

**“Entwicklung einer Methode zur Suche nach Kristallisationsinitiatoren für  
Salzhydratschmelzen mittels High-Throughput-Screening”**

Von der Fakultät für Chemie und Physik  
der Technischen Universität Bergakademie Freiberg  
genehmigte

**DISSERTATION**

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor rerum naturalium

Dr. rer. nat.

vorgelegt

von Diplom-Chemiker Carsten Rudolph  
geboren am 08. 08. 1968 in Hoyerswerda

Gutachter: Prof. Dr. W. Voigt, Freiberg  
Prof. Dr.-Ing. D. Hönicke, Chemnitz  
Prof. Dr. A. König, Erlangen

Tag der Verleihung: 08.11.2002



# Inhalt

1. Motivation.....	1
2. Grundlagen .....	2
<b>2.1. Latentwärmespeicher.....</b>	<b>2</b>
2.1.1. Einführung.....	2
2.1.2. Einsatzgebiete.....	3
2.1.3. Salzhydrate und ihre Schmelzen.....	4
2.1.4. Probleme beim Kommerzialisieren.....	8
<b>2.2. Keimbildung und Kristallwachstum .....</b>	<b>9</b>
2.2.1. Klassifizierung .....	9
2.2.2. Homogene Keimbildung.....	10
2.2.2.1. Übersättigte Lösungen und Clusterbildung .....	10
2.2.2.2. Theorien zur homogenen Keimbildung .....	12
2.2.3. Heterogene Keimbildung.....	15
2.2.3.1. Epitaxie .....	17
2.2.4. Suchstrategien für Keimbildner .....	19
2.2.4.1. Strukturbasierte Suche nach Keimbildnern.....	20
2.2.4.2. Strukturell unspezifische Suche nach Keimbildnern .....	21
2.2.4.3. Einfluss des Volumens auf die Keimbildung .....	22
2.2.4.4. Kristallisation von Salzmischungen.....	22
<b>2.3. Kombinatorische Chemie .....</b>	<b>24</b>
2.3.1. Historische Entwicklung .....	24
2.3.2. Unterschiede zwischen kombinatorischer und klassischer Chemie.....	24
2.3.3. Unterschiede zwischen Wirkstoff- und Werkstoffforschung .....	25
2.3.4. Möglichkeiten des Bibliotheksdesigns.....	26
2.3.4.1. Festphasen-Bibliothekssynthese .....	27
2.3.4.2. Bibliothekssynthese in Lösung.....	30
2.3.4.3. Virtuelle Bibliotheken.....	31
2.3.4.4. High-Throughput-Synthesekonzepte in der Werkstoffforschung .....	32
<b>2.4. Auswahl der PCM und Unterkühlungsverhalten .....</b>	<b>35</b>
2.4.1. Auswahl.....	35
2.4.2. Natriumacetat-Trihydrat.....	35
2.4.2.1. Physikalisch-chemische Eigenschaften .....	35
2.4.2.2. Unterkühlungsverhalten .....	37
2.4.3. Lithiumnitrat-Trihydrat .....	40
2.4.3.1. Physikalisch-chemische Eigenschaften .....	40
2.4.3.2. Unterkühlungsverhalten .....	41
3. Entwicklung und Aufbau der Methode .....	43
<b>3.1. Grundkonzept .....</b>	<b>43</b>
<b>3.2. Bibliotheksdesign.....</b>	<b>46</b>
3.2.1. Verwendete Diversität im Substanzpool.....	46
3.2.2. Composition Arrays reziproker Salzpaare.....	47
3.2.3. Software-Entwicklung.....	47

3.2.4.	Composition Arrays mit 4 Salzen beliebiger Zusammensetzung .....	51
<b>3.3.</b>	<b>Liquid-Handling .....</b>	<b>55</b>
3.3.1.	Probenträger .....	55
3.3.2.	Dosiersystem.....	57
3.3.2.1.	Dosierung wässriger Salzlösungen.....	58
3.3.2.2.	Dosierung von Salzhydratschmelzen.....	63
<b>3.4.</b>	<b>Temperiervorrichtungen zur IR-Messung .....</b>	<b>66</b>
<b>3.5.</b>	<b>Positionierung der Probenträger .....</b>	<b>67</b>
<b>3.6.</b>	<b>IR-Thermographie.....</b>	<b>68</b>
3.6.1.	Thermographiegeräte.....	68
3.6.2.	Eignungstest.....	70
<b>3.7.</b>	<b>IR-Messung und Auswertung der Thermogramme .....</b>	<b>72</b>
<b>3.8.</b>	<b>Datenmanagement .....</b>	<b>74</b>
4.	Natriumacetat-Trihydrat .....	75
<b>4.1.</b>	<b>Screening von Salzpaarungen .....</b>	<b>76</b>
4.1.1.	Reziproke Salzpaare – Anordnung A.....	76
4.1.2.	Teilsysteme reziproker Salzpaare – Anordnung B.....	77
4.1.3.	Verhältnisvariation von 1 bis 3 aus 4 Salzen - Anordnung C .....	78
4.1.4.	Untersuchungen zum Trägermaterial.....	81
<b>4.2.</b>	<b>Untersuchungen an <math>\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}</math> als Kristallisationsinitiator .....</b>	<b>84</b>
4.2.1.	Vorscreening .....	84
4.2.2.	Nachscreening .....	86
<b>4.3.</b>	<b>Screening der Hydrogenphosphate.....</b>	<b>87</b>
<b>4.4.</b>	<b>Darstellung und Aktivierung der Keimbildner .....</b>	<b>89</b>
<b>4.5.</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>90</b>
5.	Lithiumnitrat-Trihydrat .....	92
<b>5.1.</b>	<b>Untersuchung des Unterkühlungsverhaltens von <math>\text{LiNO}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}</math> .....</b>	<b>92</b>
<b>5.2.</b>	<b>Suchstrategie.....</b>	<b>95</b>
5.2.1.	Keimbildner aus der Literatur .....	96
5.2.2.	Isostrukturelle Verbindungen.....	97
5.2.3.	Kombination von Verbindungen .....	99
<b>5.3.</b>	<b>Substanzpool .....</b>	<b>104</b>
<b>5.4.</b>	<b>Ablauf des Screenings.....</b>	<b>110</b>
<b>5.5.</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>122</b>
6.	Einordnung der Methode und Bewertung des HTS .....	125

7. Zusammenfassung.....	127
8. Anhang.....	131
8.1. <b>Patente zur Kristallisation von NaCH<sub>3</sub>COO • 3H<sub>2</sub>O.....</b>	<b>131</b>
8.2. <b>Patente zur Kristallisation von LiNO<sub>3</sub> • 3H<sub>2</sub>O .....</b>	<b>133</b>
8.3. <b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
8.4. <b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>136</b>



## 1. Motivation

Die gegenwärtige Energiepolitik, insbesondere der Ausstieg aus dem Atomstrom-Konzept, führte zu einem gesteigerten gesellschaftlichen Interesse an alternativen Energiequellen. Das verstärkte ökologische Bewusstsein fördert zudem die Entwicklung von Verfahren zum sorgsamem Umgang mit vorhandenen Ressourcen. Eine herausragende Stellung nimmt hierbei die dezentrale und mobile Energiespeicherung ein. Das Fehlen von Schlüsseltechnologien, wie wirtschaftliche Energiespeicher, verhindert den Einsatz anderer innovativer Technologien. Beispielsweise ist bei der thermischen Nutzung von Sonnenenergie wegen des schwankenden Angebotes eine Speicherung unerlässlich.

**Phase-Change-Materials (PCM)** sind aufgrund der latenten Wärme des Phasenüberganges in der Lage große Wärmemengen bei vergleichsweise geringen Temperaturdifferenzen zu speichern und wieder abzugeben. Salzhydrate sind im Bereich zwischen 0 °C und 120 °C die Stoffe mit den höchsten spezifischen Schmelzwärmen und damit als Latentwärmespeichermaterialien (PCM) favorisiert. Ihr technischer Einsatz hängt außer von einer geeigneten Schmelztemperatur und -wärme von einer Reihe weiterer Eigenschaften ab, was ihre Anwendbarkeit bisher sehr einschränkte. Eine besondere Schwierigkeit stellt die Tendenz von Salzhydratschmelzen dar, erst nach großer Unterkühlung oder überhaupt nicht zu kristallisieren. Bestimmte Feststoffe können von ihrer Oberfläche aus die Kristallisation bei wesentlich geringerer Unterkühlung initiieren, wobei es für das Auffinden dieser Stoffe keine systematischen Strategien gibt. Ein Ziel dieser Arbeit war es daher, für ausgewählte Salzhydrate ( $\text{NaCH}_3\text{COO} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  und  $\text{LiNO}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ) Kristallisationsinitiatoren (Keimbildner) zu finden.

Ähnlich wie bei der Katalysatorforschung ist man bei der Suche nach kristallisations-initiiierenden Materialien auf empirische Tests angewiesen. Mit der klassischen Vorgehensweise des nacheinander Austestens im Handel erhältlicher Stoffe auf ihre keimbildende Wirkung ist die Erfolgchance ausgesprochen gering.

Die rasante Entwicklung des noch jungen Zweiges der kombinatorischen Chemie und die damit verbundenen Fortschritte in der automatisierten Probenerstellung ermöglichen es erstmals, große Zahlen von Verbindungen parallel zu synthetisieren und bezüglich spezieller Eigenschaften zu untersuchen. Durch Anwendung kombinatorischer Techniken und des „High-Throughput-Screenings“ (HTS) sollte für die vorliegende Aufgabenstellung die Möglichkeit geschaffen werden, Materialkombinationen in einem neuen Maßstab zu synthetisieren und zu testen. Dafür sind einige Techniken aus der biochemischen Forschung auf materialwissenschaftliche Fragestellungen zu adaptieren.

## 2. Grundlagen

### 2.1. Latentwärmespeicher

#### 2.1.1. Einführung

Wärmespeicher werden allgemein nach ihrer Speicherzeit in Langzeit- und Kurzzeitspeicher eingeteilt. Für die Langzeitspeicherung (saisonal) kommen hauptsächlich homogene oder heterogene, reversible Reaktionen (beispielsweise Verdünnungsvorgänge oder Hydridbildung-Zersetzung) zum Einsatz. Die Ausnutzung von sensibler (fühlbarer) Wärme findet in Form großräumiger Untergrund-Saisonspeicher ebenfalls statt. Im Falle der Kurzzeitspeicherung (Stunden, Tage bis ca. eine Woche) wird sowohl die fühlbare Wärme (Wasser, Öl, Gestein, Schaumstoffe) als auch die latente Wärme genutzt (Emons<sup>1</sup>).

Bei der latenten Wärmespeicherung erfolgt die Speicherung der Wärmeenergie während des Schmelzens und wird bei der Kristallisation wieder abgegeben. Die Kristallisation des Stoffes setzt oftmals mit einer gewissen Verzögerung ein, welche von vielen stoffspezifischen Parametern abhängt. Der metastabile Zustand der Schmelze unterhalb des Schmelzpunktes ( $T_F$ ) wird als Unterkühlung bezeichnet und beschreibt die Differenz zwischen der Schmelz- und Kristallisationstemperatur.

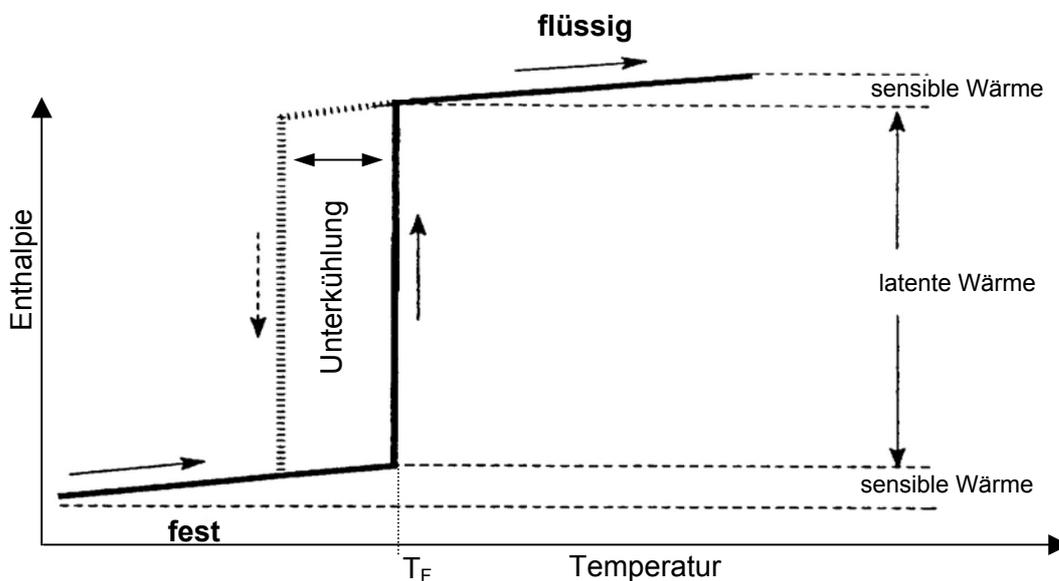


Abb. 1: Phasenübergang fest-flüssig

<sup>1</sup> Emons, H.-H., Naumann, R., Z. Chem. 29 (10) (1989) 353

Neben den Phasenübergängen fest-fest, fest-flüssig und flüssig-gasförmig ist auch die Ausnutzung der Reaktionswärme zwischen reziproken Salzpaaren denkbar (Reiter<sup>2</sup>).

Aufgrund der technischen Probleme mit flüssig-gasförmigen Phasenübergängen, verursacht durch die großen Volumenänderungen, konzentrieren sich viele Arbeiten auf fest-flüssig Übergänge. Fest-fest Phasenübergänge haben zwar den anwendungstechnischen Vorteil, dass beim Phasenübergang keine Änderung des Aggregatzustandes auftritt, jedoch sind die erreichbaren Speicherdichten meist geringer als bei fest-flüssig Übergängen. Ein weiterer Grund für die Bevorzugung von fest-flüssig Phasenübergängen ist das breite Spektrum bekannter Substanzen oder Mischungen mit unterschiedlichsten Schmelzpunkten und hohen Schmelzwärmen.

### 2.1.2. Einsatzgebiete

Bis auf wenige Ausnahmen, wie beispielsweise die Nutzung von Eis als Kältespeicher (dem vielleicht ersten PCM in der Geschichte der Menschheit) oder PCM auf der Basis immobilisierter Paraffine der Firma Rubitherm GmbH, werden heute zur Wärmespeicherung hauptsächlich die Wärmekapazitäten unterschiedlicher Materialien ausgenutzt. In der Latentwärmespeicherung ergeben sich daher potenzielle Möglichkeiten für den Einsatz von PCM durch:

- Speicherung von Wärme oder Kälte im dezentralen und mobilen Einsatz
- Dämpfung von Temperaturzyklen
- Kappung von Temperaturspitzen (Schutz vor Überhitzung und Unterkühlung)
- Phasenverschiebung von Temperaturverläufen (zeitliche Verzögerung).

Prinzipiell lassen sich diese Anwendungen auch ohne einen Phasenübergang mit fühlbarer (sensibler) Wärme realisieren. Aufgrund der geringeren Energiedichte ist dann aber mit einer geringeren Wirksamkeit oder einem höheren Platzbedarf und Gewicht zu rechnen. In vielen Bereichen der Lebensmittel- und Verfahrenstechnik ist außerdem eine möglichst genaue Temperierung grundlegend wichtig, wobei Verbesserungen in fast allen Bereichen möglich und wünschenswert sind.

Mögliche Einsatzgebiete für PCM sind:

- Wärmespeicher auf PCM-Basis für die Hausheizungstechnik
- Putze, Gipsprodukte und Verbundsysteme mit hoher Wärmespeicherkapazität

---

<sup>2</sup> Reiter, F. W., Theoretical studies on the utilization of reciprocal salt pairs for solar heat storage, Commission of the European Communities, Report Nr. Eur. 6044 EN (1978) 35

- transparente Wärmedämm- und Tageslichtelemente
- PCM zur Temperaturpufferung in Solar-Luft-Systemen
- Sonnenschutz-PCM Verbundsysteme.

Weitere spezielle Techniken wären beispielsweise das Abpuffern von Wärmespitzen in elektronischen Bauteilen und Textilien.

### 2.1.3. Salzhydrate und ihre Schmelzen

#### Wassergehalt und Schmelzverhalten

Der Wassergehalt von Salzhydraten beträgt zwischen 1 und 12 mol Wasser pro mol Salz. Salzhydrate mit stöchiometrischem Wassergehalt zeigen näherungsweise eine lineare Abhängigkeit der Schmelzentropie vom Hydratwassergehalt. Die Schmelzentropie je mol Hydratwasser beträgt nach Emons<sup>1</sup> näherungsweise 20,1 J/(mol K). Guion<sup>3</sup> fand vergleichsweise 23,1 J/(mol K), womit sich eine annähernde Übereinstimmung mit der Schmelzentropie des Eis-Wasser-Überganges von 22,0 J/(mol K) ergibt. Die Übertragung der relativ hohen Schmelzenthalpie des Eises in höhere Temperaturbereiche ist daher für Salzhydrate charakteristisch.

Neben den kongruent schmelzenden Systemen gibt es eine Reihe von Salzhydraten, welche ein inkongruentes Schmelzverhalten aufweisen. In Abb. 2 sind zwei Beispiele für kongruentes und inkongruentes Schmelzen dargestellt. Im System  $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2\text{-H}_2\text{O}$  existieren eine Reihe von Hydratphasen. Mit Ausnahme des unterhalb von 0 °C stabilen  $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ , welches inkongruent schmilzt, weisen alle Phasen ein mehr oder weniger deutlich ausgeprägtes Dystektikum auf und schmelzen kongruent.

Im Gegensatz dazu, zerfallen inkongruent schmelzende Verbindungen beim Schmelzen in eine Flüssigkeit und in eine feste, wasserärmere oder wasserfreie Phase. Ein typisches Beispiel ist das Glaubersalz (Mirabilit) im System  $\text{Na}_2\text{SO}_4\text{-H}_2\text{O}$  (Abb. 2 rechts), welches unter Bildung des wasserfreien Salzes (Thenardit) bei 32 °C in seinem Kristallwasser schmilzt. Der entstehende Thenardit sedimentiert und bildet einen Bodenkörper. Die Erstarrung solcher inkongruent schmelzenden Salzhydrate unter Rückbildung der wasserreichen Hydratphase ist häufig stark gehindert. Aufgrund der sich ausbildenden Diffusionsbarriere rehydratisiert der sedimentierte Thenardit während des Erstarrens nur sehr langsam. Dieser Phasentrennungseffekt wird in der Literatur allgemein als Stratifikation bezeichnet (Emons<sup>1</sup>).

---

<sup>3</sup> Guion, J., Thermochem. Acta 67 (1983) 167

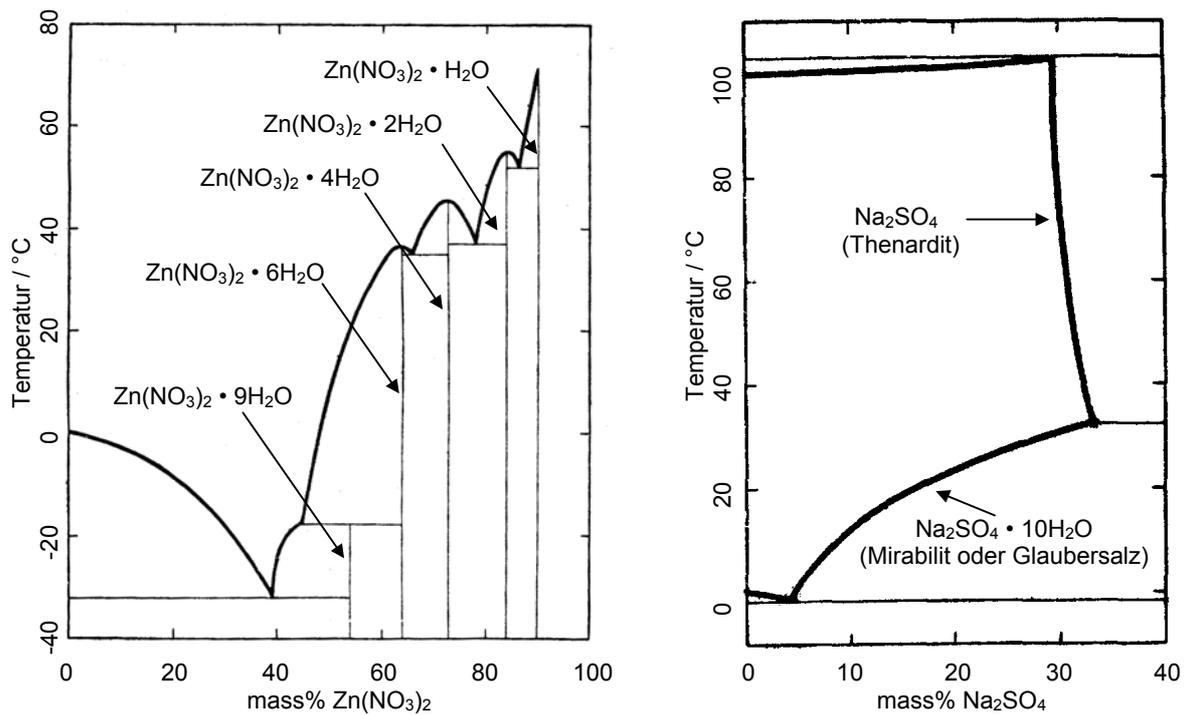


Abb. 2: Beispiele für kongruentes (links) und inkongruentes Schmelzen (rechts) (Kirgincev<sup>4</sup>)

### Koordination des Wassers in festen Hydraten

Der strukturelle Aufbau von Salzhydraten steht in keinem direktem Zusammenhang mit der Struktur der wasserfreien Salze (Wells<sup>5</sup>). Die Orientierung der Wassermoleküle erfolgt bei den meisten Hydraten durch die Koordination des Sauerstoffs am Kation. Gleichzeitig bilden sich Wasserstoffbrücken in Richtung der Anionen oder zu anderen Wassermolekülen aus. Klassifizierungen der Salzhydrate bezüglich der Koordinationspolyeder der Kationen sowie der Umgebung der Wassermoleküle wurden von Wells<sup>5</sup> und Ferraris<sup>6</sup> vorgenommen. Tendenzen zeichnen sich für den Aufbau der Koordinationspolyeder und das Verhältnis der dem jeweiligen Hydrat zur Verfügung stehenden Molzahl des Wassers  $Z$  zur Koordinationszahl  $n$  der Kationen ab. Für ein Salzhydrat der allgemeinen Formel  $M_xY_y \cdot ZH_2O$  beträgt dieses Verhältnis  $Z/(n \cdot x)$ . Eine vollständige Hydratation des Kations erfolgt bei  $Z/(n \cdot x) > 1$ . Bei  $Z/(n \cdot x) = 1$  können die Kationen sowohl vollständig als auch unvollständig hydratisiert vorliegen. Bei teilweiser Hydratation werden Wassermoleküle gegen Anionen im Koordinationspolyeder ausgetauscht. Dabei spielt die Anionengröße eine entscheidende Rolle. Liegen Kationen bei  $Z/(n \cdot x) < 1$  vollständig hydratisiert vor, tritt eine Kanten- oder Flächenverknüpfung der  $M(H_2O)_n$ -Polyeder auf (Wells<sup>5</sup>).

<sup>4</sup> Kirgincev, A. N., Trušnikova, L. N., Lavrent'eva, V. G., Rastvorimost neorganičeskich veščest v vode, Spravočnik, Leningrad Chimija (1972)

<sup>5</sup> Wells, A. F., Struc. Inorg. Chem., Clarendon Press, Oxford (1975)

<sup>6</sup> Ferraris, G., Franchini, Angela, M., Acta Cryst. B 28 (1972) 3572

### Koordination des Wassers in Hydratschmelzen

Je nach Wassergehalt des kristallinen Salzhydrates bzw. seiner Schmelze können die Eigenschaften der flüssigen Phase von „lösungsähnlich“ bis „salzschmelzenähnlich“ variieren.

So lässt sich die flüssige Phase beim Schmelzen von Glaubersalz am besten als wässrige Lösung (ca. 3,5 molal bei 33 °C) mit vorwiegend Wasser-Wasser-Wechselwirkungen charakterisieren. Im Gegensatz dazu können Hydratschmelzen, wie  $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  oder  $\text{CaCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ , bezüglich ihrer Eigenschaften und Strukturen analog den Salzschmelzen mit großen Kationen beschrieben werden. Hier ist das Wasser ausschließlich am Kation koordiniert. In der flüssigen Phase treten als wesentliche Spezies die Ionen  $\text{M}(\text{H}_2\text{O})_n^{2+}$  und  $\text{Y}^-$  auf (Angell<sup>7,8</sup>). Nach Braunstein<sup>9</sup> umfasst der Bereich der Hydratschmelzen Systeme mit einem molaren Wasser/Salz-Verhältnis zwischen 4 und 8. Dieser kann weiterführend als ein Übergangsbereich bezüglich der direkten Wechselwirkung zwischen Kation, Anion und Wasser aufgefasst werden (Emons<sup>10</sup>). In Abb. 3 ist die prinzipielle strukturelle Situation entlang der Konzentrationskala von Salz-Wasser-Systemen wiedergegeben.

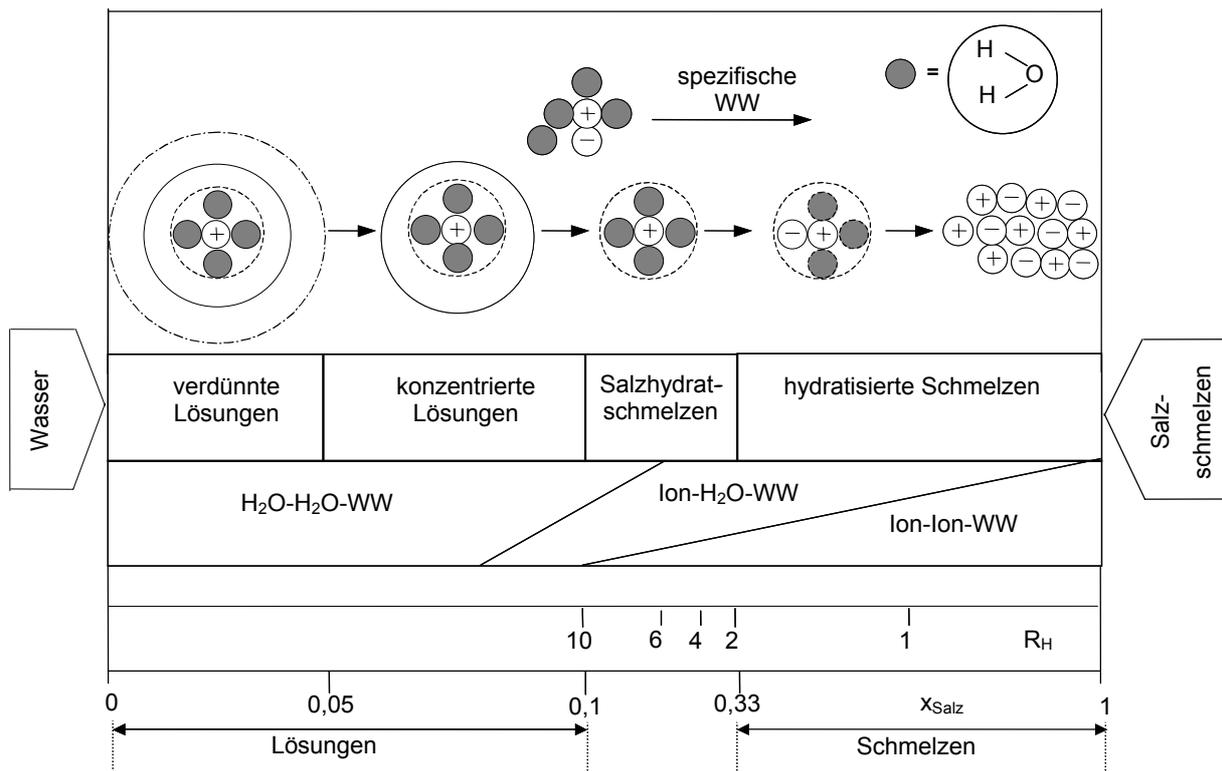


Abb. 3: Koordinations- und Wechselwirkungstypen in Abhängigkeit von der Salzkonzentration (Emons<sup>11</sup>)

<sup>7</sup> Angell, C.A., J. Electrochem. Soc. 112 (1965) 1224

<sup>8</sup> Angell, C.A., J. Am. Chem. Soc. 88 (1966) 5192

<sup>9</sup> Braunstein, J. Inorg. Chimica, Acta 2 (1968) 19

<sup>10</sup> Emons, H.-H., Wissenschaftl. Z. TH Leuna-Merseburg 27 (1985) 664

<sup>11</sup> Emons, H.-H., Fanghänel, T., Voigt, W., Sitzungsberichte der Akademie der Wissenschaften der DDR, Akademie-Verlag Berlin (1986) 5

Danach dominieren bei Hydratschmelzen Ion-Wasser-Kontakte, während Wasser-Wasser-Kontakte abnehmen und Kation-Anion-Kontakte allmählich einsetzen. Die charakteristischen Eigenschaften resultieren aus der Ion-Wasser-Wechselwirkung bei gleichzeitig dichter Packung von Kationen und Anionen. Im Idealfall sind alle Kationen durch die primäre Hydrathülle von den Anionen abgeschirmt. Die Hydratationszahl  $Z$ , die Koordinationszahl der Kationen  $n$  und das molare Wasser-Salz-Verhältnis  $R_H$  sind dann gleich groß. Hieraus ergibt sich der von Braunstein<sup>9</sup> empirische abgegrenzte Konzentrationsbereich für die Salzhydratschmelzen als eigenständige Flüssigkeitsklasse. Wird die gleichzeitige Koordination eines Wassermoleküls an zwei Kationen betrachtet, kann  $R_H$  auch kleiner als  $n$  sein. Diese Sichtweise ist umfassender, da sie unabhängig von der Existenz fester Salzhydrate ist, aber eine strukturelle Korrelation zwischen den Koordinationsverhältnissen fester Hydrate und deren Schmelzen zulässt.

### **Eigenschaften von Salzhydratschmelzen**

Salzhydratschmelzen mit einem  $R_H \leq 6$  und Kationen mit hohen Ionenpotenzialen zeichnen sich durch die folgenden Eigenschaften aus:

- leichte Unterkühl- und Verglasbarkeit
- niedriger Dampfdruck
- hohe Viskosität (im Vergleich zu Lösungen)
- hohe Acidität und Reaktivität der Anionen
- hohe thermische und elektrische Leitfähigkeiten

Problematisch beim Umgang mit Salzhydraten und ihren Schmelzen ist ihr Bestreben nach Wasseraustausch mit der Umgebung. Die meisten Salzhydrate sind bei Raumtemperatur hygroskopisch, neigen allerdings oberhalb des Schmelzpunktes zur Wasserabgabe. Andererseits weisen beispielsweise die Alaune bereits bei Raumtemperatur eine Wasserabgabe auf, sie verwittern. Für den Einsatz als PCM ergeben sich aus den Änderungen des Wassergehaltes oftmals weitreichende Konsequenzen. Bei  $Mg(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$  und  $NH_4Al(SO_4)_2 \cdot 12H_2O$  führen z. B. Abweichungen der Wasserstöchiometrie von lediglich 2 % zu einer Erniedrigung der Schmelzenthalpie von 30-40 % und somit zu einem Abfall der Speicherdichte. Dieser Einfluss ist bei eutektischen Systemen wie  $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ - $Mg(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$  ebenfalls feststellbar (Emons<sup>1</sup>).

Mit der hohen Acidität von Salzhydratschmelzen (oder konzentrierten Salzlösungen) und der damit verbundenen korrosiven Angriffe auf Metalle sind zusätzliche Einschränkungen bei der Auswahl zu verwendender Konstruktionsmaterialien gegeben. Beispielsweise ist die

Acidität einer konzentrierten Zinkchloridlösung mit der von konzentrierter Salzsäure vergleichbar.

Ein allgemeines Problem bei Salzhydraten ist das weit verbreitete Phänomen der Unterkühlung. Dieses ist unterschiedlich stark ausgeprägt und auf die Ausbildung von Wasserstoffbrücken des Hydratwassers zwischen Kation und Anion zurückzuführen. Die Stärke der Wasserstoffbrücken korreliert mit dem Ladungs-Ionenradius-Verhältnis des Kations und der Basizität des Anions.

#### 2.1.4. Probleme beim Kommerzialisieren

Die Zahl der als PCM verwendbaren Stoffe für Latentwärmespeicher ist recht gering. Bei der Auswahl geeigneter Substanzen oder Mischungen sind eine Reihe von Kriterien thermodynamischer, kinetischer, chemischer und ökonomischer Art maßgebend. Die Vielzahl der Einschränkungen verhinderte in der Vergangenheit meist die Entwicklung bis zum verkaufsfähigen Produkt. Mit steigenden anwendungstechnischen Anforderungen verringert sich die Auswahl an möglichen Kandidaten. Dieser Trend wird in Abb. 4 durch „Fortschrittspeile“ der einzelnen PCM in einem Prüfrastrer verdeutlicht.

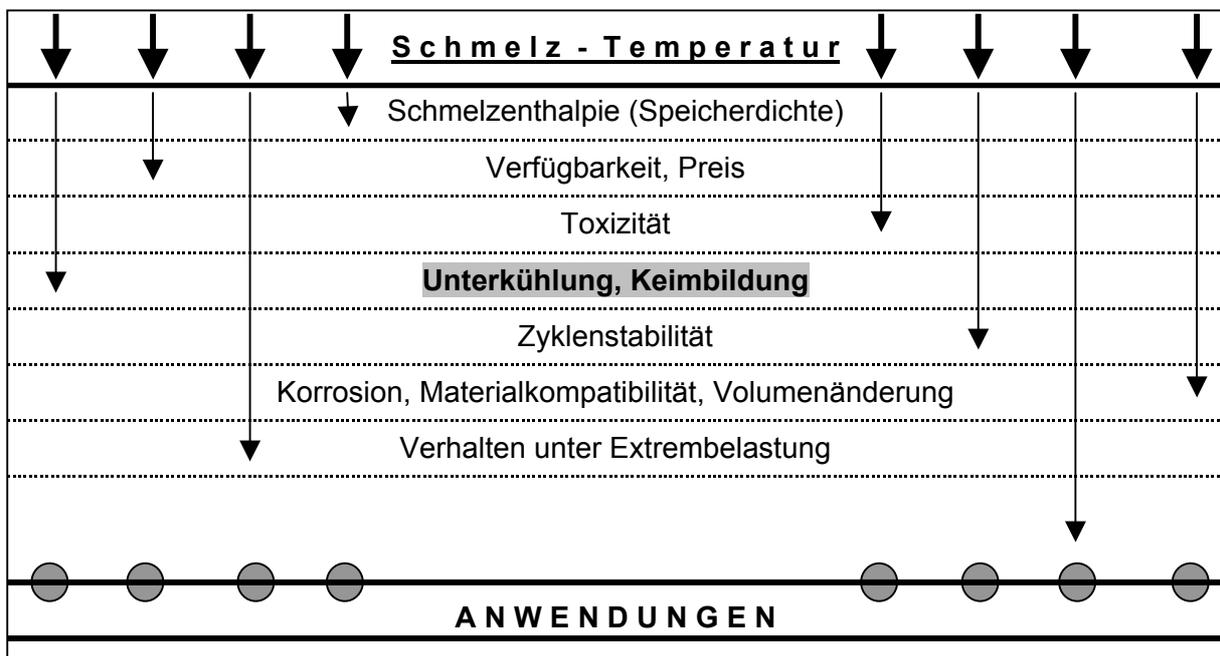


Abb. 4: Anwendungskriterien für den Einsatz von Latentwärmespeichern

Die erste und wichtigste Selektion möglicher Materialien ist durch den relevanten Temperaturbereich der potenziellen Anwendung vorgegeben. Erfüllt eine Reihe von Stoffen diese Anforderung, ergibt sich die Wichtung der nachfolgenden Parameter in Abb. 4 aus den

spezifischen Anforderungen des späteren Einsatzgebietes. So führt eine möglichst hohe Schmelzenthalpie bei gleichzeitiger hoher Dichte des Materials zu einer großen Speicherdichte. Neben ökonomischen Bedingungen, wie die Verfügbarkeit in großen Mengen und ein tolerierbarer Preis, spielen weitere Faktoren, wie Toxizität, korrosive Eigenschaften, Volumenänderungen beim Phasenwechsel und das Verhalten unter Extrembelastung, eine ebenso wichtige Rolle.

Je nach Anwendung werden von einem Latentwärmespeicher zwischen 500 und 2000 Lade- und Entladezyklen bei möglichst gleichbleibender Speicherkapazität erwartet. Im Hinblick auf die Zyklenstabilität des Speichers erweisen sich inkongruent schmelzende Salzhydrate problematischer als kongruent schmelzende. Phasentrennungseffekte (Stratifikation) führen in relativ kurzer Zeit zu einem Abfall der Speicherkapazität. Dies gilt auch für mögliche Zersetzungsvorgänge im Speichermaterial, wie beispielsweise die Hydrolyse von  $\text{NH}_4\text{Al}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  (Emons<sup>1</sup>).

## **2.2. Keimbildung und Kristallwachstum**

### **2.2.1. Klassifizierung**

Die Bildung von Kristallen erfolgt in zwei Teilprozessen:

1. Entstehung eines submikroskopischen Keimes
2. Weiterwachsen des Keimes zu einem makroskopischen Kristall mit einer für ihn und seinen Wachstumsbedingungen charakteristischen Kristallform.

Nach Volmer<sup>12</sup> werden als Keime Aggregate bezeichnet, die der neuen (kristallinen) Phase bereits angehören, aber noch im labilen Gleichgewicht mit der Mutterphase stehen.

In Abhängigkeit von den Entstehungsbedingungen der Keime werden zwei Arten der Keimbildung unterschieden. Prinzipiell ist bei geringerer Übersättigung die heterogene Keimbildung dominant, während bei großer Übersättigung eine homogene Keimbildung stattfindet.

1. Homogene Keimbildung: Die Keime entstehen ohne Einwirkung fremder Grenzflächen im Inneren der Phase (Schmelze), durch statistische Schwankungen der Dichte und der kinetischen Energie.
2. Heterogene Keimbildung: Die Keimbildung wird durch fremde Grenzflächen (Stoffe oder Oberflächen) initiiert.

---

<sup>12</sup> Volmer, M., Kinetik der Phasenbildung, VEB Verlag für Grundstoffindustrie, Leipzig (1939)

Neben der primären Keimbildung, der Bildung von Keimen aus übersättigten Lösungen, wird die Bildung sekundärer Keime unterschieden. Diese Form der Keimbildung ist hauptsächlich für technische Massenkristallisationsprozesse relevant. Bei der Entstehung sekundärer Keime durch Induktion von primären Keimen kommen zwei Möglichkeiten in Frage (Meyer<sup>13</sup>):

1. Bereits an Kristallflächen anhaftende Molekülgruppen des gelösten Stoffes, die bereits einen gewissen Ordnungsgrad aufweisen und noch nicht in das Gitter eingebaut sind (Cluster), können sich wieder von der Oberfläche trennen.
2. Bei sehr schnellen Abläufen des Kristallisationsprozesses, z. B. bei schneller Abkühlung, können primär gebildete Keime dendritisch wachsen. Durch „ungeordnetes“ Weiterwachsen bereits vorhandener und steter Bildung neuer Kristalle entstehen ständig neue Wachstumsstellen, die zu „Verästelungen“ (Dendriten) führen. Bei Rührbewegungen im System können davon Partikel leicht abgetrennt werden.

## 2.2.2. Homogene Keimbildung

### 2.2.2.1. Übersättigte Lösungen und Clusterbildung

Die maximale Übersättigung einer Lösung (bzw. Unterkühlung einer Schmelze) wird durch die Differenz der Konzentration ( $\Delta c$ ) in der übersättigten Lösung ( $c$ ) und in der gesättigten Lösung ( $c_s$ ) definiert. Die relative Übersättigung ergibt sich dann aus dem Quotienten von ( $\Delta c$ ) und der Konzentration der gesättigten Lösung ( $c_s$ ) (Meyer<sup>13</sup>). Für die Bezeichnung „Übersättigung“ und „Unterkühlung“ führte Volmer<sup>12</sup> den einheitlichen Begriff „Überschreitung“ ein. Die maximale Übersättigung ist der Punkt an dem die Keimbildung spontan beginnt. Dieser Wert wird von verschiedenen Faktoren wie Verunreinigungen, mechanische Beanspruchung des Systems oder anderen physikalische Faktoren negativ beeinflusst. Der Bereich zwischen Sättigung und maximaler Übersättigung ist ein metastabiler Bereich und wird oft als Ostwald-Miers-Bereich bezeichnet (Abb. 5). In diesem Bereich können zwar vorhandene Kristalle weiterwachsen, jedoch ist keine spontane Kristallisation möglich. Der Bereich deutlich höherer Konzentrationen wird labiler Bereich genannt. In diesem tritt spontane Kristallisation auf.

---

<sup>13</sup> Meyer, K., Physikalisch-chemische Kristallographie, VEB Verlag für Grundstoffindustrie, Leipzig (1968)

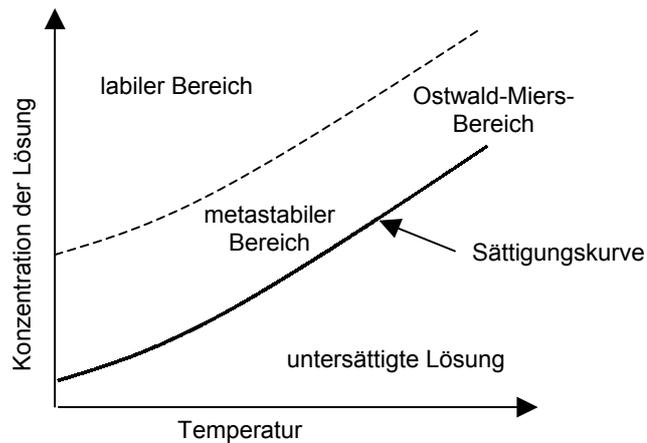


Abb. 5: Sättigungsbereiche in konzentrierten Lösungen

Das Verständnis der Dynamik eines Phasenüberganges von der übersättigten Lösung zu einem kristallinen Feststoff erfordert Kenntnisse über die Struktur der Lösung beim Übergang zur Kristallisation. Viele Autoren beschreiben für diesen Bereich Phänomene, die auf eine Strukturänderung der Lösung, wie das Auftreten von „schmelzenähnlichen“, teilweise solvatisierten Aggregationen von Teilchen (Cluster) schließen lassen (Larson<sup>14</sup>). Beispielsweise wurden von Larson und Garside<sup>15</sup> übersättigte wässrige Elektrolytlösungen ( $\text{NaNO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{SO}_4$ ) in langen Säulen isotherm gehalten. Nach einiger Zeit erfolgte eine Ausbildung von Konzentrationsgradienten. Die Autoren brachten dieses Phänomen in Verbindung mit der Ausbildung von Clustern der Größenordnung 4 bis 10 nm. Nach ihrer Vorstellung erfolgte eine gravimetrische Separation von Clustern und Lösung, verursacht durch deren Dichtedifferenz. Einen weiteren Hinweis auf Strukturänderungen lieferte Khamskii's<sup>16</sup> Beobachtung, dass die Lichtdurchlässigkeit übersättigter Lösungen mit Annäherung an den Kristallisationspunkt kontinuierlich abnimmt. Garten und Head<sup>17</sup> studierten die Keimbildung von Alkalihalogeniden unter Beobachtung der Kristalllumineszenz. Ihre Beobachtungen und Berechnungen wiesen ebenfalls auf eine Anwesenheit von Clustern mit einem Radius von 20-50 Å vor dem Auftreten kristalliner Keime hin. In Übereinstimmung mit den vorangegangenen Beobachtungen zitiert Larsen<sup>14</sup> zahlreiche Autoren, die bei der Interpretation von Raman-Spektren übersättigter wässriger Salzlösungen auf Phänomene stießen, welche nur durch die Existenz von Aggregaten unterschiedlicher Größe zu erklären sind. Es wurden aber keine Hinweise gefunden, dass diese Cluster kristalliner Natur sind.

<sup>14</sup> Larson, M. A., Solute clustering and secondary nucleation. in Garside, J., Davey, R.J., Jones, A. G., Advances in Industrial Crystallization, Butterworth-Heinemann Ltd (1991)

<sup>15</sup> Larson, M. A., Garside J., J. Cryst. Growth 76 (1986) 88

<sup>16</sup> Khamskii, E. V., Crystallization from solution, Consultant Bureau, NY 1969

<sup>17</sup> Garten, V. A. Head, R. B., Phil Mag. 14 (1966) 1243

Bei der Simulation übersättigter wässriger Lösungen erhielten Eggebrecht und Ozler<sup>18</sup> ebenfalls eine Ausbildung von Clustern. An diesen konnten Gebiete mit Koordinationen wie sie im Festkörper auftreten, identifiziert werden.

Trotz dieser zahlreichen Hinweise auf Clusterbildungen steht eine direkte experimentelle Bestätigung aber noch aus.

### **2.2.2.2. Theorien zur homogenen Keimbildung**

Für eine homogene Keimbildung muss neben der Zusammenlagerung der Teilchen auch ihre Orientierung in einem festen Gitter erfolgen. Nach Lebedenko<sup>19</sup> liegen die Keime zu Beginn als ungeordnete Anhäufungen von Molekülen, Atomen oder Ionen in der übersättigten Lösung vor. Diese Ansammlungen können sowohl durch Zusammenstoß von Teilchen als auch durch einen Additionsmechanismus mit sukzessiver Erhöhung der Teilchenzahl bis auf einige tausend Teilchen entstehen. Innerhalb dieser Anhäufungen erfolgen dann Ordnungsprozesse zu kristallinen Teilbereichen, den Keimen. Dabei ist noch unklar, ob es sich bei den Keimen um ausgebildete „Miniaturkristalle“ oder um „diffuse“ Körper handelt, deren Anordnung von Teilchen sich kaum von der Struktur der Lösung unterscheidet und somit keine klar definierte Oberfläche besitzt (also Cluster). Nach einer von Becker und Döring<sup>20</sup> entwickelten kinetischen Theorie wird die Keimbildung in mikroskopischer Weise als eine molekulare Kettenreaktion behandelt. Hierbei entstehen die Keime durch das Zusammentreffen und die schrittweise weitere Anlagerung einzelner Teilchen in Konkurrenz zur Wiederabtrennung von Teilchen.

Die Bildung eines Keimes ist mit der Änderung der freien Enthalpie  $\Delta G_K$  verbunden. Diese setzt sich aus mehreren Teilbeträgen zusammen. Einen negativen Beitrag  $\Delta G_V$  liefert der Übergang eines Teils des Stoffsystems aus der übersättigten Phase mit der höheren molaren freien Enthalpie in die kristalline Phase mit der niedrigeren molaren freien Enthalpie. Dieser Beitrag ist proportional zur Stoffmenge bzw. zum Volumen des Keimes. Mit der Bildung des Keimes ist aber auch eine neue Phasengrenzfläche entstanden. Deren Grenzflächenenergie liefert einen positiven Beitrag  $\Delta G_\sigma$  zur Änderung der freien Enthalpie. Dieser Beitrag ist proportional zur Oberfläche des Keimes.

---

<sup>18</sup> Eggebrecht, J., Ozler, P., J. Chem. Phys. 93 (1990) 2000

<sup>19</sup> Lebedenko, J. P., Kristallisazija is rastworow v chimitscheskoj promyshlennosti, Chimija, Leningrad (1973)

<sup>20</sup> Becker, R., Döring, W., Ann. Phys. 24 (1935) 719-752

Verfolgt man  $\Delta G_K$  in Abb. 6 als Funktion des Keimradius  $r_K$ , so überwiegt bei kleinen Radien  $r_K$  der Oberflächenterm  $\Delta G_\sigma$ . Demnach muss für die Bildung eines kleinen Keimes Arbeit aufgewendet werden. Die freie Enthalpie des Systems nimmt zu. Bei  $r_K^*$ , dem kritischen Keimradius, wird ein Maximum der Funktion durchlaufen. Erst wenn diese kritische Größe des Keimes erreicht wird, ist er stabil und wächst weiter. Hierfür muss die Keimbildungsarbeit  $\Delta G_K^*$  aufgewendet werden. Durch weiteres Wachstum wird die freie Enthalpie des Systems dann wieder verringert. Unterhalb dieser kritischen Größe sind die Keime instabil. Sie werden dann als Subkeime bezeichnet, für die das Auflösen der thermodynamisch wahrscheinlichere Vorgang ist (Kleber<sup>21</sup>).

