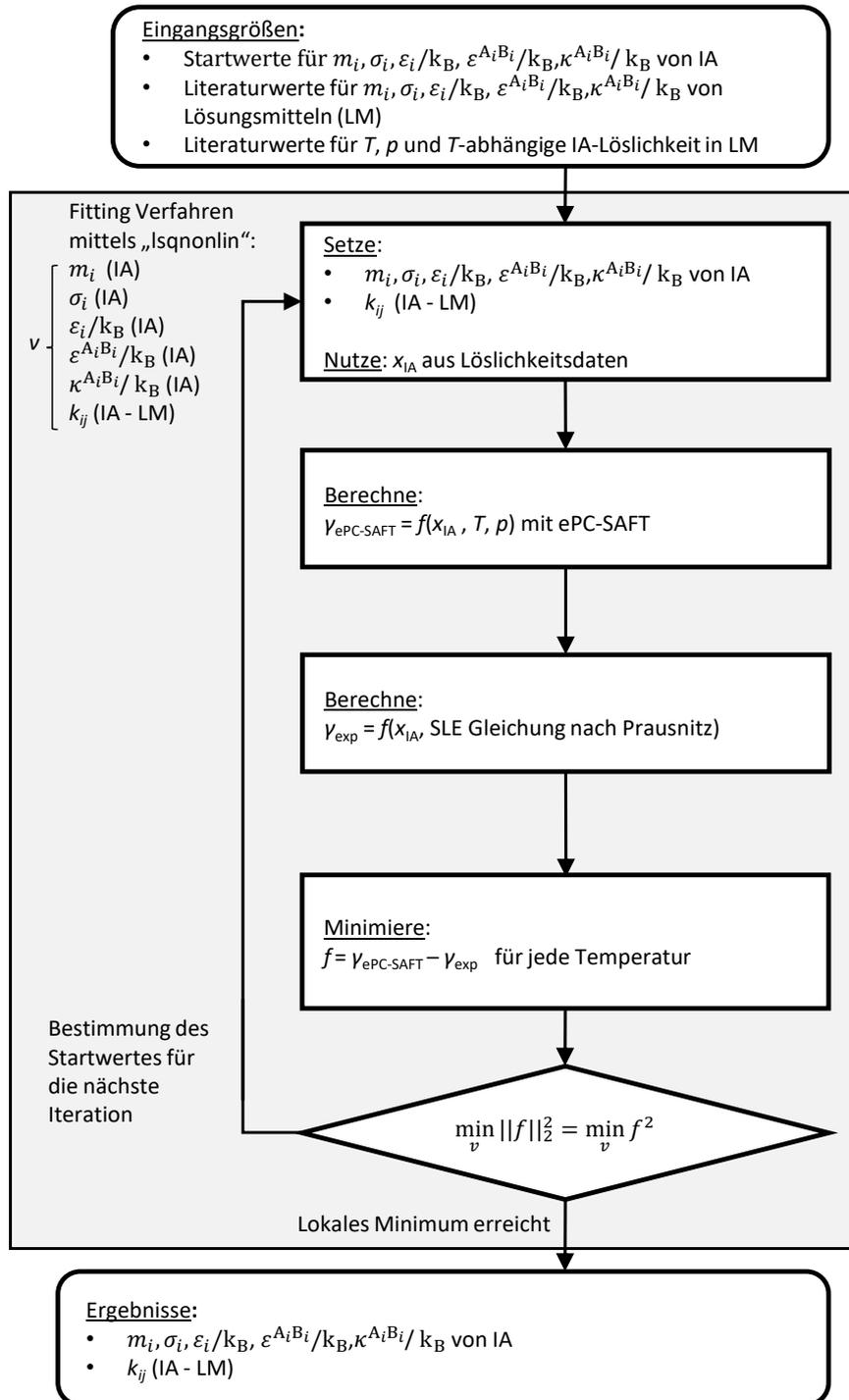
ePC-SAFT-Parameter von Reinstoffen werden üblicherweise an Flüssigkeitsdichten und Dampfdrücke der jeweiligen Komponenten gefittet. IA liegt als Reinstoff unter Normalbedingungen jedoch als Feststoff vor. Daher wurden die Reinstoffparameter von IA, wie von Ruether und Sadowski vorgeschlagen [64], an Löslichkeitsdaten von IA in verschiedenen organischen Lösungsmitteln gefittet. Es wurde die Annahme getroffen, dass IA in organischen Lösungsmitteln nicht dissoziiert und somit als  $\text{IAH}_2$  vorliegt. Für IA wurden als Startwerte im Fitting-Verfahren die in der Arbeit von Lange et al. [53] für Bernsteinsäure ermittelten ePC-SAFT-Parameterwerte verwendet (vergleiche Tabelle A.1). Das Fest-Flüssig-Gleichgewicht wurde mit der Gleichung nach Prausnitz et al. [65] beschrieben.

$$\gamma_i^{x,L} = \frac{1}{x_i^L} \exp \left[ -\frac{\Delta h_{0i}^{\text{SL}}}{RT} \left( 1 - \frac{T}{T_{0i}^{\text{SL}}} \right) \right] \quad (2.48)$$

In Gleichung (2.48) ist  $x_i^L$  der Molenbruch von  $\text{IAH}_2$  an der Löslichkeitsgrenze,  $\gamma_i^{x,L}$  der entsprechende Aktivitätskoeffizient in der flüssigen Lösung,  $\Delta h_{0i}^{\text{SL}}$  die Schmelzenthalpie von  $\text{IAH}_2$  bei der Schmelztemperatur  $T_{0i}^{\text{SL}}$  und R die universelle Gaskonstante.

Im ersten Schritt des Fittings wurden die Reinstoffparameter von  $\text{IAH}_2$  durch ein Fitting der temperaturabhängigen Löslichkeit von IA in den organischen Lösungsmitteln

Methanol, Ethanol, Ethylacetat, 1-Propanol, 2-Propanol, Aceton und Acetonitril bestimmt. Die experimentellen Löslichkeiten wurden im Temperaturbereich von 283,15 K bis 328,15 K von Yang et al. [66] veröffentlicht. Neben den Reinstoffparametern wurden auch die temperaturabhängigen binären Wechselwirkungsparameter von IA und den Lösungsmitteln gefittet. Die binären Wechselwirkungsparameter wurden mit einer Temperaturabhängigkeit implementiert (vergleiche Gleichung (2.17)). Das Verfahren zum Fitting der Parameter ist in Abbildung 2.5 dargestellt.



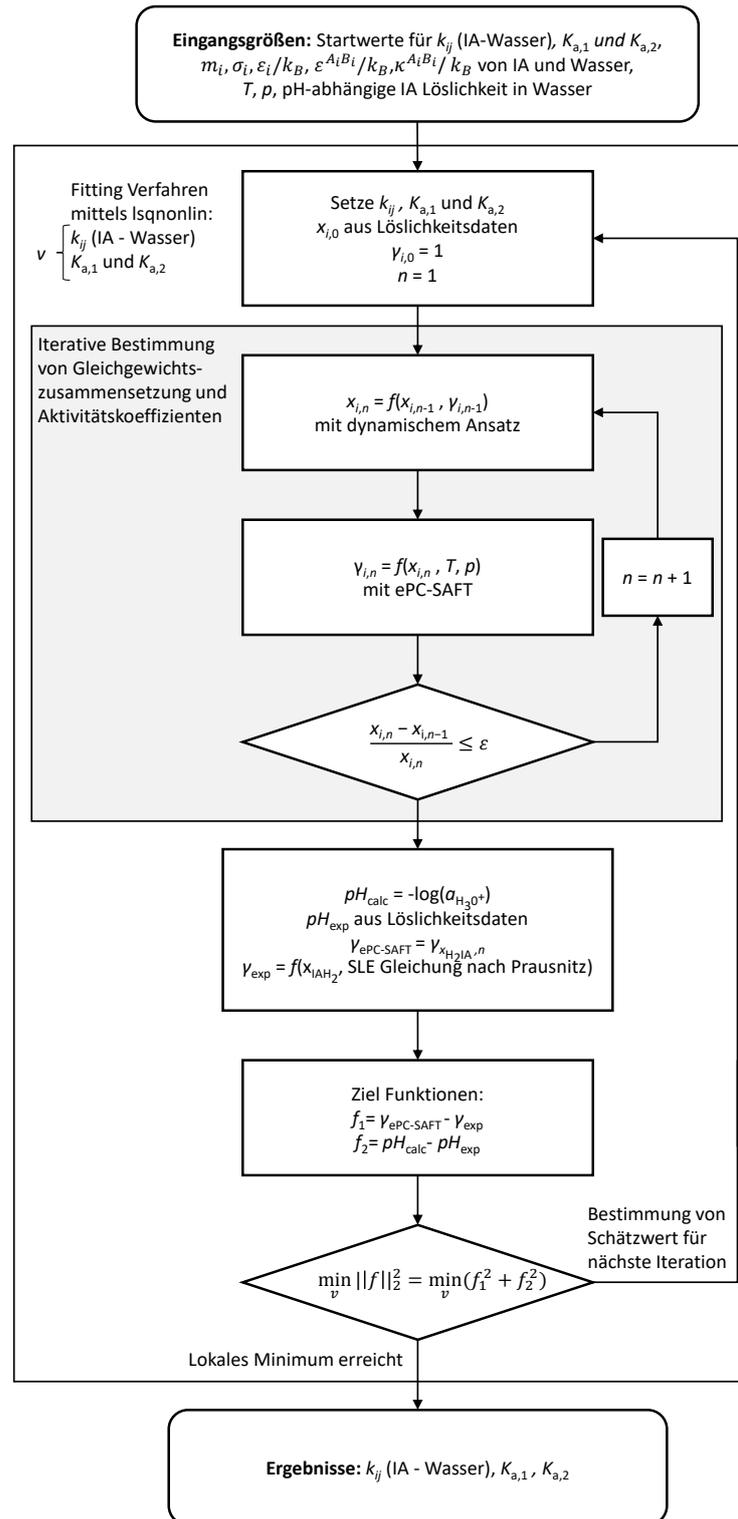
**Abbildung 2.5.:** Fitting-Verfahren zur Bestimmung der ePC-SAFT Reinstoffparameter für IA sowie der Wechselwirkungsparameter zwischen IA und den evaluierten organischen Lösungsmitteln. Abbildung adaptiert von Styn, Holtz und Biselli et al. (2022) [45].

Im Fitting wurden aus der Literatur bekannte ePC-SAFT-Parameter der Lösungsmittel (vergleiche Tabelle A.2) vorgegeben. Die Temperatur und der Druck sowie die temperaturabhängige Löslichkeit waren durch die experimentellen Daten von Yang et

al. vorgegeben [66]. Zu Beginn jedes Iterationsschrittes wurden die Fitting-Variablen definiert. Die Fitting-Variablen waren die ePC-SAFT-Reinstoffparameter der IA sowie die binären Wechselwirkungsparameter der IA für jedes Lösungsmittel. Mit der Löslichkeit  $x_{IA} = x_{IAH_2}$  [66] wurden die Aktivitätskoeffizienten  $\gamma_{ePC-SAFT}$  und  $\gamma_{exp}$  (siehe Gleichung (2.48)) berechnet. Als Zielfunktion wurde die Differenz zwischen den berechneten ePC-SAFT und den berechneten experimentellen Aktivitätskoeffizienten genutzt. Sie wurde als least-squares Problem formuliert und mit dem Matlab-Solver lsqnonlin [67] minimiert. Die Variable  $v$  in Abbildung 2.5 stellt den Vektor dar, der die angepassten ePC-SAFT-Parameter enthält.

Für die anschließende Bestimmung der binären Wechselwirkungsparameter von IA und Wasser wurden pH-abhängige Löslichkeiten von IA in Wasser bei 298,15 K an experimentelle Daten von Holtz und Görtz et al. [68] gefittet. Im Vergleich zum vorangegangenen Fitting von Löslichkeiten von IA in organischen Lösungsmitteln wurde in diesem Schritt die Dissoziation von IA in Wasser berücksichtigt. Die Gleichgewichtskonstanten von IA  $K_{a,1}$  und  $K_{a,2}$  wurden, wie von Lange et al. [53] vorgeschlagen, gemeinsam mit den zu bestimmenden Wechselwirkungsparametern in Matlab unter Verwendung des Solvers ode23s gefittet.

Das Fitting-Verfahren ist in Abbildung 2.6 dargestellt.



**Abbildung 2.6.:** Fitting-Verfahren zur Bestimmung der ePC-SAFT Wechselwirkungsparameter zwischen IA und Wasser sowie der Gleichgewichtskonstanten von IA. Abbildung adaptiert von Styn, Holtz und Biselli et al. (2022) [45].

Im Fitting wurden die aus der Literatur bekannten sowie die im vorherigen Fitting ermittelten ePC-SAFT-Parameter vorgegeben. Temperatur, Druck und die pH-abhängige Löslichkeit von IA in Wasser waren durch die experimentellen Daten von Holtz und Görtz et al. bekannt [68]. Die Reinstoffparameter der dissoziierten IA Spezies  $\text{IAH}^-$  und  $\text{IA}^{2-}$  ließen sich aus den Ergebnissen der gefitteten Reinstoffparameter von  $\text{IAH}_2$  ableiten. Wie von Lange et al. [53] vorgeschlagen, wurden hierfür lediglich die Parameter der Ladung sowie die Anzahl der Assoziationsstellen angepasst.

Zu Beginn jedes Iterationsschritts wurden die Fitting-Parameter definiert. Diese waren die binären Wechselwirkungsparameter  $k_{ij}$  der IA Spezies und des Wassers sowie die thermodynamischen Gleichgewichtskonstanten  $K_{a,1}$  und  $K_{a,2}$ . Als Startwerte für die binären Wechselwirkungsparameter  $k_{ij}$  wurden Werte von Null und als Startwerte für die Gleichgewichtskonstanten  $K_{a,1}$  und  $K_{a,2}$  Literaturwerte von Haynes et al. [59] verwendet.

Die innere Iterationsschleife wurde zur Bestimmung der Zusammensetzung der Lösung, einschließlich der Speziesverteilung sowie der Aktivitätskoeffizienten an jedem experimentellen Datenpunkt der pH-abhängigen Löslichkeit [68], verwendet. Die Zusammensetzung berechnete sich aus dem Gleichungssystem (2.42) – (2.47). Die sich ergebende Zusammensetzung wurde anschließend zur Berechnung der Aktivitätskoeffizienten mit ePC-SAFT unter Verwendung der aktuellen Parameterwerte verwendet. Die sich ergebenden Werte dienten als Startwerte für den nächsten Iterationsschritt. Unterschritt die Änderung der Zusammensetzung das Abbruchkriterium  $\varepsilon = 10^{-6}$ , wurde die Berechnung der Zusammensetzung und der entsprechenden Aktivitätskoeffizienten beendet.

Das Fitting erfolgte mit den Funktionen  $f_1$  und  $f_2$ , welche in den Gleichungen (2.49) und (2.50) definiert sind. Gleichung (2.49) gibt die Differenz zwischen dem berechneten pH-Wert  $pH_{\text{calc}}$  und dem experimentell gemessenen pH-Wert  $pH_{\text{exp}}$  an. Gleichung (2.50) berechnet die Differenz zwischen dem berechneten Aktivitätskoeffizienten  $\gamma_{\text{ePC-SAFT}}$  und dem Aktivitätskoeffizienten im Fest-Flüssig-Gleichgewicht  $\gamma_{\text{exp}} = \gamma_i^L$  (vergleiche Gleichung (2.48)) der vollständig protonierten Spezies  $\text{IAH}_2$ .

Die Funktionen  $f_1$  und  $f_2$  wurden für jeden Datenpunkt ausgewertet.

$$f_1 = pH_{\text{calc}} - pH_{\text{exp}} \quad (2.49)$$

$$f_2 = \gamma_{\text{ePC-SAFT}} - \gamma_{\text{exp}} \quad (2.50)$$

Die Zielfunktion wurde erneut als least-squares Problem formuliert (vergleiche Gleichung (2.51)) und mit dem Matlab-Solver `lsqnonlin` gelöst.  $v$  stellte erneut den Vektor dar, welcher die angepassten ePC-SAFT-Parameter enthält.

$$\min_v \|f\|_2^2 = \min_v (f_1^2 + f_2^2) \quad (2.51)$$

## 2.5.2. Ergebnisse

Die aus dem zuvor vorgestellten Ablauf resultierenden ePC-SAFT-Parameter aller IA Spezies sowie die Parameter der anderen in dieser Arbeit berücksichtigten Komponenten, welche der Literatur entnommen wurden, sind in Tabelle 2.2 aufgeführt.

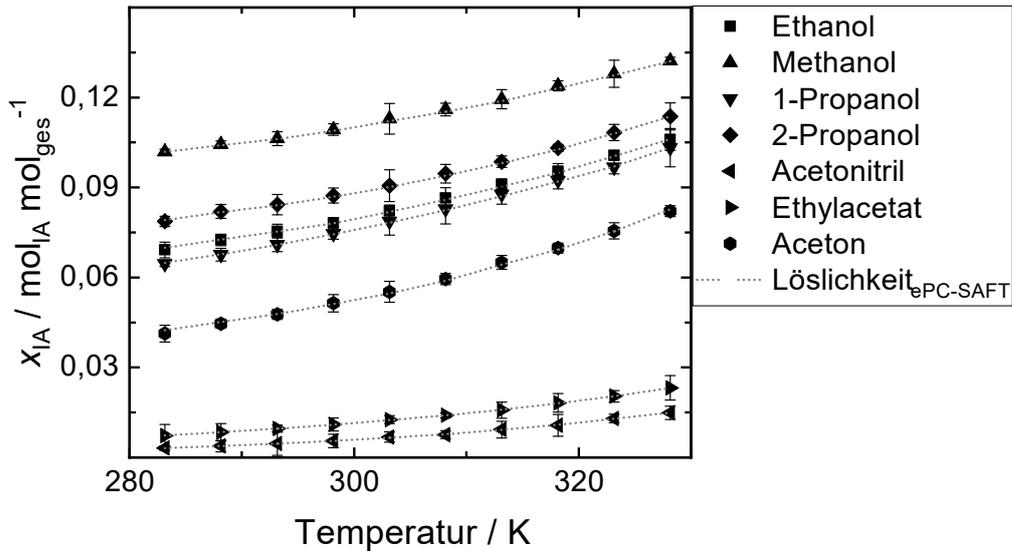
**Tabelle 2.2.:** Übersicht der ePC-SAFT-Parameter für IA und weiterer Komponenten, welche in dieser Arbeit berücksichtigt wurden. Daten aus Styn, Holtz und Biselli et al. (2022) [45].

Komp.	$m$ [–]	$\sigma$ [Å]	$\varepsilon_i/k_B$ [K]	$\varepsilon^{(A_iB_i)}/k_B$ [K]	$\kappa^{(A_iB_i)}/k_B$ [–]	$N_{\text{assoc}}$	Ladung [–]
IAH <sub>2</sub> [45]	3,0498	2,3392	475,01	1695,85	0,020069	2/2	0
IAH <sup>–</sup> [45]	3,0498	2,3392	475,01	1695,85	0,020069	1/1	-1
IA <sup>2–</sup> [45]	3,0498	2,3392	475,01	1695,85	0,020069	0/0	-2
H <sub>2</sub> O [51]	1,2047	(a)	353,94	2424,67	0,045	1/1	0
OH <sup>–</sup> [51]	1,0000	2,0177	650,00	0	0	0/0	-1
H <sub>3</sub> O <sup>+</sup> [51]	1,0000	3,4654	500,00	0	0	0/0	+1
Na <sup>+</sup> [51]	1,0000	2,8232	230,00	0	0	0/0	+1
Cl <sup>–</sup> [51]	1,0000	2,7560	170,00	0	0	0/0	-1

(a)  $\sigma = 2,7927 + 10,11 \exp(-0,01775 \cdot T) - 1,417 \exp(-0,01146 \cdot T)$  [32].

Die ermittelten Werte der IA Spezies unterscheiden sich nur in der Anzahl an Assoziationsstellen und der Ladung. Der ermittelte Wert des Assoziationsvolumens beträgt  $\kappa^{(A_iB_i)}/k_B = 0,020069$ , welcher im typischen Bereich zwischen 0,01 und 0,03 für organische Substanzen liegt [64]. Die binären Wechselwirkungsparameter  $k_{ij}$  von IA und den organischen Lösungsmitteln sind temperaturabhängig (vergleiche Gleichung (2.17)) und in Tabelle A.3 aufgeführt.

Abbildung 2.7 zeigt den Vergleich der modellbasierten Vorhersage der Löslichkeit von IA in organischen Lösungsmitteln unter Verwendung der ermittelten ePC-SAFT-Parameter mit den zugehörigen experimentellen Daten [66]. Die vorhergesagte Löslichkeit stimmt gut mit den experimentellen Daten überein. Dies validiert die Parameter für IAH<sub>2</sub> im Temperaturbereich von 283,15 K bis 328,15 K.



**Abbildung 2.7.:** Vergleich der modellbasierten Vorhersage der Löslichkeit von IA in organischen Lösungsmitteln unter Verwendung der ermittelten ePC-SAFT-Parameter mit den zugehörigen experimentellen Löslichkeitsdaten [66]. Abbildung adaptiert von Styn, Holtz und Biselli et al. (2022) [45].

Die binären Wechselwirkungsparameter der IA Spezies und Wasser sind in Tabelle 2.3 aufgeführt. Die gefitteten Gleichgewichtskonstanten  $K_{a,1}$  und  $K_{a,2}$  von IA sind in Tabelle 2.4 aufgeführt.

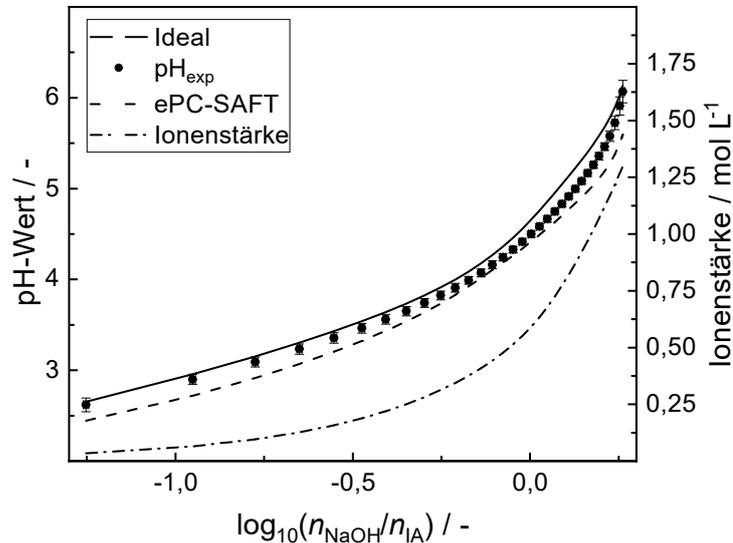
**Tabelle 2.3.:** Ermittelte binäre Wechselwirkungsparameter zwischen  $IAH_2$ ,  $IAH^-$  und  $IA^{2-}$  und Wasser bei 298,15 K. Daten aus Styn, Holtz und Biselli et al. (2022) [45].

Komponente	$k_{i,j}$
$IAH_2/H_2O$	-0,091015
$IAH^-/H_2O$	-0,092398
$IA^{2-}/H_2O$	0,060022

**Tabelle 2.4.:** Ermittelte Gleichgewichtskonstanten  $K_{a,1}$  und  $K_{a,2}$  von IA bei 298,15 K sowie Literaturwerte für die Säurekonstanten  $K_{s,1}$  und  $K_{s,2}$  [59]. Daten aus Styn, Holtz und Biselli et al. (2022) [45].

Komponente	Dissoziationsstufe	$K_s$	$K_a$
IA	1	$1,45 \cdot 10^{-4}$	$2,86 \cdot 10^{-6}$
IA	2	$3,55 \cdot 10^{-6}$	$2,88 \cdot 10^{-8}$

Abbildung 2.8 zeigt eine experimentell ermittelte Titrationskurve (vergleiche Kapitel 2.5.1) sowie die zugehörigen modellbasierten Vorhersagen der Gleichgewichtszustände unter der Annahme einer idealen Lösung sowie unter Berücksichtigung von Nicht-Idealitäten durch die Verwendung der ePC-SAFT Zustandsgleichung. Darüber hinaus ist die Ionenstärke abgebildet.



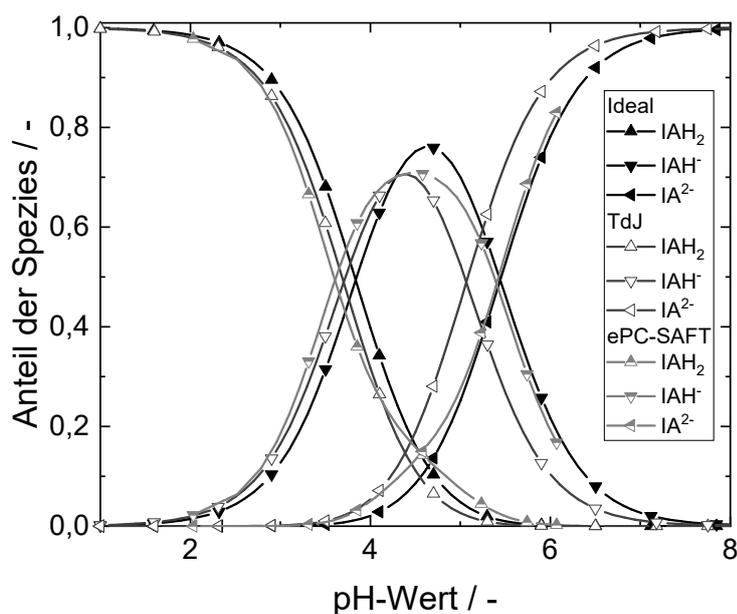
**Abbildung 2.8.:** Vergleich einer experimentellen Titrationskurve von IA in Wasser bei einer IA Konzentration von  $70 \text{ g L}^{-1}$  und  $T=25^\circ\text{C}$  und den zugehörigen berechneten Gleichgewichtszuständen unter der Annahme einer idealen Lösung sowie unter Berücksichtigung von Nicht-Idealitäten durch ePC-SAFT. Abbildung adaptiert von Styn, Holtz und Biselli et al. (2022) [45].

Die modellbasierte Vorhersage unter der Annahme einer idealen Lösung ( $\gamma = 1$ ) führt zu guten Übereinstimmungen im pH-Bereich von 2,5 bis ca. 4,0. In diesem Bereich sind die Abweichungen kleiner als 0,16 pH-Einheiten. Bei höheren pH-Werten nimmt die Ionenstärke aufgrund der Dissoziation zu. Es ist ersichtlich, dass der modellierte pH-Wert unter der Annahme einer idealen Lösung durch das Modell überschätzt wird. Die Überschätzung lässt sich mit den verstärkten Wechselwirkungen zwischen den Molekülen aufgrund erhöhter Ionenstärke erklären, welche unter der Annahme einer idealen Lösung vernachlässigt werden.

Die Berechnung mit ePC-SAFT führt zu qualitativ ähnlichen Ergebnissen, wobei im Gegensatz zur Berechnung unter der Annahme einer idealen Lösung der pH-Wert über den gesamten pH-Bereich unterschätzt wird. Es ist ersichtlich, dass unter Berücksichtigung von Nicht-Idealitäten mit der ePC-SAFT Zustandsgleichung der pH-Wert von wässrigen Lösungen mit IA insbesondere bei hohen Ionenstärken eine bessere Übereinstimmung aufweist.

Abbildung 2.9 zeigt die pH-abhängigen Speziesverteilungen unter der Annahme einer idealen Lösung, unter Berücksichtigung von Nicht-Idealitäten durch das TdJ-Modell sowie unter Berücksichtigung von Nicht-Idealitäten durch Verwendung der ePC-SAFT

Zustandsgleichung.



**Abbildung 2.9.:** pH-abhängige Verteilung der IA Spezies  $\text{IAH}_2$ ,  $\text{IAH}^-$ , und  $\text{IA}^{2-}$  unter der Annahme einer idealen Lösung sowie unter Berücksichtigung von Nicht-Idealitäten im Dissoziationsverhalten durch Verwendung des TdJ-Modells und der ePC-SAFT Zustandsgleichung zur Berechnung von Aktivitätskoeffizienten für eine IA Konzentration von  $70 \text{ g L}^{-1}$  und  $T=25^\circ\text{C}$ . Abbildung adaptiert von Biselli et al. (2022) [8] und Styn, Holtz und Biselli et al. (2022) [45].

Es ist zu erkennen, dass die Berücksichtigung von Nicht-Idealitäten aufgrund erhöhter Ionenstärke einen Einfluss auf das Dissoziationsgleichgewicht aufweist. Unabhängig vom verwendeten Aktivitätsmodell führt eine erhöhte Ionenstärke zu einer Verschiebung der pH-abhängigen Speziesanteile. Die Dissoziation setzt bei niedrigeren pH-Werten ein, wobei die Verschiebung von  $\text{IA}^{2-}$  unter Verwendung der ePC-SAFT Zustandsgleichung gering ist. Ferner wird deutlich, dass sich sowohl unter Verwendung des TdJ-Modells als auch unter Verwendung der ePC-SAFT Zustandsgleichung der maximale Anteil der einfach dissoziierten IA Spezies  $\text{IAH}^-$  verringert.

## 2.6. Zusammenfassung und Zwischenfazit

In diesem Kapitel wurden die wesentlichen Effekte hinsichtlich des Einflusses hoher Ionenstärken auf das Dissoziationsgleichgewicht und somit auf die pH-abhängige Speziesverteilung von IA in wässriger Lösung beschrieben. Es wurden pH-abhängige Speziesverteilungen unter der Annahme einer idealen Lösung sowie unter Berücksichtigung von Nicht-Idealitäten ermittelt. Für die Berücksichtigung von Nicht-Idealitäten wurde das TdJ-Modell sowie die ePC-SAFT Zustandsgleichung verwendet. Fehlende Modellparameter für beide Aktivitätsmodelle wurden auf Basis experimenteller Daten identifiziert.

Es konnte gezeigt werden, dass die Berücksichtigung von Nicht-Idealitäten generell dazu führt, dass die Dissoziation von IA bei niedrigeren pH-Werten einsetzt. Die Verschiebung war signifikanter im Falle des TdJ-Modells. Ferner wurde für beide Aktivi-

tätsmodelle eine Verringerung des maximalen Anteils von  $\text{IAH}^-$  beobachtet. Die Verwendung der ePC-SAFT Zustandsgleichung weist grundsätzlich den Vorteil auf, dass sowohl Aktivitätskoeffizienten für geladene als auch für ungeladene Komponenten ermittelt werden können. Darüber hinaus ist die Vorhersage von beispielsweise Löslichkeiten möglich (vergleiche Abbildung A.1). Es konnte gezeigt werden, dass experimentelle sowie simulativ ermittelte Titrationskurven unter Verwendung des TdJ-Modells in besserer Übereinstimmung liegen als unter Verwendung der ePC-SAFT Zustandsgleichung. Da eine akkurate Simulation des pH-Wertes einhergehend mit einer präzisen Vorhersage der pH-abhängigen Speziesanteile von IA im Rahmen dieser Arbeit fundamental sind, wurde in den folgenden Kapiteln das TdJ-Modell für die Berücksichtigung von Nicht-Idealitäten verwendet.



# 3. Experimentelle Untersuchung des Adsorptionsverhaltens von Itaconsäure

Teile des Kapitels wurden bereits in folgender **wissenschaftlichen Fachzeitschrift** veröffentlicht:

- [A. Biselli, A. Echtermeyer, R. Reifsteck, P. Materla, A. Mitsos, J. Viell, A. Jupke \(2022\), Investigation of the elution behavior of dissociating itaconic acid on a hydrophobic polymeric adsorbent using in-line Raman spectroscopy, \*Journal of Chromatography A\*, <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2022.463140>](https://doi.org/10.1016/j.chroma.2022.463140)

## 3.1. Einleitung

Im vorangegangenen Kapitel wurde ein grundlegendes Verständnis hinsichtlich des Dissoziationsverhaltens von IA in wässriger Lösung erlangt. Es wurden die pH-abhängigen Speziesverteilungen, sowohl unter der Annahme einer idealen Lösung als auch unter Berücksichtigung von Nicht-Idealitäten aufgrund hoher Ionenstärken, ermittelt.

Das Ziel des folgenden Kapitels ist es, auf dieser Basis ein grundlegendes Verständnis des pH-abhängigen Adsorptionsverhaltens der individuellen IA Spezies in wässriger Lösung auf einem stark hydrophoben, polymeren Adsorbent zu erlangen. Um das Ziel zu erreichen, wurden im folgenden Kapitel zunächst Experimente mit Reinstoffen durchgeführt. Die Untersuchung kompetitiver Effekte folgt in Kapitel 4.

Im ersten Schritt wurde das Adsorptionsgleichgewicht der individuellen IA Spezies untersucht. Zu diesem Zweck wurden pH-abhängige Adsorptionsisothermen für IA aufgenommen. Für die Untersuchung ausgewählte pH-Werte wurden auf Basis des Wissens der pH-abhängigen Speziesverteilungen aus Kapitel 2 so ausgewählt, dass Rückschlüsse auf das Adsorptionsverhalten der einzelnen IA Spezies  $IAH_2$ ,  $IAH^-$  und  $IA^{2-}$  ableitbar waren.

Im zweiten Schritt wurden dynamische Effekte im chromatographischen Trennprozess untersucht. Diese wurden laut Forschungshypothese aufgrund des individuellen Adsorptionsverhaltens der drei IA Spezies und daraus resultierender lokaler Dissoziationsreaktionen vermutet. Zu diesem Zweck wurden pH-abhängige Pulsexperimente durchgeführt. Die evaluierten pH-Werte entsprachen denen bei der Ermittlung der Adsorptionsisothermen und erlaubten so Rückschlüsse auf den Einfluss individueller IA Spezies hinsichtlich dynamischer Effekte im Trennprozess.

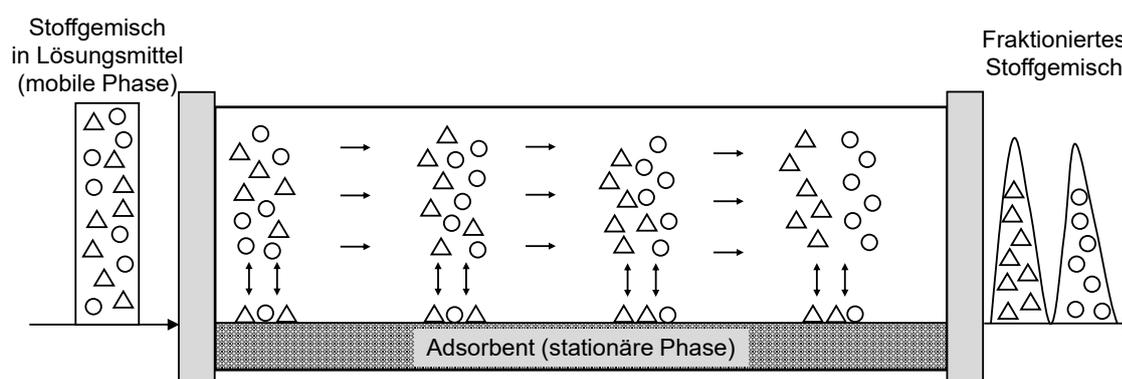
Um die individuellen IA Spezies am Säulenaustritt zeitaufgelöst detektieren zu können, wurde in den Pulsexperimenten in-line Raman-Spektroskopie eingesetzt. Die aufgezeichneten Raman Spektren wurden unter Anwendung einer chemometrischen Methode auf Grundlage von IHM [25] ausgewertet\*, um Spektraldaten in Zusammensetzungsdaten umzuwandeln [69, 70]. Die Kalibrierung des IHM fand zum einen unter der Annahme einer idealen Lösung ( $\gamma_i = 1$ ) und zum anderen unter Berücksichtigung von Nicht-Idealitäten im Dissoziationsverhalten aufgrund hoher Ionenstärke durch das TdJ-Modell [28] ( $\gamma_i \neq 1$ ) statt.

## 3.2. Grundlagen der Flüssigphasen-Chromatographie

Im Folgenden werden die zum Verständnis des Kapitels notwendigen theoretischen Grundlagen der Flüssigphasen-Chromatographie zusammengefasst. Die theoretischen Grundlagen der Flüssigphasen-Chromatographie sind detailliert in etablierter Fachliteratur [23, 71, 72] nachzulesen, auf welcher die folgenden Erklärungen basieren.

### 3.2.1. Chromatographischer Trennprozess

Bei einem chromatographischen Trennprozess wird ein zu trennendes Stoffgemisch in einem Lösungsmittel, der sogenannten mobilen Phase, durch eine Säule, welche mit einem Adsorbent gefüllt ist, der sogenannten stationären Phase, gefördert. Beim Durchströmen der mobilen Phase durch die stationäre Phase finden stetige Adsorptions- und Desorptionsprozesse zwischen den in der mobilen Phase gelösten Stoffen und der stationären Phase statt. Aufgrund der unterschiedlichen Stärke der Wechselwirkungen zwischen den gelösten Stoffen mit der mobilen Phase und der stationären Phase findet eine sukzessive Trennung der Stoffe statt, sodass diese am Ende der Säule fraktioniert werden können. Abbildung 3.1 stellt diesen Prozess schematisch dar.



**Abbildung 3.1.:** Schematische Darstellung eines chromatographischen Trennprozesses. Darstellung angelehnt an Schmid-Traub et al. [23].

\*Die Entwicklung des IHM war nicht Bestandteil dieser Dissertationsarbeit und wurde durch Alexander Echtermeyer (AVT.SVT) im Rahmen einer Kooperation durchgeführt. Die Ausführungen hinsichtlich der Entwicklung des IHM dienen dem Verständnis des Lesers. Die Beschreibung ist angelehnt an die gemeinsame Veröffentlichung [8].

Grundsätzlich lassen sich bei der Adsorption zwei Arten von Bindungskräften unterscheiden [73]. Bindungskräfte der Physisorption werden durch schwache van-der-Waals Kräfte ( $< 50 \text{ kJ mol}^{-1}$ ) [74] wie Dipol-, Dispersions- sowie Induktionskräfte hervorgerufen und sind reversibel. Bindungskräfte der Chemisorption basieren hingegen auf Valenzkräften ( $\geq 60\text{-}450 \text{ kJ mol}^{-1}$ ) [74], wie kovalente Bindungen und sind irreversibel. Für chromatographische Trennprozesse sind aufgrund der notwendigen Reversibilität der Bindung nur Bindungskräfte der Physisorption relevant.

### **Das chromatographische System**

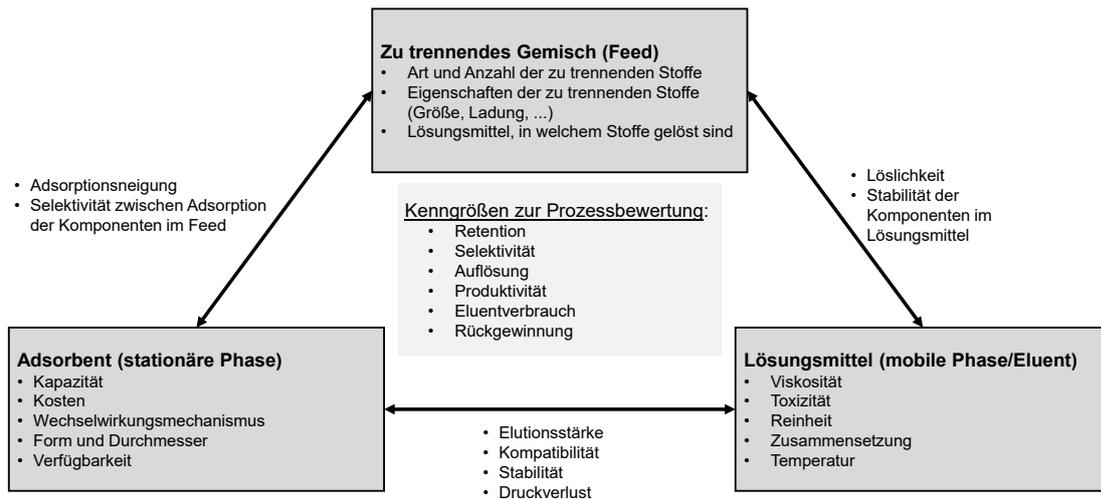
Die Kombination aus dem zu trennenden Stoffgemisch, im Folgenden als Feed bezeichnet, mobiler Phase und stationärer Phase wird in der Chromatographie als das "Chromatographische System" definiert [23]. Im chromatographischen System ist zumeist das Feedgemisch vorgegeben, wohingegen die Kombination aus stationärer Phase und mobiler Phase für eine erfolgreiche Trennung ausgewählt werden muss. Eine Auswahl findet dabei zumeist auf Basis von Expertenwissen und anschließenden Laborstudien statt [75].

Alle drei Bestandteile des Chromatographischen Systems weisen spezifische Eigenschaften sowie relevante Wechselwirkungsmechanismen untereinander auf, welche bei der Auswahl des Chromatographischen Systems berücksichtigt werden müssen.

Das zu trennende Feedgemisch ist maßgeblich durch die Art und Anzahl der zu trennenden Stoffe, dem Lösungsmittel, in welchem die Stoffe gelöst sind, den Konzentrationen der Stoffe sowie deren individuellen molekularen Eigenschaften definiert. Die individuellen molekularen Eigenschaften sind dabei beispielsweise die Größe des Moleküls sowie die Ladung des Moleküls. Letztere kann unter anderem abhängig vom pH-Wert der Lösung sein, wie im Falle von Aminosäuren in Abhängigkeit des isoelektrischen Punktes oder bei Dicarbonsäuren in Abhängigkeit der  $pK_s$ -Werte.

Abhängig von den molekularen Eigenschaften der Ziel- und Nebenkomponten wird eine stationäre Phase ausgewählt, auf welcher entweder die Zielkomponenten oder die Nebenkomponten eine ausgeprägte Adsorptionsneigung aufweisen. Aufgrund der unterschiedlich starken Wechselwirkungsmechanismen von Ziel- und Nebenkomponten wird eine Selektivität der Adsorption erzielt und eine erfolgreiche Trennung von Ziel- und Nebenkomponten erreicht. Bei der Auswahl der stationären Phase sind insbesondere hohe Kapazitäten, niedrige Kosten und, abhängig von der Trennschärfe und tolerierten Druckverlusten, Form, Durchmesser und Partikelgrößenverteilung der Adsorbentien zu beachten.

Die mobile Phase wird entsprechend so ausgewählt, dass eine ausreichend starke Verdrängung von Ziel- und Nebenkomponten von der stationären Phase erreicht wird. Ferner sind unter anderem Parameter wie die Viskosität der mobilen Phase aufgrund steigenden Druckverlustes sowie Toxizität, Temperatur und Kompatibilität mit Komponenten des Feedgemisches und stationärer Phase zu berücksichtigen.



**Abbildung 3.2.:** Übersicht relevanter Parameter des chromatographischen Systems sowie relevanter Prozesskenngrößen. Darstellung angelehnt an Schmidt-Traub et al. [23].

### Kennzahlen chromatographischer Trennprozesse

Der Trennerfolg eines chromatographischen Trennprozesses kann anhand von Kennzahlen zur Prozessbewertung beurteilt werden [23]. Im Folgenden werden die mathematischen Zusammenhänge für die im Rahmen dieser Arbeit betrachteten Prozesskennzahlen vorgestellt.

Die Rückgewinnung oder Ausbeute  $Rec_i$  des Produktes in einem Trennprozess gibt Aufschluss über die Menge des Produktes in der Wertfraktion gegenüber der Menge des Produktes im aufgegebenen Feed. Die Berechnung erfolgt über

$$Rec_i = \frac{m_{\text{Produkt,WF}}}{m_{\text{Produkt,Feed}}} = \frac{m_{\text{Produkt,WF}}}{\dot{V} \cdot c_{\text{Feed},i} \cdot t_{\text{Feed}}}, \quad (3.1)$$

mit  $m_{\text{Produkt,WF}}$  als Masse des Produktes in der Wertfraktion,  $m_{\text{Produkt,Feed}}$  als Masse des injizierten Produktes durch die Feedlösung,  $\dot{V}$  als Volumenstrom,  $c_{\text{Feed},i}$  als Konzentration des Produktes in der Feedlösung und  $t_{\text{Feed}}$  als Zeit, in welcher der Feed injiziert wird.

Die Reinheit des Produktes  $Pu_i$  wird über die Menge des Produktes in der Wertfraktion gegenüber der Gesamtmenge aller Stoffe in der Wertfraktion  $m_{\text{Gesamt,WF}}$

$$Pu_i = \frac{m_{\text{Produkt,WF}}}{m_{\text{Gesamt,WF}}} \quad (3.2)$$

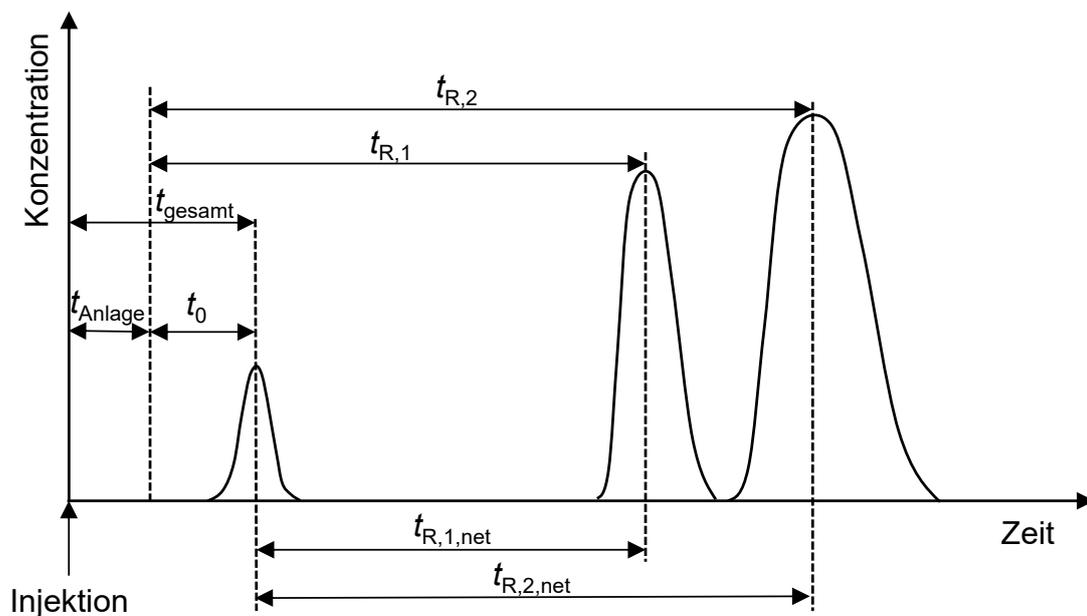
definiert. Die volumenspezifische Produktivität  $VSP_i$  gibt Aufschluss über die Menge an gewonnenem Produkt pro eingesetztem Adsorbentvolumen und Zeiteinheit und wird berechnet über

$$VSP_i = \frac{m_{\text{Produkt,WF}}}{t_{\text{Batch}} \cdot V_{\text{Säule}} \cdot (1 - \varepsilon_t)}, \quad (3.3)$$

wobei  $t_{\text{Batch}}$  die Dauer eines Batch-Zyklus und  $(1 - \varepsilon_t)$  den Anteil des festen Adsorbents am Säulenvolumen angibt.

### 3.2.2. Chromatogramm

Ein Chromatogramm stellt die Konzentrationen von Komponenten in der mobilen Phase am Austritt der Säule über die Zeit dar. Es ist das grundlegende Ergebnis eines chromatographischen Trennprozesses und beinhaltet wesentliche Informationen über den Trennprozess, die Stärke der Wechselwirkung von Komponenten mit dem Adsorbent sowie über die Qualität der Packung der Säule. Abbildung 3.3 zeigt ein beispielhaftes Chromatogramm, welches nach der Injektion von drei Komponenten am Säulenausgang detektiert wurde. Eine der Komponenten stellt eine Tracersubstanz dar, welche ein ähnliches Molekulargewicht wie die Zielkomponente besitzt, jedoch keine Wechselwirkungen mit dem Adsorbent aufweist. [23]



**Abbildung 3.3.:** Exemplarische Darstellung eines Chromatogramms mit drei injizierten Komponenten. Die erste Komponente eluiert als Peak nach  $t_{\text{gesamt}}$  und repräsentiert einen Tracer, welcher nicht mit dem Säulenmaterial interagiert. Der zweite und dritte Peak repräsentiert Komponenten, welche unterschiedlich stark mit dem Säulenmaterial interagieren. Darstellung angelehnt an Schmidt-Traub et al. [23].

Die Tracersubstanz verlässt die Säule nach einer Zeit  $t_{\text{gesamt}}$ , welche sich aus der Totzeit der Anlage  $t_{\text{Anlage}}$  sowie der Totzeit der Säule  $t_0$  zusammensetzt. Die Totzeit der Säule entspricht dabei der Zeit, welche die Komponente ohne jegliche Wechselwirkungen

mit dem Adsorbent zum Durchströmen der Säule benötigt. Je stärker die Wechselwirkung einer Komponente mit der stationären Phase ist, desto höher ist die Retentionszeit der Komponente. Bei symmetrischen Peaks kann die Retentionszeit aus dem Peakmaximum bestimmt werden, wohingegen bei unsymmetrischen Peaks der Flächenschwerpunkt herangezogen werden muss. Die Netto-Retentionszeit  $t_{R,i,net}$ , welche der um die Totzeit der Säule  $t_0$  bereinigten Retentionszeit  $t_{R,i}$  entspricht, gibt Aufschluss über die Stärke der spezifischen Wechselwirkungen einer Komponente.

Aus ihr lassen sich sogenannte Kapazitätsfaktoren

$$k_i = \frac{t_{R,i} - t_0}{t_0} = \frac{t_{R,i,net}}{t_0} \quad (3.4)$$

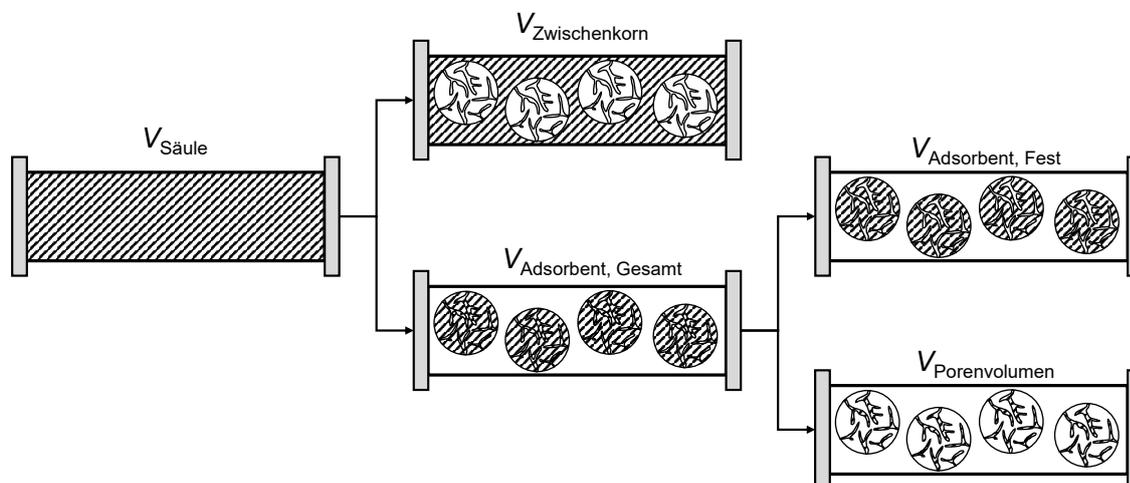
berechnen, mit welchen wiederum die Selektivität der Adsorption  $\alpha$

$$\alpha = \frac{k_2}{k_1} \quad (3.5)$$

zweier Komponenten ermittelt werden kann. Die Selektivität ist nach Konvention größer 1 definiert. [23]

### 3.2.3. Lückengrad und Porosität

Eine mit einem Adsorbent gepackte Chromatographiesäule kann in verschiedene Volumina unterteilt werden [23, 71, 72]. Abbildung 3.4 stellt die Unterteilung der Volumina dar.