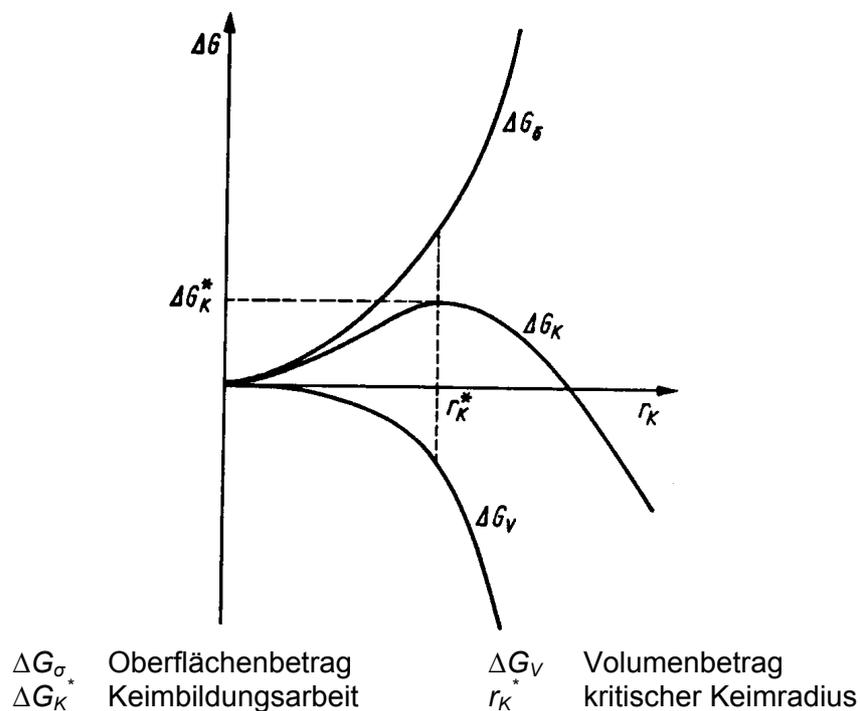


Abb. 6: Änderung der freien Enthalpie  $\Delta G_K$  bei der Bildung eines Keimes als Funktion des Keimradius  $r_K$

Für die kinetische Beschreibung der Keimbildung wird der Begriff der Keimbildungsgeschwindigkeit, -häufigkeit oder -rate  $J$  verwendet. Diese stellt die Anzahl der je Zeit- und Volumeneinheit gebildeten, wachstumsfähigen Keime dar. Sie ist proportional zur Konzentration der Subkeime, die sich durch thermische Fluktuationen aufbauen und zufallsbedingt die kritische Größe erreichen. In kondensierten Phasen ist für die Diffusion der Teilchen bzw. ihren Übertritt in den Keim eine thermisch aufzubringende Aktivierungsenergie erforderlich. Die Keimbildungsgeschwindigkeit  $J$  ist bei geringen Übersättigungen oder Unterkühlungen zunächst verschwindend klein und zeigt erst bei einer gewissen kritischen

<sup>21</sup> Kleber; W., Einführung in die Kristallographie, 18. Auflage, Verlag Technik GmbH Berlin (1998)

Übersättigung einen sehr steilen Anstieg (Abb. 7a). Dies erklärt die Existenz eines metastabilen Übersättigungsbereiches (Ostwald-Miers-Bereich). Die Größe der kritischen Keime bewegt sich bei der kritischen Überschreitung in der Größenordnung von 100 Teilchen (Atomen oder Molekülen). Das weitere Wachstum der überkritischen Keime oder makroskopischen Kristalle findet bereits bei kleinen Überschreitungen statt, also auch innerhalb des Ostwald-Miers-Bereichs.

Verfolgt man in Abb. 7b den Verlauf der Keimbildungsgeschwindigkeit  $J$  in Abhängigkeit von der Temperatur, so durchläuft  $J$  mit fortschreitender Unterkühlung ein Maximum, um dann wieder auf verschwindend kleine Werte abzufallen. Dies gilt auch für die Wachstumsgeschwindigkeit. Bei großen Unterkühlungen kann aufgrund der steigenden Viskosität der Schmelze ein Zustand erreicht werden, in dem der Stofftransport soweit vermindert wird, dass keine Kristallisation mehr stattfindet. Die unterkühlten Schmelzen oder Lösungen befinden sich dann in einem glasartigen metastabilen Zustand (Kleber<sup>21</sup>).

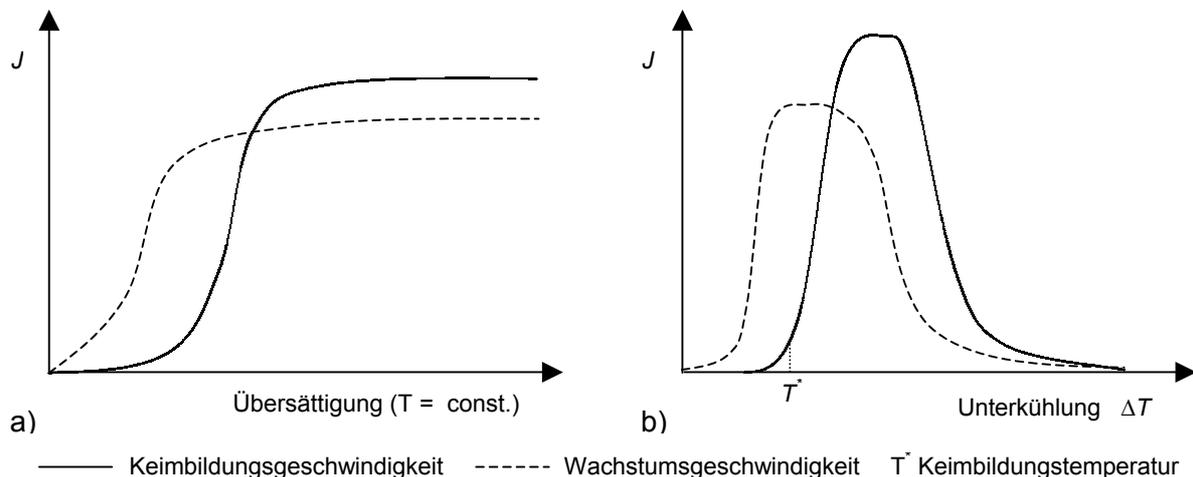


Abb. 7: Keimbildungsgeschwindigkeit  $J$  in Abhängigkeit von der: a) Übersättigung; b) Unterkühlung  $\Delta T$

Vielfach existieren in Salz-Wasser-Systemen mehrere Phasen in unterschiedlichen Hydratstufen. So werden im System  $\text{Ba}(\text{OH})_2\text{-H}_2\text{O}$  als feste Gleichgewichtsphasen  $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  sowie je zwei Modifikationen von  $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  und  $\text{Ba}(\text{OH})_2$  angegeben (Michaud<sup>22</sup>). Mit einem Schmelzpunkt von 78 °C und einer hohen Speicherdichte ist  $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$  als PCM sehr interessant. Beim Erstarren einer  $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ -Schmelze erfolgt jedoch bei etwa 60 °C die Bildung des metastabilen Trihydrates. Erst im Verlauf weiterer Abkühlung beginnt das Octahydrat zu kristallisieren. Die Kristalle des Trihydrates werden dann vom schneller kristallisierenden  $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$  und dem „Restwasser“ umschlossen und nach kurzer Zeit bei Raumtemperatur zum

<sup>22</sup> Michaud, M., Rev. Chim. Min. 5 (1) (1968) 89

$\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$  rehydratisiert (Burkhardt<sup>23</sup>). Die Ursache für die auftretenden metastabilen Hydrate sind deren größere Keimbildungsgeschwindigkeiten. Sie vollziehen die Umwandlung in eine kristalline Phase eher als die stabileren Hydrate. Maßgebend ist hierbei die unterschiedliche Keimbildungsarbeit. Diese hängt ihrerseits von der spezifischen Grenzflächenenergie zwischen der Schmelze und der betreffenden festen Phase ab. Durch Vorgabe von Impfkristallen lässt sich in geeigneten Fällen die Bildung einer bestimmten Hydratphase erreichen. Durch die Impfung entfällt der Vorgang der spontanen Keimbildung.

Für praktische Aspekte stellt sich jedoch die Frage inwieweit die Theorien zur homogenen Keimbildung überhaupt anwendbar sind. In den meisten Fällen ist es nahezu unmöglich, übersättigte Lösungen oder Schmelzen, die frei von Heterokeimen sind, zu präparieren und für die Dauer der Kristallisation von Heterokeimen fernzuhalten. Darunter zählen Feststoffteilchen, flüssige Fremdkomponenten, Gasblasen oder die Oberfläche des Kristallisationsgefäßes (Liu<sup>24</sup>). Nach Baumann<sup>25</sup> enthalten die üblicherweise in Laboratorien hergestellten Lösungen  $10^6$ - $10^8$  Feststoffteilchen pro  $\text{cm}^3$ . Bei sorgfältiger Präparation ist es nach Mullin<sup>26</sup> möglich, die Zahl auf  $< 10^3$  Heterokeime pro  $\text{cm}^3$  zu senken. Aus diesem Grund wird von vielen Autoren die homogene Keimbildung zur Beschreibung experimenteller Phänomene grundsätzlich abgelehnt. Bereits durch die Anwesenheit von Spuren an Verunreinigungen im System kann auch die Keimbildungsgeschwindigkeit maßgeblich beeinflusst werden.

### 2.2.3. Heterogene Keimbildung

Als Keimbildner im Sinne dieser Arbeit wird ein die heterogene Keimbildung mit möglichst geringer Unterkühlung initiiender und der Salzhydratschmelze artfremder Feststoff bezeichnet. Neben strukturellen Effekten spielen auch energetische eine Rolle, so dass nicht nur kristalline sondern auch amorphe Stoffe als Keimbildner fungieren können.

Allgemeiner formuliert, erfolgt die Keimbildung in der übersättigten Phase durch Abscheidung von Keimen an Fremdpartikeln (beispielsweise Staub), an den Gefäßwänden oder auf kristallinen oder nichtkristallinen Unterlagen (Substraten).

Der Vorgang der heterogenen Keimbildung kann in zwei Teile untergliedert werden.

1. In der übersättigten Phase erfolgt die Ausbildung einer Adsorptionsschicht.
2. In der adsorbierten Schicht wird ein kritischer Keim gebildet, welcher weiterwächst.

---

<sup>23</sup> Burkhardt, M., Dissertation TU Bergakademie Freiberg (1994)

<sup>24</sup> Liu, X. Y., J. Cryst. Growth, article in press

<sup>25</sup> Baumann, K. H., Voigt, H., Technische Massenkristallisation, Akademie Verlag Berlin (1984)

<sup>26</sup> Mullin, J. W., Crystallisation, Butterworths, London (1972)

Voraussetzung für eine heterogene Keimbildung ist die Benetzbarkeit z. B. eines Tropfens an einer vorgegebenen fremden Kristallunterlage. Der Keimbildungsprozess wird dann primär durch die Grenzflächenenergie Kristall-Flüssigkeit bestimmt. Diese ergibt sich aus dem Benetzungs- oder Kontaktwinkel  $\vartheta$  eines „Tröpfchens“ der Mutterphase (z. B. Schmelze) auf der Unterlage, Abb. 8 (Meyer<sup>13</sup>).

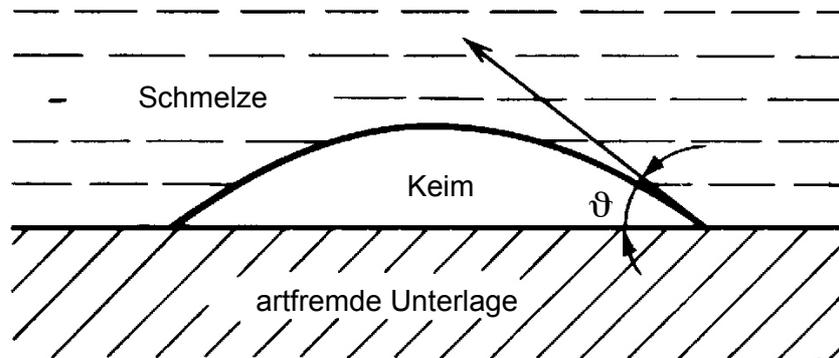


Abb. 8: Heterogene Keimbildung eines Keimes auf artfremder Unterlage

Die Keimbildung wird damit wesentlich durch die interatomaren Kräfte zwischen den Partikeln innerhalb der Mutterphase und innerhalb der Unterlage bestimmt. Sind die Kräfte der Keimphase zur Unterlage größer als diejenigen innerhalb der Mutterphase, so führt dies zu einer Verringerung der freien Enthalpie. Dann ist die heterogene Keimbildung der homogenen energetisch bevorzugt. Bei einem Kontaktwinkel  $\vartheta$  von  $180^\circ$  (keine Benetzung der Unterlage durch den Keim) ist die Keimbildungsarbeit für die heterogene und homogene Keimbildung gleich. Die Unterlage hat dann keinen katalytischen Einfluss auf den Vorgang der Keimbildung. Ist der Kontaktwinkel  $\vartheta$  jedoch kleiner als  $180^\circ$  oder sogar  $0^\circ$  erfolgt eine Benetzung, und die heterogene Keimbildung ist gegenüber der homogenen bevorzugt (Meyer<sup>13</sup>).

Die Oberflächenenergie eines heterogen gebildeten Keimes ist geringer als die eines homogen gebildeten Keimes. Durch die relativ kleinere spezifische Grenzflächenenergie zur Unterlage wird die Oberflächenenergie eines heterogen gebildeten Keimes herabgesetzt. Dadurch verringert sich sein kritischer Keimradius  $r_{het}^*$  und seine Keimbildungsarbeit  $\Delta G_{K,het}^*$ . Die heterogene Keimbildungshäufigkeit oder -geschwindigkeit  $J_{het}$  ist gegenüber der homogenen Keimbildungshäufigkeit durch eine kleinere Keimbildungsarbeit und auch bezüglich des Aktivierungsfaktors begünstigt. Analog der homogenen Keimbildung ist  $J_{het}$  bei geringen Übersättigungen oder Unterkühlungen zunächst sehr klein und zeigt erst bei einem bestimmten kritischen Wert einen steilen Anstieg. Wegen des kleineren  $\Delta G_{K,het}^*$  setzt dieser jedoch eher ein als bei der homogenen Keimbildung. Der kritischen Übersättigung entspricht

hierbei eine kritische Konzentration der Teilchen in der Adsorptionsschicht und ein kritischer Bedeckungsgrad (Kleber<sup>21</sup>).

Bei hohen Übersättigungen beträgt die kritische Keimgröße nur wenige Atome. Die thermodynamische Keimbildungstheorie ist in diesem Fall nicht mehr anwendbar. An ihre Stelle treten dann molekularkinetische Betrachtungen.

Spielen bei der heterogenen Keimbildung spezifische strukturelle Beziehungen zwischen Unterlage und Keim eine Rolle, spricht man von Epitaxie.

### **2.2.3.1. Epitaxie**

Als Epitaxie bezeichnet Kleber<sup>21</sup> das gesetzmäßig orientierte Aufwachsen einer kristallinen Substanz auf eine andere. Auf einem vorgegebenen Kristall (Substrat) wird eine zweite kristalline Phase (Deposit) aus einem dispersen Zustand abgeschieden.

#### **Flächenkeimbildung**

Die molekularkinetischen Vorgänge bei einer Epitaxie sind komplex. Der Initialvorgang ist eine heterogene Keimbildung auf einer Unterlage, dem Substrat. Die kritische Keimgröße kann dabei sehr gering sein und sich unter Umständen in der Größenordnung von einigen Atomen bewegen, so dass zahlreiche Keime gebildet werden. Die Keime folgen zwar der Orientierung der Verwachsungsflächen, allerdings ohne Ausprägung der azimuthalen Orientierung innerhalb der Verwachsungsebene. Mit zunehmender Abscheidung nimmt zunächst die Keimzahl ohne wesentliches Wachstum der Keime zu. Die durchschnittliche azimuthale Orientierung verbessert sich kaum. Werden die Keime so zahlreich, dass sie miteinander kontaktieren, findet ein „Zusammenfließen“ (Koaleszenz) der Keime statt. Hierbei erfolgt gleichzeitig die richtige azimuthale Orientierung. In dieser Phase erlangen die Keime eine flüssigkeitsähnliche Beweglichkeit. Die letzte Phase bei der Entstehung von Epitaxieschichten ist das Auffüllen der noch freien Zwischenräume in der Schicht und das weitere Dickenwachstum. Nicht orientierte Keime werden bei diesem Vorgang gegebenenfalls überwachsen. Angesichts der Vielfalt von Epitaxievorgängen treten aber auch andere Abläufe auf (Kleber<sup>21</sup>).

Die Hauptursache für Epitaxie wurde zunächst in strukturellen Beziehungen gesucht. Danach wird Epitaxie durch Übereinstimmung von Gitterabständen entlang der verwachsenen Netzebenen bedingt, am günstigsten durch zweidimensionale geometrische Analogie. Dies ist allerdings kein hinreichendes Kriterium, da sich Epitaxie trotz genauer Übereinstimmung entsprechender Gitterabstände zwischen beiden Partnern nicht immer erreichen lässt. Außerdem ist beim Auftreten von Epitaxie einer Substanz auf einer zweiten

Substanz nicht von vornherein gewährleistet, dass auch die umgekehrte Epitaxie der zweiten Substanz auf die erste Substanz erfolgen kann. Andererseits kann Epitaxie trotz größerer Unterschiede (bis zu 15 %) in den betreffenden Gitterparametern zu Stande kommen. Nach einem Modell von Frank und van der Merwe<sup>27</sup> werden die Gitterparameter der aufwachsenden Atomschicht durch eine elastische Deformation im Potenzialfeld des Substrates den Substrat-Gitterparametern angepasst. Die Atomschicht wächst gewissermaßen pseudomorph auf. Wenn jedoch die Differenzen zwischen den undeformierten Gitterparametern von Substrat und Deposit ca. 5 % überschreiten, verbleibt trotz dieser elastischen Deformation noch eine gewisse effektive Fehlpassung. Hierbei wird von Misfit gesprochen. Diese wird dann durch eine periodische Anordnung von sogenannten Fehlpassungsversetzungen, den misfit dislocations, in der Grenzfläche aufgenommen.

Neben den strukturellen Beziehungen haben sich als weitere wichtige Parameter für eine Epitaxie die Realstruktur der Oberfläche des Substrats, wie Versetzungsstufen und Adsorbate sowie die Versuchsbedingungen, wie Temperatur und Aufwachsgeschwindigkeit erwiesen (Kleber<sup>21</sup>).

### **Schichtwachstum**

Thermodynamische Ansätze zur Beschreibung des Schichtwachstums gehen von energetischen Wechselwirkungen (Oberflächen- und Grenzflächenenergien) zwischen den Deposit-Atomen und dem Substrat aus. Entsprechend den energetischen Wechselwirkungen werden drei verschiedene Wachstumsmechanismen der Filmbildung unterschieden (Meyer<sup>13</sup>).

- Volmer-Weber-Mechanismus (Tröpfchenmodell)

Die Deposit-Atome weisen untereinander starke Wechselwirkungen auf, während zur Unterlage nur schwache Wechselwirkungskräfte existieren. Bei geringen Schichtdicken besteht daher nur eine geringe Tendenz zur Ausbildung einer zusammenhängenden Schicht.

- Frank-van-der-Merve-Mechanismus

Die Wechselwirkungen zwischen den Deposit-Atomen und dem Substrat sind wesentlich stärker als zwischen den Deposit-Atomen untereinander. In diesem Fall ist das laterale Wachstum bevorzugt, was schon bei geringen mittleren Schichtdicken zur Ausbildung einer zusammenhängenden Schicht führt.

---

<sup>27</sup> Frank, F., van der Merve, H., One-dimensional dislocations, Proc. Royal Soc. London NH3198 (1959) 205

- Stranski-Krastanow-Mechanismus

Bei diesem Modell werden beide Voraussetzungen berücksichtigt. Danach bildet sich zuerst eine Mono- oder Multischicht, auf der dann entsprechend dem Tröpfchenmodell die Schicht dreidimensional weiterwächst.



Abb. 9: Wachstumsmodelle zur epitaktischen Schichtbildung

#### 2.2.4. Suchstrategien für Keimbildner

Bezüglich unterkühlender Salzhydratschmelzen diskutiert Lane<sup>28</sup> hauptsächlich kristalline, heterogene Keimbildner. Voraussetzung für eine heterogene Keimbildung ist dabei eine große Affinität der Schmelze zur Oberfläche des Keimbildners. Eine effiziente Keimbildung (mit geringer Unterkühlung) kann dann erreicht werden, wenn gleiche Kristallstrukturen vorherrschen oder die Netzebenen nahezu identische Strukturen oder Periodizitäten aufweisen.

Prinzipiell lassen sich kristalline, heterogene Keimbildner in drei Klassen einteilen:

- epitaktische
- isotype und
- isomorphe Keimbildner.

Bei epitaktischen Keimbildnern unterscheiden sich zwar die Kristallstrukturen, aber die Oberfläche des Keimes bietet entlang der Netzebenen bevorzugte Positionen für eine Anlagerung des Substrats (siehe Kap. 2.2.3.1).

Bei isomorphen und isotypen Keimbildnern stimmen die Kristallstruktur und die Gitterparameter nahezu perfekt mit denen des Substrates überein. Bei isomorphen Keimbildnern muss zusätzlich deren chemische Struktur dem Substrat so ähnlich sein, dass Mischkristalle über einen weiten Zusammensetzungsbereich gebildet werden können.

<sup>28</sup> Lane, G. A. Solar Heat Storage: Latent heat Material Vol. 1 CRC Press Inc (1986)

### **Isotypie und Isomorphie**

Zwei kristalline Stoffe haben den gleichen Strukturtyp, wenn sie zur selben Raumgruppe gehören und die Atome in der Elementarzelle die gleichen Punktlagen besetzen. Solche Kristallstrukturen werden als isotyp bezeichnet. Die Stöchiometrie isotyper Verbindungen muss übereinstimmen. Die Art der chemischen Bestandteile, der Charakter der chemischen Bindung, die Abstände zwischen den Atomen usw. spielen bei dieser Klassifizierung dagegen keine Rolle (Kleber<sup>21</sup>).

Kleber<sup>21</sup> definiert weiterhin Isomorphie als eine so weitgehende kristallchemische Verwandtschaft von Kristallphasen, dass zwischen ihnen eine lückenlose Mischbarkeit besteht. Isomorphe Phasen sind meist auch isotyp. Die gegenseitige Austauschbarkeit verschiedener Atom- bzw. Ionensorten wird als Diadochie bezeichnet. Beide Phänomene führen zur Bildung von Mischkristallen. Isomorphie kommt nur bei Substitutionsmischkristallen vor, bei denen sich die betreffenden Atome auf äquivalenten Positionen in der Kristallstruktur gegenseitig ersetzen.

Bei der Suche nach potenziellen Keimbildnern für ein gegebenes Salzhydrat werden isotype und isomorphe Verbindungen anhand kristallographischer Datensammlungen ausgewählt und auf ihre Effizienz getestet. Dabei sollte die Differenz der Gitterparameter zwischen Keimbildner und Substrat 15 % nicht übersteigen. Wenn überhaupt, so werden meist nur wenige Kandidaten mit den entsprechenden Kristallstrukturen gefunden, wobei eine gute kristallographische Übereinstimmung nicht die Fähigkeit zur Keimbildung garantiert (Lane<sup>28</sup>).

#### **2.2.4.1. Strukturbasierte Suche nach Keimbildnern**

In der Literatur finden sich viele Arbeiten, bei denen das Unterkühlungsproblem in Bezug auf die Vergleichbarkeit von Kristallstrukturen untersucht wurde. Die spezifische Keimbildungswirkung beruht hierbei auf „Ähnlichkeiten“ an der Oberfläche (geometrische und elektronische Ähnlichkeiten oder Ladungsverteilungsmuster). Der Begriff „Ähnlichkeit“ wird von den verschiedenen Autoren unterschiedlich verwendet. So werden Kristallstrukturen bei gleichen Raumgruppen, aber auch schon bei vergleichbaren Strukturelementen oder Gitterparametern als ähnlich bezeichnet. Für die Keimbildnersuche sind jedoch für viele Kandidaten die Kristallstrukturen nicht verfügbar. Eine systematische Recherche der verfügbaren Kristallstrukturen nach „Ähnlichkeiten“ in Strukturdatenbanken, wie beispielsweise der ICSD (Inorganic Crystal Structure Database), ist durch fehlende Suchalgorithmen zusätzlich eingeschränkt. Ein weiteres Problem stellt das Fehlen von Phasendiagrammen einer großen Anzahl höherer Salzhydratsysteme dar. Somit sind

Kenntnisse zur Existenz von Phasen oder Mischkristallen in vielen Fällen nur lückenhaft oder gar nicht vorhanden. Im Folgenden soll an ausgewählten Beispielen gezeigt werden, dass die Herangehensweise der strukturbasierten Keimbildnersuche nur bedingt zum Erfolg führt.

Verschiedene strukturell spezifische Additive testete Telkes<sup>29</sup> für das monokline Glaubersalz ( $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ ). Dabei wurden einige dem Glaubersalz isomorphe Verbindungen gefunden ( $\text{Na}_2\text{SeO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Na}_2\text{CrO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ ), welche aufgrund einer zu großen Löslichkeit nicht als Keimbildner in Frage kommen. Trotz unterschiedlicher Raumgruppen erwies sich das in den Gitterparametern sehr ähnliche, ebenfalls monokline Borax ( $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ ) als geeigneter Keimbildner.

Hallet<sup>30</sup> recherchierte nach potenziellen Keimbildnern für  $\text{NaCH}_3\text{COO} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  und  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ . Für Natriumacetat-Trihydrat wurde  $\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  als möglicher Kandidat gefunden. Obwohl sich die Raumgruppen unterscheiden und die Gitterparameter leicht voneinander abweichen, erreichten die Autoren eine Verringerung der Unterkühlung von 30 K auf 7 K. Ein „kristallographisch verwandter“ Kandidat für  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  konnte dagegen nicht gefunden werden.

Lane und Rossow<sup>31</sup> suchten für  $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  nach Substanzen mit vergleichbaren Gitterparametern. Dabei wurden 6 isomorphe Verbindungen gefunden ( $\text{CaBr}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{CaI}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{SrCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{SrBr}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{SrI}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , und  $\text{BaJ}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ), aber lediglich  $\text{BaJ}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  als aktiv eingestuft.  $\text{SrCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  verringerte die Unterkühlung zumindest etwas, während die übrigen Salze kaum Aktivität zeigten. In der  $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ -Schmelze war lediglich ca. 1 %  $\text{SrCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  löslich, während die übrigen inaktiven Salze eine sehr gute Löslichkeit aufwiesen. Die Autoren vermuteten daraufhin, dass es für eine gute Keimbildung notwendig sein kann, sich diesem Löslichkeitsniveau zu nähern. Im Gegenzug beobachtete und patentierte Danillin<sup>32</sup> eine keimbildende Wirkung des wasserfreien  $\text{SrCl}_2$  für  $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ -Schmelzen. Miyoshi<sup>33</sup> bestätigte dies und patentierte  $\text{SrCl}_2$  (sowie  $\text{BaCl}_2$ ) ebenfalls als Keimbildner für  $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ .

#### 2.2.4.2. Strukturell unspezifische Suche nach Keimbildnern

Bei Lane<sup>28</sup> wird weiterhin die sogenannten Edison-Methode erwähnt, bei der eine Vielzahl von Substanzen getestet wird. Am zutreffendsten lässt sie sich als „Trial and Error“-Methode beschreiben. Interessanterweise ist diese Variante oftmals erfolgreicher als die struktur-

<sup>29</sup> Telkes, M., Ind. Eng. Chem. 44 (1952) 1308

<sup>30</sup> Hallet, J. et. al., Studies of Nucleation and Growth of Hydrate Crystals with Application to Thermal Heat Storage, Report NSF-RANN-AER-75-19601, Desert Research Institute, Reno Nevada (1975)

<sup>31</sup> Lane, G. A., Rossow, H. E., U.S. Patent 4,272,390 (1981)

<sup>32</sup> Danillin, V., Dolesov, A., Petrenko, R., Shaposhnikov, B., USSR Patent 568,669 (1977)

<sup>33</sup> Miyoshi, H., Tanaka, K., JP Patent 53-70,989 (1978); 53-191,183 (1978)

basierte Keimbildnersuche. Die als potenzielle Keimbildner zu untersuchenden Substanzen weisen hierbei keine klar erkennbare strukturelle Übereinstimmung mit dem Substrat auf. Erst im Nachhinein konnten einige der gefundenen Keimbildner als epitaktische Keimbildner identifiziert werden. In vielen Fällen werden jedoch energetische Effekte die Wirksamkeit eines Keimbildners ursächlich beeinflussen.

#### **2.2.4.3. Einfluss des Volumens auf die Keimbildung**

Für viele Anwendungsgebiete eines potenziellen PCM erweist sich eine Mikroverkapselung als notwendig oder zumindest nützlich. Neben den Schwierigkeiten in der Verkapselungstechnologie gibt es dabei weitere Kriterien zu beachten. Mit abnehmendem Probenvolumen steigt die maximale Übersättigung, da es statistisch weniger wahrscheinlich ist, dass für eine Keimbildung geeignete Plätze vorhanden sind. Der Einfluss von Oberflächeneffekten nimmt bei kleineren Volumina ebenfalls zu.

Die Aufteilung einer Probe in viele kleine Volumina führt aufgrund unvermeidlicher Inhomogenitäten zu unterschiedlichen Reinheitsgraden der Tröpfchen. Bei der Betrachtung einzelner Tröpfchen resultieren daraus verschiedene Keimbildungszeiten. Unter Keimbildungszeit ist hier die Zeitspanne vom Beginn der Unterkühlung bis zum visuellen Erscheinen der ersten Kristalle aus einer unterkühlten Lösung (oder Schmelze) zu verstehen. Die Fluktuationsbreite der Keimbildungszeit bleibt jedoch bei Betrachtung aller Volumina konstant.

Ein von Horsak<sup>34</sup> entwickeltes stochastisches Modell erlaubt es, den Einfluss der Volumengröße der unterkühlten Lösung auf die Keimbildungszeit zu untersuchen. Demnach sind kleinere Proben deutlich leichter im unterkühlten Zustand zu halten als große Probenvolumina. Bei kleineren Volumina muss mit einer größeren Varianz der gemessenen Keimbildungszeiten gerechnet werden. Diese ergeben sich nicht aus Messfehlern sondern aus der statistischen Natur der Keimbildung. Es werden somit gewisse Unsicherheiten in den experimentellen Werten der Keimbildungszeiten vorausgesagt.

#### **2.2.4.4. Kristallisation von Salzmischungen**

Oftmals werden Salzgemische und dabei insbesondere eutektische Mischungen als Speichermaterial für Latentwärmespeicher vorgeschlagen. Diese haben gegenüber den einzelnen Salzen den Vorteil, dass sich wichtige Parameter wie Schmelztemperatur und Umwandlungsenthalpie quasi designen lassen. Bei einem eutektischen Gemisch führt die

---

<sup>34</sup> Horsak, I., Pacak, P., Slama, I., Coll. Czech. Chem. Commun. 42 (1977) 1100

Kristallisation zu einer polykristallinen Mischung der einzelnen Phasen. Eine Kristallisation ist nach Lane<sup>28</sup> dann möglich, wenn bei einer Komponente die Keimbildung initiiert wird. Beginnt die Kristallisation einer Phase, führt dies zu einer Verarmung dieser Verbindung in der restlichen Flüssigkeit. Damit erhöht sich die Liquidus-Temperatur für die andere Phase bis die kritische Unterkühlung erreicht ist. An diesem Punkt beginnt die zweite Phase zu kristallisieren. Die Kristallisation nur einer Phase wird am eutektischen Punkt nur selten beobachtet. Von Vaccarino<sup>35</sup> wurde eine interessante Variante zur Vermeidung der Unterkühlung quasi-eutektischer Gemische von Salzhydraten vorgestellt. Ausgangspunkt sind zwei Salzhydrate, die ein Eutektikum (also tiefere Schmelztemperatur) bilden. Tendiert eines der Salze zur Unterkühlung, wird die eutektische Mischung ebenfalls unterkühlen. Die Unterkühlung einer Mischung kann dann vermieden werden, wenn die beiden folgenden Bedingungen erfüllt werden.

1. Die Zusammensetzung der Mischung muss nahe an der eutektischen liegen, aber etwas reicher an der zur Unterkühlung neigenden Komponente sein.
2. Die maximale „Aufschmelztemperatur“ darf niemals den Schmelzpunkt des zur Unterkühlung neigenden Salzhydrates übersteigen.

### **Schlussfolgerung zur Keimbildner-Suche**

Die sichere Vorhersage eines Kristallisationsinitiators für unterkühlte Salzhydratschmelzen aus strukture geometrischen Beziehungen ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich. Zur Lösung der vorliegenden Aufgabenstellung scheint daher die experimentelle Untersuchung einer möglichst großen Anzahl von Materialien bezüglich ihrer keimbildenden Wirkung sinnvoll. Ein geeignetes Werkzeug stellen hierfür die Methoden der kombinatorischen Chemie dar.

---

<sup>35</sup> Vaccarino, C., Cali, V., Parmaliana, A., Frusteri, F., J. Sol. Eng. Engin. 109 (8) (1987) 176

## **2.3. Kombinatorische Chemie**

### **2.3.1. Historische Entwicklung**

Die Ursprünge der kombinatorischen Chemie liegen in der Festphasensynthese von Peptiden. Bereits 1963 entwickelte Merrifield<sup>36</sup> ein Verfahren für Peptidkopplungen, welches ihm den Nobelpreis einbrachte. Der Einsatz zuverlässiger und gleichbleibender Reaktionsbedingungen erlaubte die Verwendung einer polymeren Festphase zur einfachen Abtrennung der Reagenzien von den Produkten. Mitte der 80er Jahre wurde erkannt, dass diese Reaktionen derart zuverlässig waren, dass sie es ermöglichten, viele Peptide simultan in einem Reaktionsgefäß herzustellen. Insbesondere die Verwendung von „Teebeuteln“ als poröse Behältnisse für Festphasenharzkörner durch Houghten<sup>37</sup> gestattete es, den gleichen Peptidkopplungsschritt simultan auf viele Beads (Harzkörner) anzuwenden. Ende der 80er Jahre entstanden die ersten Veröffentlichungen zum gezielten Management großer Zahlen von Substanzen bei nur wenigen Synthese- und Aufarbeitungsschritten. Eine stürmische Entwicklung der kombinatorischen Methoden erfolgte in den 90er Jahren auf dem Gebiet der Pharmazie. Mit der raschen Entwicklung automatisierter Systeme für das Handling großer Zahlen an Substanzen hielt die kombinatorische Chemie dann Einzug in die klassische Molekülchemie. Daraus gingen Mitte der 90er Jahre erste Untersuchungen zum Einsatz in der heterogenen Katalyse hervor. Der Einsatz kombinatorischer Methoden in der anorganischen Werkstoffforschung befindet sich im Vergleich zu den ausgefeilten Synthesemethoden der Wirkstoffforschung noch im Anfangsstadium. Neben der Adaption bekannter Strategien ist es hier erforderlich völlig neue Methoden zu entwickeln.

### **2.3.2. Unterschiede zwischen kombinatorischer und klassischer Chemie**

Der Grundgedanke der kombinatorischen Chemie ist dem evolutionären Prinzip der Natur entlehnt, bei dem durch Kombination weniger Grundbausteine die enorme Vielfalt des Lebens erzeugt wird.

In der kombinatorischen Chemie erfolgt die parallele Erzeugung einer Vielzahl von Stoffkombinationen unter identischen Reaktionsbedingungen. Dabei werden die Produkte aller möglichen (sinnvollen) Kombinationen eines Sets in einem Schritt erhalten. Eine Sammlung dieser Verbindungen wird kombinatorische Bibliothek genannt. Dieser Begriff leitet sich aus der mathematischen Lehre von der Anzahl der verschiedenen möglichen Anordnungen gegebener Dinge oder Elemente ab. An die Synthese einer solchen Bibliothek

---

<sup>36</sup> Merrifield, R. B., J. Am. Chem. Soc. 85 (1963) 2149

<sup>37</sup> Houghten, R. A. General method for the rapid solid-phase synthesis of large numbers of peptides: Specificity of antigen-antibody interaction at the level of individual amino acids. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82 (1985) 513

schließen sich parallele Tests der enthaltenen Stoffkombinationen an, in denen die zu untersuchende Eigenschaft, das sogenannte Target (Zieleigenschaft) geprüft wird.

Kennzeichnend für kombinatorische Methoden ist die effiziente Synthese und Testung einer Vielzahl von Verbindungen mit anschließender Reduktion bis hin zur Identifizierung des aktivsten Stoffes für das jeweilige Target. Im Gegensatz zum klassischen Syntheseprinzip werden weit mehr Substanzen erzeugt als Synthesestufen dafür notwendig sind. Dieser hohe Durchsatz zwingt zu vereinfachten Experimenten. Eine umfassende Charakterisierung aller erstellten Substanzen oder Zwischenstufen wie im klassischen Syntheseprinzip unterbleibt. Diese wird erst an den gefundenen aktiven Verbindungen (Hits oder Spots) vorgenommen.

### 2.3.3. Unterschiede zwischen Wirkstoff- und Werkstoffforschung

Basierend auf dem Methodenarsenal der präparativen organischen Chemie erfolgt bei der Wirkstoffsynthese eine Kombination bereits bekannter Strukturelemente durch kovalente Bindungsknüpfung (Abb. 10, links). Mit der Wahl der Edukte und der Reaktionsbedingungen ist die Zielstruktur des Moleküls vorherbestimmt. Entscheidend für das Target sind meist die Moleküleigenschaften der Stoffkombinationen.

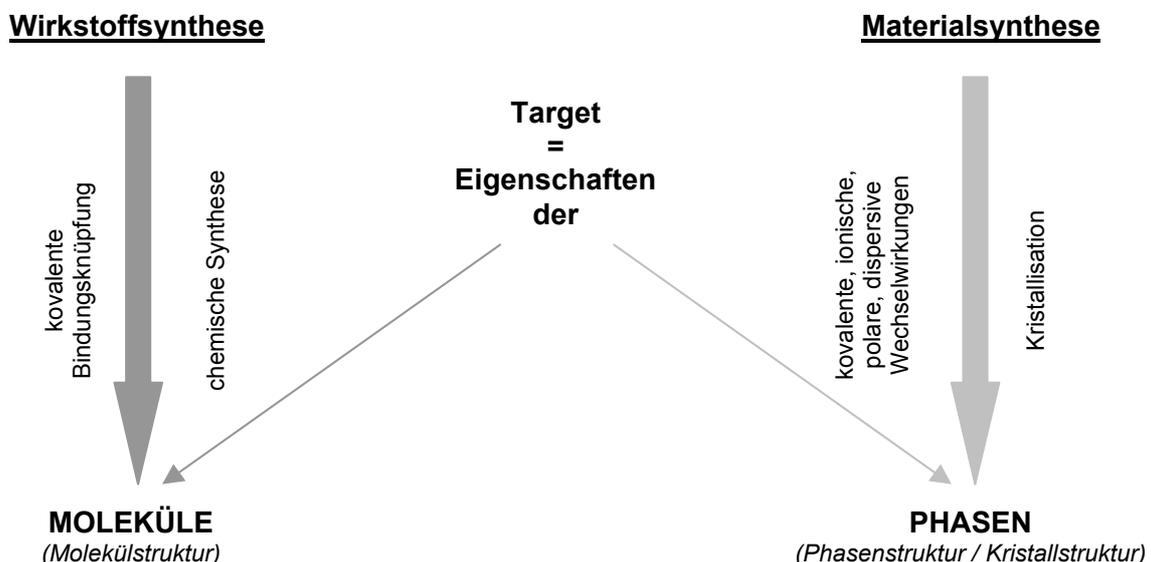


Abb. 10: Gegenüberstellung Wirkstoffsynthese und Materialsynthese

Im Gegensatz dazu sind in der Materialsynthese die Eigenschaften des Molekülverbandes, also der Phase, für das Target relevant. Daher müssen in einer Probe zumindest so viele

Moleküle enthalten sein, dass sich Phaseneigenschaften herausbilden können. Dies schränkt den Grad der möglichen Miniaturisierung ein.

Ziel eines jeden Screenings ist es, Substanzbibliotheken so zu „designen“, dass die erzeugten Produkte möglichst eine große strukturelle Vielfalt aufweisen. Weitere Variationsmöglichkeiten wie die Steuerung von Oberflächeneigenschaften amorpher Produkte oder Morphologieänderungen können im Falle der Materialsynthese (Abb. 10, rechts) noch hinzukommen. Diese Vielfalt oder Streuung wird in der kombinatorischen Chemie „Diversität“ genannt. In der anorganischen Materialsynthese wird diese Diversität oft durch graduelle Änderung der Zusammensetzung von Ausgangsstoffen und der Reaktionsbedingungen erreicht. Klassische Verfahren wie Mischen, Mahlen, Tempern, Hydrothermalsynthese und Fällungsreaktionen kommen hierbei zum Einsatz. Im Gegensatz zur Wirkstoffsynthese fehlen in der Materialsynthese häufig klare Synthesekonzepte. Daher ist es in vielen Fällen nicht möglich, physikalische und chemische Eigenschaften der Produkte in Abhängigkeit von der Zusammensetzung der verwendeten Ausgangssubstanzen und den äußeren Bedingungen wie Druck, Temperatur und Synthesedauer vorherzusagen. Dies führt zur Erzeugung neuer Stoffe mit unbekanntem Strukturen und Eigenschaften. Hinzu kommt, dass bei der Materialsynthese die makroskopischen Eigenschaften des Produktes wie Oberfläche, Partikelgröße oder Phasenverteilung für das Target relevant sind bzw. sich das Target über physikalische Effekte wie Lumineszenz oder Supraleitfähigkeit definiert.

#### **2.3.4. Möglichkeiten des Bibliotheksdesigns**

Der Begriff „kombinatorische Bibliothek“ leitet sich aus der mathematischen Lehre von der Anzahl der verschiedenen möglichen Anordnungen gegebener Dinge oder Elemente ab. Bei den im Folgenden diskutierten kombinatorischen Bibliotheken der Peptid- und Oligosaccharidsynthese handelt es sich allerdings mathematisch exakter um Permutations-Bibliotheken. Bei diesen Synthesen wird der Aufbau des Zielmoleküls durch ein sequenzielles Verknüpfen von Molekülfragmenten in den einzelnen Synthesestufen erreicht. Die Moleküle einer Bibliothek unterscheiden sich dabei durch die Anordnung der Sequenzen. Die Relevanz der Reihenfolge solcher Sequenzen entspricht im mathematischen Sinne einer Permutation. Der Begriff kombinatorische Bibliothek bleibt im Sinne der kombinatorischen Chemie oftmals Anordnungen vorbehalten, bei denen ein exponentielles Wachstum der Zahl von Verbindungen erfolgt. Im Gegensatz dazu wird für die Parallelsynthese sehr vieler Verbindungen häufig der Begriff „High-Throughput-Screening“ (HTS) verwendet. Trotz vielfältiger Anstrengungen zur Reglementierung von Begriffen und Definitionen

(beispielsweise der JUPAC<sup>38</sup>) konnten sich standardisierte Bezeichnungen, die für das Wirkstoff- und Werkstoffscreening Gültigkeit besitzen, bisher nicht durchsetzen.

Eine Möglichkeit zur Einteilung der Bibliothekskonzepte ist die Unterscheidung in Festphasen- und Flüssigphasensynthese. Eine andere Variante wäre die Einteilung in die Synthese von Substanzmischungen und die Synthese separater Substanzen. Diese beiden Klassifizierungen ergeben letztendlich das Gleiche, da bei der Festphasensynthese überwiegend Mischungen und bei der Flüssigphasensynthese zumeist separate Verbindungen erzeugt werden. Es gibt jedoch eine Reihe weiterer Methoden, die keine eindeutige Unterscheidung ermöglichen. Hierzu gehören beispielsweise Techniken, bei denen die Synthese der einzelnen Stufen sowohl an flüssigen als auch an festen Phasen abläuft. Auf diese Methoden wird hier nicht speziell eingegangen.

#### **2.3.4.1. Festphasen-Bibliothekssynthese**

Obwohl sich der Begriff Festphasensynthese etabliert hat, findet die Synthese nicht an der Oberfläche eines wirklich festen Materials statt sondern innerhalb einer gelartigen Matrix. Diese besteht aus einem durch das Eindringen von Lösungsmittelmolekülen aufgequollenen Polymer. Charakteristisch ist die Verknüpfung einer Grundsequenz mit der „festen Phase“. Als Festphase werden hauptsächlich Harzkörner (Beads), wie quervernetztes Polystyren und Polyamidharze, aber auch poröse Glaskörner oder Multipins (Array von Polymerstäbchen) eingesetzt. Der schrittweise Aufbau des Zielmoleküls erfolgt über mehrere Kopplungszyklen bis zur gewünschten Sequenzabfolge. Am Ende der Synthese werden die gereinigten Produkte über entsprechende Spaltungsschritte von der festen Phase abgetrennt. Der eigentliche Vorteil der Chemie am festen Träger besteht in der Möglichkeit, die Filtration als eine Trenntechnik zur Reinigung von Zwischenstufen und Endprodukten nutzen zu können. Voraussetzung für die Festphasen-Bibliothekssynthese sind jedoch Reaktionen mit extrem hohen, nahezu quantitativen Teilausbeuten, um eine Anhäufung unerwünschter Nebenprodukte zu vermeiden und gute Gesamtausbeuten zu erhalten. Werden beispielsweise 10 Kopplungszyklen einer Peptidsynthese mit jeweils 99 % Ausbeute durchgeführt, wird ein Peptid mit 10 Aminosäuren in etwa 90 %iger Ausbeute erhalten. Längere Sequenzen und niedrigere chemische Ausbeuten führen entsprechend zu unvollständigerem Umsatz und geringerer Reinheit. Die Gleichgewichte der Reaktionen lassen sich durch Zugabe von Reagenzien und Monomeren im Überschuss günstig beeinflussen. Durch einfaches Spülen und Filtrieren können diese dann wieder vom Produkt getrennt werden (Terrett<sup>39</sup>).

<sup>38</sup> Maclean, D. et. al., Pure Appl. Chem. 71 (12) (1999) 2349

<sup>39</sup> Terrett, N. K., Kombinatorische Chemie, Springer Verlag (2000)

### Split & Mix-Bibliothekssynthese

Zur schnellen und effizienten Erzeugung einer riesigen Anzahl von Verbindungen wurde von Furka<sup>40,41</sup> die Split & Mix-Synthese entwickelt. Um beispielsweise 10.000 trimere Verbindungen zu erzeugen, die in drei Synthesestufen herzustellen sind, wären mit der herkömmlichen Chemie mindestens 30.000 separate chemische Reaktionen nötig. Beim Split & Mix-Ansatz dagegen können verschiedene Substrate, welche den gleichen Reaktionsbedingungen folgen, auch im gleichen Reaktionsgefäß zusammengefasst werden. Somit wird die Aufgabe, 10.000 verschiedene trimere Verbindungen herzustellen, bereits mit der Kubikwurzel aus 10.000 also etwa 22 Reaktionen lösbar. Grundlage dieser Methode ist die Synthese an kleinen Harzkörnern. Durch Wiederholung der Synthese- oder Kopplungsschritte erfolgt ein exponentielles Wachstum der Zahl erzeugter Verbindungen.