**Abbildung 3.4.:** Übersicht der Aufteilung eines Säulenvolumens in das Zwischenkornvolumen, das Adsorbentvolumen, das Feststoffvolumen sowie das Porenvolumen.

Das Gesamtvolumen der Säule  $V_{Säule}$  unterteilt sich in das Zwischenkornvolumen  $V_{Zwischenkorn}$  sowie das gesamte Volumen des Adsorbent  $V_{Adsorbent, Gesamt}$ . Das Volumen  $V_{Adsorbent, Gesamt}$  unterteilt sich in das Volumen des Feststoffs  $V_{Adsorbent, Fest}$  sowie das Porenvolumen  $V_{Porenvolumen}$ . Aus den vorgestellten Volumina lassen sich der sogenannte

Lückengrad (auch außerpartikuläre Porosität)  $\varepsilon_s$

$$\varepsilon_s = \frac{V_{\text{Zwischenkorn}}}{V_{\text{Säule}}}, \quad (3.6)$$

die Partikelporosität  $\varepsilon_p$

$$\varepsilon_p = \frac{V_{\text{Porenvolumen}}}{V_{\text{Adsorbent, Gesamt}}} \quad (3.7)$$

sowie die totale Porosität der Säule  $\varepsilon_t$

$$\varepsilon_t = \frac{V_{\text{Zwischenkorn}} + V_{\text{Porenvolumen}}}{V_{\text{Säule}}} \quad (3.8)$$

berechnen, welches wichtige Größen sowohl für die Modellierung chromatographischer Trennprozesse als auch für die Bestimmung von Adsorptionsisothermen, beispielsweise mittels Frontalanalyse, darstellen.

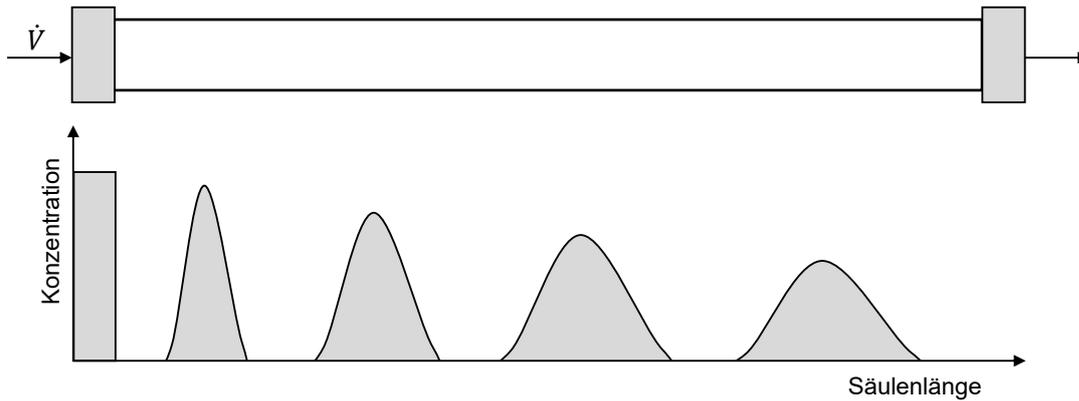
Die Ermittlung des Zwischenkornvolumen  $V_{\text{Zwischenkorn}}$  erfolgt über das Produkt des Volumenstroms und der Retentionszeit einer nicht adsorbierenden und nicht porengängigen Tracersubstanz. Die Summe aus  $V_{\text{Zwischenkorn}}$  und  $V_{\text{Porenvolumen}}$  wird äquivalent über die Retentionszeit einer nicht adsorbierenden, porengängigen Tracersubstanz ermittelt.

### 3.2.4. Einflussgrößen auf das Chromatogramm

Die Form eines Peaks sowie die Retentionszeit eines Peaks in einem Chromatogramm werden maßgeblich durch hydrodynamische Effekte, Massentransfereffekte und Adsorptionseffekte beeinflusst.

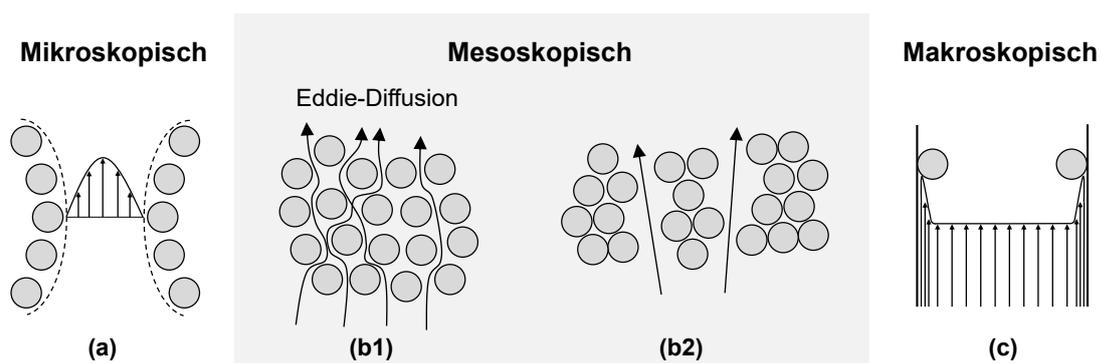
#### **Axiale Dispersion**

Alle hydrodynamischen Effekte, welche zu einer Verbreiterung des Peaks führen, werden im Folgenden unter dem Begriff der "axialen Dispersion" zusammengefasst. Abbildung 3.5 stellt die Verbreiterung eines rechteckig aufgegebenen Pulssignals beim Durchlaufen einer Chromatographiesäule dar.



**Abbildung 3.5.:** Schematische Darstellung der Peakverbreiterung eines rechteckig aufgegebenen Pulses beim Durchlaufen einer Chromatographiesäule aufgrund von Effekten der axialen Dispersion. Darstellung angelehnt an Schmidt-Traub et al. [23].

Die relevanten hydrodynamischen Effekte, welche zu einer axialen Dispersion beitragen, lassen sich in Effekte außerhalb der Chromatographiesäule, Effekte am Säuleneingang und -ausgang, und Effekte in der Chromatographiesäule unterteilen. Außerhalb der Chromatographiesäule findet eine axiale Dispersion beim Durchfließen der Kapillaren bzw. Rohrleitungen sowie beim Durchfließen von Verbindungsstücken von Kapillaren bzw. Rohrleitungen statt. Darüber hinaus kann eine axiale Dispersion innerhalb von Anlagentotvolumina wie bspw. Detektoren stattfinden. Am Säuleneingang und Säulenausgang findet eine axiale Dispersion aufgrund der jeweiligen Querschnittsveränderungen statt. Während am Säuleneingang eine axiale Dispersion durch die notwendige Fluidverteilung stattfindet, findet eine axiale Dispersion am Säulenausgang aufgrund der Zusammenführung des Fluides statt. Innerhalb der Säule führen Nicht-Idealitäten der Säulenpackung zu axialer Dispersion, welche in mikroskopische, mesoskopische und makroskopische Effekte unterteilt werden können [23]. Abbildung 3.6 stellt diese Effekte schematisch dar.



**Abbildung 3.6.:** Schematische Darstellung mikroskopischer, mesoskopischer sowie makroskopischer Effekte, welche zu einer Verbreiterung eines Stufensignals beim Durchlaufen der Chromatographiesäule führen. Darstellung angelehnt an Schmidt-Traub et al. [23].

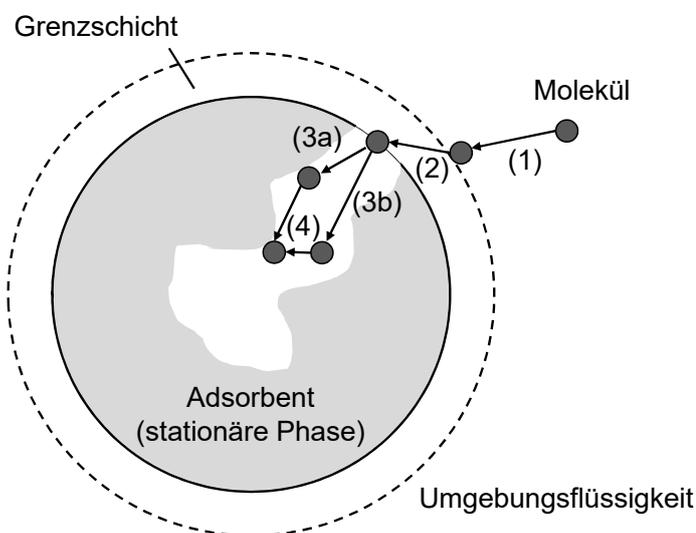
Mikroskopische Effekte (a) entstehen durch hydrodynamische Adhäsion des Fluids

am Adsorbentpartikel, welches in einer erhöhten Geschwindigkeit in der Mitte des mikroskopischen Kanals resultiert. Mesoskopische Effekte (b) stellen unterschiedlich lange Flusswege durch das Adsorbentbett dar. Diese können statistischer Natur sein (b1) oder durch Partikelagglomerate verursacht werden (b2), wobei ersteres unter dem Begriff "Eddie-Diffusion" bekannt ist. Makroskopische Effekte (c) stellen beispielsweise lokale Ungleichheiten von Lückengraden dar, welche insbesondere in Wandnähe auftreten. [23]

### Massentransfer

Neben den Effekten, welche durch die axiale Dispersion beschrieben werden, trägt der diffusive Stofftransport von der außerpartikulären Flüssigkeit in die innerpartikuläre Flüssigkeit zur Peakverbreiterung bei. Der Vorgang des Stofftransportes kann dabei in vier Schritte unterteilt werden. Der gesamte Vorgang ist schematisch in Abbildung 3.7 dargestellt. [23] Im ersten Schritt findet ein konvektiver Stofftransport der Komponente aus der außerpartikulären Flüssigkeit an die hydrodynamische Grenzschicht statt (1). Im zweiten Schritt findet die sogenannte Filmdiffusion statt, bei der die Komponente durch die hydrodynamische Grenzschicht an die äußere Grenze der innerpartikulären Flüssigkeit diffundiert (2). Von dort aus findet eine Diffusion in der Porenflüssigkeit (3a) oder entlang der Porenoberfläche (3b) statt. Abschließend adsorbiert das Molekül (4).

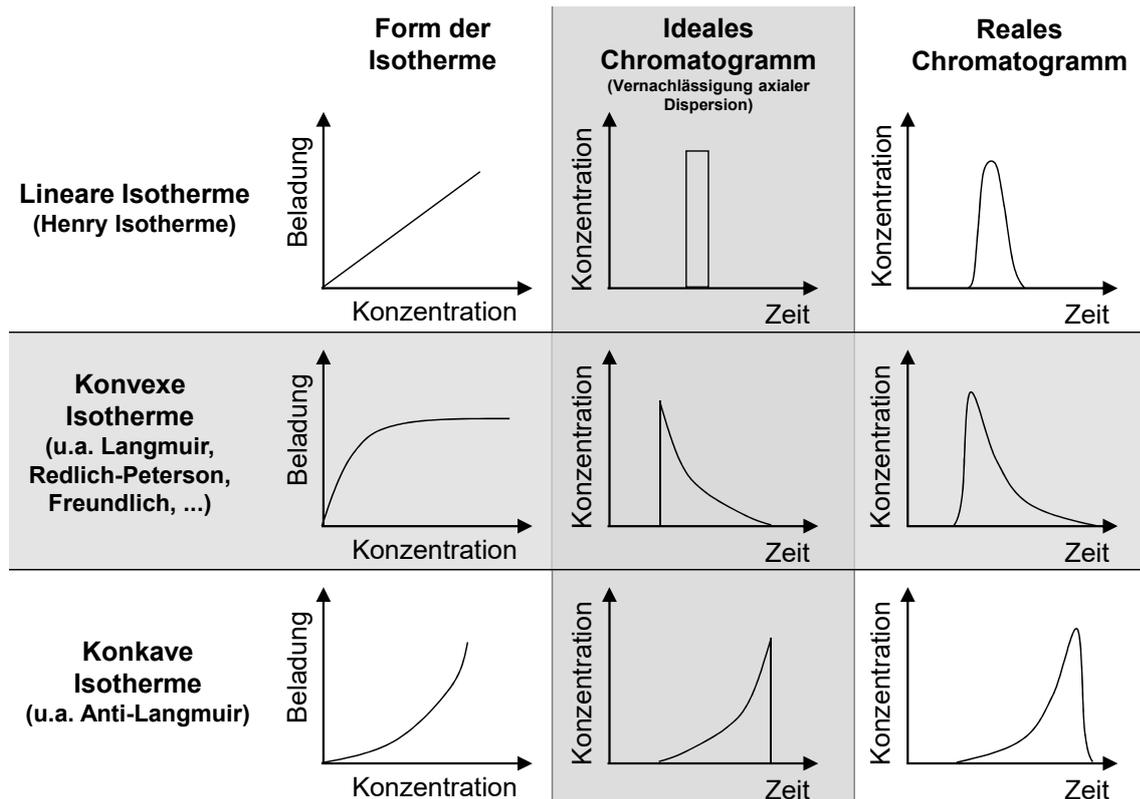
Da in der präparativen Chromatographie zumeist Partikel mit Durchmessern  $> 5 \mu\text{m}$  verwendet werden, ist der geschwindigkeitslimitierende Schritt die Diffusion in der Porenflüssigkeit [76, 77]. Die Summe der bei den einzelnen Vorgängen auftretenden Widerstände wird häufig in einem effektiven Stofftransportkoeffizienten zusammengefasst [75].



**Abbildung 3.7.:** Schematische Darstellung der individuellen Schritte beim Stoffübergang aus der außerpartikulären Flüssigkeitsphase durch die hydrodynamische Grenzschicht bis zur Adsorption im Porenvolumen. Darstellung angelehnt an Schmidt-Traub et al. [23].

### Adsorptionsthermodynamik

Neben den Effekten der axialen Dispersion sowie des Massentransfers besitzt die Adsorptionsthermodynamik einen signifikanten Einfluss auf das Chromatogramm. Eine Adsorptionsisotherme beschreibt das konzentrationsabhängige, thermodynamische Gleichgewicht zwischen der in einem Lösungsmittel gelösten Zielkomponente und der Beladung des Adsorbent  $q_i$  bei konstanter Temperatur. Die Adsorptionsisotherme hat dabei sowohl einen signifikanten Einfluss auf die Peakform als auch auf das Retentionsverhalten der Zielkomponente. Abbildung 3.8 stellt eine Übersicht grundsätzlicher Isothermenformen und deren Einfluss auf ein Chromatogramm dar.



**Abbildung 3.8.:** Übersicht geläufiger Adsorptionsisothermen sowie deren Einfluss auf ein Chromatogramm unter Berücksichtigung von Dispersionseffekten. Darstellung angelehnt an Schmidt-Traub et al. [23].

Ein formelmäßiger Zusammenhang zwischen der Retentionszeit einer Zielkomponente und der Steigung der Isothermen  $\frac{dq_i}{dc_i}$ , der totalen Porosität der Chromatographiesäule sowie der Retentionszeit  $t_0$  einer nicht adsorbierenden Tracerkomponente ist in Gleichung (3.9) gegeben [71]:

$$t_{R,i}(c_i) = t_0 \left( 1 + \frac{1 - \varepsilon_t}{\varepsilon_t} \frac{dq_i}{dc_i} \Big|_{c_i} \right) \quad (3.9)$$

Im Falle einer linearen Isothermensteigung, auch Henry-Isotherme genannt, ist die

Steigung der Adsorptionsisotherme und damit einhergehend nach Gleichung (3.9) die Retentionszeit einer Komponente unabhängig von der Konzentration. Daraus folgt, dass unter Vernachlässigung axialer Dispersion und Massentransferwiderständen ein in die Säule injizierter Puls ohne Peakverbreiterung nach einer durch die Isothermensteigung definierten Retentionszeit die Säule wieder verlässt.

Im Falle einer konvexen Isothermenform, welche beispielsweise bei einer Langmuir- und Redlich-Peterson-Isothermen vorliegt, nimmt die Steigung der Isothermen mit steigender Konzentration in der Flüssigphase ab. Dies ist auf eine Sättigungsbeladung zurückzuführen, bei der die zur Verfügung stehenden Adsorptionsplätze belegt sind. Wird ein Puls hoher Konzentration in die Säule injiziert, ergibt sich unter Vernachlässigung axialer Dispersion und Massentransferwiderständen eine steile Konzentrationsfront, gefolgt von einem langsamen Abfall der Konzentration über die Zeit, dem sogenannten "Tailing".

Das umgekehrte Verhalten zur konvexen Isothermenform stellt die konkave Isothermenform dar, welche beispielsweise durch die Anti-Langmuir-Isotherme beschrieben wird. Durch die zunehmende Isothermensteigung mit zunehmender Konzentration steigt die Retentionszeit von Komponenten mit steigender Konzentration. Daraus folgt, dass ein in die Säule injizierter Puls unter Vernachlässigung axialer Dispersion und Massentransferwiderständen eine steigende Konzentration, das sogenannte "Fronting", mit einem steilen Konzentrationsabfall aufweist.

Berücksichtigt man zusätzlich zum konzentrationsabhängigen Retentionsverhalten aufgrund der Adsorptionsisotherme die Effekte der axialen Dispersion und des Massentransferwiderstandes, so weichen die Konzentrationsverläufe auf.

#### **Mathematische Isothermenmodelle**

Zur mathematischen Beschreibung von Adsorptionsisothermen sind in der Literatur zahlreiche Isothermenmodelle zu finden. Im Folgenden werden die für diese Arbeit relevanten Modelle der Henry-Isothermen, Langmuir-Isothermen, Freundlich-Isothermen sowie der Redlich-Peterson-Isothermen vorgeteilt.

Wie zuvor beschrieben, stellt die Henry-Isotherme einen linearen Zusammenhang zwischen der Konzentration einer Komponente  $i$  in der mobilen Phase  $c_i$  und der Beladung der stationären Phase im chemischen Gleichgewicht dar.

$$q_i = H_i \cdot c_i \quad (3.10)$$

Die **Henry-Isotherme** hat insbesondere im niedrigen Konzentrationsbereich Relevanz, in welchem eine lineare Steigung der Isothermen vorliegt. Diese niedrigen Konzentrationsbereiche sind beispielsweise in der analytischen Chromatographie relevant, bei welcher eine definierte und konstante Wanderungsgeschwindigkeit der Komponenten durch die analytische Chromatographiesäule gewünscht ist.

Die **Langmuir-Isotherme** zeichnet sich durch eine konvexe Isothermenform mit einer Sättigungsbeladung bei hohen Flüssigphasenkonzentrationen aus. Bei der Modellvorstellung der Langmuir-Isothermen wird eine Monoadsorptionsschicht angenommen, wobei

alle Adsorptionsplätze energetisch gleichwertig sind. Ferner kann auf jedem Adsorptionsplatz nur ein Molekül adsorbieren. Diese können nicht miteinander interferieren.

$$q_i = q_{\text{sat},i} \frac{b_i \cdot c_i}{1 + b_i \cdot c_i} \quad (3.11)$$

In Gleichung (3.11) stellen  $q_{\text{sat},i}$  die Sättigungbeladung und  $b_i$  ein Maß für die Adsorptionsenergie dar [23].

Die **Freundlich-Isotherme** wird für heterogene Oberflächen unter der Annahme einer exponentiellen Verteilung von Adsorptionsplätzen verwendet [78].

$$q_i = K_i \cdot c_i^{\frac{1}{n}} \quad (3.12)$$

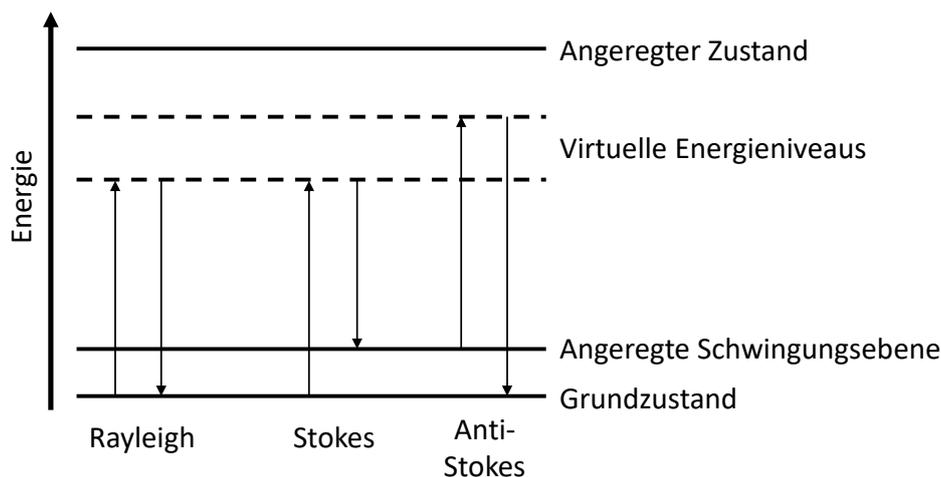
Die Parameter  $K_i$  und  $n$  stellen Fitting-Parameter dar.

Die **Redlich-Peterson-Isotherme** [79] ist eine empirische Isothermengleichung [78]. Sie kann in Abhängigkeit ihrer drei Fitting-Parameter  $K_i$ ,  $b_i$  und  $g$  die Langmuir-, Freundlich- sowie Henry-Isotherme abbilden [78].

$$q_i = K_i \frac{c_i}{1 + b_i \cdot c_i^g} \quad (3.13)$$

### 3.3. Grundlagen der Raman-Spektroskopie

Die Raman-Spektroskopie ist ein spektroskopisches Messverfahren, mit dem Informationen über die molekulare Struktur, chemische Wechselwirkungen sowie Konzentrationen, insbesondere von in Wasser gelösten organischen Stoffen, ermittelbar sind [24]. Dabei nutzt die Raman-Spektroskopie die unelastische Streuung von Licht an Molekülen bzw. Molekülgruppen. Sie konnte bereits erfolgreich zur in-line Konzentrationsmessung von Säurespezies von Dicarbonsäuren genutzt werden [25].



**Abbildung 3.9.:** Darstellung verschiedener energetischer Zustände eines Moleküls (Linien) und des Lichts (Pfeile). Darstellung angelehnt an McCreery [80].

Bei der Bestrahlung einer Probe mit einem monochromatischen Licht bekannter Frequenz und Energie, in der Regel ein Laser, lassen sich verschiedene Arten der Lichtstreuung unterscheiden. Bei der am häufigsten auftretenden elastischen Streuung (Rayleigh-Streuung) besitzt das gestreute Licht dieselbe Energie wie das eingehende Licht [81]. Bei der unelastischen Streuung (Raman-Streuung) kann die Energie des gestreuten Lichtes jedoch höher (Anti-Stokes-Streuung) oder niedriger (Stokes-Streuung) als die Energie des eingehenden Lichts sein [82]. Abhängig von der Art des gestreuten Lichts (Anti-Stokes oder Stokes) verringert oder erhöht sich das Energieniveau des Moleküls. Da die Stokes Streuung häufiger auftritt als die Anti-Stokes Streuung, wird diese überlicherweise in der Raman-Spektroskopie genutzt [82]. Die von der Strahlung übertragene Energiemenge entspricht dabei exakt der Energiemenge, die notwendig ist, um eine periodische Bewegung der Atome eines Moleküls, bspw. in Form von symmetrischen und asymmetrischen Streckschwingungen, anzuregen [83].

In einem Spektrogramm werden die Ergebnisse einer Messung mittels Raman-Spektroskopie dargestellt. In diesem wird die Intensität  $I$  über die Wellenzahl  $\omega$  aufgetragen [80, 82, 84]. Die Wellenzahl gibt dabei Aufschluss über die Änderung der Frequenz des gestreuten Lichts gegenüber der Frequenz des eingehenden Lichts, dem sogenannten Raman Shift [85]. Dieser lässt sich molekularen Bindungen zuordnen. Über eine entsprechende Kalibrierung kann dadurch auf die Konzentration von Stoffen geschlossen werden.

Die Wellenzahl  $\omega$  lässt sich über

$$\omega = \frac{\nu_0}{c} - \frac{\nu_m}{c} \quad (3.14)$$

berechnen [85], wobei  $\nu_0$  und  $\nu_m$  der Frequenz des eingehenden bzw. gestreuten Lichts und  $c$  der Lichtgeschwindigkeit entspricht.

Die gemessene Intensität ist abhängig von Probeneinflüssen und Instrumenteneinflüssen. Sie besitzt einen linearen Zusammenhang mit der Anzahl an Molekülen [82], welches die quantitative Auswertung vereinfacht. Eine ausführliche Herleitung zur Berechnung der Intensität für Stokes- und Anti-Stokes Strahlung ist in Vandenabeele et al. (2013) [82] zu finden.

## 3.4. Material und Methoden

### 3.4.1. Chemikalien und Adsorbent

Tabelle 3.1 listet die im Rahmen der experimentellen Untersuchungen verwendeten Chemikalien sowie das untersuchte Adsorbent auf.

**Tabelle 3.1.:** Übersicht der im Rahmen der Experimente verwendeten Materialien.

<b>Einsatzstoff</b>	<b>Reinheit</b>	<b>Lieferant</b>
Itaconsäure	≥99%	VWR (Randor, USA)
Salzsäure	1N	Carl Roth (Karlsruhe, DE)
Natriumhydroxid	20 m% & 50 m%	Carl Roth (Karlsruhe, DE)
Aceton	≥99%	VWR (Randor, USA)
Chromalite™ PCG1200C	–	Purolite Ltd. (Ratingen, DE)

In allen Experimenten wurde stets Wasser verwendet, welches zunächst deionisiert ( $< 0,7 \mu\text{S cm}^{-1}$ ) und anschließend destilliert wurde.

Das im Rahmen dieser Arbeit untersuchte Adsorbent Chromalite™ PCG1200C (Purolite Ltd., Ratingen, Deutschland) ist laut Hersteller ein stark hydrophobes, makroporöses Adsorbent auf Basis von Polystyrol. Es weist keine funktionellen Gruppen auf, besitzt eine Oberfläche von mindestens  $600 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$ , eine Porengröße zwischen  $300 - 500 \text{ \AA}$ , und eine Partikelgröße zwischen  $100 - 200 \mu\text{m}$ . Der durchschnittliche Durchmesser liegt zwischen  $125 - 175 \mu\text{m}$  [86].

### 3.4.2. Methodisches Vorgehen zur Charakterisierung und Parametrisierung der chromatographischen Anlage

#### Aufbau der semi-präparativen Chromatographieanlage

Alle Experimente wurden an einer semi-präparativen Chromatographieanlage des Typs AZURA (Knauer Wissenschaftliche Geräte GmbH, Berlin, Deutschland) durchgeführt. Die Anlage verfügte über eine binäre Eluentpumpe sowie eine isokratische Feedpumpe. Eluentpumpe und Feedpumpe konnten einen Volumenstrom von bis zu  $10 \text{ mL min}^{-1}$  fördern. Die Anlage war mit zwei Brechungsindexdetektoren (RI) ausgestattet. Der analytische RI-Detektor RID 2.1L (Knauer Wissenschaftliche Geräte GmbH, Berlin, Germany) wurde zur in-line Detektion von Tracersubstanzen verwendet. Der präparative

RI-Detektor Abbemat 550 (Anton Paar, Graz, Österreich) wurde für die in-line Konzentrationsmessung in Durchbruchkurvenexperimenten verwendet. Für die in-line Messungen via Raman-Spektroskopie wurde eine Durchflusszelle [87] entworfen (vergleiche Abbildung A.2) und in den Aufbau integriert. Zur Sammlung von Proben definierten Volumens war die Anlage mit einem Fraktionssammler ausgestattet. Dieser ermöglichte die Fraktionierung von bis zu 144 Proben mit jeweils 2 mL Volumen. Das Totvolumen des Versuchsaufbaus war abhängig von den genutzten Detektoren und wurde in den Auswertungen berücksichtigt.

#### **Packen der Chromatographiesäule**

Das untersuchte Adsorbent wurde in eine doppelwandige Glassäule (Supercompact, Götec Labortechnik GmbH, Bickenbach, Deutschland) mit einer Länge von 300 mm und einem Innendurchmesser von 16 mm gepackt. Die Temperierung erfolgte mit Wasser auf 298,15 K.

Vor dem Packungsvorgang wurde das Adsorbent zur vollständigen Benetzung der Poren in einem mit Aceton gefüllten Becherglas auf einer Magnetrührplatte mindestens 30 min lang unter Rühren eingelegt. Anschließend wurde das Aceton durch mehrmaliges Zugeben und Entfernen von Wasser stark verdünnt. Dies war zur Schonung von Dichtungen der Säule und Anlage notwendig. Die Säule wurde nach der Slurry-Methode gepackt [23] und anschließend mit mindestens 20 Säulenvolumina Wasser gespült. Dies führte zu einer Komprimierung der Säulenpackung und zum anderen zur Entfernung verbleibenden Acetons. Die Länge der Säulenpackung betrug 18,1 cm.

#### **Charakterisierung der Säulenpackung**

Zur Bestimmung der Gesamtporosität der Säulenpackung  $\varepsilon_t$  sowie der Packungsqualität wurden in Dreifachbestimmung Tracerexperimente unter Verwendung von  $1 \text{ mol L}^{-1}$  Natriumchlorid bei einem Volumenstrom von  $2 \text{ mL min}^{-1}$  unter Verwendung einer  $100 \mu\text{L}$  Probenschleife durchgeführt. Die Gesamtporosität  $\varepsilon_t$  wurde zu 0,779 bestimmt. Die außerpartikuläre Porosität  $\varepsilon_s$  wurde mit 0,4 abgeschätzt [23, 75, 88].

### **3.4.3. Methodisches Vorgehen zur Ermittlung von Adsorptionsisothermen und Durchführung von Pulsexperimenten**

#### **Methodik zur Bestimmung von Adsorptionsisothermen**

Die Bestimmung von Adsorptionsisothermen erfolgte in Zweifachbestimmung über Durchbruchkurven in der "stair-case Methode" [23]. Bei dieser werden Konzentrationen stufenförmig erhöht. Der Wechsel von einer Konzentrationsstufe auf die nächste erfolgt, sobald die Eingangskonzentration der Ausgangskonzentration entspricht. Die so aufgenommenen Durchbruchkurven wurden mittels Frontalanalyse [23] ausgewertet. Für IA wurden Konzentrationen in der mobilen Phase von bis zu ca.  $70 \text{ g L}^{-1}$  bei pH-Werten von 2, 3, 4,5, 6,5 und 8 eingesetzt. Die in-line Konzentrationsmessung erfolgte am Säulenausgang mit dem Brechungsindexdetektor Abbemat 550 (Anton Paar, Graz, Österreich). Für jede Durchbruchkurve erfolgte eine pH-abhängige Kalibrierung des Brechungsindexdetektors auf Grundlage der Gleichgewichtsstufen der jeweiligen Durchbruchkurven. Um die Nutzung des Brechungsindexdetektors zur in-line Konzentrationsmessung in

Durchbruchskurvenexperimenten zu validieren, wurden Fraktionen gesammelt und mittels HPLC-Analyse quantifiziert. Es konnte gezeigt werden, dass die Konzentrationsverläufe in sehr guter Übereinstimmung sind. Die finalen Adsorptionsisothermen wurden aufgrund der höheren Datendichte über die Brechungsindexmessungen berechnet.

Alle Adsorptionsisothermen wurden in Matlab R2021a (Mathworks, Massachusetts, USA) mit Hilfe des Solvers lsqcurvefit an mathematische Modelle gefittet. Die Modelle wurden dabei hinsichtlich eines maximalen Bestimmtheitsmaßes  $R^2$  ausgewählt.

Die Isothermen für die pH-Werte 2 und 3 wurden an das Redlich-Peterson-Modell gefittet [79]

$$q_i = K_i \frac{c_{p,i}}{1 + b_i \cdot c_{p,i}^{g_i}}$$

Die Isotherme für den pH-Wert 4,5 wurde an das Freundlich-Modell gefittet [71]

$$q_i = K_i \cdot c_{p,i}^{1/n_i}$$

Für die pH-Werte 6,5 und 8 wurde das Henry-Modell ausgewählt [23]

$$q_i = H_i \cdot c_{p,i}$$

In allen Gleichungen stellt  $q_i$  die Beladung des Adsorbent mit der Komponente  $i$  und  $c_{p,i}$  die Konzentration der Komponente  $i$  im Porenvolumen dar. In dieser Arbeit wurde die Beladung stets in Bezug auf das Volumen des festen Adsorbentpartikels  $V_{\text{Säule}} \cdot (1 - \varepsilon_t)$  in  $\text{g L}_{\text{ads,s}}^{-1}$  oder  $\text{mol L}_{\text{ads,s}}^{-1}$  angegeben. Die Parameter  $K_i$ ,  $b_i$  und  $g_i$ , die Parameter  $K_i$  und  $n_i$  sowie der Henry-Koeffizient  $H$  stellen Fittingparameter dar [23, 71, 79].

### Methodik zur Durchführung von Pulsexperimenten

Vor jedem Pulsexperiment wurde die Säule mit mindestens 15 Säulenvolumina Wasser gespült. Alle Pulsexperimente wurden in Zweifachbestimmung bei einem konstanten Volumenstrom von  $2 \text{ mL min}^{-1}$  durchgeführt. Zu Beginn eines jeden Versuchs wurden 20 mL der jeweiligen Feedlösung auf die Säule injiziert. Anschließend wurde für mindestens 90 min mit Wasser eluiert.

Die Reinstoff-Pulsversuche für IA wurden für folgende IA Konzentrationen und zugehörige pH-Werte der Feedlösungen durchgeführt: pH 2,0 -  $66,2 \text{ g L}^{-1}$ ; pH 3,0 -  $65,7 \text{ g L}^{-1}$ ; pH 4,5 -  $61,3 \text{ g L}^{-1}$ ; pH 6,5 -  $63,6 \text{ g L}^{-1}$ ; pH 8,0 -  $63,1 \text{ g L}^{-1}$ . Unterschiede in den Konzentrationen sind in den unterschiedlichen Mengen an Säure bzw. Base zur Einstellung des pH-Wertes begründet. Die pH-Werte entsprachen den pH-Werten zur Bestimmung der Adsorptionsisothermen. Die Konzentrationen der drei IA Spezies  $\text{IAH}_2$ ,  $\text{IAH}^-$  und  $\text{IA}^{2-}$  wurden mittels in-line Raman-Spektroskopie gemessen. Darüber hinaus wurden 77 Fraktionen mit einem Volumen von jeweils 1 mL am Säulenausgang fraktioniert und mittels HPLC-Analytik auf die IA Konzentration untersucht. Eine Teilmenge der Fraktionen wurde at-line hinsichtlich des pH-Wertes ausgewertet.

### 3.4.4. Analytik

#### HPLC Analytik

Die Quantifizierung der Fraktionen hinsichtlich ihrer IA Konzentrationen erfolgte an einer Agilent 1260 Infinity II (Agilent Technologies, Inc., Santa Clara, USA) unter Verwendung des Brechungsindexdetektors G7162A. Als Trennsäule wurde eine "Organic Acid Resin" (CS-Chromatographie, Langerwehe, Deutschland) mit einer Länge von 100 mm und einem Durchmesser von 4,6 mm verwendet. 5  $\mu\text{L}$  der jeweiligen Proben wurden in einen isokratischen Fluss von  $1 \text{ mL min}^{-1}$  2,5 mM Schwefelsäure injiziert. Die Säule wurde auf 303,15 K temperiert.

#### pH-Wert Messungen

Für pH-Messungen wurde das pH-Meter SevenCompact S220 (Mettler Toledo, Gießen, Deutschland) verwendet. Zur Einstellung des pH-Werts der Feedlösungen wurde die pH-Elektrode InLab Routine Pro-ISM eingesetzt (Mettler Toledo, Gießen, Deutschland). Für die at-line Bestimmung des pH-Werts in fraktionierten Proben wurde die InLab Micro Elektrode (Mettler Toledo, Gießen, Deutschland) verwendet. Die Elektroden wurden täglich über eine Vier-Punkt-Kalibrierung unter Verwendung von Puffern mit den pH-Werten 2, 4, 7 und 10 kalibriert (CHEMSOLUTE, Th. Geyer GmbH & Co. KG, Deutschland).

#### In-line Raman-Spektroskopie

Zur in-line Bestimmung der Konzentrationen der IA Spezies  $\text{IAH}_2$ ,  $\text{IAH}^-$  und  $\text{IA}^{2-}$  wurde ein Raman Spektrometer des Typs RXN1 mit einem 400 mW-Laser bei 785 nm von Kaiser Optical Systems (Ann Arbor, MI, USA) verwendet. Das Spektrometer war mit einem 5 m langen Glasfaserkabel und einer Kontaktsonde für Nahinfrarot (NIR) Messungen ausgestattet (Kaiser Optical Systems, Ann Arbor, MI, USA). Das optische Fenster der Sonde bestand aus Saphir und besaß eine feste Brennweite von 0 mm [89].

Die Kontaktsonde war in einer Durchflusszelle (siehe Abbildung A.2) fixiert. Das Raman-Spektrometer wurde über die Software iC Raman 4.1 (Kaiser Optical Systems, Ann Arbor, MI, USA) angesteuert. Der aufgenommene Spektralbereich umfasste  $\tilde{\nu} = 160 - 3285 \text{ cm}^{-1}$  bei einer spektralen Auflösung von  $4 \text{ cm}^{-1}$ . Vor jedem Experiment wurde der PixelFill, welcher den prozentualen Anteil der Sättigung des Raman Detektors angibt, auf 55 justiert. Messungen wurden alle 45 Sekunden durchgeführt. Mit einer Belichtungszeit von 15 Sekunden wurden zwei Wiederholungsmessungen pro Datenpunkt aufgenommen.

Zur Kalibrierung des IHM wurden 57 Spektren verwendet. Für jeden der pH-Werte 2, 3, 4,5, 6,5 und 8 wurden 11 Spektren bei einer konstanten Durchflussrate von  $2 \text{ mL min}^{-1}$  in der Durchflusszelle aufgenommen. Dabei wurden die Konzentrationen zwischen ca.  $5 \text{ g L}^{-1}$  und ca.  $70 \text{ g L}^{-1}$  jeweils in äquidistanten Schritten variiert. Zusätzlich wurde ein Spektrum, welches ausschließlich Signale von Wasser und Polytetrafluorethylen (PTFE) von der Wand der Durchflusszelle enthält, ermittelt. Darüber hinaus wurde ein Spektrum, welches nur PTFE-Signale enthält, aufgenommen.

#### Entwicklung des IHM

Zur Kalibrierung des IHM war es notwendig, die Zusammensetzung der 55 Kalibrierungsspektren auf natriumfreier Basis zu kennen. Zu diesem Zweck wurden die Zusammensetzungen aus  $\text{IAH}_2$ ,  $\text{IAH}^-$ ,  $\text{IA}^{2-}$  und  $\text{H}_2\text{O}$  unter der Annahme einer idealen Lösung sowie unter Berücksichtigung von Nicht-Idealitäten aufgrund hoher Ionenstärke durch das TdJ-

Modell ermittelt. Die jeweiligen Gleichungssysteme wurden bereits in Kapitel 2.3 bzw. 2.4 vorgestellt. Die beiden Kalibrierungsdatensätze wurden jeweils um das Spektrum, welches nur Signale von Wasser und PTFE beinhaltet, und das Spektrum, welches nur PTFE Signale beinhaltet, ergänzt.

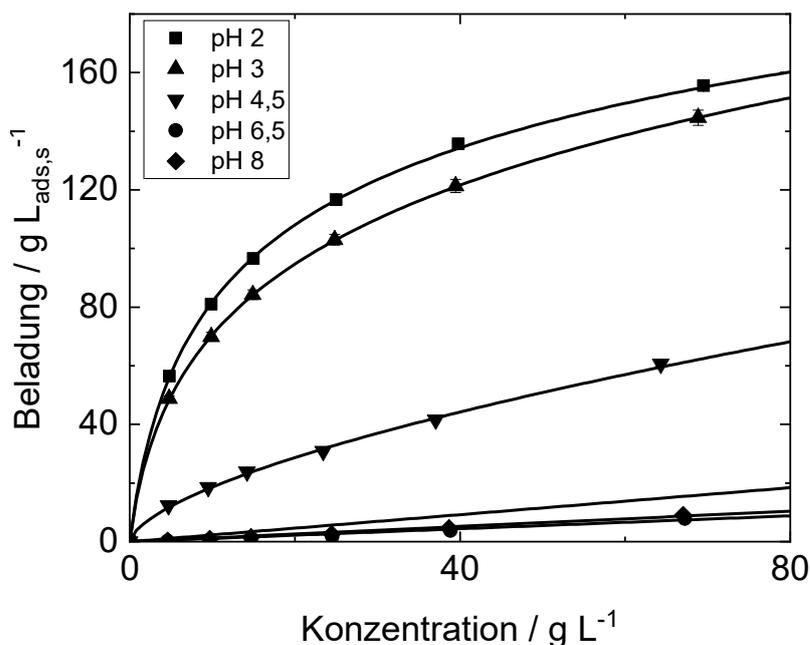
Die Grundlage des IHM bildeten Raman Spektren, welche ausschließlich Signale von jeweils einer IA Spezies, Wasser sowie des PTFEs der Durchflusszelle enthalten. Raman Spektren, welche ausschließlich Raman Banden von  $\text{IAH}_2$ , Wasser und PTFE beinhalten, wurden aus den Kalibrierungsexperimenten bei dem pH-Wert 2 entnommen. Raman Spektren, welche ausschließlich Raman Banden von  $\text{IA}^{2-}$ , Wasser und PTFE beinhalten, wurden aus den Kalibrierungsexperimenten bei dem pH-Wert 8 entnommen. Ein Raman Spektrum, welches die Raman Banden von  $\text{IAH}^-$ , Wasser und PTFE isoliert enthält, war hingegen nicht direkt zugänglich. Dieses wurde durch eine nach ihren pH-abhängigen Speziesanteilen gewichtete Subtraktion der Spektren bei pH 2 und pH 8 von dem Spektrum bei pH 4,5 ermittelt [25, 90–92]. Letzteres entsprach dem Experiment mit dem höchsten Gehalt an  $\text{IAH}^-$  Spezies.

Eine detaillierte Beschreibung der Entwicklung des in dieser Arbeit verwendeten IHM findet sich in Biselli et al. (2022) [8] sowie Echtermeyer et al. [25].

## 3.5. Ergebnisse und Diskussion

### 3.5.1. pH-abhängige Adsorptionsisothermen von Itaconsäure

In Abbildung 3.10 sind die pH-abhängigen Adsorptionsisothermen von IA auf dem hydrophoben, polymeren Adsorbent Chromalite™ PCG1200C dargestellt. Die zugehörigen Parameter der jeweiligen Adsorptionsisothermenmodelle (vergleiche Abschnitt 3.4.3) sowie die zugehörigen Bestimmtheitsmaße  $R^2$  sind in Tabelle 3.2 aufgelistet.



**Abbildung 3.10.:** Darstellung der pH-abhängigen Adsorptionsisothermen von IA in wässriger Lösung auf dem hydrophoben, polymerem Adsorbent Chromalite™ PCG1200C. Punkte inklusive Fehlerbalken stellen experimentelle Daten dar. Linien stellen die Ergebnisse der jeweiligen Isothermenmodelle unter Verwendung der Parameter aus Tabelle 3.2 dar. Abbildung adaptiert von Biselli et al. (2022) [8].

**Tabelle 3.2.:** Parameter der Adsorptionsisothermen für IA für die pH-Werte von 2, 3, 4,5, 6,5 und 8 sowie zugehörige Bestimmtheitsmaße  $R^2$  (vergleiche Kapitel 3.4.3) [8].

Isotherme	$K_i$	$b_i$	$g_i$	$a_i$	$n_i$	$H_i$	$R^2$
IA pH 2	23,46	0,27	0,84	-	-	-	0,99
IA pH 3	24,11	0,42	0,76	-	-	-	0,99
IA pH 4,5	-	-	-	4,41	1,60	-	0,99
IA pH 6,5	-	-	-	-	-	0,11	0,95
IA pH 8	-	-	-	-	-	0,13	0,98

Wie in Abbildung 3.10 dargestellt, weist die Adsorptionskapazität von IA auf dem betrachteten Adsorbent eine starke pH-Wert Abhängigkeit auf. Die Adsorptionskapazität ist bei niedrigen pH-Werten am höchsten und nimmt mit steigendem pH-Wert ab. Dieses Ergebnis stimmt mit Erkenntnissen aus der Literatur überein [17].

Um das Adsorptionsverhalten der individuellen IA Spezies  $IAH_2$ ,  $IAH^-$  und  $IA^{2-}$  auf dem hydrophoben Adsorbent zu untersuchen, wurden die pH-Werte so ausgewählt, dass Rückschlüsse auf das Adsorptionsverhalten der einzelnen Spezies möglich sind. Im Folgenden werden daher die pH-abhängigen Adsorptionsisothermen in Kombination mit den

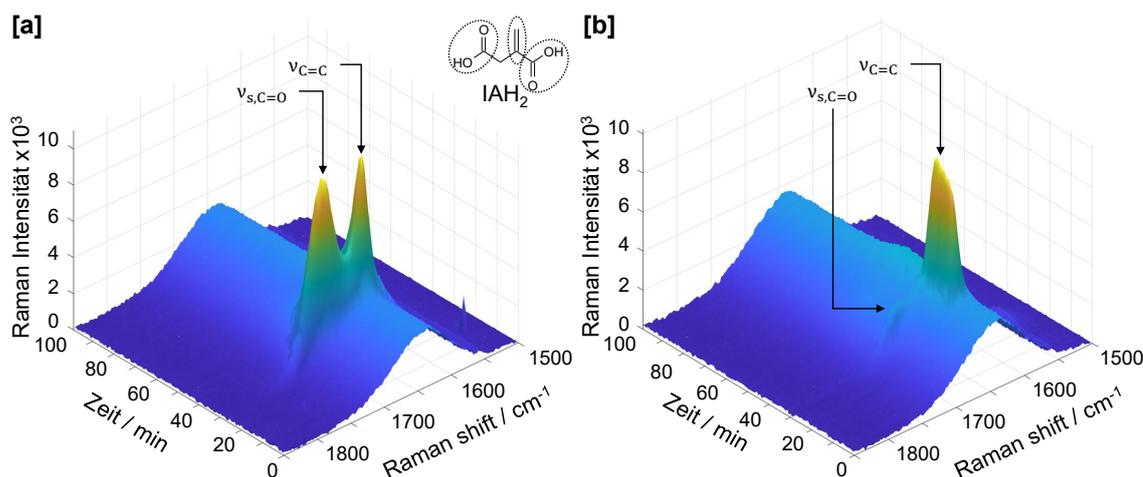
pH-abhängigen Speziesverteilungen (vergleiche Abbildung 2.4) diskutiert.

Die höchste Adsorptionskapazität von ca.  $160 \text{ g L}_{\text{ads,s}}^{-1}$  wird bei einem pH-Wert von 2 beobachtet. Bei diesem pH-Wert liegt  $\text{IAH}_2$  zu über 98% vor. Die hohe Adsorptionskapazität bei diesem pH-Wert deutet darauf hin, dass die Spezies  $\text{IAH}_2$  durch ihren ungeladenen und dadurch hydrophoben Charakter eine hohe Adsorptionsneigung aufweist. Mit steigendem pH-Wert und damit steigenden Anteilen der dissoziierten, negativ geladenen Spezies  $\text{IAH}^-$  und  $\text{IA}^{2-}$  nimmt die Adsorptionskapazität von IA zunehmend ab. Bei den pH-Werten von 6,5 und 8 sind die Anteile von  $\text{IAH}_2 < 1\%$ . Bei einem pH-Wert von 6,5 liegen in Abhängigkeit des betrachteten Aktivitätsmodells die Speziesanteile von  $\text{IAH}^-$  bei 8% (ideal) beziehungsweise 3,5% (TdJ) (vergleiche Abbildung 2.4). Bei einem pH-Wert von 8 liegt  $\text{IA}^{2-} > 99\%$  vor. Die Henry-Koeffizienten (vergleiche Tabelle 3.2) der Adsorptionsisothermen bei den pH-Werten von 6,5 und 8 sind mit den Werten von 0,11 und 0,13 sehr niedrig und nahezu identisch. Dies weist auf eine schwache Wechselwirkung von  $\text{IAH}^-$  und  $\text{IA}^{2-}$  mit dem Adsorbent hin.

### 3.5.2. Nachweis des speziesabhängigen Einflusses lokaler Adsorptions- und Dissoziationsreaktionen auf den Trennprozess

Zur Untersuchung des Einflusses dynamischer Phänomene im Trennprozess, welche laut Forschungshypothese durch lokale, speziesabhängige Adsorptions- und Dissoziationsreaktionen vermutet wurden, wurden pH-abhängige Pulsexperimente durchgeführt. In diesen Pulsexperimenten wurde Raman-Spektroskopie zur in-line Konzentrationsmessung von  $\text{IAH}_2$ ,  $\text{IAH}^-$  und  $\text{IA}^{2-}$  am Säulenausgang eingesetzt. Dies ermöglichte eine fundierte Analyse des Trennprozesses hinsichtlich relevanter Phänomene in der Trennsäule.

In Abbildung 3.11 sind beispielhaft die am Säulenausgang aufgezeichneten Raman-Spektren zweier Pulsexperimente bei den pH-Werten in der Feedlösung von 2 und 4,5 dargestellt.



**Abbildung 3.11.:** Beispielhafte Raman Spektren von Pulsversuchen bei pH-Werten in der Feedlösung von 2 [a] und 4,5 [b], aufgenommen am Säuleende über die Versuchszeit. Abbildung adaptiert von Biselli et al. (2022) [8].

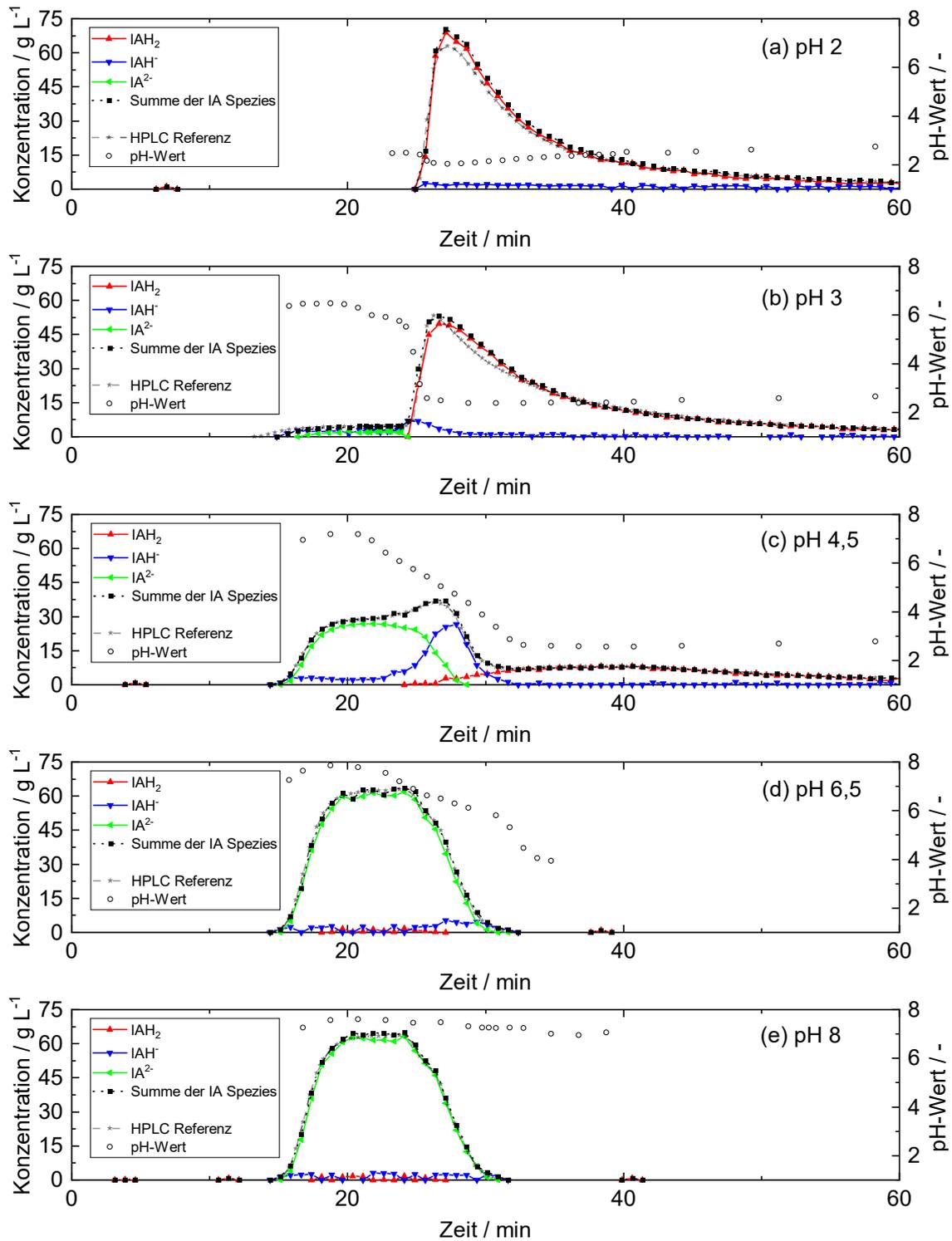
Nur der zur Bestimmung der Konzentrationen von  $\text{IAH}_2$ ,  $\text{IAH}^-$  und  $\text{IA}^{2-}$  relevante Spektralbereich von  $1565 - 1850 \text{ cm}^{-1}$  ist dargestellt (vergleiche Abschnitt 3.4.4). Es sind zwei charakteristische Peaks erkennbar. Der Peak, der von der Streckschwingung der  $\text{C}=\text{C}$ -Doppelbindung ( $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ ) hervorgerufen wird, ist unabhängig vom Dissoziationszustand der IA detektierbar. Im Gegensatz dazu ist der Peak, der von der symmetrischen Streckschwingung der  $\text{C}=\text{O}$ -Bindung ( $\nu_{\text{s,C}=\text{O}}$ ) hervorgerufen wird und die Menge der protonierten Carbonsäuregruppen repräsentiert, in Abhängigkeit des Dissoziationszustandes der IA detektierbar.

In Abbildung 3.11 [a] sind die Raman-Spektren des Pulsexperiments bei einem pH-Wert von 2 in der Feedlösung dargestellt. Bei einem pH-Wert von 2 ist überwiegend  $\text{IAH}_2$  vorhanden. Es werden zwei Peaks beobachtet, welche durch die  $\text{C}=\text{C}$ -Doppelbindungen und  $\text{C}=\text{O}$ -Bindungen hervorgerufen werden. Abbildung 3.11 [b] zeigt die aufgezeichneten Raman Spektren bei einem pH-Wert von 4,5 in der Feedlösung, bei dem die Anteile der dissoziierten Spezies erhöht sind. Im Vergleich zur Abbildung 3.11 [a] ist die Höhe des  $\text{C}=\text{O}$ -Peaks massiv verringert. Dies stimmt mit den Erwartungen überein, da bei einem pH-Wert von 4,5 lediglich noch 16%  $\text{IAH}_2$  und 75%  $\text{IAH}^-$  (ideal) vorhanden sind und somit die Menge protonierter Carbonsäuregruppen abnimmt.

Die aufgenommenen Raman Spektren aller Pulsexperimente wurden mit Hilfe des vorgestellten IHM (vergleiche Abschnitt 3.4.4) zur quantitativen Raman Spektrenanalyse für die Annahmen einer idealen Lösung und unter Berücksichtigung von Nicht-Idealitäten durch das TdJ-Modell ausgewertet.

#### **IHM Kalibrierung unter Annahme idealen Dissoziationsverhaltens ( $\gamma_i = 1$ )**

Die Abbildungen (a) bis (e) zeigen die Chromatogramme der Pulsexperimente bei pH-Werten in der Feedlösung von 2, 3, 4,5, 6,5 und 8.



**Abbildung 3.12.:** Pulsversuche bei pH-Werten in der Feedlösung von 2 (a), 3 (b), 4,5 (c), 6,5 (d), und 8 (e). Die Chromatogramme der Pulseexperimente zeigen die Konzentrationen von  $\text{IAH}_2$ ,  $\text{IAH}^-$  und  $\text{IA}^{2-}$ , bestimmt über in-line Raman-Spektroskopie, die Gesamtkonzentration von IA als Summe der Spezies, die Gesamtkonzentration von IA, welche per HPLC bestimmt wurde sowie at-line pH-Wert Messungen. Abbildung adaptiert von Biselli et al. (2022) [8].

In allen Chromatogrammen sind die über in-line Raman-Spektroskopie gemessenen Konzentrationen von  $\text{IAH}_2$ ,  $\text{IAH}^-$  und  $\text{IA}^{2-}$  sowie die Gesamtkonzentration von IA als Summe der Spezies dargestellt. Ferner ist die Gesamtkonzentration von IA, welche mittels HPLC-Analytik bestimmt wurde, abgebildet. Zur Validierung der mittels in-line Raman-Spektroskopie bestimmten Konzentrationen der IA Spezies sind darüber hinaus at-line pH-Wert Messungen dargestellt.

Bei allen Pulsversuchen stimmen die über HPLC ermittelten IA Konzentrationen und die mittels in-line Raman-Spektroskopie als Summe der Spezies ermittelten IA Konzentrationen sehr gut überein. Darüber hinaus validiert die Kombination aus mit HPLC ermittelten IA Gesamtkonzentration und at-line pH-Wert Messungen die mit in-line Raman-Spektroskopie gemessenen Speziesverläufe (vergleiche Abbildung 2.2). Dies bestätigt die Anwendbarkeit von in-line Raman-Spektroskopie zur Spezieskonzentrationsbestimmung von organischen Säuren in chromatographischen Trennprozessen.

In Abbildung 3.12 (a) ist das Chromatogramm des Pulsexperiments bei einem pH-Wert von 2 in der Feedlösung dargestellt. Bei einem pH-Wert von 2 liegen über 98%  $\text{IAH}_2$  und geringe Anteile von  $\text{IAH}^-$  vor. Die Elution von IA beginnt bei ca. 25 min. Die beobachtete charakteristische steile Front zusammen mit einem ausgeprägten Tailing ist konsistent mit der beobachteten, konvex geformten Isothermen (vergleiche Abbildung 3.10). Der Peak setzt sich insbesondere aus  $\text{IAH}_2$  und zu Beginn geringen Anteilen von  $\text{IAH}^-$  zusammen. Es wird angenommen, dass die geringen Anteile von  $\text{IAH}^-$ , welche während der Elution von  $\text{IAH}_2$  beobachtet werden, aus lokalen Dissoziationsreaktionen von  $\text{IAH}_2$  stammen (vergleiche Abbildung 3.14). Unter Vernachlässigung von Dissoziationsreaktionen und unter Berücksichtigung der Ergebnisse aus Kapitel 3.5.1 wäre ein separater Peak von  $\text{IAH}^-$  zu einer früheren Elutionszeit erwartbar. Der Anteil an  $\text{IAH}^-$  steigt mit zunehmender Elutionszeit. Dies ist konsistent mit dem simultanen Anstieg des gemessenen pH-Wertes von ca. pH 2 auf ca. pH 3.

Abbildung 3.12 (b) zeigt das Chromatogramm des Pulsexperiments bei einem pH-Wert von 3 in der Feedlösung. Bei einem pH-Wert von 3 liegen 87,2% der IA als  $\text{IAH}_2$  und 12,7% als  $\text{IAH}^-$  in der Feedlösung vor. Die Elution von IA beginnt bei ca. 15 min. Bis ca. 26 min ist ein Plateau bei einer niedrigen und nahezu konstanten Konzentration von ca.  $4 \text{ g L}^{-1}$  zu sehen. Das Plateau ist auf die Elution der negativ geladenen, schwach wechselwirkenden IA Spezies  $\text{IAH}^-$  und  $\text{IA}^{2-}$  zurückzuführen. Da der Anteil von  $\text{IA}^{2-}$  bei einem pH-Wert von 3 unter 0,1% liegt, wird angenommen, dass Anteile von  $\text{IA}^{2-}$  aus Dissoziationsreaktionen von  $\text{IAH}^-$  stammen (vergleiche Abbildung 3.14). Nach ca. 26 min wird ein Peak von  $\text{IAH}_2$  mit einer charakteristischen steilen Front und einem ausgeprägten Tailing beobachtet. Dieses Verhalten wurde bereits in Abbildung 3.12 (a) beobachtet und diskutiert. Die Elution von  $\text{IAH}_2$  ist erneut mit geringen Konzentrationen von  $\text{IAH}^-$  verbunden, die aus Dissoziationsreaktionen von  $\text{IAH}_2$  stammen. Die Elution von  $\text{IAH}_2$  beginnt im Vergleich zur Abbildung 3.12 (a) leicht verzögert. Dies ist auf den niedrigeren Anteil von  $\text{IAH}_2$  und der entsprechend niedrigeren Konzentration von  $\text{IAH}_2$  bei einem pH-Wert von 3 in Verbindung mit einem konvexen Isothermenverlauf zurückzuführen.

In Abbildung 3.12 (c) ist das Chromatogramm des Pulsexperiments bei einem pH-

Wert von 4,5 in der Feedlösung dargestellt. Bei einem pH-Wert von 4,5 liegen alle drei IA Spezies vor ( $\text{IAH}_2$  (16,2%),  $\text{IAH}^-$  (75,2%) und  $\text{IA}^{2-}$  (8,6%)). Das Chromatogramm weist einen komplexen Verlauf auf. Obwohl lediglich IA als eine chemische Komponente auf die Säule injiziert wurde, sind drei Peaks erkennbar. An dieser Stelle ermöglicht in-line Raman-Spektroskopie eine fundierte Analyse des komplexen Elutionsverhaltens, indem die einzelnen Säurespezies innerhalb des Chromatogramms detektiert werden. Es wird deutlich, dass das komplexe Chromatogramm durch die nahezu separate Elution der drei IA Spezies hervorgerufen wird.

$\text{IA}^{2-}$  eluiert ab ca. 15 min. Der Peak von  $\text{IA}^{2-}$  weist dabei eine Gaußform auf, welches mit der beobachteten linearen Isothermen und der Annahme vernachlässigbarer Adsorption übereinstimmt. Der Anteil eluierender  $\text{IA}^{2-}$  steigt von 8,6% in der Feedlösung auf 41,6% im Eluat. Es wird angenommen, dass die signifikante Zunahme von  $\text{IA}^{2-}$  durch Dissoziationsreaktionen von  $\text{IAH}^-$  hervorgerufen wird. Dies wurde durch zwei Stoffmengenbilanzen bestätigt. Zum einen wurde die Stoffmengenbilanz zwischen der über den Feed aufgegebenen IA und der Summe aller eluierenden IA Spezies geprüft. Zum anderen wurde die Stoffmengenbilanz des Natriums geprüft. Dabei wurde die notwendige Annahme getroffen, dass negative Ladungen von  $\text{IAH}^-$  und  $\text{IA}^{2-}$  durch Natriumionen ausgeglichen werden. Beide Stoffmengenbilanzen wiesen Wiederfindungen  $> 94\%$  auf.

$\text{IAH}^-$  eluiert auf niedrigem Konzentrationsniveau  $< 5 \text{ g L}^{-1}$  während der Elution von  $\text{IA}^{2-}$ . Der maßgebliche Peak von  $\text{IAH}^-$  eluiert zwischen 25 - 29 min. Der Anteil von eluierender  $\text{IAH}^-$  sinkt von einem Anteil von 75,2% im Feedgemisch auf 21,2% im Eluat. Darüber hinaus ist eine verzögerte Elution von  $\text{IAH}^-$  im Vergleich zu  $\text{IA}^{2-}$  zu beobachten.  $\text{IAH}^-$  und  $\text{IA}^{2-}$  weisen vergleichbare, schwache Adsorptionsneigungen auf. Daher wird angenommen, dass die spätere Elution von  $\text{IAH}^-$  auf die kontinuierliche Protonierung von  $\text{IAH}^-$  und die Dissoziation von  $\text{IAH}_2$  zurückzuführen ist. Dies führt zu einer "Pseudo-Retention" von  $\text{IAH}^-$  durch die Adsorption von  $\text{IAH}_2$ .

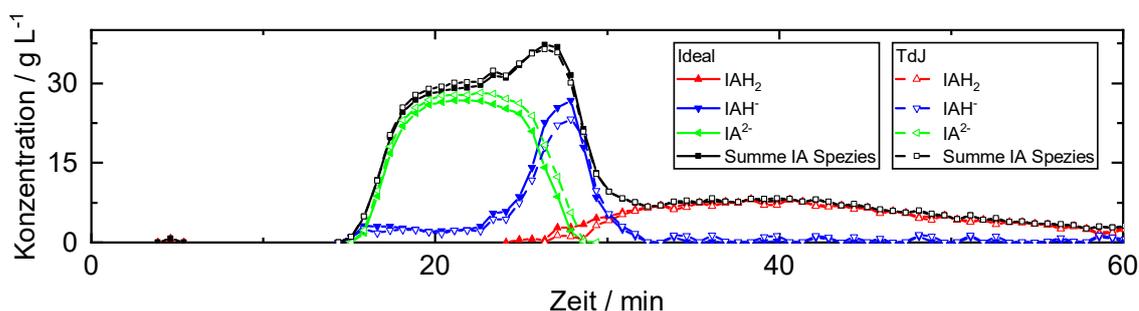
$\text{IAH}_2$  eluiert ab ca. 25 min. Der Anteil von  $\text{IAH}_2$  am Säulenausstritt im Vergleich zum Feedgemisch steigt von 16,2% auf 37,2%. Die Elution weist erneut ein ausgeprägtes Tailing auf. Ferner sind erneut geringe Konzentrationen von  $\text{IAH}^-$  während der Elution von  $\text{IAH}_2$ , aufgrund von Dissoziationsreaktionen, zu beobachten.

In den Abbildungen (d) und (e) sind die Chromatogramme bei den pH-Werten von 6,5 bzw. 8 in den Feedlösungen dargestellt. Bei einem pH-Wert von 6,5 liegen 8%  $\text{IAH}^-$  und 92%  $\text{IA}^{2-}$  vor. Bei einem pH-Wert von 8 liegen  $> 99\%$   $\text{IA}^{2-}$  vor. In beiden Chromatogrammen beginnt die Elution von IA bei ca. 15 min. Beide Peaks besitzen eine Gauß-Form, welches mit ihren linearen Isothermen und einer geringen Wechselwirkung mit dem Adsorbent übereinstimmt (vergleiche Abbildung 3.5.1). Beide Peaks setzen sich überwiegend aus  $\text{IA}^{2-}$  und geringen Anteilen von  $\text{IAH}^-$  zusammen. Geringe Konzentrationen von  $\text{IAH}_2$  werden zwischen 18 – 26 min beobachtet, welche jedoch im Bereich der Nachweisgrenze der Analytik liegen [8].

### **IHM Kalibrierung unter Berücksichtigung von Nicht-Idealitäten im Dissoziationsverhalten (TdJ-Modell, $\gamma_i \neq 1$ )**

Um den Einfluss hoher Ionenstärken auf das Dissoziationsgleichgewicht und damit auf die Raman-Kalibrierung zu untersuchen, wurde das TdJ-Modell (vergleiche Abschnitt 2.4) zur Berechnung von Aktivitätskoeffizienten verwendet. Die Kalibrierungsergebnisse für das IHM unter der Annahme idealen Dissoziationsverhaltens sowie unter Berücksich-

tigung von Nicht-Idealitäten im Dissoziationsverhalten durch das TdJ-Modell sind in Biselli et al. (2022) [8] dargestellt. Wie durch die verbesserte Vorhersagegenauigkeit experimenteller pH-Werte durch die Anwendung des TdJ-Modells erwartet (vergleiche Abbildung 2.3), verbessert sich die Kalibrierengenauigkeit für die dissoziierten Spezies  $\text{IAH}^-$  und  $\text{IA}^{2-}$ . Der Unterschied zur Kalibrierengenauigkeit unter der Annahme einer idealen Lösung ist jedoch gering ( $< 16\%$ ). Abbildung 3.13 stellt beispielhaft den Pulsversuch bei einem pH-Wert von 4,5 in der Feedlösung dar, bei welchem alle drei Spezies sowie der maximale Anteil von  $\text{IAH}^-$  in der Feedlösung vorliegen. Der Pulsversuch wurde sowohl mit dem kalibrierten IHM unter der Annahme einer idealen Lösung als auch unter Berücksichtigung von Nicht-Idealitäten im Dissoziationsverhalten durch das TdJ-Modell ausgewertet.



**Abbildung 3.13.:** Pulsversuche bei einem pH-Wert von 4,5. Vergleich der mittels in-line Raman-Spektroskopie ermittelten Spezieskonzentrationen unter Verwendung zweier IHM, welche unter der Annahme einer idealen Lösung ( $\gamma_i = 1$ ) und unter Berücksichtigung von Nicht-Idealitäten ( $\gamma_i \neq 1$ ) durch das TdJ-Modell kalibriert wurden. Abbildung adaptiert von Biselli et al. (2022) [8].

Die Summe der IA Spezies stimmt in beiden Fällen sehr gut überein. Vergleicht man jedoch die Konzentrationsverläufe der einzelnen Spezies, so werden Unterschiede in den Konzentrationen, insbesondere für  $\text{IAH}^-$  und  $\text{IA}^{2-}$  deutlich. Diese Unterschiede stimmen mit der beobachteten Verschiebung der Spezieskonzentrationen unter Berücksichtigung von Nicht-Idealitäten im Dissoziationsverhalten überein (vergleiche Abbildung 2.4). Im Vergleich zur Annahme idealen Dissoziationsverhaltens führt die Berücksichtigung von Nicht-Idealitäten im Dissoziationsverhalten zu höheren Konzentrationen von  $\text{IA}^{2-}$  und entsprechend niedrigeren Konzentrationen von  $\text{IAH}^-$ . Die Konzentrationen von  $\text{IAH}_2$  werden hingegen durch das verwendete Aktivitätskoeffizientenmodell nahezu nicht beeinflusst. Da die beobachteten Unterschiede hinsichtlich der Spezieskonzentrationen jedoch insgesamt als gering eingestuft werden, wird geschlossen, dass die Annahme einer idealen Lösung für die vorliegenden in-line Prozessanalysen ausreichend ist.

### 3.6. Zusammenfassung und Zwischenfazit

Das Ziel des Kapitels war es, auf Grundlage des Verständnisses hinsichtlich des pH-abhängigen Dissoziationsverhaltens von IA in wässriger Lösung aus Kapitel 2, ein grundlegendes Verständnis des pH-abhängigen Adsorptionsverhaltens der individuellen IA Spezi-

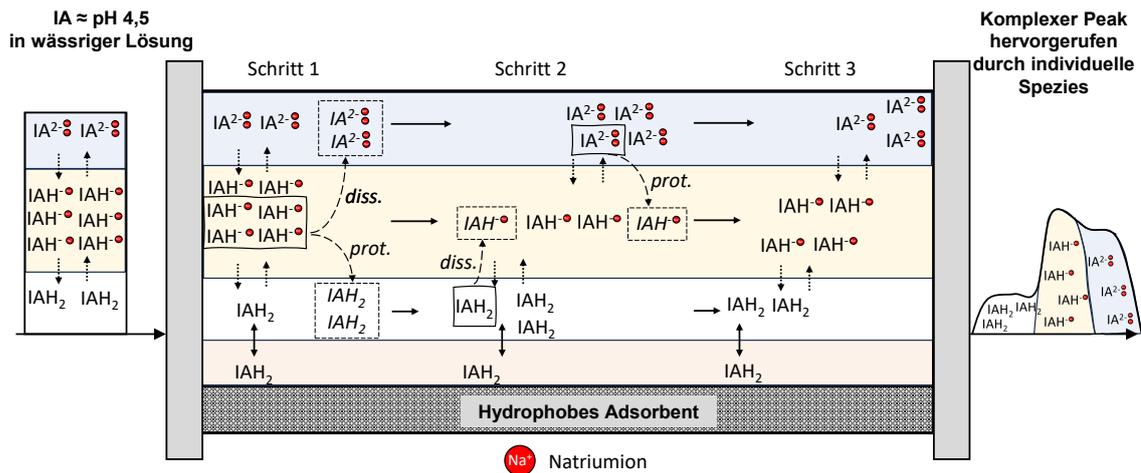
es in wässriger Lösung auf einem hydrophoben, polymeren Adsorbent zu erlangen. Ferner war das Ziel des Kapitels, ein Verständnis hinsichtlich der den Trennprozess dominierenden dynamischen Phänomene zu erlangen. Diese wurden laut Forschungshypothese in dem individuellen Adsorptionsverhalten der drei IA Spezies und daraus resultierenden lokalen Dissoziationsreaktionen vermutet.

Es konnte durch die Aufnahme von pH-abhängigen Adsorptionsisothermen für IA auf einem hydrophoben, polymeren Adsorbent gezeigt werden, dass maßgeblich die vollständig protonierte IA Spezies  $\text{IAH}_2$  mit dem Adsorbent wechselwirkt. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die geladenen Spezies  $\text{IAH}^-$  und  $\text{IA}^{2-}$  nur sehr geringe Wechselwirkungen mit dem Adsorbent aufweisen.

Anhand der Diskussion des Chromatogramms des pH-abhängigen Pulsversuches bei einem pH-Wert von 4,5 in der Feedlösung konnten die wesentlichen Aspekte der Forschungshypothese bestätigt werden. Obwohl lediglich eine chemische Komponente IA der Säule zugegeben wurde, wurde ein komplexes Chromatogramm mit drei Peaks am Säulenaustritt detektiert. Die Peaks konnten durch den Einsatz von in-line Raman-Spektroskopie als die individuellen IA Spezies identifiziert werden, welche nahezu getrennt von der Säule eluierten.

Dies wurde in dieser Form für die chromatographische Trennung von Dicarbonsäuren über stark hydrophobe, unfunktionalisierte Adsorbentien bislang nicht in der Literatur beschrieben und analysiert [8]. Als Ursache der Speziestrennung wurde eine Überlagerung speziesabhängiger Adsorptions- und Desorptionsreaktionen sowie daraus resultierende lokale Dissoziationsreaktionen angenommen. Im chromatographischen Trennprozess adsorbiert lediglich die vollständig protonierte Säurespezies  $\text{IAH}_2$ . Durch die Adsorption von  $\text{IAH}_2$  wird lokal das Dissoziationsgleichgewicht geändert, wodurch  $\text{IAH}^-$  zu  $\text{IAH}_2$  protoniert. Es findet eine lokale Änderung des pH-Wertes sowie eine Verschiebung des Dissoziationsgleichgewichtes statt. Infolgedessen finden weitere Dissoziationsreaktionen statt, bspw. von  $\text{IAH}^-$  zu  $\text{IA}^{2-}$ . Aufgrund der stetigen Adsorptionsreaktion von  $\text{IAH}_2$ , daraus resultierenden Protonierungsreaktionen von  $\text{IAH}^-$  zu  $\text{IAH}_2$  und anschließenden Dissoziationsreaktionen von  $\text{IAH}_2$  zu  $\text{IAH}^-$ , findet eine Pseudo-Retention von  $\text{IAH}^-$  trotz fehlender Adsorptionsneigung statt.

Die komplexen, den Trennprozess dominierenden, Phänomene sind in Abbildung 3.14 vereinfacht dargestellt.



**Abbildung 3.14.:** Schematische Darstellung der Phänomene im Trennprozess bei der chromatographischen Trennung von IA bei einem pH-Wert von 4,5 in der Feedlösung über ein stark hydrophobes Adsorbent.

Exemplarisch wird angenommen, dass in einer IA Lösung mit einem pH-Wert von ca. 4,5 zwei Moleküle  $IAH_2$ , sechs Moleküle  $IAH^-$  und zwei Moleküle  $IA^{2-}$  vorliegen. Die negativen Ladungen der dissoziierten Spezies sind aufgrund der notwendigen Ladungsneutralität durch Natriumionen ausgeglichen. Diese wurden durch die Titration mit NaOH Lösung zugegeben. Ein Puls dieser Lösung wird in eine Säule mit einem stark hydrophoben, polymeren Adsorbent gegeben und anschließend mit Wasser eluiert.  $IAH_2$  wechselwirkt mit dem Adsorbent und erfährt eine Retention. Dadurch wird das lokale Dissoziationsgleichgewicht gestört. Es findet eine lokale pH-Wert Änderung statt. Beispielsweise protonieren vier Moleküle  $IAH^-$  zu zwei Molekülen  $IAH_2$  bzw. dissoziieren zu zwei Molekülen  $IA^{2-}$ , sodass die Ladungsbilanz über die Umverteilung der Natriumionen erfüllt ist (Schritt 1).  $IAH^-$  entsteht im Verlauf des weiteren Trennprozesses aus zuvor bereits adsorbiertem  $IAH_2$  und  $IA^{2-}$  (Schritt 2). Da Adsorptions- sowie Dissoziationsreaktionen Gleichgewichtsreaktionen sind und mit hoher Geschwindigkeit ablaufen, erfährt  $IAH^-$  durch die Wechselwirkung von  $IAH_2$  mit dem Adsorbent eine Retention ohne selber mit dem Adsorbent zu interagieren.  $IA^{2-}$  hingegen erfährt keine Retention und durchläuft die Säule ohne Wechselwirkungen mit dem Adsorbent (Schritt 3). Durch die stetig ablaufenden Adsorptionsreaktionen von  $IAH_2$  sowie die stetig ablaufenden Dissoziationsreaktionen aller Spezies beim Durchfließen der Säule, findet eine zunehmende Trennung der IA Spezies statt.



# 4. Experimentelle Untersuchung des kompetitiven Adsorptionsverhaltens von Itaconsäure mit Komponenten einer Fermentationslösung

Teile des Kapitels wurden bereits in folgender **wissenschaftlichen Fachzeitschrift** veröffentlicht:

- [A. Biselli<sup>1</sup>](#), R. A. Reifsteck<sup>1</sup>, M. Tesanovic, A. Jupke (2024), Model-based investigation of the pH-dependent chromatographic separation of itaconic acid from aqueous solution using strongly hydrophobic adsorbents, *Journal of Chromatography A*,  
<https://doi.org/10.1016/j.chroma.2024.465251>

<sup>1</sup> Autoren haben gleich zur Publikation beigetragen.

## 4.1. Einleitung

In den vorangegangenen Kapiteln wurde zunächst ein Verständnis hinsichtlich des pH-abhängigen Dissoziationsverhaltens von IA in wässriger Lösung erlangt. Das Dissoziationsverhalten wurde sowohl unter der Annahme einer idealen Lösung ( $\gamma_i = 1$ ) als auch unter Berücksichtigung von Nicht-Idealitäten ( $\gamma_i \neq 1$ ) aufgrund hoher Ionenstärken untersucht. Auf dieser Basis wurde anschließend durch die Aufnahme von pH-abhängigen Adsorptionsisothermen von IA das individuelle Adsorptionsverhalten von  $\text{IAH}_2$ ,  $\text{IAH}^-$  und  $\text{IA}^{2-}$  auf dem in dieser Arbeit untersuchten, stark hydrophoben, polymeren Adsorbent evaluiert. Es wurde gezeigt, dass insbesondere  $\text{IAH}_2$  eine Adsorptionsneigung aufweist. Darüber hinaus wurde anhand von pH-abhängigen Pulsversuchen mit reiner IA, unter Einsatz von in-line Raman-Spektroskopie, der Einfluss lokaler speziesabhängiger Adsorptions- und Dissoziationsreaktionen auf den chromatographischen Trennprozess diskutiert.

Das Ziel des folgenden Kapitels ist es, die Signifikanz kompetitiver Adsorptionseffekte zwischen relevanten Komponenten einer Fermentationslösung und IA zu untersuchen. Auf Basis der Ergebnisse wird am Ende des Kapitels entschieden, inwieweit kompetitive Wechselwirkungen im Rahmen der modellbasierten Untersuchungen in den Kapiteln 5 – 7 berücksichtigt werden müssen.

Im ersten Schritt wurde eine Adsorptionsisotherme für Glucose aufgenommen und die pH-abhängige Selektivität der Adsorption gegenüber IA ermittelt. Anschließend wurden im Rahmen von pH-abhängigen Pulsversuchen im artifiziiellen Gemisch kompetitive Effekte bei der Trennung von IA und Glucose evaluiert.

Im zweiten Schritt wurde der gesamte, kompetitive Einfluss aller in einem Fermentationsüberstand befindlichen Nebenkomponenten auf die Adsorption von IA im Rahmen von pH-abhängigen Pulsversuchen untersucht. Zu diesem Zweck wurde Fermentationsüberstand verwendet, welcher aus einem Fermentationsprozess mit dem Mikroorganismus *Ustilago cynodontis* produziert wurde\*. Neben den Konzentrationen von IA und Glucose wurden in den Pulsversuchen mit Fermentationsüberständen ebenfalls die Konzentrationen von Erythritol sowie Proteinen gemessen.

Alle Pulsversuche wurden für die pH-Werte der Feedlösungen von 2, 4,5 und 8 durchgeführt, da diese die maximalen Anteile der Spezies  $IAH_2$ ,  $IAH^-$  bzw.  $IA^{2-}$  aufweisen. Darüber hinaus wurde der pH-Wert von 3,6 untersucht, welches dem pH-Wert der Fermentation entspricht [93].

## 4.2. Material und Methoden

### 4.2.1. Chemikalien und Adsorbent

Tabelle 4.1 listet die im Rahmen der experimentellen Untersuchungen verwendeten Chemikalien und das Adsorbent auf. In allen Experimenten wurde stets Wasser verwendet, welches zunächst deionisiert ( $< 0,7 \mu S cm^{-1}$ ) und anschließend destilliert wurde.

**Tabelle 4.1.:** Übersicht der im Rahmen der Experimente verwendeten Materialien.

Einsatzstoff	Reinheit	Lieferant
Itaconsäure	$\geq 99\%$	VWR (Randor, USA)
D(+)-Glucose Monohydrat	99,5%	Carl Roth (Karlsruhe, DE)
Salzsäure	1N	Carl Roth (Karlsruhe, DE)
Natriumhydroxid	20 m% & 50 m%	Carl Roth (Karlsruhe, DE)
Aceton	$\geq 99\%$	VWR (Randor, USA)
Albumin Standard	–	Thermo Fisher (Waltham, USA)
BCA Protein Assay Reagent	–	Thermo Fisher (Waltham, USA)
Chromalite™ PCG1200C	–	Purolite Ltd. (Ratingen, DE)

Das untersuchte Adsorbent, die eingesetzte semi-präparative Chromatographieanlage, das Vorgehen beim Packen der Chromatographiesäule sowie das Vorgehen zur Charakterisierung der Säulenpackung wurden bereits in Kapitel 3.4 beschrieben. Die Länge der Säulenpackung betrug 18,1 cm.

\*Der Fermentationsüberstand wurde von Johannes Pastoors vom Lehrstuhl für Bioverfahrenstechnik (AVT.BioVT) der RWTH Aachen University zur Verfügung gestellt.

Das Fermentationsprotokoll zur Erzeugung der Fermentationsüberstände wurde veröffentlicht und ist der Literatur zu entnehmen [94]. Alle Fermentationsüberstände wurden sterilfiltriert übergeben.

#### 4.2.2. Methodisches Vorgehen zur Ermittlung von Adsorptionsisothermen und Durchführung von Pulsexperimenten

Die Bestimmung der Adsorptionsisotherme für Glucose erfolgte analog zu Kapitel 3.4.3 über Durchbruchkurven in der stair-case Methode [23]. Die aufgenommenen Durchbruchkurven wurden mittels Frontalanalyse [23] ausgewertet. Für Glucose wurden Konzentrationen in der mobilen Phase von bis zu ca.  $50 \text{ g L}^{-1}$  eingesetzt. Die in-line Konzentrationsmessung erfolgte am Säulenausgang mit dem Brechungsindexdetektor Abbe-mat 550 (Anton Paar, Graz, Österreich). Für jede Durchbruchkurve erfolgte eine Kalibrierung des Brechungsindexdetektors auf Grundlage der Gleichgewichtsstufen der jeweiligen Durchbruchkurve. Die Adsorptionsisotherme für Glucose wurde in Matlab R2021a (Mathworks, Massachusetts, USA) mit Hilfe des Solvers lsqcurvefit an das Henry-Modell gefittet. Das Modell wurde dabei aufgrund seines maximalen Bestimmtheitsmaßes  $R^2$  ausgewählt.

Es wurden pH-abhängige Pulsversuche bei den pH-Werten von 2, 3,6, 4,5 und 8 durchgeführt. Zunächst wurden Reinstoff-Pulsversuche für IA und Glucose durchgeführt. Anschließend wurden zum einen artifizielle Gemische aus IA und Glucose und zum anderen reale Fermentationsüberstände eingesetzt. Der pH-Wert von 3,6 wurde untersucht, da dieser dem pH-Wert der Fermentation entsprach.

In Tabelle 4.2 sind die pH-Werte sowie Konzentrationen von IA im Reinstoff-Puls sowie die pH-Werte und Konzentrationen von IA und Glucose in den artifiziellen Gemischen dargestellt. Unterschiede in den Konzentrationen sind auf die Zugabe von 1 M HCl (pH 2), 20 m% NaOH (pH 3,6 und pH 4,5) und 50 m% NaOH (pH 8) zur Einstellung des pH-Wertes zurückzuführen.

**Tabelle 4.2.:** Übersicht der pH-Werte sowie Konzentrationen von IA und Glucose der pH eingestellten artifiziellen Gemische.

pH-Wert	IA Reinstoff	IA Gemisch	Glucose Gemisch
2	$66,4 \text{ g L}^{-1}$	$66,2 \text{ g L}^{-1}$	$18,1 \text{ g L}^{-1}$
3,6	$64,3 \text{ g L}^{-1}$	$64,3 \text{ g L}^{-1}$	$18,3 \text{ g L}^{-1}$
4,5	$61,5 \text{ g L}^{-1}$	$61,5 \text{ g L}^{-1}$	$18,4 \text{ g L}^{-1}$
8	$63,9 \text{ g L}^{-1}$	$63,1 \text{ g L}^{-1}$	$18,8 \text{ g L}^{-1}$

Die Konzentration von Glucose im Reinstoff-Pulsversuch betrug  $20,3 \text{ g L}^{-1}$ . In den Fermentationsüberständen wurden neben der IA und Glucose Konzentration die Konzentrationen von Erythritol sowie Proteinen ermittelt.

In Tabelle 4.3 sind die pH-Werte sowie Konzentrationen von IA, Glucose, Erythritol sowie Proteinen der pH eingestellten Fermentationsüberstände dargestellt. Unterschiede in den Konzentrationen sind erneut auf die Zugabe von 1 M HCl (pH 2), 20 m% NaOH (pH 4,5) und 50 m% NaOH (pH 8) zur Einstellung des pH-Wertes zurückzuführen.

**Tabelle 4.3.:** Übersicht der pH-Werte sowie Konzentrationen von IA, Glucose und Erythritol der pH eingestellten Fermentationsüberstände.

pH-Wert	IA	Glucose	Erythritol	Proteine
2	59,5 g L <sup>-1</sup>	20,9 g L <sup>-1</sup>	3,1 g L <sup>-1</sup>	2,7 g L <sup>-1</sup>
3,6	76,2 g L <sup>-1</sup>	26,8 g L <sup>-1</sup>	3,9 g L <sup>-1</sup>	3,5 g L <sup>-1</sup>
4,5	73,1 g L <sup>-1</sup>	25,7 g L <sup>-1</sup>	3,8 g L <sup>-1</sup>	3,3 g L <sup>-1</sup>
8	74,5 g L <sup>-1</sup>	26,1 g L <sup>-1</sup>	3,8 g L <sup>-1</sup>	3,4 g L <sup>-1</sup>

Vor jedem Pulsexperiment wurde die Säule mit mindestens 15 Säulenvolumina Wasser gespült. Alle Pulsexperimente wurden mit einem konstanten Volumenstrom von 2 mL min<sup>-1</sup> durchgeführt. Zu Beginn eines jeden Versuchs wurden 20 mL der jeweiligen Feedlösung auf die Säule injiziert. Anschließend wurde für mindestens 90 min mit Wasser eluiert.

Von jedem Pulsversuch wurden 77 Fraktionen mit einem Volumen von jeweils 1 mL am Säulenausgang gesammelt. Eine Teilmenge der Fraktionen wurde at-line hinsichtlich des pH-Wertes ausgewertet. Die Gesamtkonzentrationen von IA und Glucose (artifizielles Gemisch) bzw. die Gesamtkonzentrationen von IA, Glucose und Erythritol (Fermentationsüberstand) in den 77 Fraktionen wurde per HPLC Analytik bestimmt. Die Gesamtkonzentration von Proteinen (Fermentationsüberstand) wurde mittels BCA Assay bestimmt.

### 4.2.3. Analytik

#### HPLC Analytik

Die Vermessung der Fraktionen hinsichtlich der IA, Glucose und Erythritol Konzentrationen erfolgte äquivalent zur Methodik, welche in Kapitel 3.4.4 beschrieben ist.

#### Proteinanalytik

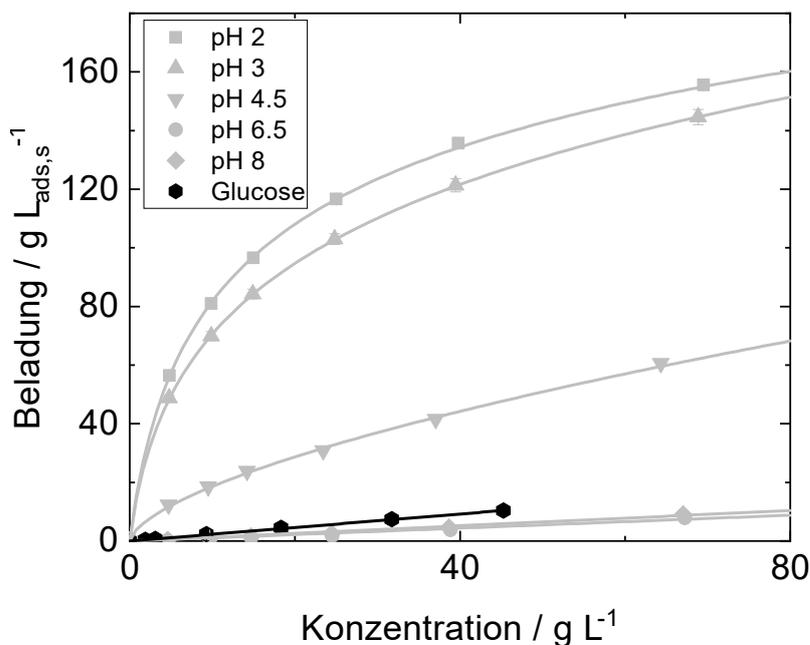
Eine Teilmenge der Fraktionen der Pulsversuche mit Fermentationsüberstand wurde unter Verwendung des Bicinchoninic Acid Assays (BCA) (Pierce™ BCA Protein Assay Kit, Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, USA) quantitativ hinsichtlich des Proteingehaltes vermessen. Die Durchführung des Assays wurde nach Herstellervorgaben durchgeführt. Mögliche Einflüsse von IA auf die Genauigkeit der Proteinbestimmung wurden bei verschiedenen pH-Werten untersucht. Es wurden keine signifikanten Einflüsse festgestellt.

#### pH-Wert Messungen

Das Vorgehen zur pH-Wert Messung ist in Kapitel 3.4.4 beschrieben.

### 4.3. Untersuchung der pH-abhängigen Selektivität der Adsorption zwischen IA und Glucose

In Abbildung 4.1 ist die Isotherme für Glucose auf dem hydrophoben, polymeren Adsorbent Chromalite™ PCG1200C dargestellt. Für die Evaluierung der pH-Wert abhängigen Selektivität gegenüber IA sind zudem die bereits in Abbildung 3.10 dargestellten pH-abhängigen Isothermen von IA abgebildet.



**Abbildung 4.1.:** Darstellung der pH-abhängigen Adsorptionsisothermen von IA und Glucose in wässriger Lösung auf dem hydrophoben, polymerem Adsorbent Chromalite™ PCG1200C.

Die zugehörigen Parameter der Adsorptionsisotherme für Glucose sind in Tabelle 4.4 aufgelistet. Die Isotherme für Glucose wurde an das Henry-Modell gefittet.

**Tabelle 4.4.:** Parameter der Adsorptionsisotherme für Glucose sowie zugehörige Bestimmtheitsmaße  $R^2$  (vergleiche Kapitel 3.4.3).

Isotherme	$K_i$	$b_i$	$g_i$	$a_i$	$n_i$	$H_i$	$R^2$
Glucose	-	-	-	-	-	0,23	0,99

Glucose, als polares Molekül, weist mit einem Henry-Koeffizienten von 0,23 eine geringe Adsorptionsneigung auf. Diese ist im Vergleich zu  $IAH^-$  und  $IA^{2-}$  leicht erhöht.

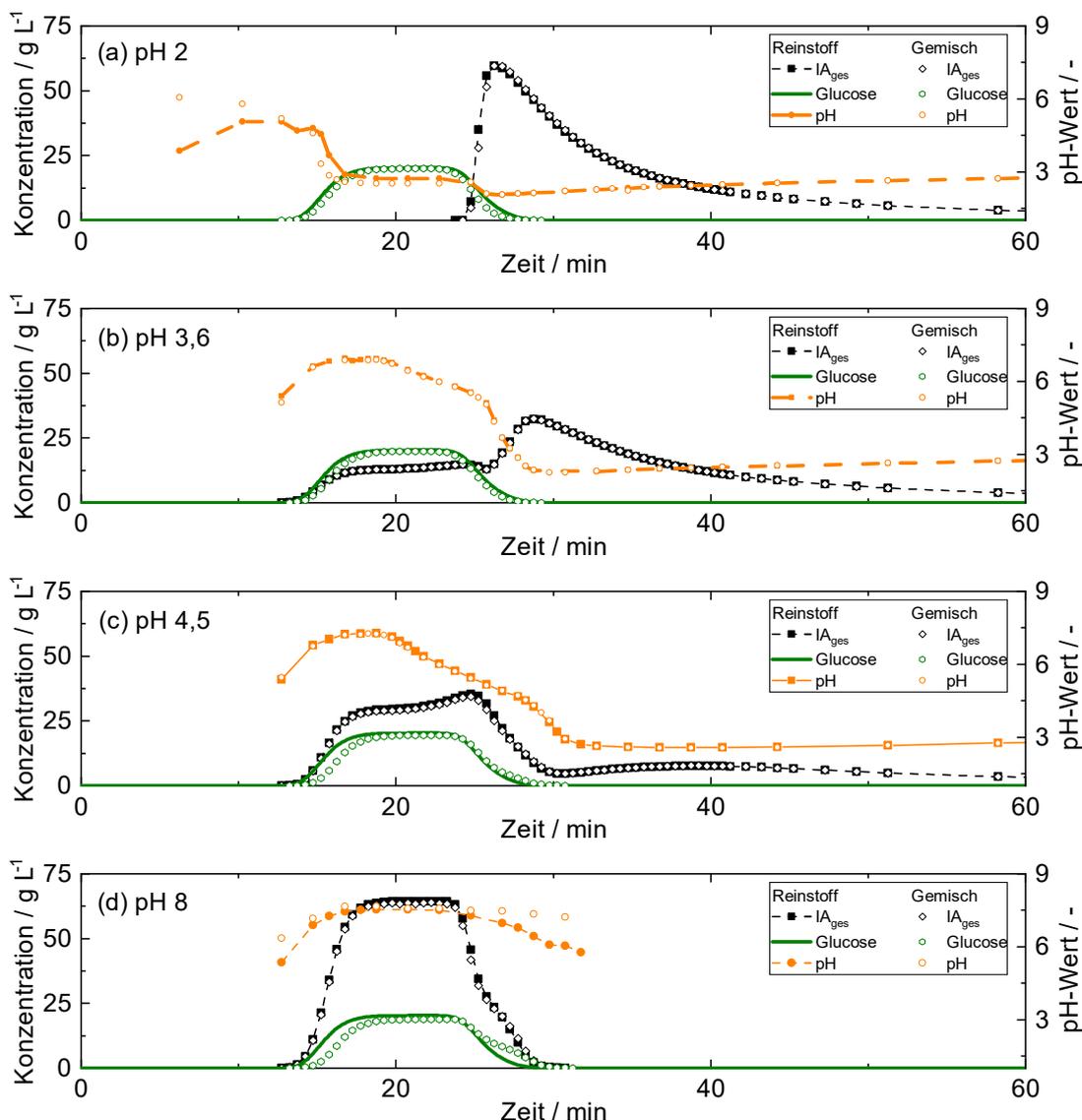
Die lineare Adsorptionsisotherme spiegelt sich ebenfalls in einem Pulsversuch mit reiner Glucose wieder, welcher ein nahezu gaußförmiges Elutionsverhalten aufweist (vergleiche Anhang Abbildung A.3).

IA weist in Abhängigkeit des pH-Wertes eine hohe Selektivität in der Adsorption gegenüber Glucose auf. Die Selektivität ist bei niedrigen pH-Werten am höchsten und nimmt mit steigendem pH-Wert und damit einhergehend steigendem Anteil dissoziierter Speziesanteile ab. Es wird gefolgert, dass insbesondere eine Selektivität zwischen der Adsorption von Glucose und  $\text{IAH}_2$  besteht.

#### **4.4. Untersuchung des kompetitiven Adsorptionsverhaltens im artifiziiellen Gemisch**

Um kompetitive Einflüsse zwischen der Adsorption von IA und der Adsorption von Glucose als Substrat des Fermentationsprozesses zu untersuchen, wurden pH-abhängige Pulsversuche mit reiner IA sowie mit Gemischen aus IA und Glucose in der Feedlösung durchgeführt.

Abbildung 4.2 (a)–(d) zeigt die Chromatogramme der Pulsversuche im artifiziiellen Gemisch bei den pH-Werten in der Feedlösung von 2, 3,6, 4,5 und 8. Dargestellt ist jeweils die Konzentration von IA und Glucose sowie der pH-Wert über die Zeit. Um einen Vergleich zum Adsorptionsverhalten der jeweiligen Reinstoffe durchführen zu können, sind zusätzlich die Konzentrationen von IA und Glucose sowie der pH-Wert im jeweiligen Pulsversuch des Reinstoffs dargestellt. Da das Adsorptionsverhalten der Reinstoffe bereits in Kapitel 3 diskutiert wurde, wurde sich im Folgenden auf die Analyse von Unterschieden zwischen Reinstoff- und Gemisch-Pulsversuchen beschränkt.



**Abbildung 4.2.:** Pulsversuche mit artifiziellem Gemisch bei den pH-Werten in der Feedlösung von 2 (a), 3,6 (b), 4,5 (c) und 8 (d). Die Chromatogramme der Pulsversuche zeigen die Konzentrationen von IA und Glucose im jeweiligen Reinstoff-Pulsversuch, die Konzentrationen von IA und Glucose im Pulsversuch mit dem artifiziellem Gemisch sowie die pH-Werte im Reinstoff-Pulsversuch von IA und die pH-Werte im Pulsversuch mit dem artifiziellem Gemisch.

In Abbildung (a) und (b) sind die Chromatogramme der Pulsversuche bei pH-Werten der Feedlösungen von 2 und 3,6 dargestellt. Die Konzentrationsverläufe von IA und Glucose sowie die Verläufe der pH-Werte der Reinstoff-Pulse und Gemisch-Pulse sind in exzellenter Übereinstimmung. Da bei einem pH-Wert von 2  $\text{IAH}_2$  zu  $> 98\%$  und bei einem pH-Wert von 3,6 neben  $\text{IAH}_2$  auch ca. 36%  $\text{IAH}^-$  (ideal) vorliegt, wird geschlussfolgert, dass sowohl zwischen  $\text{IAH}_2$  und Glucose als auch zwischen  $\text{IAH}^-$  und Glucose kein signifikantes, kompetitives Adsorptionsverhalten vorliegt.

In Abbildung (c) ist das Chromatogramm des Pulsversuches bei einem pH-Wert der Feedlösung von 4,5 dargestellt. Bei einem pH-Wert von 4,5 liegen alle drei Spezies in der Feedlösung vor. Die Verläufe der Konzentration von IA sowie des pH-Wertes der jeweiligen Reinstoff-Pulse und Gemisch-Pulse sind in sehr guter Übereinstimmung. Dies deutet darauf hin, dass die Anwesenheit von Glucose ebenfalls keinen Einfluss auf das Adsorptionsverhalten von  $IA^{2-}$  hat.

Der Verlauf der Konzentration von Glucose im Gemisch-Puls weist bei einem pH-Wert von 4,5 in der Feedlösung hingegen eine leicht verspätete Elution im Vergleich zum Reinstoff-Puls auf. Ein kompetitiver Adsorptionsmechanismus im Sinne eines Verdrängungseffektes von adsorbierter Glucose durch die Adsorption von  $IAH_2$  würde zu einem früheren Elutionszeitpunkt von Glucose im Gemisch-Puls führen und konnte in Abbildung 4.2 (a) und (b) bereits ausgeschlossen werden. Ein späterer Elutionszeitpunkt deutet hingegen auf verstärkte Wechselwirkungen von Glucose mit dem Säulenmaterial in Anwesenheit von  $IA^{2-}$  hin. Anstelle einer verstärkten Wechselwirkung könnte eine Erweiterung des zugänglichen Porenvolumens für Glucose in Anwesenheit von  $IA^{2-}$  bzw. durch hohe Ionenstärken vorliegen. Jedoch konnte hierfür kein Nachweis erbracht werden.

In Abbildung (d) ist das Chromatogramm des Pulsversuches bei einem pH-Wert der Feedlösung von 8 dargestellt. Bei einem pH-Wert von 8 liegt  $> 99\%$   $IA^{2-}$  vor. Der Verlauf der IA Konzentration im Gemisch-Puls ist erneut in exzellenter Übereinstimmung mit dem Konzentrationsverlauf des entsprechenden Reinstoff-Versuchs. Es ist zu beobachten, dass sowohl der IA Peak im Reinstoff-Puls als auch im Gemisch-Puls eine leichte Schulter in der abfallenden Flanke aufweist. Hierfür konnte keine Erklärung gefunden werden.