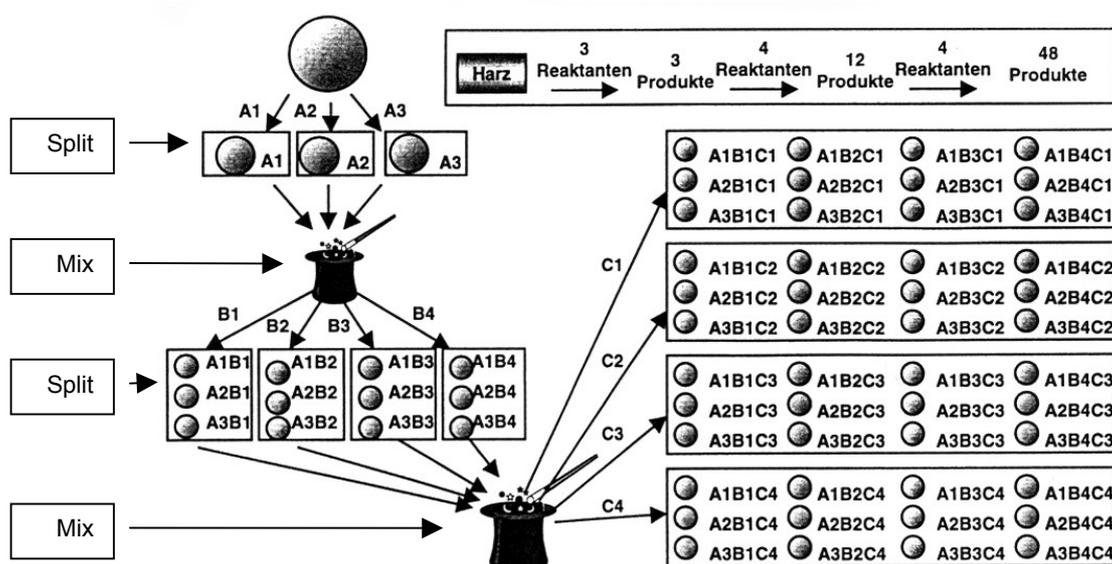


Abb. 11: Split & Mix-Bibliothekssynthese; kombinatorisch hergestellte Bibliothek von Substanzmischungen mit exponentiellem Wachstum der Anzahl erzeugter Verbindungen (Hilaire<sup>42</sup>)

Im ersten Schritt wird das Trägermaterial in gleiche Portionen aufgeteilt und jede dieser Portionen individuell mit einem anderen monomeren Ausgangsmaterial umgesetzt. Nach der Kopplungsreaktion, die durch Überschuss an Monomer und Kopplungsreagenz zum vollständigen Ablauf gezwungen wird, erfolgen Waschschrte zur Abtrennung des Überschusses. Die individuellen Portionen des Trägerharzes werden wieder vereint (Mix) und nach gründlicher Durchmischung erneut aufgeteilt (Split). Die Reaktion mit einem

<sup>40</sup> Furka, A., Sebestylen, F., Asgedom, M., Dibo, G. Abstr. 14th Int. Congr. Biochem. Prague, Czechoslovakia, 5 (1988) 47

<sup>41</sup> Furka, A., Sebestylen, F., Asgedom, M., Dibo, G., Int. J. Pept. Protein Res. 37 (1991) 487

<sup>42</sup> Hilaire, P. M., Meldal, M., Angew. Chem. 112 (2000) 1210

weiteren Satz von Reagenzien ergibt dann den kompletten Satz möglicher dimerer Einheiten als Mischungen. Die Zahl der erhaltenen Verbindungen ergibt sich aus  $x^n$  ( $x$  = Monomere und  $n$  = Gesamtzahl der Kopplungsschritte). Das Testen auf aktive Komponenten erfolgt in der Regel nach der Abspaltung vom Träger, also in der flüssigen Phase. Dabei enthüllt jede Aktivität einer Mischung die partielle Struktur aktiver Verbindungen innerhalb der Bibliothek, da der zuletzt angekoppelte Rest für jede Mischung charakteristisch ist. Die Identifizierung der aktivsten Verbindung beruht auf der Rückverfolgung der aktivsten Mischungen der Bibliothek durch erneute Synthese- und Screeningansätze. Nachteilig an diesem Verfahren ist der zusätzliche Zeit- und Reagenzienaufwand. Dies gilt insbesondere dann, wenn mehrere Mischungen Aktivität zeigen. Ohne die genaue Kenntnis der Inhaltsstoffe oder der Wirksamkeiten der generierten Verbindungen ist es unmöglich vorherzusagen, ob die Aktivität einer Mischung einer einzelnen, sehr „potenten“ Substanz zuzuordnen ist oder einer großen Anzahl relativ schwach wirkender Stoffe. Der methodenbedingte Nachteil der Split & Mix-Synthese, aktive Mischungen durch Nachsynthese und erneutes Screening erkennen zu müssen, gab Anstoß zur Entwicklung weiterer Verfahren, von denen hier zwei vorgestellt werden sollen (Terrett<sup>39</sup>).

### **Positional-Scanning-Bibliotheken**

Eine mögliche Alternative stellen die Positional-Scanning-Bibliotheken dar, welche erstmals von Houghten<sup>43</sup> und Dooley<sup>44</sup> eingesetzt wurden. Statt die Bibliothek nur einmal herzustellen, werden bei dieser Technik mehrere Bibliotheken aufgebaut. Dabei besteht jede Bibliothek aus Mischungen der gleichen Verbindungen in verschiedener Abfolge. Dieses Verfahren konnte sich allerdings nur beim Einsatz in der Peptidsynthese durchsetzen und soll daher nicht weiter betrachtet werden.

### **Orthogonale Bibliotheken**

Ein dem Positional-Scanning verwandter Prozess stellen die orthogonalen Bibliotheken dar, welche von Deprez<sup>45</sup> entwickelt wurden. Hierbei wird die gleiche Peptidbibliothek zweimal in Mischungen synthetisiert (Abb. 12). Jede Teilbibliothek besteht in diesem Beispiel aus 5 Mischungen. Diese setzen sich aus jeweils 5 Verbindungen zusammen. Die Bibliothek ist so aufgebaut, dass jede Mischung der Bibliothek A und jede Mischung der Bibliothek B nur eine gemeinsame Verbindung beinhalten. Sind beide Mischungen bekannt, die diese aktive Komponente enthalten, lässt sich die Struktur der aktivsten Verbindung zweifelsfrei bestimmen. Dies ist in Abb. 12 am Beispiel der aktiven Mischungen A4 und B3

<sup>43</sup> Pinilla, C., Appel, J. R., Blanc, P., Houghten, R. A., BioTechn. 13 (1992) 901

<sup>44</sup> Dooley, C. T., Houghten, R. A., Life Sci. 52 (1993) 1509

<sup>45</sup> Deprez, B., Williard, X., Bourel, L., Coste, H., J. Am. Chem. Soc., 117 (1995) 5405

hervorgehoben. Der Schnittpunkt dieser Mischungen kennzeichnet die aktive Komponente (Hit). Dieses Verfahren ist am effektivsten, wenn nur ein Hit vorliegt. Bei mehreren Treffern (Hits) wächst die Zahl möglicher aktiver Verbindungen exponentiell an.

		Bibliothek A				
		A1	A2	A3	A4	A5
Bibliothek B	B1	A1B1	A2B1	A3B1	A4B1	A5B1
	B2	A1B2	A2B2	A3B2	A4B2	A5B2
	B3	A1B3	A2B3	A3B3	A4B3	A5B3
	B4	A1B4	A2B4	A3B4	A4B4	A5B4
	B5	A1B5	A2B5	A3B5	A4B5	A5B5

Abb. 12: Aufbau einer orthogonalen Bibliothek

### 2.3.4.2. Bibliothekssynthese in Lösung

Die Chemie an Festphasen ist begrenzt. Für eine Reihe verschiedener Bibliothekssynthesen wurden daher Techniken der Flüssigphasenchemie verwendet. Allerdings fehlt ihnen der für die Festphasenchemie typische Vorteil der schnellen Reinigung von Zwischen- und Endstufen. So werden diese Techniken meist bei kurzen Synthesewegen (1-2 Stufen) verwendet.

#### Parallelsynthese in Lösung

Die Präparation separat vorliegender Verbindungen in adressierbaren Kavitäten kommt primär bei der Synthese in Lösung zum Einsatz. Kennzeichnend hierfür ist eine konstante Anzahl an Verbindungen über alle Synthesestufen (Abb. 13). Diese Methode ist besonders effektiv, bei einer großen Wahrscheinlichkeit vieler aktiver Komponenten in einer Bibliothek. Die erhaltenen Einzelverbindungen sind speziell zur Optimierung von Leitsubstanzen geeignet. Als Leitstrukturen werden Substanzen bezeichnet, die einen gewissen, aber noch geringen Grad an Affinität zum Target aufweisen. Bei der Synthese von Mischungen würden zu viele der Substanzkombinationen eine Aktivität aufweisen und damit die Identifikation sehr langwierig gestalten. Das Screening separater Verbindungen erlaubt es, neben einer zügigen Identifikation der aktiven Verbindungen auch Informationen über Struktur-Aktivitäts-Beziehungen zu erhalten (Terret<sup>39</sup>).

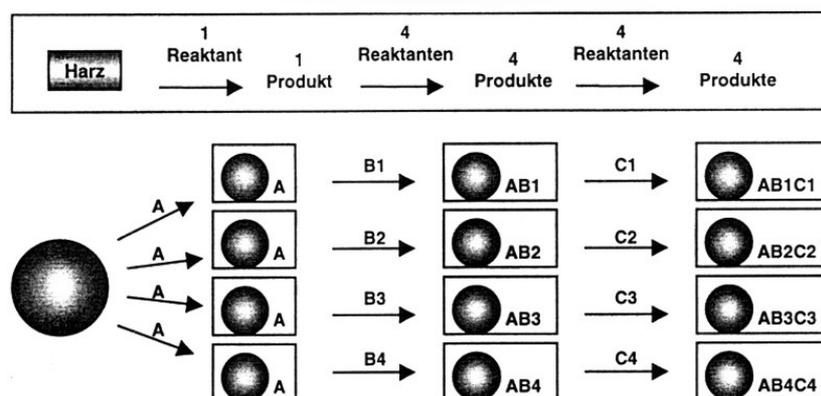


Abb. 13: Parallele Synthese von Verbindungsanordnungen mit einer konstanten Anzahl separater Verbindungen (Hilaire<sup>42</sup>)

### **Indizierte kombinatorische Bibliotheken**

Obwohl die Synthese von Mischungen in Lösung weitgehend vermieden wird, gibt es Beispiele für die Gemischsynthese in indizierten Bibliotheken. Diese Technik verläuft analog zu den an Festphasen hergestellten orthogonalen Bibliotheken. Auch hier besteht das Problem der Identifizierung der aktiven Komponente, wenn mehrere Mischungen Aktivität zeigen.

#### **2.3.4.3. Virtuelle Bibliotheken**

Ein weiteres Konzept ist die Erzeugung sogenannter virtueller Bibliotheken. Bei einer solchen Bibliothek handelt es sich um einen Satz chemischer Strukturen, deren physische (reale) Substanzen erst im Nachhinein präpariert werden. Die Erzeugung und Speicherung der Struktursätze erfolgt in elektronischen Datenbanken. Über spezielle Suchprogramme werden spezifische Eigenschaften der Molekülstrukturen wie Lipophilie, Molekulargewicht, Dipolmoment oder sterische Eigenschaften mit dem ebenfalls elektronischen Zielmolekül abgeglichen. Eine Alternative stellen die sogenannten Diversitäts-Algorithmen dar. Hierbei werden Sätze aus Komponenten gebildet, die so verschieden wie möglich sind. Werden dabei aktive Strukturen gefunden, lassen sich Ähnlichkeitskriterien anwenden, die es ermöglichen Moleküle mit besseren Aktivitäten ausfindig zu machen. Diese Methoden sind um so erfolgreicher, je mehr Informationen über den Zusammenhang von Struktur und Zieleigenschaft (Target) verfügbar sind. Die mit diesen Techniken gewonnen Erkenntnisse werden dann zum Aufbau realer Bibliotheken genutzt und können deren Effizienz merklich steigern (Terrett<sup>39</sup>).

#### 2.3.4.4. High-Throughput-Synthesekonzepte in der Werkstoffforschung

Das Gebiet der Werkstoffforschung ist für allgemeingültige Klassifizierungen zu breit gefächert. Eine Einteilung der Synthesekonzepte analog dem Bibliotheksdesign der Wirkstoffforschung fällt insofern schwer. Es lässt sich jedoch feststellen, dass der Parallel-synthese in der anorganischen Materialsynthese eine größere Bedeutung zukommt als in der pharmazeutischen Wirkstoffforschung. Die gezielte Synthese von Mischungsbibliotheken wird in der Werkstoffforschung nur untergeordnet eingesetzt, z. B. bei der Konzeption von Bibliotheken homogener Katalysatoren mittels organischer Synthesemethoden (Reetz<sup>46</sup>). Bei den bisherigen Suchstrategien zur Entdeckung und Optimierung neuer Materialien auf dem Gebiet der heterogenen kombinatorischen Katalyse kommen einige stochastische Ansätze zur Anwendung (Senkan<sup>47</sup>). Zu diesen Methoden gehören genetische Algorithmen, Monte-Carlo-Methoden und die sogenannte Tabu-Suche.

- Genetische Algorithmen (GA) basieren auf dem Konzept der natürlichen Evolution und der Auslese. Der GA-Ansatz führt meist zur Bestimmung eines Satzes sehr guter, aber nicht unbedingt der besten Lösungen im Parameterraum. Es erfolgt eine schrittweise Erstellung der Bibliotheken. Hierbei werden die Katalysatoren, welche in der ersten Generation eine genügend große Aktivität aufwiesen, als „Eltern“ für die Herstellung der nächsten Katalysatorgeneration ausgesucht. Deren Präparation erfolgt durch Crossover und Mutationen. Beim Crossover werden die Ausgangsstoffe und Herstellungsmethoden eines leistungsfähigen Elternteils teilweise ausgetauscht. Ziel ist es dabei, den evolutionären Prozess in Richtung vielversprechender Bereiche des abzusuchenden Parameterraumes zu lenken. Die Mutationsprozesse dienen dazu, einen verfrühten Stillstand des Prozesses an einem lokalen Optimum zu verhindern. Dies wird durch zufälliges Einführen neuer oder das Entfernen vorhandener Ausgangsstoffe sowie durch Verhältnisvariation erreicht (Senkan<sup>47</sup>).
- Bei den Monte-Carlo-Methoden wird eine der Variablen im Katalysator-Herstellungsprozess einer zufälligen Änderung unterworfen. Bringt die neue Katalysatorformulierung (Rezeptur) eine bessere Leistung, wird sie ohne weitere Bedingungen übernommen. Neue Konfigurationen mit schlechterer Leistung werden nicht automatisch verworfen, sondern mit Wichtungsfaktoren versehen, die ebenfalls stochastisch variiert werden können (Senkan<sup>47</sup>).
- Die Tabu-Suche ist eine weitere iterative Methode zur Lösung kombinatorischer Optimierungsprobleme. Die grundlegende Idee der Tabu-Suche besteht darin, den Parameterraum durch eine Abfolge von Bewegungen abzusuchen. Jede Bewegung

<sup>46</sup> Reetz, M. T., *Angew. Chem.* 113 (2001) 292

<sup>47</sup> Senkan, S., *Angew. Chem.* 113 (2001) 322

entspricht dabei der jeweils erfolgreichsten Handlungsweise. Sie zielt darauf ab, solche Bewegungen im Parameterraum zu vermeiden, die zu bereits vorher aufgesuchten Punkten führen. Somit wird ein größerer Teil des Lösungsraumes erforscht (Hough<sup>48</sup>).

Ein zunehmendes Interesse richtet sich auf die Nutzung der beim Screening erzeugten gewaltigen Datenmengen. Diese Daten können verwendet werden, um Muster zwischen Katalysatorformulierung und katalytischer Wirkung zu entdecken. Ziel dieses als „Data Mining“ bezeichneten Konzeptes ist der Nachweis der Existenz von Mustern und im weiteren Sinne, das Aufspüren vorher unbekannter Muster in großen Datenbanken (Agrawal<sup>49</sup>).

Speziell für das Hochdurchsatz-Screening von Katalysatorbibliotheken wurden in den letzten Jahren eine Reihe von Analyse-Methoden entwickelt. Diese basieren meist auf konventionellen seriellen Methoden, die zur Verkürzung der Analysezeit automatisiert wurden. Beispielsweise können Katalysatorbibliotheken in einem Rasterverfahren massenspektrometrisch analysiert werden, indem sich eine Prüfsonde über jedes Element der Katalysatorbibliothek bewegt und die Reaktionsprodukte analysiert (Cong<sup>50</sup>). Eine andere Screeningmethode basiert auf der Photoionisation von Reaktionsprodukten mit einem UV-Laser. Die Detektion der resultierenden Photoionen (Radikalkationen) erfolgt mit einer, in der Nähe des Lasers platzierten, Mikrosonde. Voraussetzung für diese Technik ist, dass die Laserfrequenz für jedes Produktmolekül bekannt und auch experimentell zugänglich ist (Senkan<sup>51</sup>).

Trotz der Automatisierung handelt es sich bei diesen Techniken um nacheinander ausgeführte Einzelproben-Analysen. Die Analysedauer steigt somit proportional zur Größe der Katalysatorbibliothek. Tatsächliche Parallelsynthesen erfassen dagegen gleichzeitig die Informationen aller Komponenten einer Bibliothek. Dies gelingt z. B. bei der Registrierung von Temperaturen mittels Thermosensor-Arrays oder IR-Thermographie (Moates<sup>52</sup>, Maier<sup>53</sup>, Connolly<sup>54</sup>). Die thermische Bildanalyse, welche in der vorliegenden Arbeit zur Identifizierung von Kristallisationseffekten diente, wurde in der Katalysatorforschung ursprünglich zur Erfassung exothermer Effekte genutzt. Solche exothermen Vorgänge sind allerdings keine Voraussetzung für das IR-thermographische Katalysatorscreening. Bei speziellen Systemen können auch endotherme und thermoneutrale Reaktionen untersucht werden (Reetz<sup>55,56</sup>). Eine chemische Analyse der Reaktionsprodukte ist mit diesen Methoden jedoch nicht

---

<sup>48</sup> Hough, T. J., Wang, J. M., Chen, L. R., *Protein Eng.* 12 (1999) 639

<sup>49</sup> Agrawal, R., Imielinski, A., Swami, A., *IEEE Trans. Knowl. Data Eng.* 5 (1993) 914

<sup>50</sup> Cong, P., Dehestani, A., Doolen, R. et. al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96 (1999) 11077

<sup>51</sup> Senkan, S. M., *Nature* 394 (1998) 350

<sup>52</sup> Moates, F. C., Somani, M., Annamalai, J. et. al. *Ind. Eng. Chem. Res.* 35 (1996) 4801

<sup>53</sup> Maier, W. F., Holzwarth, A., Schmidt, H. W., *Angew. Chem.* 110 (1998) 2788

<sup>54</sup> Connolly, A. R., Sutherland, J. D., *Angew. Chem.* 112 (2000) 4438

<sup>55</sup> Reetz, M. T., Becker, M. H., Kühling, K. M., Holzwarth, A., *Angew. Chem.* 110 (1998) 2792

<sup>56</sup> Reetz, M. T., Becker, M. H., Liebl, M., Fürstner, A., *Angew. Chem.* 112 (2000) 1294

durchführbar. Dafür eignet sich beispielsweise die Fourier-Transformations(FT)-IR-Bildgebung, welche von Snively<sup>57</sup> für die 16fache Parallelanalyse von Festphasenreaktionen eingesetzt wurde. Weitere Analysetechniken sind beispielsweise auf Farbindikationen beruhende optische Methoden oder die Ausnutzung von Fluoreszenzeigenschaften geeigneter Moleküle (Cooper<sup>58</sup>, Yeung<sup>59</sup>).

Die High-Throughput-Synthese von Katalysatoren nimmt den größten Teil der kombinatorischen Werkstoffforschung ein. Aus der Vielfalt der bisher veröffentlichten kombinatorischen oder parallelen Ansätze zur Synthese anorganischer Werkstoffe soll hier nur eine kurze Übersicht gegeben werden, um die Mannigfaltigkeit der Problemstellungen aufzuzeigen.

Die am weitesten entwickelte Technologie zur Erzeugung großer Zahlen paralleler Proben ist das Pipettieren von Lösungen mittels Liquid-Dosierautomaten. Oftmals ist eine Verteilung von Flüssigkeiten aus Löslichkeitsgründen jedoch nicht möglich, wie beispielsweise in der Keramikforschung. Evans<sup>60</sup> beschreibt eine Reihe von Tintenstrahl-Technologien, die es gestatten, kombinatorische Bibliotheken anorganischer Suspensionen zu erstellen. Kernpunkt ist dabei das Anpassen von Viskosität und Oberflächenspannung der Suspension an die Parameter der ursprünglichen „Tinte“.

Ein weiteres Beispiel für die Umsetzung des kombinatorischen Grundprinzips bei der Synthese anorganischer Festkörper ist die Hydrothermalsynthese. So wurde bereits ein Multi-Autoklav, bestehend aus stapelbaren Teflonblöcken mit je 100 Synthesekammern, zur Synthese von Zeolithen unter hydrothermalen Bedingungen bis 200 °C eingesetzt (Akporiaye<sup>61</sup>).

Eine lösungsmittelfreie Variante zur Erstellung räumlich adressierbarer Festkörper-Bibliotheken ist das sogenannte Sputtern. Die Methode beruht auf der Abscheidung von Stoffen in Form dünner Filme auf festen Trägern. Das Zwischenschalten physikalischer Masken während der Filmabscheidungen führt zu räumlich adressierbaren Bereichen. Eingesetzt werden z. B. die Molekularstrahlepitaxie, thermische oder plasmachemische Gasphasenabscheidungen oder die Abscheidung mit gepulsten Lasern. Nach der Abscheidung können die Filme entsprechend der Aufgabenstellung weiterbehandelt werden (Senkan<sup>47</sup>).

Aus der Vielzahl der Veröffentlichungen geht hervor, dass speziell in dem breiten Gebiet der kombinatorischen Materialforschung für jedes spezifische Problem ein separater Lösungsansatz gefunden werden muss. Für die vorliegende Aufgabenstellung ist es jedoch möglich Teilmethoden zu adaptieren.

---

<sup>57</sup> Snively, C. M., Oskarsdottir, G., Lauterbach, J., *Angew. Chem.* 113 (2001) 3117

<sup>58</sup> Cooper, A. C., McAlexander, L. H., Lee, H-D. et. al., *J. Am. Chem. Soc.* 120 (1998) 9971

<sup>59</sup> Yeung, E. S., Su, H., *J. Am. Chem. Soc.*, 122 (2000) 7422

<sup>60</sup> Evans, J. R. G., Edirisinghe, M. J., Coveney, P. V., Eames, J., *J. Eur. Cer. Soc.* 21 (2001) 2291

<sup>61</sup> Akporiaye, D. A., Dahl, I. M., Wendelboh, R., *Angew. Chem.* 110 (1998) 629

## 2.4. Auswahl der PCM und Unterkühlungsverhalten

### 2.4.1. Auswahl

Für diese Arbeit wurden zwei Salzhydrate für Anwendungen mit unterschiedlichen Temperaturniveaus gewählt. Ein wichtiges Einsatzgebiet für das potenzielle PCM Natriumacetat-Trihydrat (Schmelzpunkt = 58 °C) ist die Heißwasserspeicherung. Hier ergibt sich eine breite Palette sowohl in der industriellen Nutzung von Abwärme als auch im privaten Haushalt (Warmwasserboiler, Catering). Ein zweiter kommerziell interessanter Temperaturbereich ist der nahe Raumtemperatur. In diesem Gebiet weisen Lithiumnitrat-Trihydrat mit einem Schmelzpunkt von 29 °C sowie dessen Mischungen mit anderen Nitraten (zur Herabsetzung der Schmelztemperatur) die höchsten Schmelzenthalpien auf. Damit sind sie prädestiniert für den Einsatz in der Raumklimatisierung oder zur Funktionalisierung von Textilien (Outdoorbereich, Sicherheitsbekleidung). Beide Stoffe weisen eine hohe Speicherdichte bei gleichzeitig guter Verfügbarkeit auf. Natriumacetat-Trihydrat hat neben seiner toxischen Unbedenklichkeit noch den zusätzlichen Vorteil eines geringen Preises (bei technischer Qualität in der Größenordnung von 1 Euro/kg).

Neben dem Anwendungsaspekt bot die Auswahl der beiden PCM die Möglichkeit, die Leistungsfähigkeit der entwickelten Methode in einem breiten Temperaturbereich zu überprüfen.

### 2.4.2. Natriumacetat-Trihydrat

#### 2.4.2.1. Physikalisch-chemische Eigenschaften

In Tab. 1 sind einige thermische Daten der Phase  $\text{NaCH}_3\text{COO} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  nach Lane<sup>28</sup> und Araki<sup>65</sup> aufgeführt. Für die gefundenen Werte der Schmelzenthalpie verweist Araki<sup>65</sup> auf die gute Übereinstimmung mit denen von Wada<sup>62</sup> und des Handbuches „Thermophysical Properties“<sup>63</sup>. Die Autoren ermittelten weiterhin Daten für die thermische Leitfähigkeit, die spezifische Wärmekapazität und die Schmelzenthalpie bei verschiedenen Wassergehalten und bei mehreren Unterkühlungstemperaturen.

Die Wärmeleitfähigkeit beträgt für das flüssige und das feste Salzhydrat 0,5 W/(m K) (Landoldt<sup>64</sup>). Bei neueren Untersuchungen wurde für die spezifische Wärmeleitfähigkeit am Schmelzpunkt 0,4 W/(m K) und bei 25 °C 0,7 W/(m K) angegeben (Araki<sup>65</sup>).

---

<sup>62</sup> Wada, T., Yamamoto, R. Bull. Chem. Soc. Jpn., 55 (1982) 6303

<sup>63</sup> Jpn. Soc. Thermophys. Prop., Thermophysical Properties Handbook, Yokeudo, Tokyo (1990) 119

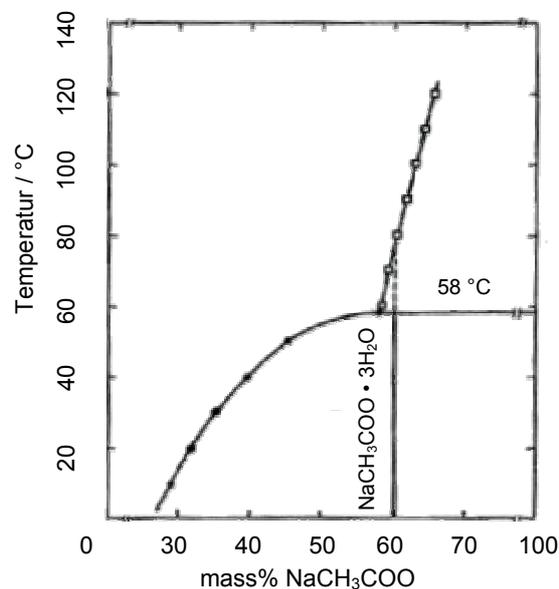
<sup>64</sup> Landoldt, Boernstein, Zahlenwerte und Funktionen aus Physik, Chemie, Astronomie, Geophysik und Technik Springer-Verlag, (1963)

<sup>65</sup> Araki, N., Futamura, M., Makino, A., Shibata, H., Int. J. of Thermopysics 16 (6) (1995) 1455

Tab. 1: Physikalisch-chemische Eigenschaften von  $\text{NaCH}_3\text{COO} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  nach Lane<sup>28</sup> und Araki<sup>65</sup>

Peritektischer Punkt <sup>28</sup>	331 K (58 °C)	Dichte flüssig (58 °C) <sup>28</sup>	1,28 g/cm <sup>3</sup>
Schmelzenthalpie <sup>28</sup>	226 kJ/kg	Dichte fest <sup>28</sup>	1,45 g/cm <sup>3</sup>
Schmelzenthalpie <sup>65</sup>	260 kJ/kg	molare Masse <sup>28</sup>	136,08 g/mol
spezifische Wärmekapazität <sup>28</sup>	2,79 kJ/(kg K)	Prozent Salz <sup>28</sup>	60,28 mass%
spezifische Wärmekapazität <sub>(58 °C)</sub> <sup>65</sup>	2,9 kJ/(kg K)	Prozent Wasser <sup>28</sup>	39,72 mass%
spezifische Wärmekapazität <sub>(25 °C)</sub> <sup>65</sup>	2,1 kJ/(kg K)		

Das Phasendiagramm Natriumacetat-Wasser ist in Abb. 14 dargestellt (Wada<sup>66</sup>). Der Schmelzpunkt der inkongruent schmelzenden Phase  $\text{NaCH}_3\text{COO} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  wird mit 58 °C angegeben.

Abb. 14: Phasendiagramm Natriumacetat-Wasser nach Wada<sup>66</sup>

Für den praktischen Einsatz als Wärmespeichermaterial stellt das peritektische Verhalten des Salzes neben seiner Neigung zum Unterkühlen ein weiteres Problem dar. Bereits nach einigen Heiz- und Kühlzyklen beginnt die Stratifikation des wasserfreien Salzes, welches sich am Boden des Speichers absetzt und eine überstehende wasserreichere Schmelze zurücklässt. Dies hat einen Verlust an Speicherdichte zur Folge. Als Ausweg wird von vielen Autoren, z. B. von Satoshi<sup>67</sup>, der Zusatz eines Geliermittels und/oder die Zugabe von Überschusswasser diskutiert. Die Erhöhung des Wassergehaltes im System wirkt sich zwar

<sup>66</sup> Wada, T., Yamamoto, R. Studies on Salt Hydrates for Latent Heat Storage II., Bul. Chem. Soc. Jpn. 56 (1983) 1223

<sup>67</sup> Satoshi, M., Toshio, H., JP Patent 241552/87, EP Patent 0309227A2

positiv auf die Zyklenstabilität aus, führt aber im Gegenzug zu einer verringerten Umwandlungsenthalpie (Araki<sup>65</sup>).

#### 2.4.2.2. Unterkühlungsverhalten

Das Unterkühlungsverhalten der Phase  $\text{NaCH}_3\text{COO} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  wurde in der Vergangenheit von vielen Autoren untersucht (Winter<sup>68</sup>, Narita<sup>69</sup>). Wada<sup>70</sup> gibt beispielsweise einen Kristallisationsbereich von  $-50\text{ }^\circ\text{C}$  bis  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  an, wobei auf den Einfluss der Abkühlgeschwindigkeit, des Probenvolumens und der Probenreinheit hingewiesen wird.

Eine Aufstellung patentierter Keimbildner wird im Anhang unter Angabe der Literaturquellen gegeben. Augenfällig ist die große Anzahl von Keimbildnern aus dem Gebiet der Phosphate. Insbesondere soll hier auf die umfangreichen Arbeiten von Wada et. al.<sup>71,72,73,74</sup> hingewiesen werden. Neben Studien zum Unterkühlungsverhalten des Systems  $\text{NaCH}_3\text{COO}-\text{H}_2\text{O}$  werden Einflüsse auf das Aktivierungs- und Deaktivierungsverhalten von Keimbildnern der Systeme Natriumdiphosphat-Wasser und Dinatriumhydrogenphosphat-Wasser diskutiert. Von den Autoren wird ein heterogener Keimbildungsmechanismus vorgestellt, basierend auf Adsorptionsvorgängen nach dem Modell von Richards<sup>75</sup>. Nach diesen Modellvorstellungen fungiert der Keimbildner in der unterkühlten Schmelze als Adsorbens für kristallines  $\text{NaCH}_3\text{COO} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  und für die flüssige Schmelze. Für das Adsorbens ist die Adsorptionenthalpie des kristallinen  $\text{NaCH}_3\text{COO} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  größer als die Adsorptionenthalpie des flüssigen Adsorbats (die Schmelze). Dies führt zu einem „Schutz“ des kristallinen Zustandes und somit zu einer Erhöhung der Keimbildungsfähigkeit des adsorbierten kristallinen  $\text{NaCH}_3\text{COO} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  über den „normalen“ Schmelzpunkt von  $\text{NaCH}_3\text{COO} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  von  $58\text{ }^\circ\text{C}$  hinaus. Erst oberhalb einer bestimmten Deaktivierungstemperatur schmilzt auch das adsorbierte kristalline  $\text{NaCH}_3\text{COO} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  und verliert seine Fähigkeit zur Keimbildung. Die Schmelze unterkühlt wieder. Bei einer initiierten Keimbildung bildet sich das adsorbierte Kristallinat neu und der Keimbildner ist wieder aktiv.

Die Zuverlässigkeit der beschriebenen und teilweise patentierten Keimbildner wird von den verschiedenen Autoren zum Teil sehr widersprüchlich bewertet. So werden beispielsweise die von Guion<sup>76</sup> untersuchten Verbindungen  $\text{NaNH}_4\text{HPO}_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  und  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  lediglich als mehr oder weniger aktiv keimbildend eingestuft. Der von

<sup>68</sup> De Winter, F., Sol. Eng. 17 (1975) 379

<sup>69</sup> Narita, K., Kai, J. J. Int. Electr. Eng. Jpn. 101 (1981) 15

<sup>70</sup> Wada, T., Kimura, F., Matsuo, Y., Bull. Chem. Soc. Jpn. 56 (1983) 3827

<sup>71</sup> Wada, T., Yamamoto, R., Bull. Chem. Soc. Jpn. 55(11) (1982) 3603

<sup>72</sup> Wada, T., Matsunaga, K., Bull. Chem. Soc. Jpn. 57(2) (1984) 557

<sup>73</sup> Wada, T., Kimura, F., Bull. Chem. Soc. Jpn. 56(5) (1983) 1575

<sup>74</sup> Wada, T., Matsuo, Y., Bull. Chem. Soc. Jpn. 57(2) (1984) 561

<sup>75</sup> Richards, W. T., J. Am. Chem. Soc. 54 (1932) 478

<sup>76</sup> Guion, J., Teisseire, M., Sol. Energy 46 (2) (1991) 97

Saita<sup>77</sup> und Watanabe<sup>78</sup> patentierte Keimbildner Natriumcarbonat versagte frühzeitig bei den von Guion<sup>76</sup> durchgeführten Langzeitzyklen. Das von vielen Autoren untersuchte Natriumdiphosphat-Decahydrat (z. B. Li<sup>79</sup> und Wada<sup>80</sup>) wird von Naumann<sup>81</sup> als unzuverlässig beschrieben. Dies stimmt mit eigenen Voruntersuchungen überein.

Problematisch ist weiterhin, dass die beschriebenen Keimbildner oberhalb einer bestimmten Temperatur inaktiv werden. Das schränkt den Einsatz des potenziellen PCM bezüglich der Beladungsbedingungen im Speicher stark ein. Bei den Deaktivierungsparametern, insbesondere der maximal möglichen Beladungstemperatur, weichen die Angaben der Autoren stark voneinander ab. Von Pentel<sup>82</sup> wird das  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  als Keimbildner patentiert und als obere Beladungstemperatur 90 °C angegeben. Wada<sup>83,84</sup> beschreibt hingegen, dass die Deaktivierung des oberhalb 57 °C wasserfrei vorliegenden  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  als Keimbildner bereits bei 81 °C beginnt. Yokoya<sup>85</sup> beschreibt ein Verfahren zur Aktivierung von  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  oder  $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$  als Keimbildner. Für eine industrielle Nutzung erscheint jedoch nachteilig, dass zur Aktivierung des Keimbildners die Mischung aus Hydratschmelze und Keimbildner auf weniger als 5 °C abkühlt werden muss und die maximale Beladungstemperatur des PCM bei 70 °C liegt.

Keimbildungseffekte werden ebenfalls von  $\text{Na}_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  beschrieben. Jedoch bilden sich hier in Abhängigkeit von der Temperatur der  $\text{NaCH}_3\text{COO} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ -Schmelze eine Vielzahl niederer Hydratstufen, welche das Unterkühlungsverhalten unterschiedlich beeinflussen (Watanabe<sup>86,87,88,89,90</sup>). Watanabe<sup>91</sup> untersuchte weiterhin den Einfluss von Sauerstoffverbindungen des Natriums (z.B.  $\text{Na}_2\text{SeO}_3$ ) auf das Unterkühlungsverhalten von  $\text{NaCH}_3\text{COO} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ -Schmelzen. Dies erfolgte in Abhängigkeit von der Struktur des Anions und des Anion-Zentralatoms. Bis zu einem Additiv-Gehalt von 3 mol% wurden jedoch keine Einflüsse beobachtet.

---

<sup>77</sup> Saita, K., JP Patent 97-241571

<sup>78</sup> Watanabe, H. Patent JP Patent 84-153652

<sup>79</sup> Li, H., Hu, Q., Huazhong Shifan Daxue Xuebao, Ziran Kexueban 23(2) (1989) 211

<sup>80</sup> Wada, T., Yamamoto, R., Sol. Energy 33 34 (1984) 373

<sup>81</sup> Naumann, R.; Fanghänel, Th., J. Thermal Anal. Vol. 33 (1988) 685

<sup>82</sup> Pentel Co., Ltd., JP Patent 82-133180

<sup>83</sup> Wada, T., Yokotani, F., Matsuo, Y., Bull. Chem. Soc. Jpn. 57(7) (1984) 2021

<sup>84</sup> Wada, T., Yoneno, H., Bull. Chem. Soc. Jpn. 58 (3) (1985) 919

<sup>85</sup> Yokoya, F., Wada, T., Matsuo, Y., JP Patent 61007376

<sup>86</sup> Watanabe, Y., Saito, T., Kagaku Kogaku Ronbunshu 17(5) (1991) 1035

<sup>87</sup> Watanabe, Y., Kagaku Kogaku Ronbunshu 16(5) (1990) 875

<sup>88</sup> Watanabe, Y., Saito, T., Process Technol. Proc. (1989) 6(Ind. Cryst. 87) 141

<sup>89</sup> Watanabe, Y., Saito, T., Kagaku Kogaku Ronbunshu 17(1) (1991) 41

<sup>90</sup> Watanabe, Y., Saito, T., Kagaku Kogaku Ronbunshu 17(1) (1991) 48

<sup>91</sup> Watanabe, Y., Kagaku Kogaku Ronbunshu 18(5) (1992) 593

---

Neben der Suche nach geeigneten Keimbildnern für dieses System werden in der Literatur eine Reihe alternativer Möglichkeiten zur Keiminduzierung diskutiert, deren Anwendbarkeit aber meist auf ganz spezielle Anwendungen beschränkt ist. Dies sind:

- manuelles Knicken von Metallplättchen in der Schmelze
- Bevorratung von Keimen in einem kühleren Reservoir, welches die Schmelze kontaktiert
- Einbringen eines Kühlfingers, auch peltiergekühlt.

Interessant ist die Theorie von Kashiev<sup>92</sup> zur elektrischen Keimbildung. Diese Form der Keimbildung erfolgt dann, wenn die Dielektrizitätskonstante der kristallisierenden Phase kleiner als die der Lösung ist und zusätzlich ein elektrisches Feld, z. B. eine konstante Spannung, angelegt wird. Bei dem Verfahren nach Yoshii<sup>93</sup> wird die Keimbildung in der unterkühlten Natriumacetat-Trihydratschmelze durch Anlegen einer elektrischen Spannung induziert. Die Keimbildung findet dabei an der Oberfläche der Arbeitselektrode statt. Sie wird durch die Oberflächeneigenschaften der Arbeitselektrode und durch Additive wie  $\text{Ag}^+$  oder  $\text{NaOH}$ , welche der Schmelze zugegeben werden, beeinflusst.

Mit der ICSD (Inorganic Crystal Structure Database) wurde nach Strukturen recherchiert, welche dem  $\text{NaCH}_3\text{COO} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  isomorph sind. Dies erfolgte durch den Vergleich der Punktlagen. Dabei wurden 3 isotype Substanzen mit identischer Raumgruppe und Wyckoff-Sequenz gefunden,  $\text{CsBaCr}_3\text{F}_{12}$ ,  $\text{Pb}_7\text{Sb}_8\text{S}_{19}$ ,  $\text{K}(\text{UO}_2)_2(\text{SO}_4)(\text{OH})_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ . Deren Zellkonstanten und chemische Bindungen weichen jedoch von denen des  $\text{NaCH}_3\text{COO} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  so weit ab, dass keine Isomorphie vorliegt.

---

<sup>92</sup> Kashiev, D., J. Crystal Growth 13/14 (1972) 128

<sup>93</sup> Yoshii, Y., Kuraoka, K., Sengoku, K., Ohachi, T., J. Crystal Growth (Article in Press)

## 2.4.3. Lithiumnitrat-Trihydrat

### 2.4.3.1. Physikalisch-chemische Eigenschaften

In Tab. 2 sind einige thermische Daten der Phase  $\text{LiNO}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  aufgeführt (Lane<sup>28</sup>, Hermannsson<sup>94</sup>, Koski<sup>95</sup>).

Tab. 2: Physikalisch-chemische Eigenschaften von  $\text{LiNO}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$

Schmelzpunkt <sup>28</sup>	303,1 K (29,9 °C)	Dichte <sub>fest</sub> <sup>94</sup>	1,55 g/cm <sup>3</sup>
Siedepunkt <sup>28</sup>	390 K (117 °C)	molare Masse <sup>28</sup>	122,99 g/mol
Schmelzenthalpie <sup>28</sup>	296 kJ/kg	Prozent Salz <sup>28</sup>	56,06 mass%
Lösungsenthalpie in Wasser <sup>28</sup>	1,02 kJ/kg	Prozent Wasser <sup>28</sup>	43,95 mass%
spezifische Wärmekapazität (25 °C) <sup>95</sup>	0,202 kJ/(mol K)		

Das System Lithiumnitrat-Wasser wurde erstmals detailliert von Donnan und Burt<sup>96</sup> anhand dilatometrischer Messungen untersucht. Neben dem kongruent schmelzenden Trihydrat wurde ein bis 61,1 °C stabiles Halbhydrat gefunden. Spätere dilatometrische und bei 25 °C isotherme Untersuchungen von Campbell und Katzmark<sup>97</sup> zeigten keinerlei Hinweise auf ein Halbhydrat (Abb. 15).

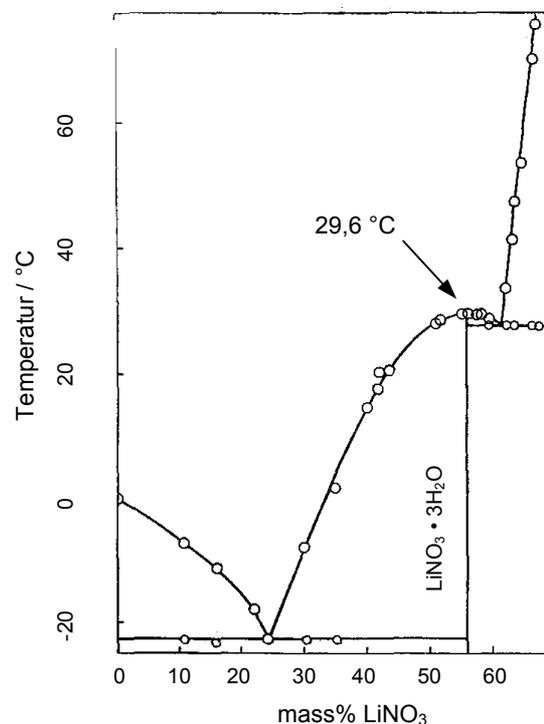


Abb. 15: Phasendiagramm Lithiumnitrat-Wasser nach Campbell und Bailey<sup>98</sup>

<sup>94</sup> Hermannsson K, Acta Crystallogr., Sect. B 33 (1977) 2857

<sup>95</sup> Koski, H., Suom. Kemistilehti B 45 (4) (1972) 135

<sup>96</sup> Donnan, F. G., Burt, B. C., J. Chem. Soc. 83 (1903) 335

<sup>97</sup> Campbell, A. N., Katzmark, E. M., Can. J. Chem. Vol. 34 (1956) 1405

Dies gilt auch für die thermischen Analysen und pulverdiffraktometrischen Untersuchungen bei verschiedenen Temperaturen und Wassergehalten (Campbell, Bailey<sup>98</sup>). Bei der Zusammensetzung des früher postulierten Halbhydrates wurden in den bei 45 °C aufgenommenen Röntgenpulverdiffraktogrammen lediglich die Reflexe des wasserfreien Salzes gefunden. Die Autoren bestimmten den Schmelzpunkt für  $\text{LiNO}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  mit 29,6 °C.

#### 2.4.3.2. Unterkühlungsverhalten

Bezüglich des Unterkühlungsverhaltens von  $\text{LiNO}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  gibt es in der Literatur nur wenige Hinweise. Von Laing<sup>99</sup> wurde ein Keimbildner zur Vermeidung der Unterkühlung eines  $\text{LiNO}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  PCM patentiert. Als Keimbildner diente dabei  $\text{MgCO}_3$  auf einer porösen Hilfsstruktur aus  $\text{MgO}$ . Möglicherweise handelt es sich hierbei um ein getempertes Produkt von basischem Magnesiumcarbonat  $\text{Mg}(\text{OH})_2 \cdot 4\text{MgCO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ , welches sich in wässriger Lösung bei der Reaktion von Magnesium-Ionen mit Carbonat-Ionen bildet und ein kommerzielles Produkt darstellt.

In allen weiteren erfassten Literaturquellen bildete  $\text{LiNO}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  lediglich einen Bestandteil einer PCM-Mischung. Diese sind im Anhang tabellarisch zusammengefasst. In einem japanischen Patent wurde z. B. ein ternäres PCM mit einer Schalttemperatur von 12,6 °C bis 13,7 °C entwickelt (Kai<sup>100</sup>). Es basiert auf einer Mischung von  $\text{LiNO}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  und  $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  im Molverhältnis 50 : 40 : 10. Als Keimbildner fungierten 0,05 % Kryolith ( $\text{Na}_3\text{AlF}_6$ ) oder  $\text{Sr}(\text{OH})_2$ .

Mit der ICSD wurde eine Recherche nach Strukturen, welche dem  $\text{LiNO}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  isomorph sind, durchgeführt. Dabei wurde Aluminium-ammonium-carbonat-dihydroxid ( $\text{NH}_4$ -Dawsonite)  $\text{NH}_4\text{Al}(\text{OH})_2\text{CO}_3$  gefunden, welches die gleiche Wyckoff-Sequenz und vergleichbare Zellkonstanten wie  $\text{LiNO}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  aufweist. Beim Vergleich der kristallographischen Daten in Tab. 3 fällt eine überraschend gute Übereinstimmung auf. Aufgrund der gleichen besetzten Punktlagen und der vergleichbaren Bindungslängen kann bezüglich der Schweratome von Isomorphie gesprochen werden. Die Lagen der Protonen sind in der Struktur des  $\text{NH}_4$ -Dawsonite (siehe Abb. 16) nicht angegeben. Sie müssen sich jedoch durch das Ammonium-Ion von den Protonenlagen des  $\text{LiNO}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  unterscheiden. Nach der Definition für Isomorphie nach Kleber<sup>21</sup> muss zusätzlich die Bedingung einer lückenlosen Mischkristallbildung erfüllt sein. Nach Lane<sup>28</sup> ist eine Mischkristallbildung über einen weiten Zusammensetzungsbereich ausreichend.