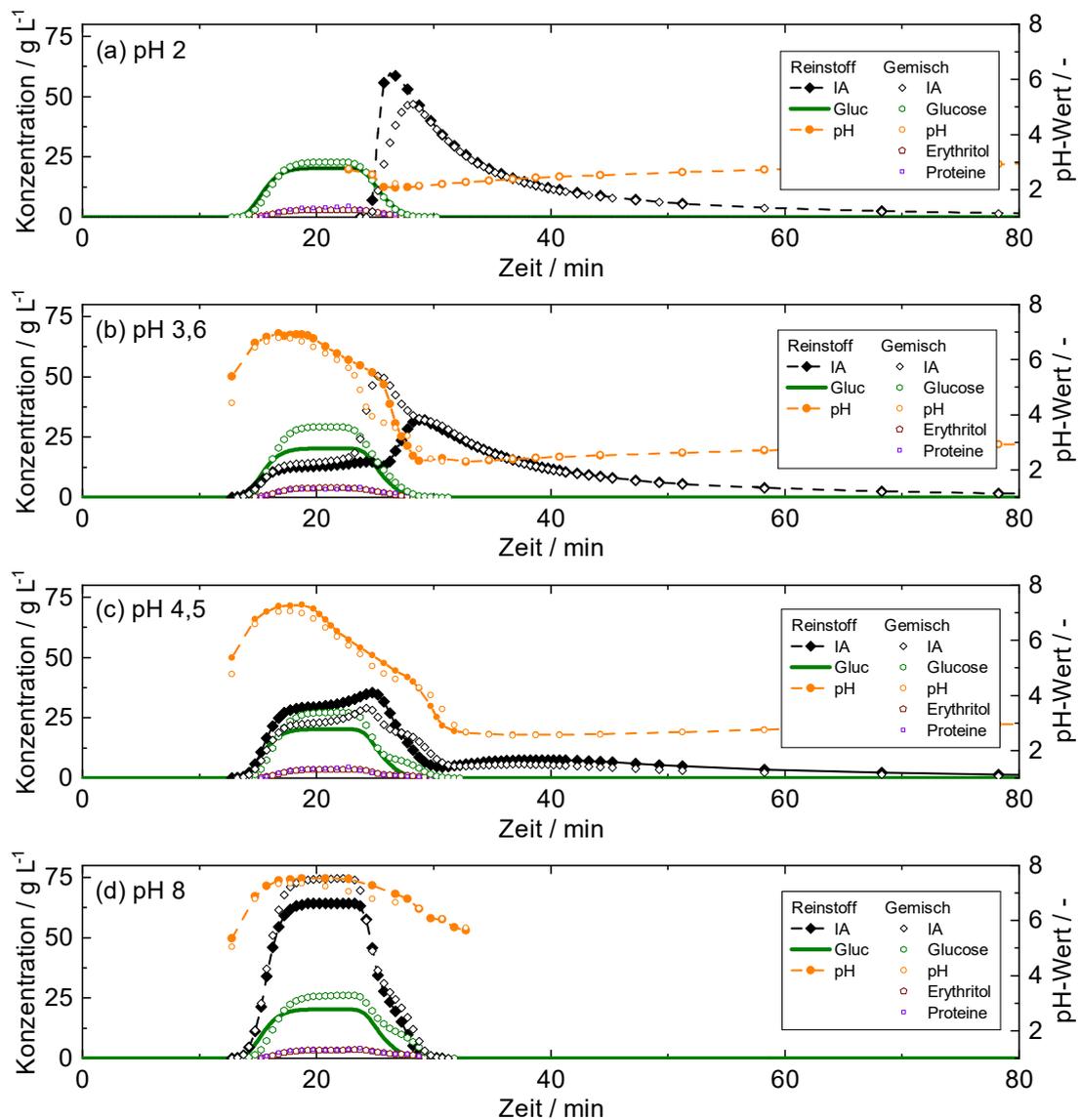
Der Elutionszeitpunkt der Glucose des Gemisch-Pulses ist erneut später als im Reinstoff-Puls. Zudem ist ein leichtes Tailing der Glucose im Gemisch-Puls zu beobachten. Beide Effekte werden erneut durch die Anwesenheit von  $IA^{2-}$  begründet. Da der beobachtete Effekt von geringer Ausprägung und außerhalb des für den *in situ* Trennprozess relevanten pH-Wert Bereiches ist, wurde die Signifikanz im Folgenden als untergeordnet betrachtet.

## 4.5. Untersuchung des kompetitiven Adsorptionsverhaltens im Fermentationsüberstand

Um das kompetitive Adsorptionsverhalten zwischen IA und allen in einem Fermentationsüberstand vorliegenden Nebenkomponten (Zucker, Salze, Proteine, Aminosäuren, etc.) zu untersuchen, wurden pH-abhängige Pulsversuche mit Fermentationsüberstand durchgeführt. Zu diesem Zweck wurden die pH-Werte der Fermentationslösungen von ihrem initialen pH-Wert ( $\approx 3,6$ ) durch Zugabe von HCl beziehungsweise NaOH auf die pH-Werte von 2, 3,6, 4,5 und 8 eingestellt. Dies resultierte zum Teil in Verdünnungseffekten, deren Einfluss im Rahmen der Ergebnisdiskussion berücksichtigt wurden.

In Abbildung 4.3 (a) – (d) sind die pH-abhängigen Pulsversuche sowie als Referenz die zugehörigen pH-abhängigen Reinstoff-Pulsversuche dargestellt. In jeder Abbildung sind

die Konzentrationsverläufe von IA und Glucose sowie der Verlauf des pH-Wertes des Reinstoff- und Gemisch-Pulsversuches aufgetragen. Zusätzlich ist der Konzentrationsverlauf von Erythritol als Nebenkomponente im als relevant definierten Konzentrationsbereich ( $> 5 \text{ g L}^{-1}$ ) sowie der Konzentrationsverlauf von Proteinen als Nebenkomponente mit möglichen hydrophoben, proteinspezifischen Wechselwirkungen dargestellt.



**Abbildung 4.3.:** Pulsversuche mit Fermentationsüberständen bei den pH-Werten in der Feedlösung von pH 2 (a), 3,6 (b), 4,5 (c) und 8 (d). Die Chromatogramme zeigen die Konzentrationen von IA und Glucose im jeweiligen Reinstoff-Pulsversuch, die Konzentrationen von IA, Glucose, Erythritol und Proteinen im Gemisch-Pulsversuch sowie die pH-Werte im Reinstoff-Pulsversuch von IA und den pH-Wert im Gemisch-Pulsversuch.

In Abbildung 4.3 (a) ist der Pulsversuch bei einem pH-Wert von 2 in der Feedlösung dargestellt. Die Konzentrationsverläufe von IA im Reinstoff- und Gemisch-Pulsversuch

sind in sehr guter Übereinstimmung. IA eluiert im Reinstoff-Pulsversuch etwas früher. Dies wird auf eine höhere Konzentration von IA im Feedgemisch des Reinstoff-Pulsversuches und einer konvexen Isothermenform zurückgeführt. Diese Schlussfolgerung wird durch ein deckungsgleiches Tailing bestätigt. Der Konzentrationsverlauf von IA im Gemisch-Pulsversuch weist ein leichtes Fronting auf, welches jedoch als nicht signifikant bewertet wird. Eine mögliche Ursache für das leichte Fronting könnte die Pufferwirkung des Fermentationsüberstandes sein, welches in einen erhöhten Anteil von  $\text{IAH}^-$  zu Elutionsbeginn resultieren könnte.

Auf Basis der Ergebnisse wird geschlussfolgert, dass Nebenkomponten eines Fermentationsgemisches keine signifikanten kompetitiven Adsorptionseigenschaften gegenüber  $\text{IAH}_2$  aufweisen. Die Konzentrationsverläufe von Glucose im Reinstoff- und Gemisch-Pulsversuch sind in sehr guter Übereinstimmung. Unterschiede in der maximalen Konzentration sind erneut auf unterschiedliche Konzentrationen der Feedlösungen zurückzuführen. Im Gemisch-Pulsversuch wurden neben den Konzentrationsverläufen von IA und Glucose auch die Konzentrationsverläufe von Erythritol sowie Proteinen untersucht. Sowohl Erythritol als auch Proteine eluieren nahezu zeitgleich mit Glucose, was auf geringe Wechselwirkungen der Komponenten mit dem hydrophoben Adsorbent schließen lässt.

Abbildung 4.3 (b) zeigt den Pulsversuch bei einem pH-Wert von 3,6 in der Feedlösung. Es ist zu berücksichtigen, dass der Fermentationsprozess bei einem pH-Wert von 3,6 betrieben wird [93]. Die Konzentrationsverläufe von IA im Reinstoff- und Gemisch-Pulsversuch sind unter Berücksichtigung unterschiedlicher Konzentrationen der Stoffe in der Feedlösung in guter Übereinstimmung. Aufgrund der höheren IA Konzentration in der Feedlösung des Gemisch-Pulsversuches sowie einer konvexen Isothermen (vergleiche Abbildung 3.10) verschiebt sich die Elutionsfront von  $\text{IAH}_2$  zu früheren Elutionszeitpunkten. Aufgrund dessen verschiebt sich das Peakmaximum. Die Unterschiede in den Konzentrationsverläufen von IA werden daher nicht auf kompetitive Wechselwirkungen zurückgeführt. Ein Vergleich der pH-Wert Verläufe des Reinstoff- und Gemisch-Pulsversuches bestätigt diese Vermutung. Zwischen 0 – 25 min und ab 30 min weisen die pH-Wert Verläufe eine sehr gute Übereinstimmung auf. Zwischen 25 – 30 min liegen pH-Wert Messungen im Gemisch-Pulsversuch signifikant niedriger als im Reinstoff-Pulsversuch, was auf einen erhöhten Anteil von  $\text{IAH}_2$  schließen lässt. Die Konzentrationsverläufe von Glucose sind erneut in sehr guter Übereinstimmung. Zudem ist keine pH-abhängige Änderung des Elutionsverhaltens von Erythritol beziehungsweise Proteinen im Vergleich zu Abbildung 4.3 (a) zu beobachten.

In Abbildung 4.3 (c) ist der Pulsversuch bei einem pH-Wert von 4,5 in der Feedlösung dargestellt. Die Konzentrationsverläufe von IA im Reinstoff- und Gemisch-Pulsversuch sind in guter Übereinstimmung. Unterschiede sind insbesondere zwischen ca. 25 – 30 min zu beobachten. Es wird vermutet, dass die Unterschiede durch die niedrigere IA Konzentration in der Feedlösung des Gemisch-Pulsversuches verursacht werden. Aufgrund der niedrigeren IA Konzentration in der Feedlösung in Kombination mit einer Isotherme mit Sättigungsverhalten eluiert  $\text{IAH}_2$  zu späteren Elutionszeitpunkten. Da vermutet wird, dass während der Elution von  $\text{IAH}_2$  eine Dissoziation von  $\text{IAH}_2$  zu  $\text{IAH}^-$  stattfindet, eluieren Teile von  $\text{IAH}^-$  ebenfalls zu späteren Elutionszeitpunkten. Es wird vermutet, dass die Überlagerung von  $\text{IAH}_2$  und  $\text{IAH}^-$  zu den Abweichungen der Konzentrationsverläufe von

IA im Reinstoff- und Gemisch-Pulsversuch führen. Die pH-Wert Verläufe der Reinstoff- und Gemisch-Pulsversuche sind in guter Übereinstimmung. Zwischen 25 – 30 min sind Abweichungen zu beobachten, welche die Vermutungen zum Elutionsverhalten von IA bestätigen. Der pH-Wert im Gemisch-Pulsversuch weist zwischen 25 – 30 min einen flacheren Verlauf auf und fällt später als im Reinstoff-Pulsversuch auf niedrigere pH-Werte. Dies bestätigt die spätere Elution von  $\text{IAH}_2$  im Gemisch-Pulsversuch und ferner die erhöhte Konzentration von  $\text{IAH}^-$  im Zeitraum zwischen 25 – 30 min.

Die Konzentrationsverläufe von Glucose weisen eine gute Übereinstimmung auf. Es ist zu beobachten, dass im Gemisch-Pulsversuch zwischen 25 – 30 min ein Tailing im Konzentrationsverlauf von Glucose auftritt. Da dieses Phänomen im zugehörigen Gemisch-Pulsversuch im artifiziiellen System nicht beobachtet werden konnte, wird das Tailing auf Effekte durch Komponenten im Fermentationsüberstand zurückgeführt. Diese Effekte könnten beispielsweise eine Änderung der Polarität der mobilen Phase sein, sodass Glucose im Fermentationsüberstand eine erhöhte Wechselwirkung mit dem Adsorbent aufweist. Ferner könnte eine erhöhte Zugänglichkeit des Porenvolumens im Fermentationsüberstand vorliegen. Die genaue Ursache konnte im Rahmen dieser Arbeit nicht geklärt werden. Die Konzentrationsverläufe von Erythritol und Proteinen weisen keine Unterschiede im Vergleich zu den Pulsversuchen bei den pH-Werten von 2 und 3,6 in den Feedlösungen auf.

Abbildung 4.3 (d) zeigt den Pulsversuch bei einem pH-Wert von 8 in der Feedlösung. Die Konzentrationsverläufe von IA im Reinstoff- und Gemisch-Pulsversuch sind unter Berücksichtigung der verschiedenen IA Konzentrationen in den Feedlösungen in sehr guter Übereinstimmung. Die Konzentrationsverläufe von Glucose weisen Unterschiede auf. Im Gemisch-Pulsversuch weist Glucose einen späteren Elutionszeitpunkt sowie, ähnlich zum Glucoseverlauf bei einem pH-Wert von 4,5, ein Tailing auf. Beide Beobachtungen konnten bereits im zugehörigen Gemisch-Pulsversuch unter Verwendung eines artifiziiellen Systems gemacht werden. Es konnte keine Ursache für dieses Phänomen gefunden werden. Da die Effekte jedoch von geringer Ausprägung sind und außerhalb des pH-Wertes des Fermentationsprozesses von 3,6 liegen, wurden diese im Folgenden nicht weiter untersucht. Die Verläufe der pH-Werte sind in guter Übereinstimmung. Im Gemisch-Pulsversuch liegen die pH-Werte leicht unterhalb der pH-Werte im Reinstoff-Pulsversuch. Die Konzentrationsverläufe von Erythritol und Proteinen weisen erneut keine Unterschiede im Vergleich zu den Pulsversuchen bei den pH-Werten von 2, 3,6 und 4,5 in den Feedlösungen auf.

## 4.6. Zusammenfassung und Zwischenfazit

Das Ziel des Kapitels war es, kompetitive Adsorptionseffekte zwischen relevanten Komponenten einer Fermentationslösung und IA zu untersuchen und deren Signifikanz zu bewerten. Es konnte durch den Vergleich von Chromatogrammen von pH-abhängigen Pulsversuchen mit reiner IA und einem artifiziiellen IA-Glucose Gemisch gezeigt werden, dass keine kompetitiven Wechselwirkungen zwischen  $\text{IAH}_2$  bzw.  $\text{IAH}^-$  und Glucose bestehen. Es wurden mögliche Wechselwirkungen zwischen  $\text{IA}^{2-}$  und Glucose beobachtet. Durch den Vergleich von Chromatogrammen von pH-abhängigen Pulsversuchen mit reiner IA und einem IA enthaltenden Fermentationsüberstand wurde gezeigt, dass zudem

keine kompetitiven Wechselwirkungen zwischen  $\text{IAH}_2$  bzw.  $\text{IAH}^-$  und Komponenten eines beispielhaften Fermentationsprozesses bestehen. Erneut wurden mögliche Wechselwirkungen zwischen  $\text{IA}^{2-}$  und Nebenkomponenten einer Fermentationslösung beobachtet. Diese wurden jedoch als nicht signifikant eingestuft. Eine detaillierte Untersuchung pH-abhängiger, kompetitiver Wechselwirkungen zwischen IA und Komponenten einer Fermentationslösung würde die Aufnahme kompetitiver Adsorptionsisothermen beinhalten. Dies war jedoch nicht Ziel dieser Arbeit.

# 5. Modellentwicklung zur simulativen Abbildung des Trennprozesses

Teile des Kapitels wurden bereits in folgender **wissenschaftlichen Fachzeitschrift** veröffentlicht:

- A. Biselli<sup>1</sup>, R. A. Reifsteck<sup>1</sup>, M. Tesanovic, A. Jupke (2024), Model-based investigation of the pH-dependent chromatographic separation of itaconic acid from aqueous solution using strongly hydrophobic adsorbents, *Journal of Chromatography A*,  
<https://doi.org/10.1016/j.chroma.2024.465251>

<sup>1</sup> Autoren haben gleich zur Publikation beigetragen.

## 5.1. Einleitung

In den vorangegangenen Kapiteln wurde zunächst ein grundlegendes Verständnis hinsichtlich des pH-abhängigen Dissoziationsverhaltens von IA in wässriger Lösung unter der Annahme einer idealen Lösung sowie unter Berücksichtigung von Nicht-Idealitäten aufgrund hoher Ionenstärken erlangt. Auf dieser Basis wurde anschließend das pH-abhängige Adsorptionsverhalten von reiner IA untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass maßgeblich  $\text{IAH}_2$  mit dem Adsorbent wechselwirkt.  $\text{IAH}^-$  und  $\text{IA}^{2-}$  zeigten nur sehr geringe Wechselwirkungen mit dem Adsorbent. Im Rahmen der Diskussion pH-abhängiger Pulsversuche unter Einsatz von in-line Raman-Spektroskopie zur in-line Detektion der Spezies von IA am Säulenauslass wurde die Forschungshypothese unterstützt, dass der chromatographische Trennprozess von IA durch eine Überlagerung von speziesabhängigen Adsorptions- mit lokal stattfindenden Dissoziationsreaktionen dominiert wird. Durch die Aufnahme einer Adsorptionsisotherme für Glucose und den Vergleich mit den pH-abhängigen Adsorptionsisothermen für IA wurde darüber hinaus gezeigt, dass die Adsorption von  $\text{IAH}_2$  gegenüber Glucose, als Substrat des Fermentationsprozesses, eine hohe Selektivität aufweist. Kompetitive Adsorptionseffekte zwischen IA und Bestandteilen einer Fermentationsbrühe wurden im Rahmen von Pulsversuchen für den relevanten pH-Wert Bereich des betrachteten Fermentationsprozesses als vernachlässigbar evaluiert.

Im folgenden Kapitel wird auf Basis der Erkenntnisse der vorangegangenen Kapitel ein neuartiges Simulationsmodell hergeleitet, welches alle als relevant identifizierten Phänomene im chromatographischen Trennprozess abbildet. Das übergeordnete Ziel des Simulationsmodells ist es, durch einen Vergleich experimenteller und zugehöriger simulativer Pulsversuche die Relevanz der in den vorangegangenen Kapiteln identifizierten Phänomene zu untersuchen. Ferner ermöglichen simulative Parameterstudien eine fundierte Analyse von Einflussparametern auf den Trennprozess und damit einhergehend

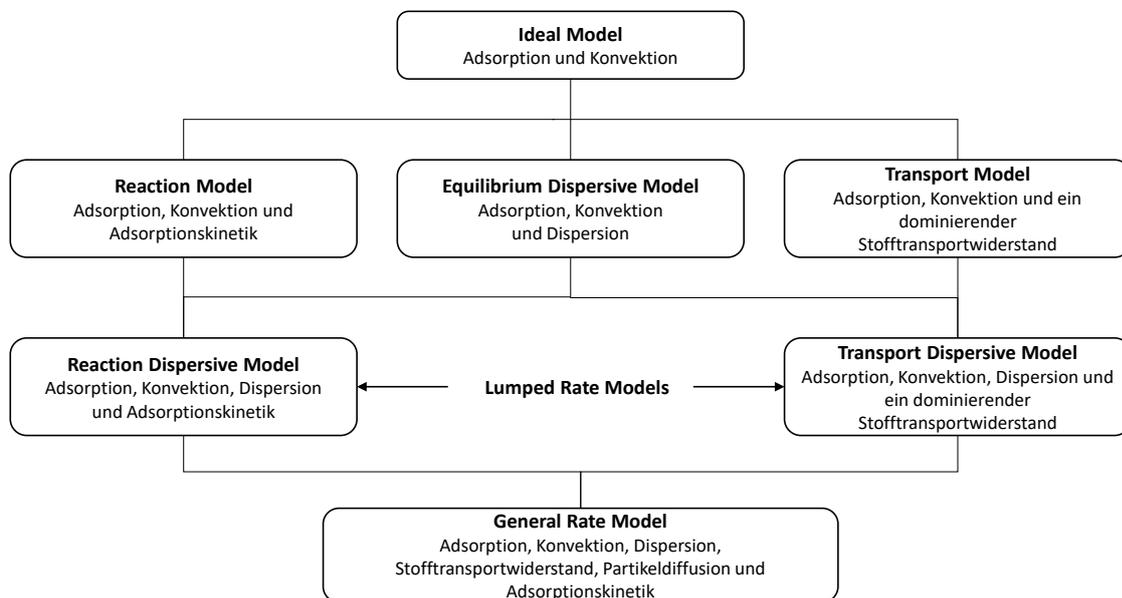
eine signifikante Steigerung des Prozessverständnisses.

## 5.2. Grundlagen der Modellierung chromatographischer Trennprozesse

In der Literatur sind zahlreiche Modellansätze zur Simulation chromatographischer Trennprozesse dokumentiert [71, 72, 95]. Dabei werden allgemein mechanistische, hybride und datengetriebene Modelle unterschieden. Mechanistische Modelle bilden die physikalischen und chemischen Vorgänge in einem Prozess durch differential-algebraische Gleichungssysteme ab. Datengetriebene Modelle verzichten auf die Abbildung physikalischer und chemischer Vorgänge und stützen ihre simulativen Vorhersagen auf Betriebsdaten. Die Simulationszeiten datengetriebener Modelle sind üblicherweise um ein Vielfaches geringer als die Simulationszeiten mechanistischer Modelle, jedoch ist eine große Datenbasis für verlässliche Simulationsergebnisse notwendig. Eine Kombination aus einem mechanistischen und datengetriebenen Modell ist ein hybrides Modelle.

Im Folgenden wurden nur mechanistische Modellansätze betrachtet, um die in den vorangegangenen Kapiteln als relevant identifizierten Phänomene im Rahmen simulativer Analysen zu untersuchen.

Eine Übersicht der geläufigsten mechanistischen Modelle ist in Abbildung 5.1 dargestellt [23].



**Abbildung 5.1.:** Ansätze zur Modellierung chromatographischer Trennprozesse. Adaptiert von Schmidt-Traub et al. (2020) [23].

Alle dargestellten Modellansätze bilden relevante Phänomene chromatographischer Trennprozesse ab. Zu diesen Phänomenen zählen der konvektive, dispersive und diffusive

Stofftransport sowie Adsorptionsgleichgewichte bzw. -kinetiken. Die Ansätze unterscheiden sich jedoch in der Art und Anzahl der abgebildeten Phänomene.

Das **Ideal Model** stellt den einfachsten Modellansatz dar. In diesem wird ausschließlich ein konvektiver Stofftransport berücksichtigt sowie ein lokales Gleichgewicht zwischen mobiler und stationärer Phase angenommen [71].

Modelle, welche ein geschwindigkeitslimitierendes Phänomen berücksichtigen, sind das **Reaction Model**, das **Equilibrium Dispersive Model** sowie das **Transport Model**.

Im Reaction Model wird der Adsorptionsvorgang als geschwindigkeitslimitierend erachtet. Anstelle eines Adsorptionsgleichgewichts wird eine Adsorptionskinetik berücksichtigt. Da der Adsorptionsvorgang jedoch im Normalfall deutlich schneller als andere Stofftransporteffekte abläuft [71, 95], ist das Modell nur für Sonderfälle einzusetzen.

Im Equilibrium Dispersive Model wird zusätzlich zum Adsorptionsgleichgewicht und dem konvektiven Stofftransport ein Dispersionsterm berücksichtigt. Dieser Dispersionsterm fasst alle bandenverbreiternden Effekte aufgrund von Packungsnichtidealitäten sowie Massentransfereffekten zusammen [23].

Das Transport Model bildet neben dem Adsorptionsgleichgewicht und dem konvektiven Stofftransport einen dominierenden Stofftransportwiderstand ab. Dieser ist bspw. der diffusive Stofftransport aus der außerpartikulären Phase in das Porenvolumen des Adsorbents.

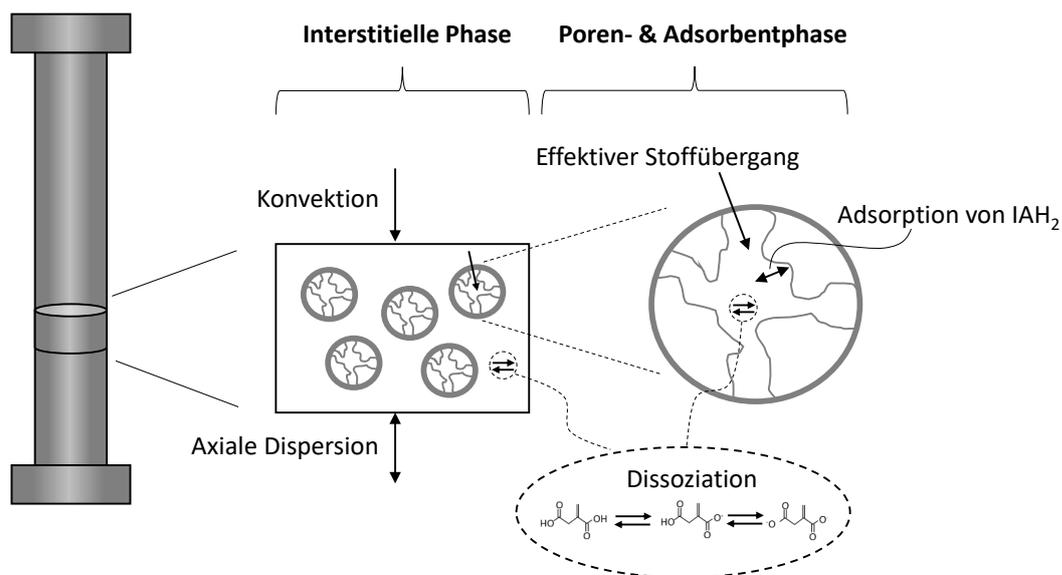
Die sogenannten **Lumped Rate Models** berücksichtigen ein zweites geschwindigkeitslimitierendes Phänomen. Zu den Lumped Rate Models zählen das **Reaction Dispersive Model** sowie das **Transport Dispersive Model**. In beiden Modellansätzen wird der konvektive und dispersive Stofftransport abgebildet. Im Reaction Dispersive Model wird zusätzlich die Adsorptionskinetik berücksichtigt, wohingegen im Transport Dispersive Model zusätzlich zur axialen Dispersion ein separater Stofftransportwiderstand abgebildet wird.

Den allgemeinsten Ansatz zur Abbildung chromatographischer Trennprozesse stellen die **General Rate Models** dar. Diese bilden den konvektiven und dispersiven Stofftransport in der außerpartikulären Phase ab, einen Stofftransportwiderstand aus der außerpartikulären Phase in das Adsorbentpartikel, innerpartikuläre Diffusionsvorgänge sowie ein Adsorptionsgleichgewicht oder eine Adsorptionskinetik.

## 5.3. Modellentwicklung

Auf Basis der Ergebnisse der vorangegangenen Kapitel wurde ein Simulationsmodell entwickelt, welches die in den vorangegangenen Kapiteln als relevant identifizierten Phänomene in der Trennsäule abbildet.

Diese sind schematisch in Abbildung 5.2 anhand eines infinitesimalen Volumenelementes der Trennsäule dargestellt.



**Abbildung 5.2.:** Darstellung eines infinitesimalen Volumenelementes einer chromatographischen Trennsäule. Das Volumenelement ist in die außerpartikuläre Phase, das Porenvolumen sowie das feste Adsorbentvolumen unterteilt. Dargestellt sind alle Phänomene, welche auf Basis der Ergebnisse der vorangegangenen Kapitel als den Trennprozess dominierend eingeschätzt wurden. Darstellung angelehnt an Biselli et al. (2024) [96].

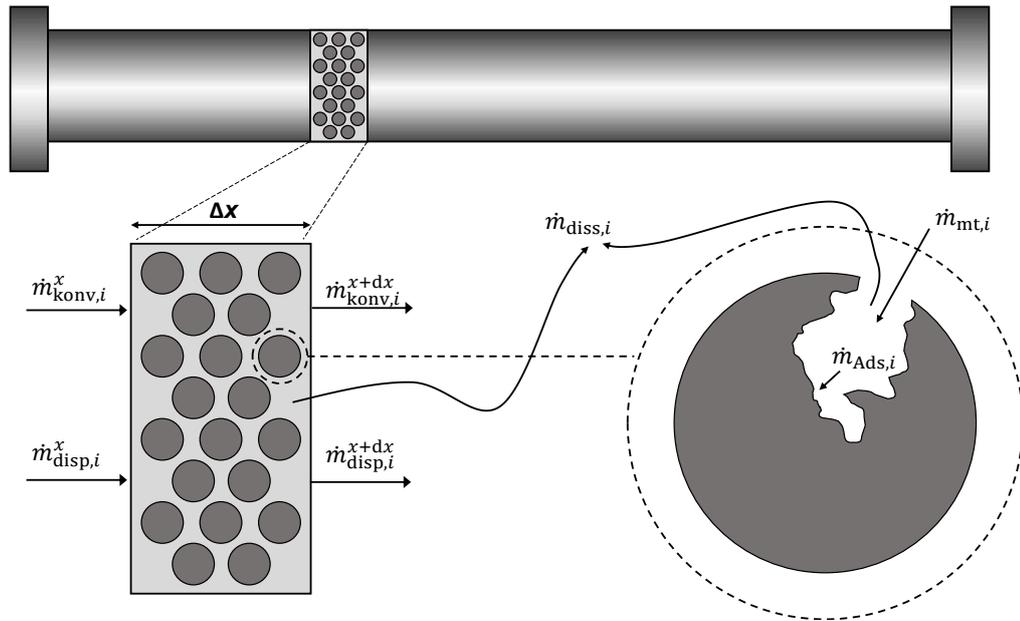
Als Basis des in dieser Arbeit entwickelten Simulationsmodells diente die Modellstruktur eines Transport Dispersive Model [75, 97]. Dieses bildet einen konvektiven Stofftransport sowie eine axiale Dispersion aufgrund fluiddynamischer Effekte in der außerpartikulären Phase ab. Ferner wird ein Massentransferwiderstand angenommen, welcher den Stofftransportwiderstand bei der Diffusion aus der außerpartikulären Phase in das Porenvolumen sowie den Stofftransportwiderstand bei der innerpartikulären Diffusion zusammenfasst. Auf eine separate Berücksichtigung eines Stofftransportwiderstandes im Porenvolumen wurde aufgrund des geringen Molekulargewichtes von IA verzichtet. Auf Basis der Erkenntnisse dieser Arbeit wurde angenommen, dass ausschließlich die vollständig protonierte IA Spezies  $\text{IAH}_2$  aus der Porenphase auf die innere Adsorbentphase adsorbiert. Die Adsorption von  $\text{IAH}^-$  und  $\text{IA}^{2-}$  wurde vernachlässigt. Da die lokal in der Trennsäule vorliegenden Anteile der drei IA Spezies vom lokal vorliegenden pH-Wert abhängen, wurden sowohl für das außerpartikuläre Volumen als auch das Porenvolumen die lokal auftretenden Dissoziationsreaktionen berücksichtigt.

Dieser Ansatz ermöglichte die zeitaufgelöste Bestimmung des lokalen pH-Wertes in der Chromatographiesäule, wozu bislang nur vereinzelte Studien, insbesondere in der Ionenaustauschchromatographie [98, 99], bekannt sind. Der Einfluss lokal hoher Ionenstärken auf das Dissoziationsgleichgewicht wurde im Rahmen dieser Arbeit durch die flexible Berücksichtigung des TdJ-Modells zur Berechnung von Aktivitätskoeffizienten abgebildet. Durch die notwendige Berücksichtigung zweier Gleichgewichtsreaktionen, der speziesabhängigen Adsorptionsreaktionen sowie der lokal stattfindenden Dissoziationsreaktionen, handelte es sich um einen iterativen Prozess. Aus numerischen Gründen wurde daher eine Adsorptionskinetik anstelle eines Adsorptionsgleichgewichtes berücksichtigt. Es wurde jedoch davon ausgegangen, dass die Adsorptiongeschwindigkeit nicht limitierend ist [71].

## 5.4. Herleitung des Simulationsmodells

### 5.4.1. Herleitung der Bilanzgleichungen

Für die Implementierung der Modellvorstellung wurden differentielle Massenbilanzen aufgestellt. Zu diesem Zweck wurde die Säule axial in  $N_x$  Abschnitte diskretisiert. Abbildung 5.3 stellt ein differentielles Volumenelement der Säule der Länge  $\Delta x$  und die im Simulationsmodell berücksichtigten Massenströme und Quellterme dar.



**Abbildung 5.3.:** Darstellung eines differentiellem Volumenelementes einer chromatographischen Trennsäule inklusive der Darstellung der im Simulationsmodell berücksichtigten Massenströme und Quellterme. Das Volumenelement ist in die außerpartikuläre Phase, das Porenvolumen sowie das feste Adsorbentvolumen unterteilt.

Die differentielle Massenbilanz einer Komponente  $i$  in der außerpartikulären Phase lautet:

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t} m_{\text{akk,int},i}(x, t) = & \dot{m}_{\text{konv},i}^x(x, t) - \dot{m}_{\text{konv},i}^{x+dx}(x, t) \\ & + \dot{m}_{\text{disp},i}^x(x, t) - \dot{m}_{\text{disp},i}^{x+dx}(x, t) - \dot{m}_{\text{mt},i}(x, t) + \dot{m}_{\text{diss},i}(x, t). \end{aligned} \quad (5.1)$$

Hierbei stellt  $\dot{m}_{\text{konv},i}$  den konvektiven Massenstrom,  $\dot{m}_{\text{disp},i}$  den dispersiven Massenstrom,  $\dot{m}_{\text{mt},i}$  den Massenstrom vom außerpartikulären Flüssigkeitsvolumen in das Porenvolumen und  $\dot{m}_{\text{diss},i}$  die Änderung der Masse der Komponente  $i$  aufgrund von Dissoziationsreaktionen dar.

Die Massenbilanz einer Komponente  $i$  in der Porenflüssigkeit lautet:

$$\frac{\partial}{\partial t} m_{\text{akk,pore},i}(x, t) = \dot{m}_{\text{mt},i}(x, t) + \dot{m}_{\text{diss},i}(x, t) - \dot{m}_{\text{ads},i}(x, t). \quad (5.2)$$

Hierbei stellt  $\dot{m}_{\text{ads},i}$  den auf die innerpartikuläre Adsorbentoberfläche adsorbierenden Massenstrom der Komponente  $i$  dar.

Die Massenbilanz der Adsorbentoberfläche lautet:

$$\frac{\partial}{\partial t} m_{\text{akk,ads},i}(x, t) = \dot{m}_{\text{ads},i}(x, t). \quad (5.3)$$

Gleichung (5.1) wird durch Anwendung einer Taylorreihe erster Ordnung

$$\dot{m}^{x+dx} \approx \dot{m}^x + \frac{\partial \dot{m}^x}{\partial x} dx \quad (5.4)$$

zu

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t} m_{\text{akk,int},i}(x, t) = & - \frac{\partial \dot{m}_{\text{konv},i}^x(x, t) + \partial \dot{m}_{\text{disp},i}^x(x, t)}{\partial x} \cdot dx \\ & - \dot{m}_{\text{mt},i}(x, t) + \dot{m}_{\text{diss},i}(x, t). \end{aligned} \quad (5.5)$$

vereinfacht.

Um die vorgestellten Bilanzgleichungen konzentrationsbasiert zu formulieren, ist es notwendig, die differentiellen Volumina mithilfe der in Kapitel 3.2.3 eingeführten Porositäten aufzustellen. Zur vereinfachten Lesbarkeit wurde im Folgenden auf die Angabe von Orts- und Zeitabhängigkeiten verzichtet.

## 5.4.2. Volumenbezogene Massenbilanzen

### Akkumulierungsterme

Die in den Gleichungen (5.1) – (5.3) bilanzierten differentiellen Volumenelemente der außerpartikulären Phase  $V_{\text{int}}$ , des Porenvolumens  $V_{\text{pore}}$  sowie des Feststoffvolumens des Adsorbents  $V_{\text{ads}}$  werden wie folgt berechnet

$$dV_{\text{int}} = \varepsilon_s \cdot A_s \cdot dx \quad (5.6)$$

$$dV_{\text{pore}} = \varepsilon_p \cdot (1 - \varepsilon_s) \cdot A_s \cdot dx \quad (5.7)$$

$$dV_{\text{ads}} = (1 - \varepsilon_p) \cdot (1 - \varepsilon_s) \cdot A_s \cdot dx \quad (5.8)$$

, wobei  $A_s$  die Querschnittsfläche der Säule ist.

Mithilfe der Gleichungen (5.6) – (5.8) können die Massenbilanzen (5.1) – (5.3) volumenbezogen durch die entsprechenden Konzentrationen der Komponenten  $i$  aufgestellt

werden

$$m_{\text{akk,int},i} = c_{\text{int},i} \cdot dV_{\text{int}} = c_{\text{int},i} \cdot \varepsilon_s \cdot A_s \cdot dx \quad (5.9)$$

$$m_{\text{akk,pore},i} = c_{\text{pore},i} \cdot dV_{\text{pore}} = c_{\text{pore},i} \cdot \varepsilon_p \cdot (1 - \varepsilon_s) \cdot A_s \cdot dx \quad (5.10)$$

$$m_{\text{akk,ads},i} = q_i \cdot dV_{\text{ads}} = q_i \cdot (1 - \varepsilon_p) \cdot (1 - \varepsilon_s) \cdot A_s \cdot dx. \quad (5.11)$$

Dabei stellen  $c_{\text{int},i}$  und  $c_{\text{pore},i}$  die Konzentrationen in der außerpartikulären Phase und dem Porenvolumen und  $q_i$  die Beladung des Adsorbent dar.

### Konvektion

Der konvektive Massenstrom  $\dot{m}_{\text{konv},i}$  wird mithilfe der außerpartikulären Durchflussgeschwindigkeit durch

$$\dot{m}_{\text{konv},i} = \varepsilon_s \cdot A_s \cdot u_{\text{int}} \cdot c_{\text{int},i} \quad (5.12)$$

berechnet.

### Dispersion

Der dispersive Massenstrom  $\dot{m}_{\text{disp},i}$  wird unter Anwendung des 1. Fick'schen Gesetzes durch

$$\dot{m}_{\text{disp},i} = -\varepsilon_s \cdot A_s \cdot D_{\text{ax}} \frac{\partial c_{\text{int},i}}{\partial x} \quad (5.13)$$

berechnet.

Dabei stellt  $D_{\text{ax}}$  den Dispersionskoeffizienten dar. Dieser wird gemäß dem folgenden empirischen Zusammenhang [100] über

$$D_{\text{ax}} = \frac{\varepsilon_s \cdot u_{\text{int}} \cdot d_p}{0,011 \cdot (\varepsilon_s \cdot Re)^{0,48} + 0,2} \quad (5.14)$$

mit

$$Re = \frac{\rho \cdot u_{\text{int}} \cdot d_p}{\mu} \quad (5.15)$$

mit  $\rho$  als Dichte,  $d_p$  als Partikeldurchmesser und  $\mu$  als dynamische Viskosität berechnet.

### Massentransfer

Der Massentransfer von der außerpartikulären Flüssigkeit in die innerpartikuläre Flüssigkeit wird unter Zuhilfenahme eines effektiven Massentransferkoeffizienten  $k_{\text{eff}}$  durch

$$\dot{m}_{\text{mt},i} = k_{\text{eff},i} \cdot (c_{\text{int},i} - c_{\text{pore},i}) \cdot dA_{\text{o}} \quad (5.16)$$

berechnet.

Dabei werden in  $k_{\text{eff}}$  beim Diffusionsprozess auftretende Stofftransportwiderstände in einem Parameter zusammengefasst.  $A_{\text{o}}$  stellt die gesamte Adsorbentoberfläche aller Partikel im betrachteten Säulenabschnitt dar. Diese wird unter Annahme uniformer Adsorbentpartikel und einer Partikelanzahl  $N_{\text{p}}$  über

$$dA_{\text{o}} = N_{\text{p}} \cdot \pi d_{\text{p}}^2 = \frac{6}{d_{\text{p}}} \cdot (1 - \varepsilon_{\text{s}}) \cdot A_{\text{s}} \cdot dx \quad (5.17)$$

mit

$$N_{\text{p}} = \frac{dV_{\text{ads}}}{\text{Partikelvolumen}} = \frac{(1 - \varepsilon_{\text{s}}) \cdot A_{\text{s}} \cdot dx}{\frac{1}{6}\pi \cdot d_{\text{p}}^3} \quad (5.18)$$

berechnet.

### Adsorption

Der adsorbierende Massenstrom  $\dot{m}_{\text{ads},i}$  wird über

$$\dot{m}_{\text{ads},i} = (1 - \varepsilon_{\text{p}}) \cdot N_{\text{p}} \cdot \psi_{\text{ads/des},i} \cdot \frac{1}{6}\pi \cdot d_{\text{p}}^3 \quad (5.19)$$

berechnet, wobei  $\psi_{\text{ads/des},i}$  die Adsorptionsrate darstellt.

Die in dieser Arbeit verwendete Redlich-Peterson-Isotherme

$$q_i = K_i \frac{c_{\text{pore},i}}{1 + b_i \cdot c_{\text{pore},i}^{g_i}} \quad (5.20)$$

wurde aus numerischen Gründen, angelehnt an Schmidt-Traub et al. (2020) [23], in eine dynamische Isothermenform überführt.

Zu diesem Zweck wurde  $K_i$  über  $K_i = q_{\text{sat},i} \cdot b_i$  mit  $b_i = \frac{k_{\text{ads},i}}{k_{\text{des},i}}$  definiert. Dabei wurden  $k_{\text{ads}}$  und  $k_{\text{des}}$  als Adsorptions- und Desorptionsraten festgelegt. Durch Einsetzen und Umformen ergibt sich die Nettoadsorptionsrate  $\psi_{\text{ads/des},i}$  zu

$$\psi_{\text{ads/des},i} = q_{\text{sat},i} \cdot k_{\text{ads},i} \cdot c_{\text{pore},i} \cdot \left(1 - \frac{q_i}{q_{\text{sat},i}} \cdot c_{\text{pore},i}^{g_i-1}\right) - k_{\text{des},i} \cdot q_i \quad (5.21)$$

### Dissoziation

Die im System auftretenden Dissoziationsreaktionen sowie der Ansatz zur Berechnung der Konzentrationen aller Spezies wurden bereits in Kapitel 2 vorgestellt. Aus numerischen Gründen wurde die Annahme getroffen, dass HCl und NaOH stets vollständig dissoziiert vorliegen. Ferner wurde die Konzentration bzw. Aktivität von Wasser als konstant angenommen. Die Aktivitätskoeffizienten von ungeladenen Komponenten wurden als eins angenommen.

Das vereinfachte Gleichungssystem der Dissoziationsreaktionen lautet

$$\frac{dc_{\text{IAH}_2}}{dt} = k_{a1,b} \cdot a_{\text{IAH}^-} \cdot a_{\text{H}_3\text{O}^+} - k_{a1,f} \cdot a_{\text{IAH}_2} \quad (5.22)$$

$$\begin{aligned} \frac{dc_{\text{IAH}^-}}{dt} &= k_{a1,f} \cdot a_{\text{IAH}_2} - k_{a1,b} \cdot a_{\text{IAH}^-} \cdot a_{\text{H}_3\text{O}^+} \\ &\quad - k_{a2,f} \cdot a_{\text{IAH}^-} + k_{a2,b} \cdot a_{\text{IA}^{2-}} \cdot a_{\text{H}_3\text{O}^+} \end{aligned} \quad (5.23)$$

$$\frac{dc_{\text{IA}^{2-}}}{dt} = k_{a2,f} \cdot a_{\text{IAH}^-} - k_{a2,b} \cdot a_{\text{IA}^{2-}} \cdot a_{\text{H}_3\text{O}^+} \quad (5.24)$$

$$\begin{aligned} \frac{dc_{\text{H}_3\text{O}^+}}{dt} &= k_{a1,f} \cdot a_{\text{IAH}_2} - k_{a1,b} \cdot a_{\text{H}_3\text{O}^+} \cdot a_{\text{IAH}^-} + k_{a2,f} \cdot a_{\text{IAH}^-} \\ &\quad - k_{a2,b} \cdot a_{\text{H}_3\text{O}^+} \cdot a_{\text{IA}^{2-}} + k_{\text{H}_2\text{O},f} - k_{\text{H}_2\text{O},b} \cdot a_{\text{H}_3\text{O}^+} \cdot a_{\text{OH}^-} \end{aligned} \quad (5.25)$$

$$\frac{dc_{\text{OH}^-}}{dt} = k_{\text{H}_2\text{O},f} - k_{\text{H}_2\text{O},b} \cdot a_{\text{H}_3\text{O}^+} \cdot a_{\text{OH}^-} \quad (5.26)$$

, wobei  $a_i = \gamma_i \cdot c_i$  ist.

Im Falle der Berücksichtigung von Nicht-Idealitäten im Dissoziationsverhalten aufgrund lokal hoher Ionenstärken wurden die Aktivitätskoeffizienten ionischer Komponenten in der außerpartikulären Phase sowie dem Porenvolumen durch das TdJ-Modell berechnet. Die Ionenstärke wurde über Gleichung (2.12) berechnet. Die lokalen Konzentrationen von  $\text{Na}^+$  oder  $\text{Cl}^-$  wurden über die Schließbedingung der lokalen Elektroneutralität berechnet. Unter Vernachlässigung des Einflusses hoher Ionenstärken auf Dissoziationsreaktionen wurden alle  $\gamma_i$  zu eins gesetzt.

### Zusammenfassung des Gleichungssystems

Die Gleichungen (5.9), (5.10) und (5.11) sowie die Gleichungen (5.12), (5.13), (5.16) und (5.19) werden in die Gleichungen (5.1) – (5.3) eingesetzt. Daraus ergeben sich die volumenbezogenen Gleichungen (5.27) – (5.28) für  $i \in [\text{IAH}_2, \text{IAH}^-, \text{IA}^{2-}, \text{OH}^-, \text{H}_3\text{O}^+]$  als differentielle Gleichungen. Zusätzlich muss die Gleichung (5.29) für  $i \in [\text{IAH}_2]$  berücksichtigt werden.

$$\underbrace{\frac{\partial c_{\text{int},i}}{\partial t}}_{\text{Akkumulierung}} = \underbrace{-u_{\text{int}} \cdot \frac{\partial c_{\text{int},i}}{\partial x}}_{\text{Konvektion}} + \underbrace{D_{\text{ax}} \cdot \frac{\partial^2 c_{\text{int},i}}{\partial x^2}}_{\text{Axiale Dispersion}} - \underbrace{k_{\text{eff}} \cdot \frac{6}{d_p} \cdot \frac{1 - \varepsilon_s}{\varepsilon_s} \cdot (c_{\text{int},i} - c_{\text{pore},i})}_{\text{Massentransfer}} + \underbrace{R_i}_{\text{Dissoziation}} \quad (5.27)$$

$$\underbrace{\frac{\partial c_{\text{pore},i}}{\partial t}}_{\text{Akkumulierung}} = \underbrace{k_{\text{eff}} \cdot \frac{6}{d_p} \cdot \frac{1}{\varepsilon_p} \cdot (c_{\text{int},i} - c_{\text{pore},i})}_{\text{Massentransfer}} - \underbrace{\frac{1 - \varepsilon_p}{\varepsilon_p} \cdot \psi_{\text{ads/des},i}}_{\text{Adsorption}} + \underbrace{R_i}_{\text{Dissoziation}} \quad (5.28)$$

$$\underbrace{\frac{\partial q_{\text{IAH}_2}}{\partial t}}_{\text{Akkumulierung}} = \underbrace{\psi_{\text{ads/des,IAH}_2}}_{\text{Adsorption}} \quad (5.29)$$

Die Dissoziationsterme  $R_i$  der Komponenten wurden zur Übersichtlichkeit hier nicht ausgeschrieben. Für die ionischen Komponenten wurden die algebraischen Gleichungen des TdJ-Modells berücksichtigt. Anstelle von Massenkonzentrationen wurden in allen Simulationen Stoffmengenkonzentrationen verwendet.

Das hergeleitete Gleichungssystem wurde für jede axiale Diskretisierung der Säule zu jedem Zeitpunkt gelöst.

## 5.5. Vorstellung des Diskretisierungsschematas

Für die Lösung des Gleichungssystems in Matlab muss das partielle Differentialgleichungssystem in ein gewöhnliches Differentialgleichungssystem umgewandelt werden. Zu diesem Zweck wurden die Ortsableitungen im Konvektions- und Dispersionsterm axial diskretisiert. Eine radiale Diskretisierung wurde aufgrund der Annahme einer konstanten Konzentration im Säulenquerschnitt nicht vorgenommen. Im Folgenden wird das verwendete Diskretisierungsschema vorgestellt.

### 5.5.1. Ortsdiskretisierung

Für die Ortsdiskretisierung wird ein finites Volumen Schema verwendet [101]. Die Säule wird in  $N$  diskrete Volumina mit der Länge  $\Delta x$  aufgeteilt. Die Länge  $\Delta x$  eines diskreten Volumenelementes lautet mit der Säulenlänge  $L$

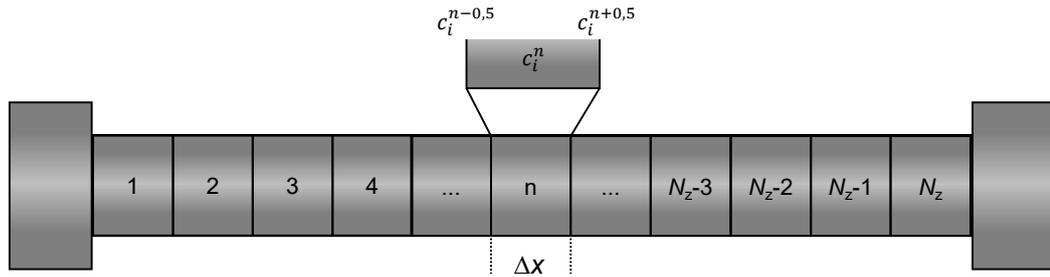
$$\Delta x = L/N. \quad (5.30)$$

Die Konzentrationen in der jeweiligen Mitte eines Volumenelementes  $n$  werden als  $c_i^n$  definiert. Die Konzentrationen an den jeweiligen Volumengrenzen werden als  $c_i^{n\pm 0,5}$  definiert.

Die Massenbilanz der außerpartikulären Phase lautet nach Einsetzen

$$\frac{\partial c_{\text{int},i}^n}{\partial t} = -u_{\text{int}} \cdot \frac{c_{\text{int},i}^{n+0,5} - c_{\text{int},i}^{n-0,5}}{\Delta x} + D_{\text{ax}} \cdot \frac{\frac{\partial c_{\text{int},i}^{n+0,5}}{\partial x} - \frac{\partial c_{\text{int},i}^{n-0,5}}{\partial x}}{\Delta x} - k_{\text{eff}} \cdot \frac{6}{d_p} \cdot \frac{1 - \varepsilon_s}{\varepsilon_s} \cdot (c_{\text{int},i} - c_{\text{pore},i}) + R_i \quad (5.31)$$

, wobei die Terme zur Berücksichtigung des Massentransfers sowie der Dissoziation aufgrund fehlender partieller Ableitung durch dieses Vorgehen nicht verändert werden.



**Abbildung 5.4.:** Axiale Diskretisierung der Säule und Benennung der Zellen.

Zur Diskretisierung des Terms der axialen Dispersion werden die Konzentrationsgradienten an den Volumengrenzen  $\frac{\partial c_i^{n\pm 0,5}}{\partial x}$  mittels symmetrischer Differenzen erster Ordnung berechnet [101]

$$\frac{\partial c_i^{n+0,5}}{\partial x} \approx \frac{c_i^{n+1} - c_i^n}{\Delta x} \quad (5.32)$$

, wodurch sich nach Einsetzen für die axiale Dispersion ein zentrales Differenzenschema

$$D_{\text{ax}} \frac{\partial^2 c_{\text{int},i}^n}{\partial x^2} = D_{\text{ax}} \cdot \frac{\frac{\partial c_{\text{int},i}^{n+0,5}}{\partial x} - \frac{\partial c_{\text{int},i}^{n-0,5}}{\partial x}}{\Delta x} \approx D_{\text{ax}} \cdot \frac{c_{\text{int},i}^{n-1} - 2 \cdot c_{\text{int},i}^n + c_{\text{int},i}^{n+1}}{\Delta x^2} \quad (5.33)$$

ergibt.

### Konvektion

Zur Bestimmung der Konzentrationen an den Volumengrenzen ( $c_i^{n\pm 0,5}$ ), welche zur axialen Diskretisierung des Konvektionsterms notwendig sind, wurde das "Weighted Essentially Non-Oscillatory" (WENO) Schema verwendet [101, 102]. Dieses stellt ein komplexes Diskretisierungsschema dar, welches insbesondere mit dem Ziel einer Reduzierung der Rechenzeit sowie einer Erhöhung der numerischen Stabilität der Simulationen im Vergleich zu einer klassischen Upwind Diskretisierung gewählt wurde.

In der Literatur gibt es zahlreiche Versionen des Schemas, welche für die axiale Diskretisierung von Chromatographiesäulen verwendet wurden [101, 103–106]. Im Rahmen

dieser Arbeit wurde sich an von Lieres et al. [101] orientiert. Das WENO-Schema baut auf dem Essentially Non-Oszillatory (ENO)-Schema auf, wobei die gesuchte Konzentration aus einer Auswahl von  $k$  verschiedenen Polynomen nach Gleichung

$$c_{i,r}^{(n+0,5)} = \sum_{j=0}^{k-1} A_{r,j}^{(k)} \cdot c_i^{(n-r+j)} \quad r = 0, \dots, k-1 \quad (5.34)$$

angenähert wird.

Die Variable  $A^{(k)}$  beinhaltet die Koeffizienten der Polynome, welche in Gleichung (5.35) für  $k = 1-3$  beispielhaft ausgeschrieben sind. Die Variable  $k$  repräsentiert die Anzahl der genutzten Polynome und ist dadurch indirekt ein Maß für die Genauigkeit der Approximation.  $A^{(k)}$  für  $k > 3$  wird in der Literatur beschrieben [102]. Da in der Chromatographiesäule die Fließgeschwindigkeit definitionsgemäß positiv ist, wurden alle Konzentrationen an den Grenzen über das Up-Wind Verfahren approximiert [101]. Entsprechend können alle Konzentrationen an den Grenzen als  $c_i^{(n+0,5)}$  berechnet werden.

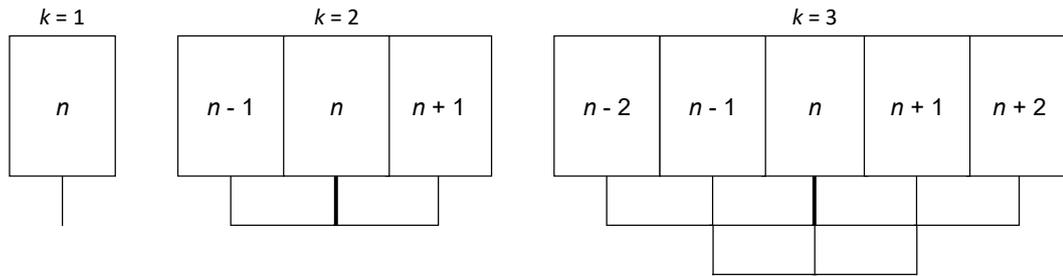
$$A^{(1)} = \begin{bmatrix} 1 \end{bmatrix} \quad A^{(2)} = \begin{bmatrix} \frac{1}{2} & \frac{1}{2} \\ -\frac{1}{2} & \frac{3}{2} \end{bmatrix} \quad A^{(3)} = \begin{bmatrix} \frac{1}{3} & \frac{5}{6} & -\frac{1}{6} \\ -\frac{1}{6} & \frac{5}{6} & \frac{1}{3} \\ \frac{1}{3} & -\frac{7}{6} & \frac{11}{6} \end{bmatrix} \quad (5.35)$$

In den Gleichungen (5.36) und (5.37) ist die Gleichung (5.34) für  $k = 2$  und  $k = 3$  exemplarisch ausformuliert.

$$\begin{aligned} c_{i,0}^{(n+0,5)} &= \frac{1}{2}c_i^n + \frac{1}{2}c_i^{n+1} \\ c_{i,1}^{(n+0,5)} &= -\frac{1}{2}c_i^{n-1} + \frac{3}{2}c_i^n \end{aligned} \quad (5.36)$$

$$\begin{aligned} c_{i,0}^{(n+0,5)} &= \frac{1}{3}c_i^n + \frac{5}{6}c_i^{n+1} - \frac{1}{6}c_i^{n+2} \\ c_{i,1}^{(n+0,5)} &= -\frac{1}{6}c_i^{n-1} + \frac{5}{6}c_i^n + \frac{1}{3}c_i^{n+1} \\ c_{i,2}^{(n+0,5)} &= \frac{1}{3}c_i^{n-2} - \frac{7}{6}c_i^{n-1} - \frac{11}{6}c_i^n \end{aligned} \quad (5.37)$$

Die Polynome ergeben ein System von Stützstellen, welche in Abbildung 5.5 dargestellt sind. Jede Stützstelle berechnet sich aus  $k$  Konzentrationen benachbarter Zellen der Ursprungszelle  $n$ . Für den Fall  $k = 1$  ergibt sich das Up-Wind Schema.



**Abbildung 5.5.:** Darstellung des Systems von Stützstellen (Stempeln) für das WENO Schema.

Im ENO Schema wird eine manuelle Auswahl des am besten für die Approximation geeigneten Polynoms durchgeführt. Das Ziel ist es Diskontinuitäten im Konzentrationsverlauf zu umgehen. Im WENO-Schema werden die  $k$  Polynome hingegen automatisch gewichtet und aufaddiert

$$c_i^{(n+0,5)} = \sum_{r=0}^{k-1} \omega_r \cdot c_{i,r}^{(n+0,5)} \quad (5.38)$$

, wobei die Gewichte  $\omega_r$  über

$$\omega_r = \frac{\alpha_r}{\sum_{s=0}^{k-1} \alpha_s} \quad (5.39)$$

berechnet werden.

Die notwendigen Einzelgewichtungen  $\alpha_r$  werden über

$$\alpha_r = \frac{d_r^{(k)}}{(\varepsilon_0 + \beta_r^{(k)})^2} \quad \varepsilon_0 = 10^{-7} \quad (5.40)$$

berechnet.

Die notwendigen Glattheitspolynome [102, 107]  $\beta_r^{(k)}$  und Konstanten  $d_r^{(k)}$  sind für  $k = 2$  und  $k = 3$  in den Gleichungen (5.41) und (5.42) berechnet [102]. Für  $k = 1$  muss keine Gewichtung stattfinden. Der Wert  $\varepsilon_0$  verhindert, dass der Nenner von Gleichung (5.40) den Wert null annehmen kann.

$$d_r^{(2)} = \left[ \frac{2}{3} \quad \frac{1}{3} \right] \quad d_r^{(3)} = \left[ \frac{1}{3} \quad \frac{6}{10} \quad \frac{1}{10} \right] \quad (5.41)$$

$$\begin{aligned}
 \beta_0^{(2)} &= [c_i^{n+1} - c_i^n]^2 \\
 \beta_1^{(2)} &= [c_i^n - c_i^{n-1}]^2 \\
 \\
 \beta_0^{(3)} &= \frac{13}{12}[c_i^n - 2c_i^{n+1} + c_i^{n+2}]^2 + \frac{1}{4}[3c_i^n - 4c_i^{n+1} + c_i^{n+2}]^2 \\
 \beta_1^{(3)} &= \frac{13}{12}[c_i^{n-1} - 2c_i^n + c_i^{n+1}]^2 + \frac{1}{4}[c_i^{n-1} - c_i^{n+1}]^2 \\
 \beta_2^{(3)} &= \frac{13}{12}[c_i^{n-2} - 2c_i^{n-1} + c_i^n]^2 + \frac{1}{4}[c_i^{n-2} - 4c_i^{n-1} + 3c_i^n]^2
 \end{aligned} \tag{5.42}$$

Durch die Erweiterung des ENO Schemas um die Gewichtung werden Stützstellen mit Diskontinuitäten in der Berechnung nicht berücksichtigt, da das Glattheitspolynom an diesen Stellen sehr groß und die dazugehörige Gewichtung sehr klein wird.

In dieser Arbeit wurde das WENO-Schema mit  $k = 3$  verwendet. Am Säulenrand wurde aufgrund fehlender Stützstellen eine schrittweise Abstufung zu  $k = 2$  für die vorletzte und  $k = 1$  für die letzte Volumengrenzkonzentration durchgeführt.

### 5.5.2. Zeitdiskretisierung

Die Zeitdiskretisierung über Numerical Differentiation Formulas (NDFs) war durch den im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Matlab Solver ode15s vorgegeben. Der Solver ist für steife Gleichungssysteme, bei denen beispielsweise starke Konzentrationsgradienten auftreten, explizit vorgesehen [108]. Daher wurde er für die betrachtete Modellierungsaufgabe als geeignet angesehen.

### 5.5.3. Grenz- und Anfangsbedingungen

Für die Lösung des vorgestellten differential algebraischen Gleichungssystems ist die Definition von Randbedingungen und Anfangsbedingungen notwendig.

Zum Zeitpunkt  $t = 0$  wird angenommen, dass die Säule ausschließlich mit  $\text{H}_2\text{O}$  bei neutralem pH-Wert beladen ist.

Daher gilt

$$c_i(t = 0, x) = 0 \text{ mit } i \in [\text{IAH}_2, \text{IAH}^-, \text{IA}^{2-}] \tag{5.43}$$

sowie

$$c_i(t = 0, x) = 10^{-7} \text{ mit } i \in [\text{OH}^-, \text{H}_3\text{O}^+]. \tag{5.44}$$

Für den Säuleneinlass wurde bei den Anfangsbedingungen zwischen der Feedphase und Elutionsphase unterschieden. Für die Feedphase wird die Zusammensetzung in Abhängigkeit des betrachteten pH-Wertes und der IA Konzentration über die in Kapitel 2 vorgestellten Gleichungssysteme berechnet.

Da in der Elutionsphase ausschließlich reines Wasser betrachtet wurde, gilt in der Elutionsphase

$$c_{\text{int},i}(x) = 0 \text{ mit } i \in [\text{IAH}_2, \text{IAH}^-, \text{IA}^{2-}] \quad (5.45)$$

sowie

$$c_{\text{int},i}(x) = 10^{-7} \text{ mit } i \in [\text{OH}^-, \text{H}_3\text{O}^+]. \quad (5.46)$$

Im Rahmen der Arbeit wurde für den Säulenauslass die von Danckwerts vorgeschlagene Bedingung genutzt [109]

$$\frac{\partial c_{\text{int},i}}{\partial x}(t, L) = 0. \quad (5.47)$$

## 5.6. Zusammenfassung und Zwischenfazit

In diesem Kapitel wurde ein neuartiges Simulationsmodell entwickelt, welches alle in den Kapiteln 2 bis 4 als relevant identifizierten Phänomene bei der chromatographischen Trennung einer Dicarbonsäure aus einer komplexen wässrigen Lösung über ein hydrophobes, polymeres Adsorbent berücksichtigt. Als Grundlage wurde ein aus der Literatur bekanntes Transport Dispersive Model ausgewählt. Dieses bildet einen konvektiven und dispersiven Stofftransport in der außerpartikulären Flüssigkeit ab. Darüber hinaus wird ein diffusiver Stofftransport von der außerpartikulären Flüssigkeit in die innerpartikuläre Flüssigkeit abgebildet. Die Adsorption wird zumeist in Form eines Adsorptionsgleichgewichtes zwischen Zielkomponente und Adsorbent berücksichtigt.

Da auf Basis der experimentellen Ergebnisse dieser Arbeit davon ausgegangen wurde, dass lediglich  $\text{IAH}_2$  im signifikanten Maße adsorbiert, wurde die Adsorption nur für diese IA Spezies berücksichtigt. Dafür war es notwendig, jede IA Spezies als individuelle Komponente im Modell zu berücksichtigen. Die pH-abhängigen, lokalen Konzentrationen aller IA Spezies in der Chromatographiesäule wurden durch die sukzessive Lösung der relevanten Dissoziationsreaktionen zu jedem Zeitpunkt berechnet. Der Einfluss lokal hoher Ionenstärken auf die Dissoziationsgleichgewichte wurde optional durch die Implementierung des TdJ-Modells berücksichtigt. Anstelle eines Adsorptionsgleichgewichtes zwischen Komponenten in der innerpartikulären Flüssigkeit und der innerpartikulären Adsorbentoberfläche, wurde aufgrund der hohen numerischen Komplexität und entsprechend notwendigen numerischen Stabilität eine Adsorptionskinetik für  $\text{IAH}_2$  implementiert. Ferner wurde aufgrund der hohen numerischen Komplexität der Simulationsfragestellung mit dem WENO-Schema ein komplexes axiales Diskretisierungsschema implementiert. Das entwickelte Simulationsmodell ermöglichte die zeit- und orts aufgelöste Betrachtung der Konzentrationen aller IA Spezies sowie die zeit- und orts aufgelöste Betrachtung des lokalen pH-Wertes in jedem Flüssigkeitsvolumen der Chromatographiesäule.



# 6. Modellvalidierung anhand experimenteller Daten

Teile des Kapitels wurden bereits in folgender **wissenschaftlichen Fachzeitschrift** veröffentlicht:

- A. Biselli<sup>1</sup>, R. A. Reifsteck<sup>1</sup>, M. Tesanovic, A. Jupke (2024), Model-based investigation of the pH-dependent chromatographic separation of itaconic acid from aqueous solution using strongly hydrophobic adsorbents, *Journal of Chromatography A*,  
<https://doi.org/10.1016/j.chroma.2024.465251>

<sup>1</sup> Autoren haben gleich zur Publikation beigetragen.

## 6.1. Einleitung

In den vorangegangenen Kapiteln wurden auf Basis simulativer Untersuchungen des pH-abhängigen Dissoziationsverhaltens von IA in wässriger Lösung unter der Annahme einer idealen Lösung sowie unter Berücksichtigung von Nicht-Idealitäten experimentelle Untersuchungen durchgeführt. Im Rahmen der experimentellen Untersuchungen wurden zunächst pH-abhängige Adsorptionsisothermen von IA aufgenommen. Anhand der pH-abhängigen Adsorptionsisothermen wurde geschlossen, dass maßgeblich  $\text{IAH}_2$  auf dem stark hydrophoben, polymeren Adsorbent adsorbiert. Sowohl  $\text{IAH}^-$  als auch  $\text{IA}^{2-}$  zeigten nur geringe Wechselwirkungen mit dem Adsorbent. Anschließend wurden pH-abhängige Pulsversuche unter Einsatz von in-line Raman-Spektroskopie zur Detektion der individuellen Säurespezies der IA am Säulenausgang durchgeführt. Aus den Ergebnissen wurde geschlossen, dass der chromatographische Trennprozess durch ein Zusammenspiel aus speziesabhängigen Adsorptionseigenschaften sowie daraus resultierenden, lokalen Dissoziationsreaktionen geprägt ist. In weiteren experimentellen Untersuchungen wurde gezeigt, dass eine hohe Selektivität hinsichtlich der Adsorption von  $\text{IAH}_2$  gegenüber Glucose sowie vernachlässigbare kompetitive Wechselwirkungen zwischen Komponenten einer Fermentationslösung und IA bestehen. Auf Basis dieser Erkenntnisse wurde in Kapitel 5 ein mechanistisches Simulationsmodell hergeleitet. Dieses bildet alle als relevant identifizierten Phänomene des Trennprozesses ab.

Das Ziel des folgenden Kapitels ist es, das Simulationsmodell anhand experimenteller Daten zu validieren. Durch die Validierung kann das Auftreten sowie die Relevanz der identifizierten Phänomene bestätigt und damit einhergehend die zu Beginn der Arbeit formulierte Forschungshypothese validiert werden.

## 6.2. Material und Methoden

### 6.2.1. Bestimmung von Modellparametern

Zur Nutzung des Simulationsmodells, welches in Kapitel 5 hergeleitet wurde, sind Modellparameter notwendig. Die Methodik zur Bestimmung dieser Parameter wird im Folgenden vorgestellt.

#### Porositäten und Totvolumina

In einer Chromatographieanlage befinden sich Schläuche und Ventile, welche ein Totvolumen aufweisen. Diese Totvolumina sorgen zum einen für eine zeitliche Verzögerung des Signals und zum anderen für eine axiale Rückvermischung. Zur Bestimmung der Totvolumina zwischen dem Aufgabeventil und dem Fraktionierer wurden Pulsversuche mit einem Volumenstrom von  $2 \text{ mL min}^{-1}$  unter Verwendung eines  $1 \text{ M NaCl}$  Tracers und einer  $100 \text{ }\mu\text{L}$  Probenschleife durchgeführt. Dabei war die Chromatographiesäule nicht an der Anlage angeschlossen. Das Totvolumen wurde zu  $3,3 \text{ mL}$  ermittelt. Das Totvolumen wurde in der Auswertung der Adsorptionsisothermen sowie in den simulativen Untersuchungen dieser Arbeit berücksichtigt.

Die Methodik zur anschließenden Charakterisierung der gepackten Chromatographiesäule hinsichtlich der Porositäten wurde bereits in Kapitel 3.4.2 vorgestellt.

#### Adsorptionsisothermen

Die Adsorptionsisothermen weisen einen maßgeblichen Einfluss auf das Simulationsergebnis auf und müssen daher akkurat ermittelt werden. Das experimentelle Vorgehen wurde bereits in Kapitel 3.4.3 und die resultierenden pH-abhängigen Isothermen für IA in Kapitel 3.5.1 abgebildet und diskutiert. Es wurde auf Basis der experimentellen Ergebnisse davon ausgegangen, dass ausschließlich die vollständig protonierte IA Spezies  $\text{IAH}_2$  auf dem Adsorbent adsorbiert. Daher wurde sowohl unter der Annahme einer idealen Lösung als auch unter Berücksichtigung von Nicht-Idealitäten eine Isotherme für  $\text{IAH}_2$  ermittelt. Zu diesem Zweck wurden auf Basis der jeweils vorliegenden Speziesanteile Modellparameter für eine Isotherme für  $\text{IAH}_2$  durch Annäherung an die Adsorptionsisotherme bei einem pH-Wert von 2 unter Verwendung von Matlab und dem Solver Isqnonlin identifiziert. Der pH-Wert von 2 wurde aufgrund des maximalen Anteils der Spezies  $\text{IAH}_2$  gewählt. Durch die Berücksichtigung des Speziesanteils von  $\text{IAH}_2$  bei einem pH-Wert von 2 weisen die Isothermenparameter der Adsorptionsisothermen von  $\text{IAH}_2$  und der Adsorptionsisothermen bei einem pH-Wert von 2 leichte Unterschiede auf (vergleiche Tabellen 3.2 und 6.1).

Die resultierenden Isothermenparameter der Isotherme für  $\text{IAH}_2$  sind in Tabelle 6.1 dargestellt.

**Tabelle 6.1.:** Identifizierte Parameter der Isothermen für  $\text{IAH}_2$  unter der Annahme einer idealen Lösung sowie unter Berücksichtigung von Nicht-Idealitäten [96].

	Ideal	TdJ
$K_{\text{IAH}_2}$	23,803	23,812
$b_{\text{IAH}_2}$	16,167 L mol <sup>-1</sup>	16,169 L mol <sup>-1</sup>
$g_{\text{IAH}_2}$	0,836	0,836

### Effektiver Stoffübergangskoeffizient

Der effektive Stoffübergangskoeffizient bildet alle Stofftransportwiderstände ab, welche beim Übergang einer Komponente aus der außerpartikulären Flüssigkeit in die Porenflüssigkeit sowie beim diffusiven Stofftransport innerhalb der Porenflüssigkeit auftreten. Die Bestimmung der Stoffübergangskoeffizienten für  $\text{IAH}_2$ ,  $\text{IAH}^-$  und  $\text{IA}^{2-}$  wurde über eine Annäherung simulativer Pulsversuche an experimentelle Pulsversuche durchgeführt. Bei den Annäherungen waren alle anderen Modellparameter, insbesondere Adsorptionsisothermen, vorgegeben. Die  $k_{\text{eff},i}$  für  $i \in [\text{IAH}_2, \text{IAH}^-, \text{IA}^{2-}]$  wurden über die Pulsversuche ermittelt, bei denen die jeweilige Spezies ihren maximalen Anteil aufweist. Der Stoffübergangskoeffizient für  $\text{IAH}_2$  wurde über den Pulsversuch bei einem pH-Wert im Feed von 2 bestimmt. Der Stoffübergangskoeffizient für  $\text{IA}^{2-}$  wurde über den Pulsversuch bei einem pH-Wert im Feed von 8 identifiziert. Der Stoffübergangskoeffizient von  $\text{IAH}^-$  wurde unter Berücksichtigung der bereits ermittelten  $k_{\text{eff}, \text{IAH}_2}$  und  $k_{\text{eff}, \text{IA}^{2-}}$  an den Pulsversuch bei einem pH-Wert im Feed von 4,5 bestimmt. Alle Annäherungen wurden in Matlab R2020a unter Verwendung des Solvers `lsqcurvefit` durchgeführt. Die Stoffübergangskoeffizienten von  $\text{H}_3\text{O}^+$  und  $\text{OH}^-$  wurden mittels einer Sensitivitätsanalyse zu  $5,8 \text{ e-6 m s}^{-1}$  bestimmt.

Die in den Simulationen verwendeten  $k_{\text{eff}}$ -Werte aller Komponenten sind in Tabelle 6.2 dargestellt.

**Tabelle 6.2.:** Übersicht über die in den Simulationen verwendeten Werte der Stoffübergangskoeffizienten  $k_{\text{eff},i}$ .

Parameter	Wert
$k_{\text{eff}, \text{IAH}_2}$	$4,5 \text{ e-6 m s}^{-1}$
$k_{\text{eff}, \text{IAH}^-}$	$5,3 \text{ e-6 m s}^{-1}$
$k_{\text{eff}, \text{IA}^{2-}}$	$1,9 \text{ e-6 m s}^{-1}$
$k_{\text{eff}, \text{OH}^-}$	$5,8 \text{ e-6 m s}^{-1}$
$k_{\text{eff}, \text{H}_3\text{O}^+}$	$5,8 \text{ e-6 m s}^{-1}$

### Axialer Dispersionskoeffizient

Der axiale Dispersionskoeffizient  $D_{\text{ax}}$  bildet bandenverbreiternde Einflüsse aufgrund fluid-dynamischer Effekte ab.

$D_{ax}$  wird im Rahmen dieser Arbeit über eine empirische Gleichung von Chung et al. (1968) [100] (vergleiche Gleichungen 5.14 und 5.15) berechnet.

### 6.2.2. Zusammenfassung der Modellparameter

Die im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Modellparameter sind in Tabelle 6.3 aufgelistet. Wenn nicht anders angegeben, wurde eine axiale Diskretisierung von  $N_x = 120$  gewählt. Diese wurde im Rahmen der Arbeit als ausreichend evaluiert, um Einflüsse numerischer Dispersion auf die Simulationsergebnisse zu vermeiden.

**Tabelle 6.3.:** Übersicht über die im Rahmen der Simulationen verwendeten Modellparameter [96].

Massentransfer		Adsorption Ideal / TdJ	
$k_{\text{eff,IAH}_2}$	4,5 e-6 m s <sup>-1</sup>	$K_{\text{IAH}_2}$	23,803 / 23,812
$k_{\text{eff,IAH}^-}$	5,3 e-6 m s <sup>-1</sup>	$b_{\text{IAH}_2}$	16,167 / 16,169 L mol <sup>-1</sup>
$k_{\text{eff,IA}^{2-}}$	1,9 e-6 m s <sup>-1</sup>	$g_{\text{IAH}_2}$	0,836 / 0,836
$k_{\text{eff,OH}^-}$	5,8 e-6 m s <sup>-1</sup>	$k_{\text{ads,IAH}_2}$	1e6
$k_{\text{eff,H}_3\text{O}^+}$	5,8 e-6 m s <sup>-1</sup>		
Packung		Dissoziation	
$\varepsilon_t$	0,752	$pK_{s,1,IA}$	3,84
$\varepsilon_s$	0,4	$pK_{s,2,IA}$	5,45
$d_p$	150e-6 m	$pK_w$	14
		$pK_{s,NaOH}$	-7
		$pK_{s,HCl}$	-7
		$k_{H,i}$	1
Sonstige		Stoffwerte	
$N_x$	120	$\rho$	997,018 kg m <sup>-3</sup>
$V_{\text{tot}}$	3,3 mL	$\mu$	8,91e-4 kg m <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup>

Die Adsorptionsrate  $k_{\text{ads,IAH}_2}$  wurde zu  $10^6$  festgelegt. Dies stellte einen ausreichend hohen Wert dar, um auszuschließen, dass die Adsorptionsreaktion keinen geschwindigkeitslimitierenden Schritt darstellt (vergleiche Abbildung A.8). Die Rate der Hindissoziation wurde zu 1 gesetzt, welches den höchsten numerisch stabilen Wert darstellte.

## 6.3. Ergebnisse und Diskussion

Im Folgenden werden zur Validierung des Simulationsmodells experimentelle und simulative Pulsversuche gegenübergestellt. Für die Simulationen wurden die Modellparameter

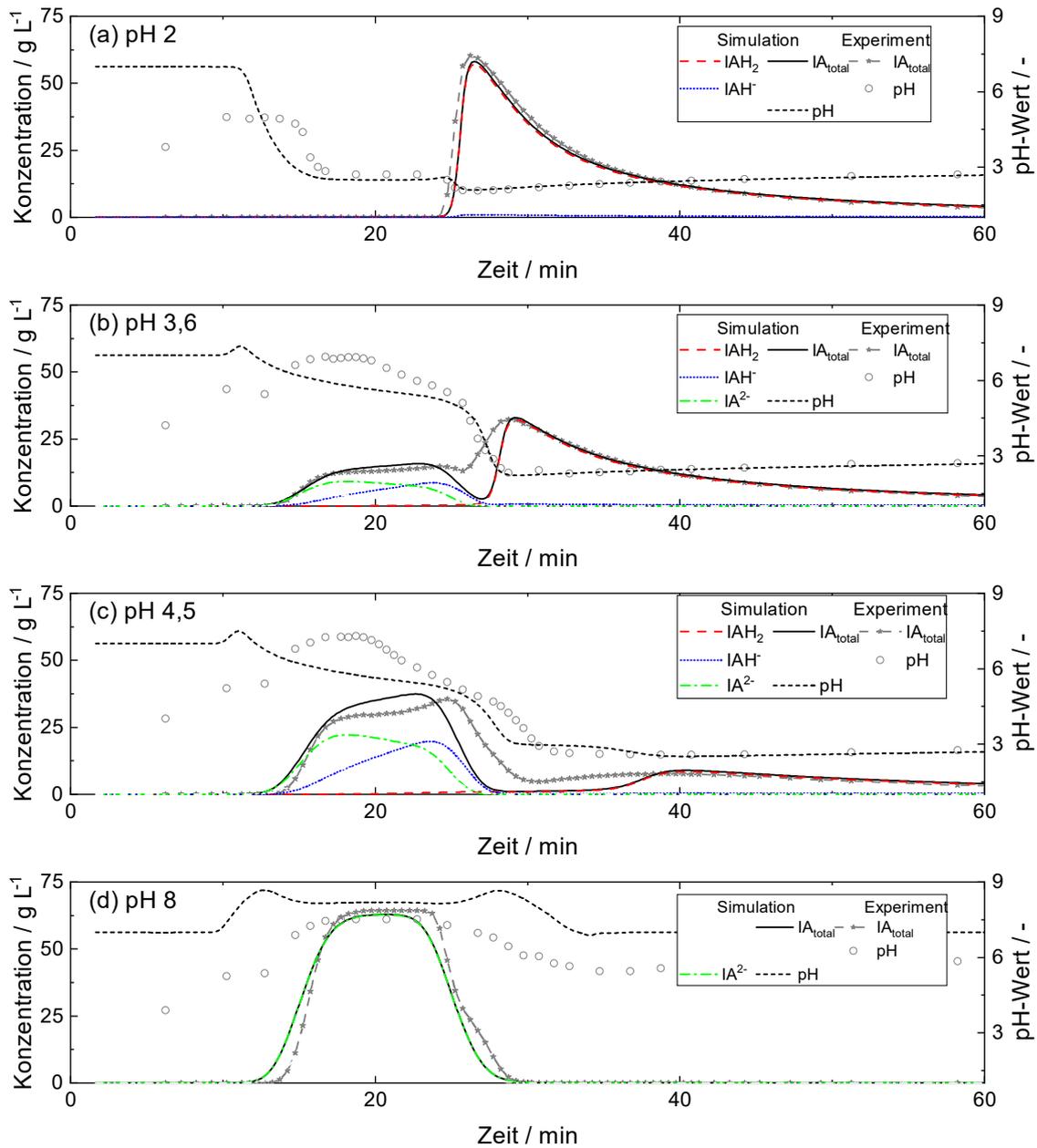
aus Tabelle 6.3 sowie die Feed- und Prozessparameter aus Tabelle 6.5 verwendet.

**Tabelle 6.5.:** Übersicht über die Feedzusammensetzungen der experimentellen, pH-abhängigen Pulsversuche sowie zugehöriger Prozessparameter [96].

Feedzusammensetzung			Prozessparameter	
pH-Wert	IA-Konzentration	H <sub>2</sub> O-Konzentration	Parameter	Wert
2	0,510 mol L <sup>-1</sup>	52,788 mol L <sup>-1</sup>	$\dot{V}$	2 mL min <sup>-1</sup>
3,6	0,494 mol L <sup>-1</sup>	53,166 mol L <sup>-1</sup>	$t_{\text{Feed}}$	10 min
4,5	0,473 mol L <sup>-1</sup>	53,726 mol L <sup>-1</sup>	$L$	0,179 m
8	0,491 mol L <sup>-1</sup>	54,619 mol L <sup>-1</sup>	$D$	0,016 m

### 6.3.1. pH-abhängige Pulsversuche unter der Annahme einer idealen Lösung

Abbildung 6.1 (a)-(d) zeigen die experimentellen Pulsversuche mit pH-Werten in den Feedlösungen von 2, 3,6, 4,5 und 8 und die korrespondierenden simulativen Pulsversuche unter der Annahme einer idealen Lösung. Dargestellt sind jeweils die experimentellen Konzentrationsverläufe von IA, welche mittels HPLC Analyse ermittelt wurden, sowie at-line pH-Wert Messungen. Darüber hinaus sind simulative Konzentrationsverläufe der IA Spezies IAH<sub>2</sub>, IAH<sup>-</sup> und IA<sup>2-</sup>, die Summe dieser Konzentrationen als gesamte IA Konzentration IA<sub>total</sub> sowie der simulierte pH-Wert Verlauf dargestellt.



**Abbildung 6.1.:** Vergleich experimenteller und simulativer Pulsversuche für die pH-Werte der Feedlösung von 2, 3,6, 4,5 und 8. Dargestellt sind die experimentellen Konzentrationsverläufe von IA sowie die experimentellen pH-Wert Verläufe. Darüber hinaus sind die simulativen Konzentrationsverläufe der drei IA Spezies IAH<sub>2</sub>, IAH<sup>-</sup> und IA<sup>2-</sup>, die gesamte IA Konzentration sowie der jeweilige simulierte pH-Wert Verlauf unter der Annahme einer idealen Lösung dargestellt. Darstellung angelehnt an Biselli et al. (2024) [96].

In Abbildung 6.1 (a) sind die experimentellen und simulativen Verläufe des Pulsversuches für einen pH-Wert von 2 in der Feedlösung dargestellt. Bei einem pH-Wert von 2 liegen über 98% IAH<sub>2</sub> und geringe Anteile von IAH<sup>-</sup> vor.

Es ist zu erkennen, dass der experimentelle und simulative Konzentrationsverlauf von IA in exzellenter Übereinstimmung sind. Beide weisen einen nahezu identischen Elutions-

zeitpunkt, eine steile Front sowie ein ausgeprägtes Tailing auf. Diese Charakteristika sind typisch für Isothermen mit einem Sättigungsverhalten. Die Verläufe des experimentellen und simulativen pH-Wertes sind im Bereich der Elution von IA ebenfalls in exzellenter Übereinstimmung. Außerhalb der Elution von IA werden Abweichungen zwischen dem experimentellen und simulativen pH-Wert nicht diskutiert. Im Falle experimenteller pH-Werte stellen die Messwerte Messungen in destilliertem Wasser dar, welche nicht repräsentativ sind.

Ein Vergleich zwischen Abbildung 3.12 (a) und Abbildung 6.1 (a) zeigt, dass sowohl im experimentellen Pulsversuch unter Verwendung von in-line Raman-Spektroskopie als auch im simulativen Pulsversuch, für einen pH-Wert von 2 in der Feedlösung, der Konzentrationsverlauf von IA maßgeblich durch den Anteil von  $\text{IAH}_2$  dominiert wird. Geringe Konzentrationen von  $\text{IAH}^-$  sind sowohl im Experiment als auch in der Simulation während der Elution von IA zu beobachten. Da im Simulationsmodell ausschließlich  $\text{IAH}_2$  eine Adsorptionsneigung zugewiesen wurde, bestätigt dies die in Kapitel 3.5.2 formulierte Hypothese, dass die geringen Konzentrationen von  $\text{IAH}^-$  während der Elution von  $\text{IAH}_2$  durch die Dissoziation von  $\text{IAH}_2$  hervorgerufen werden.

Abbildung 6.1 (b) zeigt die experimentellen und simulativen Verläufe für einen pH-Wert von 3,6 in der Feedlösung. Bei einem pH-Wert von 3,6 liegen ca. 63%  $\text{IAH}_2$  und ca. 37%  $\text{IAH}^-$  vor. Der pH-Wert von 3,6 entspricht dem pH-Wert des betrachteten Fermentationsprozesses [93].

Die experimentellen und simulativen Konzentrationsverläufe von IA sind in sehr guter Übereinstimmung. Die Elutionszeitpunkte der experimentellen und simulativen Peaks sind nahezu identisch. Ferner sind die Konzentrationsverläufe von IA zwischen 15 – 24 min sowie ab 28 min in exzellenter Übereinstimmung. Abweichungen in den IA Konzentrationen sind lediglich zwischen ca. 24 – 28 min in Form einer Unterschätzung der simulativen Konzentrationen zu beobachten. Die Abweichungen im Konzentrationsverlauf werden in einer möglichen Unterschätzung des Anteils von  $\text{IAH}_2$  in der Simulation zurückgeführt. Höhere Anteile an  $\text{IAH}_2$  führen aufgrund der konvexen Form der  $\text{IAH}_2$  Isotherme zu einer Verschiebung der Front von  $\text{IAH}_2$  zu niedrigeren Elutionszeitpunkten. Eine zusätzliche Berücksichtigung einer Adsorptionsneigung von  $\text{IAH}^-$  führte zu keiner verbesserten Übereinstimmung zwischen Simulation und Experiment.

Die simulativen pH-Werte werden bis ca. 24 min unterschätzt. Ab 24 min sind die experimentellen und simulativen pH-Werte in sehr guter Übereinstimmung. Die Abweichungen im pH-Wert vor 24 min weisen auf eine Abweichung der Spezieskonzentrationen in diesem Zeitfenster hin. Es wird vermutet, dass der simulative Anteil an  $\text{IA}^{2-}$  unterschätzt wird. Bei einem Vergleich der Speziesverläufe zwischen Abbildung 3.12 (b) und Abbildung 6.1 (b), wobei die pH-Werte der Feedlösungen von 3 bzw. 3,6 abweichen, ist zu erkennen, dass die grundlegenden Charakteristika der Speziesverläufe übereinstimmen. Das Konzentrationsplateau in Abbildung 6.1 (b) zwischen 14 – 25 min wird maßgeblich von  $\text{IAH}^-$  und  $\text{IA}^{2-}$  hervorgerufen, wohingegen ab 27 min nahezu ausschließlich  $\text{IAH}_2$  eluiert. Somit konnten die wesentlichen Charakteristika des Chromatogrammes durch die Simulation der speziesabhängigen Adsorptions- und Dissoziationsreaktionen sehr gut abgebildet werden.

In Abbildung 6.1 (c) sind die experimentellen und simulativen Verläufe für einen pH-

Wert von 4,5 in der Feedlösung dargestellt. Bei einem pH-Wert von 4,5 liegen alle drei IA Spezies vor ( $\text{IAH}_2$  (16,2%),  $\text{IAH}^-$  (75,2%) und  $\text{IA}^{2-}$  (8,6%)). Somit stellt die akkurate simulative Vorhersage des Pulsversuches bei einem pH-Wert von 4,5 in der Feedlösung die simulativ größte Herausforderung dar.

Die Elutionszeitpunkte der Peaks sind in sehr guter Übereinstimmung. Darüber hinaus weisen die Konzentrationsverläufe von IA vergleichbare Charakteristika im Experiment und der Simulation auf. Beim Vergleich der Speziesverläufe von  $\text{IAH}_2$ ,  $\text{IAH}^-$  und  $\text{IA}^{2-}$  zwischen der Abbildung 3.12 (c) und Abbildung 6.1 (c) wird deutlich, dass die experimentelle Beobachtung der chromatographischen Trennung der IA Spezies in der Simulation sehr gut abgebildet wird. Darüber hinaus werden die Elutionszeitpunkte der individuellen Spezies gut abgebildet. Obwohl im Simulationsmodell lediglich der Spezies  $\text{IAH}_2$  eine Adsorptionsneigung zugeordnet wird, findet eine Trennung von  $\text{IAH}^-$  und  $\text{IA}^{2-}$  im chromatographischen Trennprozess statt. Dies validiert die Hypothese, dass eine Pseudo-Retention von  $\text{IAH}^-$  aufgrund der Adsorption von  $\text{IAH}_2$  sowie der kontinuierlichen Dissoziation von  $\text{IAH}_2$  stattfindet. Darüber hinaus validiert es die Forschungshypothese, dass der Trennprozess durch die Überlagerung lokaler Adsorptions- und Desorptionsreaktionen der individuellen Säurespezies mit den daraus resultierenden lokalen Dissoziationsreaktionen geprägt ist.

Beim Vergleich der IA Konzentrationen zwischen Experiment und Simulation wird die IA Konzentration in der Simulation zwischen 15 – 23 min leicht überschätzt. Zwischen 23 – 38 min wird die Konzentration von IA in der Simulation unterschätzt. Ab 38 min sind die Konzentrationsverläufe von IA deckungsgleich. Abweichungen in der IA Konzentration zwischen 23 – 38 min werden auf eine Unterschätzung des Anteils von  $\text{IAH}_2$  zurückgeführt. Es wird jedoch angemerkt, dass weitere Modellparameter Einfluss auf das Simulationsergebnis besitzen. Die Einflüsse einiger dieser Parameter auf das Simulationsergebnis wurden im Rahmen dieser Arbeit in Form von Sensitivitätsstudien untersucht (vergleiche Kapitel A.4.1).

Der simulative pH-Wert wird zwischen 15 – 30 min unterschätzt. Dies deutet auf eine Unterschätzung des Anteils von insbesondere  $\text{IA}^{2-}$  hin. Ab einer Elutionszeit von 25 min nehmen die Abweichungen im pH-Wert ab. Ab dem Zeitpunkt von ca. 40 min sind der experimentelle und simulative pH-Wert Verlauf in exzellenter Übereinstimmung.

In Abbildung 6.1 (d) sind die experimentellen und simulativen Verläufe des Pulsversuchs für einen pH-Wert von 8 in der Feedlösung dargestellt. Bei einem pH-Wert von 8 liegen  $> 99\%$   $\text{IA}^{2-}$  vor.

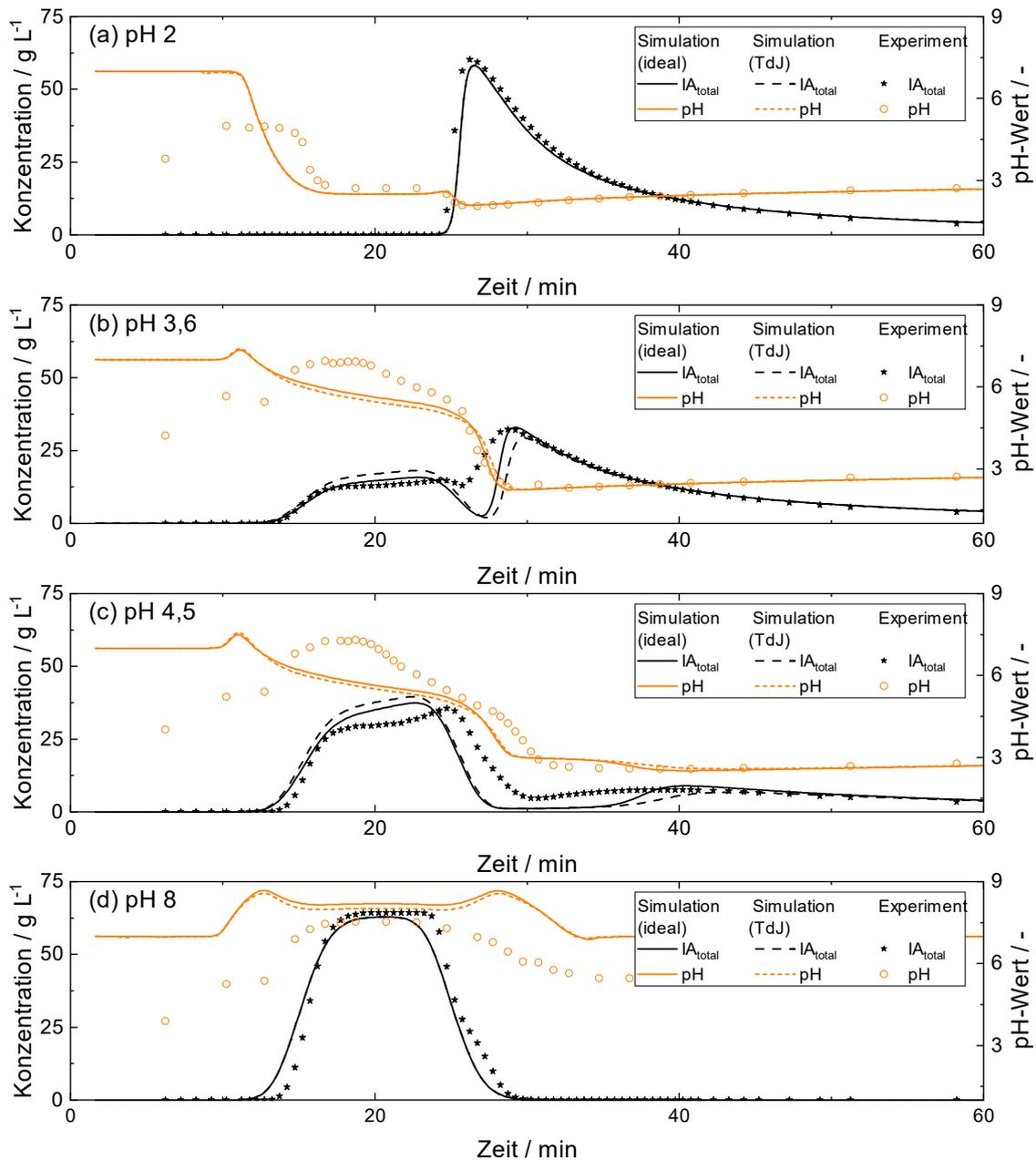
Die Konzentrationsverläufe von IA sowie die pH-Wert Verläufe während der Elution von IA sind in sehr guter Übereinstimmung. Der Elutionszeitpunkt in der Simulation wird leicht unterschätzt. Dies wird darauf zurückgeführt, dass bei einem pH-Wert von 8 eine leichte Adsorptionsneigung von  $\text{IA}^{2-}$  ermittelt wurde, welche jedoch in den Simulationen nicht berücksichtigt wurde. Alle Simulationen wurden daher anschließend in einer zusätzlichen Simulationsstudie unter Berücksichtigung einer Adsorptionsneigung von  $\text{IAH}^-$  und  $\text{IA}^{2-}$  durchgeführt, was jedoch bezogen auf die Pulsversuche bei allen betrachteten pH-Werten in der Feedlösung keine Verbesserung der Übereinstimmung zwischen experimentellen und simulativen Daten ergab. Der Vergleich zwischen Abbildung 3.12 (e) und Abbildung 6.1 (d) zeigt, dass sowohl im Experiment als auch in der Simulation der Konzentrationsverlauf durch  $\text{IA}^{2-}$  dominiert wird.

### 6.3.2. pH-abhängige Pulsversuche unter Berücksichtigung von Nicht-Idealitäten im Dissoziationsverhalten

Um zu untersuchen, ob die Berücksichtigung von Nicht-Idealitäten im Dissoziationsverhalten die Übereinstimmung zwischen experimentellen und simulativen Pulsversuchen verbessert, wurde im Folgenden das TdJ-Modell zur Berechnung von Aktivitätskoeffizienten berücksichtigt.

Abbildung 6.2 (a)-(d) zeigt die Konzentrationsverläufe von IA sowie die pH-Wert Verläufe der experimentellen Pulsversuche. Ferner sind die simulativen Konzentrationsverläufe von IA sowie die simulativen pH-Wert Verläufe, sowohl unter der Annahme einer idealen Lösung als auch unter Berücksichtigung von Nicht-Idealitäten im Dissoziationsverhalten durch das TdJ-Modell, dargestellt. Auf die zusätzliche Darstellung aller Konzentrationsverläufe von  $IAH_2$ ,  $IAH^-$  und  $IA^{2-}$  wird aus Gründen der Übersichtlichkeit und fehlender zusätzlicher Information verzichtet.

Für die pH-Werte von 2 und 8 in der Feedlösung wird kein signifikanter Unterschied zwischen den Konzentrationsverläufen von IA sowie den pH-Wert Verläufen beider Simulationsansätze (ideal, TdJ) festgestellt. Dies deckt sich mit den Erwartungen, da die Berücksichtigung von Nicht-Idealitäten für sehr hohe und sehr niedrige pH-Werte keinen signifikanten Einfluss auf die Speziesverteilung aufwies (vergleiche Abbildung 2.9). Bei den pH-Werten von 3,6 und 4,5 sind leichte Unterschiede in den Konzentrationsverläufen erkennbar. In Konzentrationsbereichen mit einem hohen Anteil an  $IAH_2$  nimmt die Konzentration unter Berücksichtigung von Nicht-Idealitäten im Dissoziationsverhalten ab. Dagegen nimmt die Konzentration in Bereichen mit hohen Anteilen an  $IAH^-$  und  $IA^{2-}$  zu. Auch diese Ergebnisse decken sich mit der Erwartung, da bei der Berücksichtigung von Nicht-Idealitäten die Anteile von  $IA^{2-}$  bei gleichem pH-Wert stiegen.



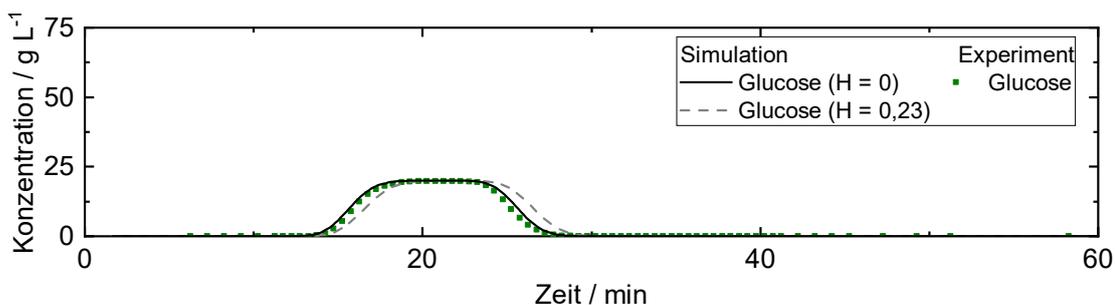
**Abbildung 6.2.:** Vergleich experimenteller und simulativer Pulsversuche für die pH-Werte der Feedlösung von 2, 3,6, 4,5 und 8. Dargestellt sind die experimentellen Konzentrationsverläufe von IA, die experimentellen pH-Wert Verläufe sowie die simulativen Konzentrationsverläufe für IA und die simulativen pH-Wert Verläufe unter der Annahme einer idealen Lösung sowie unter Berücksichtigung von Nicht-Idealitäten durch das TdJ-Modell. Darstellung angelehnt an Biselli et al. (2024) [96].

Unter Berücksichtigung von Abbildung 6.2 (a)-(d) lässt sich zusammenfassen, dass die experimentellen Konzentrationsverläufe von IA durch die Simulationen unter Annahme einer idealen Lösung besser getroffen werden als unter Berücksichtigung von Nicht-Idealitäten durch das TdJ-Modell. Darüber hinaus ist die Berücksichtigung von Nicht-Idealitäten mit einer erhöhten numerischen Komplexität und einhergehend mit einer

erhöhten Simulationsdauer verbunden. Daher wurden für die in Kapitel 7 durchgeführten Prozessanalysen Nicht-Idealitäten im Dissoziationsverhalten von IA vernachlässigt.

### 6.3.3. Pulsversuch mit Reinstoff Glucose

In Abbildung 6.3 ist der experimentelle Pulsversuch für Glucose sowie die dazugehörigen simulativen Pulsversuche für Glucose dargestellt. Es wird deutlich, dass Experiment und Simulation in sehr guter Übereinstimmung liegen. Unter der Annahme des experimentell ermittelten Henry-Koeffizienten von 0,23 für Glucose wird der Elutionszeitpunkt von Glucose in der Simulation überschätzt. Daher wurde auf Basis der Annahme, dass Glucose als stark polares Molekül keine signifikanten Wechselwirkungen mit der hydrophoben Adsorbentoberfläche aufweist, der Henry-Koeffizient probeweise auf 0 gesetzt. Dies geht mit der Annahme einher, dass keine Wechselwirkungen zwischen Glucose und dem stark hydrophoben Adsorbent vorliegen. Es wird deutlich, dass unter dieser Annahme Experiment und Simulation in exzellenter Übereinstimmung sind. Mögliche Ursachen könnten experimentelle Ungenauigkeiten im Rahmen der Bestimmung der Adsorptionsisotherme sein, welches zu einer Überschätzung der Adsorptionsneigung von Glucose geführt haben könnte.



**Abbildung 6.3.:** Gegenüberstellung der experimentellen und der simulativen Konzentrationsverläufe für Glucose.

## 6.4. Zusammenfassung und Zwischenfazit

Das Ziel des Kapitels war es, das zuvor entwickelte mechanistische Simulationsmodell anhand experimenteller Daten zu validieren.

Beim Vergleich experimenteller und simulativer pH-abhängiger Pulsversuche konnte eine exzellente Übereinstimmung bei pH-Werten der Feedlösung von 2 und 8 gezeigt werden, bei welchen in den Feedlösungen der Anteil von  $\text{IAH}_2$  bzw.  $\text{IA}^{2-}$  dominiert. Ferner wurde eine sehr gute Übereinstimmung bei einem pH-Wert der Feedlösung von 3,6 gezeigt, bei welchem sowohl  $\text{IAH}_2$  als auch  $\text{IAH}^-$  vorliegen. Bei einem pH-Wert von 4,5 liegen alle drei IA Spezies in der Feedlösung vor. Äquivalent zum Experiment wurde in der Simulation ein komplexes Elutionsverhalten beobachtet. Dieses setzte sich erneut aus drei Peaks zusammen. Diese waren den IA Spezies  $\text{IAH}_2$ ,  $\text{IAH}^-$  und  $\text{IA}^{2-}$  zuzuordnen. Es wurden sowohl die Elutionszeitpunkte der individuellen Spezies als auch die Konzentrationsverläufe gut abgebildet. Die beobachtete, verspätete Elution von  $\text{IAH}^-$

im Vergleich zu  $IA^{2-}$  validierte die Hypothese, dass  $IAH^-$  im experimentellen Pulsversuch eine Pseudo-Retention aufgrund der Adsorption und Dissoziation von  $IAH_2$  erfährt. Die Spezies  $IAH_2$ , welcher als einziger eine Adsorptionsneigung zugewiesen wurde, zeigte in der Simulation äquivalent zum Experiment ein ausgeprägtes Tailing in der Elution.

Bestehende Unterschiede zwischen experimentellen und simulativen Daten werden insbesondere durch die im Rahmen dieser Arbeit getroffenen Annahmen, bspw. den  $pK_s$ -Werten, sowie der nicht vollständigen Abbildung auch weniger prozessdominierender Phänomene vermutet.

Die Berücksichtigung von Aktivitätskoeffizienten durch das TdJ-Modell zeigte keine Verbesserung der Übereinstimmung zwischen experimentellen und simulativen Daten. Dementsprechend wurden die Simulationen für die im folgenden Kapitel beschriebene Prozessanalyse unter der Annahme einer idealen Lösung durchgeführt.

Alle experimentellen und simulativen Untersuchungen der Kapitel 2 – 6 hatten zum Ziel, die Forschungshypothese, dass der chromatographische Trennprozess von Dicarbonsäuren aus komplexen wässrigen Lösungen über stark hydrophobe Adsorbentien durch die Überlagerung lokaler Adsorptions- und Desorptionsreaktionen der individuellen Säurespezies mit den daraus resultierenden lokalen Dissoziationsreaktionen dominiert wird, zu validieren. Auf Basis der Diskussion der experimentellen Erkenntnisse dieser Arbeit sowie der erfolgreichen Validierung des Simulationsmodells, wird die Forschungshypothese der Arbeit als erfolgreich validiert angesehen.