<sup>98</sup> Campbell, A. N., Bailey, R. A., Can. J. Chem. 36 (1958) 518

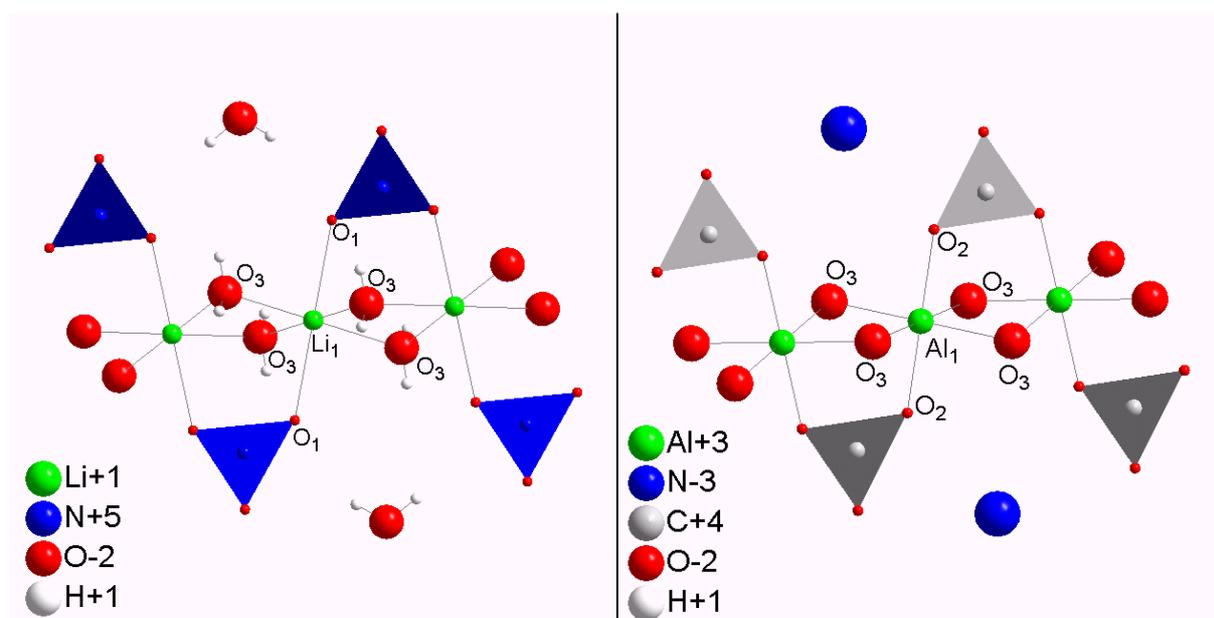
<sup>99</sup> Laing, N., Laing, I., JP Patent 53006108

<sup>100</sup> Kai, J., Kimura, H., Mutoh, K., Mitsubishi Electric Corp., Japan, JP Patent 75-52797 19750430 (1976)

Tab. 3: Vergleich der kristallographischen Daten von  $\text{LiNO}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  und  $\text{NH}_4\text{-Dawsonite}$ 

Daten	$\text{LiNO}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	$\text{NH}_4\text{Al}(\text{OH})_2\text{CO}_3$
Summenformel	Li N O <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	Al N C O <sub>5</sub> H <sub>6</sub>
Molmasse	122,99 g/mol	139,04 g/mol
Kristallklasse	orthorhombisch	orthorhombisch
Raumgruppe	C m c m (Nr. 63)	C m c m (Nr. 63)
Zellkonstanten	a = 6,802 Å b = 12,713 Å c = 5,999 Å	a = 6,618 Å b = 11,944 Å c = 5,724 Å
Zellvolumen	518,75 Å <sup>3</sup>	452,46 Å <sup>3</sup>
Anzahl der Formeleinheiten in der Elementarzelle	4	4
Berechnete Dichte	1,575 g/cm <sup>3</sup>	2,041 g/cm <sup>3</sup>
Formeltyp	A B X <sub>6</sub>	A B X Y <sub>5</sub>
Wyckoff-Sequenz	g f c <sup>3</sup> a	g f c <sup>3</sup> a
Wyckoff-Positionen (Punktlagen)	Li <sub>1</sub> 4 a O <sub>1</sub> 8 f O <sub>3</sub> 8 g	Al <sub>1</sub> 4 a O <sub>2</sub> 8 f O <sub>3</sub> 8 g
Metall-O-Abstände	Li <sub>1</sub> -O <sub>1</sub> = 2,206 Å Li <sub>1</sub> -O <sub>3</sub> = 2,082 Å	Al <sub>1</sub> -O <sub>2</sub> = 1,895 Å Al <sub>1</sub> -O <sub>3</sub> = 1,917 Å

Die Bildung von Mischkristallen erscheint beim Vergleich der Strukturen in Abb. 16 zwar sehr wahrscheinlich, kann jedoch ohne experimentelle Daten nicht bewiesen werden. Die Präparation der Substanz  $\text{NH}_4\text{-Dawsonite}$  wird in Kap. 5.2.2 beschrieben.

Abb. 16: Gegenüberstellung von Strukturausschnitten des  $\text{LiNO}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  und  $\text{NH}_4\text{-Dawsonite}$

### 3. Entwicklung und Aufbau der Methode

#### 3.1. Grundkonzept

Die Aufgabe bestand im Auffinden von Keimbildnern für unterkühlende Salzhydrat-schmelzen. Somit definierte sich das Target über die keimbildende Wirkung der erzeugten Materialkombinationen. Als Methode zur Detektion bot es sich an, die bei der Kristallisation frei werdende Wärme mittels IR-Thermographie zu visualisieren. Der Aufbau des Verfahrens umfasst die in Abb. 17 aufgeführten Planungs- und Arbeitsschritte.

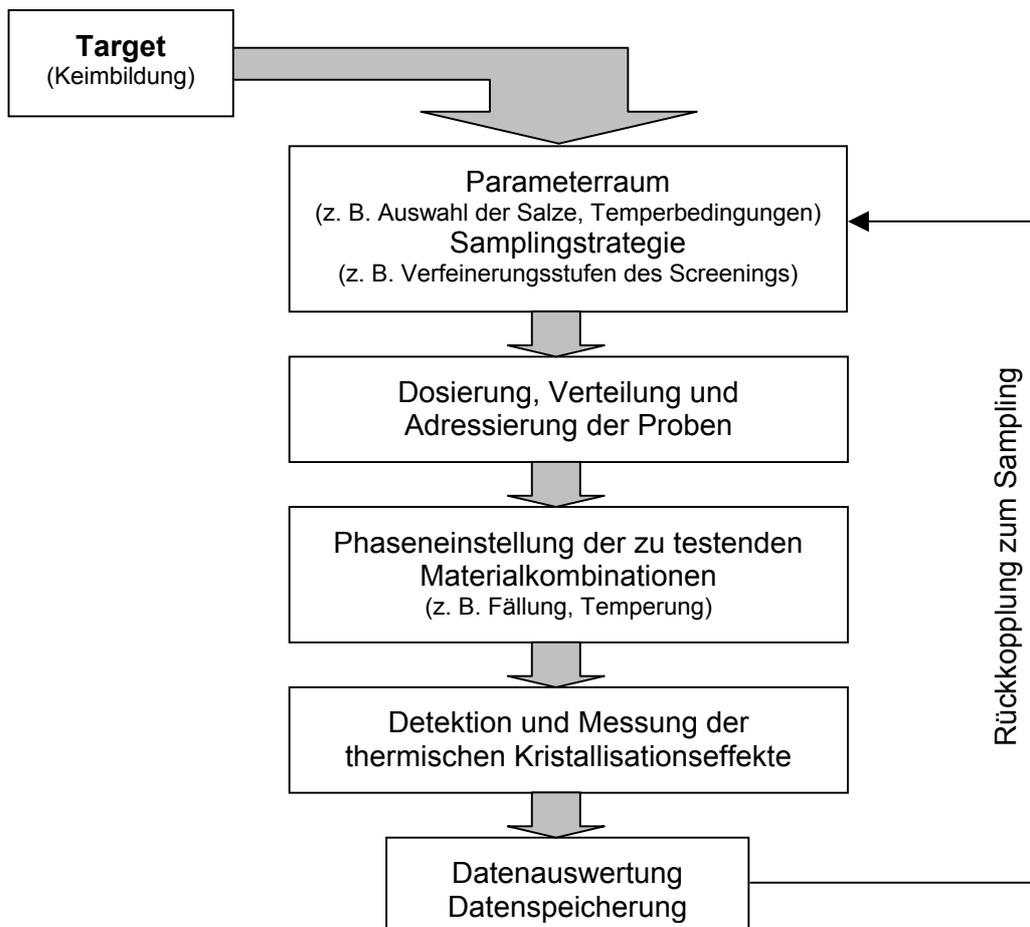


Abb. 17: Konzipierung eines High-Throughput-Verfahrens

Der Parameterraum ergibt sich aus der Anzahl unterschiedlicher Ionen, die in der Synthese zu einem ionischen Festkörper kombiniert werden können sowie den Variationen der Synthesebedingungen z. B. Temperatur und Temperdauer. Zum Testen eines nennenswerten Anteils möglicher Ionenkombinationen in einem Zeitraum von einem Jahr ist ein Durchsatz von ca. 1 Million Proben notwendig. Bei 200 Arbeitstagen im Jahr resultiert ein Tagesdurchsatz von ca. 5000 Proben. Bei dieser Größenordnung kommen nur Synthesen

auf Trägerplatten mit automatischer Dosierung der Edukte in Frage. Die Substanzen werden als wässrige Lösungen mittels Liquid-Dosierautomaten pipettiert. Die eigentliche Synthese der Materialkombinationen findet über ein anschließendes Temperregime statt. Nach erfolgter Datenauswertung und -speicherung wird die Suchstrategie durch Rückkopplung zum Sampling verfeinert.

Der allgemeine Arbeitsablauf ist in Abb. 18 am Beispiel eines zweistufigen Screeningablaufes angegeben, wie er beim Natriumacetat-Trihydrat verwendet wurde.

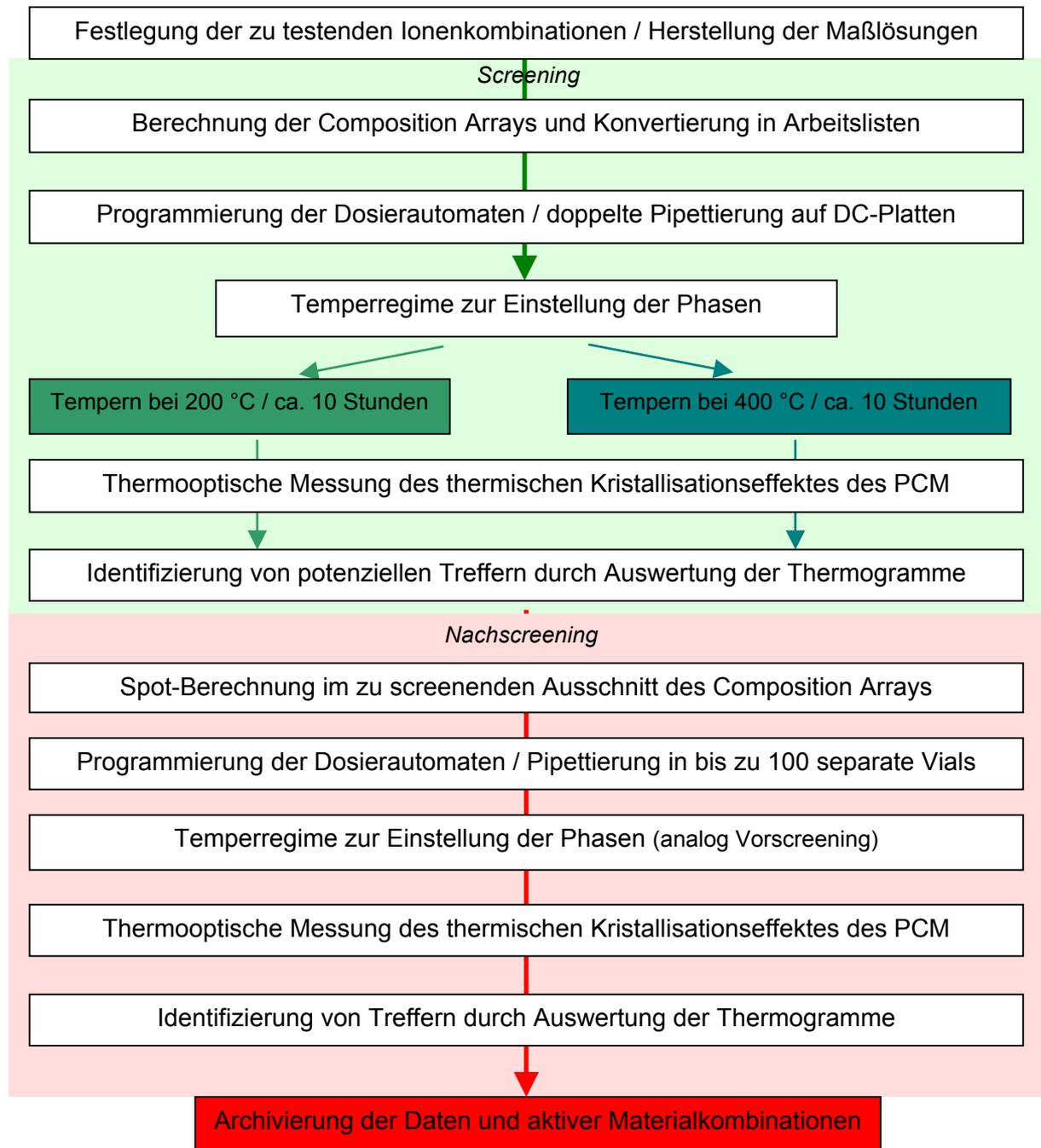


Abb. 18: Fließschema zum Arbeitsablauf am Beispiel eines zweistufigen  $\text{NaCH}_3\text{COO} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ -Screenings

Nach dem Festlegen der zu testenden Ionenkombinationen wurde ein Substanzpool von wässrigen Maßlösungen der Salze angelegt. Diese bildeten die Ausgangsstoffe für die zu erstellenden Bibliotheken. Aus den Lösungen der Ausgangsverbindungen konnte eine festgelegte Anzahl von Mischungen durch graduelle Änderung der Mischungsverhältnisse gebildet und in sogenannte Composition Arrays zusammengefasst werden. Die Dosierung der Substanzen erfolgte mittels Liquid-Dosierautomaten auf spezielle Träger. In diesem Beispiel wurden die Arrays doppelt auf präparative DC-Platten pipettiert. In einem anschließenden Temperierschritt erfolgte die Einstellung der Phasen zum einen bei 200 °C und für das zweitpipettierte Array bei 400 °C. Unter den gegebenen Bedingungen bildeten sich die Phasen größtenteils durch thermische Zersetzung der Ausgangskomponenten oder von ausgefallten Substanzen. Das Tempern bei verschiedenen Temperaturen hatte einen unterschiedlichen Zersetzungsgrad und daraus resultierend unterschiedliche Verbindungen bei ein und derselben Ausgangsstöchiometrie zur Folge.

Dem Tempern der Platten schlossen sich die Vorbereitungen zur Messung an. Im vorliegenden Beispiel erfolgte die Zugabe der Salzhydratschmelze durch vorsichtiges Übergießen und Durchtränken der DC-Platten. Nach dem Überschichten der präparierten Platten mit einer Paraffinöl-Sperrschicht (zur Wahrung des Wassergehaltes der Schmelze) erfolgte eine thermooptische Aufzeichnung der Arrays im Verlauf eines definierten Abkühlregimes. Die potenziellen Treffer konnten anhand der Kristallisationstemperatur bei der Auswertung der Thermogramme identifiziert werden.

Zur Gewährleistung eines hohen Durchsatzes fanden die Testverfahren in mehreren Stufen statt. Dies war im einfachsten Fall ein Übersichtsscreening mit einer großen Anzahl kleiner Probenmengen. Bei Erhalt potenzieller „Treffer“ erfolgte ein genaueres Nachscreening in separaten Proberöhrchen zur Überprüfung der interessantesten Kombinationen. Dies ging mit einem gleichzeitigen Up-scaling der eingesetzten Substanzmengen einher. Die beiden Bereiche, Vor- und Nachscreening, sind in Abb. 18 farblich voneinander abgesetzt.

### **Definition eines Treffers**

#### Screening:

Ein Spot wurde als potenzieller Treffer bezeichnet, wenn während des Abkühlregimes die Kristallisation mit einer Unterkühlung von weniger als 15 K eintrat. Im nächsten Schritt erfolgten dann Versuche zur Reproduzierbarkeit und bei Bestätigung ein Nachscreening des relevanten Bereiches. Ein potenzieller Treffer musste also neben einer möglichst geringen Unterkühlung schon ein Mindestmaß an Wiederholbarkeit aufweisen.

### Nachscreening:

Wenigstens eine Probe des Arrays sollte bei einer Unterkühlung von weniger als 10 K kristallisieren. Zur Sicherheit erfolgten darauf wiederholte Screenings mit neu pipettierten Arrays, zumeist unter Verwendung neuer Ausgangssubstanzen sowie Versuche zur Optimierung des Keimbildners. Wiederholte sich die Kristallisation in den Proben, wurde ein Treffer erhalten. Abhängig vom Grad der Unterkühlung können diese Treffer nach ihrer Güte unterteilt werden.

## **3.2. Bibliotheksdesign**

### **3.2.1. Verwendete Diversität im Substanzpool**

Es war unmöglich, sämtliche auf dem Markt erhältlichen Verbindungen auf ihre keimbildenden Eigenschaften zu testen. Daher resultierten einige Einschränkungen bei der Auswahl potenzieller Keimbildner:

- Die ausgewählten Substanzen sollten bei Kombination untereinander und bei Verwendung mehrerer Temperregimes eine möglichst große Diversität erzeugen. Denkbar sind hierbei die Bildung von Doppelsalzen, Mischkristallen, Fällungs- und Zersetzungsprodukten oder auch von verschiedenen Hydratstufen.
- Organische Verbindungen wurden aufgrund sehr wahrscheinlicher Zersetzung bei Langzeitverwendung als Keimbildner nicht betrachtet.
- Die Verbindungen mussten für die Dosierung wasserlöslich sein. Als untere Grenze wurden 0,1 M Lösungen eingesetzt.
- Idealerweise sollten die getemperten Keimbildner als unlösliche Phasen im PCM vorliegen (Zyklusstabilität).
- Beim Screening reziproker Salzpaare sollten zumindest drei der vier Ausgangskomponenten pipettierbar sein, um eine genügend große Anzahl von Proben erstellen zu können.

Zur Untersuchung kamen daher ausgewählte anorganische Salze. In beschränktem Maße war auch der Einsatz verdünnter Laugen und Säuren denkbar.

### 3.2.2. Composition Arrays reziproker Salzpaare

Um eine maximale Diversität bei einem Minimum an einzusetzenden Ausgangsverbindungen zu erhalten, kamen reziproke Salzpaare am ehesten in Frage. Dabei wurden die Ionenanteile der Salze in unterschiedlichen Molenbruchanteilen variiert, was zu einem „Composition Array“ wie in Abb. 19 dargestellt führte. Der Abstand der Molenbruchanteile diktierte die Größe des zu erwartenden Arrays. So resultierte bei einem Abstand der Spots von 5 mol% ein 21 x 21 Array mit 441 Materialkombinationen. Bei der Planung des Arrays wurde der Spotabstand so gewählt, dass auftretende Phasen oder Bereiche von Mischkristallen möglichst in mehreren Spots gebildet wurden.

Beispiel:

reziprokes Salzpaar: NaCl-KBr

benötigte Substanzen: NaCl, NaBr, KCl, KBr → Kombination von 4 Ionen

### 3.2.3. Software-Entwicklung

#### Tool zur Erstellung und Visualisierung von Composition Arrays

Um die gewünschten Zusammensetzungen nicht für jedes Composition Array einzeln berechnen zu müssen wurde eine spezielle Software entwickelt. Der Programmablauf erfolgt in drei Stufen:

1. Ermittlung aller möglichen Dosierungen unter Einhaltung der vorgegeben Parameter
2. Eliminierung von „Dopplungen“ und Angleichung der Gesamtpotvolumina
3. Herausfiltern der Kombinationen, die nahe am geplanten Zusammensetzungsraster des Arrays liegen, sowie Reduktion auf die vom Array geforderte Anzahl von Spots.

#### 1. Stufe

Ausgangspunkt ist die Vorgabe der Ionenwertigkeiten der vier Ausgangssalze, dem sich eine Abfrage zur Anzahl der kleinsten Dosiereinheiten (DE) anschließt. Der Wert „DE“ entspricht dann dem zu dosierenden Gesamtvolumen pro Probe (hier Spot genannt). Beispielsweise entspricht eine Eingabe von DE = 5 einer Menge von 5 zu dosierenden Volumeneinheiten. Als Volumeneinheit wird die minimal dosierbare Menge (hier 5 µl) verstanden.

Daraus werden in einem ersten Schritt alle mathematisch möglichen Dosierungen ermittelt. Zur Erlangung einer größtmöglichen Anzahl von Kombinationen werden auch die Zusammensetzungen aufgelistet, welche im Gesamtpotvolumen kleiner als das Maximum sind.

## 2. Stufe

In einem zweiten Schritt werden daraus die chemisch sinnvollen Kombinationen isoliert. Dies geschieht, indem „Dopplungen“ von Spots mit unterschiedlichen Gesamtpotvolumina eliminiert werden. So sind beispielsweise die beiden folgenden Spots mit den Gesamtpotvolumina von 2 und 4 DE doppelt generiert.

Spot 1: Salz A = 1 DE;      Salz B = 1 DE;      Salz C = 0 DE;      Salz D = 0 DE

Spot 2: Salz A = 2 DE;      Salz B = 2 DE;      Salz C = 0 DE;      Salz D = 0 DE

Zur Angleichung der Gesamtpotvolumina werden die Dosiereinheiten der isolierten Zusammensetzungen durch einen eingefügten Multiplikationsschritt vervielfacht. Dies erfolgt so oft, wie es ohne Überschreitung des Gesamtpotvolumens möglich ist.

Die Zulassung unterschiedlicher Gesamtpotvolumina führt bei Auftragung der Punkte im Composition Array zu Bereichen mit einer sehr hohen und Bereichen mit einer sehr geringen Spotdichte (Abb. 19 links und Abb. 20).

Das hierbei gebildete Muster ist abhängig von der Ladung der beteiligten Ionen. Werden Ionen unterschiedlicher Ladung miteinander kombiniert, verändert sich das Muster. Dies soll anhand zweier ausgewählter Spots demonstriert werden.

Gegeben sind zwei reziproke Salzpaare

NaCl-KBr                      (Ionen mit gleichen Ladungen) und

NaCl-MgSO<sub>4</sub>                (Ionen mit unterschiedlichen Ladungen).

Die Konzentrationen der Salzlösungen sind in jedem Fall gleich. Für beide Salzpaarungen wird je ein Spot erzeugt, welcher die in Tab. 4 angegebene Zusammensetzung aufweist.

Tab. 4: Spotkoordinaten zweier reziproker Salzpaare im Composition Array (DE = Dosiereinheiten)

Salzpaarung	Salzlösung 1		Salzlösung 2		Salzlösung 3		Salzlösung 4	
	Substanz	DE	Substanz	DE	Substanz	DE	Substanz	DE
NaCl-KBr	NaCl	1 DE	NaBr	2 DE	KBr	3 DE	KCl	4 DE
NaCl-MgSO <sub>4</sub>	NaCl	1 DE	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	2 DE	MgSO <sub>4</sub>	3 DE	MgCl <sub>2</sub>	4 DE

Werden im Composition Array die Molenbrüche der Ionen des jeweils ersten Salzes aufgetragen (Abszisse =  $X_{\text{Na}^+}$  und Ordinate =  $X_{\text{Cl}^-}$ ), ergeben sich folgende Anordnungen.

NaCl-KBr                       $X_{\text{Na}^+} = 0,3$        $X_{\text{Cl}^-} = 0,5$

NaCl-MgSO<sub>4</sub>                 $X_{\text{Na}^+} = 0,416$      $X_{\text{Cl}^-} = 0,6$

Trotz gleicher Anzahl von Dosiereinheiten und derselben aufgetragenen Ionen  $\text{Na}^+$  und  $\text{Cl}^-$  befinden sich die Spots an verschiedenen Stellen im Array.

### 3. Stufe

Schwerpunkt des Programms ist die Erzeugung eines Zusammensetzungsrasters mit möglichst konstanten Abständen (Abb. 19). Für diesen Schritt ist die Eingabe der Array-Größe notwendig. Angegeben wird sie in „Anzahl von Spots“. Bei einem quadratischen Array resultiert bei einer Eingabe von 21 Spots ein  $21 \times 21$  Array mit 441 Spots im Array. Beim Auftragen im Composition Array ergibt dies einen Spot-zu-Spot-Abstand von 5 mol%. Somit ist das gewünschte Rastermaß definiert. Nun wird um jeden Rasterpunkt ein kleiner Radius definiert, innerhalb dessen nach vorhandenen Spots gesucht wird. Die Summe der gefundenen Spots wird mit der Zielvorgabe (in diesem Fall 441 Spots im Array) verglichen. Ist die Anzahl der gefundenen Spot zu gering, wird der Radius um jeden Rasterpunkt erhöht.

Dies geschieht solange, bis die Anzahl der gefundenen Spots die Zielvorgabe das erste Mal überschreitet. An diesem Punkt wird der Radius wieder um einen Wert verringert und die gefundenen Spots werden in die Ausgabe-Dateien geschrieben. Die verbleibende Differenz zwischen gefundenen Spots und der Zielvorgabe wird durch Auffüllen von Spots aus dem ungefiltertem Array ausgeglichen bis die Zielvorgabe exakt erfüllt ist.

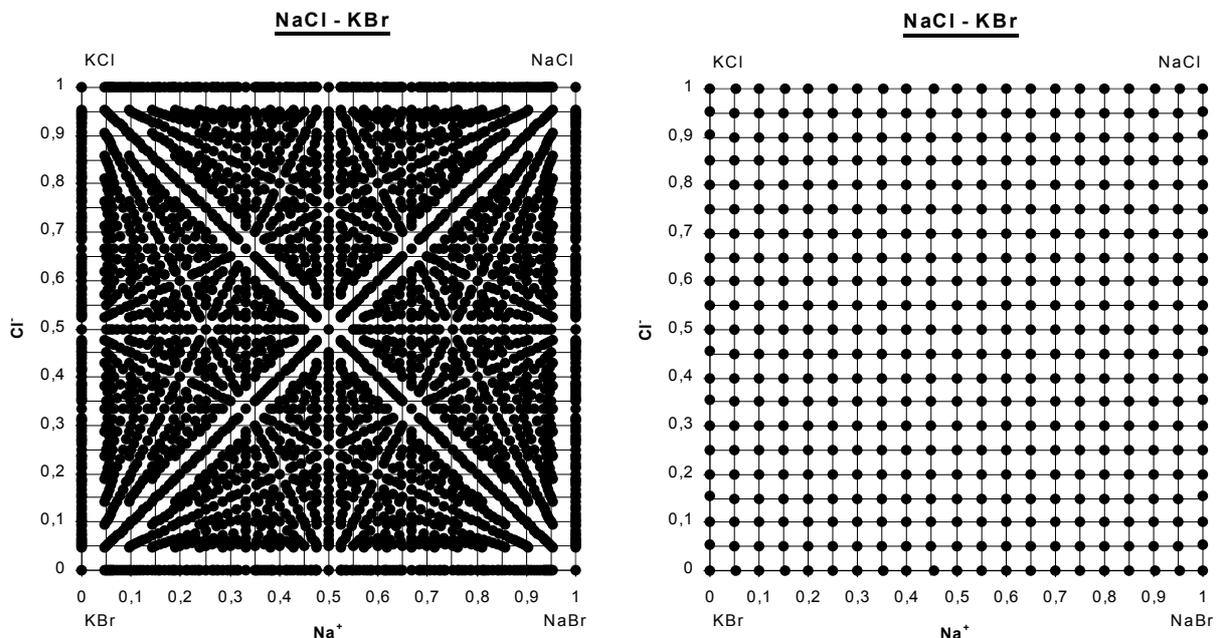


Abb. 19: Composition Arrays am Beispiel NaCl-KBr: links ungefiltert, rechts mittels Raster gefiltert

Mit der Software ist es weiterhin möglich die Spots für reziproke Salzpaare zu berechnen, bei denen nur zwei oder drei Substanzen verfügbar sind. In diesem Fall muss bedacht werden,

dass bei zwei Substanzen nur die Diagonale und bei drei Substanzen nur ein Teildreieck des entsprechenden Composition Arrays erfasst wird (Abb. 20). Weisen die beteiligten Ionen unterschiedliche Wertigkeiten auf, können die entstehenden Diagonalen oder Teildreiecke gekrümmt sein.

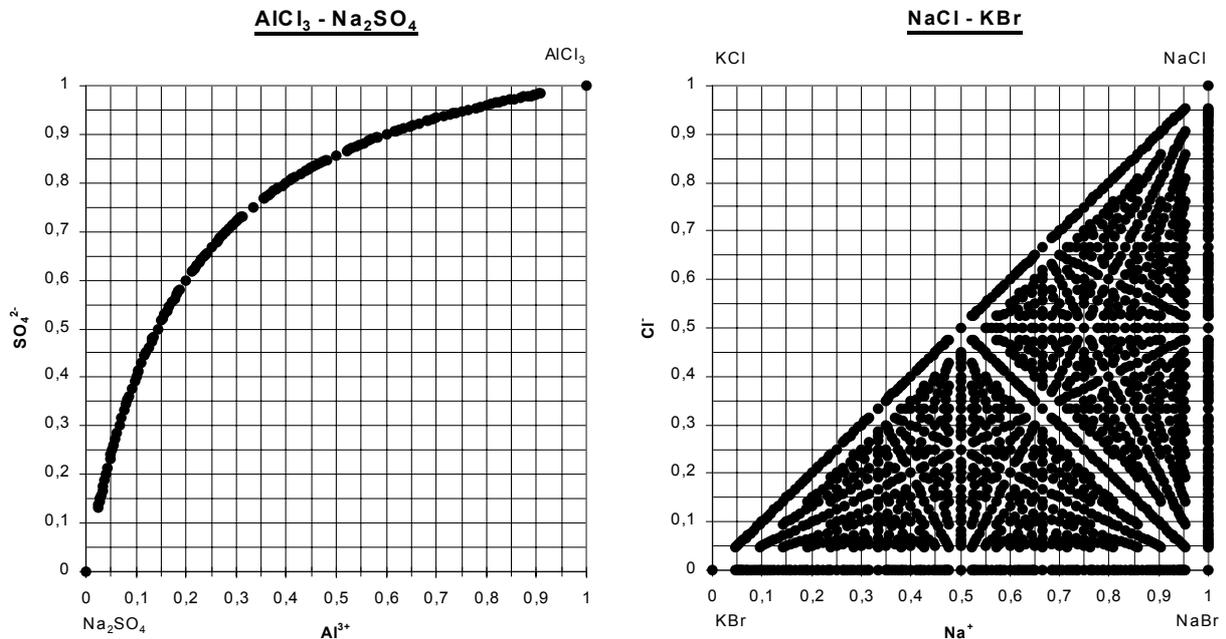


Abb. 20: Composition Arrays: links für 2 Salze mit unterschiedlicher Ionenwertigkeit; rechts für drei Salze mit gleicher Ionenwertigkeit

Werden beim Nachscreening nur Teilbereiche eines Arrays benötigt (beispielsweise  $x = 0,3$  bis  $0,8$  und  $y = 0,4$  bis  $0,6$ ) können diese unter Angabe der gewünschten Anzahl von Spots ebenfalls berechnet werden.

Zusammengefasst berechnet dieses Programm also nach Vorgabe verschiedener Parameter wie Array-Größe und Dosiereinheiten die stöchiometrische Zusammensetzung der Spots und liefert Dateien mit der Verteilung der vier Salzlösungen pro Spot sowie zur Visualisierung der Spots in ihren Composition Arrays.

### Tool zur Kombination von Salzen ohne Verhältnisvariation

Erwähnenswert ist weiterhin ein Softwaretool, welches für ein erstes „Übersichtsscreening“ im Falle der Lithiumnitrat-Trihydrat-Schmelzen entwickelt wurde. Mit diesem Tool war es möglich, Kombinationen von bis zu 4 Substanzen aus einem Pool von bis zu 60 Verbindungen zu erzeugen. Die Kombination dieser Salze erfolgte ohne Verhältnisvariation, die Substanzen liegen also in den Kavitäten zu gleichen Anteilen vor.

### **Konvertierungstool**

Die von den Programmen generierten Dateien mit den Substanzverteilungen konnten nicht direkt von den Dosierautomaten verarbeitet werden. Ein ebenfalls selbst entwickeltes Zusatztool konvertierte deshalb die erzeugten Dateien in sogenannte Arbeitslisten. Diese Arbeitslisten wurden direkt in die Software der Pipettierroboter eingespeist und abgearbeitet.

### **3.2.4. Composition Arrays mit 4 Salzen beliebiger Zusammensetzung**

Wenn die Bildung reziproker Salzpaare nicht möglich ist, können auch vier nicht zu einem reziproken Salzpaar gehörige Salze in einem Array pipettiert werden. Das gestattet, in einem Array bis zu acht verschiedene Ionen anzuordnen. Tatsächlich miteinander kombiniert wurden von den vier Ausgangsstoffen in der genutzten Anordnung nur bis zu drei Substanzen pro Spot.

Beispielarray:



Die Reihenfolge des Pipettierens der Salzlösungen in eine Kavität ist dann von Bedeutung, wenn bei Kombination der löslichen Ausgangsverbindungen Fällungsprodukte auftreten. Werden Fällungsprodukte mit unterschiedlichen Löslichkeitsprodukten erzeugt, sind zusätzlich noch Umlösevorgänge denkbar. Bei Kombination mehrerer Salze mit leicht flüchtigen Ionen, wie  $\text{NH}_4^+$  oder  $\text{CO}_3^{2-}$ , mit stark sauren oder alkalischen Verbindungen spielt die Reihenfolge des Pipettierens ebenfalls eine Rolle. Demnach können durch einfachen Wechsel in der Reihenfolge der Substanzen des Source-Arrays zusätzliche Materialkombinationen erzeugt werden. Diese Tatsache könnte zur Steigerung der Diversität bei späteren Screenings genutzt werden und ist andererseits bei Reproduzierbarkeitstests zu beachten.

Für das Pipettieren auf DC-Platten wurde festgelegt, innerhalb eines Arrays möglichst gleiche Gesamtpotvolumina einzuhalten. Das hatte einen gleichbleibenden Abstand der äußeren Spotbegrenzungen auf dem Kieselgel und somit eine optimale Ausnutzung der Trägerfläche zur Folge.

Bei Anordnung von vier Substanzen in einem Array und Variation der Verhältnisse in den einzelnen Spots ergab sich unter der Bedingung eines konstanten Gesamtpotvolumens folgende Aufteilung:

- 4 Spots mit den 4 Einzelsalzen in einer Probe
- 5 Mischungssysteme mit Variation von je 2 Salzen (als Teilsysteme reziproker Salzpaare)

- 2 Mischungssysteme mit Variation von je 3 Salzen (nicht zu einem reziproken Salzpaar gehörig)
- keine Spots mit Kombination von 4 Salzen in einer Probe

Die Entstehung dieser Systeme zeigen die Blasendiagramme in Abb. 21. Die Größe der Blasen repräsentiert das Substanzvolumen im jeweiligen Spot.

Beim Pipettieren des Arrays wurden die vier Ausgangsstoffe in der gewünschten Reihenfolge in einer Source unter den Bezeichnungen S1 bis S4 zusammengefasst und in dieser Reihenfolge pipettiert. Bei weiteren Bezügen von Substanztabellen auf diese Arrayanordnung können die Komponenten in der jeweils aufgeführten Reihenfolge direkt als Substanzen S1 bis S4 verstanden und somit die resultierenden Phasensysteme abgelesen werden.

Das erstellte Array wies dann die abgebildete Anordnung der Komponenten auf (Abb. 21). In Tab. 5 ist ein Substanzbeispiel für die Mischungssysteme gegeben, die aus dieser Anordnung resultierenden.

Beispiel:  $K_3PO_4$ - $Na_4P_2O_7$ - $Mn(NO_3)_2$ - $Ni(CH_3COO)_2$

Tab. 5: Verteilung der Mischungssysteme bei Anordnung von vier Salzen mit bis zu 8 Ionen in einem Array

Ausgangssalze		Resultierende Mischungssysteme		
Source	Komponente	Einzelanionen	2 Salze eines reziproken Salzpaars	Kombination von 3 Salzen mit bis zu 6 Ionen
S1	$K_3PO_4$	S1	S1-S2	S1-S2-S4
S2	$Na_4P_2O_7$	S2	S2-S3	S2-S3-S4
S3	$Mn(NO_3)_2$	S3	S3-S4	
S4	$Ni(CH_3COO)_2$	S4	S4-S1	
			S2-S4	

Zur besseren Übersicht sind im vierten Diagramm von Abb. 21 die dargestellten Gesamtpotvolumina aller Komponenten und in den Diagrammen eins bis drei die Spotvolumina für die einzelnen Salze aufgetragen.

Im Diagramm 1 wird Substanz S4 mit zwanzig Schritten (entspricht einem Abstand von 0,05 in x und y) über das gesamte Array dosiert. Die kleinste Dosiereinheit fällt dabei auf  $x = 0,95$  und  $y = 0,95$ , während 100 % von S4 im Koordinatenursprung (links unten) enthalten sind.

Diagramm 2 zeigt die Verteilung von Substanz S2, die in der gleichen Aufteilung, aber um  $180^\circ$  gedreht, zudosiert wurde. Legt man beide Diagramme gedanklich übereinander, so ergibt sich die Diagonale S2-S4 als Spots mit 100 % Spotvolumen. Neben den vier 2-Salz-Mischungssystemen wird also ein fünftes 2-Salz-Mischungssystem erhalten. Ausgehend von dieser Diagonale nimmt das Spotvolumen in Richtung S3 und S1 bis auf Null ab.

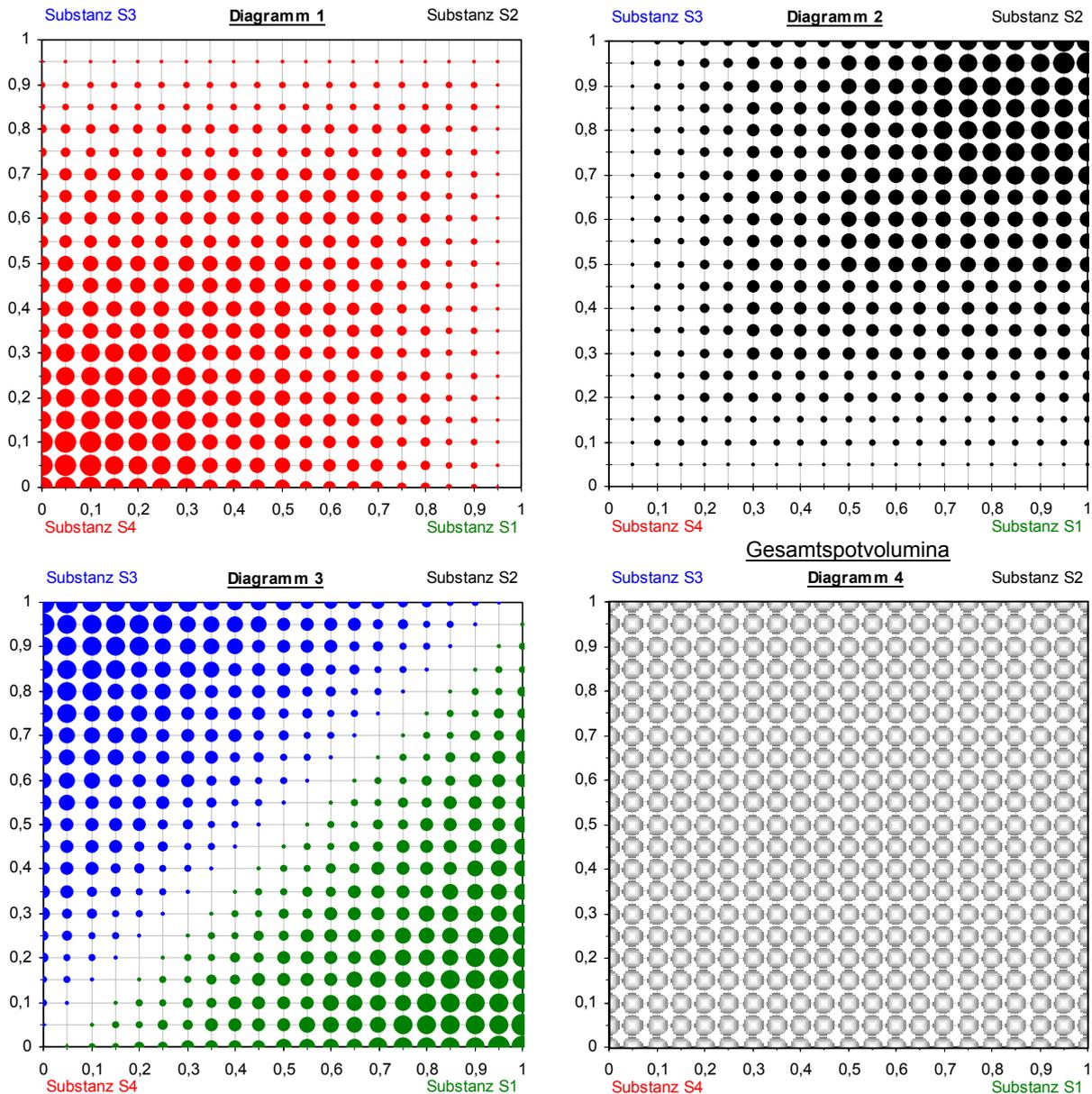


Abb. 21: Verteilung bei Anordnung von 4 Substanzen in einem Array

Im dritten Diagramm sind die Substanzen S3 und S1 gemeinsam aufgetragen. S3 beginnt mit 100 % in  $x = 0$  und  $y = 1$  und erreicht 0 % entlang der Diagonale S2-S4. Abzüglich der drei 2-Salz-Mischungssysteme S4-S3, S3-S2 und S4-S2 bildet dieses Dreieck das 3-Salz-

Mischungssystem S2-S3-S4. Bei Drehung um  $180^\circ$  wird das 3-Salz-Mischungssystem S1-S2-S4 mit den 2-Salz-Mischungssystemen S4-S1, S1-S2 und S4-S2 erhalten.

Eine Darstellung der pipettierten Mischungen aus Abb. 21 im Komponentenraum gelingt zumindest für die fünf 2-Salz-Mischungssysteme (Variation von 2 Salzen reziproker Salzpaare). In Abb. 22 sind im mittleren Diagramm die Substanzen der Abb. 21 in analoger Anordnung aufgetragen.

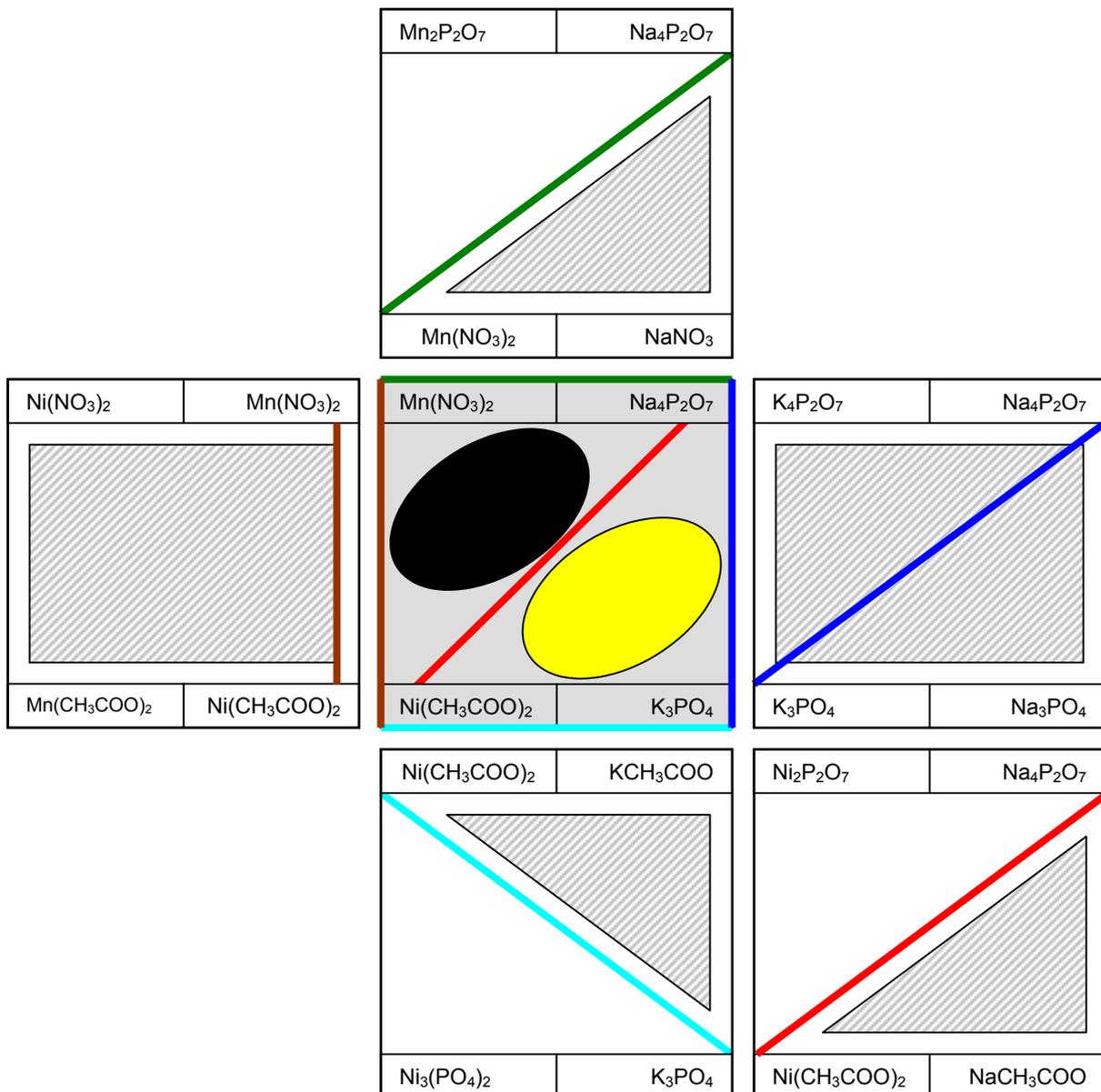


Abb. 22: Darstellung der Zusammensetzungen von 4 Substanzen in einem Array

Die farbigen Linien symbolisieren die fünf resultierenden 2-Salz-Mischungssysteme. Um das mittlere Diagramm herum sind die dazugehörigen reziproken Salzpaare dieser Mischungen expandiert. Das reziproke Salzpaar für das Mischungssystem Natriumdiphosphat-

Nickelacetat (rot) ist rechts unten platziert. Für alle Systeme ist horizontal die Änderung der Kationen und vertikal die Änderung der Anionen aufgetragen. Grau schraffiert ist der theoretisch pipettierbare Bereich. Dieser ergibt sich aus der für ein Screening genügenden Löslichkeit der Ausgangssalze. Da für jedes reziproke Salzpaar nur zwei Substanzen miteinander kombiniert wurden, ergaben sich nach Abb. 20 (linkes Diagramm) nur die Mischungen entlang der Verbindungslinie dieser beiden pipettierten Substanzen. Diese sind mit den gleichen Farben wie im Ursprungsdiagramm (Mitte) markiert.

Für die zwei 3-Salz-Mischungssysteme ist eine 2-dimensionale Projektion nicht mehr möglich. Diese beiden Mischungssysteme sind im mittleren Diagramm der Abb. 22 lediglich mit einem gelben und einem schwarzen Oval angedeutet.

Folglich werden bei der Bildung eines Arrays in der vorliegenden Anordnung mit gleichen Gesamtpotvolumina (Abb. 21 und Abb. 22) die diagonal gegenüberliegenden Salze S2 und S4 über das gesamte Array und die Salze S1 und S3 über je ein halbes Array dosiert. S1 und S3 können demnach nicht gemeinsam in einem Spot vorkommen. Um dies zu erreichen, müsste die Anordnung der Substanzen im Array geändert werden (beispielsweise durch Drehung um 90° in Uhrzeigersinn).

Ist für eine solche Arrayanordnung (Abb. 21) die Bildung eines Systems mit vier Substanzen pro Spot erwünscht, müssten die beiden Substanzen S1 und S3 genau so über das gesamte Array pipettiert werden wie S2 und S4. In diesem Falle würden die Gesamtpotvolumina in Diagramm 4 der Abb. 21 bei  $x = 0,5$  und  $y = 0,5$  ein Maximum aufweisen und wie eine vierseitige Pyramide zu den Rändern des Arrays hin abnehmen. Für diesen Fall ist eine Modifizierung der Software erforderlich.

### **3.3. *Liquid-Handling***

#### **3.3.1. Probenräger**

##### **Mikrotiterplatten**

Für die kombinatorische Wirkstoffforschung sind im Handel Mikrotiter-Platten, zumeist aus Borosilikatglas oder Polypropylen, mit 96, 384 und zunehmend auch 1536 Kavitäten erhältlich. Die Kavitätvolumina der 1536er Mikrotiterplatten aus Borosilikatglas betragen maximal 5  $\mu\text{l}$ . Bei einem geplanten maximalen Spotvolumen von 10  $\mu\text{l}$  und Temperaturbedingungen von bis zu 400 °C schieden handelsübliche Mikrotiter-Platten aufgrund zu geringer Kavitätvolumina und der geringen thermischen Belastbarkeit aus.

### **DC-Platten**

In der vorliegenden Arbeit war es nicht zwingend erforderlich, die zu untersuchenden Proben räumlich getrennt voneinander zu behandeln. Aus diesem Grund kam als Trägermaterial auch poröse und saugfähige Träger in Frage, welche chemisch inert, ein Temperregime bis ca. 400 °C gestatten und möglichst preiswert sein sollten. Diese Anforderungen erfüllten handelsübliche präparative Dünnschichtchromatographie-Platten mit 2 mm Kieselgelschicht am besten (PSC-Platten, Kieselgel 60, 2 mm der Firma Merck KGaA). Diese werden im Folgenden als DC-Platten abgekürzt. Auf einer DC-Platte konnten zwischen 2000 und 2500 Spots mit 10 µl Spotvolumen platziert werden.

Im Verlauf des Screenings für das PCM Natriumacetat-Trihydrat stellten sich jedoch einige gravierende Mängel der eingesetzten DC-Platten heraus. So konnten Wechselwirkungen zwischen Plattenmaterial und Probe sowie zwischen den benachbarten Proben nicht ausgeschlossen werden. Weiterhin waren Mehrfachmessungen und eine Archivierung dieser Proben nicht möglich, da bei Kristallisation der Salzhydratschmelze die Kieselgelschicht mechanisch zerstört wurde, Abb. 23. Dies führte zu einer ungenügenden Reproduzierbarkeit der potenziellen Treffer und machte die Entwicklung neuer Trägerplatten notwendig. Eine nähere Problem-Beschreibung erfolgt im Kap. 4.1.4.



Abb. 23: DC-Platte nach erfolgter Kristallisation der Salzhydratschmelze

### **Titanplatten**

Ein alternatives Material zu Borosilikatglas bezüglich Korrosions- und Temperaturstabilität ist Titan. Durch Kooperation mit dem Institut für Mechanik und Maschinenelemente der TU Bergakademie Freiberg war es möglich, innerhalb kurzer Zeit kostengünstig 15 Titan-Mikrotiterplatten herzustellen.

Als Format wurde die bereits bewährte Größe der DC-Platten (Außenmaß 21,8 x 21,8 cm) gewählt. In einem 45 x 45 Array wurden 2025 Vertiefungen, auch Wells oder Kavitäten genannt, mit einem Kavitätvolumen von 30 µl niedergebracht. Zum Auffang über den Vertiefungen stehender Flüssigkeiten (Schmelze und Paraffinöl-Sperrschicht) wurden die Platten von einem 3 mm hohen Rand umgeben. Das ermöglichte ein direktes Platzieren der mit Hydratschmelze und Paraffinöl belegten Titanplatten auf den Temperiertischen.

Diese Platten wurden erstmalig beim Screening für das PCM Lithiumnitrat-Trihydrat eingesetzt. Damit war es nun möglich, eine pipettierte Platte mehreren Heiz-Kühlzyklen zu unterwerfen. Durch mehrfache Kristallisationsversuche konnten die potenziellen Treffer bezüglich ihrer Wiederholbarkeit deutlich besser eingeschätzt werden.

### **Borosilikat-Röhrchen**

Ergaben sich bei der Analyse einer DC-Platte „potenzielle Treffer“, wurden für diesen Bereich des Composition Arrays neue Proben berechnet und mit dem zehnfachen Spotvolumen in separate Borosilikat-Röhrchen (Vials) mit 1,5 ml Volumen je Röhrchen pipettiert. Ziel war hierbei, mögliche Kreuzkontaminationen mit benachbarten Spots und/oder Wechselwirkungen mit dem Plattenmaterial auszuschließen und die effektiv wirksamste Materialkombination zu identifizieren.

### **3.3.2. Dosiersystem**

Die auf dem Markt erhältlichen Liquid-Dosierautomaten ließen sich prinzipiell anhand ihrer verwendeten Dosiertechniken in drei große Kategorien einteilen:

- Diluter-Technologien (über Präzisions-Stellmotoren betriebene Spritzen)
  - Probenvolumen wenige Mikroliter bis Milliliter
  - erhältlich als Einkanal- und Mehrkanalausführungen
  - geringe Einschränkungen bezüglich der physikalischen Eigenschaften der Lösungen
  - meist robuste und zuverlässige Geräte
- Inkjet-Technologien (Ausnutzung des Piezoeffektes in Mikropumpen)
  - Probenvolumen Piko- bis Nanoliter, in Grenzfällen bis einige Mikroliter
  - erhältlich als Einkanal und Mehrkanalausführungen
  - große Einschränkungen bezüglich der physikalischen Eigenschaften der Lösungen

- Festvolumen-Technologien (Ausnutzung des Kapillareffektes)
  - Probenvolumina ähnlich der Inkjet-Technologie, hohe Präzision
  - Einschränkungen bezüglich der physikalischen Eigenschaften der Lösungen
  - Volumina können nicht von Spot zu Spot variiert werden
  - Dosierung erfolgt in fest konfigurierte Arrays.

Zusätzlich waren Geräte erhältlich, die mehrere Dosierprinzipien in sich vereinen. Daraus resultierte ein größerer pipettierbarer Volumenbereich.

Das Hauptaugenmerk wurde auf Geräte gerichtet, die nach dem Inkjet- oder Diluter Prinzip arbeiten. Weiterhin spielte der Kostenfaktor eine bedeutende Rolle, womit der größte Teil der Geräte bereits ausschied. Grundvoraussetzung war, die für die Pharmazie und Biotechnologie entwickelten Systeme an materialwissenschaftliche Anforderungen adaptieren zu können. Es musste beispielsweise möglich sein, als kleinste Dosiereinheit 0,5 µl Lösung aber auch vergleichsweise große Volumina von 100 µl mit einer genügenden Präzision zu pipettieren. Der Arbeitstisch sollte frei konfigurierbar sein und die Steuersoftware eigene Anpassungen zulassen. Eine weitere Anforderung bestand in der Möglichkeit eines unbeaufsichtigten Nachtbetriebes. Letztendlich standen ein Dosierautomat mit Inkjet-Technologie („Nanoplotter“ der Firma GeSiM, Rossendorf) und ein Gerät mit Diluter-Technik („Miniprep 60“ der Firma Tecan, Crailsheim) zur Wahl.

### **3.3.2.1. Dosierung wässriger Salzlösungen**

An beiden Geräten wurden intensive Vorversuche hinsichtlich der zuverlässigen Dosierbarkeit wässriger Salzlösungen im interessierenden Volumenbereich von 0,5 µl bis 10 µl durchgeführt.

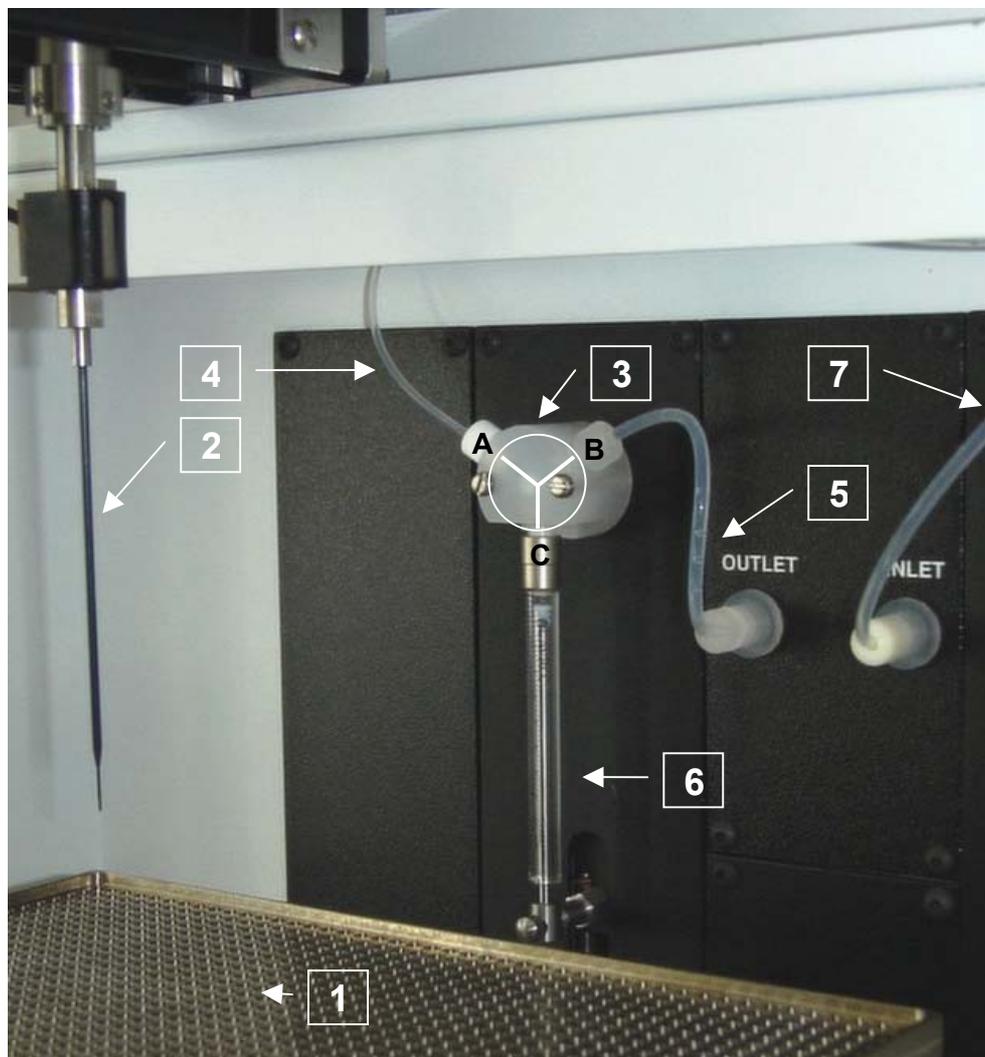
Der Nanoplotter musste als ungeeignet eingestuft werden. Die einzustellenden Parameterfenster bezüglich der Oberflächenspannung und Viskosität der zu pipettierenden Salzlösungen erwiesen sich als zu klein. Ein unüberwindliches Problem stellte das Auskristallisieren von Salz an der Pipettenspitze dar, wodurch keine definierten Tröpfchen mehr ausgestoßen wurden. Weiterhin zeigte sich beim Dosieren größerer Volumeneinheiten eine methodenbedingte, hohe Pipettierdauer. Diese Schwierigkeiten existierten beim Miniprep der Firma Tecan nicht. Aufgrund der verwendeten Technologie entstanden beim Miniprep auch keine Dosierprobleme mit auskristallisierenden Salztröpfchen an der Pipettenspitze. Ein weiterer Vorteil war die Robustheit der hier verwendeten Edelstahl-Pipettenspitzen gegenüber den gebondeten Glas-Silizium-Pipettenspitzen des Nanoplotters.

In Auswertung der Vorversuche wurden zwei Miniprep 60 in der Einkanalvariante gekauft, die den geforderten Probendurchsatz von ca. 5000 Proben pro Tag erbrachten.

### **Arbeitsweise des Dosierautomaten Miniprep 60**

Im Folgenden wird ein Überblick über die Funktionsweise des Dosierautomaten „Miniprep 60“ anhand der Abb. 24 gegeben.

Geräte mit Diluter-Technologien werden mit einer Systemflüssigkeit betrieben. Diese stammt aus einem separaten Vorratsgefäß und steht über ein Leitungssystem bis zur Pipettenspitze (2) an. In der vorliegenden Anordnung ist dies destilliertes Wasser.



- |   |   |
|---|---|
| 1: Mikrotiterplatte aus Titan   | 2: Dosiernadel aus Edelstahl, außen teflonisiert (in x, y, z beweglich) |
| 3: 3-Wege-Ventil aus Teflon   | 4: Zuleitung von der Dosiernadel zum 3-Wege-Ventil                      |
| 5: Zuleitung zur „Miniwash“-Pumpe   | 6: Spritze aus Glas und Teflon, mittels Präzisionsstellmotor betrieben  |
| 7: Verbindungsleitung zwischen Pumpe und Systembehälter (Systemflüssigkeit $H_2O_{dest.}$ ) |   |

Abb. 24: Detailansicht des Dosierautomaten „Miniprep 60“ der Firma Tecan

Das Aufziehen von Probenflüssigkeit („Aspirate“) erfolgt mittels der in x, y und z beweglichen Pipettiernadel (2) aus einem Probengefäß („Source“). Durch Absenken des Stößels der Spritze (5) bei gleichzeitiger Öffnung des 3-Wegeventils (Durchgang A-C) wird die in der Pipette anstehende Systemflüssigkeit zurückgezogen und zieht die Probenflüssigkeit mit. Beide Flüssigkeiten werden durch eine kleine Luftblase, dem „Airgap“ getrennt. Zum Erhalt des Airgaps darf die Probenflüssigkeit nicht bis in das 3-Wege-Ventil gezogen werden. Die Länge des Schlauches (3) und die Größe der Spritze (5) limitieren das maximale Volumen pro Dosierschritt. Die Spritze wird mit einem Präzisionsstellmotor betrieben. Die mechanische Auflösung des Systems ergibt sich aus der Anzahl der möglichen Stellschritte des Präzisionsstellmotors und beträgt bei 3000 adressierbaren Einzelschritten  $1/3000$  des Spritzenvolumens.

Das Abgeben („Dispense“) der Probe geschieht durch Bewegung der Nadel (2) auf die ausgewählte Position des Zielarrays („Destination“), in diesem Fall einer Titan-Platte (1). Hierzu bewegt sich der Stößel der Spritze (5) nach oben und drückt bei geöffnetem 3-Wege-Ventil (Durchgang A-C) die Systemflüssigkeit voran und die vorgelagerte Probe nach außen.

Beim Dosieren werden die beiden Modi „Single-Pipetting“ (es wird nur soviel Probe aufgezogen, wie in einem Schritt wieder abgegeben wird) und „Multi-Pipetting“ (Aufziehen eine Vorrates und mehrfaches Abgeben) unterschieden.

Die Reinigung des Systems wird im Modus „Single-Pipetting“ nach jedem Dosierschritt durchgeführt. Im Modus „Multi-Pipetting“ können die Intervalle frei definiert werden. Je mehr Pipettierschritte zwischen zwei Waschprozeduren gelegt werden, um so größer wird der Dispense-Fehler des Systems. Angewendet wurden zumeist Waschschrte nach 20 Dosiervorgängen. Zur Reinigung taucht die Nadel (2) in eine Waschstation. Mit der „Miniwash“-Pumpe wird Systemflüssigkeit (bei Öffnung des 3-Wege-Ventils in Richtung A-B) durch die Leitung gedrückt.

Die Steuerung des Gerätes erfolgt über die Software „Gemini“ unter Windows-NT. Mit dieser ist es möglich, nach dem „Baustein-Prinzip“ einfache Algorithmen zu programmieren. Bei Verwendung komplexer Abläufe besteht die Option sogenannte Arbeitslisten abzuarbeiten. Zur Steuerung des Pipettierverhaltens können für das Aufnehmen (Aspirate) und Abgeben (Dispense) von Proben eine Vielzahl von Dosierparametern variiert werden. Diese lassen sich für individuelle Pipettieraufgaben (beispielsweise unterschiedliche Lösungsmittel) in sogenannte „Liquidklassen“ zusammenfassen.

Für die verschiedenen Screeningabläufe wurden unterschiedliche Arrays programmiert und die entsprechenden Carrier (Aufnahmestationen für Trägerplatten) konstruiert.

### **Abschätzung der Pipettierfehler und Optimierung der Parameter**

In einem nächsten Schritt war es erforderlich, die für Aufgabenstellungen aus der Pharmazie und Biotechnologie entwickelten Software- und Geräteparameter zu modifizieren. Insbesondere galt dies für die zu pipettierenden Volumina wässriger Salzlösungen.

Vom Hersteller (Tecan) werden aufgrund der mechanischen Auflösung des Systems als kleinste Dosiereinheit 24 Schritte des Stellmotors oder 2 µL empfohlen, je nachdem welches das größere Volumen repräsentiert. Für das Pipettieren von 2 µl destilliertem Wasser (kleinstes zertifiziertes Dosiervolumen) werden mit einer 250 µl Spritze vom Hersteller die Genauigkeit (Abweichung vom Sollwert in %) mit  $\leq 5,0 \%$  und der Variationskoeffizient (Schwankung um den Mittelwert unter Berücksichtigung der Probenzahl) mit  $\leq 2,5 \%$  angegeben.

Es erfolgten Parameter-Anpassungen für das Pipettieren von wässrigen Salzlösungen. Die Abgrenzung und Optimierung der Dosierfehler für das Pipettieren in Glasröhrchen erfolgte gravimetrisch im Volumenbereich zwischen 0,5 µl und 10 µl sowie zwischen 100 µl und 400 µl für verschiedene Salzlösungen. Dabei galt es primär herauszufinden, welche Fehler beim Pipettieren der kleinsten Volumeneinheit (0,5 µl) entstehen. In den Automaten standen 500 µl Spritzen mit einer mechanischen Auflösung von 3000 Schritten des Präzisionsstellmotors zur Verfügung. Bei einer empfohlenen Schrittweite (Anzahl der Verstell Schritte des Schrittmotors pro Spritzenhub) von  $\geq 24$  ergab sich bei 0,5 µl Dosiervolumen nur eine Schrittweite von 3.

Um die Wägung einer einzelnen Probe in diesem Volumenbereich überhaupt zu ermöglichen (Genauigkeit der genutzten Analysenwaage =  $0,000010 \text{ g} \pm 10 \text{ µg}$ ), musste die Masse der Spots zusätzlich erhöht werden. Dies wurde erreicht, indem anstelle von  $\text{H}_2\text{O}_{\text{dest.}}$  deutlich „schwerere“ Salzlösungen pipettiert wurden. Dabei musste das zu lösende Salz folgenden Kriterien genügen:

- sehr gute Wasserlöslichkeit
- sehr hohe Molmasse
- temperaturstabil (Trocknung der Proben bei  $150 \text{ °C}$ )
- nicht hygroskopisch.

Diese Anforderungen erfüllte Cäsiumchlorid mit einer maximalen Löslichkeit in Wasser von  $1860 \text{ g/dm}^3$  bei  $20 \text{ °C}$  am besten. Bei einer  $7,132 \text{ M}$  CsCl-Lösung beträgt nach Lengyel<sup>101</sup> die Dichte<sub>20 °C</sub> =  $1,6662 \text{ g/cm}^3$ . Somit besaß ein  $0,5 \text{ µl}$  Spot eine Masse von  $833 \text{ µg}$  und war gravimetrisch zugänglich.

---

<sup>101</sup> Lengyel, J., Tamas, J., Acta Chim. Hung. 40 (1964) 125

Aus der Vielzahl von Untersuchungen sind in Abb. 25 exemplarisch zwei Testreihen dargestellt. Dosierte wurden jeweils 0,5  $\mu\text{l}$  einer 7,1 M CsCl-Lösung im Multi-Pipetting-Modus.

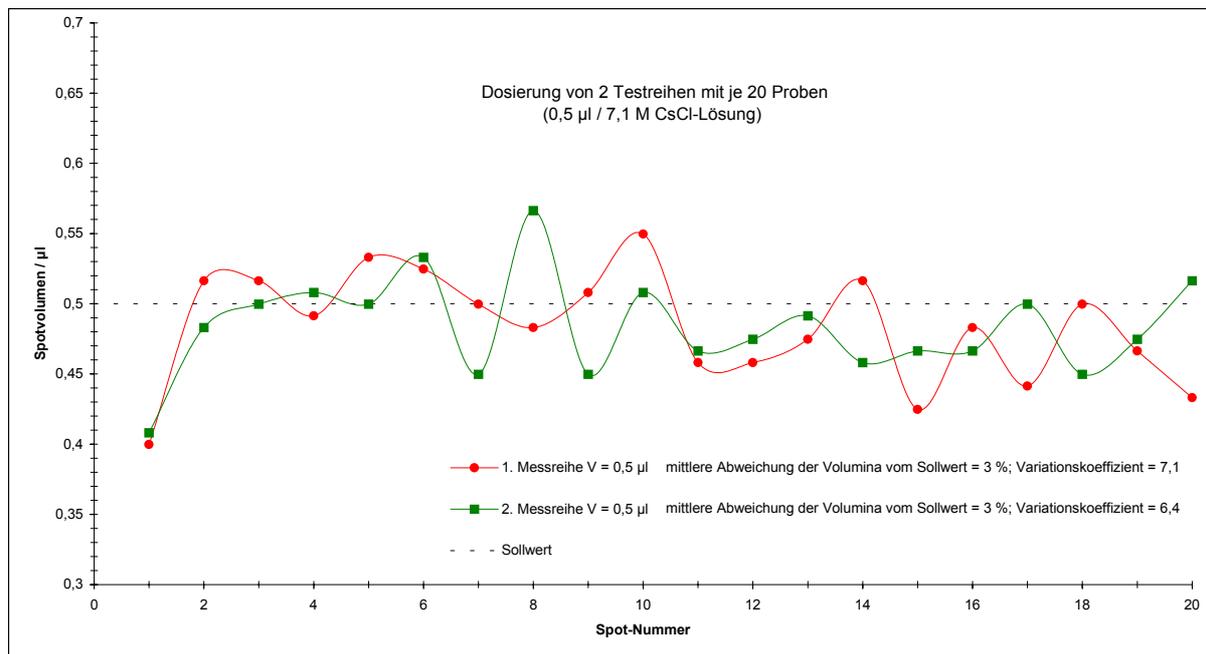


Abb. 25: Abschätzung des Pipettierfehlers beim Dosieren von 7,1 M CsCl-Lösungen mit jeweils 0,5  $\mu\text{l}$  Spotvolumen

In beiden Testreihen betrug die mittlere Abweichung der Spotvolumina vom Sollwert 3 % mit einem Variationskoeffizienten von 7,1 und 6,4. Bei höheren Dosiervolumina (zwischen 3  $\mu\text{l}$  und 15  $\mu\text{l}$ ) wurden für Testreihen mit jeweils 5 Proben Variationskoeffizienten zwischen 0,9 und 1,3 erzielt. Die mittleren Abweichungen der Volumina vom Sollwert betragen ca. 3 %.

Für das Nachscreening erfolgten Tests in Glasröhrchen mit Volumina zwischen 100  $\mu\text{l}$  und 400  $\mu\text{l}$  im Single-Pipetting- und Multi-Pipetting-Modus. Untersucht wurden:

- $\text{H}_2\text{O}_{\text{dest.}}$
- 3,4 M NaCl-Lösung und
- 7,1 M und 10,6 M CsCl-Lösungen

Die werkseigenen Liquid-Klassen der Dosierautomaten konnten soweit angepasst werden, dass die Abweichungen der pipettierten Volumina vom Sollwert nur  $\pm 1$  % betragen.

Für das Pipettieren auf DC-Platten waren als kleinste zu dosierende Volumeneinheiten 0,5  $\mu\text{l}$  Lösung vorgesehen. Insgesamt sollten bis zu 10  $\mu\text{l}$  pro Spot in 0,5  $\mu\text{l}$  Schritten variierbar sein. Für das Vorscreening auf DC-Platten wurde es als ausreichend angesehen, den

Pipettierfehler soweit zu verringern, dass der Trend der tatsächlich dosierten Volumina mit den vorgegebenen Volumina übereinstimmt. Dies erfolgte durch Einstellung der Dispense-Parameter und visuellem Vergleich der Spotdurchmesser. Die Bestimmung der dosierten Volumina erfolgte mit einem Fluoreszenz-DC-Scanner der Firma CAMAG, Berlin. Dafür wurden zwei verschiedene, bei 254 nm fluoreszierende Spotmaterialien ( $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  und Phthalsäure) eingesetzt. Die 1,8 M wässrige  $\text{NiCl}_2$ -Lösung und die 0,03 M wässrige Phthalsäure-Lösung wurden als Spots von 0,5  $\mu\text{l}$  bis 10  $\mu\text{l}$  mit einer Schrittweite von 0,5  $\mu\text{l}$  auf DC-Platten pipettiert und an der Luft getrocknet. Anschließend wurde jeder Spot vermessen und die Peakhöhen sowie Peakflächen der Signale ermittelt. Die unterschiedliche Auftragung der Signale dreier pipettierter Reihen (2 x  $\text{NiCl}_2$ -Lösung und 1 x Phthalsäure-Lösung) in Abb. 26 zeigt, dass die Peakflächen die repräsentativeren Werte darstellen.

Die Zunahme der Peakflächen wird bei steigendem Dosiervolumen insbesondere bei den pipettierten  $\text{NiCl}_2$ -Lösungen deutlich. Dies bestätigte den visuellen Eindruck auf den pipettierten DC-Platten, dass bei steigendem Dosiervolumen der sichtbare Spotdurchmesser stetig zunimmt. Bei höheren Spotvolumina (ab 9  $\mu\text{l}$ ) beginnen die Werte im rechten Diagramm der Abb. 26 zu streuen. Hier scheint eine Sättigung der Aufnahmekapazität des Kieselgels bezüglich der Schichttiefe erreicht zu sein.

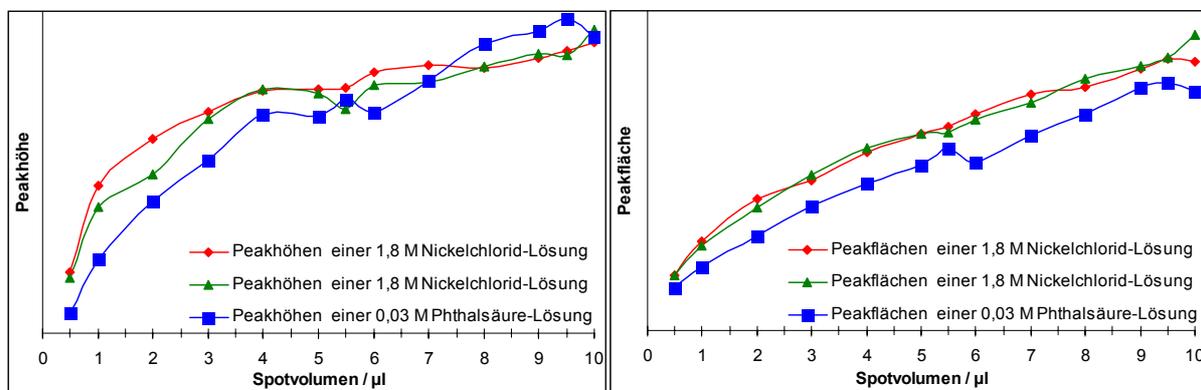


Abb. 26: Einschätzung des Spotvolumens einer DC-Platte mittels Fluoreszenz-DC-Scanner: links Auftragung der Peakhöhen der Fluoreszenz-Signale; rechts Auftragung der Peakflächen

Die Einschätzung der Pipettierfehler für das Dosieren auf Titan-Platten wurde nur durch einen visuellen Vergleich der Spotgrößen durchgeführt.

### 3.3.2.2. Dosierung von Salzhydratschmelzen

Die Entwicklung der neuen Titan-Trägerplatten mit einzelnen Kavitäten implizierte den Gedanken einer separaten Befüllung der Wells mit Salzhydratschmelze. Dies hatte

gegenüber den DC-Platten mit einer flächigen Zugabe der Schmelze den Vorteil, dass die Kristallisation eines Spots sich nicht über die gesamte Platte ausbreiten konnte. Damit war es möglich, die mit einer Verzögerung kristallisierenden Spots ebenfalls zu detektieren. Bei mehr als 2000 Kavitäten auf einer Platte kam hierfür nur eine automatisierte Dosierung in Frage.

Handelsübliche Dosierautomaten waren nur für das Pipettieren niedrigviskoser Flüssigkeiten wie Ethanol, DMSO oder Wasser ausgelegt. Eine Temperierung der Dosiermedien war in keinem Falle vorgesehen. Einzige Ausnahme bildete das System TS3030 der Firma Techcon Systems, Gross-Gerau, welches speziell für das Dosieren von ca. 80 °C heißen Klebstoffen und anderen Fluiden in der Mikroelektronik entwickelt wurde. Eine Temperierung des Fluids war jedoch auch hier nicht vorgesehen.

Prinzipiell kamen für das automatisierte Dosieren nur kongruent schmelzende Salzhydratschmelzen in Frage. Würde man beispielsweise die inkongruente  $\text{NaCH}_3\text{COO} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ -Schmelze aufziehen, erfolgt aufgrund der unvermeidlichen Abkühlung im System eine baldige Ausscheidung von wasserfreien Natriumacetat-Kristallen. Dies hätte eine Verstopfung des Systems zur Folge.

Im Falle des kongruent schmelzenden  $\text{LiNO}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  wurde die sich im Source-Array befindliche Schmelze durch eine externe Heizplatte bei einer Temperatur von ca. 2-3 °C über dem Schmelzpunkt, also bei 32 °C gehalten. Dies verhinderte wirkungsvoll eine Kristallisation (durch Abkühlung) während des Pipettiervorganges und damit eine Verstopfung des Systems.

Bei einem Kavitätavolumen der Ti-Platten von 30 µl wurden in jedes Well 25 µl Schmelze pipettiert. Durch das Fehlen einer Sperrschicht befand sich die Schmelze während des Pipettierens im Kontakt mit der Atmosphäre. Der Pipettiervorgang musste also schnellstmöglich erfolgen. Das wurde u.a. erreicht, indem zeitraubende Aufzieh- und Waschschriffe durch das Aufziehen eines größeren Vorrates an Schmelze (ca. 2 ml Salzhydratschmelze) reduziert wurden. Dafür war eine Umrüstung des Systems auf größere Volumina notwendig.

Naturgemäß erhöht sich bei einer derart beschleunigten Dosierung (von ca. 45 min pro Platte im Vergleich zu ca. 4 h beim Dosieren der Salzlösungen) der Pipettierfehler. Eine genaue Erfassung des Fehlers wurde nicht durchgeführt. Für das Registrieren des thermischen Kristallisationseffektes genügte ein visueller Größenvergleich der abgegebenen Schmelzvolumina.

Ein weiterer wichtiger Punkt war die Einschätzung der Wassergehaltsänderung der pipettierten Schmelze für die Zeit des Dosierens, also maximal 45 min. Hierzu wurden zweimal 16 Proben mit jeweils 30 µl  $\text{LiNO}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ -Schmelze mittels einer Multipette-Plus der

Firma Eppendorf in die Vertiefungen zweier Polypropylen-Deckmatten für Deep-wellplates pipettiert. Von beiden Matten wurden die aufsummierten Wassergehaltsänderungen der 16 Proben gravimetrisch bestimmt. Diese sind in Abb. 27 dargestellt.

Die mit „●“ markierte Linie kennzeichnet die Änderung des Wassergehaltes (angegeben in mol Wasser) bei offener Lagerung im Labor und 22 °C Raumtemperatur. Während der ersten 45 min wurden vom Trihydrat ca. 0,1 mol Wasser aufgenommen. Nach ca. 30 h scheint sich eine gewisse Sättigung mit ca. 4,5 mol Wasser einzustellen.

Die Schwankung der weiteren Werte ist vermutlich den natürlichen Temperaturänderungen im Labor geschuldet.

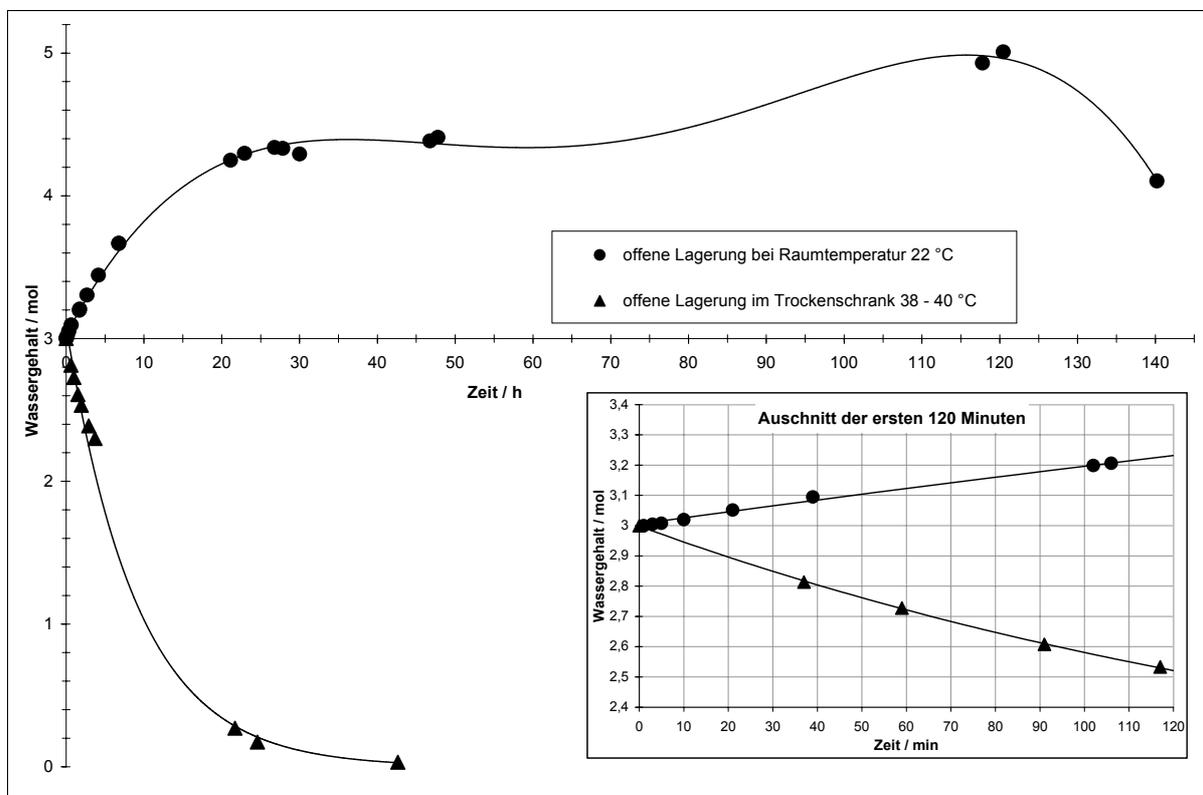


Abb. 27: Änderung des Wassergehaltes offen gelagerter  $\text{LiNO}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ -Schmelzen in Abhängigkeit von der Temperatur

Ein zweiter Satz Proben von Lithiumnitrat-Trihydrat-Schmelze wurde in einem Trockenschrank bei 38-40 °C gelagert (in Abb. 27 mit „▲“ markiert). Hierbei erfolgte eine Entwässerung des Trihydrates. In den ersten 45 min wurden ca. 0,2 mol Hydratwasser abgegeben. Nach knapp 40 h lagen alle Proben entwässert als kristallines Material vor. Die zur Verfügung stehenden Trockenschränke erwiesen sich für ein Thermostatieren beim Schmelzpunkt des Salzes (29-30 °C) als zu ungenau. Messungen zeigten für diesen

Temperaturbereich Schwankungen von bis zu 10 K. Daher wurde auf diese Messreihe verzichtet und versucht aus den beiden vorherigen Bestimmungen, mit jeweils ca. 8 K Differenz zum Schmelzpunkt des Salzes, eine Abschätzung zu treffen. Für das automatisierte Dosieren der Schmelze wurde eine Zeit von ca. 45 min benötigt. Das war die maximale Zeitspanne, in der die jeweils ersten pipettierten Spots einer Trägerplatte direkten Kontakt zur Umgebung hatten. Werden die beiden Kurven in Abb. 27 für diese Zeitspanne gemittelt, wird eine maximale Änderung des Wassergehaltes von  $\pm 0,1$  mol Wasser erhalten. Dies entspricht einer Abweichung von  $\pm 1,5$  mass% Lithiumnitrat von der Stöchiometrie der Hydratphase. Aus dem Phasendiagramm für das System Lithiumnitrat-Wasser geht hervor, dass für diesen Bereich keine signifikante Änderung der Kristallisationstemperatur zu erwarten ist (siehe Kap. 2.4.3). Eine auffällige Änderung des Schmelzpunktes der automatisch dosierten Proben gegenüber dem theoretischen Wert wurde nicht festgestellt. Das relativ breite Dystektikum der Phase lässt für diese geringen Abweichungen von der Stöchiometrie auch keine bedeutenden Änderungen des Schmelzpunktes zu. Es ist lediglich eine Abnahme der Umwandlungsenthalpie denkbar. Dies wirkte sich aber nicht störend auf die Detektion der Kristallisationseffekte aus.

Aufgrund des geringen Einflusses der „offenen Lagerung“ (nahe des Schmelzpunktes) wurden die Wells der zu pipettierenden Titanplatten während der Dosierung von Lithiumnitrat-Trihydrat-Schmelzen mit einer externen Heizplatte bei ca. 31 °C temperiert.

### **3.4. *Temperiervorrichtungen zur IR-Messung***

Im Rahmen dieser Arbeit sollte die Möglichkeit geschaffen werden, Kristallisationsuntersuchungen an Salzhydratschmelzen in einem Temperaturbereich zwischen 20 °C und 100 °C zu untersuchen. Dafür war ein Abkühlregime von ca. 30 K über dem Schmelzpunkt bis ca. 30 K Unterkühlung, abhängig vom verwendeten Salzhydrat, erforderlich. Für dieses definierte Heiz-Kühlregime wurden zwei Temperiervorrichtungen konstruiert und gefertigt. Die Hauptanforderung bestand in einer möglichst homogenen Temperaturverteilung über die genutzte Heizfläche von 22 x 22 cm.

#### **Heiztisch**

Die Herstellung eines zwischen Raumtemperatur und 200 °C einsetzbaren Heiztisches erfolgte über die hauseigene Werkstatt. In einem mit Dämmmaterial ausgekleideten Gehäuse wurde eine 5 mm starke Aluminiumplatte mit einer regelbaren Heizfolie der Firma Telemeter Electronic GmbH, Donauwörth unterklebt. Die Regelung erfolgte über einen Zweipunktregler.

### **Heiz-Kühltisch**

Die Projektierung und Fertigung eines zwischen 0 °C und 100 °C einsetzbaren Temperiertisches erfolgte durch die Firma Peltron GmbH, Fürth. Die Heizung und Kühlung des Temperiertisches gewährleisteten neun wassergekühlte Peltierelemente. Über eine 10 mm starke Kupferplatte ist eine homogene Wärmeübertragung gewährleistet. Die Regelung erfolgte ebenfalls über einen Zweipunktregler.

## **3.5. Positionierung der Probenträger**

### **DC-Platten**

Die zu screenenden DC-Platten wurden in einer mit Fluorelastomer-Beschichtung versehenen Kupferschale positioniert und auf dem Heiztisch platziert. Die Übersichtung, der mit Keimbildnern belegten und getemperten DC-Platten, mit Salzhydratschmelze erfolgte manuell durch Übergießen der Kieselgelschicht. Der Verbrauch von Hydratschmelze entsprach ca. 150-200 ml pro Messung. Für die spätere Auswertung der Thermogramme war es notwendig, die Ränder der DC-Platte auf dem Thermobild kenntlich zu machen. Dies erfolgte durch Begrenzung der Platte mittels PTFE-Blöcken. Die Teflon-Blöcke ragten aus der Schmelze und besaßen somit eine andere Temperatur als die Umgebung (siehe Abb. 31). Zur Vermeidung von Wasserverlusten wurde die Salzhydratschmelze mit einem ca. 1 mm starken Ölfilm überzogen. Hierfür erwies sich ein niedrigviskoses Paraffinöl am Besten geeignet.

### **Titanplatten**

Nach erfolgter Befüllung der Kavitäten mit Hydratschmelze konnten die Titanplatten direkt (ohne Kupferschale) auf dem Heiz-Kühltisch platziert werden. Analog den DC-Platten erfolgte die Abschirmung der Schmelze von der Atmosphäre mit einer 1 mm dicken Schicht aus Paraffinöl.

### **Borosilikat-Röhrchen**

Im Nachscreening konnte die erforderliche homogene Temperaturverteilung zwischen den Proben durch eigens dafür gefertigte Aluminium-Reaktionsblöcke mit eingelassenen Bohrungen für 100 Borosilikat-Röhrchen gewährleistet werden. Die Dosierung der Salzhydratschmelze in die Probenröhrchen wurde mit einer handelsüblichen Eppendorf Multipette-Plus realisiert. Zur Vermeidung von Wasserverlusten der Salzhydratschmelze während des Heiz-Kühlregimes wurden diese Schmelzen ebenfalls mit Paraffinöl (ca. 2 mm Höhe) überschichtet.

## **3.6. IR-Thermographie**

### **3.6.1. Thermographiegeräte**

Zur Erfassung der thermischen Kristallisationseffekte erschien als möglichst störungsfreier Weg ein berührungsloses Messverfahren, die zeitaufgelöste Infrarot-Thermographie geeignet.

Die meisten der auf dem Markt befindlichen Thermographiegeräte sind der Kategorie Scanner-Kameras zuzuordnen. Sie zeichnen sich dadurch aus, dass für die Wandlung der Infrarotstrahlung ein Eielementdetektor eingesetzt und das Messobjekt mittels eines mechanischen Ablensystems, dem sogenannten Scanner abgerastert wird. Dieses Bildaufnahmeprinzip benötigt zwar verfahrensbedingt Hochgeschwindigkeitsdetektoren, bietet aber einen, für die messtechnische Anwendung, wichtigen Vorteil gegenüber allen anderen Verfahren. Die Signalwandlung jedes einzelnen Bildpunktes wird mit ein und dem selben Wandlerelement vorgenommen, so dass ein extrem guter Gleichlauf aller Bildpunkte durch die identischen Wandlerkennlinien gewährleistet ist.

Bei Thermographiegeräten mit Focal-Plane-Arrays ist der Detektor vergleichbar mit den Bildaufnahmechips im Videobereich. Gegenüber dem einfachen prinzipiellen Aufbau des optischen Strahlenganges besteht das Hauptproblem darin, dass jeder Bildpunkt von einem separaten Detektorelement gewandelt wird. Die Wandlerelemente unterscheiden sich in ihren Kennlinien zwar nur gering, aber messbar. Um diese Ungleichförmigkeit weitestgehend zu kompensieren, ist ein hoher Bildverarbeitungsaufwand notwendig.

Der für die Thermographie verwendete Teil des Infrarotspektrums beschränkt sich im wesentlichen auf die Intervalle 3-5  $\mu\text{m}$  (kurzwellig) und 8-12  $\mu\text{m}$  (langwellig). Daher werden IR-Kameras neben der Unterteilung nach ihrem Aufnahmeprinzip, auch nach dem spektralen Messbereich unterschieden. Prinzipiell zeigen kurzweilige Geräte bei Messtemperaturen um Raumtemperatur und darunter ein geringeres Signal-Rausch-Verhältnis. Die Detektoren dieser Geräte werden zumeist mit flüssigem Stickstoff gekühlt. Dieser wird beispielsweise bei den Geräten der Varioscan-Baureihe in ein Reservoir des Kamerakopfes gegeben und reicht für ca. 10 h Betriebsdauer. Nachteilig ist neben der Abhängigkeit von einem zusätzlichen Betriebsmittel die eingeschränkten Aufnahme-positionen dieser Kameras. Für die zu erfüllende Messaufgabe, Aufnahmeposition „vertikal nach unten“, schieden daher kurzweilige Kameras aus.

Die IR-Aufnahmen für diese Arbeit wurden mit einer Thermokamera Varioscanner LW 2012 PC der Firma InfraTec, Dresden durchgeführt, welche nach gründlichen Vorversuchen ihre volle Eignung bestätigte. Die Auswertung der Thermogramme erfolgte mit dem Software-Erweiterungstool „IRBIS Plus V2.0“, mit dem eine zeitaufgelöste Analyse von Thermo-aufnahmen möglich war.

Bei dieser IR-Kamera handelt es sich um ein langwelliges Thermographiegerät mit einer Bildaufnahme nach dem Scannerprinzip. Das Messobjekt wird durch einen zweidimensionalen Spiegelscanner objektseitig abgetastet. Der Horizontalscanner realisiert die zeilenweise Abtastung, wobei mit einer Abtastfrequenz von 130 Hz jeweils 300 Pixel aufgenommen werden. Der Vertikalscanner baut aus den einzelnen Zeilen das komplette Bild innerhalb einer Zeit von 0,8 s auf. Die vom Scanner kommende Bildinformation wird durch eine Abbildungsoptik auf einen MCT (HgCdTe)-Einelementdetektor fokussiert. Die Kühlung des Detektors erfolgt thermoelektrisch mittels Peltierelement. Ein Filterrad ermöglicht die softwaregestützte Auswahl von Temperatur- bzw. spektralen Teilmessbereichen. Nach jeweils einem aufgenommenen Bild wird ein Referenzstrahler (Chopper) in den Strahlengang gebracht, dessen Temperatur durch ein Thermoelement gemessen wird. Durch Vergleich der Strahlungsintensitäten des Choppers und des Objektes ist eine online-Temperaturmessung möglich. Das Detektorausgangssignal wird im Kamerakopf verstärkt, digitalisiert und zur Weiterverarbeitung an einen Personalcomputer übertragen.

Eine Reihe von Faktoren beeinflussen die thermooptisch gemessene Temperatur eines Objektes. Dabei lässt sich das strahlungsphysikalische Verhalten des Objektes durch die folgenden vier Parameter charakterisieren:

- Emissionsgrad
- Reflexionsgrad
- Absorptionsgrad
- Transmissionsgrad

Der Emissionsgrad ist der Quotient aus abgestrahlter Leistung einer realen Oberfläche zur Leistung, die ein schwarzer Strahler der gleichen Fläche abstrahlen würde (reale Emissionsgrade sind stets  $< 1$ ). Der schwarze Strahler ist ein physikalisches Ideal, gekennzeichnet durch die Absorption eines Maximums an Strahlung bei einer beliebigen Temperatur und somit auch die Emission eines Maximums an Wärmestrahlung. Der Absorptionsgrad ist ein Maß für die Stärke der Absorption einer auf eine Oberfläche auftreffenden Strahlung. Ein idealer Spiegel reflektiert 100 % der auftreffenden Strahlung und absorbiert 0 %. Eine ideal „schwarze“ Oberfläche absorbiert 100 % der auftreffenden Strahlung. Emissions- und Absorptionsgrad eines Körpers weisen bei gleicher Wellenlänge stets den gleichen Wert auf. Zusätzlich sind noch der reflektierte Strahlungsanteil (Reflexionsgrad), der durch einen Körper ungehindert durchtretende Anteil (Transmissionsgrad) sowie der im Körper gestreute

Anteil (Extinktionsgrad) definiert. Nach dem Energieerhaltungssatz muss die Summe aller Strahlungsanteile immer 100 % ergeben.

Die Anpassung der Kamera an die jeweilige Messaufgabe erfolgt üblicherweise durch Definition der Messstrecke (Umgebungstemperatur, Distanz und Medium zwischen Messobjekt und Kamera) und Ermittlung des Emissionskoeffizienten des Messobjektes. Letzteres erfolgt am sichersten durch experimentelle Anpassung des Koeffizienten, bis die thermographisch ermittelte Temperatur der tatsächlichen entspricht.