# 7. Modellbasierte Analyse einer chromatographischen *in situ* Produktabtrennung

Teile des Kapitels wurden bereits in folgender **wissenschaftlichen Fachzeitschrift** veröffentlicht:

- [A. Biselli<sup>1</sup>](#), R. A. Reifsteck<sup>1</sup>, M. Tesanovic, A. Jupke (2024), Model-based investigation of the pH-dependent chromatographic separation of itaconic acid from aqueous solution using strongly hydrophobic adsorbents, *Journal of Chromatography A*,  
<https://doi.org/10.1016/j.chroma.2024.465251>

<sup>1</sup> Autoren haben gleich zur Publikation beigetragen.

## 7.1. Einleitung

In den vorangegangenen Kapiteln wurden experimentelle und simulative Untersuchungen durchgeführt, welche Aufschluss über relevante Phänomene bei der chromatographischen Trennung von Dicarbonsäuren aus komplexen wässrigen Lösungen gaben. Es wurde experimentell gezeigt, dass insbesondere die vollständig protonierte Säurespezies  $\text{IAH}_2$  mit dem hydrophoben, polymeren Adsorbent interagiert. Sowohl die dissoziierten Säurespezies  $\text{IAH}^-$  und  $\text{IA}^{2-}$  als auch Glucose als Substrat eines Fermentationsprozesses zeigten nur schwache Wechselwirkungen mit dem Adsorbent. Im Rahmen experimenteller, pH-abhängiger Pulsversuche unter Einsatz von in-line Raman-Spektroskopie zur zeitaufgelösten Konzentrationsbestimmung aller Säurespezies am Säulenausgang konnte gezeigt werden, dass der chromatographische Trennprozess durch eine Überlagerung von lokalen, speziesabhängigen Adsorptions- und Desorptionsreaktionen mit daraus resultierenden lokalen Dissoziationsreaktionen dominiert wird.

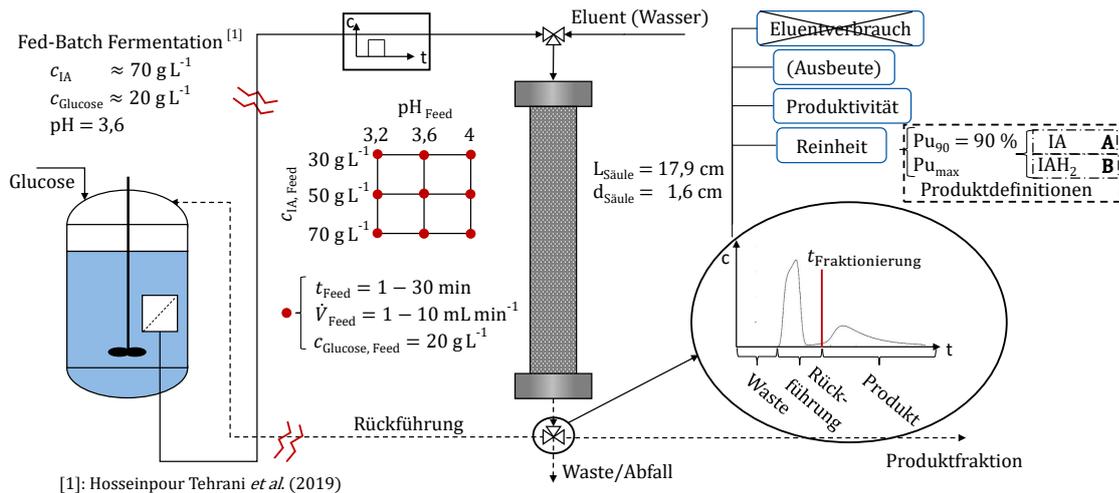
Auf Basis dieser Erkenntnisse wurde ein Simulationsmodell entwickelt, welches alle als relevant identifizierten Phänomene des Trennprozesses abbildete. Das Simulationsmodell wurde anhand experimenteller Daten erfolgreich validiert. Durch die erfolgreiche Validierung wurde die Forschungshypothese dieser Arbeit simulativ validiert.

Das Ziel des folgenden Kapitels ist es, mithilfe des validierten Simulationsmodells den pH-abhängigen chromatographischen Trennprozess von IA aus einem Fermentationsprozess mittels eines stark hydrophoben Adsorbents exemplarisch zu untersuchen. Zu diesem Zweck wurde beispielhaft die *in situ* Produktabtrennung von IA aus einer Fermentationslösung betrachtet. Im Rahmen der Simulationsstudien wurde der Einfluss relevanter Betriebsparameter chromatographischer Trennprozesse auf relevante Prozesskennzahlen

untersucht. Ferner wurde der Einfluss einer Anpassung von Parametern des Fermentationsprozesses auf den Trennprozess evaluiert. Dadurch wurde eine Aussage hinsichtlich des Potentials der Trenntechnik für assoziierte Trennfragestellungen möglich.

## 7.2. Vorstellung des Fallbeispiels

Um die pH-abhängige Trennung von IA aus einem Fermentationsprozess mittels eines stark hydrophoben, polymeren Adsorbent strukturiert zu untersuchen, wurde ein Simulationsplan entwickelt, welcher in Abbildung 7.1 schematisch dargestellt ist.



**Abbildung 7.1.:** Schematische Darstellung der untersuchten exemplarischen Trennfragestellung. Untersucht wurde der Einfluss relevanter Betriebsparameter der im Rahmen der Arbeit genutzten Chromatographieanlage auf definierte Prozesskennzahlen. Die Zusammensetzung der Feedlösung orientiert sich an einem publizierten Fermentationsprozess in Fed-Batch Fahrweise [93].

Betrachtet wurde ein beispielhafter Fermentationsprozess im Fed-Batch-Betrieb. In diesem wird IA durch den Mikroorganismus *Ustilago Cynodontis* produziert [93]. Dabei werden Konzentrationen von IA bis zu  $83 \text{ g L}^{-1}$  erzielt. Die Glucosekonzentration im Fermenter wird konstant auf ca.  $20 \text{ g L}^{-1}$  eingestellt. Im Fermentationsprozess [93] wurde eine Produkttoxizität einhergehend mit einer Produktinhibierung bei IA Konzentrationen von ca.  $80 \text{ g L}^{-1}$  beobachtet. Die Produktinhibierung führen die Autoren auf das Phänomen "weak acid stress" [93] zurück. Dieses tritt durch die Diffusion der protonierten Form von IA,  $\text{IAH}_2$ , durch die Plasmamembran des Mikroorganismus auf, wodurch der pH-Wert im Cytoplasma sinkt [93].

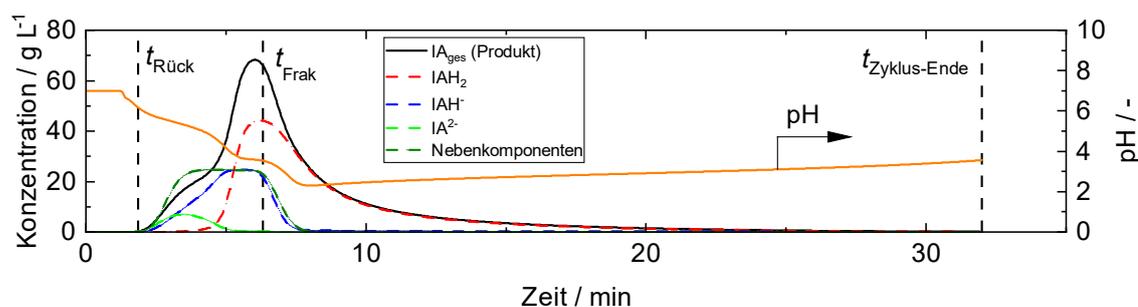
Um eine Produkttoxizität zu vermeiden und die Produktivität des Gesamtprozesses zu steigern, wird im Folgenden eine *in situ* Produktabtrennung von IA aus dem Fermentationsprozess mittels Chromatographie untersucht. Darüber hinaus wurde als Option die selektive chromatographische Abtrennung von  $\text{IAH}_2$  aus dem Fermentationsprozess untersucht, da lediglich  $\text{IAH}_2$  zur Produkttoxizität beiträgt. Die selektive Abtrennung von  $\text{IAH}_2$  führt zudem zu einer Reduzierung des Basenverbrauches im Fermentationsprozess für das pH-Management, da dissoziierte Spezies  $\text{IAH}^-$  und  $\text{IA}^{2-}$  dem Fermentationsprozess zurückgeführt werden. Untersuchungen hinsichtlich einer Reduzierung des

Basenverbrauches waren jedoch nicht Bestandteil dieser Arbeit.

In einem vergleichbaren Prozesskonzept [110], welches im Rahmen eines gemeinsamen Kooperationsprojektes entwickelt wurde, wurde eine Aktivkohle in einem Bind-Elute Prozesses eingesetzt. Die Aktivkohle wies Kapazitäten für  $\text{IAH}_2$  von über  $400 \text{ mg g}^{-1}$  auf. Aufgrund der hohen Affinität von  $\text{IAH}_2$  mit dem Adsorbent wurde Ethanol für die Elution verwendet.

In dem im Rahmen dieser Arbeit simulativ betrachteten Prozesskonzept, wurde aufgrund der niedrigeren Affinität von  $\text{IAH}_2$  zum untersuchten stark hydrophoben, polymeren Adsorbent, anstelle eines Bind-Elute Prozesses ein chromatographischer Trennprozess angestrebt. Das Prozesskonzept sah vor, dass eine in Wasser equilibrierte Säule ( $c_{\text{IA}} < 0,1 \text{ g L}^{-1}$ ) bei konstantem Volumenstrom mit der zellfreien Fermentationslösung beladen wird. Anschließend wird bei identischem Volumenstrom mit Wasser eluiert, bis die Konzentration von IA am Säulenende  $0,1 \text{ g L}^{-1}$  unterschreitet. Ab diesem Zeitpunkt ist ein Batchzyklus beendet und die Säule wird erneut beladen.

Im Prozesskonzept werden drei Fraktionen am Säulenausgang unterschieden, welche exemplarisch in Abbildung 7.2 dargestellt sind.



**Abbildung 7.2.:** Exemplarische Darstellung eines Chromatogramms inklusive exemplarischer Fraktionierungszeitpunkte. Der pH-Wert der Feedlösung beträgt 3,6, die IA Konzentration  $70 \text{ g L}^{-1}$  und die Glucose Konzentration  $20 \text{ g L}^{-1}$ . Als Produkt wird IA mit einer Reinheitsanforderung von 90% definiert.

Reiner Eluent wird in eine Waste-Fraktion geleitet ( $t=0$  bis  $t_{\text{Rück}}$ ). Nebenkomponenten sowie Produkt, welches nicht in der Produktfraktion gesammelt wird, werden in den Fermentationsprozess zurückgeleitet ( $t_{\text{Rück}}$  bis  $t_{\text{Frak}}$ ). Dadurch gehen weder Substrat noch Produkt als Waste verloren. In der Produktfraktion ( $t_{\text{Frak}}$  bis  $t_{\text{Zyklus-Ende}}$ ) wird IA mit einer vordefinierten Reinheitsanforderung als Wertstoff fraktioniert. Im Rahmen der simulativen Prozessanalysen wurde ausschließlich die Produktfraktion betrachtet. Im Vergleich zu dem Bind-Elute Prozesskonzept [110, 111], bietet die chromatographische Fahrweise insbesondere den Vorteil, dass kein Wechsel zu einem toxischen Lösungsmittel zur Elution notwendig ist.

Im Rahmen der simulativen Prozessanalysen dieser Arbeit wurden zwei Produktdefinitionen untersucht. Die erste Produktdefinition sieht vor, dass alle Spezies von IA ( $\text{IAH}_2$ ,

IAH<sup>-</sup>, IA<sup>2-</sup>) als Produkt definiert werden. Die zweite Produktdefinition definiert hingegen ausschließlich die zur Produkttoxizität beitragende, vollständig protonierte Spezies IAH<sub>2</sub> als Produkt. Für beide Produktdefinitionen wurden Prozessstudien unter Einhaltung von zwei Reinheitsanforderungen durchgeführt. Zum einen wurde  $t_{\text{Frak}}$  so gewählt, dass eine Reinheitsanforderung von 90% eingehalten wurde. Diese Reinheitsanforderung wurde gewählt, da davon ausgegangen wurde, dass eine anschließende weitere Aufreinigung, bspw. im Rahmen eines Kristallisationsprozesses, stattfindet. Zum anderen wurde eine maximal zu erzielende Reinheit angestrebt.

Für die simulative Analyse der Trenntechnik für die Abtrennung von (Di)carbonsäuren aus Fermentationslösungen wurde der Einfluss der Beladung durch die Variation der Betriebsparameter Feedzeit und Volumenstrom auf relevante Prozesskennzahlen chromatographischer Trennprozesse untersucht. Die im Rahmen der Prozessstudien untersuchten Betriebsparameter sowie Designparameter orientierten sich an der semi-präparativen Chromatographieanlage, welche im Rahmen der experimentellen Untersuchungen dieser Arbeit verwendet wurde (vergleiche Kapitel 3).

Es wurden Prozessanalysen bei drei pH-Werten der Fermentationslösung sowie drei Konzentrationen von IA in der Fermentationslösung durchgeführt. Bei allen Analysen wurde die Glucosekonzentration in der Fermentationslösung konstant bei 20 g L<sup>-1</sup> gehalten. Weitere Nebenkomponten des Fermentationsprozesses, wie Erythritol und Proteine, wurden in den Simulationsstudien aufgrund der geringen Konzentrationen und vergleichbaren Adsorptionseigenschaften zu Glucose vernachlässigt (vergleiche Kapitel 4). Neben dem in der Literatur [93] dokumentierten pH-Wert der Fermentation von 3,6 wurde der Einfluss sinkender und steigender pH-Werte (3,2 und 4,0) auf die Performance des Trennprozesses untersucht. Dies ermöglichte sowohl eine Abschätzung des Potentials gezielter pH-Wert Anpassungen als auch eine Abschätzung der Folgen unbeabsichtigter pH-Wert Schwankungen auf den Trennprozess.

Die Prozessanalysen wurden zum einen bei einer IA Konzentration der Fermentationslösung von 70 g L<sup>-1</sup> durchgeführt. Diese Konzentration wurde so gewählt, dass eine Konzentrationsdifferenz von ca. 10 g L<sup>-1</sup> zur eintretenden Produkttoxizität besteht. Zum anderen wurde der Einfluss niedrigerer IA Konzentrationen von 30 und 50 g L<sup>-1</sup> in der Fermentationslösung auf die Prozessperformance des Trennprozesses untersucht. Dies ermöglicht eine Abschätzung hinsichtlich der Auswirkung des Zuschaltpunktes einer *in situ* Produktabtrennung auf relevante Prozesskennzahlen. Die Prozessperformance wurde insbesondere durch die Evaluierung der Kennzahl der volumenspezifischen Produktivität (vergleiche Kapitel 3) unter Einhaltung einer definierten Produktreinheit bewertet. Die Ausbeute wurde als untergeordnet betrachtet, da nicht fraktioniertes Produkt und Substrat im theoretischen Prozesskonzept in den Fermentationsprozess zurückgeführt wird. Außerdem wurde der Eluentverbrauch als untergeordnet betrachtet, da ausschließlich Wasser als Eluent verwendet wird und dieses keinen signifikanten Kostentreiber darstellt.

In Tabelle 7.1 sind die im Rahmen der Prozessanalyse berücksichtigten Prozess- und Betriebsparameterkombinationen aufgeführt. Die Simulationsstudien wurden für beide Produktdefinitionen (IA bzw. IAH<sub>2</sub>) für jeweils beide Reinheitsanforderungen (90% und

maximal mögliche Reinheit) durchgeführt. Die Betriebsparameter Feedzeit und Volumenstrom wurden in den Simulationsstudien jeweils in 20 Stufen variiert, sodass je Prozessstudie 400 Simulationen durchgeführt wurden. Aufgrund der numerischen Komplexität der Simulationen in Verbindung mit der hohen Anzahl an Simulationen wurden die Prozessstudien auf dem Rechencluster der RWTH Aachen University durchgeführt\*.

**Tabelle 7.1.:** Übersicht über die im Rahmen der Prozessstudien evaluierten Betriebsparameter und die Zusammensetzungen der Feedlösungen.

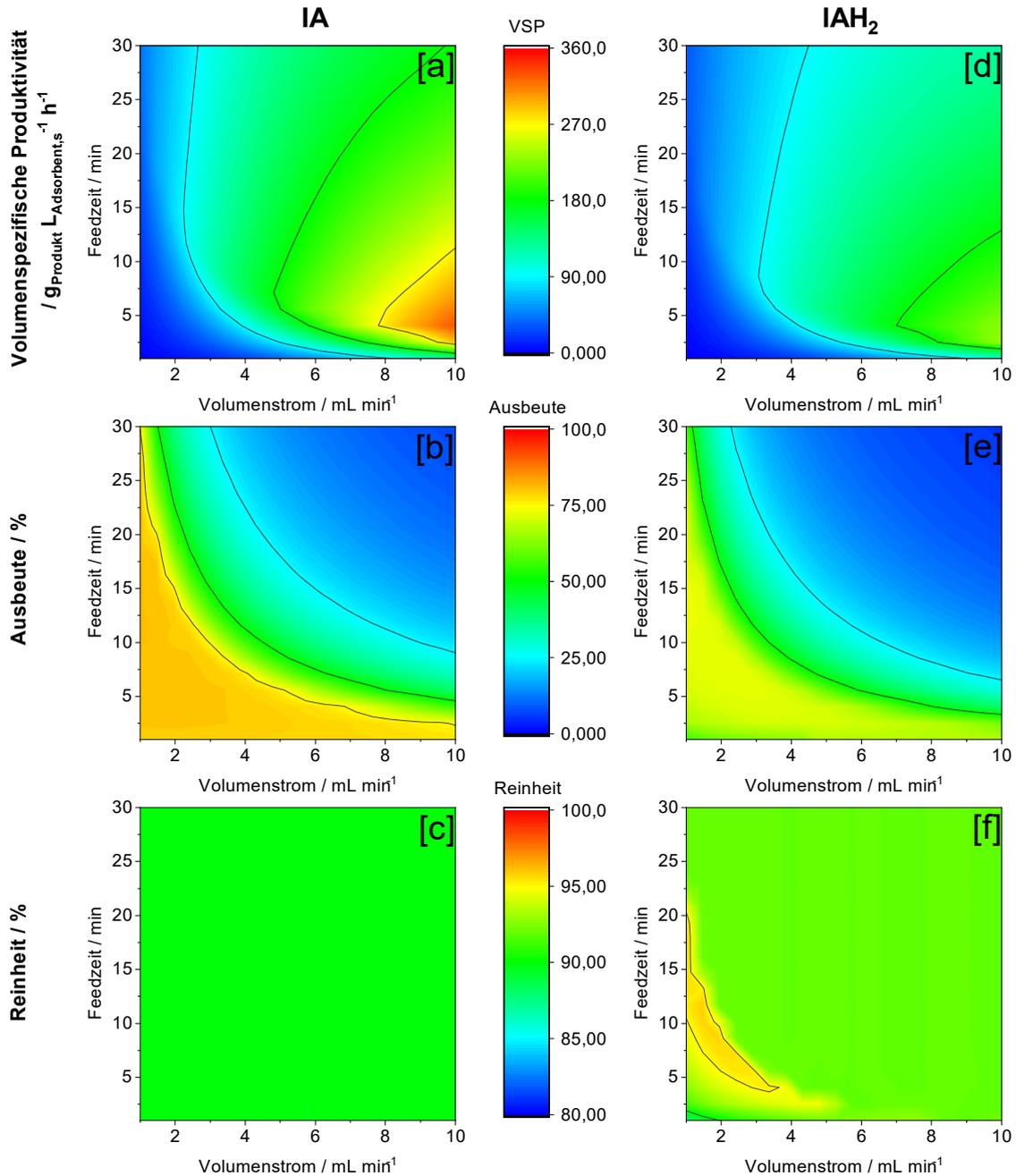
pH-Wert	$c_{IA,Feed}$	$c_{Gluc,Feed}$	$\dot{V}$	$t_{Feed}$
3,2	30, 50, 70 g L <sup>-1</sup>	20 g L <sup>-1</sup>	1 - 10 mL min <sup>-1</sup>	1 - 30 min
3,6	30, 50, 70 g L <sup>-1</sup>	20 g L <sup>-1</sup>	1 - 10 mL min <sup>-1</sup>	1 - 30 min
4	30, 50, 70 g L <sup>-1</sup>	20 g L <sup>-1</sup>	1 - 10 mL min <sup>-1</sup>	1 - 30 min

## 7.3. Ergebnisse und Diskussion

### 7.3.1. Einfluss der Produktdefinition und Reinheitsanforderung auf die volumenspezifische Produktivität, Ausbeute und Reinheit

Abbildung 7.3 stellt die Ergebnisse der Simulationsstudien für eine IA Konzentration der Fermentationslösung von 70 g L<sup>-1</sup> und einem pH-Wert der Fermentationslösung von 3,6 für beide Produktdefinitionen (IA bzw. IA<sub>H2</sub>) gegenüber. Für die Simulationsstudien wurde eine Reinheitsanforderung der Produktfraktion von 90% definiert.

\*Simulationen wurden unter Verwendung von Rechenressourcen durchgeführt, welche von der RWTH Aachen University im Rahmen des Projektes thes1059 zur Verfügung gestellt wurden.



**Abbildung 7.3.:** Ergebnis der Simulationsstudie für einen pH-Wert der Fermentationslösung von 3,6, einer IA Konzentration von  $70 \text{ g L}^{-1}$  und einer Glucose Konzentration von  $20 \text{ g L}^{-1}$ : Gegenüberstellung der *VSP*, Ausbeute sowie Reinheit in Abhängigkeit der Betriebsparameter Feedzeit und Volumenstrom für die Produktdefinitionen IA sowie IAH<sub>2</sub> für eine definierte Reinheitsanforderung von 90%. Darstellung angelehnt an Biselli et al. (2024) [96].

Abbildung 7.3 [a] zeigt den Verlauf der *VSP* in Abhängigkeit des Volumenstroms und der Feedzeit für die Produktdefinition IA. Es wird deutlich, dass die *VSP* mit steigendem Volumenstrom zunimmt. Die maximale *VSP* wird bei dem maximal untersuchten Volumenstrom von  $10 \text{ mL min}^{-1}$  erzielt. Die Feedzeit im Optimum der *VSP* beträgt ca.

4 min. Die maximale  $VSP$  beträgt ca.  $330 \text{ g}_{\text{IA}} \text{ L}_{\text{Ads},\text{s}}^{-1} \text{ h}^{-1}$ . Mit darüber hinaus steigender Feedzeit findet eine Überladung der Säule statt. Diese ist beispielhaft in Abbildung A.9 dargestellt. Eine Überladung der Säule führt zu einer Verringerung der  $VSP$  aufgrund steigender Zeiten eines Batch-Zyklus  $t_{\text{Zyklus-Ende}}$ . Eine geringere Feedzeit führt hingegen zu einer zu geringen Auslastung des Adsorbents. Dies verringert die  $VSP$ .

Abbildung 7.3 [b] stellt die zugehörige Ausbeute von IA in Abhängigkeit des Volumenstroms und der Feedzeit dar. Es wird deutlich, dass die Ausbeute in Bereichen niedriger Feedzeit und variablem Volumenstrom sowie in Bereichen niedrigem Volumenstroms und variabler Feedzeit näherungsweise konstant ist. Dies wird darauf zurückgeführt, dass bei niedriger Feedzeit und niedrigem Volumenstrom mehr Zeit und Säulenlänge für die Trennung von Produkt und Nebenkomponenten zur Verfügung stehen. Im Betriebspunkt der maximalen  $VSP$  wird eine Ausbeute von ca. 56% erzielt. Mit simultan steigender Feedzeit und Volumenstrom nimmt die Ausbeute kontinuierlich ab. Dies wird auf eine reduzierte Trennung von Produkt und Nebenkomponenten sowie bei hohen Feedzeiten und Volumenströmen zusätzlich auf eine Überladung der Säule zurückgeführt.

Abbildung 7.3 [c] stellt die Reinheit der Produktfraktion in Bezug auf IA in Abhängigkeit des Volumenstroms und der Feedzeit dar. Es wird deutlich, dass die vorgegebene Produktreinheit von 90% für alle Betriebsparameterkombinationen erzielt werden konnte.

In den Abbildungen 7.3 [d] – [f] sind die  $VSP$ , Ausbeute und Reinheit der äquivalenten Studien für die Produktdefinition  $\text{IAH}_2$  dargestellt. Sowohl hinsichtlich der  $VSP$  als auch der Ausbeute sind die gleichen Trends wie in den Abbildungen [a] und [b] für die Produktdefinition IA erkennbar.

Die maximale  $VSP$  wird bei einem Volumenstrom von  $10 \text{ mL min}^{-1}$  erzielt. Die zugehörige Feedzeit des Optimums sinkt im Vergleich zur Produktdefinition IA auf ca. 2,5 min. An dieser Stelle wird darauf hingewiesen, dass durch die Aufteilung der Betriebsparameter in jeweils 20 Inkremente die Feedzeiten von ca. 4 min und ca. 2,5 min lediglich ein Inkrement auseinander liegen. Aufgrund des hohen numerischen Aufwandes der Simulationsstudien und dem Ziel der Identifizierung von generellen Trends für die Erhöhung des Prozessverständnisses sowie ein mögliches anschließendes Prozessdesign, wurde auf eine Erhöhung der Inkremente und einhergehend auf eine Verfeinerung der Ergebnisse verzichtet. Die maximal zu erzielende  $VSP$  sinkt im Vergleich zur Produktdefinition IA um ca. 28% auf ca.  $240 \text{ g}_{\text{IA}} \text{ L}_{\text{Ads},\text{s}}^{-1} \text{ h}^{-1}$ . Die Verringerung der optimalen Feedzeit sowie die Verringerung der  $VSP$  ergeben sich aus der Anpassung der Produktdefinition von allen IA Spezies auf lediglich  $\text{IAH}_2$  als Produkt.

Die Ausbeute [e] steigt im optimalen Betriebspunkt der  $VSP$  moderat auf 61,3%. Dies ist auf eine niedrigere Beladung der Säule aufgrund der Verringerung der Feedzeit und einer dadurch besseren Trennung von Produkt und Nebenkomponenten zurückzuführen.

Für alle Betriebsparameterkombinationen wurde eine Reinheit [f] von mindestens 90% erzielt. Bei niedrigen Volumenströmen und niedrigen Feedzeiten sind zum Teil höhere Reinheiten zu beobachten. Dies ist darauf zurückzuführen, dass für diese Betriebspunkte

eine vollständige Trennung der Peaks erzielt wurde. Eine Verringerung der Reinheitsanforderung führte entsprechend zu keiner Erhöhung der  $VSP$  und wurde daher nicht als sinnvoll erachtet.

In Abbildung 7.4 sind die Ergebnisse der Simulationsstudie für eine IA Konzentration der Fermentationslösung von  $70 \text{ g L}^{-1}$ , einer Konzentration von Glucose von  $20 \text{ g L}^{-1}$  und einem pH-Wert der Fermentationslösung von 3,6 für beide Produktdefinitionen gegenübergestellt. Im Vergleich zur Abbildung 7.3 wird in Abbildung 7.4 die maximal zu erzielende Produktreinheit angestrebt.

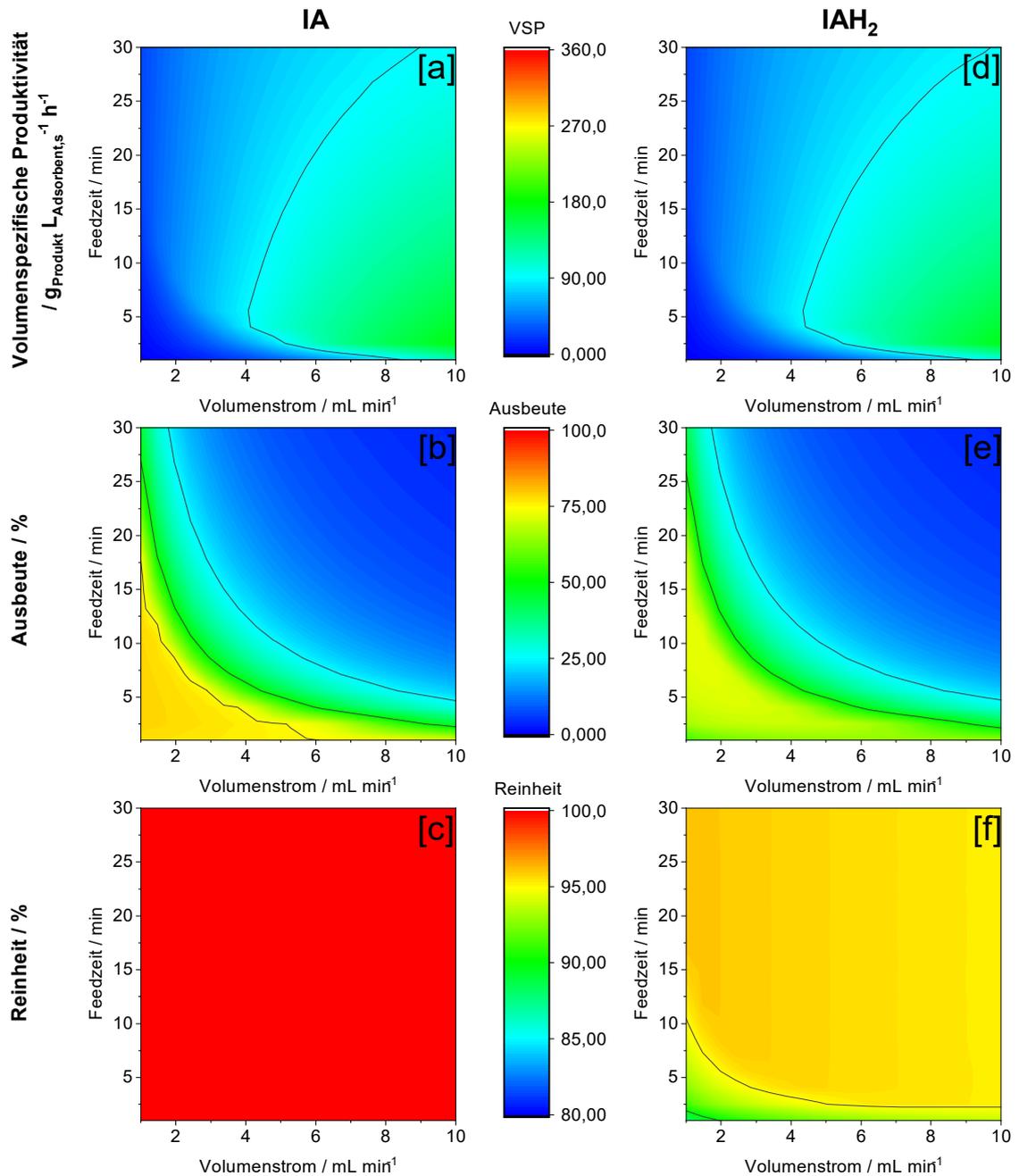
Es wird deutlich, dass die grundlegenden Trends hinsichtlich der Abhängigkeit der  $VSP$  und der Ausbeute, sowohl für IA (Abbildungen [a] – [c]) als auch  $\text{IAH}_2$  (Abbildungen [d] – [f]) als Produktdefinition, übereinstimmen. Ferner wird deutlich, dass die grundlegenden Trends hinsichtlich des Einflusses der Betriebsparameter Feedzeit und Volumenstrom auf die  $VSP$  sowie Ausbeute mit den zuvor diskutierten Trends aus Abbildung 7.3 mit einer definierten Produktreinheit von 90% übereinstimmen.

Für die Produktdefinition IA wird eine maximale  $VSP$  (Abbildung [a]) von ca.  $176 \text{ g}_{\text{IA}} \text{ L}_{\text{Ads,s}}^{-1} \text{ h}^{-1}$  bei dem maximal untersuchten Volumenstrom von  $10 \text{ mL min}^{-1}$  und einer Feedzeit von ca. 2,5 min erzielt. Dies entspricht einer Reduktion der  $VSP$  bei einer maximal zu erzielenden Reinheitsanforderung im Vergleich zu einer Reinheitsanforderung von 90% um ca. 47%.

Für die Produktdefinition  $\text{IAH}_2$  fällt die maximale  $VSP$  (Abbildung [d]) um ca. 26% ebenfalls auf ca.  $176 \text{ g}_{\text{IA}} \text{ L}_{\text{Ads,s}}^{-1} \text{ h}^{-1}$ . Die  $VSP$  für beide Produktdefinitionen weisen dabei nahezu identische Werte auf, da für die Erzielung der maximalen Reinheitsanforderung bei identischen Feedzeiten nahezu identische Fraktionierungszeitpunkte für eine maximale Reinheitsanforderung notwendig sind. Die Fraktionierungszeitpunkte sind dabei nahezu identisch, da die dissoziierten Spezies  $\text{IAH}^-$  und  $\text{IA}^{2-}$  sowie Glucose vergleichbare Adsorptionseigenschaften aufweisen.

Im Falle der Produktdefinition IA ist für alle Betriebsparameter grundsätzlich eine Reinheit von nahezu 100% zu erzielen (Abbildung [c]).

Im Falle der Produktdefinition  $\text{IAH}_2$  wird eine maximale Produktreinheit von ca. 94% erzielt (Abbildung [f]). Eine höhere Reinheit ist aufgrund der stetigen Anwesenheit dissoziierter Spezies, insbesondere  $\text{IAH}^-$ , bei pH-Werten größer als ca. 1,8 nicht möglich. Bei niedrigen Feedzeiten und Volumenströmen sinkt die maximal zu erzielende Produktreinheit auf unter 90%. Dies ist insbesondere auf Verdünnungseffekte zurückzuführen, wodurch der lokale pH-Wert steigt und der Anteil dissoziierter Spezies zunimmt.



**Abbildung 7.4.:** Ergebnis der Simulationsstudie für einen pH-Wert der Fermentationslösung von 3,6, einer IA Konzentration von  $70 \text{ g L}^{-1}$  und einer Glucose Konzentration von  $20 \text{ g L}^{-1}$ : Gegenüberstellung der *VSP*, Ausbeute sowie Reinheit in Abhängigkeit der Betriebsparameter Feedzeit und Volumenstrom für die Produktdefinitionen IA sowie IAH<sub>2</sub> unter der Vorgabe einer maximal zu erzielenden Produktreinheit.

### 7.3.2. Einfluss der IA Konzentration und des pH-Wertes der Fermentationslösung auf die volumenspezifische Produktivität, Ausbeute und Reinheit

Um die Auswirkungen gezielter Anpassungen sowie unbeabsichtigter Schwankungen des pH-Wertes im Fermentationsprozess auf den Trennprozess zu evaluieren, wurden neben dem dokumentierten pH-Wert des Fermentationsprozesses von 3,6 [93] die Prozesskennzahlen  $VSP$  und Ausbeute für die pH-Werte der Fermentationslösung von 3,2 und 4,0 untersucht. Die IA Konzentration wurde dabei zwischen 30, 50 und 70 g L<sup>-1</sup> variiert. In allen Studien wurde die  $VSP$  maximiert. Die Ergebnisse für die Variation der pH-Werte sind für eine vorgegebene Reinheitsanforderung von 90% und einer IA Konzentration von 70 g L<sup>-1</sup> exemplarisch für beide Produktdefinitionen in Abbildung A.10 dargestellt.

In Tabelle 7.2 sind die Betriebsparameter sowie die Ergebnisse der untersuchten Kennzahlen der Prozessanalysen für die Produktdefinition IA für die pH-Werte des Fermentationsprozesses von 3,2, 3,6 und 4,0 für die IA Konzentrationen von 30, 50 und 70 g L<sup>-1</sup> aufgelistet. Die äquivalenten Ergebnisse für die Produktdefinition IA<sub>H<sub>2</sub></sub> sind in Tabelle A.4 dargestellt.

Im Folgenden wird sich auf die Diskussion der Ergebnisse für die Produktdefinition IA in Tabelle 7.2 beschränkt.

**Tabelle 7.2.:** Übersicht über die Ergebnisse der Prozesskennzahlen  $VSP$  (g<sub>IA</sub> L<sub>Ads,s</sub><sup>-1</sup> h<sup>-1</sup>), Ausbeute ( $Rec$ ) (%) sowie Reinheit ( $Pu$ ) (%) in Abhängigkeit der Feedparameter sowie der Betriebsparameter  $\dot{V}$  (mL min<sup>-1</sup>) und  $t_{Feed}$  (s) für die Produktdefinition IA. Gelistet sind die Werte bei maximaler  $VSP$ . Die maximale  $VSP$  wurde stets bei dem maximal untersuchten Volumenstrom von 10 mL min<sup>-1</sup> erzielt. In allen Studien beträgt die Konzentration der Glucose 20 g L<sup>-1</sup>.

<b>Pu<sub>90</sub></b>		pH 3,2			pH 3,6			pH 4				
$c_{Feed}$	$t_{Feed}$	$VSP$	$Rec$	$Pu$	$t_{Feed}$	$VSP$	$Rec$	$Pu$	$t_{Feed}$	$VSP$	$Rec$	$Pu$
30 g L <sup>-1</sup>	335	227	67	90	335	206	61	90	335	163	48	90
50 g L <sup>-1</sup>	243	301	71	90	243	273	64	90	335	221	40	90
70 g L <sup>-1</sup>	243	366	62	90	243	330	56	90	243	274	46	90

<b>Pu<sub>max</sub></b>		pH 3,2			pH 3,6			pH 4				
$c_{Feed}$	$t_{Feed}$	$VSP$	$Rec$	$Pu$	$t_{Feed}$	$VSP$	$Rec$	$Pu$	$t_{Feed}$	$VSP$	$Rec$	$Pu$
30 g L <sup>-1</sup>	243	154	60	100	243	146	57	100	335	125	37	100
50 g L <sup>-1</sup>	152	174	62	100	152	166	60	100	243	149	35	100
70 g L <sup>-1</sup>	152	180	46	100	152	176	45	100	152	165	42	100

Es wird deutlich, dass die maximale  $VSP$  bei sinkender Feedkonzentration mit einer steigenden Feedzeit erzielt wird. Dies ist durch die konvexe Isothermenform zu begrün-

den, bei welcher eine stärkere Adsorptionsneigung bei niedrigen Konzentrationen und einhergehend eine bessere Trennung erzielt wird. Die Ausbeuten steigen mit sinkendem pH-Wert, welches auf einen höheren Anteil von  $\text{IAH}_2$  und einhergehend einer besseren Trennung zwischen Produkt und Nebenkomponenten zurückzuführen ist. In allen Fällen kann die definierte Produktreinheit von 90% bzw. die maximal zu erzielende Produktreinheit  $P_{u_{\max}}$  erreicht werden. Im Falle der Produktdefinition IA ist die maximal zu erzielende Produktreinheit ca. 100%. Für beide definierten Produktreinheiten wird deutlich, dass die  $VSP$  mit sinkendem pH-Wert und steigender Konzentration von IA zunimmt.

Im Falle der definierten Produktreinheit von 90% führt eine Erhöhung des pH-Wertes der Fermentationslösung von 3,6 auf 4,0 bei einer IA Konzentration von  $70 \text{ g L}^{-1}$  zu einer Reduzierung der  $VSP$  um ca. 17%. Eine Verringerung des pH-Wertes auf 3,2 bewirkt hingegen eine Erhöhung der  $VSP$  um 11%. Der Einfluss des pH-Wertes der Fermentationslösung auf die  $VSP$  steht in direktem Zusammenhang mit der pH-abhängigen Speziesverteilung (vergleiche Abbildung 2.2). Wie in den vorherigen Kapiteln diskutiert, besitzt lediglich die vollständig protonierte IA Spezies  $\text{IAH}_2$  eine relevante Adsorptionsneigung zum hydrophoben Adsorbent. Entsprechend ist der Anteil von  $\text{IAH}_2$  im Fermentationsprozess entscheidend für die Höhe der  $VSP$  in der chromatographischen Trennung. Die Differenz des Anteils von  $\text{IAH}_2$  von 18,3% zwischen einem pH-Wert von 3,2 und 3,6 ist geringer als 23,2% zwischen einem pH-Wert von 3,6 und 4,0. Dies führt dazu, dass die Einbuße an  $VSP$  bei einer Erhöhung des pH-Wertes höher ist als der Gewinn der  $VSP$  bei einer Verringerung des pH-Wertes für den betrachteten pH-Wert Bereich.

Es ist darüber hinaus zu beobachten, dass für eine Konzentration von  $30 \text{ g L}^{-1}$  eine Erhöhung des pH-Wertes der Fermentationslösung auf 4,0 eine Reduzierung der  $VSP$  um ca. 21% bewirkt, wohingegen eine Reduzierung des pH-Wertes auf 3,2 zu einer Erhöhung der  $VSP$  um 10% führt. Die höhere Einbuße an  $VSP$  bei Erhöhung des pH-Wertes ist darin zu begründen, dass die absolute Konzentration von  $\text{IAH}_2$ , welche sich aus der Konzentration von IA und dem bereits diskutierten pH-abhängigen Speziesanteil von  $\text{IAH}_2$  ergibt, entscheidend für den Trennerfolg und einhergehend für die  $VSP$  ist. Aufgrund der Form der Adsorptionsisotherme, in diesem Beispiel eine konvexe Form, wechselwirken niedrige Konzentrationen stärker mit dem Adsorbent. Entsprechend steigen die Zykluszeiten eines Batches  $t_{\text{Batch}}$ . Dies führt dazu, dass die  $VSP$  für niedrigere Konzentrationen von IA mit steigendem pH-Wert bei definierter Reinheitsanforderung stärker abnehmen.

Für eine definierte Reinheitsanforderung  $P_{u_{\max}}$  sind die äquivalenten Trends für die  $VSP$  in Abhängigkeit des pH-Wertes und der Konzentration von IA im Fermentationsprozess erkennbar. Es wird jedoch deutlich, dass sowohl die Ausbeuten als auch die  $VSP$  im Vergleich zu einer definierten Reinheitsanforderung von 90% sinken. Beides ist direkt auf die Erhöhung der Reinheitsanforderung zurückzuführen. Exemplarisch sinkt die maximale  $VSP$  für eine Konzentration von IA im Fermentationsprozess von  $70 \text{ g L}^{-1}$  und einem pH-Wert von 3,6 um ca. 47% verglichen zu einer Reinheitsanforderung von 90%. Dies wird damit begründet, dass für eine Erhöhung der Reinheitsanforderung eine Verringerung der Feedzeit  $t_{\text{Feed}}$  und einhergehend eine geringere Beladung der Säule

notwendig ist. Eine geringere Beladung der Säule bewirkt eine verbesserte Trennung zwischen Produkt und Nebenkomponenten. Jedoch bewirkt eine geringe Beladung zugleich eine Verringerung der *VSP*.

## 7.4. Zusammenfassung und Zwischenfazit

Das Ziel des Kapitels war es, unter Anwendung des in Kapitel 6 validierten Simulationsmodells, eine Analyse eines exemplarischen Trennprozesses von IA aus einer komplexen wässrigen Lösung durchzuführen. Als exemplarische Trennfragestellung wurde die *in situ* Abtrennung von IA aus einem Fermentationsprozess mittels des in dieser Arbeit evaluierten, stark hydrophoben, polymeren Adsorbents gewählt. Das verwendete Simulationsmodell bildete dabei alle als relevant identifizierten Phänomene der chromatographischen Trennung von Dicarbonsäuren aus wässrigen Lösungen ab. Zu diesen Phänomenen zählten neben den konvektiven und diffusiven Stoffströmen die Abbildung lokaler spezieabhängiger Adsorptions- und Desorptionsreaktionen sowie daraus resultierende lokale Dissoziationsreaktionen in allen Flüssigkeitsvolumina.

Im Rahmen von Simulationsstudien wurde zunächst der Einfluss der Betriebsparameter Volumenstrom sowie Feedzeit auf relevante Kennzahlen chromatographischer Trennprozesse untersucht. Es wurden zwei Produktdefinitionen unterschieden. Als Produktdefinition wurde zum einen IA betrachtet. Zum anderen wurde die selektive Abtrennung der vollständig protonierten Spezies  $IAH_2$ , welche eine Inhibierung des Fermentationsprozesses verursacht, betrachtet. Für beide Produktdefinitionen wurde eine Maximierung der *VSP* unter Einhaltung vorgegebener Reinheitsanforderungen durchgeführt. Es wurde gezeigt, dass die maximale *VSP* unabhängig von der Produktdefinition und Reinheitsanforderung bei hohen Volumenströmen und niedrigen Feedzeiten erzielt wird. Es konnten *VSP* von über  $300 \text{ g}_{IA} \text{ L}_{Ads,s}^{-1} \text{ h}^{-1}$  erzielt werden, was das Potential der Trenntechnik demonstriert. In weiteren Simulationsstudien wurde der Einfluss relevanter Fermentationsparameter auf den chromatographischen Trennprozess untersucht. Dies ermöglichte u.a. eine Einschätzung hinsichtlich der Auswirkung sowohl gezielter Anpassungen als auch unbeabsichtigter Schwankungen des pH-Wertes sowie der Konzentration von IA im Fermentationsprozess auf den chromatographischen Trennprozess. Exemplarisch führte eine Erhöhung des pH-Wertes des Fermentationsprozesses von 3,6 auf 4,0 bei einer IA Konzentration von  $70 \text{ g L}^{-1}$  und der Produktdefinition IA bei einer Reinheitsanforderung von 90% zu einer Einbuße in der *VSP* um 17%.

Die Simulationsstudien zeigen, dass durch das entwickelte Simulationsmodell sowohl der Einfluss von Fermentationsprozessparametern, wie pH-Wert und Konzentrationen von Nebenkomponenten, als auch der Einfluss von Betriebsparametern chromatographischer Trennprozesse auf relevante Kennzahlen chromatographischer Trennprozesse untersucht werden kann. Ferner ist durch die zeit- und orts aufgelöste Betrachtung jeder IA Spezies die gezielte Abtrennung einer definierten Säurespezies am Säulenaustritt möglich. Dies bietet beispielsweise die Möglichkeit Rückführungen von Teilströmen in den Fermenter simulativ zu untersuchen, um zum Beispiel das pH-Management des Fermenters

zu optimieren. Entsprechend erhöht das entwickelte Simulationsmodell zum einen das Prozessverständnis assoziierter Trennfragestellungen und unterstützt zum anderen die Auslegung rigider Gesamtprozesse.



## 8. Zusammenfassung und Ausblick

In der vorliegenden Arbeit wurden relevante Phänomene bei der chromatographischen Trennung von Dicarbonsäuren aus komplexen wässrigen Lösungen mittels eines stark hydrophoben Adsorbent untersucht. Das Ziel war es, durch ein methodisches Vorgehen aus experimentellen und simulativen Untersuchungen die den Trennprozess dominierenden Phänomene zu identifizieren und zu verstehen, um auf dieser Basis ein rigides Prozessdesign zu ermöglichen. Für die Untersuchungen wurde als beispielhafte Dicarbonsäure Itaconsäure (IA) und als beispielhaftes Adsorbent das stark hydrophobe, polymere Adsorbent Chromalite™ PCG1200C (Purolite Ltd., Ratingen, Deutschland) gewählt.

In Kapitel 2 wurde zunächst ein grundlegendes Verständnis hinsichtlich des Verhaltens des Zielmoleküls IA in wässriger Lösung angestrebt. Zu diesem Zweck wurde das pH-abhängige Dissoziationsverhalten von IA in wässriger Lösung untersucht. Es wurde sowohl die Annahme einer idealen Lösung getroffen als auch der Einfluss von Nicht-Idealitäten im Dissoziationsverhalten aufgrund möglicher hoher Ionenstärken untersucht. Zu diesem Zweck wurden das Truesdell-Jones (TdJ) Modell sowie die ePC-SAFT Zustandsgleichung zur Berechnung von Aktivitätskoeffizienten evaluiert. Fehlende Parameter beider Aktivitätsmodelle wurden im Rahmen dieser Arbeit durch geeignete Fitting-Methoden ermittelt. Die Untersuchungen zeigten, dass die Berücksichtigung von Nicht-Idealitäten unter Verwendung beider Aktivitätsmodelle zu einer Veränderung der pH-abhängigen Speziesverteilungen der drei IA Spezies  $\text{IAH}_2$ ,  $\text{IAH}^-$  und  $\text{IA}^{2-}$  führten. Bei identischem pH-Wert nahmen die Anteile von  $\text{IA}^{2-}$  unter Berücksichtigung von Nicht-Idealitäten zu. Darüber hinaus nahm der maximale Anteil von  $\text{IAH}^-$  bei Berücksichtigung von Nicht-Idealitäten ab. Um den Einfluss von Aktivitätskoeffizienten in den folgenden experimentellen und simulativen Untersuchungen der Arbeit zu berücksichtigen, wurde aufgrund der präziseren simulativen Vorhersagegenauigkeit experimenteller pH-Werte das TdJ-Modell verwendet.

Auf Grundlage des Verständnisses hinsichtlich des pH-abhängigen Dissoziationsverhaltens von IA in wässriger Lösung wurden in Kapitel 3 pH-abhängige Adsorptionsisothermen von IA auf dem stark hydrophoben, polymeren Adsorbent ermittelt. Die pH-Werte wurden dabei so gewählt, dass Rückschlüsse auf das individuelle Adsorptionsverhalten jeder IA Spezies möglich waren. Für einen pH-Wert von 2, bei welchem ein Anteil von  $\text{IAH}_2 > 98\%$  vorliegt, konnten Beladungen bis zu  $160 \text{ g L}_{\text{ads},\text{s}}^{-1}$  bei einer Flüssigphasenkonzentration von ca.  $80 \text{ g L}^{-1}$  ermittelt werden. Die Beladungen sanken mit steigendem pH-Wert. Bei pH-Werten ab ca. 6,5, bei welchen der Anteil von  $\text{IAH}_2 < 1\%$  ist, wurden nur noch geringe Beladungen von IA ermittelt. Auf Basis der Ergebnisse der pH-abhängigen Adsorptionsisothermen wurde geschlussfolgert, dass maßgeblich die vollständig protonierte und entsprechend ungeladene IA Spezies  $\text{IAH}_2$  auf der Adsorbentoberfläche adsorbiert. Die dissoziierten und entsprechend negativ geladenen Säurespezies  $\text{IAH}^-$  und  $\text{IA}^{2-}$  zeigten keine relevanten Adsorptionsneigungen auf dem stark hydrophoben Adsorbent.

Auf Basis der Erkenntnisse hinsichtlich des pH-abhängigen Adsorptionsverhaltens von  $\text{IAH}_2$ ,  $\text{IAH}^-$  und  $\text{IA}^{2-}$  wurden pH-abhängige Pulsversuche mit IA durchgeführt. Das Ziel dieser Pulsversuche war es, ein Verständnis hinsichtlich dynamischer Trennphänomene im chromatographischen Trennprozess zu erlangen. Im Rahmen der Pulsversuche wurde in-line Raman-Spektroskopie eingesetzt. Durch die Kalibrierung der Chemometrie der in-line Raman-Spektroskopie auf der Basis von Indirect Hard Modeling war es möglich, die drei Säurespezies  $\text{IAH}_2$ ,  $\text{IAH}^-$  und  $\text{IA}^{2-}$  am Säulenausgang zeitaufgelöst zu quantifizieren. Die Chromatogramme der pH-abhängigen Pulsversuche zeigten zum Teil komplexe Elutionsverläufe. Die Komplexität der Elutionsverläufe nahm mit der Anzahl an IA Spezies in der Feedlösung zu. Für einen pH-Wert der Feedlösung von 4,5, bei welchem alle drei IA Spezies in der Feedlösung vorliegen, wurden im Elutionsverlauf des Chromatogramms drei Peaks identifiziert. Mithilfe der in-line Raman-Spektroskopie konnten die drei Peaks als die drei IA Spezies  $\text{IAH}_2$ ,  $\text{IAH}^-$  und  $\text{IA}^{2-}$  identifiziert werden. Es wurde beobachtet, dass zunächst  $\text{IA}^{2-}$ , dann  $\text{IAH}^-$  und zuletzt  $\text{IAH}_2$  von der Säule eluiert. Da durch die pH-abhängigen Adsorptionsisothermen lediglich für  $\text{IAH}_2$  eine Adsorptionsneigung nachgewiesen wurde, wurde geschlussfolgert, dass die verzögerte Elution von  $\text{IAH}^-$  im Vergleich zu  $\text{IA}^{2-}$  durch Dissoziationsreaktionen von zuvor adsorbierter  $\text{IAH}_2$  hervorgerufen wird. Entsprechend erfährt  $\text{IAH}^-$  eine Pseudo-Retention, ohne eine eigene Adsorptionsneigung zum Adsorbent aufzuweisen. Ferner wurde durch Stoffmengenbilanzen von IA und der Natriumionen gezeigt, dass der Anteil von  $\text{IAH}^-$  zwischen Feedlösung und Elutionslösung um ca. 54% abnahm. Die Anteile von  $\text{IAH}_2$  und  $\text{IA}^{2-}$  stiegen hingegen um ca. 21% bzw. 33%. Eine vereinfachte Darstellung der beobachteten Phänomene bei der chromatographischen Trennung ist in Abbildung 3.14 dargestellt.