### **3.6.2. Eignungstest**

Im Folgenden werden zwei der Vorversuche zur Eignung der IR-Thermographie vorgestellt:

In Abb. 28 sind zwei Thermoaufnahmen zur Untersuchung einer langsam kristallisierenden Salzhydratschmelze, dem  $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ , dargestellt. Die unterkühlte Salzhydratschmelze wurde in einer 20 cm Petrischale platziert, wobei als Sperrschicht eine ca. 1 mm starke Silikonölschicht diente. Die Initiierung der Kristallisation erfolgte bei einer Raumtemperatur von ca. 22 °C durch Impfung mit  $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  Kristallen. Bei einem Schmelzpunkt von 42 °C fand die Kristallisation bei einer Unterkühlung von 20 K statt. Die Kristallisationsgeschwindigkeit ist bei  $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  niedrig und wird auf 1-3 mm/s geschätzt.

In Abb. 29 sind die Ergebnisse einer schnell kristallisierenden Schmelze, dem  $\text{NaCH}_3\text{COO} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  dargestellt.

Die drei Aufnahmen zeigen eine unterkühlte  $\text{NaCH}_3\text{COO} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  Schmelze in einer 15 cm Petrischale ohne Sperrschicht. Die Kristallisation wurde durch Impfung mit  $\text{NaCH}_3\text{COO} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  Kristallen unter den gleichen Bedingungen initiiert und erfolgte mit einer Unterkühlung von 36 K (bei einem Schmelzpunkt von 58 °C). Die Kristallisationsgeschwindigkeit wird auf 10 mm/s geschätzt. In beiden Fällen sind die Kristallisationseffekte sehr gut zu erkennen und zeigen die Anwendbarkeit dieser Methode auf die Problemstellung.

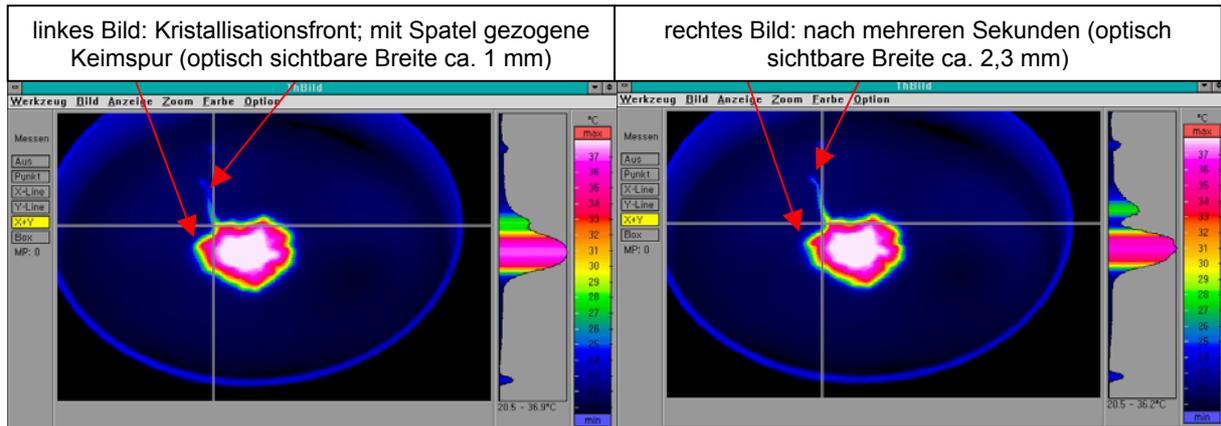


Abb. 28: IR-Thermographie am Beispiel einer langsam kristallisierenden Salzhydratschmelze

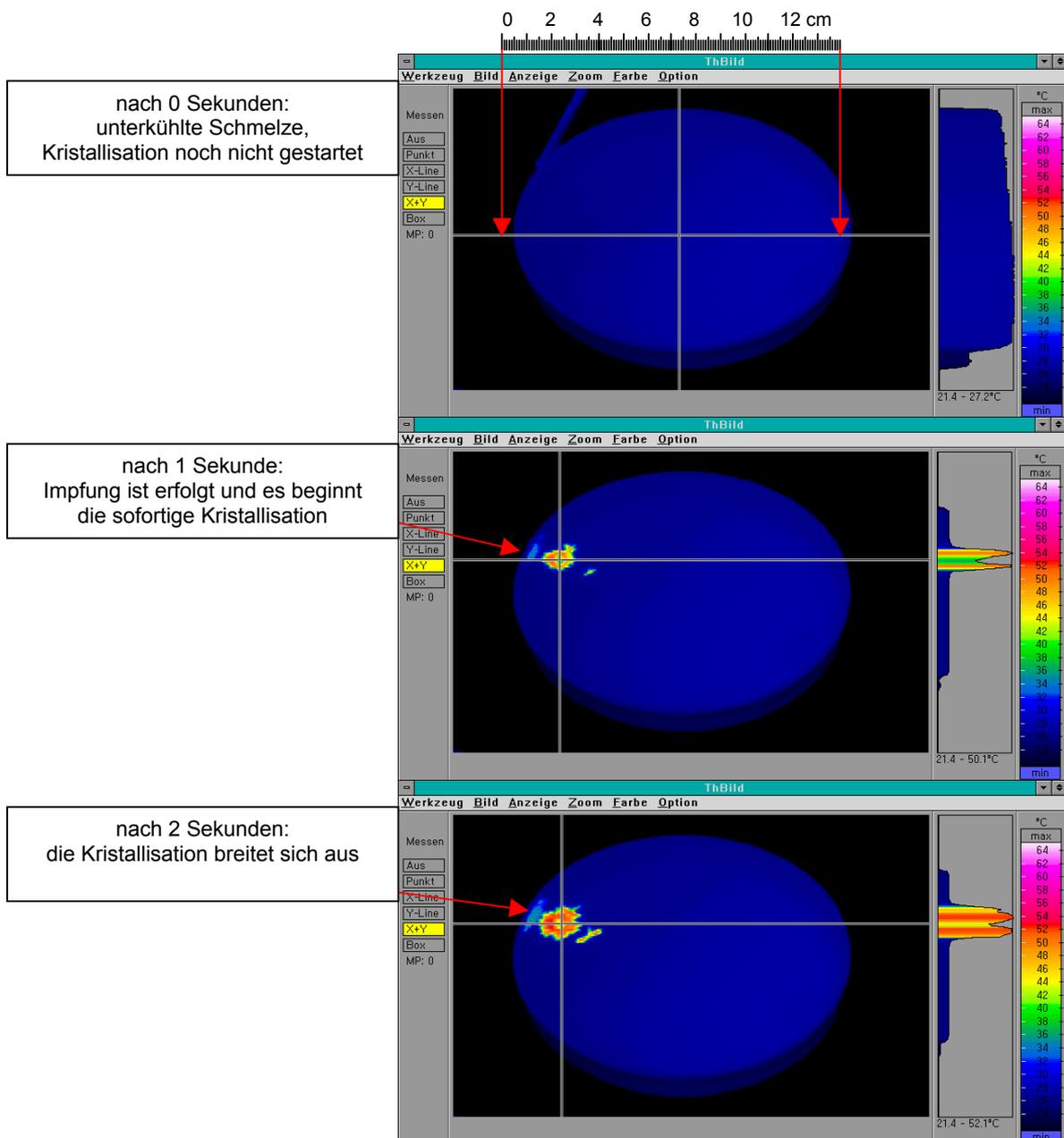


Abb. 29: IR-Thermographie am Beispiel einer schnell kristallisierenden Salzhydratschmelze

### **3.7. IR-Messung und Auswertung der Thermogramme**

#### **IR-Messung**

Die mit der Thermokamera gemessene Absolut-Temperatur der Schmelze weicht je nach Emissionsverhalten der Oberfläche von der realen Temperatur ab. Die Kalibrierung des Emissionskoeffizienten erfolgte durch ein in die Schmelze tauchendes Thermoelement.

Nach Sicherstellung einer homogenen Temperaturverteilung anhand der Thermogramme, wurde die zu messende Platte langsam abgekühlt. In dieser Zeit wurde in regelmäßigen Abständen (alle 2,4 Sekunden) ein Bild aufgenommen und auf der Festplatte des Steuerrechners gespeichert. Erfolgte bei einer bestimmten Temperatur die Kristallisation, entstand an dieser Stelle ein deutlicher Wärmeeffekt, der sich in den Thermoaufnahmen als gut sichtbarer Fleck zeigte (siehe Abb. 28 und Abb. 29). Mit fortschreitender Kristallisation breitete sich dieser Bereich über die gesamte Platte aus.

#### **Auswertung der IR-Aufnahmen**

Die während des Abkühlens aufgezeichneten Thermogramme wurden in der Auswertesoftware IRBIS PLUS zu einem Film zusammengefasst. Im ersten Bild des Filmes konnte der interessierende Bereich (in diesem Fall die Fläche der DC-Platte) markiert und eine integrale Temperatur über diesen Bereich erstellt werden, siehe Abb. 31. Beim folgenden Abspielen des Filmes wurde von jeder Aufnahme der Mittelwert der Temperatur berechnet und in einem Temperatur-Bildnummer-Diagramm dargestellt. Bei einem plötzlichen Anstieg der Kurve war sofort ersichtlich, bei welcher Aufnahme die Kristallisation begann. Mit Hilfe eines beweglichen Koordinatenkreuzes auf der Programmoberfläche und Kenntnis der Bemaßung der DC-Platte konnte die x-y-Position des aktiven Spots auf der Platte berechnet werden. Diese x-y-Daten wurden auf eine Schablone übertragen, welche die originalgetreuen Abbildungen der pipettierten Arrays mit durchnummerierten Spots enthielt. So war es möglich den entsprechenden Spot durch einfaches Ablesen zu bestimmen. Die Zusammensetzung des Spots konnte dann durch Rückkopplung mit den für das Pipettieren erstellten Bibliotheksdateien erhalten werden.

Beim Nachscreening erhielt jedes Vial in den Thermogrammen einen separaten Messbereich zugewiesen (Abb. 30). Von diesen bis zu 99 parallel erstellbaren Bereichen wurden während der Abkühlung die jeweiligen Maximaltemperaturen in einem Diagramm erfasst. Zur Auswertung der Kurven erfolgte der besseren Übersicht wegen eine Aufteilung in mehrere Diagramme. In Abb. 30 sind exemplarisch einige Kurvenverläufe eines Nachscreenings von kristallisierenden Lithiumnitrat-Trihydrat-Schmelzen dargestellt. Mit Hilfe der Diagramm-Legende sind aus dem integrierten Thermogramm die Kristallisationstemperaturen der

einzelnen Proben zugänglich. Die Probenzusammensetzung ergab sich aus der Nummer des jeweiligen Vials in den Bibliotheksdateien.

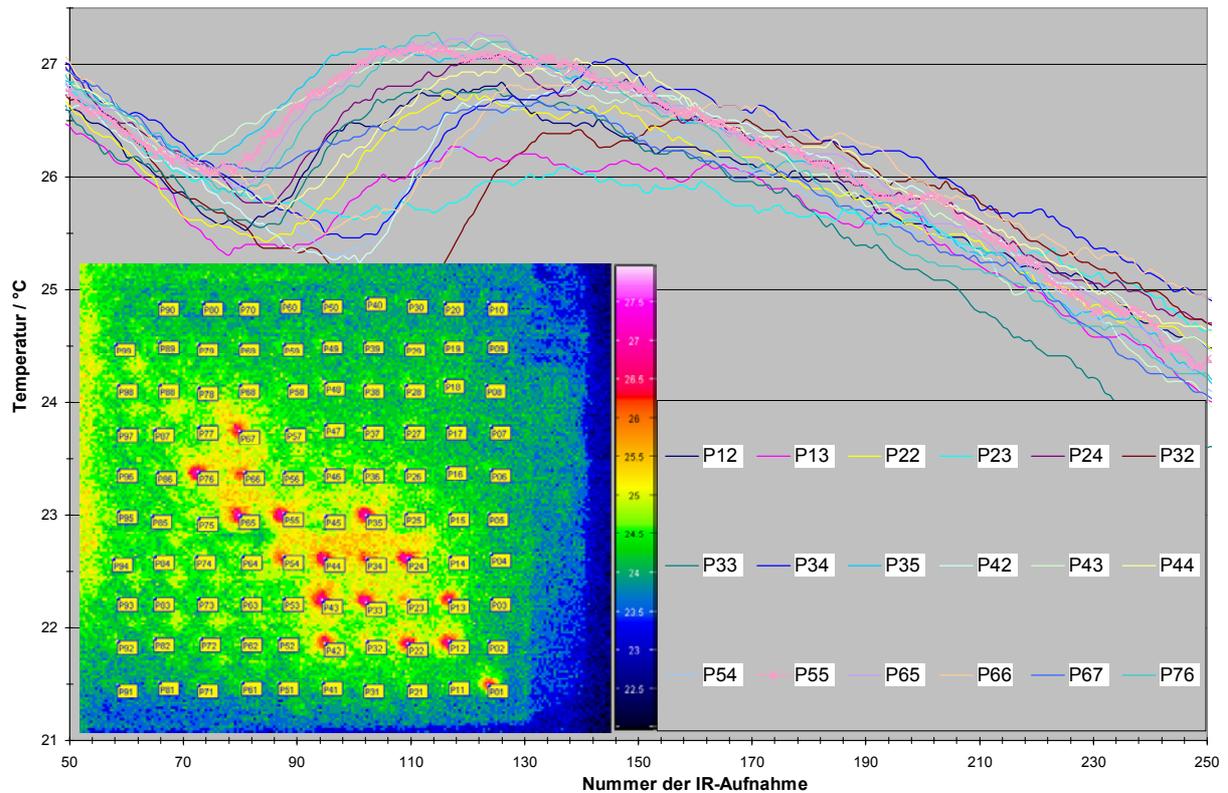


Abb. 30: Nachscreening: Temperatur-Bildnummer-Diagramm mit integrierter Thermoaufnahme

Zur Überprüfung der Genauigkeit des Verfahrens wurde im folgenden Beispiel (Abb. 31) eine DC-Platte einem Abkühlregime unterworfen und nach einiger Zeit an einer vorher exakt ausgemessenen Stelle die Kristallisation manuell ausgelöst.

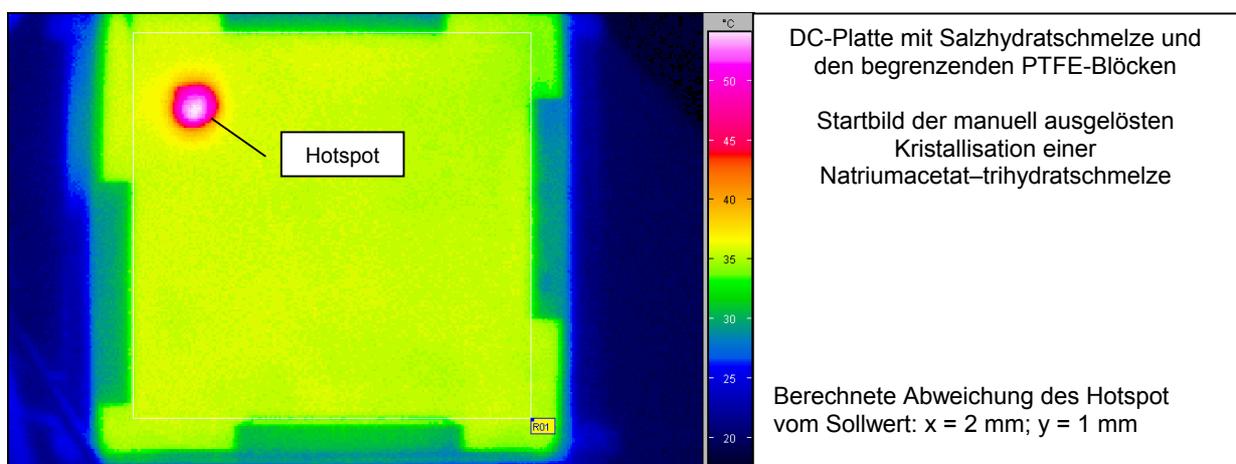


Abb. 31: Manuelle Kristallisationsinitiierung auf einer DC-Platte mit unterkühltem Natriumacetat-Trihydrat

Nach Abschluss der Auswerte-Prozedur konnte festgestellt werden, dass die maximale Abweichung vom Sollwert 2 mm beträgt. Bei einem Spotdurchmesser von 4 mm bis 5 mm kann davon ausgegangen werden, dass der aktive Spot mit dem in der Auswertung gefundenen übereinstimmt.

### **3.8. Datenmanagement**

Durch Aufnahme und Speicherung der Thermogramme wurden wöchentlich 3-6 GB an Daten erzeugt. Selbst mit den heutigen Festplattengrößen und den Möglichkeiten der Datenarchivierung über CD-Brenner war es kaum möglich, diese Mengen komfortabel zu verwalten. Bei externen Backup-Servern, wie sie beispielsweise das Rechenzentrum der TU Bergakademie Freiberg bereit hält, bestand immer noch das Problem der nicht unerheblichen Download-Zeiten beim Rückruf dieser Daten.

Im Verlauf der Arbeit zeigte es sich aber, dass keine Notwendigkeit bestand sämtliche Thermogramme zu archivieren. Am einfachsten gestaltete sich die Archivierung der Messungen zum Nachscreening in separaten Vials. Hier wurde von jeder Probe (bis zu 100 pro Array) ein individueller Temperatur-Zeitverlauf aufgenommen. Diese Verläufe konnten als x-y-Daten in ASCII-Dateien abgespeichert und bei Bedarf in jedem Tabellenverarbeitungsprogramm visualisiert werden. Damit reduzierte sich ohne Informationsverlust der Speicherbedarf eines IR-Filmes beim Nachscreening von 200-300 MB auf einige hundert KB.

Beim Screening der DC-Platten und Ti-Platten erfolgte zwar die Aufnahme des gesamten Plattenbereiches als IR-Film, spezielle Temperatur-Zeitverläufe wurden aber nur von ausgewählten Spots angefertigt und analog dem Nachscreening gespeichert. Bei interessanten Kristallisationseffekten erfolgte zusätzlich eine Archivierung von IR-Filmen. Von diesen Filmen waren jedoch nur die Ausschnitte innerhalb der relevanten Unterkühlungsbereiche, also vom Schmelzpunkt des Salzhydrates bis maximal 10 K Unterkühlung interessant und wurden gespeichert. Dies reduzierte einen solchen Datensatz von 200-300 MB auf 30-50 MB. Kristallisierten nach Beendigung eines Kühlzyklusses zusammenhängende Spotbereiche, wurden für spätere Vergleichszwecke digitale Photos aufgenommen und archiviert. Bei Kristallisationen innerhalb eines Kühlzyklus mit zu großer Unterkühlung erfolgte keine Archivierung des betreffenden Datensatzes.

Letztendlich reduzierte sich die wöchentlich zu archivierende Datenmenge auf durchschnittlich 300-500 MB.

## 4. Natriumacetat-Trihydrat

Im Verlauf des Screenings wurden insgesamt ca. 80.000 Materialkombinationen erstellt und auf ihre keimbildenden Eigenschaften für Natriumacetat-Trihydrat-Schmelzen getestet.

Das durchgeführte Screening lässt sich in drei Teilbereiche einteilen:

1. Screening von Salzpaarungen
2. Untersuchungen zum Natriumdiphosphat-Decahydrat
3. Kombination ausgewählter Alkalihydrogenphosphate

Für alle Untersuchungen wurden analysenreine Substanzen der Firmen Merck KGaA, Fluka und VEB Laborchemie Apolda als 0,1 M Maßlösungen verwendet (Ausnahmen sind in den einzelnen Screeningstufen angegeben). Die pipettierten Salzmischungen wurden zur Phaseneinstellung über Nacht bei den jeweilig angegebenen Temperaturen getempert.

Für die Herstellung der Salzhydratschmelze erfolgte ein Aufschmelzen von  $\text{NaCH}_3\text{COO} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  p.A. der Firma Merck KGaA im verschlossenen Rundkolben mit anschließender Temperung im Trockenschrank.

Die zur Messung vorbereiteten DC-Platten (mit Keimbildner, Hydratschmelze und Sperrschicht belegt) wurden auf dem Heiztisch für mindestens eine Stunde bei 80 bis 90 °C getempert. Die Abkühlung der Schmelzen erfolgte dann durch Ausschalten des Heiztisches. Der natürliche Temperaturgradient sorgte im interessierenden Temperaturbereich von 60 bis 40 °C für eine Abkühlgeschwindigkeit von ca. 2 K/min.

Zur Kalibrierung der Thermokamera und somit der in den Thermogrammen angezeigten Absoluttemperaturen, wurde jede Messung mit einem die Salzhydratschmelze kontaktierenden Mantelthermoelement abgeglichen.

Für die erste Stufe „Screening von Salzpaarungen“ erfolgte die Dosierung auf DC-Platten. Das Nachscreening wurde dann in separaten Borosilikat-Röhrchen durchgeführt. Bei den „Untersuchungen zum Natriumdiphosphat-Decahydrat“ hingegen wurde bereits beim Vorscreening in einzelne Vials pipettiert. Dies trifft auch für die dritte Stufe „Kombination ausgewählter Alkalihydrogenphosphate“ zu.

## 4.1. Screening von Salzpaarungen

Im Hinblick auf die unterschiedliche Verfügbarkeit der zu kombinierenden Substanzen erwies sich die Entwicklung von drei unterschiedlichen Arrayanordnungen auf den DC-Platten für das Screening der Salzpaarungen als notwendig. Diese sind in Tab. 6 zusammengefasst.

Tab. 6: Aufteilung der Arrays auf den DC-Platten

Anordnung	Arrays	Aufspreizung des Arrays	Spots / Array	Spots / Platte	Gesamt-spotvolumen	kleinste Dosiereinheit
A	6	18 x 18 Spots	324	1944	4-7 µl	0,5 µl
B	9	16 x 16 Spots	256	2304	3-6 µl	0,5 µl
C	4	21 x 21 Spots	441	1764	10 µl	0,5 µl

Angegeben sind die Anzahl der Arrays pro Platte sowie die Spotverteilungen und die Dosiervolumina. Im Folgenden werden die Substanzverteilungen der drei Varianten näher betrachtet. In den tabellarischen Übersichten sind die Substanzkombinationen der einzelnen Arrays in Ionenschreibweise, getrennt nach Kation und Anion, aufgetragen. Dies vereinfacht einen Vergleich der pipettierten DC-Platten untereinander. Im Anschluss daran wird eine Übersicht der erzielten potenziellen Treffer aller drei Varianten gegeben.

### 4.1.1. Reziproke Salzpaare – Anordnung A

Das Screening von Salzpaarungen beinhaltete zunächst die Kombination von Verbindungen in reziproken Salzpaaren. Dafür war es erforderlich, dass alle vier Ausgangskomponenten in Form ihrer Maßlösungen zugänglich sind. Auf einer DC-Platte konnten so sechs verschiedene Arrays (oder Destination) mit einer Aufspaltung von 18 x 18 Spots angeordnet werden.

In diesem ersten Schritt wurden die leicht zersetzbaren Nitrate und Acetate der Erdalkali- und Schwermetalle miteinander kombiniert. Die Salze der Metalle Mg, Ca, Sr, Ba, Co, Ni, Cu, Zn und Pb standen zur Verfügung. Die Belegung der Arrays auf den einzelnen DC-Platten zeigt Tab. 7.

Die Nummern der DC-Platten sind nach der jeweiligen Temperbedingung (grün bei 200 °C, rot bei 400 °C) farblich codiert. Ist eine Substanzkombination entsprechend grün oder rot markiert, wurde bei der Auswertung der zugehörigen Thermogramme mindestens ein potenzieller Treffer detektiert.

Tab. 7: Arrayanordnung der reziproken Salzpaare auf DC-Platten

12 h getempert bei:		1. Platte: 200 °C; 2. Platte: 400 °C				
DC-Platten	01, 02	03, 04	05, 06	07, 08	09, 10	11, 12
<b>Kationen</b>						
Array 1	Mg <sup>2+</sup> Ba <sup>2+</sup>	Co <sup>2+</sup> Ni <sup>2+</sup>	Pb <sup>2+</sup> Mg <sup>2+</sup>	Mg <sup>2+</sup> Cu <sup>2+</sup>	Sr <sup>2+</sup> Co <sup>2+</sup>	Ba <sup>2+</sup> Co <sup>2+</sup>
Array 2	Mg <sup>2+</sup> Ca <sup>2+</sup>	Co <sup>2+</sup> Cu <sup>2+</sup>	Pb <sup>2+</sup> Ca <sup>2+</sup>	Mg <sup>2+</sup> Zn <sup>2+</sup>	Sr <sup>2+</sup> Ni <sup>2+</sup>	Ba <sup>2+</sup> Ni <sup>2+</sup>
Array 3	Mg <sup>2+</sup> Sr <sup>2+</sup>	Co <sup>2+</sup> Zn <sup>2+</sup>	Pb <sup>2+</sup> Sr <sup>2+</sup>	Ca <sup>2+</sup> Co <sup>2+</sup>	Sr <sup>2+</sup> Cu <sup>2+</sup>	Ba <sup>2+</sup> Cu <sup>2+</sup>
Array 4	Ba <sup>2+</sup> Ca <sup>2+</sup>	Ni <sup>2+</sup> Cu <sup>2+</sup>	Pb <sup>2+</sup> Ba <sup>2+</sup>	Ca <sup>2+</sup> Ni <sup>2+</sup>	Sr <sup>2+</sup> Zn <sup>2+</sup>	Ba <sup>2+</sup> Zn <sup>2+</sup>
Array 5	Ba <sup>2+</sup> Sr <sup>2+</sup>	Ni <sup>2+</sup> Zn <sup>2+</sup>	Mg <sup>2+</sup> Co <sup>2+</sup>	Ca <sup>2+</sup> Cu <sup>2+</sup>	Pb <sup>2+</sup> Co <sup>2+</sup>	Pb <sup>2+</sup> Cu <sup>2+</sup>
Array 6	Ca <sup>2+</sup> Sr <sup>2+</sup>	Cu <sup>2+</sup> Zn <sup>2+</sup>	Mg <sup>2+</sup> Ni <sup>2+</sup>	Ca <sup>2+</sup> Zn <sup>2+</sup>	Pb <sup>2+</sup> Ni <sup>2+</sup>	Pb <sup>2+</sup> Zn <sup>2+</sup>
<b>Anionen</b>						
Array 1	Nitrat	Nitrat	Nitrat	Nitrat	Nitrat	Nitrat
Array 2						
Array 3						
Array 4						
Array 5						
Array 6						
Array 1	Acetat	Acetat	Acetat	Acetat	Acetat	Acetat
Array 2						
Array 3						
Array 4						
Array 5						
Array 6						

#### 4.1.2. Teilsysteme reziproker Salzpaare – Anordnung B

Die Bildung reziproker Salzpaare setzte voraus, dass alle vier Komponenten zumindest soweit wasserlöslich sind, dass die zum Pipettieren notwendigen Maßlösungen hergestellt werden konnten. War dies nicht der Fall, wie beispielsweise bei den Phosphaten der Erdalkali- und Schwermetalle, konnten lediglich Teilsysteme eines reziproken Salzpaars pipettiert werden.

Für ein sinnvolles Screening solcher Verbindungen konnten diese nicht untereinander, sondern nur mit einem löslichen Alkali- oder Ammoniumphosphat kombiniert werden. In diesem Fall war es möglich, die Teilsysteme mit drei dosierfähigen Komponenten zu pipettieren. Die Bildung der schwerlöslichen Phosphate erfolgte dann durch Fällungsreaktionen auf dem Probenträger.

Bei der Erstellung der Kombinationen wurde für diesen Schritt das Acetat gegen verschiedene Phosphate ausgetauscht.

Daraus resultierten für die Kombinationen folgende Ionen:

- Anionen: Nitrat, Phosphat, Dihydrogenphosphat, Diphosphat
- einwertige Kationen: Li, Na, K, NH<sub>4</sub>, Ag
- zweiwertige Kationen: Mg, Ca, Sr, Ba, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Pb
- dreiwertige Kationen: Al, Cr, Fe

Die Aufteilung der Arrays zeigt Tab. 8. Für eine vergleichbare Spotdichte im Komponentenraum brauchten in den Mischungssystemen mit drei Salzen weniger Proben generiert zu werden als bei einem reziproken Salzpaar. Bei gleichzeitiger geringfügiger Verkleinerung des maximalen Spotvolumens von 7 µl in Variante 1 auf 6 µl konnte der Abstand benachbarter Spots auf den DC-Platten verringert werden. Dies ermöglichte das Pipettieren von 9 Arrays auf einer Platte. Zur Erlangung einer größeren Diversität, wurde in dieser Anordnung eine zusätzliche Temperbedingung (100 °C) eingeführt. Für jede Arrayanordnung wurden also drei DC-Platten pipettiert und bei 100, 200 oder 400 °C getempert. Die geringsten Unterkühlungen zeigten mehrere Arrays in der „400 °C Stufe“, worauf diese auf einer weiteren DC-Platte (Nr. 58 in Tab. 8) zusammengefasst wurden.

Tab. 8: Arrayanordnung der 3-Salz-Mischungssysteme auf den DC-Platten

12 h getempert bei:	1. Platte: 100 °C; 2. Platte: 200 °C; 3. Platte: 400 °C						400 °C
DC-Platten	13, 14, 15	16, 17, 18	19, 20, 21	22, 23, 24	25, 26, 27	28, 29, 30	58
<b>Kationen</b>							
Array 1	Na <sup>+</sup> Mg <sup>2+</sup>	Na <sup>+</sup> Ba <sup>2+</sup>	Na <sup>+</sup> Fe <sup>3+</sup>	Na <sup>+</sup> Cu <sup>2+</sup>	Na <sup>+</sup> Pb <sup>2+</sup>	Na <sup>+</sup> Mg <sup>2+</sup>	Na <sup>+</sup> Mg <sup>2+</sup>
Array 2	Na <sup>+</sup> Ca <sup>2+</sup>	Na <sup>+</sup> Co <sup>2+</sup>	Na <sup>+</sup> Cr <sup>3+</sup>	Na <sup>+</sup> Zn <sup>2+</sup>	Na <sup>+</sup> Ag <sup>+</sup>	Na <sup>+</sup> Ca <sup>2+</sup>	Na <sup>+</sup> Ba <sup>2+</sup>
Array 3	Na <sup>+</sup> Sr <sup>2+</sup>	Na <sup>+</sup> Mn <sup>2+</sup>	Na <sup>+</sup> Al <sup>3+</sup>	Na <sup>+</sup> Ni <sup>2+</sup>	Na <sup>+</sup> Li <sup>+</sup>	Na <sup>+</sup> Sr <sup>2+</sup>	Na <sup>+</sup> Mn <sup>2+</sup>
Array 4	K <sup>+</sup> Mg <sup>2+</sup>	K <sup>+</sup> Ba <sup>2+</sup>	K <sup>+</sup> Fe <sup>3+</sup>	K <sup>+</sup> Cu <sup>2+</sup>	K <sup>+</sup> Pb <sup>2+</sup>	K <sup>+</sup> Mg <sup>2+</sup>	Na <sup>+</sup> Mg <sup>2+</sup>
Array 5	K <sup>+</sup> Ca <sup>2+</sup>	K <sup>+</sup> Co <sup>2+</sup>	K <sup>+</sup> Cr <sup>3+</sup>	K <sup>+</sup> Zn <sup>2+</sup>	K <sup>+</sup> Ag <sup>+</sup>	K <sup>+</sup> Ca <sup>2+</sup>	Na <sup>+</sup> Ba <sup>2+</sup>
Array 6	K <sup>+</sup> Sr <sup>2+</sup>	K <sup>+</sup> Mn <sup>2+</sup>	K <sup>+</sup> Al <sup>3+</sup>	K <sup>+</sup> Ni <sup>2+</sup>	K <sup>+</sup> Li <sup>+</sup>	K <sup>+</sup> Sr <sup>2+</sup>	Na <sup>+</sup> Mn <sup>2+</sup>
Array 7	Na <sup>+</sup> Mg <sup>2+</sup>	Na <sup>+</sup> Ba <sup>2+</sup>	Na <sup>+</sup> Fe <sup>3+</sup>	Na <sup>+</sup> Cu <sup>2+</sup>	Na <sup>+</sup> Pb <sup>2+</sup>	(NH <sub>4</sub> ) <sup>+</sup> Mg <sup>2+</sup>	Na <sup>+</sup> Mg <sup>2+</sup>
Array 8	Na <sup>+</sup> Ca <sup>2+</sup>	Na <sup>+</sup> Co <sup>2+</sup>	Na <sup>+</sup> Cr <sup>3+</sup>	Na <sup>+</sup> Zn <sup>2+</sup>	Na <sup>+</sup> Ag <sup>+</sup>	(NH <sub>4</sub> ) <sup>+</sup> Ca <sup>2+</sup>	Na <sup>+</sup> Ba <sup>2+</sup>
Array 9	Na <sup>+</sup> Sr <sup>2+</sup>	Na <sup>+</sup> Mn <sup>2+</sup>	Na <sup>+</sup> Al <sup>3+</sup>	Na <sup>+</sup> Ni <sup>2+</sup>	Na <sup>+</sup> Li <sup>+</sup>	(NH <sub>4</sub> ) <sup>+</sup> Sr <sup>2+</sup>	Na <sup>+</sup> Mn <sup>2+</sup>
<b>Anionen</b>							
Array 1	Nitrat	Nitrat	Nitrat	Nitrat	Nitrat	Nitrat	Nitrat
Array 2							
Array 3							
Array 4	Phosphat	Phosphat	Phosphat	Phosphat	Phosphat	Nitrat	Nitrat
Array 5							
Array 6							
Array 7	Dihydrogenphosphat	Dihydrogenphosphat	Dihydrogenphosphat	Dihydrogenphosphat	Dihydrogenphosphat	Dihydrogenphosphat	Dihydrogenphosphat
Array 8							
Array 9							

#### 4.1.3. Verhältnisvariation von 1 bis 3 aus 4 Salzen - Anordnung C

Diese dritte Variante bietet eine Möglichkeit zwei schwerlösliche Diphosphate oder Phosphat und Diphosphat (mit dem gleichen Erdalkali- oder Schwermetallion) in einem Spot zu erhalten. Dies wurde durch Kombination zweier Nitrate der Metalle Ca, Co, Mg, Mn, Ni, Ba und Cr mit Kaliumphosphat und Natriumdiphosphat (Tab. 9) in jedem Array erreicht. Das

führt beispielsweise im ersten Array der Platte 43 (neben den fünf Teilsystemen der reziproken Salpaare) zu den beiden Systemen  $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7\text{-Mn}(\text{NO}_3)_2\text{-Ni}(\text{NO}_3)_2$  und  $\text{K}_3\text{PO}_4\text{-Na}_4\text{P}_2\text{O}_7\text{-Ni}(\text{NO}_3)_2$ . Wie diese Anordnungen entstehen, wurde bereits in Kap. 3.2.4 beschrieben.

Durch Variation der Verhältnisse der vier Salze um jeweils 5 % ergab sich ein Array mit 21 x 21 Spots. Die Größe eines Arrays mit 441 Spots gestattete in dieser Variante lediglich eine Pipettierung von vier Arrays pro DC-Platte. Diese sind in Tab. 9 aufgeführt.

Tab. 9: Arrayanordnung bei Variation von vier Salzen mit fünf bis acht Ionen

12 h getempert bei:	1. Platte: 100 °C; 2. Platte: 200 °C; 3. Platte: 400 °C		
DC-Platten	43, 44, 45	46, 47, 48	49, 50, 51
Kationen			
Array 1	$\text{K}^+ \text{Na}^+ \text{Mn}^{2+} \text{Co}^{2+}$	$\text{K}^+ \text{Na}^+ \text{Mn}^{2+} \text{Ni}^{2+}$	$\text{K}^+ \text{Na}^+ \text{Co}^{2+} \text{Ni}^{2+}$
Array 2	$\text{K}^+ \text{Na}^+ \text{Ni}^{2+} \text{Ca}^{2+}$	$\text{K}^+ \text{Na}^+ \text{Mn}^{2+} \text{Ca}^{2+}$	$\text{K}^+ \text{Na}^+ \text{Co}^{2+} \text{Ca}^{2+}$
Array 3	$\text{K}^+ \text{Na}^+ \text{Mg}^{2+} \text{Ba}^{2+}$	$\text{K}^+ \text{Na}^+ \text{Mn}^{2+} \text{Mg}^{2+}$	$\text{K}^+ \text{Na}^+ \text{Co}^{2+} \text{Mg}^{2+}$
Array 4	$\text{K}^+ \text{Na}^+ \text{Mn}^{2+} \text{Cr}^{3+}$	$\text{K}^+ \text{Na}^+ \text{Mn}^{2+} \text{Ba}^{2+}$	$\text{K}^+ \text{Na}^+ \text{Co}^{2+} \text{Ba}^{2+}$
Anionen			
Array 1	Phosphat Diphosphat Nitrat Nitrat	Phosphat Diphosphat Nitrat Nitrat	Phosphat Diphosphat Nitrat Nitrat
Array 2			
Array 3			
Array 4			

Die Reihenfolge der angegebenen Kationen innerhalb eines Arrays entspricht der Reihenfolge der zur Substanz gehörenden Anionen.

Eine Zusammenfassung der potenziellen Treffer aller drei Varianten des Screenings von Salzpaarungen ist in Tab. 10 gegeben. Zu den Paarungen sind die Kristallisationstemperaturen, die Spotnummern und die Temperaturbedingungen der betreffenden DC-Platte angegeben. Die farblich markierten Spots werden im weiteren Verlauf ausführlicher diskutiert.

Tab. 10: Zusammenfassung der potenziellen Treffer des Screenings von Salzpaarungen

Start der Kristallisation	Platte	Array	Spot	Salzpaarung	Temperaturbedingung
59 °C	15	4	151	$\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7\text{-Mg}(\text{NO}_3)_2$	400 °C / 12 h
59 °C	29a	4	223	$\text{KH}_2\text{PO}_4\text{-Mg}(\text{NO}_3)_2$	200 °C / 12 h
58 °C	18	9	84	$\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7\text{-Mn}(\text{NO}_3)_2$	400 °C / 60 h
53 °C	58a	7	76	$\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7\text{-Mg}(\text{NO}_3)_2$	400 °C / 12 h
53 °C	58a	8	251	$\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7\text{-Ba}(\text{NO}_3)_2$	400 °C / 12 h
52 °C	15	5	119	$\text{K}_3\text{PO}_4\text{-Mg}(\text{NO}_3)_2$	400 °C / 12 h
52 °C	15	7	147	$\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7\text{-Mg}(\text{NO}_3)_2$	400 °C / 12 h
52 °C	18b	7	45	$\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7\text{-Ba}(\text{NO}_3)_2$	400 °C / 12 h
51 °C	15	7	191	$\text{K}_3\text{PO}_4\text{-Ca}(\text{NO}_3)_2$	400 °C / 12 h
49 °C	51	3	/	$\text{K}_3\text{PO}_4\text{-Na}_4\text{P}_2\text{O}_7\text{-Co}(\text{NO}_3)_2\text{-Mg}(\text{NO}_3)_2$	400 °C / 12 h
48 °C	17	3	72	$\text{Na}_3\text{PO}_4\text{-Mn}(\text{NO}_3)_2$	100 °C / 60 h
48 °C	47	2	66	$\text{K}_3\text{PO}_4\text{-Na}_4\text{P}_2\text{O}_7\text{-Mn}(\text{NO}_3)_2$	200 °C / 12 h
48 °C	47	4	78	$\text{K}_3\text{PO}_4\text{-Mn}(\text{NO}_3)_2\text{-Ba}(\text{NO}_3)_2$	200 °C / 12 h
47.5 °C	47	1	245	$\text{K}_3\text{PO}_4\text{-Mn}(\text{NO}_3)_2\text{-Ni}(\text{NO}_3)_2$	200 °C / 12 h
47 °C	29i	3	206	$\text{NaH}_2\text{PO}_4\text{-Sr}(\text{NO}_3)_2$	200 °C / 12 h
45 °C	15b	7	119	$\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7\text{-Mg}(\text{NO}_3)_2$	400 °C / 12 h
45 °C	16	1	228	$\text{Na}_3\text{PO}_4\text{-Ba}(\text{NO}_3)_2$	200 °C / 12 h
44 °C	49	4	149	$\text{K}_3\text{PO}_4\text{-Na}_4\text{P}_2\text{O}_7\text{-Co}(\text{NO}_3)_2$	100 °C / 12 h
43 °C	29b	2	108	$\text{NaH}_2\text{PO}_4\text{-Ca}(\text{NO}_3)_2$	200 °C / 12 h
43 °C	30	1	112	$\text{NaH}_2\text{PO}_4\text{-Mg}(\text{NO}_3)_2$	400 °C / 12 h
41.5 °C	47b	1	98	$\text{K}_3\text{PO}_4\text{-Mn}(\text{NO}_3)_2\text{-Ni}(\text{NO}_3)_2$	200 °C / 12 h
40 °C	20	8	243	$\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7\text{-Cr}(\text{NO}_3)_3$	200 °C / 12 h
39 °C	08	4	149	$\text{Ca}(\text{NO}_3)_2\text{-Ni}(\text{CH}_3\text{COO})_2$	400 °C / 12 h
39 °C	21	2	2	$\text{Na}_3\text{PO}_4\text{-Cr}(\text{NO}_3)_2$	400 °C / 12 h
39 °C	29h	2	15	$\text{NaH}_2\text{PO}_4\text{-Ca}(\text{NO}_3)_2$	200 °C / 12 h
39 °C	43	1	188	$\text{K}_3\text{PO}_4\text{-Mn}(\text{NO}_3)_2\text{-Co}(\text{NO}_3)_2$	100 °C / 12 h
36 °C	50	1	343	$\text{K}_3\text{PO}_4\text{-Na}_4\text{P}_2\text{O}_7\text{-Co}(\text{NO}_3)_2$	200 °C / 12 h
35 °C	29c	3	42	$\text{NaH}_2\text{PO}_4\text{-Sr}(\text{NO}_3)_2$	200 °C / 12 h
27 °C	05	5	127	$\text{Mg}(\text{NO}_3)_2\text{-Co}(\text{CH}_3\text{COO})_2$	200 °C / 12 h

Bei näherer Untersuchung der potenziellen Treffer (erneutes Pipettieren auf DC-Platten und Versuchen in separaten Vials) zeigte sich deutlich, dass es Probleme mit der Wiederholbarkeit der Kristallisation von aktiven Materialkombinationen und den Unterkühlungstemperaturen gab. Dies soll an zwei Beispielen gezeigt werden.

### **Beispiel 1:**

Bei den „rot“ markierten potenziellen Treffern aus Tab. 10 handelt es sich um Kombinationen der Nitrats von  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  und  $\text{Sr}^{2+}$  mit den Dihydrogenphosphaten von  $\text{Na}^+$  und  $\text{K}^+$  einer bei 200 °C getemperten DC-Platte. Aufgrund der praktisch nicht vorhandenen Unterkühlung eines Spots aus dem Kalium-Magnesium-Array wurden von dieser Platte mehrere

Wiederholungsmessungen durchgeführt. Insgesamt konnte diese Anordnung neun mal bei größtmöglicher Konstanz der Bedingungen präpariert und vermessen werden.

In den drei Platten 29a, 29b und 29c stammten die zuerst kristallisierenden Spots aus drei unterschiedlichen Systemen (K-Mg, Na-Ca und Na-Sr). Die Kristallisationen der Platten „b“ und „c“ setzten erst bei 43 °C und 35 °C ein. Die darauffolgenden fünf Wiederholungen 29d bis 29h zeigten so starke Unterkühlungen, dass eine Auswertung unterblieb. Die Platte 29i startete hingegen wieder im Natrium-Strontium-System, diesmal aber mit einer geringeren Kristallisationstemperatur von 47 °C. Daher kann von einem reproduzierbaren Kristallisationsverhalten nicht ausgegangen werden.

### **Beispiel 2:**

Hier wurden die Arrays der drei potenziellen Treffer mit den interessantesten Unterkühlungen auf einer Wiederholungsplatte vereint. Zu dieser Auswahl zählen die in Tab. 10 „blau“ markierten Salzpaarungen von Natriumdiphosphat mit Magnesium-, Mangan- und Bariumnitrat, welche bei 400 °C temperten. Zur Bestimmung der Reproduzierbarkeit erfolgte eine Dreifachpipettierung dieser Arrays auf einer DC-Platte. Daraus ergab sich Platte 58 (siehe Tab. 8). Diese Platte wurde wiederum als dreifache Wiederholung hergestellt (58a bis 58c). Ein Erfolg versprechender Spot sollte also zumindest auf einer Platte in allen drei Wiederholungsarrays bei vergleichbaren Unterkühlungen starten.

Beobachtet wurde auf der ersten Platte 58a die in Tab. 10 mit „grün“ markierten Spots der Systeme Na-Mg und Na-Ba, allerdings ohne Wiederholung in den Kontrollarrays der gleichen DC-Platte. Die Platten 58b und 58c unterkühlten bis auf Raumtemperatur.

#### **4.1.4. Untersuchungen zum Trägermaterial**

Für die unbefriedigenden Reproduzierbarkeiten des Unterkühlungsverhaltens der gemessenen DC-Platten wurden folgende Ursachen in Betracht gezogen:

1. Die Menge an Keimbildner im porösen Träger reicht nicht aus.
2. Die aufdosierten Komponenten kristallisieren nicht, aufgrund der Verteilung im porösen Träger.
3. Es finden Reaktionen zwischen den aufdosierten Salzen und dem porösen SiO<sub>2</sub>-Trägermaterial statt (Silikatbildung).

Daher wurden zusätzliche Experimente zur Kristallisation durchgeführt:

### **Problem 1 - Keimbildnermenge**

Die Fähigkeit einer Natriumacetat-Trihydrat-Schmelze durch pipettierte Spotvolumina auf einer DC-Platte zu kristallisieren, konnte über Eigenkeimbildung im gegebenen Volumenbereich nachgewiesen werden. Hierzu wurde eine 0,1 molare Natriumacetat-Lösung als Spotmaterial pipettiert, eingetrocknet und durch offene Lagerung zum Trihydrat rehydratisiert. Bei Kontaktierung mit der unterkühlten Salzhydratschmelze erfolgte sofortige Kristallisation.

### **Problem 2 - Kristallinität**

Liegen die durch Temperung gebildeten Phasen auf dem Kieselgelträger kristallin oder amorph vor, und wie dicht ist die Kieselgeloberfläche belegt?

Hierzu wurden jeweils 10 µl einer 0,1 M und 7,1 M CsCl-Lösung auf DC-Platten dosiert, diese getempert und anschließend REM-Aufnahmen (Raster-Elektronen-Mikroskopie) von ihnen angefertigt. Für die rasterelektronischen Aufnahmen der mit Kohlenstoff beschichteten Proben stand ein Gerät XL30 der Firma Philips mit einer Beschleunigungsspannung von 25 kV am Institut für Silikatechnik der TU Bergakademie Freiberg zur Verfügung.

Die linke Aufnahme in Abb. 32 erfolgte im Back-Scattered-Electron-Modus (BSE) und die rechte im Sekundär-Electron Modus (SE). Für die linke Aufnahme wurde Kieselgel mit einer 0,1 M CsCl-Lösung belegt. Dies entsprach der beim Screening am häufigsten genutzten Konzentrationen. Bis zu einer 2000fachen Vergrößerung waren keine Kristallite erkennbar. Mit Hilfe der Mikrosonde ließ sich das Salz jedoch zweifelsfrei nachweisen (98,1 mass% SiO<sub>2</sub>, 1,7 mass% Cs<sub>2</sub>O). Diese Elementverteilung galt auch für kleinere Aggregate.

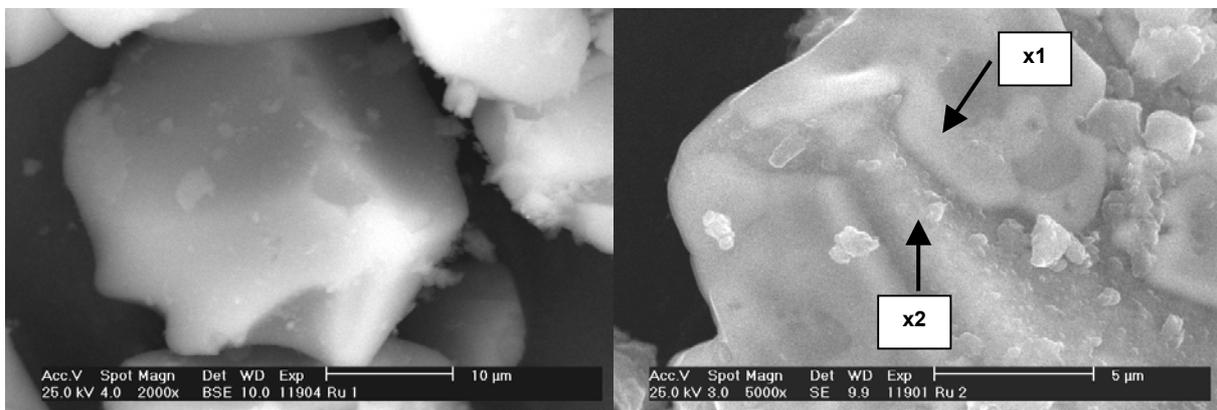


Abb. 32: REM-Aufnahmen von CsCl auf Kieselgel: links 0,1 M CsCl-Lösung (im BSE-Modus), rechts 7,1 M CsCl-Lösung (im SE-Modus)

Für die rechte Aufnahme wurde eine 7,1 M CsCl-Lösung verwendet. Wie in der linken Abbildung bestanden auch hier die kleineren Partikel zum überwiegenden Teil aus  $\text{SiO}_2$ . Trotz dieser hohen Salzkonzentration konnten bis zu einer 5000fachen Vergrößerung keine CsCl-Kristallite beobachtet werden. Dies führte zu der Vermutung, dass Kristallitgrößen  $< 1 \mu\text{m}$  vorliegen müssen. An den mit „x1“ und „x2“ markierten Punkten wurde mit der Mikrosonde die Elementverteilung bestimmt. Demnach handelt es sich bei „x1“ um ein cäsiumreiches Gebiet (18,9 mass%  $\text{SiO}_2$ , 66,1 mass%  $\text{Cs}_2\text{O}$ ) und bei „x2“ um ein Gebiet mit geringerer Salzabscheidung (37,1 mass%  $\text{SiO}_2$ , 50,6 mass%  $\text{Cs}_2\text{O}$ ).

Eine REM-Aufnahme der gleichen Probe (10  $\mu\text{l}$  einer 7,1 M CsCl-Lösung) zeigte im Back-Scattered-Electron-Modus die Bereiche der flächigen Salzabscheidungen noch deutlicher. Diese sind in Abb. 33 als besonders helle Partien zu erkennen. In den dunkleren Gebieten ist der Anteil an Silizium deutlich höher. Ursache für diese Helligkeitsunterschiede im BSE-Modus ist die unterschiedliche Menge erzeugter back-scattered Elektronen der Elemente Cäsium und Silizium.

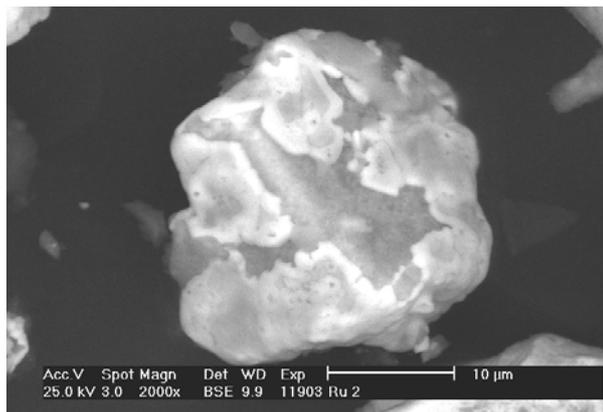


Abb. 33: REM-Aufnahme von CsCl auf Kieselgel: 7,1 M CsCl-Lösung (im BSE-Modus)

### **Problem 3 - Silikatbildung**

Auf den DC-Platten kann die Bildung von Siliko-Phosphat-Phasen nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Die Bildung dieser Phasen erfolgt in der Regel bei höheren Temperaturen. Durch die äußerst feine Verteilung des Spotmaterials auf dem hochporösen Kieselgelträger ist jedoch eine Phasenbildung bei den gewählten Temperbedingungen nicht auszuschließen. Das hätte eine drastische Reduktion der angestrebten, hohen Diversität der Salzkombinationen zur Folge.

Zur Untersuchung des Einflusses von Kieselgel auf das Kristallisationsverhalten eines potenziellen Treffers wurde ein ausgewähltes Composition Array einmal in Vials mit und einmal ohne Kieselgel pipettiert. Nach Zugabe der Schmelze wurde versucht über mehrere Heiz-Kühlzyklen das Kristallisationsverhalten dieses Composition Arrays von der

ursprünglichen DC-Platte zu wiederholen. Das Unterkühlungsverhalten war jedoch derart unregelmäßig, dass keine Schlüsse gezogen werden konnten.

Die Frage, inwieweit aktivierte Oberflächen frisch getemperter Kieselgelplatten die Kristallisation besser initiieren als zwischen Temperung und Messung gelagerte Platten, wurde nicht explizit untersucht. Die Untersuchungen zur Reproduzierbarkeit lassen aber vermuten, dass die Lagerung fertig getemperter Platten das Keimbildungsvermögen herabsetzt. Möglicherweise ist das mit Rehydratationsvorgängen des Plattenmaterials beziehungsweise des äußerst fein verteilten Spotmaterials erklärbar.

Als prinzipielle Schwierigkeit für Reproduzierbarkeitstests stellte sich auch die eingeschränkte Haltbarkeit des Kieselgels auf den DC-Platten heraus, die mehrere Kristallisationsversuche auf einer Platte nicht zuließ. Nach erfolgter Kristallisation bewirkte das Wachstum der Natriumacetat-Trihydrat-Kristalle eine mechanische Zerstörung der Kieselgelschicht, stellenweise unter Ablösung vom Glasträger.

Daher wurde entschieden, die DC-Platten durch Träger zu ersetzen, welche es erlauben, eine Platte mit potenziellen Treffern mehrfach zu screenen. Diese wurden bereits in Kap. 3.3.1 vorgestellt.

## **4.2. Untersuchungen an $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ als Kristallisations-initiator**

In den meisten potenziellen Treffern sind Phosphate und das in der Literatur beschriebene Natriumdiphosphat enthalten. Die Literaturangaben bezüglich der Zuverlässigkeit des  $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$  als Keimbildner für Natriumacetat-Trihydrat sind sehr widersprüchlich (Wada<sup>102</sup>). Daher besteht die Möglichkeit, dass für die Keimbildung bestimmte Verunreinigungen im  $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$  notwendig sind. Ein weiterer Teil der Arbeit befasste sich deshalb mit der gezielten Verunreinigung von Natriumdiphosphat-Decahydrat.

### **4.2.1. Vorscreening**

In diesem Screening wurde  $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$  in separaten Vials mit 57 verschiedenen Verbindungen aus dem Substanzpool versetzt (Tab. 11). Jeweils 10 µl der 0,1 M Maßlösungen der einzelnen Substanzen wurden zu 20 µl einer bei Raumtemperatur gesättigten Natriumdiphosphatlösung gegeben.

---

<sup>102</sup>Wada, T., Bull. Chem. Soc. Jpn. 58 (3) (1985) 919

Tab. 11: Substanzen (ohne Angabe der Hydratstufe) für die gezielte Verunreinigung von Natriumdiphosphat

$(\text{NH}_4)_2\text{Cr}_2\text{O}_7$	$\text{Cr}(\text{NO}_3)_3$	$\text{K}_3\text{PO}_4$	$\text{Na}_2\text{CO}_3$	$\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$
$(\text{NH}_4)_2\text{Fe}(\text{SO}_4)_2$	$\text{Cr}_2(\text{SO}_4)_3$	$\text{KCH}_3\text{COO}$	$\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$	$\text{NH}_4\text{NO}_3$
$(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$	$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2$	$\text{KH}_2\text{PO}_4$	$\text{Na}_2\text{HPO}_4$	$\text{Ni}(\text{CH}_3\text{COO})_2$
$\text{AgNO}_3$	$\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$	$\text{KNO}_3$	$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$	$\text{Ni}(\text{NO}_3)_2$
$\text{Al}(\text{NO}_3)_3$	$\text{CuSO}_4$	$\text{KOH}$	$\text{Na}_2\text{SO}_4$	$\text{NiSO}_4$
$\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$	$\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$	$\text{LiCH}_3\text{COO}$	$\text{Na}_3\text{PO}_4$	$\text{Pb}(\text{CH}_3\text{COO})_2$
$\text{Ba}(\text{CH}_3\text{COO})_2$	$\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$	$\text{LiNO}_3$	$\text{NaH}_2\text{PO}_4$	$\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$
$\text{Ba}(\text{NO}_3)_2$	$\text{K}_2\text{C}_2\text{O}_4$	$\text{Mg}(\text{CH}_3\text{COO})_2$	$\text{NaNH}_4\text{HPO}_4$	$\text{Sr}(\text{CH}_3\text{COO})_2$
$\text{Ca}(\text{CH}_3\text{COO})_2$	$\text{K}_2\text{CO}_3$	$\text{Mn}(\text{NO}_3)_2$	$\text{NaNO}_3$	$\text{Sr}(\text{NO}_3)_2$
$\text{Co}(\text{CH}_3\text{COO})_2$	$\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$	$\text{MnSO}_4$	$\text{NaOH}$	$\text{Zn}(\text{CH}_3\text{COO})_2$
$\text{Co}(\text{NO}_3)_2$	$\text{K}_2\text{SO}_4$	$\text{Na}_2\text{C}_2\text{O}_4$	$\text{NH}_4\text{CH}_3\text{COO}$	$\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$
$\text{CoSO}_4$				$\text{ZnSO}_4$

Weiterhin erfolgte eine Kombination von jeweils 10 µl der 0,1 M Lösungen von Natriumformiat, der beiden Natriumhydrogenphosphate und Natriumdiphosphat miteinander. Daraus ergaben sich zwölf zusätzliche Proben mit jeweils zwei bis vier Salzen.

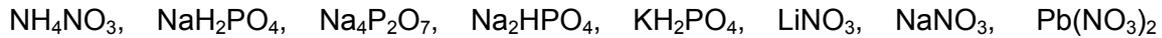
Die Pipettierungen erfolgten als Doppelbestimmung in zwei Arrays. Zur Einstellung der Phasen trockneten die Arrays im Verlauf von fünf Tagen im Trockenschrank bei 30 °C und rehydratisierten in weiteren drei Tagen bei Raumtemperatur. Die Zugabe von 1 ml Hydratschmelze und 0,2 ml Paraffinöl pro Vial erfolgte manuell. Mit beiden Arrays konnten jeweils acht Heiz-Kühlzyklen bei verschiedenen Maximaltemperaturen ( $T_{\text{max im Vial}} = 73 \text{ °C}$ , 77 °C und 99 °C) durchgeführt werden.

Hierbei wurde die von Wada<sup>102</sup> sowie Naumann<sup>103</sup> beschriebene Deaktivierungstemperatur von 80 °C ebenfalls beobachtet. Die Autoren begründen diese Deaktivierung des Keimbildners mit der Zersetzung der Decahydratphase. Dagegen spricht, dass bei den Proben der vorliegenden Arbeit im anschließenden Heiz-Kühlzyklus, mit einer Temperierung unterhalb von 80 °C die Keimbildung in vielen Fällen wieder beobachtet werden konnte. Dieses Phänomen der Deaktivierung oberhalb einer Schwellentemperatur von ca. 80 °C wurde ebenfalls beim Screening der Hydrogenphosphat-Phasen gefunden, bei welchen die Präparation ohne  $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$  erfolgte.

<sup>103</sup> Naumann, R., J. Therm. Anal. 35 (1989) 1009

### 4.2.2. Nachscreening

Im nächsten Schritt wurden die acht Verbindungen mit der zuverlässigsten Keimbildung aus dem „Diphosphat-Array“ ausgewählt:



Mit diesen acht Substanzen konnten alle Kombinationen mit 1-3 Salzen erstellt werden. Neben den acht monomeren Phasen ergaben sich 28 Mischungen mit je 2 Salzen und 56 Mischungen mit jeweils 3 Salzen. Diese 92 Proben wurden in separate Vials eines Aluminiumblocks pipettiert. Analog dem Vorscreening temperierte dieses Array fünf Tage bei 30 °C und rehydratisierte weitere drei Tage bei Raumtemperatur. Die Vials wurden anschließend mit jeweils 1 ml Salzhydratschmelze und 0,2 ml Paraffinöl überschichtet.

Mit diesem Array erfolgten insgesamt 15 Heiz-Kühlzyklen ( $T_{\text{max im Vial}} = 73 \text{ °C}$  und  $77 \text{ °C}$ ), wobei dreimal die „80 °C Grenze“ überschritten wurde ( $T_{\text{max im Vial}} = 99 \text{ °C}$ ). Die Vials temperierten bei jedem Zyklus für mindestens 1,5 h. Für die letzten sechs Zyklen „k“ bis „p“ wurde die Temperdauer auf mindestens 4 h heraufgesetzt. In der folgenden Abb. 34 sind die fünf Kombinationen mit den stabilsten Wiederholbarkeiten zusammengestellt.

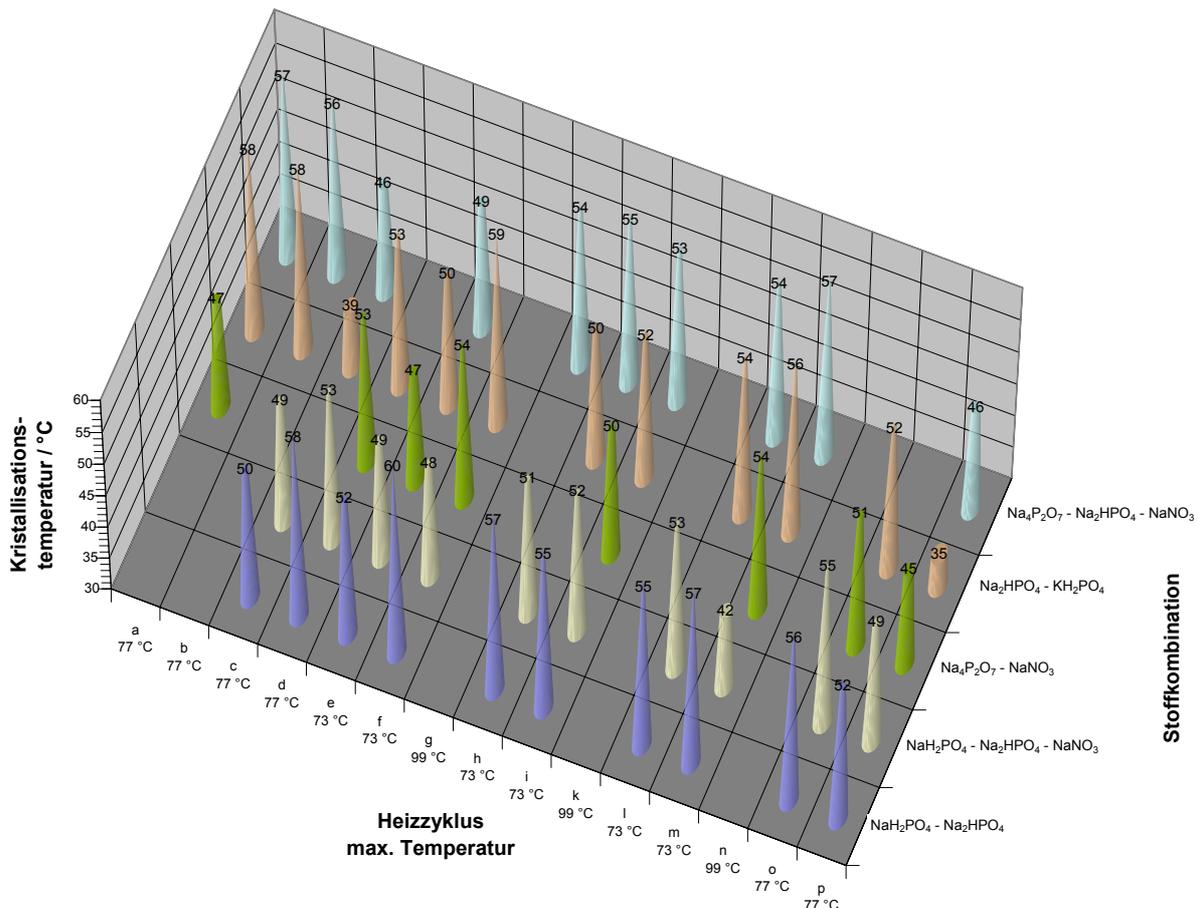


Abb. 34: Stabile Wiederholungen im „Diphosphat-Array“

Eine Verunreinigung des  $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$  mit Schwermetall-Ionen, wie anfänglich vermutet, ist also nicht notwendig, siehe Abb. 34. Einige Stoffkombinationen kristallisierten allerdings erst nach dem zweiten oder dritten Heiz-Kühlzyklus. Dies traf insbesondere für Mischungen mit Alkalihydrogenphosphaten zu. Die beschriebene Deaktivierungstemperatur von  $> 80\text{ }^\circ\text{C}$  wurde in den Zyklen „g“, „k“ und „n“ überschritten. Nur eine Probe ( $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7\text{-Na}_2\text{HPO}_4\text{-NaNO}_3$ ) kristallisierte in einem der drei Überhitzungszyklen. Die Unterkühlungstemperaturen dieser Probe schwankten jedoch tendenziell stärker, als die der untereinander kombinierten Natriumhydrogenphosphate.

### 4.3. Screening der Hydrogenphosphate

Im nächsten Schritt erfolgte das Screening der Hydrogenphosphate, welche in den vorangegangenen Versuchsreihen zyklenstabiler erschienen als Mischungen mit Natriumdiphosphat.

Für das weitere Screening konnten aus dem „Diphosphat-Array“ 100 Mischungen folgender Salzkombinationen in separaten Vials erstellt werden:

- $\text{Na}_2\text{HPO}_4\text{-NaH}_2\text{PO}_4\text{-NaNO}_3$  (37 Proben)
- $\text{Na}_2\text{HPO}_4\text{-KH}_2\text{PO}_4$  (32 Proben)
- $\text{Na}_2\text{HPO}_4\text{-NaH}_2\text{PO}_4$  (31 Proben)

Die Mischungen wurden dreifach als Array erstellt und gemessen ( $T_{\text{max im Vial}} = 73\text{ }^\circ\text{C}$  und  $99\text{ }^\circ\text{C}$ ), wobei jedes Array zwischen fünf und zehn Heiz-Kühlzyklen durchlief. Hierbei erfolgte eine Variation der Menge an Keimbildner von 1-1,25 mass% (1 ml Schmelze, 0,2 ml Paraffinöl und 2-2,5 mass% (0,5 ml Schmelze, 1 ml Paraffinöl). Die Unterkühlung lag bei 95 % aller Proben zwischen 4 und maximal 8 K. Im folgenden wird das Zyklenverhalten der drei Arrays beschrieben.

#### **1. Array: 11 Heiz-Kühlzyklen**

Nach zwei Heiz-Kühlzyklen mit jeweils 5 und 12 gestarteten Proben, kristallisierten ab dem dritten Zyklus alle Proben. Auch in den auf eine Überhitzung ( $99\text{ }^\circ\text{C}$ ) folgenden Zyklen kristallisierten alle Proben spätestens im zweiten Folgezyklus. Auffällig war eine starke Neigung zum „Kriechen“ der Salze entlang der Glaswandung. Stellenweise wurde dabei die Paraffinöl-Sperrschicht durchbrochen, besonders als das Array nach dem vierten Zyklus statt der üblichen 1,5 bis 2 h über Nacht im Trockenschrank temperte.

## **2. Array: 4 Heiz-Kühlzyklen**

Hier starteten bereits nach dem ersten Zyklus alle Proben. Ein „Kriechen“ der Salze wurde erst ab dem dritten Zyklus beobachtet.

## **3. Array: 6 Heiz-Kühlzyklen**

Um ein Kriechen der Salze durch die Ölschicht hindurch zu verhindern, erfolgte die Überschichtung der Proben mit lediglich 0,5 ml Schmelze aber 1 ml Paraffinöl.

Die Kristallisation konnte nach zwei Heiz-Kühlzyklen bei allen Proben beobachtet werden. Ab dem dritten Zyklus wurde ein Kriechen der Salze augenfällig. Die Sperrschicht aus Öl war jedoch ausreichend, um einen Durchbruch der Salze bis zum letzten Zyklus zu verhindern. Ab dem vierten Zyklus wurden alle Proben verschlossen und der Kristallisationspunkt visuell erfasst.

In den Heiz-Kühlzyklen vier und fünf erfolgte nach dem Aufschmelzen (2 h / 79 °C) nur eine Abkühlung bis 50 °C. Nach 60 min Haltezeit waren 95 % der Proben kristallisiert. Im letzten Messzyklus wurde die Temperatur bei 54 °C für 120 min gehalten, wobei in 63 % aller Fälle die Kristallisation eintrat.

Um den Einfluss des „Kriechens“ der Salze auf die Kristallisation vollends auszuschließen und das Kristallisationsverhalten im Mikromaßstab untersuchen zu können, erfolgten für drei Salzkombinationen des zweiten Arrays DSC-Messungen. Deren Ergebnisse können den folgenden drei Tabellen entnommen werden.

Die Messungen fanden an dem Gerät DSC 92 SETARAM statt. Jeweils 17 bis 17,5 mg Probe wurden in einen verschließbaren Stahltiegel eingewogen und unter Argon-Atmosphäre im Verlauf dreier Heiz-Kühlzyklen (15 °C → 78 °C → 15 °C) vermessen. Die Heizraten betragen stets 2 K/min. Die Auswertung erfolgte mit der SETARAM-Software.

Tab. 12: DSC der Probe: Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> / NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> im Verhältnis 0,37 / 0,63 (1,2 mass% Keimbildner)

Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> / NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	T <sub>onset</sub> Heizen	Enthalpie Heizen	T <sub>onset</sub> Kühlen	Enthalpie Kühlen
1. Zyklus	58,7 °C	-251,8 J/g	53,1 °C	219,0 J/g
2. Zyklus	58,7 °C	-221,2 J/g	52,9 °C	222,8 J/g
3. Zyklus	59,0 °C	-219,3 J/g	53,3 °C	218,1 J/g

Tab. 13: DSC der Probe:  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 / \text{KH}_2\text{PO}_4$  im Verhältnis 0,51 / 0,49 (1,2 mass% Keimbildner)

$\text{Na}_2\text{HPO}_4 / \text{KH}_2\text{PO}_4$	$T_{\text{onset}}$ Heizen	Enthalpie Heizen	$T_{\text{onset}}$ Kühlen	Enthalpie Kühlen
1. Zyklus	58,7 °C	nicht erfasst	53,6 °C	nicht erfasst
2. Zyklus	57,6 °C	nicht erfasst	53,4 °C	nicht erfasst
3. Zyklus	57,4 °C	nicht erfasst	51,0 °C	nicht erfasst
4. Zyklus	58,7 °C	-198,7 J/g	53,4 °C	193,1 J/g
5. Zyklus	58,4 °C	-183,5 J/g	52,2 °C	190,3 J/g
6. Zyklus	58,0 °C	-179,0 J/g	53,0 °C	190,4 J/g

Tab. 14: DSC der Probe:  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 / \text{NaH}_2\text{PO}_4 / \text{NaNO}_3$  im Verhältnis 0,32 / 0,36 / 0,32 (1,2 mass% Keimbildner)

$\text{Na}_2\text{HPO}_4 / \text{NaH}_2\text{PO}_4 / \text{NaNO}_3$	$T_{\text{onset}}$ Heizen	Enthalpie Heizen	$T_{\text{onset}}$ Kühlen	Enthalpie Kühlen
1. Zyklus	59,3 °C	-229,6 J/g	50,6 °C	215,1 J/g
2. Zyklus	58,7 °C	-204,7 J/g	28,1 °C	182,2 J/g
3. Zyklus	59,2 °C	-208,1 J/g	51,9 °C	205,1 J/g

Aus den DSC-Aufnahmen geht hervor, dass die Proben der binären Systeme in Tab. 12 und Tab. 13 nur durchschnittlich 5 K unterkühlten. Die Probe aus Tab. 14 lässt deutlich unregelmäßigere Unterkühlungen erkennen. Das Unterkühlungsverhalten der DSC-Proben ist somit vergleichbar mit dem der „Makroansätze“. Aufgrund dieser geringen Unterkühlungen kann das Starten der Kristallisation in separaten Vials durch „kriechendes“ Salz ausgeschlossen werden. Aussagen über die Langzeit-Zyklusstabilität lassen sich aus diesen Aufnahmen jedoch nicht ableiten.

#### 4.4. Darstellung und Aktivierung der Keimbildner

Aus den Untersuchungen gingen keine bevorzugten Stöchiometrien mit für die Keimbildung besonders aktiven Mischungen hervor.

Für die Präparation der Mischungen wurden die wässrigen Lösungen der Hydrogenphosphate vermischt und im Trockenschrank bei 40-50 °C eingedampft. Die endgültige Phaseneinstellung erfolgte durch Rehydratisierung der Salze innerhalb von 24 Stunden im offenen Gefäß bei Raumtemperatur.

Die Aktivierung der Keimbildner wurde in Verbindung mit dem zugegebenen Salzhydrat erreicht. Dafür musste die Probe (Keimbildner und Natriumacetat-Trihydrat) aufgeschmolzen, dann abgekühlt und bei nicht erfolgter Kristallisation manuell mittels Eigenkeimen kristallisiert werden. Im Grenzfall war diese Prozedur bis zu dreimal nötig.

## **4.5. Ergebnisse**

Im Verlauf des Screenings wurden insgesamt 80.000 Materialkombinationen erstellt und getestet. Die Ergebnisse der drei Bereiche von Substanzkombinationen lassen sich wie folgt zusammenfassen:

### **1. Screening von Salzpaarungen**

Das Screening der Materialkombinationen konzentrierte sich im Wesentlichen auf die Kombination der zugänglichen Nitrate, Phosphate und Acetate der Alkali-, Erdalkali- und Schwermetalle.

Es wurden eine Reihe potenzieller Treffer mit geringen Unterkühlungen erhalten, die sich jedoch im Nachscreening nicht bestätigen ließen. Das größte Problem stellte hierbei die nur einmalige Verwendbarkeit der Trägerplatten dar, die eine Bestätigung aktiver Spots durch wiederholte Messungen ausschloss.

Die beim Screening der Salzpaarungen aufgetretenen Unzulänglichkeiten der eingesetzten DC-Platten als Probenträger machten weitergehende Untersuchungen zu deren Eignung notwendig. Im Resultat wurden neue Trägerplatten aus Titan entwickelt.

### **2. Untersuchungen zum Natriumdiphosphat-Decahydrat**

Die in der Literatur kontrovers diskutierte Eignung des Natriumdiphosphat-Decahydrates implizierte den Gedanken, dass in diesem System „Verunreinigungen“ eine nicht unerhebliche Rolle bei der Keimbildung spielen könnten.

Die Versuche zur gezielten Verunreinigung von  $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$  zeigten jedoch, dass Schwermetall-Ionen zur Keimbildung nicht notwendig sind.

### **3. Kombination ausgewählter Alkalihydrogenphosphate**

Das bereits aus der Literatur bekannte und patentierte Natriumdiphosphat-Decahydrat ist nicht zwingend erforderlich.

Mischungen von Alkalihydrogen- und Alkalidihydrogenphosphaten zeigten stabilere Keimbildungen. Aus der Literatur sind bereits Untersuchungen zu den einzelnen Alkalihydrogen- oder Alkalidihydrogenphosphaten, insbesondere zu ihren verschiedenen Hydraten bekannt.

In dieser Arbeit wurden Mischungen eines 3-Salz-Systems und zweier 2-Salz-Systeme in unterschiedlichen Mischungsverhältnissen untersucht.

- 
- $\text{Na}_2\text{HPO}_4$        $\text{NaH}_2\text{PO}_4$        $\text{NaNO}_3$
  - $\text{Na}_2\text{HPO}_4$        $\text{KH}_2\text{PO}_4$
  - $\text{Na}_2\text{HPO}_4$        $\text{NaH}_2\text{PO}_4$

Dabei konnte festgestellt werden, dass nach einer Aktivierungsperiode von zwei bis drei Schmelz- und Kristallisationsschritten die Keimbildung zu 100 % erfolgte. Die Unterkühlung lag bei 95 % der Proben zwischen 2 und 8 K.

Eine Optimierung der ausgewählten Systeme bezüglich

- des Herstellungsverfahrens der Keimbildner
- der optimalen Zusammensetzung der Mischungen
- der maximalen Temperatur und
- der verschiedenen Abkühlungsraten

ist möglich und erscheint vor einer späteren Anwendung auch sinnvoll.

Die gefundenen Mischungen und insbesondere der Aktivierungsschritt sind Gegenstand einer Patentanmeldung<sup>104</sup>.

---

<sup>104</sup> Mittel zur Speicherung von Wärme, am 27.07.2001 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht, DE 10136487.3

## 5. Lithiumnitrat-Trihydrat

### 5.1. Untersuchung des Unterkühlungsverhaltens von $\text{LiNO}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$

Eine wichtige Voraussetzung für ein erfolgreiches Screening ist ein reproduzierbares Unterkühlungsverhalten des zu untersuchenden Salzhydrates. Neben weiteren Faktoren, wie Verunreinigungen, können sogenannte Geistereffekte entstehen, wenn die Hydratschmelzen nicht aufgrund der zugegebenen Keimbildner kristallisieren sondern durch spontane Kristallisation. Dieses Verhalten ist bei Lithiumnitrat-Trihydrat-Schmelzen stark abhängig von den Überhitzungsbedingungen der Schmelze. Zu den Überhitzungsbedingungen zählen Temperatur und Dauer der Temperung oberhalb des Schmelzpunktes. Es war daher notwendig, Versuchsbedingungen zu schaffen, unter denen das Salzhydrat zuverlässig unterkühlt. Aus diesem Grund wurde das Unterkühlungsverhalten verschieden getemperter Lithiumnitrat-Trihydrat-Schmelzen bezüglich folgender drei Faktoren untersucht:

1. Überhitzungsdauer der Schmelze (zwischen 1 und 64 h)
2. Grad der Überhitzung (zwischen 15 und 50 K)
3. Abkühlungsgeschwindigkeit der Schmelze durch
  - Luft (Raumtemperatur 22 °C)
  - Eis/Wasser-Mischung
  - Eis/ $\text{NaCl}_{\text{techn.}}$ -Kältemischung.

Diese sind den einzelnen Heiz-Kühlzyklen in Tab. 15 zugeordnet.

Tab. 15: Unterkühlungsuntersuchungen von Lithiumnitrat-Trihydrat-Schmelzen

Temperzyklus Temperatur / Zeit	Temperaturbereich : Abkühlungsgeschwindigkeit	Kühlmittel	Temperatur des Kühlmittels
45 °C / 64 h	30-25 °C : 0,1 K/min; <20 °C : 6,5 K/min	Luft; Eis / Wasser	22 °C 4 °C
45 °C / 42 h	25 K/min	Kältemischung	-15 °C
65 °C / 4 h	30-25 °C : 0,1 K/min; <20 °C : 0,9 K/min	Luft; Eis / Wasser	22 °C 4 °C
64 °C / 44 h	3,7 K/min	Kältemischung	-5 °C
64 °C / 4 h	3 K/min	Eis / Wasser	1 °C
75 °C / 2,25 h	30-25 °C : 0,1 K/min; <20 °C : 0,6 K/min	Luft; Eis / Wasser	22 °C 4 °C
75 °C / 17,5 h	22 K/min	Kältemischung	-15 °C
80 °C / 1 h	33 K/min	Kältemischung	-15 °C

Für das Experiment wurden 10 Proben mit je 1 ml  $\text{LiNO}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  Schmelze in einem handelsüblichen 96er Polypropylen Deep-wellplate mit elastischer Verschlussmatte und 2,2 ml Kavitätvolumen dosiert. Zur Vermeidung des Wasseraustausches mit der Umgebung erfolgte eine Überschichtung der Schmelzen mit 0,5 ml Paraffinöl.

### **Herstellung der Schmelzen:**

Sämtliche Lithiumnitrat-Trihydrat-Schmelzen wurden aus  $\text{LiNO}_3$  (Reinheit 98+) der Firma Merck KGaA unter Zugabe stöchiometrischer Mengen  $\text{H}_2\text{O}_{\text{dest.}}$  hergestellt. Deren Aufschmelzen fand im verschlossenen Rundkolben im Trockenschrank und die Homogenisierung der Schmelze durch abwechselndes Rühren und Ultraschallbehandlung statt.

### **Wassergehaltsbestimmung:**

Die Kontrolle des Wassergehaltes erfolgte von der Ausgangsschmelze und nach Ablauf aller Experimente exemplarisch an vier Proben durch gravimetrische Bestimmung des Wasserverlustes beim Trocknen. Diese Methode ist für anorganische Salze gut geeignet, wenn keine Gefahr der Zersetzung der Salze besteht.

Hierzu wurden die Proben in einen Platin-Labyrinthiegel eingewogen und bei ca. 100 °C im Trockenschrank bis zur Massekonstanz getrocknet. Der Masseverlust entsprach dann dem in der Probe enthaltenen Wasser.

Ausgangsschmelze: 2,992 mol  $\text{H}_2\text{O}$

Probe 1: 2,947 mol  $\text{H}_2\text{O}$

Probe 2: 2,916 mol  $\text{H}_2\text{O}$

Probe 3: 2,889 mol  $\text{H}_2\text{O}$

Probe 4: 2,957 mol  $\text{H}_2\text{O}$

Das Ergebnis der Wasserbestimmung zeigte, dass die Überschichtung der Schmelzen mit dem Paraffinöl seinen Zweck erfüllte und sich als wirksamer Schutz gegen Eindringen von Luftfeuchtigkeit und gegen Entwässerung bei hohen Temperaturen im Trockenschrank erwies.

### **Durchführung der Unterkühlungsversuche:**

Es wurden 10 Proben mit jeweils 1 ml einer Lithiumnitrat-Trihydrat-Schmelze bei unterschiedlichen Temperatur-Zeit-Bedingungen getempert. Während der darauf folgenden Abkühlung erfolgte die Erfassung der Kristallisationstemperaturen. Ohne Unterkühlung müsste  $\text{LiNO}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  bei 29,9 °C erstarren (Lane<sup>105</sup>).

---

<sup>105</sup> Lane, G. A., Solar Heat Storage: Latent heat Material Vol. 2, CRC Press Inc. (1986)

Nach erfolgter Temperung im Trockenschrank wurde in jede Probe ein Eisen/Konstantan-Mantelthermoelement direkt in die Schmelze eingetaucht und mittels einer durchbohrten Styroporplatte und Verschlussmatte fixiert.

Die Datenerfassung und Speicherung erfolgte mit dem Datenerfassungsgerät Linseis LSB 36 II der Firma LINSEIS GmbH und der Erfassungssoftware Car-Lab der Firma APM-SOFTWARE. Die jeweiligen Temperaturen konnten online verfolgt werden, wobei automatisch aller 10 Sekunden eine Messwertspeicherung stattfand.

Die Kalibrierung der Thermoelemente erfolgte mit einer Eis/Wassermischung auf 0 °C. Ein Vergleich der zehn Thermoelemente untereinander mit heißem Wasser ergab eine Abweichung von maximal 0,5 K.

Zur Schaffung gleicher Bedingungen für alle zehn Proben, wurden die nicht erstarrten Schmelzen nach jeder Messung mit einem Impfkristall von  $\text{LiNO}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  zur Kristallisation gebracht. Erst danach erfolgte eine erneute Temperung.

### Auswertung der Unterkühlungsversuche:

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in Abb. 35 dargestellt. Daraus wird deutlich, dass mit steigender Überhitzung der Schmelzen sowohl die Anzahl der unterkühlenden Proben als auch der Grad der Unterkühlung signifikant zunimmt.

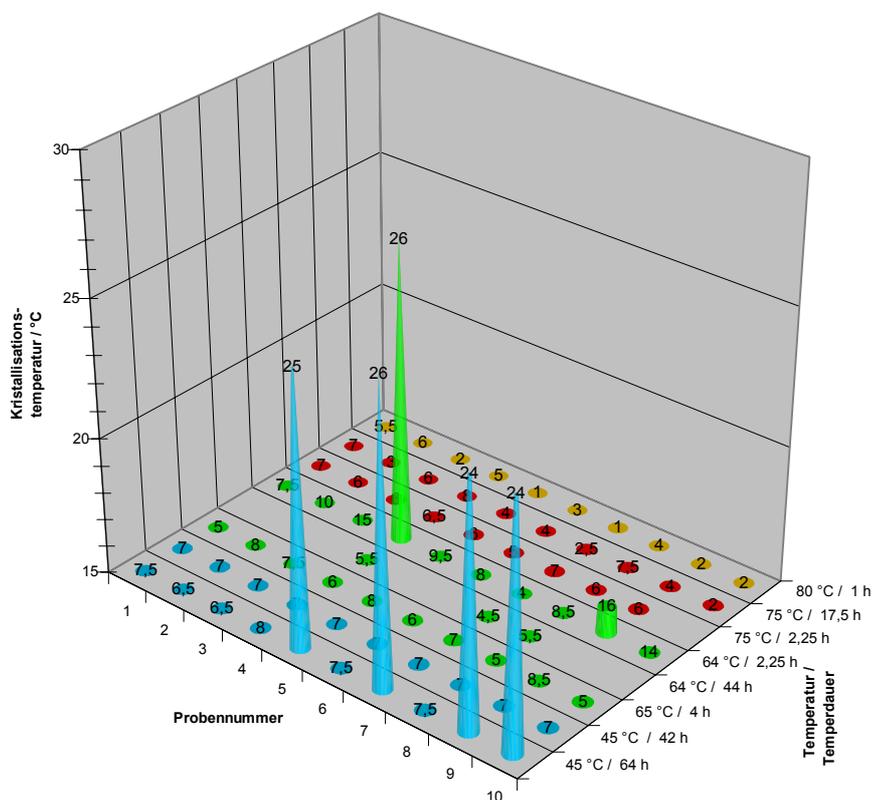


Abb. 35: Unterkühlungsverhalten von unterschiedlich getemperten Lithiumnitrat-Trihydrat-Schmelzen

Der überwiegende Teil der Proben kristallisiert dann zwischen 0 °C und 10 °C. Im untersuchten Bereich ist ein solcher Trend für die Überhitzungsdauer und die Abkühlgeschwindigkeit nicht zu erkennen.

**Zusammenfassend sind folgende Punkte von Bedeutung:**

- „Stabile“ Unterkühlungen entstanden erst bei einer Temperung um 65 °C. Das wiederum bedeutet, dass die Schmelzen auf den Titanplatten bei mindestens 60 °C getempert werden sollten, um spontane Kristallisationen der Schmelzen weitgehend zu vermeiden.
- Es gab keinen direkten Zusammenhang zwischen Abkühlgeschwindigkeit und Kristallisation. Daher wird von einer Unabhängigkeit der Kristallisationen von der Abkühlgeschwindigkeit ausgegangen.
- Die Zeit des Temperns hatte im Rahmen der Untersuchungen keinen signifikanten Einfluss auf die Stabilität der Unterkühlung der Schmelze. Es ist daher ausreichend, bei 60 °C für ca. 1 h zu temperieren. Diese Zeit ist jedoch für ein vollständiges Aufschmelzen und den Temperatenausgleich auf der gesamten Titanplatte notwendig.
- Die meisten Proben kristallisierten in einem bestimmten Temperaturbereich. Dieser reichte von ca. 4 °C bis ungefähr 14 °C. Nur in wenigen Fällen fand das Auskristallisieren bei Temperaturen >15 °C statt. Demnach kann eine spontane Kristallisation von einer durch Keimbildner ausgelösten nur bei Kristallisationstemperaturen oberhalb 15 °C unterschieden werden. Für die Festlegung des relevanten Unterkühlungsbereiches der  $\text{LiNO}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ -Proben wurden sicherheitshalber zu den 15 °C noch 5 K dazu addiert. Daher sind Kristallisationen nur in einem Temperaturbereich von 30 °C bis ca. 20 °C interessant. Bei stärker unterkühlenden Spots ist die Ursache der Kristallisation mit zunehmenden Grad der Unterkühlung auf spontane Kristallisationen der  $\text{LiNO}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ -Schmelzen zurückzuführen. Solche „Treffer“ sind bei einer weiteren Betrachtung zu eliminieren.

## **5.2. Suchstrategie**

Die Suche nach möglichen Keimbildnern für  $\text{LiNO}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ -Schmelzen kann in drei Aufgabenbereiche gegliedert werden:

- Keimbildner aus der Literatur
- Isostrukturelle Verbindungen
- Kombination von Verbindungen.

### 5.2.1. Keimbildner aus der Literatur

Laing<sup>106</sup> patentierte  $\text{MgCO}_3$  auf einer porösen Hilfsstruktur aus  $\text{MgO}$  als Keimbildner für  $\text{LiNO}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ -PCM. Die Bildung von basischem Magnesiumcarbonat erfolgte ebenfalls bei einigen unterschiedlich getemperten Proben der Screening-Versuche. Eine Herabsetzung der Unterkühlung der Lithiumnitrat-Trihydrat-Schmelze wurde bei diesen Proben nicht beobachtet.

Für eine Mischung von  $\text{LiNO}_3$  mit  $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  patentierte Ko<sup>107</sup> Bariumzirkonat  $\text{BaZrO}_3$  als keimbildenden Zusatz. Es besteht zumindest die Möglichkeit, dass eine die Kristallisation einer Salzmischung initiiierende Substanz auch bei den einzelnen Komponenten keimbildend wirken kann. Dies geht aus den in Kap. 2.2.4.4 vorgestellten Untersuchungen zur Kristallisation von Salzmischungen hervor. Da Bariumzirkonat aus dem Substanzpool nicht zugänglich ist, wurde diese Substanz separat präpariert und auf seine mögliche keimbildende Wirkung für reine Lithiumnitrat-Trihydrat-Schmelzen überprüft.

Die Präparation der Verbindung erfolgte durch stöchiometrische Vermischung von 2,77 g Bariumoxid und 2,23 g Zirkonoxid (beides VEB LABORCHEMIE APOLDA p. A.) und anschließender einwöchiger Temperung in einem unglasierten Porzellantiegel bei 1000 °C. Zur Homogenisierung fand nach zwei Tagen ein erneutes Aufmahlen der Probe statt.

Von dieser Probe wurde ein Pulverdiffraktogramm mit einem Diffraktometer HZG-4 Freiberg (Freiberger Präzisionsmechanik) mit Ni-Filter aufgenommen und in Abb. 36 dargestellt.

Gemessen wurde mit  $\text{Cu K}_\alpha$ -Strahlung, einer Zählzeit von 1 Sekunde und einer Schrittweite von 0,02. Zwei kleine Reflexe bei 28 und 31,5° in  $2\theta$  zeigen, dass die Probe nicht völlig phasenrein ist. Vermutlich handelt es sich hierbei um Reste von Ausgangsstoffen. Dies wirkt sich jedoch nicht störend aus, da zur Testung der Substanz hinsichtlich der Initiierung einer Kristallisation von  $\text{LiNO}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ -Schmelzen keine reinen Phasen notwendig sind.

Zur Messung wurden 25 freie Kavitäten einer Titan-Platte aus dem Screening manuell mit dieser Verbindung belegt und mit jeweils 25  $\mu\text{l}$   $\text{LiNO}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ -Schmelze überschichtet. Im Verlauf von vier Heiz-Kühlzyklen konnten keinerlei signifikante Verbesserungen des Unterkühlungsverhaltens festgestellt werden. Somit wurde diese Verbindung als inaktiv eingestuft.

<sup>106</sup> Laing, N., Laing, I., JP Patent 53006108

<sup>107</sup> Ko, S., Tokai rubber Ind. Ltd, Japan, JP Patent 1993-286015 (1995)

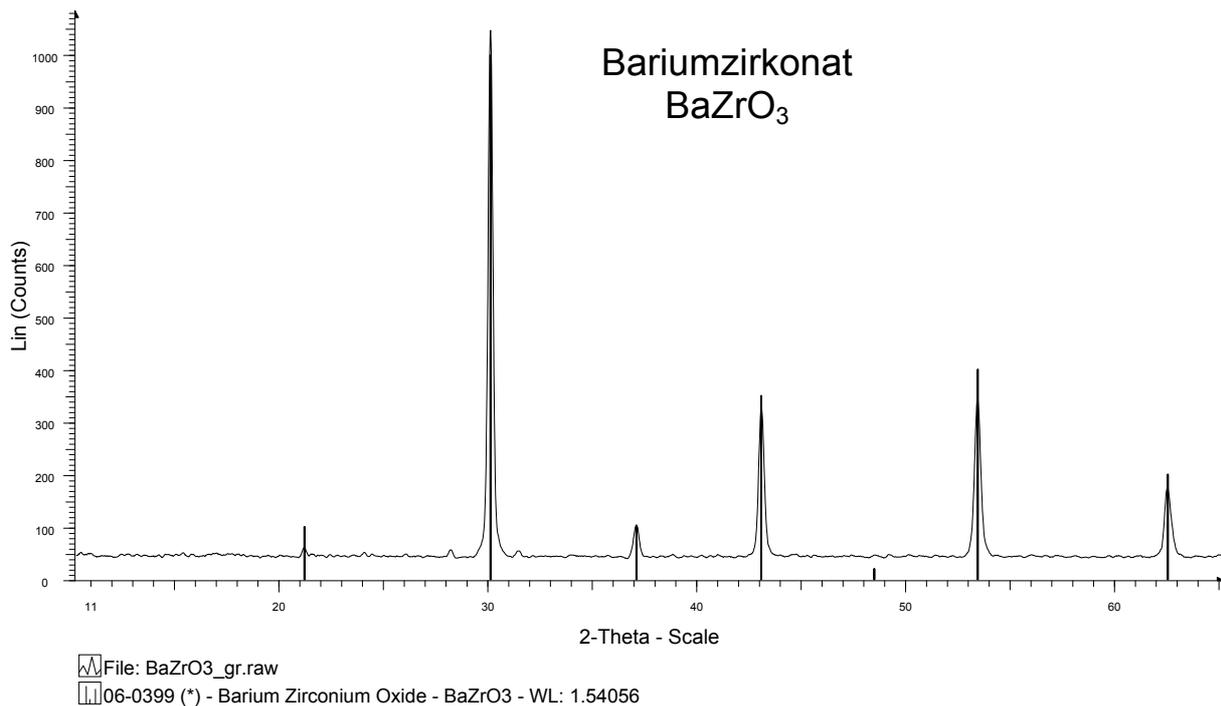


Abb. 36: Pulverdiffraktogramm von Bariumzirkonat

In einem weiteren japanischen Patent wurde ein ternäres PCM, basierend auf einer Mischung von  $\text{LiNO}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  und  $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  im Molverhältnis 50 : 40 : 10 mit einer Schalttemperatur von 12,6 bis 13,7 °C entwickelt (Kai<sup>108</sup>). Als Keimbildner fungierten 0,05 % Kryolith ( $\text{Na}_3\text{AlF}_6$ ) oder  $\text{Sr}(\text{OH})_2$ . Diese Keimbildner wurde in der vorliegenden Arbeit nicht explizit untersucht. Die Komponente  $\text{Sr}(\text{OH})_2$  befand sich jedoch im Substanzpool beim Screening.

### 5.2.2. Isostrukturelle Verbindungen

Das bereits in Kap. 2.4.3.2 vorgestellte Aluminium-ammonium-carbonat-dihydroxid ( $\text{NH}_4$ -Dawsonite) wurde nach Iga und Kato<sup>109</sup> mit analysenreinen Substanzen von Merck und Fluka präpariert. Eine  $\text{NH}_4$ -Alaunlösung (20 g Ammoniumaluminiumalaun in 300 ml Wasser) wurde mit 120 ml einer 25 %igen  $\text{NH}_4\text{OH}$ -Lösung versetzt und das entstehende Aluminiumhydroxid abfiltriert. Der gelartige Niederschlag wurde in 190 ml einer 1,67 M wässrigen  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ -Lösung für 5 h bei 60 °C dispergiert. Das filtrierte und mit  $\text{H}_2\text{O}_{\text{dest.}}$  gewaschene Produkt wurde anschließend im Exsikkator mit  $\text{P}_4\text{O}_{10}$  als Trockenmittel getrocknet und ergab nach dem Aufmahlen ein weißes Pulver.