Auf Basis der Ergebnisse der pH-abhängigen Pulsversuche mit in-line Raman-Spektroskopie konnte geschlussfolgert werden, dass der Trennprozess durch das individuelle Adsorptionsverhalten der drei IA Spezies sowie lokal in der Trennsäule auftretender Dissoziationsreaktionen geprägt ist. Somit konnten auf Basis der experimentellen Untersuchungen erste Ergebnisse generiert werden, welche die Validität der zu Beginn der Arbeit formulierten Forschungshypothese untermauerten.

Um kompetitive Adsorptionseffekte zwischen IA und Komponenten einer Fermentationslösung zu untersuchen, wurde in Kapitel 4 zunächst eine Adsorptionsisotherme für Glucose ermittelt. Glucose weist nur eine schwache Adsorptionsneigung zum hydrophoben Adsorbent auf. Es besteht folglich eine hohe Selektivität der Adsorption zwischen IA und Glucose bei niedrigen pH-Werten. Die Selektivität sinkt mit steigenden pH-Werten. Daraus wurde gefolgert, dass insbesondere eine Selektivität in der Adsorption zwischen  $\text{IAH}_2$  und Glucose vorliegt.

Ferner wurden pH-abhängige Pulsversuche mit artifiziellen Systemen aus IA und Glucose sowie pH-abhängige Pulsversuche mit Fermentationsüberständen durchgeführt. Im Rahmen der Pulsversuche wurden kompetitive Adsorptionseffekte bei der chromatographischen Trennung von IA und Komponenten einer Fermentationslösung untersucht. Es wurden nur geringe kompetitive Wechselwirkungen festgestellt.

Auf Grundlage der Ergebnisse aus den Kapiteln 2 bis 4 wurde in Kapitel 5 ein Simulationsmodell entwickelt. Dieses bildete alle zuvor als relevant identifizierten Phänomene im Trennprozess ab. Als Basis des Simulationsmodells wurde das literaturbekannte

---

Transport Dispersive Model verwendet. Dieses wurde im Rahmen dieser Arbeit erweitert. Anstelle IA als Komponente zu simulieren, wurde jede IA Spezies als eigenständige Komponente in der Simulation betrachtet. Es wurden sowohl für das außerpartikuläre Flüssigkeitsvolumen als auch für das Porenvolumen Dissoziationsreaktionen für  $\text{IAH}_2$ ,  $\text{IAH}^-$ ,  $\text{IA}^{2-}$ ,  $\text{H}_3\text{O}^+$  und  $\text{OH}^-$  implementiert. Folglich konnte die lokale Speziesverteilung der drei IA Spezies in allen Flüssigkeitsvolumina zeitaufgelöst berechnet werden. Dies ermöglichte neben der zeit- und orts aufgelösten Bestimmung der lokalen Konzentrationen aller IA Spezies, die simulative Bestimmung des lokalen pH-Wertes in der Trennsäule. Ferner wurde ausschließlich der vollständig protonierten IA Spezies  $\text{IAH}_2$  eine Adsorptionsneigung in Form einer Adsorptionskinetik zugewiesen. Um den Einfluss lokal hoher Ionenstärken auf den Trennprozess zu evaluieren, wurde zudem das TdJ-Modell zur Berechnung von Aktivitätskoeffizienten implementiert.

Für die Validierung des Simulationsmodells und damit einhergehend für die simulative Validierung der als relevant identifizierten Phänomene des Trennprozesses wurden in Kapitel 6 experimentelle und simulative pH-abhängige Pulsversuche mit IA verglichen. Beim Vergleich konnte eine exzellente Übereinstimmung bei pH-Werten der Feedlösung von 2 und 8 gezeigt werden, bei welchen in den Feedlösungen der Anteil von  $\text{IAH}_2$  bzw.  $\text{IA}^{2-}$  dominiert. Darüber hinaus wurde eine sehr gute Übereinstimmung bei einem pH-Wert der Feedlösung von 3,6 gezeigt, bei welcher sowohl  $\text{IAH}_2$  als auch  $\text{IAH}^-$  vorliegen. Bei einem pH-Wert von 4,5 in der Feedlösung, bei welchem alle drei IA Spezies vorliegen, wurde in der Simulation äquivalent zum Experiment ein komplexes Elutionsverhalten beobachtet. Dieses setzte sich in beiden Fällen aus drei Peaks zusammen, welche den IA Spezies  $\text{IAH}_2$ ,  $\text{IAH}^-$  und  $\text{IA}^{2-}$  zuzuordnen waren. Zunächst eluiert  $\text{IA}^{2-}$  von der Säule. Hierbei wurde in der Simulation sowohl der Elutionszeitpunkt als auch das Elutionsprofil des experimentellen Pulsversuches sehr gut abgebildet. Anschließend eluiert  $\text{IAH}^-$ , wobei Elutionszeitpunkt und Elutionsprofil gut abgebildet wurden. Da im Rahmen der Simulation lediglich  $\text{IAH}_2$  eine Adsorptionsneigung zugewiesen wurde, bestätigt dieses Ergebnis die Hypothese, dass  $\text{IAH}^-$  im experimentellen Pulsversuch eine Pseudo-Retention erfährt. Diese wird durch die stetige Dissoziation der zuvor bereits adsorbierten  $\text{IAH}_2$  hervorgerufen.  $\text{IAH}_2$  zeigte in der Simulation äquivalent zum Experiment ein ausgeprägtes Tailing in der Elution. Ferner wurde das Peakmaximum durch die Simulation gut abgebildet.

Bestehende Unterschiede in den Konzentrationverläufen zwischen Simulation und Experiment werden zum einen in der nicht vollständigen Abbildung der komplexen Phänomene in der Trennsäule begründet. Zum anderen wurden im Rahmen der Arbeit zum Teil Literaturwerte, bspw. Säurekonstanten, verwendet, sowie einzelne Simulationsparameter abgeschätzt. Die Berücksichtigung von Aktivitätskoeffizienten durch das TdJ-Modell zeigte keine Verbesserung der Übereinstimmung zwischen experimentellen und simulativen Daten.

Durch die Diskussion der experimentellen und simulativen Ergebnisse dieser Arbeit konnte die zu Beginn der Arbeit formulierte Forschungshypothese, dass der chromatographische Trennprozess von Dicarbonsäuren aus komplexen wässrigen Lösungen über stark hydrophobe Adsorbentien durch die Überlagerung lokaler Adsorptions- und Desorptionsreaktionen der individuellen Säurespezies und den daraus resultierenden lokalen Dissoziationsreaktionen dominiert wird, entsprechend erfolgreich validiert werden.

Um das Potential der Trenntechnik abzuschätzen, wurde mithilfe des validierten Simulationsmodells in Kapitel 7 eine Analyse der Trenntechnik durchgeführt. Zu diesem Zweck wurde simulativ die exemplarische *in situ* Abtrennung von IA aus einem repräsentativen Fermentationsprozess untersucht. In den Simulationsstudien wurden zwei Produktdefinitionen betrachtet. Zum einen wurde IA als Produkt definiert. Zum anderen wurde die selektive Abtrennung der vollständig protonierten Spezies  $\text{IAH}_2$  evaluiert, da diese eine Inhibierung des Fermentationsprozesses verursacht. Die simulative Betrachtung der selektiven Abtrennung lediglich einer IA Spezies demonstriert die breite Anwendbarkeit des Simulationsansatzes sowohl hinsichtlich einer potentiellen simulativen Prozessauslegung als auch hinsichtlich der simulativen Generierung von Prozessverständnis.

Im Rahmen der Analysen wurden für beide Produktdefinitionen der Einfluss der Betriebsparameter Volumenstrom sowie Feedzeit auf relevante Kennzahlen chromatographischer Trennprozesse untersucht. Ferner wurde der Einfluss von Fermentationsparametern wie der pH-Wert sowie die Konzentration von IA auf die Performance des Trennprozesses untersucht. In allen Simulationsstudien wurde stets eine Maximierung der volumenspezifischen Produktivität ( $VSP$ ) unter Einhaltung einer definierten Reinheitsanforderung durchgeführt.

Die Simulationsergebnisse zeigten, dass der betrachtete Prozess mit maximaler  $VSP$  bei hohen Volumenströmen und niedrigen Feedzeiten betrieben werden sollte. Es konnten  $VSP$  von über  $300 \text{ g}_{\text{IA}} \text{ L}_{\text{Ads,s}}^{-1} \text{ h}^{-1}$  erzielt werden, was das Potential der Trenntechnik demonstriert.

### Zukünftige Forschungsfragestellungen

Das im Rahmen dieser Arbeit generierte Wissen hinsichtlich der Phänomene bei der chromatographischen Abtrennung von Dicarbonsäuren aus komplexen wässrigen Lösungen über stark hydrophobe Adsorbentien verbessert das grundlegende Verständnis der den Trennprozess dominierenden, dynamischen Effekte. Die Erkenntnisse dieser Arbeit unterstützen entsprechend eine rigide, verständnisbasierte Prozessentwicklung assoziierter Trennprobleme.

Auf Basis der Fachliteratur wird davon ausgegangen, dass die Erkenntnisse dieser Arbeit hinsichtlich der dynamischen Phänomene bei der Trennung von IA mittels stark hydrophober, polymerer Adsorbentien auf weitere Dicarbonsäuren, wie bspw. Bernsteinsäure, übertragbar sind. Ferner wird davon ausgegangen, dass die entwickelte Methodik dieser Arbeit für die Untersuchung des Adsorptionsverhaltens weiterer Molekülklassen mit definierten  $pK_s$  Werten interessant ist, wie beispielsweise Aminosäuren.

Die gleiche Annahme gilt in Bezug auf die Methodik der simulativen orts- und zeitaufgelösten Betrachtung des pH-Wertes in der Chromatographiesäule. Die zeit- und ortsaufgelöste Betrachtung aller Spezies ist potentiell für weitere Produktklassen mit bekannten  $pK_s$  Werten interessant, da auch diese eine pH-abhängige Oberflächenladung aufweisen. Das Potential der simulativen Betrachtung der individuellen Säurespezies wurde im Rahmen der Arbeit anhand der selektiven Abtrennung der den Fermentationsprozess inhibierenden Spezies  $\text{IAH}_2$  demonstriert. Die selektive Abtrennung von  $\text{IAH}_2$  und der damit einhergehenden Rückführung der dissoziierten Spezies  $\text{IAH}^-$  und  $\text{IA}^{2-}$  in den Fermentationsprozess bietet das Potential zur Einsparung von Base zur pH-Wert Regelung in der

---

Fermentation. Ferner wird die Zugabe notwendiger Säure in anschließenden Kristallisationsprozessen des Produktes reduziert, da bereits die protonierte Form der Säure vorliegt.

Neben der Erweiterung des Prozessverständnisses hinsichtlich der chromatographischen Trennung von Dicarbonsäuren aus komplexen wässrigen Lösungen sowie dem im Rahmen dieser Arbeit entwickelten Simulationsansatz wurde in dieser Arbeit ein Beitrag zur Einbindung hochauflösender Prozess Analyse Technologien in chromatographische Trennprozesse erbracht. In-line Prozessüberwachung (semi-)präparativer chromatographischer Trennprozesse mittels Raman-Spektroskopie fand bislang nur wenig Beachtung in der Literatur.

Während in dieser Studie nur die Konzentrationen von vier Komponenten ( $\text{IAH}_2$ ,  $\text{IAH}^-$ ,  $\text{IA}^{2-}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ) am Säulenausgang mittels in-line Raman-Spektroskopie verfolgt wurden, kann der vorgestellte Ansatz auf weitere Raman-aktive Komponenten, wie z.B. Glucose, zur in-line-Prozessüberwachung chromatographischer Prozesse erweitert werden. Dies wird als großer Mehrwert beispielsweise bei einer *in situ* Produktabtrennung aus einem Fermentationsprozess angesehen, da Fraktionierungszeitpunkte des chromatographischen Trennprozesses sowohl bezüglich Produkt- als auch Substratkonzentration durch in-line Konzentrationsmessungen festgelegt werden können. Dieses Konzept der Prozessüberwachung wurde kürzlich im Rahmen einer Kooperation für ein verwandtes Prozesskonzept erfolgreich angewandt [110].



# Abbildungsverzeichnis

2.1.	Darstellung der drei Protonierungsstufen (Spezies) von IA. . . . .	9
2.2.	pH-abhängige Verteilung der IA Spezies $\text{IAH}_2$ , $\text{IAH}^-$ , und $\text{IA}^{2-}$ unter der Annahme einer idealen Lösung. . . . .	18
2.3.	Experimentelle und simulative Titrationskurven für IA Konzentrationen von $30 \text{ g L}^{-1}$ , $50 \text{ g L}^{-1}$ und $70 \text{ g L}^{-1}$ für $T=25^\circ\text{C}$ . . . . .	20
2.4.	pH-abhängige Verteilung der IA Spezies $\text{IAH}_2$ , $\text{IAH}^-$ , und $\text{IA}^{2-}$ unter der Annahme einer idealen Lösung sowie unter Berücksichtigung von Nicht-Idealitäten im Dissoziationsverhalten durch Verwendung des TdJ-Modells zur Berechnung von Aktivitätskoeffizienten. . . . .	21
2.5.	Fitting-Verfahren zur Bestimmung der ePC-SAFT Reinstoffparameter für IA sowie der Wechselwirkungsparameter zwischen IA und den evaluierten organischen Lösungsmitteln. . . . .	25
2.6.	Fitting-Verfahren zur Bestimmung der ePC-SAFT Wechselwirkungsparameter zwischen IA und Wasser sowie der Gleichgewichtskonstanten von IA. . . . .	27
2.7.	Vergleich der modellbasierten Vorhersage der Löslichkeit von IA in organischen Lösungsmitteln unter Verwendung der ermittelten ePC-SAFT-Parameter mit den zugehörigen experimentellen Löslichkeitsdaten. . . . .	30
2.8.	Vergleich einer experimentellen Titrationskurve von IA in Wasser und den zugehörigen berechneten Gleichgewichtszuständen unter der Annahme einer idealen Lösung sowie unter Berücksichtigung von Nicht-Idealitäten durch ePC-SAFT. . . . .	31
2.9.	pH-abhängige Verteilung der IA Spezies $\text{IAH}_2$ , $\text{IAH}^-$ , und $\text{IA}^{2-}$ unter der Annahme einer idealen Lösung sowie unter Berücksichtigung von Nicht-Idealitäten im Dissoziationsverhalten durch Verwendung des TdJ-Modells und der ePC-SAFT Zustandsgleichung zur Berechnung von Aktivitätskoeffizienten. . . . .	32
3.1.	Schematische Darstellung eines chromatographischen Trennprozesses. . . . .	36
3.2.	Übersicht relevanter Parameter des chromatographischen Systems sowie relevanter Prozesskenngrößen. . . . .	38
3.3.	Exemplarische Darstellung eines Chromatogramms mit drei injizierten Komponenten. . . . .	39
3.4.	Übersicht der Aufteilung eines Säulenvolumens in das Zwischenkornvolumen, das Adsorbentvolumen, das Feststoffvolumen sowie das Porenvolumen. . . . .	40
3.5.	Schematische Darstellung der Peakverbreiterung eines rechteckig aufgegebenen Pulses beim Durchlaufen einer Chromatographiesäule aufgrund von Effekten der axialen Dispersion. . . . .	42

3.6.	Schematische Darstellung mikroskopischer, mesoskopischer sowie makroskopischer Effekte, welche zu einer Verbreiterung eines Stufensignals beim Durchlaufen der Chromatographiesäule führen. . . . .	42
3.7.	Schematische Darstellung der individuellen Schritte beim Stoffübergang aus der außerpartikulären Flüssigkeitsphase, durch die hydrodynamische Grenzschicht bis zur Adsorption im Porenvolumen. . . . .	43
3.8.	Übersicht geläufiger Adsorptionsisothermen sowie deren Einfluss auf ein Chromatogramm unter Berücksichtigung von Dispersionseffekten. Darstellung angelehnt an Schmidt-Traub et al. [23]. . . . .	44
3.9.	Darstellung verschiedener energetischer Zustände eines Moleküls und des Lichts. . . . .	47
3.10.	Darstellung der pH-abhängigen Adsorptionsisothermen von IA in wässriger Lösung auf dem hydrophoben, polymerem Adsorbent Chromalite™ PCG1200C. . . . .	53
3.11.	Beispielhafte Raman Spektren von Pulsversuchen bei pH-Werten in der Feedlösung von 2 und 4,5, aufgenommen am Säuleende über die Versuchszeit. . . . .	55
3.12.	Pulsversuche bei pH-Werten in der Feedlösung von 2, 3, 4,5, 6,5, und 8. Die Chromatogramme der Pulsexperimente zeigen die Konzentrationen von $IAH_2$ , $IAH^-$ und $IA^{2-}$ , bestimmt über in-line Raman-Spektroskopie, die Gesamtkonzentration von IA als Summe der Spezies, die Gesamtkonzentration von IA, welche per HPLC bestimmt wurde sowie at-line pH-Wert Messungen. . . . .	56
3.13.	Pulsversuche bei einem pH-Wert in der Feedlösung von 4,5. Vergleich der mittels in-line Raman-Spektroskopie ermittelten Spezieskonzentrationen unter Verwendung zweier IHM, welche unter der Annahme einer idealen Lösung ( $\gamma_i = 1$ ) und unter Berücksichtigung von Nicht-Idealitäten ( $\gamma_i \neq 1$ ) durch das TdJ-Modell kalibriert wurden. . . . .	59
3.14.	Schematische Darstellung der Phänomene im Trennprozess bei der chromatographischen Trennung von IA bei einem pH-Wert von 4,5 in der Feedlösung über ein stark hydrophobes Adsorbent. . . . .	61
4.1.	Darstellung der pH-abhängigen Adsorptionsisothermen von IA und Glucose in wässriger Lösung auf dem hydrophoben, polymerem Adsorbent Chromalite™ PCG1200C. . . . .	67
4.2.	Pulsversuche im artifiziiellen Gemisch bei den pH-Werten in der Feedlösung von 2, 3,6, 4,5 und 8. . . . .	69
4.3.	Pulsversuche mit Fermentationsüberständen bei den pH-Werten in der Feedlösung von pH 2, 3,6, 4,5 und 8. . . . .	71
5.1.	Ansätze zur Modellierung chromatographischer Trennprozesse. . . . .	76
5.2.	Darstellung eines infinitesimalen Volumenelementes einer chromatographischen Trennsäule. . . . .	78
5.3.	Darstellung eines differentiellen Volumenelementes einer chromatographischen Trennsäule inklusive der im Simulationsmodell berücksichtigten Massenströme und Quellterme. . . . .	79
5.4.	Axiale Diskretisierung der Säule und Benennung der Zellen. . . . .	85

5.5. Darstellung des Systems von Stützstellen (Stempeln) für das WENO Schema. . . . .	87
6.1. Vergleich experimenteller und simulativer Pulsversuche (ideal) für die pH-Werte der Feedlösung von 2, 3,6, 4,5 und 8. . . . .	96
6.2. Vergleich experimenteller und simulativer Pulsversuche (ideal und TdJ) für die pH-Werte der Feedlösung von 2, 3,6, 4,5 und 8. . . . .	100
6.3. Gegenüberstellung der experimentellen und der simulativen Konzentrationsverläufe für Glucose. . . . .	101
7.1. Schematische Darstellung der untersuchten exemplarischen Trennfragestellung. . . . .	104
7.2. Exemplarische Darstellung eines Chromatogramms inklusive exemplarischer Fraktionierungszeitpunkte. . . . .	105
7.3. Ergebnis der Simulationsstudie für einen pH-Wert der Fermentationslösung von 3,6, einer IA Konzentration von $70 \text{ g L}^{-1}$ und einer Glucose Konzentration von $20 \text{ g L}^{-1}$ : Gegenüberstellung der <i>VSP</i> , Ausbeute sowie Reinheit in Abhängigkeit der Betriebsparameter Feedzeit und Volumenstrom für die Produktdefinitionen IA sowie $\text{IAH}_2$ für eine definierte Reinheitsanforderung von 90%. Darstellung angelehnt an Biselli et al. (2024) [96]. . . . .	108
7.4. Ergebnis der Simulationsstudie für einen pH-Wert der Fermentationslösung von 3,6, einer IA Konzentration von $70 \text{ g L}^{-1}$ und einer Glucose Konzentration von $20 \text{ g L}^{-1}$ : Gegenüberstellung der <i>VSP</i> , Ausbeute sowie Reinheit in Abhängigkeit der Betriebsparameter Feedzeit und Volumenstrom für die Produktdefinitionen IA sowie $\text{IAH}_2$ unter der Vorgabe einer maximal zu erzielenden Produktreinheit. . . . .	111
A.1. Experimentelle und mit ePC-SAFT berechnete pH-abhängige Löslichkeit von IA in Wasser. . . . .	146
A.2. Darstellung der im Rahmen der experimentellen Pulsexperimente verwendeten Durchflusszelle. . . . .	147
A.3. Darstellung des Chromatogramms eines Pulsexperimentes mit Glucose. . . . .	148
A.4. Sensitivitätsstudie hinsichtlich des Einflusses der IA Konzentration in der Feedlösung auf das Chromatogramm für die pH-Werte der Feedlösung von 2, 3,6 und 4,5. . . . .	149
A.5. Sensitivitätsstudie hinsichtlich des Einflusses kleiner Abweichungen des pH-Wertes der Feedlösung auf das Chromatogramm für die pH-Werte der Feedlösung von 2, 3,6 und 4,5. . . . .	150
A.6. Sensitivitätsstudie hinsichtlich des Einflusses kleiner Abweichungen des Volumenstroms auf das Chromatogramm für die pH-Werte der Feedlösung von 2, 3,6 und 4,5. . . . .	151
A.7. Sensitivitätsstudie hinsichtlich des Einflusses der $pK_s$ -Werte auf das Chromatogramm für die pH-Werte der Feedlösung von 2, 3,6 und 4,5. . . . .	152
A.8. Sensitivitätsstudie hinsichtlich des Einflusses der Adsorptionsrate $k_{\text{ads}}$ auf das Chromatogramm für die pH-Werte der Feedlösung von 2, 3,6 und 4,5. . . . .	153

---

A.9. Exemplarische Darstellung eines Chromatogramms bei welchem die Betriebsparameterkombination zu einer Überladung der Säule führte. . . . .	154
A.10. Ergebnis der Simulationsstudien für die pH-Werte der Fermentationslösung von 3,2, 3,6 und 4,0 bei einer IA Konzentration von $70 \text{ g L}^{-1}$ und einer Glucose Konzentration von $20 \text{ g L}^{-1}$ : Gegenüberstellung der <i>VSP</i> in Abhängigkeit der Betriebsparameter Feedzeit und Volumenstrom für die Produktdefinitionen IA sowie $\text{IAH}_2$ für eine definierte Reinheitsanforderung von 90%. . . . .	155

# Tabellenverzeichnis

2.1.	Übersicht der TdJ-Parameter für $\text{OH}^-$ , $\text{H}_3\text{O}^+$ , $\text{Cl}^-$ und $\text{Na}^+$ . . . . .	20
2.2.	Übersicht der ePC-SAFT-Parameter für IA und weiterer Komponenten, welche in dieser Arbeit berücksichtigt wurden. . . . .	29
2.3.	Ermittelte binäre Wechselwirkungsparameter zwischen $\text{IAH}_2$ , $\text{IAH}^-$ und $\text{IA}^{2-}$ und Wasser bei 298,15 K. . . . .	30
2.4.	Ermittelte Gleichgewichtskonstanten $K_{a,1}$ und $K_{a,2}$ von IA bei 298,15 K sowie Literaturwerte für die Säurekonstanten $K_{s,1}$ und $K_{s,2}$ . . . . .	30
3.1.	Übersicht der im Rahmen der Experimente verwendeten Materialien. . . . .	48
4.1.	Übersicht der im Rahmen der Experimente verwendeten Materialien. . . . .	64
4.2.	Übersicht der pH-Werte sowie Konzentrationen von IA und Glucose der pH eingestellten artifiziellen Gemische. . . . .	65
4.3.	Übersicht der pH-Werte sowie Konzentrationen von IA, Glucose und Erythritol der pH eingestellten Fermentationsüberstände. . . . .	66
6.1.	Identifizierte Parameter der Isothermen für $\text{IAH}_2$ unter der Annahme einer idealen Lösung sowie unter Berücksichtigung von Nicht-Idealitäten. . . . .	93
6.2.	Übersicht über die in den Simulationen verwendeten Werte der Stoffübergangskoeffizienten $k_{\text{eff},i}$ . . . . .	93
6.3.	Übersicht über die im Rahmen der Simulationen verwendeten Modellparameter [96]. . . . .	94
6.5.	Übersicht über die Feedzusammensetzungen der experimentellen, pH-abhängigen Pulsversuche sowie zugehöriger Prozessparameter. . . . .	95
7.1.	Übersicht über die im Rahmen der Prozessstudien evaluierten Betriebsparameter und die Zusammensetzungen der Feedlösungen. . . . .	107
7.2.	Übersicht über die Ergebnisse der Prozesskennzahlen $VSP$ ( $\text{g}_{\text{IA}} \text{L}_{\text{Ads},s}^{-1} \text{h}^{-1}$ ), Ausbeute (%) sowie Reinheit (%) in Abhängigkeit der Feedparameter sowie der Betriebsparameter $\dot{V}$ ( $\text{mL min}^{-1}$ ) und $t_{\text{Feed}}$ (s) für die Produktdefinition IA. . . . .	112
A.1.	Übersicht über die ePC-SAFT Parameter von Bernsteinsäure. . . . .	145
A.2.	Übersicht über die ePC-SAFT Parameter der untersuchten organischen Lösungsmittel. . . . .	145
A.3.	Übersicht über die temperaturabhängigen binären Wechselwirkungsparameter $k_{ij}(T)$ von IA und den untersuchten organischen Lösungsmitteln. . . . .	146
A.4.	Übersicht über die Ergebnisse der Prozesskennzahlen $VSP$ ( $\text{g}_{\text{IA}} \text{L}_{\text{Ads},s}^{-1} \text{h}^{-1}$ ), Ausbeute (%) sowie Reinheit (%) in Abhängigkeit der Feedparameter sowie der Betriebsparameter $\dot{V}$ ( $\text{mL min}^{-1}$ ) und $t_{\text{Feed}}$ (s) für die Produktdefinition $\text{IAH}_2$ . . . . .	154



# Abkürzungs- und Symbolverzeichnis

## Abkürzungen

A <sup>-</sup>	Abkürzung für exemplarische Base
BCA	Bicinchoninic Acid Assay
Cl <sup>-</sup>	Chloridion
DSP	engl. Downstream Processing // deutsch: Produktaufarbeitung
ePC-SAFT	electrolyte perturbed chain - statistical associating fluid theory
H <sub>2</sub> O	Wasser
H <sub>3</sub> O <sup>+</sup>	Oxonium
HA	Abkürzung für exemplarische Säure
HCl	Salzsäure
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitchromatographie
IA	Itaconsäure
IAH <sub>2</sub>	Zweifach protonierte Itaconsäure
IAH <sup>-</sup>	Einfach protonierte Itaconsäure
IA <sup>2-</sup>	Zweifach dissoziierte Itaconsäure
IHM	Indirect Hard Modeling
Na <sup>+</sup>	Natriumion
NaOH	Natronlauge
NDF	Numerical Differentiation Formulas
NIR	Nahinfrarot
OH <sup>-</sup>	Hydroxidion
PAT	Prozess Analyse Technologien
PTFE	Polytetrafluorethylen
Pu	engl. Purity // deutsch: Reinheit
Rec	engl. Recovery // deutsch: Ausbeute
RI	Brechungsindexdetektor
SSR	engl. Sum of Squared Residuals
TdJ	Truesdell-Jones
VSP	Volumenspezifische Produktivität
WENO	Weighted Essentially Non-Oszillatory Diskretisierungsschema

**Indizes**

a	Aktivität
ads	Adsorbent
ads	adsorbierend
akk	akkumuliert
c	Konzentration
disp	dispersiv
diss	Dissoziation
eff	effektiv
Feed	Zu trennendes Gemisch
<i>i</i>	Laufvariable
inj	injiziert
int	Schnittpunkt
int	interstitiell // außerpartikulär
<i>j</i>	Laufvariable
konv	konvektiv
mt	Massentransfer
p	Pore
R	Retention
s	außerpartikulär
s	Säure
s	engl. solid // deutsch: fest
sat	Sättigung
Säule	Chromatographiesäule
t	total
WF	Wertfraktion
x	Ortsvariable

**Mathematische Symbole**

$a$	Aktivität	$[\text{mol L}^{-1}]$
$a_{i,0}$	Ionenspezifischer Parameter der erweiterten Debye-Hückel Gleichung	$[\text{nm}]$
$a_i$	Ionenspezifischer Fitting Parameter des TdJ-Modells	$[10^{-8}\text{cm}]$
$a^{\text{asso}}$	Beitrag der Assoziierungskräfte zur res. Helmholtz Energie	$[\text{J mol}^{-1}]$
$a^{\text{disp}}$	Beitrag der Anziehungskräfte zur res. Helmholtz Energie	$[\text{J mol}^{-1}]$
$a^{\text{elec}}$	Beitrag der Coulomb'schen Kräfte zur res. Helmholtz Energie	$[\text{J mol}^{-1}]$
$a^{\text{hc}}$	Beitrag der harten Ketten zur res. Helmholtz Energie	$[\text{J mol}^{-1}]$
$a^{\text{res}}$	Residuelle Helmholtz Energie	$[\text{J mol}^{-1}]$
$A$	Parameter der Debye-Hückel Gleichung	$[\text{L}^{1/2} \text{mol}^{-1/2}]$
$A$	Parameter des TdJ-Modells	$[\text{L}^{1/2} \text{mol}^{-1/2}]$
$A_o$	Adsorbentoberfläche aller Partikel im betrachteten Säulenabschnitt	$[\text{m}^2]$
$A_s$	Querschnittsfläche der Säule	$[\text{m}^2]$
$b$	Stöchiometrische Koeffizienten	
$b_i$	Ionenspezifischer Fitting Parameter des TdJ-Modells	$[\text{L mol}^{-1}]$
$b_i$	Parameter der Langmuir-Isotherme	$[\text{L mol}^{-1}] [\text{L g}^{-1}]$
$b_i$	Fitting Parameter der Redlich-Peterson-Isotherme	
$B$	Parameter der Debye-Hückel Gleichung	$[\text{L}^{1/2} \text{nm}^{-1} \text{mol}^{-1/2}]$
$B$	Parameter des TdJ-Modells	$[\text{L}^{1/2} 10^8 \text{cm}^{-1} \text{mol}^{-1/2}]$
$B$	Beispielkomponente	
$c$	Konzentration	$[\text{mol L}^{-1}] [\text{g L}^{-1}]$
$c$	Lichtgeschwindigkeit	$[\text{m s}^{-1}]$
$c$	Stöchiometrische Koeffizienten	
$C$	Beispielkomponente	
$d$	Stöchiometrische Koeffizienten	
$d_p$	Durchmesser Adsorbentpartikel	$[\text{m}]$
$d_R$	Konstante im WENO Schema	
$D$	Beispielkomponente	
$D$	Durchmesser der Säule	$[\text{m}]$
$e$	Stöchiometrische Koeffizienten	
$E$	Beispielkomponente	
$f$	Zielfunktion	
$f_1 f_2$	Fitting Funktionen	
$g$	Fitting Parameter der Redlich-Peterson-Isotherme	
$H$	Henry Koeffizient	
$I$	Ionenstärke	$[\text{mol L}^{-1}]$
$k$	Geschwindigkeitskonstante	$[\text{s}^{-1}]$
$k_{\text{eff}}$	Effektiver Stoffübergangskoeffizient	$[\text{m s}^{-1}]$
$k_{f/b}$	Hin- und Rückreaktionsrate	$[\text{s}^{-1}] // [\text{L mol}^{-1} \text{s}^{-1}]$

$k_{\text{ads}}$	Adsorptionsrate	$[\text{L mol}^{-1} \text{s}^{-1}]$
$k_{\text{des}}$	Desorptionsrate	$[\text{s}^{-1}]$
$k_{\text{B}}$	Boltzmann Konstante	$[\text{J K}^{-1}]$
$k_{ij}$	Binärer Wechselwirkungsparameter	
$K_i$	Fitting Parameter der Freundlich-Isotherme	
$K_i$	Fitting Parameter der Redlich-Peterson-Isotherme	
$K$	Gleichgewichtskonstante	
$K_a$	Aktivitätsbezogene Gleichgewichtskonstante	
$K_c$	Konzentrationsbezogene Gleichgewichtskonstante	
$K_s$	Säurekonstante	$[\text{mol L}^{-1}]$
$L$	Länge der Säule	$[\text{m}]$
$m$	Segment Anzahl	
$m$	Masse	$[\text{kg}]$
$\dot{m}$	Massenstrom	$[\text{g s}^{-1}]$
$n$	Stoffmenge	$[\text{mol}]$
$n$	Fitting Parameter der Freundlich Isothermen	
$N_x$	Anzahl axialer Diskretisierungen	
$N_A$	Avogadro Konstante	$[\text{mol}^{-1}]$
$N_{\text{Assoc}}$	Anzahl Assoziationsstellen	
$N_p$	Anzahl Adsorbentpartikel	
$pH$	pH-Wert	
$pK_s$	Säurekonstante	
$pK_w$	Ionenprodukt von Wasser	
$Pu$	engl. Purity // deutsch: Reinheit	
$q_i$	Beladung des Adsorbent	$[\text{mol L}^{-1}] // [\text{g L}^{-1}]$
$q_{\text{sat},i}$	Sättigungsbeladung des Adsorbent	$[\text{mol L}^{-1}] // [\text{g L}^{-1}]$
$R^2$	Bestimmtheitsmaß	
$R$	Universelle Gaskonstante	$[\text{J mol}^{-1} \text{K}^{-1}]$
$Re$	Reynoldszahl	
$R_i$	Zusammengefasster Reaktionsterm	$[\text{mol L}^{-1} \text{h}^{-1}]$
$t$	Zeit	$[\text{s}]$
$T$	Temperatur	$[\text{K}]$
$T_{0i}^{SL}$	Schmelztemperatur	$[\text{K}]$
$t_0$	Totzeit der Anlage	$[\text{s}]$
$t_{\text{Batch}}$	Dauer eines Batchzyklus	$[\text{s}]$
$t_{\text{Feed}}$	Dauer der Feedaufgabe	$[\text{s}]$
$t_R$	Retentionszeit einer Komponente	$[\text{s}]$
$t_{R,i,\text{net}}$	Netto Retentionszeit	$[\text{s}]$
$u_{\text{int}}$	Interstitielle Flussgeschwindigkeit	$[\text{m s}^{-1}]$
$v$	Ergebnisvektor	
$V$	Volumen	$[\text{m}^3]$
$VSP$	Volumenspezifische Produktivität	$[\text{g L}^{-1} \text{h}^{-1}]$
$\dot{V}$	Volumenstrom	$[\text{mL s}^{-1}]$
$V_{\text{tot}}$	Totvolumen	$[\text{m}^3]$
$x$	Stoffmengenanteil	$[\text{mol mol}^{-1}]$
$x_i^L$	Intrinsische Löslichkeit	$[\text{mol mol}^{-1}]$
$Y$	engl. Yield // deutsch: Ausbeute	
$z$	Ladungszahl	

## Griechische Symbole

$\alpha$	Selektivität	
$\alpha$	Relativer Anteil	
$\alpha$	Einzelgewichte im WENO Schema	
$\beta$	Glattheitspolynom im WENO Schema	
$\gamma$	Aktivitätskoeffizient	
$\Delta h_{0i}^{SL}$	Schmelzenthalpie	[J mol <sup>-1</sup> ]
$\Delta x$	Breite einer Ortsdiskretisierung	[m]
$\varepsilon$	Statische Dielektrizitätskonstante	
$\varepsilon/k_B$	Dispersionsenergie Parameter	[K]
$\varepsilon^{A_i B_j}/k_B$	Assoziationsenergie Parameter	[K]
$\varepsilon_t$	Totale Porosität	
$\varepsilon_s$	Interstitielle Porosität // Lückengrad	
$\varepsilon_p$	Partikelporosität	
$\kappa^{A_i B_j}$	Assoziationsvolumenparameter	
$\kappa$	Debye-Screening-Länge	[m]
$\mu$	dynamische Viskosität	[kg m <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> ]
$\nu_0$	Frequenz des eingehenden Lichtes	[1/s]
$\nu_m$	Frequenz des gestreuten Lichtes	[1/s]
$\varphi$	Fugazitätskoeffizient	
$\rho$	Dichte	[kg m <sup>-3</sup> ]
$\sigma$	Segmentdurchmesser	[Å]
$\psi$	Adsorptionsrate	[mol L <sup>-1</sup> h <sup>-1</sup> ]
$\omega$	Wellenzahl	[m <sup>-1</sup> ]
$\omega$	Gewichte im WENO Schema	



# Literaturverzeichnis

- [1] D. S. Sholl und R. P. Lively, „Seven chemical separations to change the world“, *Nature News*, Jg. 532, Nr. 7600, S. 435, 2016. DOI: 10.1038/532435a. Adresse: <https://www.nature.com/news/seven-chemical-separations-to-change-the-world-1.19799>.
- [2] B.-E. Teleky und D. C. Vodnar, „Biomass-Derived Production of Itaconic Acid as a Building Block in Specialty Polymers“, *Polymers*, Jg. 11, Nr. 6, 2019. DOI: 10.3390/polym11061035.
- [3] A. Biselli, A.-L. Willenbrink, M. Leipnitz und A. Jupke, „Development, evaluation, and optimisation of downstream process concepts for rhamnolipids and 3-(3-hydroxyalkanoyloxy)alkanoic acids“, *Separation and Purification Technology*, Jg. 250, Nr. 1, S. 117031, 2020, ISSN: 13835866. DOI: 10.1016/j.seppur.2020.117031.
- [4] T. Tiso u. a., „Integration of Genetic and Process Engineering for Optimized Rhamnolipid Production Using *Pseudomonas putida*“, *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, Jg. 8, S. 976, 2020, ISSN: 2296-4185. DOI: 10.3389/fbioe.2020.00976.
- [5] A. Straathof, „The Proportion of Downstream Costs in Fermentative Production Processes“, in *Comprehensive Biotechnology*, Elsevier, 2011, S. 811–814. DOI: 10.1016/B978-0-08-088504-9.00492-X.
- [6] I. Bechthold, K. Bretz, S. Kabasci, R. Kopitzky und A. Springer, „Succinic Acid: A New Platform Chemical for Biobased Polymers from Renewable Resources“, *Chemical Engineering & Technology*, Jg. 31, Nr. 5, S. 647–654, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1002/ceat.200800063>. eprint: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/ceat.200800063>. Adresse: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ceat.200800063>.
- [7] M. Okabe, D. Lies, S. Kanamasa und E. Y. Park, „Biotechnological production of itaconic acid and its biosynthesis in *Aspergillus terreus*“, *Applied Microbiology and Biotechnology*, Jg. 84, Nr. 4, S. 597–606, 2009, ISSN: 1432-0614. DOI: 10.1007/s00253-009-2132-3.
- [8] A. Biselli, A. Echtermeyer, R. Reifsteck, P. Materla, A. Mitsos, J. Viell und A. Jupke, „Investigation of the elution behavior of dissociating itaconic acid on a hydrophobic polymeric adsorbent using in-line Raman spectroscopy“, *Journal of chromatography. A*, Jg. 1675, S. 463140, 2022. DOI: 10.1016/j.chroma.2022.463140. Adresse: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021967322003338>.
- [9] C. S. López-Garzón und A. J. J. Straathof, „Recovery of carboxylic acids produced by fermentation“, *Biotechnology advances*, Jg. 32, Nr. 5, S. 873–904, 2014. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2014.04.002.
- [10] A. I. Magalhães, J. C. de Carvalho, J. D. C. Medina und C. R. Soccol, „Downstream process development in biotechnological itaconic acid manufacturing“, *Applied Microbiology and Biotechnology*, Jg. 101, Nr. 1, S. 1–12, 2017, ISSN: 1432-0614. DOI: 10.1007/s00253-016-7972-z.

- [11] M. Gausmann, C. Kocks, M. Doeker, A. Eggert, T. Maßmann und A. Jupke, „Recovery of succinic acid by integrated multi-phase electrochemical pH-shift extraction and crystallization“, *Separation and Purification Technology*, Jg. 240, S. 116 489, 2020, ISSN: 13835866. DOI: 10.1016/j.seppur.2019.116489.
- [12] C. Kocks, J. Görtz, A. Holtz, M. Gausmann und A. Jupke, „Electrochemical Crystallization Concept for Succinic Acid Reduces Waste Salt Production“, *Chemie Ingenieur Technik*, Jg. 92, Nr. 3, S. 221–228, 2020, ISSN: 0009-286X. DOI: 10.1002/cite.201900088.
- [13] V. H. Thang und S. Novalin, „Green biorefinery: separation of lactic acid from grass silage juice by chromatography using neutral polymeric resin“, *Bioresource Technology*, Jg. 99, Nr. 10, S. 4368–4379, 2008, ISSN: 0960-8524. DOI: 10.1016/j.biortech.2007.08.045.
- [14] C. Efe, van der Wielen, L. A. M. und A. J. J. Straathof, „High Silica Zeolites as an Alternative to Weak Base Adsorbents in Succinic Acid Recovery“, *Industrial & Engineering Chemistry Research*, Jg. 49, Nr. 4, S. 1837–1843, 2010, ISSN: 0888-5885. DOI: 10.1021/ie901110b.
- [15] B. H. Davison, N. P. Nghiem und G. L. Richardson, „Succinic Acid Adsorption from Fermentation Broth and Regeneration“, *Applied Biochemistry and Biotechnology*, Jg. 114, Nr. 1-3, S. 653–670, 2004. DOI: 10.1385/ABAB:114:1-3:653.
- [16] L. Rübenach, J. Lins, E. Koh und M. Rose, „Towards Sustainable Lactic Acid Production: Avoiding Gypsum as a Byproduct by using Selective Liquid-Phase Adsorption“, *ChemSusChem*, Jg. 12, Nr. 15, S. 3627–3634, 2019. DOI: 10.1002/cssc.201900847.
- [17] K. Schute, C. Detoni, A. Kann, O. Jung, R. Palkovits und M. Rose, „Separation in Biorefineries by Liquid Phase Adsorption: Itaconic Acid as Case Study“, *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, Jg. 4, Nr. 11, S. 5921–5928, 2016, ISSN: 2168-0485. DOI: 10.1021/acssuschemeng.6b00096.
- [18] F. Gritti und G. Guiochon, „Role of the buffer in retention and adsorption mechanism of ionic species in reversed-phase liquid chromatography. I. Analytical and overloaded band profiles on Kromasil-C18“, *Journal of Chromatography A*, Jg. 1038, Nr. 1-2, S. 53–66, 2004, ISSN: 00219673. DOI: 10.1016/j.chroma.2004.03.036.
- [19] T. Werpny und G. Petersen, *Top Value Added Chemicals from Biomass: Volume I – Results of Screening for Potential Candidates from Sugars and Synthesis Gas*. 2004. DOI: 10.2172/15008859.
- [20] M. He, Z. Wang, R. Wang, L. Zhang und Q. Jia, „Preparation of Bio-Based Polyamide Elastomer by Using Green Plasticizers“, *Polymers*, Jg. 8, Nr. 7, 2016. DOI: 10.3390/polym8070257.
- [21] T. Willke und K. D. Vorlop, „Biotechnological production of itaconic acid“, *Applied microbiology and biotechnology*, Jg. 56, Nr. 3-4, S. 289–295, 2001. DOI: 10.1007/s002530100685.
- [22] A. Kuenz und S. Krull, „Biotechnological production of itaconic acid-things you have to know“, *Applied Microbiology and Biotechnology*, Jg. 102, Nr. 9, S. 3901–3914, 2018, ISSN: 1432-0614. DOI: 10.1007/s00253-018-8895-7.
- [23] H. Schmidt-Traub, M. Schulte und A. Seidel-Morgenstern, Hrsg., *Preparative Chromatography*, 3. vollst. überarb. u. aktualis. Auflage. Weinheim: Wiley-VCH, 2020, ISBN: 9783527344864. DOI: 10.1002/9783527816347.

- [24] B. Schrader, *Infrared and Raman Spectroscopy: Methods and Applications*, 1st ed. Berlin: John Wiley & Sons Incorporated, 2008, ISBN: 3527264469. Adresse: <https://ebookcentral.proquest.com/lib/kxp/detail.action?docID=482286>.
- [25] A. Echtermeyer, C. Marks, A. Mitsos und J. Viell, „Inline Raman Spectroscopy and Indirect Hard Modeling for Concentration Monitoring of Dissociated Acid Species“, *Applied spectroscopy*, S. 3702820973275, 2020. DOI: 10.1177/0003702820973275.
- [26] T. D. Nguyen Hong, M. Jouan, N. Quy Dao, M. Bouraly und F. Mantsi, „Coupling of high-performance liquid chromatography with Raman spectrometry“, *Journal of Chromatography A*, Jg. 743, Nr. 2, S. 323–327, 1996, ISSN: 00219673. DOI: 10.1016/0021-9673(96)00303-2.
- [27] F. Feidl, S. Garbellini, S. Vogg, M. Sokolov, J. Souquet, H. Broly, A. Butté und M. Morbidelli, „A new flow cell and chemometric protocol for implementing in-line Raman spectroscopy in chromatography“, *Biotechnology progress*, Jg. 35, Nr. 5, e2847, 2019, ISSN: 8756-7938. DOI: 10.1002/btpr.2847.
- [28] A. H. Truesdell und B. F. Jones, „WATEQ, a computer program for calculating chemical equilibria of natural waters“, *J. Res. US Geol. Surv.*, Jg. 2, Nr. 2, S. 233–248, 1974.
- [29] L. F. Cameretti, G. Sadowski und J. M. Mollerup, „Modeling of Aqueous Electrolyte Solutions with Perturbed-Chain Statistical Association Fluid Theory“, *Industrial & Engineering Chemistry Research*, Jg. 44, Nr. 23, S. 8944, 2005, ISSN: 0888-5885. DOI: 10.1021/ie051055i.
- [30] E. Riedel und C. Janiak, *Anorganische Chemie*. Berlin, Boston: De Gruyter, 2007, ISBN: 9783110206869. DOI: doi:10.1515/9783110206869. Adresse: <https://doi.org/10.1515/9783110206869>.
- [31] H. P. Latscha und H. A. Klein, *Anorganische Chemie*. Springer Berlin Heidelberg, 2007, ISBN: 978-3-540-69865-4.
- [32] D. Fuchs, J. Fischer, F. Tumakaka und G. Sadowski, „Solubility of Amino Acids: Influence of the pH value and the Addition of Alcoholic Cosolvents on Aqueous Solubility“, *Industrial & Engineering Chemistry Research*, Jg. 45, Nr. 19, S. 6578–6584, 2006, ISSN: 0888-5885. DOI: 10.1021/ie0602097.
- [33] D. D. Perrin, B. Dempsey und E. P. Serjeant, *PKa prediction for organic acids and bases*. London und New York: Chapman and Hall, 1981, ISBN: 978-94-009-5883-8.
- [34] A. Mathys, R. Kallmeyer, V. Heinz und D. Knorr, „Impact of dissociation equilibrium shift on bacterial spore inactivation by heat and pressure“, *Food Control*, Jg. 19, Nr. 12, S. 1165–1173, 2008, ISSN: 0956-7135. DOI: 10.1016/j.foodcont.2008.01.003.
- [35] D. L. Sparks, *Soil physical chemistry*, 2. Aufl. Boca Raton u. a.: CRC Press, 1999, ISBN: 0-87371-883-6.
- [36] D. L. Parkhurst, „Ion-Association Models and Mean Activity Coefficients of Various Salts“, in *Chemical modeling of aqueous systems*, Ser. ACS Symposium Series, D. C. Melchior, Hrsg., Bd. 416, Washington: American Chem. Soc., 1990, S. 30–43, ISBN: 0-8412-1729-7. DOI: 10.1021/bk-1990-0416.ch003.
- [37] J. Kielland, „Individual Activity Coefficients of Ions in Aqueous Solutions“, *Journal of the American Chemical Society*, Jg. 59, Nr. 9, S. 1675–1678, 1937, ISSN: 0002-7863. DOI: 10.1021/ja01288a032.

- [38] D. Prentice, „Thermodynamic modelling of ultra-long-term durability of cementitious binders for waste immobilisation“, Diss., University of Sheffield, 2018. Adresse: <http://etheses.whiterose.ac.uk/22946/>.
- [39] J. Gross und G. Sadowski, „Perturbed-Chain SAFT: An Equation of State Based on a Perturbation Theory for Chain Molecules“, *Industrial & Engineering Chemistry Research*, Jg. 40, Nr. 4, S. 1244–1260, 2001, ISSN: 0888-5885. DOI: 10.1021/ie0003887.
- [40] W. G. Chapman, G. Jackson und K. E. Gubbins, „Phase equilibria of associating fluids“, *Molecular Physics*, Jg. 65, Nr. 5, S. 1057–1079, 1988, ISSN: 0026-8976. DOI: 10.1080/00268978800101601.
- [41] W. G. Chapman, K. E. Gubbins, G. Jackson und M. Radosz, „SAFT: Equation-of-state solution model for associating fluids“, *Fluid Phase Equilibria*, Jg. 52, S. 31–38, 1989, ISSN: 03783812. DOI: 10.1016/0378-3812(89)80308-5.
- [42] W. G. Chapman, K. E. Gubbins, G. Jackson und M. Radosz, „New reference equation of state for associating liquids“, *Industrial & Engineering Chemistry Research*, Jg. 29, Nr. 8, S. 1709–1721, 1990, ISSN: 0888-5885. DOI: 10.1021/ie00104a021.
- [43] S. H. Huang und M. Radosz, „Equation of state for small, large, polydisperse, and associating molecules“, *Industrial & Engineering Chemistry Research*, Jg. 29, Nr. 11, S. 2284–2294, 1990, ISSN: 0888-5885. DOI: 10.1021/ie00107a014.
- [44] S. H. Huang und M. Radosz, „Equation of state for small, large, polydisperse, and associating molecules: extension to fluid mixtures“, *Industrial & Engineering Chemistry Research*, Jg. 30, Nr. 8, S. 1994–2005, 1991, ISSN: 0888-5885. DOI: 10.1021/ie00056a050.
- [45] R. Styn, A. Holtz, A. Biselli, S. Kaminski und A. Jupke, „Evaluation of ePC-SAFT for pH Calculation in Aqueous Itaconic Acid Solutions at High Ionic Strengths“, *Journal of Solution Chemistry*, Jg. 51, Nr. 5, S. 517–539, 2022, ISSN: 0095-9782. DOI: 10.1007/s10953-022-01146-2. Adresse: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10953-022-01146-2>.
- [46] J. Gross und G. Sadowski, „Modeling Polymer Systems Using the Perturbed-Chain Statistical Associating Fluid Theory Equation of State“, *Industrial & Engineering Chemistry Research*, Jg. 41, Nr. 5, S. 1084–1093, 2002, ISSN: 0888-5885. DOI: 10.1021/ie010449g.
- [47] J. Gross und G. Sadowski, „Application of the Perturbed-Chain SAFT Equation of State to Associating Systems“, *Industrial & Engineering Chemistry Research*, Jg. 41, Nr. 22, S. 5510–5515, 2002, ISSN: 0888-5885. DOI: 10.1021/ie010954d.
- [48] D. W. Calvin und T. M. Reed, „Mixture Rules for the Mie (n, 6) Intermolecular Pair Potential and the Dymond–Alder Pair Potential“, *The Journal of Chemical Physics*, Jg. 54, Nr. 9, S. 3733–3738, 1971, ISSN: 1089-7690. DOI: 10.1063/1.1675422.
- [49] J. P. Wolbach und S. I. Sandler, „Using Molecular Orbital Calculations To Describe the Phase Behavior of Cross-associating Mixtures“, *Industrial & Engineering Chemistry Research*, Jg. 37, Nr. 8, S. 2917–2928, 1998, ISSN: 0888-5885. DOI: 10.1021/ie9707811.
- [50] P. Debye und E. Hückel, „Zur Theorie der Elektrolyte. Phys. Z. 9,“, S. 185–206, 1923.
- [51] C. Held, T. Reschke, S. Mohammad, A. Luza und G. Sadowski, „ePC-SAFT revised“, *Chemical Engineering Research and Design*, Jg. 92, Nr. 12, S. 2884–2897, 2014, ISSN: 02638762. DOI: 10.1016/j.cherd.2014.05.017.

- [52] M. Luckas und J. Krissmann, „Thermodynamik der Elektrolytlösungen“, 2001. DOI: 10.1007/978-3-642-56785-8.
- [53] L. Lange, K. Lehmkemper und G. Sadowski, „Predicting the Aqueous Solubility of Pharmaceutical Cocrystals As a Function of pH and Temperature“, *Crystal Growth & Design*, Jg. 16, Nr. 5, S. 2726–2740, 2016, ISSN: 1528-7505. DOI: 10.1021/acs.cgd.6b00024.
- [54] R. E. Glaser, M. A. Delarosa, A. O. Salau und C. Chicone, „Dynamical Approach to Multiequilibria Problems for Mixtures of Acids and Their Conjugated Bases“, *Journal of Chemical Education*, Jg. 91, Nr. 7, S. 1009–1016, 2014, ISSN: 0021-9584. DOI: 10.1021/ed400808c.
- [55] N. Z. Shapiro und L. S. Shapley, „Mass Action Laws and the Gibbs Free Energy Function“, *Journal of the Society for Industrial and Applied Mathematics*, Jg. 13, Nr. 2, S. 353–375, 1965, ISSN: 2168-3484. DOI: 10.1137/0113020.
- [56] T. Ring und J. A. Kellum, „Modeling Acid-Base by Minimizing Charge-Balance“, *ACS Omega*, Jg. 4, Nr. 4, S. 6521–6529, 2019, ISSN: 2470-1343. DOI: 10.1021/acsomega.9b00270.
- [57] J. Schell, E. Zars, C. Chicone und R. Glaser, „Simultaneous Determination of All Species Concentrations in Multiequilibria for Aqueous Solutions of Dihydrogen Phosphate Considering Debye–Hückel Theory“, *Journal of Chemical & Engineering Data*, Jg. 63, Nr. 6, S. 2151–2161, 2018, ISSN: 0021-9568. DOI: 10.1021/acs.jced.8b00146.
- [58] F. Horn und R. Jackson, „General Mass Action Kinetics“, *Archive for Rational Mechanics and Analysis*, Nr. 47, S. 81–116, 1972.
- [59] W. M. Haynes, D. R. Lide und T. J. Bruno, Hrsg., *CRC Handbook of Chemistry and Physics*. CRC Press, 2014.
- [60] A. Hastings und J. Sendroy, „The Effect of Variation in Ionic Strength on the Apparent First and Second Dissociation Constants of Carbonic Acid“, *Journal of Biological Chemistry*, Jg. 65, Nr. 2, S. 445–455, 1925, ISSN: 0021-9258. DOI: 10.1016/S0021-9258(18)84852-9.
- [61] C. D. Kennedy, „Ionic strength and the dissociation of acids“, *Biochemical Education*, Jg. 18, Nr. 1, S. 35–40, 1990, ISSN: 0307-4412. DOI: 10.1016/0307-4412(90)90017-I.
- [62] W. J. Hamer, „Theoretical mean activity coefficients of strong electrolytes in aqueous solutions from 0 to 100 C“, 1968. DOI: <https://doi.org/10.6028/NBS.NSRDS.24>.
- [63] A. Albert und E. Serjeant, *The Determination of Ionization Constants, A Laboratory Manual*, 3. Aufl. Springer Dordrecht, 2012, ISBN: 978-94-010-8948-7. DOI: <https://doi.org/10.1007/978-94-009-5548-6>.
- [64] F. Ruether und G. Sadowski, „Modeling the solubility of pharmaceuticals in pure solvents and solvent mixtures for drug process design“, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Jg. 98, Nr. 11, S. 4205–4215, 2009, ISSN: 0022-3549. DOI: 10.1002/jps.21725.
- [65] J. Prausnitz, R. Lichtenthaler und E. de Azevedo, *Molecular Thermodynamics of Fluid-Phase Equilibria*, 3. Aufl. Prentice-Hall International Series in the Physical und Chemical Engineering Sciences, 1998. DOI: <https://doi.org/10.1002/cjce.5450780222>.

- [66] W. Yang, Y. Hu, Z. Chen, X. Jiang, J. Wang und R. Wang, „Solubility of itaconic acid in different organic solvents: Experimental measurement and thermodynamic modeling“, *Fluid Phase Equilibria*, Jg. 314, S. 180–184, 2012, ISSN: 03783812. DOI: 10.1016/j.fluid.2011.09.027.
- [67] MathWorks - MATLAB R2020b, 2021. Adresse: <https://de.mathworks.com/help/matlab/>.
- [68] A. Holtz, J. Görtz, C. Kocks, M. Junker und A. Jupke, „Automated measurement of pH-dependent solid-liquid equilibria of itaconic acid and protocatechuic acid“, *Fluid Phase Equilibria*, Jg. 532, S. 112 893, 2021, ISSN: 03783812. DOI: 10.1016/j.fluid.2020.112893.
- [69] K. Booksh, „Chemometric Methods in Process Analysis“, in Sep. 2006. DOI: 10.1002/9780470027318.a2102.
- [70] N. Kumar, A. Bansal, G. S. Sarma und R. K. Rawal, „Chemometrics tools used in analytical chemistry: an overview“, *Talanta*, Jg. 123, S. 186–199, 2014. DOI: 10.1016/j.talanta.2014.02.003.
- [71] G. Guiochon, A. Felinger, D. G. Shirazi und A. M. Katti, *Fundamentals of preparative and nonlinear chromatography*, Second edition. Amsterdam u. a.: Elsevier Academic Press, 2006, ISBN: 0-12-370537-1.
- [72] R.-M. Nicoud, Hrsg., *Chromatographic Processes*. Cambridge: Cambridge University Press, 2015, ISBN: 9781139998284. DOI: 10.1017/CB09781139998284.
- [73] P. W. Atkins und J. de Paula, *Physikalische Chemie*, 5. Auflage. Weinheim: Wiley-VCH, 2013, ISBN: 978-3-527-33247-2.
- [74] R. Kümmel und E. Worch, *Adsorption aus waessrigen Loesungen: Mit ... 23 Tabellen*. Leipzig: Dt. Verl. fuer Grundstoffind, 1990, ISBN: 3-342-00421-5.
- [75] M. Leipnitz, A. Biselli, M. Merfeld, N. Scholl und A. Jupke, „Model-based selection of the degree of cross-linking of cation exchanger resins for an optimised separation of monosaccharides“, *Journal of chromatography. A*, Jg. 1610, S. 460 565, 2020. DOI: 10.1016/j.chroma.2019.460565.
- [76] O. Ludemann-Hombourger, M. Bailly und R. Nicoud, „Design of a Simulated Moving Bed: Optimal Particle Size of the Stationary Phase“, *Separation Science and Technology*, Jg. 35, Nr. 9, S. 1285–1305, 2000. DOI: 10.1081/SS-100100225. Adresse: <https://doi.org/10.1081/SS-100100225>.
- [77] O. Ludemann-Hombourger, R. Nicoud und M. Bailly, „The “VARICOL” Process: A New Multicolumn Continuous Chromatographic Process“, *Separation Science and Technology*, Jg. 35, Nr. 12, S. 1829–1862, 2000. DOI: 10.1081/SS-100100622. eprint: <https://doi.org/10.1081/SS-100100622>. Adresse: <https://doi.org/10.1081/SS-100100622>.
- [78] N. Ayawei, A. N. Ebelegi und D. Wankasi, „Modelling and Interpretation of Adsorption Isotherms“, *Journal of Chemistry*, Jg. 2017, S. 1–11, 2017, ISSN: 2090-9063. DOI: 10.1155/2017/3039817. Adresse: <https://www.hindawi.com/journals/jchem/2017/3039817/>.
- [79] O. Redlich und D. L. Peterson, „A Useful Adsorption Isotherm“, *The Journal of Physical Chemistry*, Jg. 63, Nr. 6, S. 1024, 1959, ISSN: 0022-3654. DOI: 10.1021/j150576a611.

- [80] R. L. McCreery, „Raman Spectroscopy for Chemical Analysis“, *Measurement Science and Technology*, Jg. 12, Nr. 5, S. 653–654, 2001, ISSN: 0957-0233. DOI: 10.1088/0957-0233/12/5/704. Adresse: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0957-0233/12/5/704/%20meta>.
- [81] M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, S. A. Bienz, L. Bigler und T. Fox, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, 8., überarb. und erw. Aufl. Stuttgart und New York: Georg Thieme Verlag, op. 2012, ISBN: 3135761088.
- [82] P. Vandenabeele, *Practical Raman spectroscopy: An introduction* (Analytical techniques in the sciences). Chichester, West Sussex, United Kingdom: Wiley, 2013, ISBN: 9780470683194.
- [83] B. Dietzek, D. Cialla, M. Schmitt und J. Popp, „Introduction to the Fundamentals of Raman Spectroscopy“, in *Confocal Raman Microscopy*, Springer, Berlin, Heidelberg, 2010, S. 21–42. DOI: 10.1007/978-3-319-75380-5\_3. Adresse: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-12522-5\\_2](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-12522-5_2).
- [84] G. Dent und E. Smith, *Modern Raman Spectroscopy: A Practical Approach*. Wiley, 2019, ISBN: 9781119440550.
- [85] R. R. Jones, D. C. Hooper, L. Zhang, D. Wolverson und V. K. Valev, „Raman Techniques: Fundamentals and Frontiers“, *Nanoscale Research Letters*, Jg. 14, Nr. 1, S. 231, 2019, ISSN: 1556-276X. DOI: 10.1186/s11671-019-3039-2. Adresse: <https://nanoscalereslett.springeropen.com/articles/10.1186/s11671-019-3039-2>.
- [86] Purolite, *Chromalite(TM) PCG1200C: RPC Macroporous Adsorbent (Product information PDF)*, Purolite, Hrsg. Adresse: <https://www.purolite.com/1s-product/pcg1200c>.
- [87] L. F. Kaven, H. J. M. Wolff, L. Wille, M. Wessling, A. Mitsos und J. Viell, „In-line Monitoring of Microgel Synthesis: Flow versus Batch Reactor“, *Organic Process Research & Development*, Jg. 25, Nr. 9, S. 2039–2051, 2021, ISSN: 1083-6160. DOI: 10.1021/acs.oprd.1c00087.
- [88] A. Jupke, „Experimentelle Modellvalidierung und modellbasierte Auslegung von Simulated Moving Bed (SMB) Chromatographie-verfahren“, *Fortschritt Berichte-VDI Reihe 3 Verfahrenstechnik*, 2004.
- [89] Inc. Kaiser Optical Systems, *Technical note 1250: Immersion optic for reaction monitoring: Technical report*, 2006.
- [90] MATLAB, *Version 9.5.0 (R2018b)*. Natick, Massachusetts, USA: The MathWorks Inc., 2018.
- [91] K. de Gussem, J. de Gelder, P. Vandenabeele und L. Moens, „The Biodata toolbox for MATLAB“, *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, Jg. 95, Nr. 1, S. 49–52, 2009, ISSN: 01697439. DOI: 10.1016/j.chemolab.2008.08.003.
- [92] S. Kucheryavskiy, *Matlab toolbox for multivariate data analysis*, 2016.
- [93] H. Hosseinpour Tehrani, K. Saur, A. Tharmasothirajan, L. M. Blank und N. Wierckx, „Process engineering of pH tolerant *Ustilago cynodontis* for efficient itaconic acid production“, *Microbial Cell Factories*, Jg. 18, Nr. 1, S. 213, 2019, ISSN: 1475-2859. DOI: 10.1186/s12934-019-1266-y.

- [94] M. Gausmann, C. Kocks, J. Pastoors, J. Büchs, N. Wierckx und A. Jupke, „Electrochemical pH-T-swing separation of itaconic acid for zero salt waste downstream processing“, *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, Jg. 9, Nr. 28, S. 9336–9347, 2021.
- [95] F. G. Helfferich, „Principles of adsorption & adsorption processes, by D. M. Ruthven, John Wiley & Sons, 1984, xxiv + 433 pp“, *AIChE Journal*, Jg. 31, Nr. 3, S. 523–524, 1985. DOI: <https://doi.org/10.1002/aic.690310335>. eprint: <https://aiche.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/aic.690310335>. Adresse: <https://aiche.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/aic.690310335>.
- [96] A. Biselli, R. A. Reifsteck, M. Tesanovic und A. Jupke, „Model-based investigation of the pH-dependent chromatographic separation of itaconic acid from aqueous solution using strongly hydrophobic adsorbents“, *Journal of Chromatography A*, Jg. 1734, S. 465 251, 2024, ISSN: 0021-9673. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2024.465251>. Adresse: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021967324006253>.
- [97] M. Leipnitz, N. Scholl, A. Biselli und A. Jupke, „Influences of the constraints of a separation task on the optimal selection of a cation exchanger resin“, en, *Food Bioprod. Process.*, Jg. 135, S. 97–113, Sep. 2022.
- [98] J. D. Diedrich, „Quantitative Modellierung und Tiefenanalyse von Mehrzustandsbindungen und Puffergleichgewichten in der Chromatographie“, Diss., 2020.
- [99] D. Y. C. Choy, A. L. Creagh und C. Haynes, „Improved isoelectric focusing chromatography on strong anion exchange media via a new model that custom designs mobile phases using simple buffers“, en, *Biotechnol. Bioeng.*, Jg. 111, Nr. 3, S. 552–564, März 2014.
- [100] S. F. Chung und C. Y. Wen, „Longitudinal dispersion of liquid flowing through fixed and fluidized beds“, *AIChE Journal*, Jg. 14, Nr. 6, S. 857–866, 1968, ISSN: 00011541. DOI: 10.1002/aic.690140608.
- [101] E. von Lieres und J. Andersson, „A fast and accurate solver for the general rate model of column liquid chromatography“, *Computers & Chemical Engineering*, Jg. 34, Nr. 8, S. 1180–1191, 2010, ISSN: 00981354. DOI: 10.1016/j.compchemeng.2010.03.008. Adresse: [https://www.researchgate.net/publication/223246078\\_A\\_fast\\_and\\_accurate\\_solver\\_for\\_the\\_general\\_rate\\_model\\_of\\_column\\_liquid\\_chromatography](https://www.researchgate.net/publication/223246078_A_fast_and_accurate_solver_for_the_general_rate_model_of_column_liquid_chromatography).
- [102] C.-W. Shu, „Essentially non-oscillatory and weighted essentially non-oscillatory schemes for hyperbolic conservation laws“, in *Advanced Numerical Approximation of Nonlinear Hyperbolic Equations*, Ser. Lecture Notes in Mathematics, B. Cockburn, C.-W. Shu, C. Johnson, E. Tadmor und A. Quarteroni, Hrsg., Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 1998, S. 325–432, ISBN: 978-3-540-49804-9. DOI: 10.1007/BFb0096355.
- [103] P. Cruz, J. C. Santos, F. D. Magalhães und A. Mendes, „Simulation of separation processes using finite volume method“, *Computers & Chemical Engineering*, Jg. 30, Nr. 1, S. 83–98, 2005, ISSN: 00981354. DOI: 10.1016/j.compchemeng.2005.08.004.
- [104] J. Bühler, G. Huber und E. von Lieres, „Finite volume schemes for the numerical simulation of tracer transport in plants“, *Mathematical Biosciences*, Jg. 288, S. 14–20, 2017, ISSN: 0025-5564. DOI: 10.1016/j.mbs.2017.02.009. Adresse: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002555641730086X>.

- [105] R. Donat, F. Guerrero und P. Mulet, „Implicit–Explicit WENO scheme for the equilibrium dispersive model of chromatography“, *Applied Numerical Mathematics*, Jg. 123, S. 22–42, 2018, ISSN: 01689274. DOI: 10.1016/j.apnum.2017.08.008.
- [106] F. Ramírez-Correa, M. Á. Gómez-García, I. Dobrosz-Gómez und C. A. Rojas-Sierra, „An adaptive WENO algorithm for one-dimensional convection-dominated partial differential equations“, *Chemical Engineering Science*, Jg. 213, S. 115–139, 2020, ISSN: 00092509. DOI: 10.1016/j.ces.2019.115391.
- [107] C.-W. Shu, „High Order Weighted Essentially Nonoscillatory Schemes for Convection Dominated Problems“, *SIAM Review*, Jg. 51, Nr. 1, S. 82–126, 2009, ISSN: 0036-1445. DOI: 10.1137/070679065.
- [108] L. F. Shampine und M. W. Reichelt, „The MATLAB ODE Suite“, *SIAM Journal on Scientific Computing*, Jg. 18, Nr. 1, S. 1–22, 1997. DOI: 10.1137/S1064827594276424. Adresse: <https://doi.org/10.1137/S1064827594276424>.
- [109] P. V. Danckwerts, „Continuous flow systems“, *Chemical Engineering Science*, Jg. 2, Nr. 1, S. 1–13, 1953, ISSN: 00092509. DOI: 10.1016/0009-2509(53)80001-1.
- [110] J. Pastoors u. a., „In situ adsorption of itaconic acid from fermentations of *Ustilago Cynodontis* improves bioprocess efficiency“, *Biotechnology for Biofuels and Bioproducts*, Jg. 16, Nr. 1, Nov. 2023. DOI: 10.1186/s13068-023-02433-w.
- [111] J. Pastoors u. a., „Respiration-based investigation of adsorbent-bioprocess compatibility“, *Biotechnology for Biofuels and Bioproducts*, Jg. 16, Nr. 1, März 2023. DOI: 10.1186/s13068-023-02297-0.
- [112] G. M. Kontogeorgis und G. K. Folas, *Thermodynamic models for industrial applications: From classical and advanced mixing rules to association theories*. Hoboken, N.J.: Wiley, 2010, ISBN: 9780470747537. DOI: 10.1002/9780470747537.



# A. Anhang

## A.1. Anhang zu Kapitel 2

**Tabelle A.1.:** Übersicht über die ePC-SAFT Parameter von Bernsteinsäure, entnommen aus Lange et al. (2016) [53].

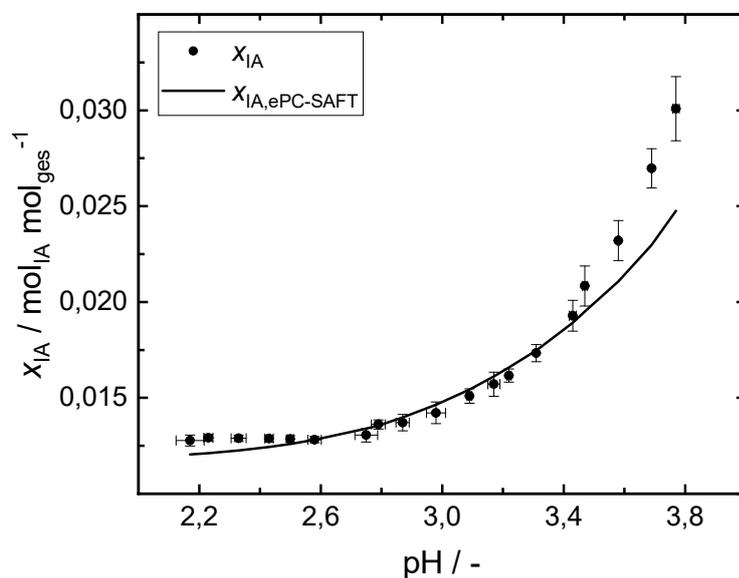
Stoff	$m$ [–]	$\sigma$ [Å]	$\varepsilon/k_B$ [K]	$\varepsilon^{(A_i B_i)}/k_B$ [K]	$\kappa^{(A_i B_i)}/k_B$ [–]	$N_{\text{assoc}}$	Ladung [–]
SAH <sub>2</sub>	433468	3,0546	477,44	1701,69	0,02	2/2	0
SAH <sup>–</sup>	4,33468	3,0546	477,44	1701,69	0,02	1/1	-1
SA <sup>2–</sup>	4,33468	3,0546	477,44	1701,69	0,02	0/0	-2

**Tabelle A.2.:** Übersicht über die ePC-SAFT Parameter der untersuchten organischen Lösungsmittel unter Angabe der Quelle.

Stoff	$m$ [–]	$\sigma$ [Å]	$\varepsilon/k_B$ [K]	$\varepsilon^{(A_i B_i)}/k_B$ [K]	$\kappa^{(A_i B_i)}/k_B$ [–]	$N_{\text{assoc}}$	Ladung [–]
Ethanol [53]	2,3827	3,1771	198,24	2653,4	0,02	1/1	0
Methanol [112]	1,5255	3,23	188,9	2899,5	0,035176	1/1	0
1-Propanol [112]	2,9997	3,2522	233,4	2276,8	0,015268	1/1	0
2-Propanol [53]	3,0929	3,2085	208,42	2253,9	0,024675	1/1	0
Acetonitril [53]	2,329	3,1898	311,31	0	0	0/0	0
Ethylacetat [64]	3,537	3,308	230,8	0	0,01	0/1	0
Aceton [64]	2,891	3,228	247,42	0	0,01	0/1	0

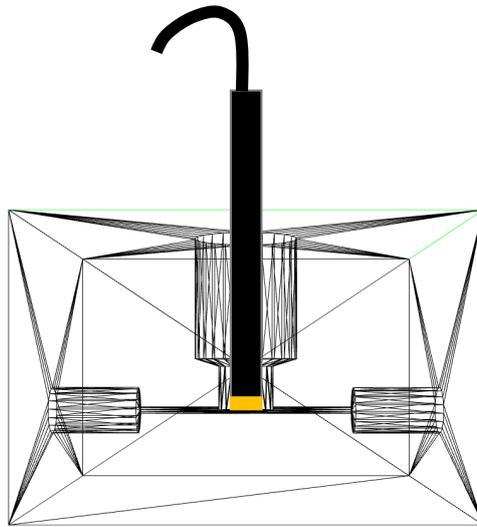
**Tabelle A.3.:** Übersicht über die temperaturabhängigen binären Wechselwirkungsparameter  $k_{ij}(T)$  von IA und den untersuchten organischen Lösungsmitteln [45].

Stoff	$k_{\text{int}}$ [—]	$k_{\text{slope}}$ [K <sup>-1</sup> ]
Ethanol	-0,9525	0,001584
Methanol	-1,0880	0,001888
1-Propanol	-0,7934	0,001298
2-Propanol	-0,8960	0,001442
Acetonitril	-0,5715	0,000907
Ethylacetat	-0,8706	0,001216
Aceton	-0,9167	0,001453



**Abbildung A.1.:** Vergleich der experimentellen [68] und mit ePC-SAFT berechneten pH-abhängigen Löslichkeit von IA in Wasser. Darstellung adaptiert von Styn, Holtz und Biselli et al. (2022) [45].

## A.2. Anhang zu Kapitel 3

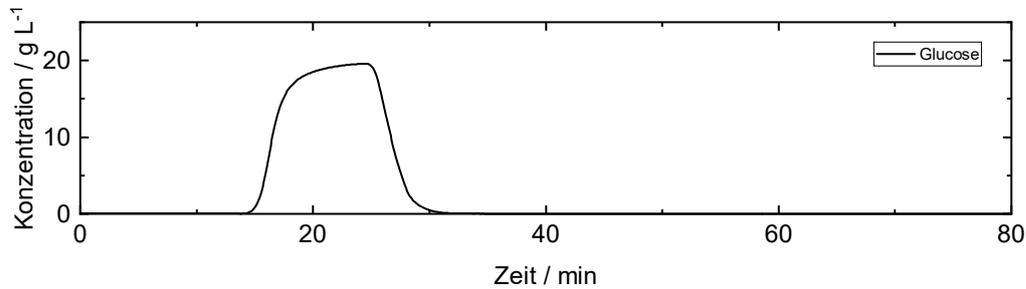


**Abbildung A.2.:** Darstellung der im Rahmen der experimentellen Pulsexperimente verwendeten Durchflusszelle [8].

## A.3. Anhang zu Kapitel 4

### Pulsversuch mit Glucose

Abbildung A.3 zeigt das Chromatogramm des Pulsversuches mit einer Glucosekonzentration von  $20 \text{ g L}^{-1}$  in der Feedlösung.

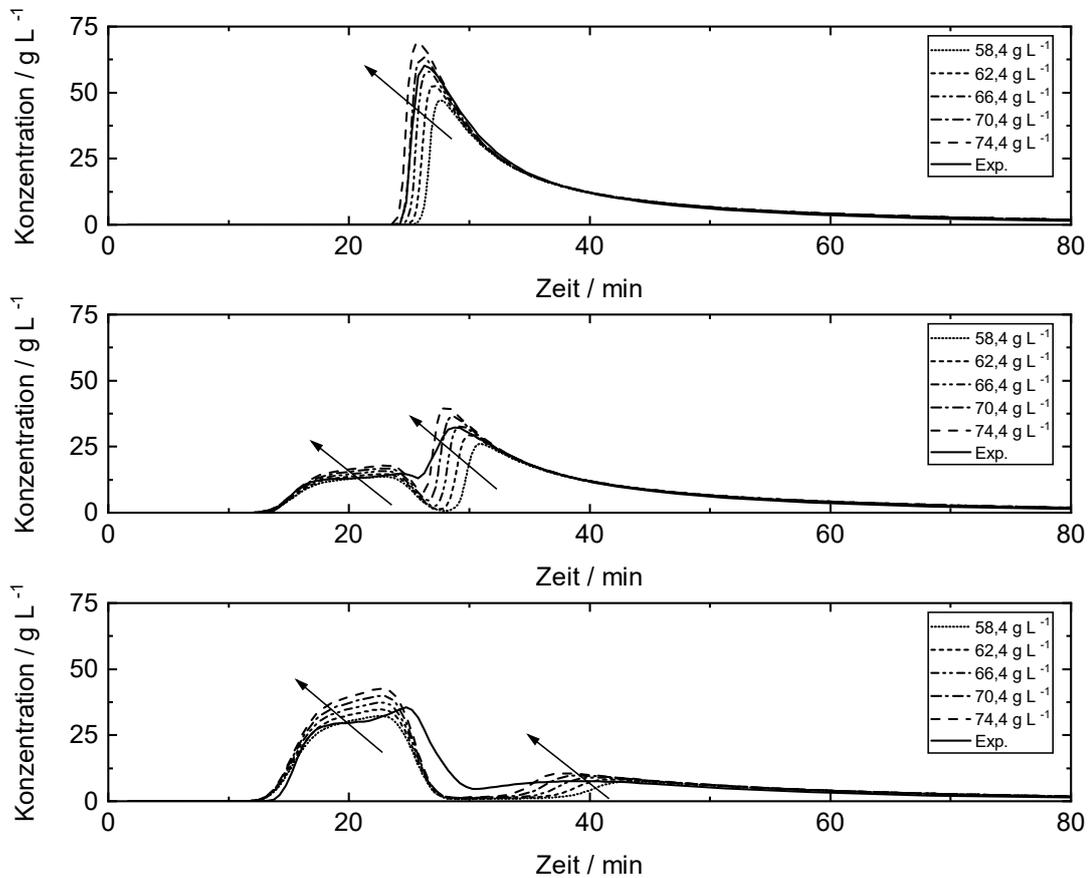


**Abbildung A.3.:** Darstellung des Chromatogramms eines Pulsversuches mit Glucose.

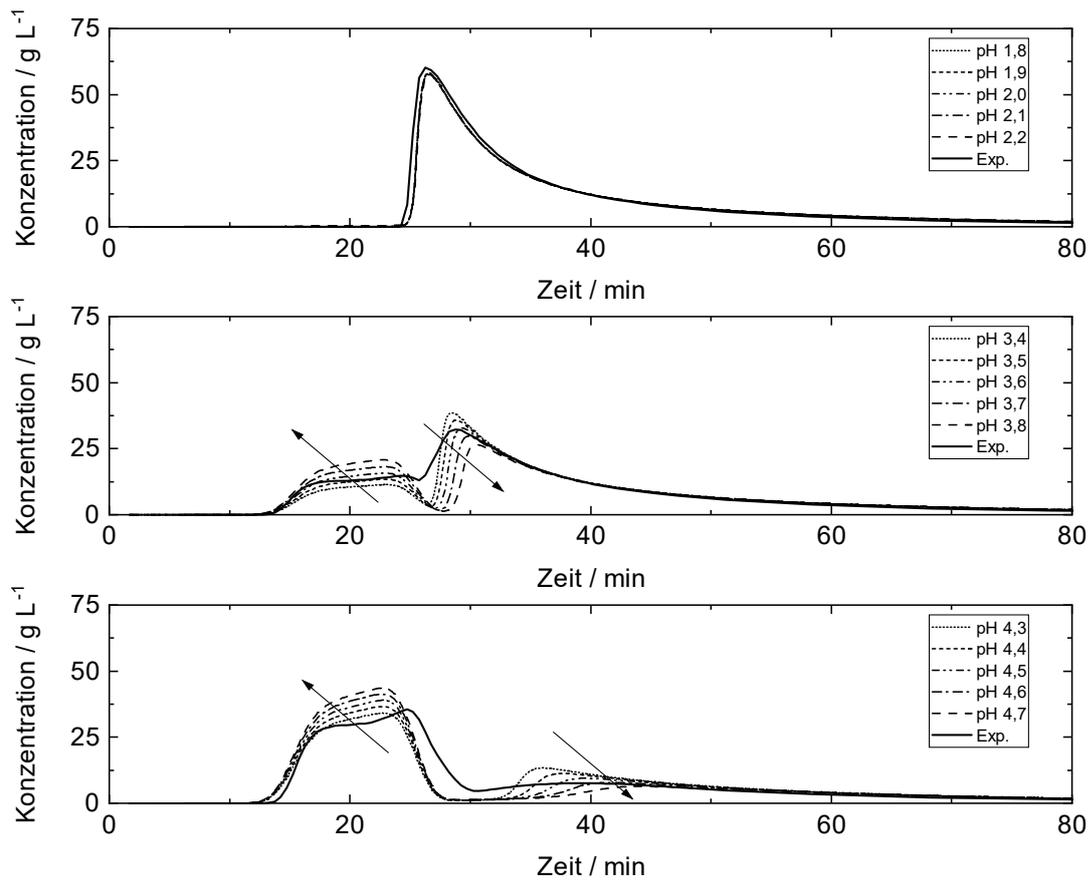
Die Elution von Glucose beginnt bei ca. 14 min. Der Konzentrationsverlauf weist näherungsweise eine Gaußform auf, was mit der linearen Isotherme (vergleiche Abbildung 4.1) übereinstimmt. Der Elutionszeitpunkt von Glucose ist in der selben Größenordnung wie der Elutionszeitpunkt von  $\text{IA}^{2-}$  (vergleiche Abbildung 3.12 (b) – (e)). Dies bestätigt die geringe Wechselwirkung der polaren Glucose mit dem hydrophoben Adsorbent.

## A.4. Anhang zu Kapitel 6

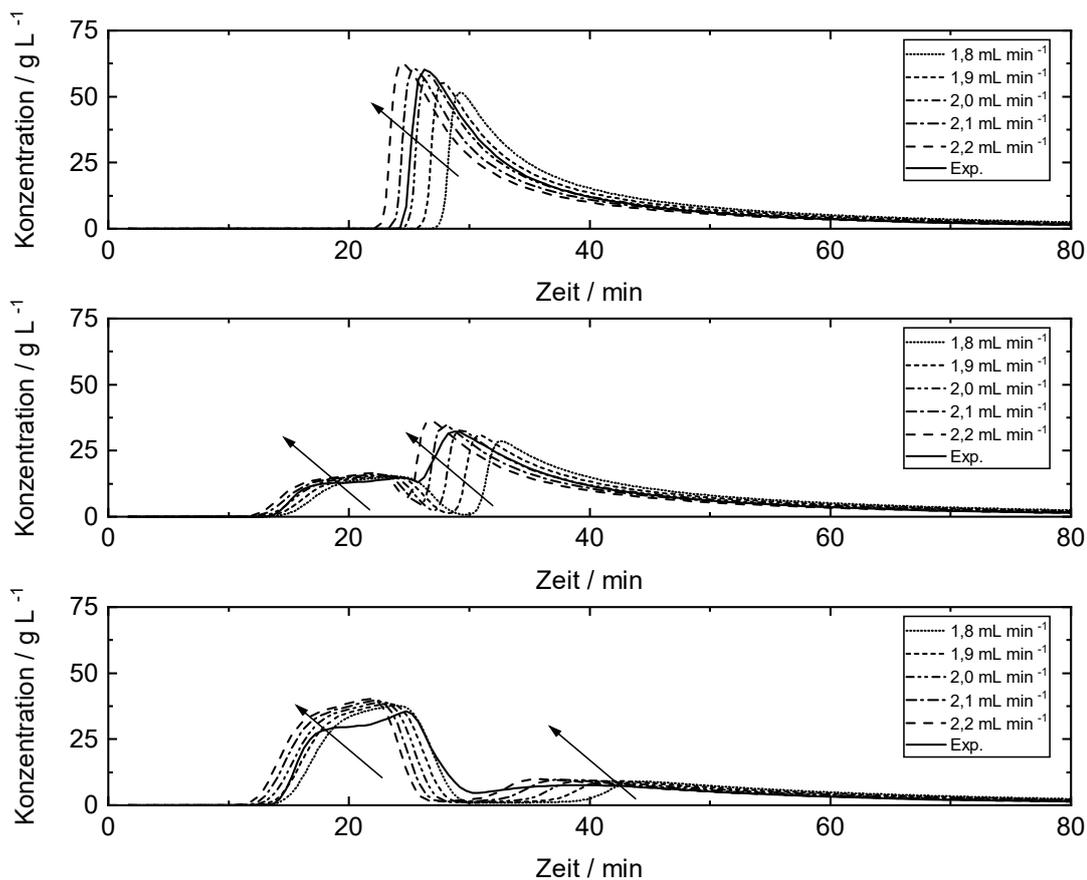
### A.4.1. Sensitivitätsstudie



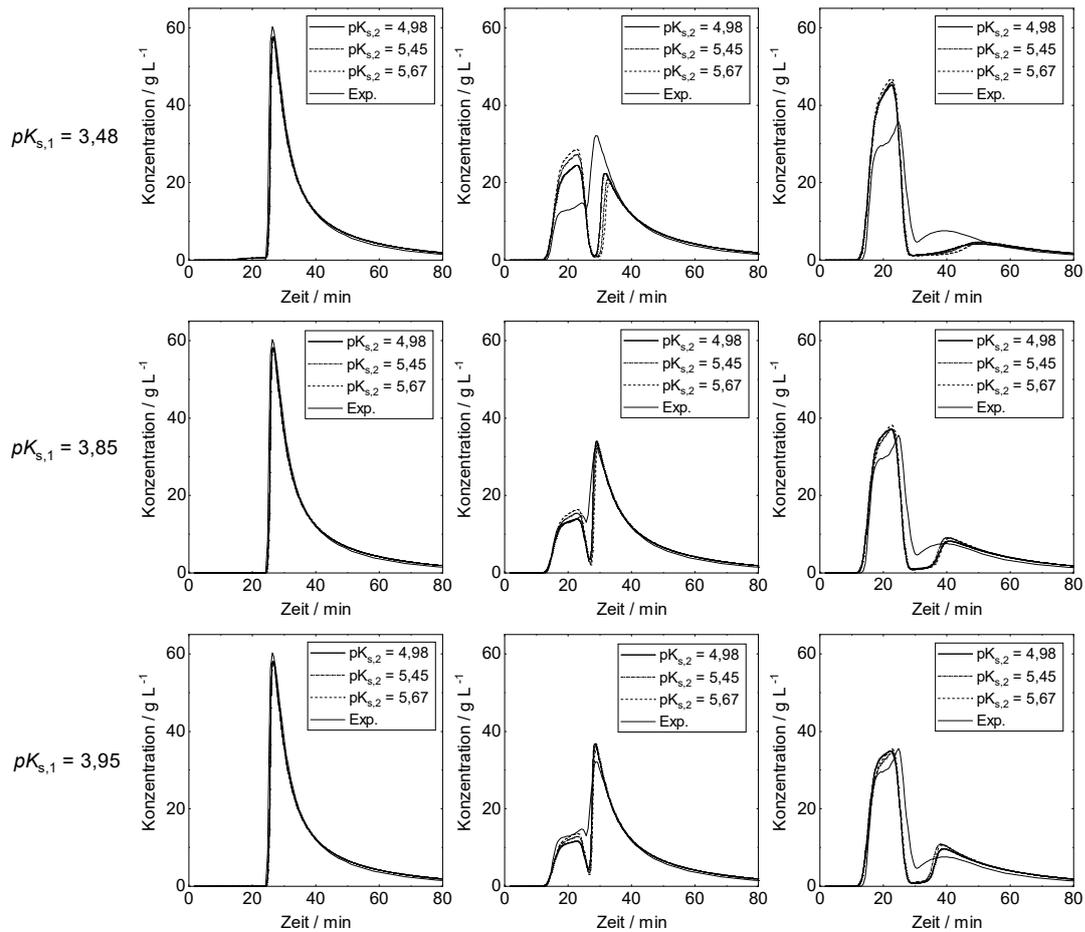
**Abbildung A.4.:** Dargestellt sind die Ergebnisse einer Sensitivitätsstudie hinsichtlich des Einflusses der IA Konzentration in der Feedlösung auf das Chromatogramm für die pH-Werte der Feedlösung von 2 (oben), 3,6 (mittig) und 4,5 (unten). In Pfeilrichtung ist die Konzentration von IA steigend. Für den Vergleich mit experimentellen Daten ist der experimentelle Konzentrationsverlauf abgebildet. Für die Simulationen wurden außer dem hier variierten Parameter die Modellparameter aus Tabelle 6.3 sowie die Feed- und Prozessparameter aus Tabelle 6.5 verwendet.



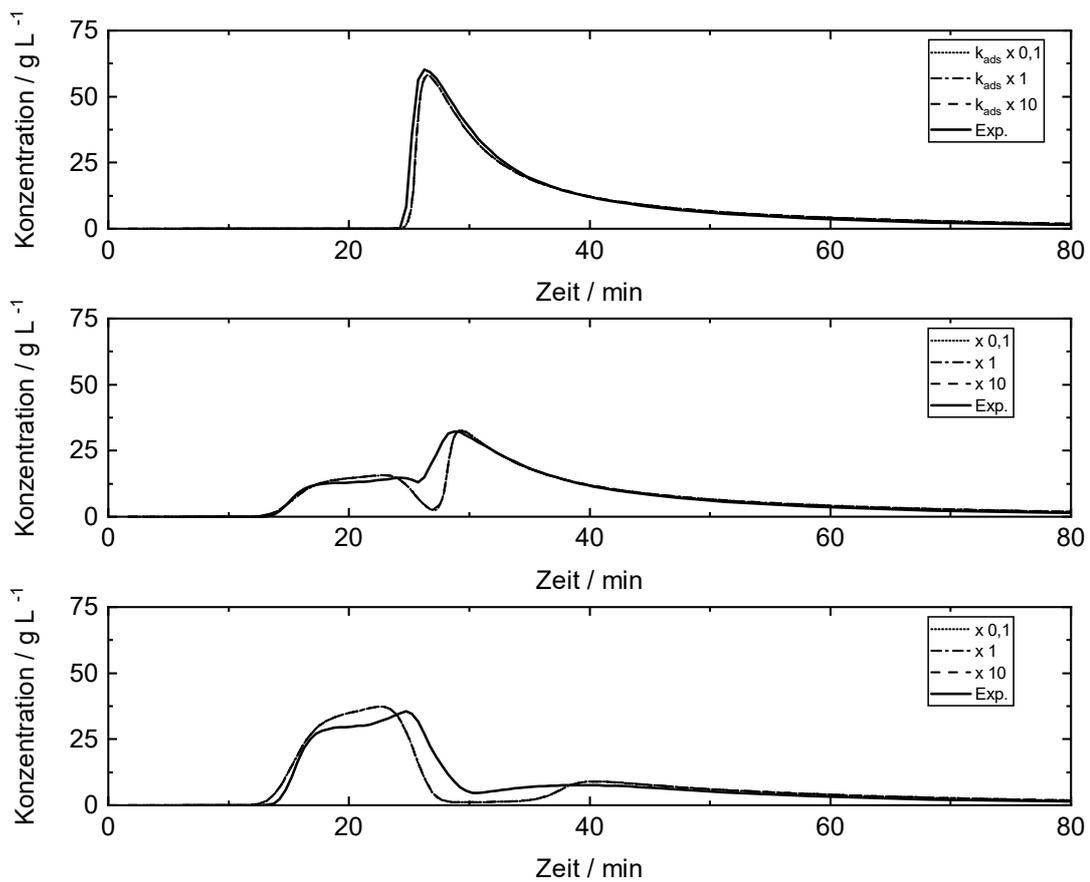
**Abbildung A.5.:** Dargestellt sind die Ergebnisse einer Sensitivitätsstudie hinsichtlich des Einflusses kleiner Abweichungen des pH-Wertes der Feedlösung auf das Chromatogramm für die pH-Werte der Feedlösung von 2 (oben), 3,6 (mittig) und 4,5 (unten). In Pfeilrichtung ist der pH-Wert der Feedlösung steigend. Für den Vergleich mit experimentellen Daten ist der experimentelle Konzentrationsverlauf abgebildet. Für die Simulationen wurden außer dem hier variierten Parameter die Modellparameter aus Tabelle 6.3 sowie die Feed- und Prozessparameter aus Tabelle 6.5 verwendet.



**Abbildung A.6.:** Dargestellt sind die Ergebnisse einer Sensitivitätsstudie hinsichtlich des Einflusses kleiner Abweichungen des Volumenstroms auf das Chromatogramm für die pH-Werte der Feedlösung von 2 (oben), 3,6 (mittig) und 4,5 (unten). In Pfeilrichtung ist der Volumenstrom steigend. Für den Vergleich mit experimentellen Daten ist der experimentelle Konzentrationsverlauf abgebildet. Für die Simulationen wurden außer dem hier variierten Parameter die Modellparameter aus Tabelle 6.3 sowie die Feed- und Prozessparameter aus Tabelle 6.5 verwendet.

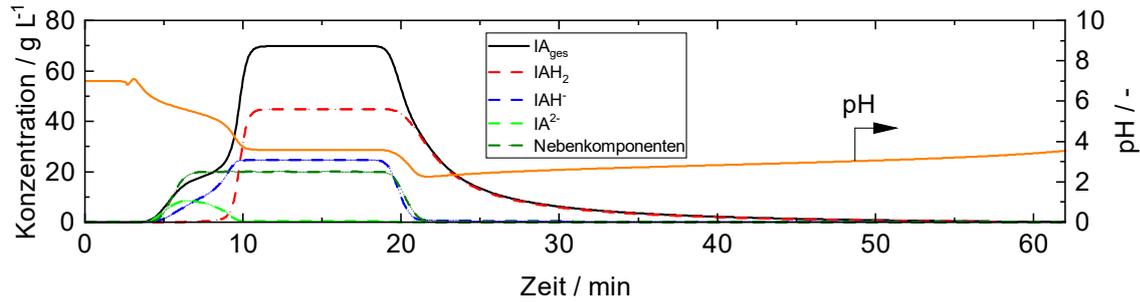


**Abbildung A.7.:** Dargestellt sind die Ergebnisse einer Sensitivitätsstudie hinsichtlich des Einflusses der  $pK_s$ -Werte auf das Chromatogramm für die pH-Werte der Feedlösung von 2 (links), 3,6 (mittig) und 4,5 (rechts). Für den Vergleich mit experimentellen Daten ist der experimentelle Konzentrationsverlauf abgebildet. Für die Simulationen wurden außer den hier variierten Parametern die Modellparameter aus Tabelle 6.3 sowie die Feed- und Prozessparameter aus Tabelle 6.5 verwendet.



**Abbildung A.8.:** Dargestellt sind die Ergebnisse einer Sensitivitätsstudie hinsichtlich des Einflusses der Adsorptionsrate  $k_{\text{ads}}$  auf das Chromatogramm für die pH-Werte der Feedlösung von 2 (oben), 3,6 (mittig) und 4,5 (unten). Für den Vergleich mit experimentellen Daten ist der experimentelle Konzentrationsverlauf abgebildet. Für die Simulationen wurden außer den hier variierten Parametern die Modellparameter aus Tabelle 6.3 sowie die Feed- und Prozessparameter aus Tabelle 6.5 verwendet.

## A.5. Anhang zu Kapitel 7

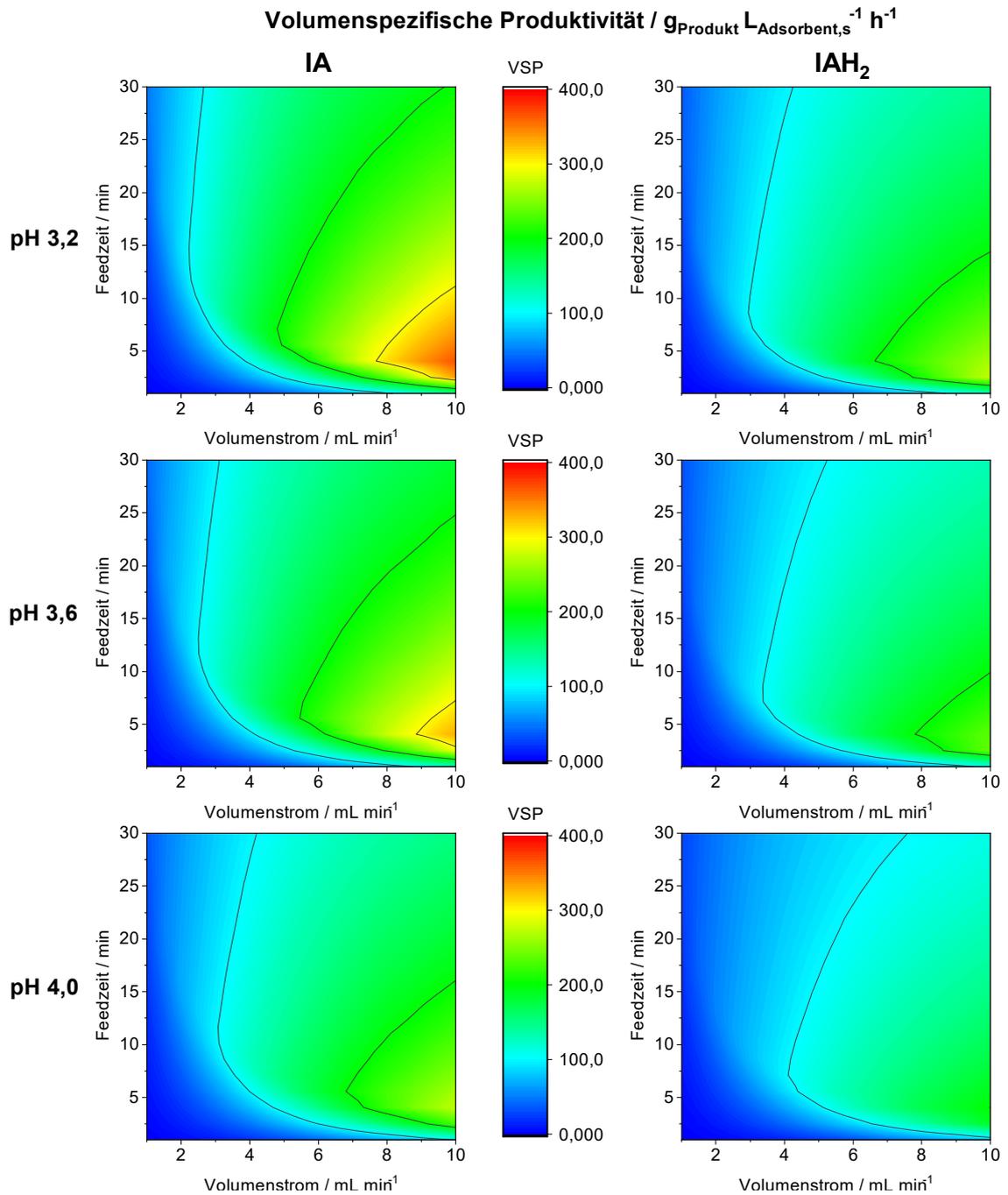


**Abbildung A.9.:** Exemplarische Darstellung eines Chromatogramms bei welchem die Betriebsparameterkombination zu einer Überladung der Säule führte. Der pH-Wert der Feedlösung beträgt 3,6, die IA Konzentration  $70 \text{ g L}^{-1}$  und die Glucose Konzentration  $20 \text{ g L}^{-1}$ .

**Tabelle A.4.:** Übersicht über die Ergebnisse der Prozesskennzahlen  $VSP$  ( $\text{g}_{\text{IA}} \text{ L}_{\text{Ads},\text{s}}^{-1} \text{ h}^{-1}$ ), Ausbeute ( $Rec$ ) (%) sowie Reinheit ( $Pu$ ) (%) in Abhängigkeit der Feedparameter sowie der Betriebsparameter  $\dot{V}$  ( $\text{mL min}^{-1}$ ) und  $t_{\text{Feed}}$  (s) für die Produktdefinition  $\text{IAH}_2$ . Gelistet sind die Werte bei maximaler  $VSP$ . Die maximale  $VSP$  wurde stets bei dem maximal untersuchten Volumenstrom von  $10 \text{ mL min}^{-1}$  erzielt. In allen Studien beträgt die Konzentration der Glucose  $20 \text{ g L}^{-1}$ .

$Pu_{90}$		pH 3,2			pH 3,6				pH 4			
$c_{\text{Feed}}$	$t_{\text{Feed}}$	$VSP$	$Rec$	$Pu$	$t_{\text{Feed}}$	$VSP$	$Rec$	$Pu$	$t_{\text{Feed}}$	$VSP$	$Rec$	$Pu$
$30 \text{ g L}^{-1}$	243	191	75	90	335	172	51	90	335	138	41	90
$50 \text{ g L}^{-1}$	243	236	56	90	243	213	50	90	243	177	42	90
$70 \text{ g L}^{-1}$	152	274	70	90	152	239	61	90	243	200	34	90

$Pu_{\text{max}}$		pH 3,2			pH 3,6				pH 4			
$c_{\text{Feed}}$	$t_{\text{Feed}}$	$VSP$	$Rec$	$Pu$	$t_{\text{Feed}}$	$VSP$	$Rec$	$Pu$	$t_{\text{Feed}}$	$VSP$	$Rec$	$Pu$
$30 \text{ g L}^{-1}$	243	151	59	94	243	140	54	94	335	118	35	93
$50 \text{ g L}^{-1}$	152	175	62	94	152	161	57	94	243	144	34	94
$70 \text{ g L}^{-1}$	152	185	47	94	152	176	45	94	152	159	41	94



**Abbildung A.10.:** Ergebnis der Simulationsstudien für die pH-Werte der Fermentationslösung von 3,2, 3,6 und 4,0 bei einer IA Konzentration von  $70 \text{ g L}^{-1}$  und einer Glucose Konzentration von  $20 \text{ g L}^{-1}$ : Gegenüberstellung der *VSP* in Abhängigkeit der Betriebsparameter Feedzeit und Volumenstrom für die Produktdefinitionen IA sowie IAH<sub>2</sub> für eine definierte Reinheitsanforderung von 90%.