<sup>108</sup> Kai, J., Kimura, H., Mutoh, K., Mitsubishi Electric Corp., Japan, JP Patent 75-52797 19750430 (1976)

<sup>109</sup> Iga, T., Kato, S., J. Ceramic Assoc. of Japan (1978) 509

In Abb. 37 ist das Pulverdiffraktogramm einer vermessenen Probe  $\text{NH}_4$ -Dawsonite dargestellt. Die sehr breiten Reflexe und die geringe Aufspaltung lassen die Schlussfolgerung zu, dass die Kristallitgröße der Substanz sehr gering ist. Weiterhin ist an den kleinen Reflexen bei  $19$  und  $20,5^\circ$  in  $2\Theta$  erkennbar, dass die Probe nicht vollständig phasenrein ist.

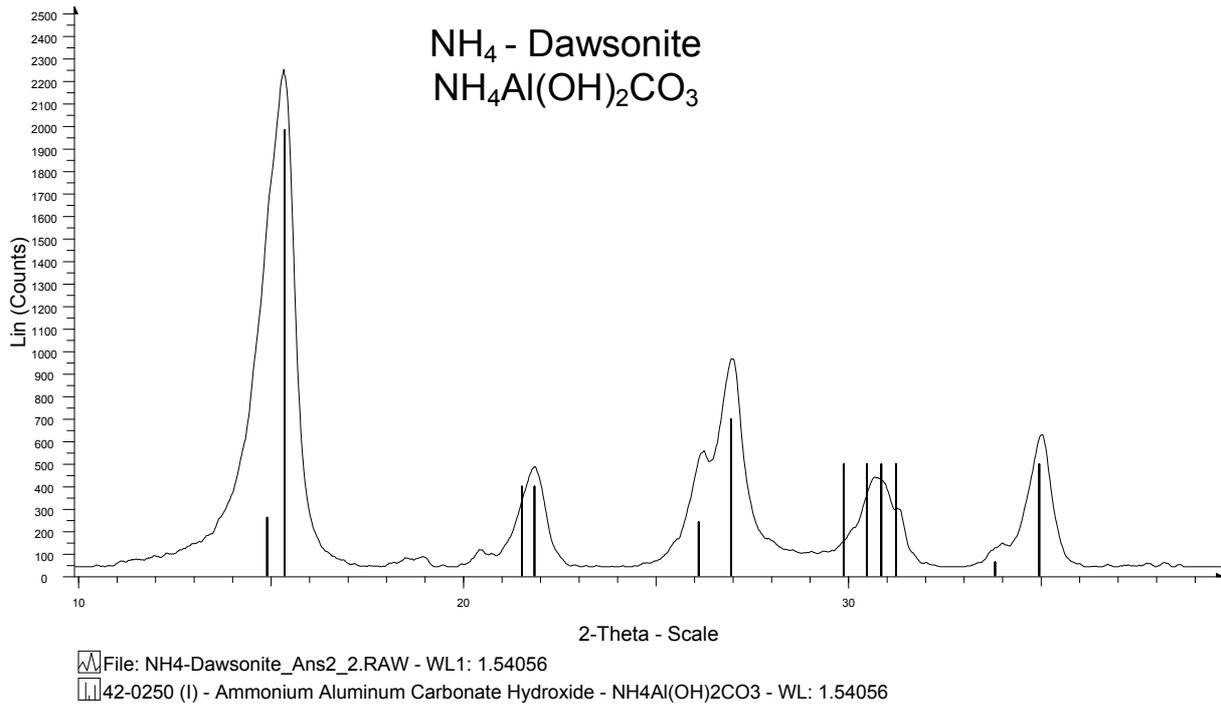


Abb. 37: Pulverdiffraktogramm von  $\text{NH}_4$ -Dawsonite

Die Testung der Substanz als Keimbildner für unterkühlte  $\text{LiNO}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ -Schmelzen erfolgte analog dem Bariumzirkonat und erbrachte das gleiche Ergebnis. Auch diese Verbindung wurde als inaktiv eingestuft.

### 5.2.3. Kombination von Verbindungen

In diesem Abschnitt wird nur der allgemeine Ablauf des Screenings vorgestellt. Das Screening der Materialkombinationen erfolgte im Falle von  $\text{LiNO}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  in fünf Verfeinerungsstufen und ist in Abb. 38 dargestellt.

Hierbei gibt „k“ an, aus wie vielen Elementen „n“ jede Kombination besteht. Die Temperaturangaben für jede Stufe spiegeln die erforderlichen Mehrfachpipettierungen dieser Arrays wieder, die für das Temperregime bei verschiedenen Reaktionstemperaturen benötigt werden.

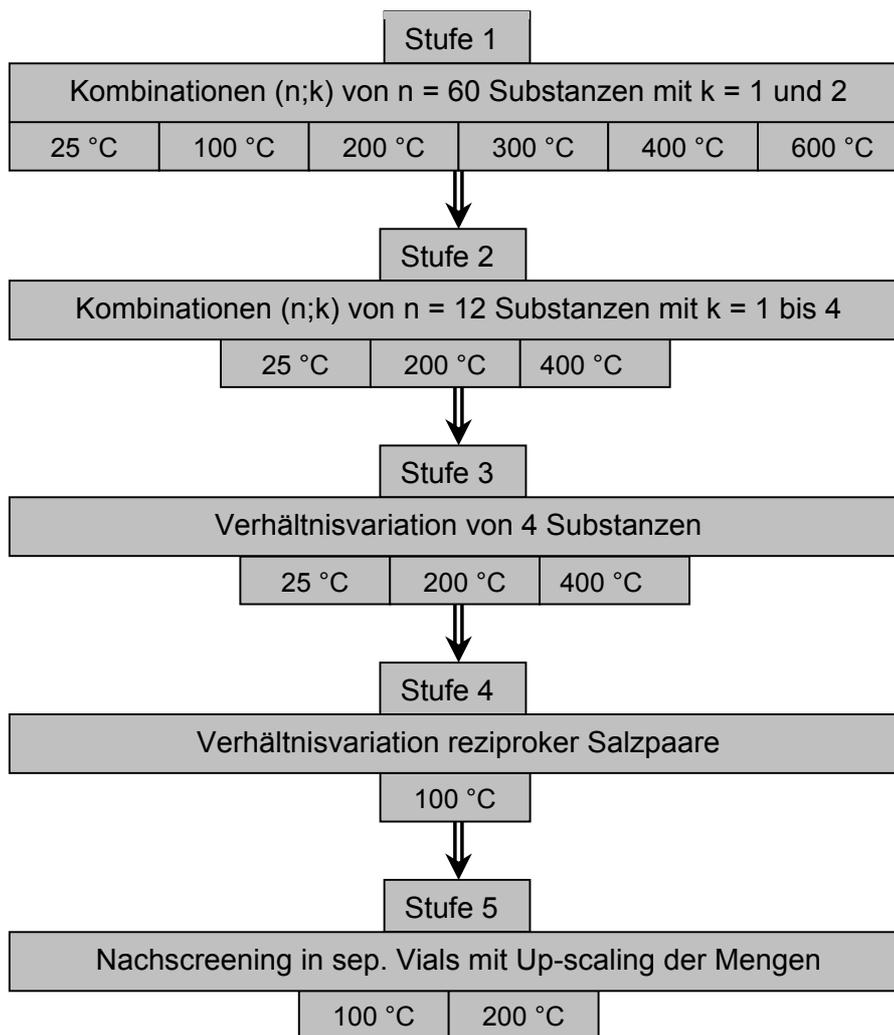


Abb. 38: Ablauf des Screenings für Lithiumnitrat-Trihydrat (k = Anzahl von n Elementen einer Kombination)

#### 1. Stufe „1 und 2 aus 60“

Die Strategie wurde so aufgebaut, dass im ersten Schritt 60 verschiedene Substanzen bei unterschiedlichen Temperaturen behandelt wurden. Tab. 16 zeigt die Materialkombinationen, welche bei Kombination von bis zu vier Verbindungen aus einem Pool von 60 Substanzen

entstehen und den daraus resultierenden Messaufwand, ausgedrückt in belegten Titanplatten. Unter Berücksichtigung des zusätzlich zu variierenden Temperregimes erschien es daher sinnvoll, in diesem Stadium des Screenings nur maximal zwei Substanzen zu kombinieren.

Tab. 16: Kombinationen (n;k) von n = 60 Substanzen mit k = 1 bis 4

Elemente k	Anzahl Materialkombinationen	belegte Titan-Platten
1	60	1
2	1770	
3	34220	17
4	487635	244
Summe 1 bis 4	523685	262

Für das Pipettieren wurde die Source aus einem Array von 60 Polypropylen-Röhrchen in der Anordnung einer 96er Mikrotiterplatte (8 x 12 Kavitäten) und den Außenmaßen von 36 x 28 cm gebildet. Das Sourcevolumen betrug jeweils 25 ml. Aufgrund der Abmessungen dieses Arrays war ein direktes Pipettieren in die Titanplatten nicht möglich. In einem separaten Dosierschritt wurde dieses Array deshalb 1 zu 1 in ein 96er Deep-wellplate aus Polypropylen im klassischen Mikrotiterformat von 12,7 x 8,8 cm und einem Kavitätvolumen von 2 ml pipettiert. Die Verwendung elastischer Polypropylen-Verschlussmatten gestattete es, die Lösungen für ca. eine Woche ohne Verwendung von Sperrschichten zu lagern. Danach wurden erste Salzausblühungen, beginnend an den Rand- und Eckkavitäten sowie eine Abnahme des Flüssigkeitsstandes in diesen Wells sichtbar.

Die Anordnung auf der Arbeitsplatte des Dosierroboters gestattete es bei einem Dosierdurchgang aus einer Source bis zu zwei Repliken zu erstellen. In den darauffolgenden Screeningstufen war es nur noch notwendig die Substanzen in der benötigten Reihenfolge im großen Array anzuordnen und anschließend von ihren 25 ml Vorratsgefäßen in die Deep-wellplates zu pipettieren.

Beim endgültigen Pipettierschritt wurde eine Titan-Platte als Destination mit den pipettierten 1830 Materialkombinationen erhalten. Das Pipettieren dieses Array erfolgte entsprechend dem für diese Stufe gewählten Temperregime sechsmal. Über Nacht wurden diese Platten dann bei den in Abb. 38 angegebenen Temperaturen getempert.

Von jeder Platte wurden 3 bis 5 Heiz-Kühlzyklen gemessen. Traten dabei Unterkühlungen von weniger als 10-15 K auf, wurden die entsprechenden Platten noch einmal pipettiert. Die jeweils aktivsten Materialkombinationen, gleichbedeutend mit einer geringen Unterkühlung und guten Reproduzierbarkeit, wurden in die zweite Stufe übernommen.

## **2. Stufe „1 bis 4 aus 12“**

Für jedes Array wurden 12 Salze miteinander kombiniert. Aus Tab. 17 ist ersichtlich, dass bei Kombination von ein bis vier Verbindungen 793 Materialkombinationen resultieren. Somit konnten auf jeder Titan-Platte zwei Arrays pipettiert werden. Es erfolgte eine Mehrfachpipettierung der Platten, wobei die aus Stufe 1 erfolgreichsten Temperregime (Raumtemperatur, 200 °C und 400 °C) übernommen wurden. Von den aktivsten Materialkombinationen wurde eine ausgewählt und in die nächste Stufe übernommen.

Tab. 17: Kombinationen (n;k) von n = 12 Substanzen mit k = 1 bis 4

Kombinationen (n;k) von n = 12 Substanzen mit k = 1 bis 4	
Elemente k	Anzahl Materialkombinationen
1	12
2	66
3	220
4	495
Summe 1 bis 4	793

## **3. Stufe „4er Variation“**

Bei diesem Verfeinerungsschritt erfolgte die Kombination von maximal drei aus vier Salzen unter Variation ihrer Verhältnisse. Dieses Verfahren wurde bereits in Kap. 3.2.4 vorgestellt und für das Substanzscreening des PCM Natriumacetat-Trihydrat angewandt. Für diese dritte Stufe des Screenings wurde die Arraybelegung vom DC-Platten-Screening übernommen. Wie in Kap. 3.2.4 aufgezeigt, werden neben den einzelnen Ausgangssalzen 5 Teilsysteme mit Verhältnisvariation von 2 Salzen reziproker Salzpaare und 2 Teilsysteme mit Verhältnisvariation von drei Salzen generiert.

#### 4. Stufe „Reziproke Salzpaare“

In diesem Verfeinerungsschritt wurden von den aus der vorherigen Stufe übernommenen Verbindungen die reziproken Salzpaare in Composition Arrays mit Schrittweiten von 5 mol% gebildet und pipettiert. Abb. 39 zeigt die gewählte Anordnung mit konkreten Beispielen. Auf einem Titan-Träger befanden sich vier Arrays mit jeweils 441 Materialkombinationen. Die Destination-Arrays 1 bis 3 bildeten die reziproken Salzpaare und Array 4 fungierte auf beiden Platten als Kontrollarray. Hierfür wurde das „beste“ Composition Array und das Tempereregime aus der vorhergehenden Stufe übernommen.

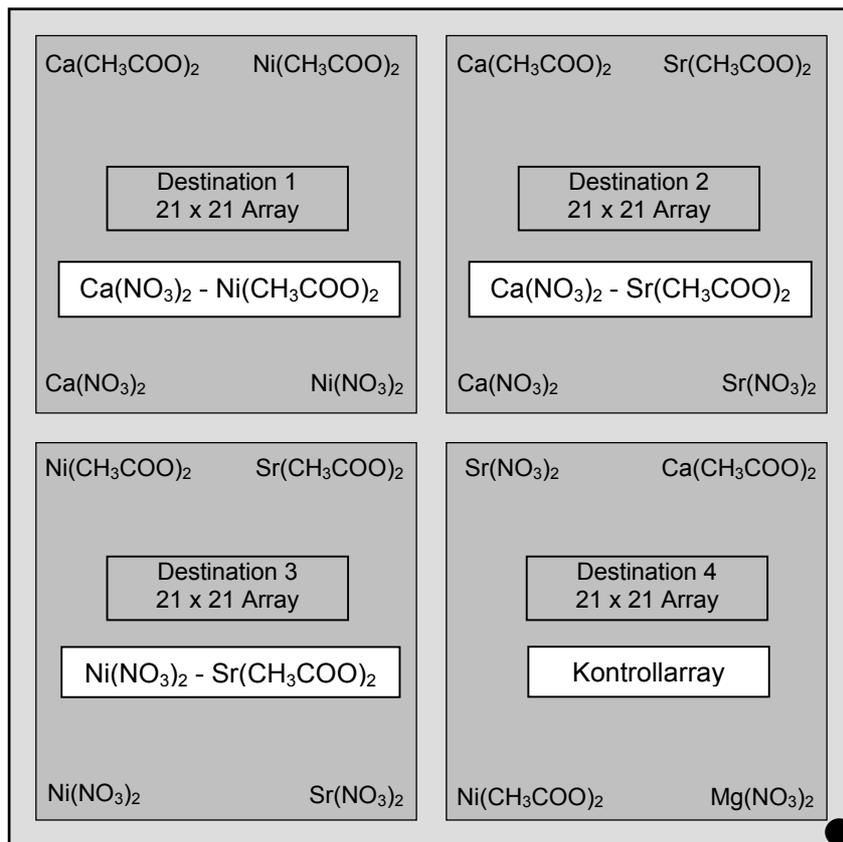


Abb. 39: Anordnung der Arrays auf einer Titan-Platte in Stufe 4

#### 5. Stufe „Nachscreening“

In der letzten Stufe reduzierte sich die Zahl der zu kombinierenden Verbindungen auf drei Substanzen.

Um Kreuzkontaminationen zwischen den einzelnen Kavitäten der Titan-Träger völlig ausschließen zu können, erfolgte das Nachscreening in separaten Borosilikat-Vials mit einem Fassungsvermögen von 1,5 ml, welche in 100er Aluminium-Reaktionsblöcken stationiert waren.

Gleichzeitig bedeutete dies ein Up-scaling der eingesetzten Volumina von 25 µl Salzhydrat-schmelze pro Titanplatten-Kavität auf 1 ml Schmelze pro Vial. Abb. 40 zeigt die Probenverteilung im Composition Array. Im linken Blasendiagramm repräsentiert die Blasengröße das Gesamtpotvolumen, während im rechten Diagramm das Spotvolumen einer einzelnen Substanz aufgetragen ist.

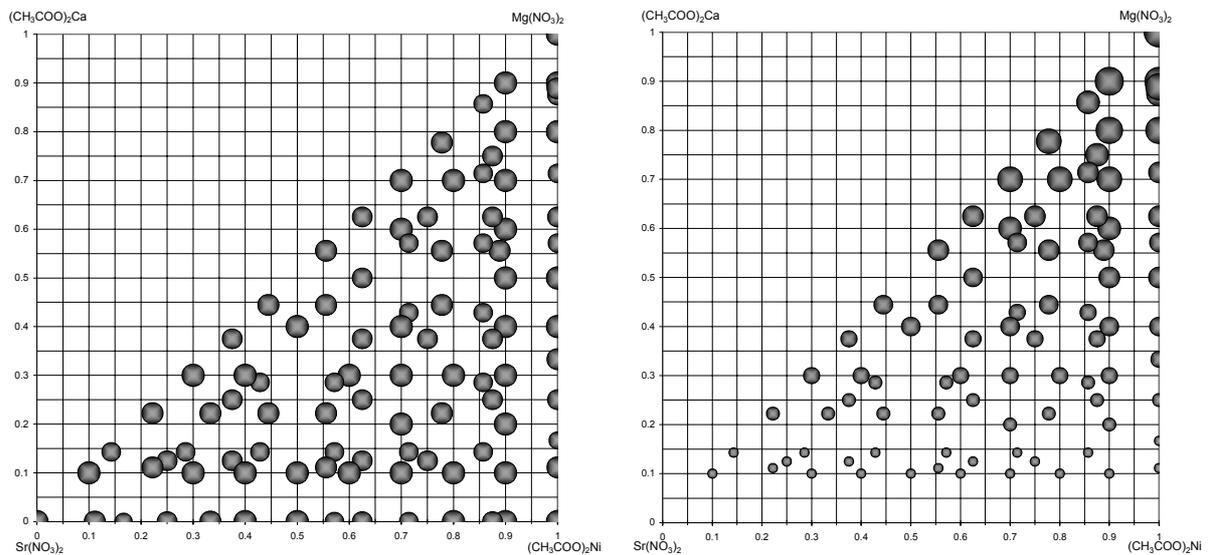


Abb. 40: Blasendiagramme zur Spotverteilung im 10 x 10 Array

Die nachfolgende Tab. 18 zeigt die Anzahl der Proben im 3-Salz-Mischungssystem und den 2-Salz-Randsystemen. Zusätzlich wurden die drei Ausgangsverbindungen separat pipettiert. Eine Probe mit reiner  $\text{LiNO}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ -Schmelze ohne Keimbildner (Dummy) wurde ebenfalls in das Array integriert.

Tab. 18: Verteilung der Proben in die einzelnen Systeme der Stufe 5

Komponenten	Probenanzahl	Komponenten	Probenanzahl
Dummy	1	$\text{Mg}(\text{NO}_3)_2 / \text{Ni}(\text{CH}_3\text{COO})_2$	12
$\text{Mg}(\text{NO}_3)_2$	1	$\text{Mg}(\text{NO}_3)_2 / \text{Sr}(\text{NO}_3)_2$	12
$\text{Ni}(\text{CH}_3\text{COO})_2$	1	$\text{Ni}(\text{CH}_3\text{COO})_2 / \text{Sr}(\text{NO}_3)_2$	12
$\text{Sr}(\text{NO}_3)_2$	1	$\text{Mg}(\text{NO}_3)_2 / \text{Ni}(\text{CH}_3\text{COO})_2 / \text{Sr}(\text{NO}_3)_2$	60

### 5.3. Substanzpool

Soweit in Tab. 19 nicht anders vermerkt, wurden für das Screening alle Substanzen in p. A. Qualitäten der Firmen Merck KGaA, Fluka oder VEB Laborchemie Apolda in Form von 0,1 M Maßlösungen eingesetzt.

Weiterhin ist in dieser Tabelle eine Übersicht zur Dosierung der Maßlösungen und der Salzhydratschmelze angegeben. Die zur Dosierung der Keimbildner verwendeten Spotvolumina sind in den Spalten „Gesamtspotvolumen“ und „kleinste Dosiereinheit“ aufgeführt. Unter Gesamtspotvolumen ist die Summe aller dosierten Volumeneinheiten pro Kavität zu verstehen, wobei sich in Abhängigkeit von den einzelnen Kombinationen meist unterschiedliche Gesamtspotvolumina ergaben. Wo es möglich war, wurden die Differenzen durch Vervielfachung dem maximalen Wert angenähert.

Tab. 19: Übersicht zur Dosierung der Maßlösungen und der Salzhydratschmelze

Screening	verwendete Maßlösungen	Gesamtspotvolumen	kleinste Dosiereinheit	dosierte Schmelze	Paraffinöl-Sperrschicht
Stufe 1	0,1 M	5-10 µl	5 µl	25 µl	ca. 1 mm Bedeckung des gesamten Arrays
Stufe 2	0,1 M	2-8 µl	2 µl	25 µl	
Stufe 3	0,1 M	10,5 µl	0,5 µl	25 µl	
Stufe 4	0,2 M	11-21 µl	1 µl	25 µl	
Stufe 5	0,2 M	90-100 µl	10 µl	1 ml	0,2 ml
		450 µl	45 µl		

Die Dosierung der Hydratschmelze erfolgte bis zur vierten Stufe mittels Pipettierautomat. Die Werte in dieser Spalte beziehen sich auf die einzelnen Kavitäten. Die Paraffinöl-Sperrschicht wurde hingegen flächig über die gesamte Platte verteilt. Dies ergab eine Dicke der Sperrschicht über den Kavitäten von ca. 1 mm.

Die Verteilung der Schmelzen sowie der Sperrschichten beim Nachscreening in Stufe 5 erfolgte manuell mittels einer handelsüblichen Eppendorf Multipette-Plus.

#### **1. Stufe „1 und 2 aus 60“**

Für die erste Stufe des Screenings wurde der gesamte verfügbare Substanzpool, bestehend aus sechzig Salzen oder deren Hydraten mit zwanzig verschiedenen Kationen und elf Anionen, herangezogen. Eine Übersicht der verwendeten Substanzen ist in Tab. 20 angegeben.

Tab. 20: Substanzpool für das PCM Lithiumnitrat-Trihydrat-Screening

	$\text{NO}_3^-$	$\text{SO}_4^{2-}$	$\text{PO}_4^{3-}$	$\text{HPO}_4^{2-}$	$\text{H}_2\text{PO}_4^-$	$\text{P}_2\text{O}_7^{4-}$	$\text{CH}_3\text{COO}^-$	$\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$	$\text{C}_2\text{O}_4^-$	$\text{CO}_3^{2-}$	$\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$
$\text{Li}^+$	x						x				
$\text{Na}^+$	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
$\text{K}^+$	x	x	x	x	x		x		x	x	x
$\text{NH}_4^+$	x	x			x		x				x
$\text{Ag}^+$	x										
$\text{Mg}^{2+}$	x						x				
$\text{Ca}^{2+}$	x						x				
$\text{Sr}^{2+}$	x						x				
$\text{Ba}^{2+}$	x						x				
$[\text{VO}]^{2+}$		x									
$\text{Cr}^{3+}$	x	x									
$\text{Mn}^{2+}$	x	x									
$\text{Fe}^{3+}$	x	x									
$[(\text{NH}_4)_2\text{Fe}]^{4+}$		x									
$\text{Co}^{2+}$	x	x					x				
$\text{Ni}^{2+}$	x	x					x				
$\text{Cu}^{2+}$	x	x					x				
$\text{Zn}^{2+}$	x	x					x				
$\text{Al}^{3+}$	x	x									
$\text{Pb}^{2+}$	x						x				

## 2. Stufe „1 bis 4 aus 12“

Nach Auswertung der Thermogramme aus Stufe 1 wurden 47 Verbindungen übernommen, Tab. 21. Die Substanzen der grau unterlegten Felder konnten nach Ablauf der Messungen in Stufe 2 aufgrund zu großer Unterkühlungen eliminiert werden.

Tab. 21: Auflistung der in Stufe 2 verwendeten Maßlösungen

$(\text{NH}_4)_2\text{Cr}_2\text{O}_7$	$\text{Co}(\text{CH}_3\text{COO})_2$	$\text{K}_2\text{SO}_4$	$\text{Na}_2\text{SO}_4$	$\text{Ni}(\text{CH}_3\text{COO})_2$
$(\text{NH}_4)_2\text{Fe}(\text{SO}_4)_2$	$\text{CoSO}_4$	$\text{K}_3\text{PO}_4$	$\text{Na}_3\text{PO}_4$	$\text{NiSO}_4$
$(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$	$\text{Cr}(\text{NO}_3)_3$	$\text{KCH}_3\text{COO}$	$\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$	$\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$
$\text{AgNO}_3$	$\text{Cr}_2(\text{SO}_4)_3$	$\text{LiCH}_3\text{COO}$	$\text{NaC}_2\text{O}_4$	$\text{Sr}(\text{NO}_3)_2$
$\text{Al}(\text{NO}_3)_3$	$\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$	$\text{Mg}(\text{NO}_3)_2$	$\text{NaNH}_4\text{HPO}_4$	$\text{VOSO}_4$
$\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$	$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2$	$\text{Mg}(\text{CH}_3\text{COO})_2$	$\text{NaNO}_3$	$\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$
$\text{Ba}(\text{NO}_3)_2$	$\text{CuSO}_4$	$\text{MnSO}_4$	$\text{NH}_4\text{CH}_3\text{COO}$	$\text{ZnSO}_4$
$\text{Ba}(\text{CH}_3\text{COO})_2$	$\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$	$\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$	$\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$	
$\text{Ca}(\text{CH}_3\text{COO})_2$	$\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$	$\text{Na}_2\text{HPO}_4$	$\text{NH}_4\text{NO}_3$	
$\text{Co}(\text{NO}_3)_2$	$\text{K}_2\text{HPO}_4$	$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$	$\text{Ni}(\text{NO}_3)_2$	

Die zu screenenden Maßlösungen wurden entsprechend der Tab. 22 in Gruppen zu je 12 Salzen (Array A und Array B) zusammengefasst. Auf jeder Ti-Platte (hier Kombination 1 bis 4 genannt) wurden zwei dieser Arrays angeordnet.

Durch Variation der Kationen und Anionen konnte in beiden Arrays der Ti-Platte „Kombination 1“ und dem Array B der Ti-Platte „Kombination 4“ eine möglichst große Diversität erreicht werden. In den übrigen Arrays wurden die Anionen weitestgehend konstant gehalten und nur die Kationen variiert.

Weiterhin sind in dieser Tabelle zu jeder Ti-Platte das jeweilige Temperregime (T / °C), die Bezeichnung der pipettierten Platten (Nr.) und die gemessenen Heiz-Kühlzyklen (Z.) angegeben.

Beispielsweise wurde die Ti-Platte „Kombination 3“ nur einmal pipettiert. Die Temperung fand bei 400 °C statt. Anschließend erfolgte die thermographische Erfassung während dreier Heiz-Kühlzyklen.

Tab. 22: Auf Ti-Platten zu kombinierende Salze (Kombination 1-4) in Stufe 2 mit 2 Arrays (A, B) pro Platte (T = Temperbedingung, Nr. = Platten-Nr., Z = Anzahl der Heiz-Kühlzyklen, Ac = Acetat)

	Kombination 1		Kombination 2		Kombination 3		Kombination 4	
	A	B	A	B	A	B	A	B
1	LiAc	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> Fe(SO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	VO <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Na <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	AgNO <sub>3</sub>	LiAc
2	Na <sub>2</sub> Cr <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	AgNO <sub>3</sub>	(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	AgNO <sub>3</sub>	Pb(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Na <sub>4</sub> P <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	Al(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	NaC <sub>2</sub> O <sub>4</sub>
3	Mg(Ac) <sub>2</sub>	K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	Al <sub>2</sub> (SO <sub>4</sub> ) <sub>3</sub>	Al(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	Sr(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Ba(Ac) <sub>2</sub>	Ba(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	NH <sub>4</sub> H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>
4	ZnSO <sub>4</sub>	NH <sub>4</sub> H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	CoSO <sub>4</sub>	Ba(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Zn(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Ca(Ac) <sub>2</sub>	Co(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Al <sub>2</sub> (SO <sub>4</sub> ) <sub>3</sub>
5	AgNO <sub>3</sub>	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	Cr <sub>2</sub> (SO <sub>4</sub> ) <sub>3</sub>	Co(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Mg(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Co(Ac) <sub>2</sub>	Cr(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Cr(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
6	CuSO <sub>4</sub>	Na <sub>4</sub> P <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	CuSO <sub>4</sub>	Cr(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	NaNH <sub>4</sub> HPO <sub>4</sub>	Cu(Ac) <sub>2</sub>	Cu(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CuSO <sub>4</sub>
7	VO <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	LiAc	Fe <sub>2</sub> (SO <sub>4</sub> ) <sub>3</sub>	Cu(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	KAc	Fe(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	Ni(Ac) <sub>2</sub>
8	Ca(Ac) <sub>2</sub>	Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	K <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Fe(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	LiAc	MnSO <sub>4</sub>	ZnSO <sub>4</sub>
9	Ba(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	K <sub>2</sub> C <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	MnSO <sub>4</sub>	KNO <sub>3</sub>	KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	Mg(Ac) <sub>2</sub>	Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Ba(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
10	NH <sub>4</sub> H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	LiNO <sub>3</sub>	NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	NaAc	Pb(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Ca(Ac) <sub>2</sub>
11	Co(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> Cr <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	NiSO <sub>4</sub>	NaNO <sub>3</sub>	NH <sub>4</sub> H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	NH <sub>4</sub> Ac	Sr(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Mg(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
12	Fe(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	VO <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	ZnSO <sub>4</sub>	NH <sub>4</sub> NO <sub>3</sub>	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	Ni(Ac) <sub>2</sub>	Zn(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Sr(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
	<b>T / °C</b>	<b>Nr. / Z.</b>	<b>T / °C</b>	<b>Nr. / Z.</b>	<b>T / °C</b>	<b>Nr. / Z.</b>	<b>T / °C</b>	<b>Nr. / Z.</b>
	25 °C	11 / 3	200 °C	14 / 1	400 °C	15 / 3	25 °C	16 / 3
	200 °C	12 / 4	400 °C	13 / 2			200 °C	17 / 5
	200 °C	19 / 7					400 °C	18 / 5
	400 °C	20 / 3						

### 3. Stufe „Verhältnisvariation von 1 bis 3 aus 4 Salzen“

Zu Beginn dieses Screenings erfolgte eine Überprüfung des Unterkühlungsverhaltens der Materialkombinationen in den ersten beiden Stufen. Nach Auswertung der Thermogramme wurden 34 Verbindungen erhalten, die sich in den unterschiedlichsten Kombinationen durch ein vergleichsweise günstigeres Unterkühlungsverhalten auszeichneten. Diese sind in Tab. 23 angegeben. Die grau unterlegten Felder kennzeichnen Substanzen, welche zusätzlich zu denen der Stufe 2 aus Stufe 1 übernommen wurden.

Tab. 23: In ihren Kombinationen aktivste Verbindungen aus Stufe 1 (grau unterlegt) und Stufe 2

$(\text{NH}_4)_2\text{Cr}_2\text{O}_7$	$\text{Ba}(\text{NO}_3)_2$	$\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$	$\text{LiCH}_3\text{COO}$	$\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$	$\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$	$\text{Sr}(\text{CH}_3\text{COO})_2$
$(\text{NH}_4)_2\text{Fe}(\text{SO}_4)_2$	$\text{Ca}(\text{CH}_3\text{COO})_2$	$\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$	$\text{Mg}(\text{CH}_3\text{COO})_2$	$\text{Na}_3\text{PO}_4$	$\text{NH}_4\text{NO}_3$	$\text{Sr}(\text{NO}_3)_2$
$\text{AgNO}_3$	$\text{Co}(\text{NO}_3)_2$	$\text{K}_2\text{C}_2\text{O}_4$	$\text{Mg}(\text{NO}_3)_2$	$\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$	$\text{Ni}(\text{CH}_3\text{COO})_2$	$\text{Zn}(\text{CH}_3\text{COO})_2$
$\text{Al}(\text{NO}_3)_3$	$\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$	$\text{K}_2\text{SO}_4$	$\text{MnSO}_4$	$\text{NaCH}_3\text{COO}$	$\text{NiSO}_4$	$\text{ZnSO}_4$
$\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$	$\text{CuSO}_4$	$\text{KCH}_3\text{COO}$	$\text{Na}_2\text{CO}_3$	$\text{NaH}_2\text{PO}_4$	$\text{Pb}(\text{CH}_3\text{COO})_2$	

Die Kombinationen mit dem besten Unterkühlungsverhalten gingen in die folgenden Untersuchungen ein. Zur Sicherheit wurden die auf der Ti-Platte nächst benachbarten Spots ebenfalls auf ihre Zusammensetzung überprüft, wodurch eine zusätzliche Substanz,  $\text{CuSO}_4$ , eingeführt wurde.

Die daraus erhaltenen fünf Salze  $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2$ ,  $\text{Ca}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ ,  $\text{Ni}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ ,  $\text{Sr}(\text{NO}_3)_2$  und  $\text{CuSO}_4$  wurden in vier Arrays zu je vier Komponenten aufgeteilt. Diese Arrays konnten auf eine Ti-Platte pipettiert werden, wobei wieder Mehrfachpipettierungen erfolgten, Tab. 24. Nach den entsprechenden Temperierungen erfolgten mehrere Heiz-Kühlzyklen. Die Ergebnisse dieser Screeningstufe fließen in die 4. Stufe ein.

Tab. 24: Pipettierte Platten in Stufe 3

Ti-Platte	Temperbedingungen	Heiz-Kühlzyklen
22_100C	100 °C/12 h	4
22_200C	200 ° C/12 h	4
22_200C	200 ° C/12 h	4
22_300C	300 ° C/12 h	3

### 4. Stufe „Reziproke Salzpaare“

Von den fünf Substanzen aus der dritten Stufe konnte das Kupfersulfat wieder eliminiert werden. Von den vier aussichtsreichsten Substanzen resultierten sechs reziproke Salzpaare der Nitratre und Acetate von  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  und  $\text{Sr}^{2+}$ . Diese wurden entsprechend Tab. 25

auf zwei Titanplatten pipettiert. Die Träger temperten bei 100 °C über Nacht. Anschließend wurden von beiden Platten drei bzw. sechs Heiz-Kühlzyklen aufgenommen.

Tab. 25: Anordnung der Nitrate und Acetate der reziproken Salzpaare in Stufe 4

Ti-Platte	Array 1	Array 2	Array 3	Array 4
23_100C	Ca <sup>2+</sup> -Ni <sup>2+</sup>	Ca <sup>2+</sup> -Sr <sup>2+</sup>	Ni <sup>2+</sup> -Sr <sup>2+</sup>	Kontrollarray
24_100C	Ca <sup>2+</sup> -Mg <sup>2+</sup>	Ni <sup>2+</sup> -Mg <sup>2+</sup>	Sr <sup>2+</sup> -Mg <sup>2+</sup>	Kontrollarray

### **5. Stufe „Nachscreening“**

Die Substanzverteilung erfolgte beim Nachscreening, wie in Tab. 18 angegeben, in separate Vials. Aus dieser Anordnung resultierte ein Array, welches doppelt pipettiert und bei 100 °C sowie 200 °C getempert und mit jeweils drei Heiz-Kühlzyklen gemessen wurde. Nach Beendigung jedes Heiz-Kühlzyklusses fand ein manuelles Starten der Kristallisation mittels Eigenkeimen bei den noch nicht kristallisierten Proben statt. Somit wurde gewährleistet, dass für jeden Heiz-Kühlzyklus die gleiche Ausgangssituation existierte.

In der Auswertung der Thermogramme zeigten die bei 100 °C getemperten Proben ein deutlich günstigeres Unterkühlungsverhalten. Daraufhin wurde dieses Array erneut pipettiert. Um Kreuzkontaminationen beim Pipettieren vollends ausschließen zu können, geschah dies im single-pipetting-Modus. Nach dem Tempern der Proben bei 100 °C im Trockenschrank wurden fünf Heiz-Kühlzyklen aufgenommen.

Abschließend konnten aus dem 3-Salz-Mischungssystem Mg(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Ni(CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub>-Sr(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> zwei Kombinationen mit tendenziell besserem Unterkühlungsverhalten extrahiert werden. Zur Keimbildungssynthese wurden neue Ausgangsverbindungen für die Mischungen äquimolarer Maßlösungen der Salze Mg(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Ni(CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub>-Sr(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> im Volumenverhältnis 1 / 3 / 6 (magnesiumarm, strontiumreich) und 5 / 2 / 1 (magnesiumreich, strontiumarm) verwendet.

Aus den analysereinen Substanzen der Firmen Merck KGaA und VEB Laborchemie Apolda wurden jeweils 0,2 M Maßlösungen hergestellt und manuell in den berechneten Verhältnissen 5 / 2 / 1 für ein Gesamtvolumen von 40 ml und 1 / 3 / 6 bei einem Gesamtvolumen von 50 ml vermischt.

Bei der Synthese der Lösung 1 / 3 / 6 entstand bei Raumtemperatur aus der nickelacetatgrünen Mischung ein weißer Niederschlag. Bei Probe 5 / 2 / 1 konnte nur eine Farbänderung von grün in gelb-braun-grün beobachtet werden. Erst beim Erwärmen im Trockenschrank erfolgte eine Trübung.

Beide Proben wurden über Nacht bei 100 °C getempert. Nach dem Eindampfen der Lösung war ein deutlicher Zersetzungsgeruch nach nitrosen Gasen und Essigsäure spürbar, was zumindest auf eine partielle Zersetzung hindeutete. Dem Tempern schloss sich ein zehnminütiges Aufmahlen und Vermischen im Ardenne-Vibrator sowie ein weiteres Tempern für 5 Tage bei 100 °C an. Abschließend wurde im Mörser erneut aufgemahlen. Von den Proben 5 / 2 / 1 und 1 / 3 / 6 konnten 1,2 g und 1,6 g Produkt erhalten werden.

Die Röntgendiffraktogramme aus Abb. 41 zeigen eine Vielzahl neuer Reflexe. Das eingesetzte Strontiumnitrat ließ sich anhand der Strich-Diagramme aus der PDF (Powder Diffraction File) zuordnen. Beim Magnesiumnitrat wurde die beste Übereinstimmung für das Hexahydrat gefunden. Das Nickelacetat ließ sich hingegen nicht mehr zuordnen. Die Vermutung einer zumindest partiellen Zersetzung des Acetates erscheint somit bestätigt. Eventuell sind die breiteren Reflexe der Proben bei 12,5° in 2 $\theta$  dem 100 %-Reflex des Nickelacetat-Strichdiagrammes zugehörig.

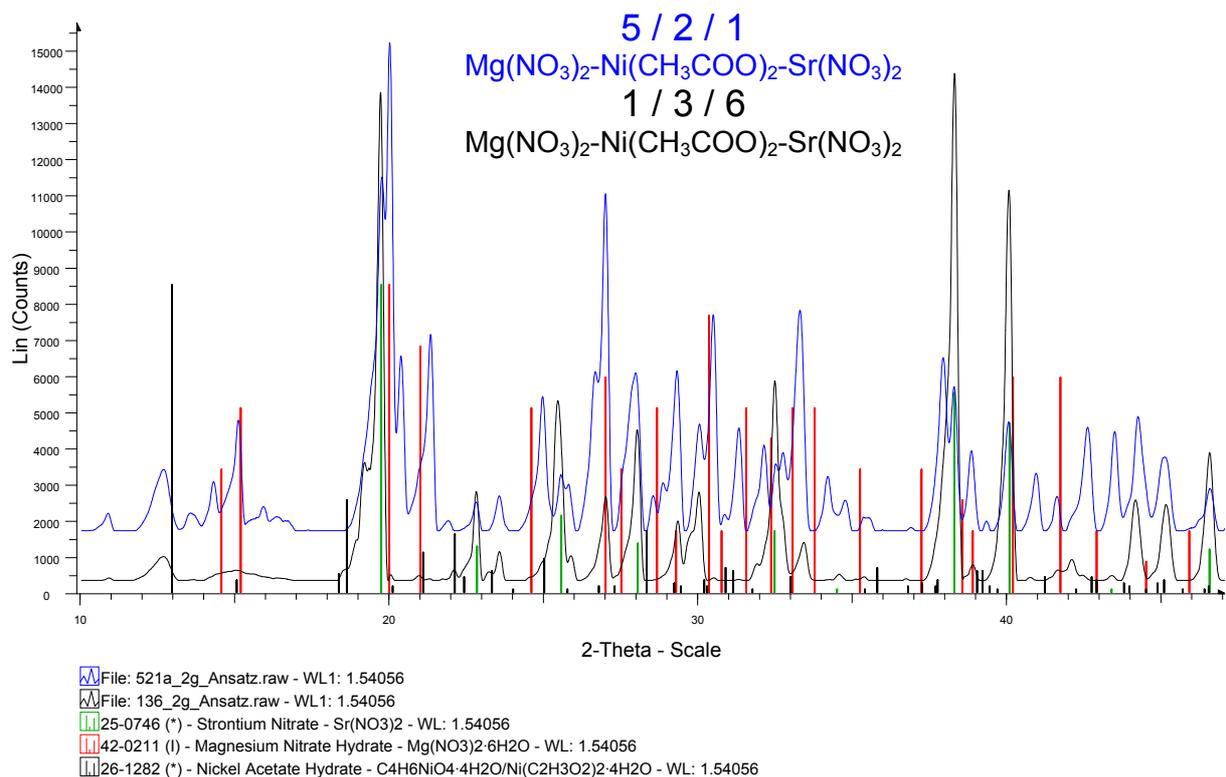


Abb. 41: Pulverdiffraktogramme der Proben 5 / 2 / 1 und 1 / 3 / 6

Da in der PDF keine Diffraktogramme zu Mischphasen des ternären Nitratsystems und der binären Randsysteme enthalten sind, wäre eine exakte Zuordnung der gemessenen Reflexe nur durch aufwendige Präparation von Vergleichsproben und Auswertung derer Diffraktogramme möglich. Eine Verschiebung der dem Magnesium- und Strontiumnitrat

zugeordneten Reflexe durch Einbau anderer Kationen in die Struktur kann ebenfalls nicht diskutiert werden. Die Messungen erfolgten im Hinblick auf eine weitere Verwendbarkeit der Keimbildner ohne Zugabe eines inneren Standards.

Von beiden Mischungen 5 / 2 / 1 und 1 / 3 / 6 erfolgte eine Präparation von jeweils 5 Proben in separaten Borosilikat-Vials. Zu jeweils 30 mg Keimbildner wurde 1 ml Salzhydratschmelze gegeben und mit 0,4 ml Paraffinöl überschichtet. Die erhaltenen 10 Proben mit 2 mass% Keimbildner wurden im Verlauf von 10 Heiz-Kühlzyklen thermografisch erfasst. Die Kalibrierung der gemessenen Temperaturen erfolgte mittels Eisen-Konstantan-Mantelthermoelement in einem elften Dummy-Vial, also ohne Keimbildner.

Von jeder Mischung 5 / 2 / 1 und 1 / 3 / 6 wurden DSC-Messungen an Probenvolumina im  $\mu\text{l}$ -Bereich vorgenommen.

Die für die Probenahme notwendige homogene Verteilung der 2 mass% Keimbildner im  $\text{LiNO}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  konnte realisiert werden, indem 30 mg Keimbildner mit einem Milliliter Salzhydratschmelze in einem gekühlten Mörser schnell kristallisiert und verrieben wurde. Aufgrund des hygroskopischen Verhaltens von  $\text{LiNO}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  durfte der Mörser jedoch nicht zu stark gekühlt werden, um eine Kondensation von Feuchtigkeit aus der Umgebung zu vermeiden. Bei 5 °C bis 10 °C wurde zwischen schneller Kristallisation und noch nicht sichtbarer Kondensation ein Kompromiss gefunden.

#### **5.4. Ablauf des Screenings**

Ziel dieses Abschnittes ist es, die Verfahren zur Eingrenzung aktiver Mischungen anhand der Verfolgung aussichtsreicher Kandidaten zu verdeutlichen.

Die Auswahl weiterverwertbarer Verbindungen in Screeningstufe 1 bereitete die größte Schwierigkeit. Dies lag jedoch nicht an einer zu geringen Anzahl von „aktiven“ Substanzen. Vielmehr lagen diese Probleme in der äußerst unzuverlässigen Zyklenstabilität und Wiederholbarkeit begründet, die bei einer Zweitpipettierung derselben Kombinationen unter identischen Temperbedingungen auftraten.

Auf die Problematik der Zyklenstabilität wird an späterer Stelle dieses Kapitels eingegangen. Für die unzulänglichen Wiederholbarkeiten bei einer Zweitpipettierung werden hauptsächlich folgende mögliche Ursachen betrachtet:

Es besteht die Möglichkeit, dass aktive Phasen nur am Rande ihres stöchiometrischen Existenzgebietes oder Mischkristalle am Rande der aktiven Mischkristallzusammensetzung „getroffen“ wurden. Dazu könnten schon geringe Pipettierabweichungen bei der

Zweitpipettierung führen, die eine „aktive“ Zusammensetzung nicht mehr gewährleisten. Eine andere Ursache ist das nicht immer 100 % identische Abtropfverhalten der Pipettenspitze. Löst sich beim Pipettieren ein Tropfen nicht selbständig von der Pipettenspitze, wird er am Rand der Kavität abgestreift und verläuft von dort in die Kavität. Dies könnte insbesondere die Bildung unterschiedlicher Fällungsprodukte hervorrufen. Hinzu kommt, dass eine Homogenisierung der dosierten Lösungen durch Schütteln oder Rühren nicht erfolgt. Das ist verfahrensbedingt beim automatisierten Pipettieren dieser Anordnung nicht möglich.

In den ersten beiden Screeningstufen wurden die Ausgangssubstanzen für ein Array nur einmal im Verhältnis 1 : 1 pipettiert. Eine denkbare Alternative wären Mehrfachpipettierungen mit leicht variierenden Stöchiometrien. Dies würde allerdings zu Lasten des angestrebten hohen Durchsatzes an unterschiedlichen Materialkombinationen gehen. Wenn über das zu untersuchende PCM keinerlei Vorinformationen über bereits getestete und bewertete Kristallisationsinitiatoren vorliegen, ist es wahrscheinlich sinnvoll, mit einem ersten groben Übersichtsscreening zu beginnen. Hierbei könnten erste, die Unterkühlung reduzierende Stoffe bereits durch variables Tempern der einzelnen Ausgangssalze und der 1 : 1-Kombinationen zweier Ausgangssalze erhalten werden.

Mehrfachpipettierungen wären demnach erst ab der zweiten Screeningstufe empfehlenswert, wenn bereits erste Einschätzungen von potenziell interessanten Ausgangsverbindungen und deren erfolgreichsten Temperbedingungen vorliegen.

In Tab. 26 ist eine Übersicht der aktivsten Kombinationen vorgestellt. Da für jede Platte in dieser Screeningstufe die gleichen Stoffkombinationen pipettiert wurden, unterscheiden sie sich nur anhand der Temperbedingungen. Diese sind in der ersten Spalte unter Angabe der Plattennummer farblich unterlegt. So bedeutet beispielsweise 07\_200\_2 aus der dritten Zeile, dass Platte 07 bei 200 °C getempert wurde und es sich um eine Zweitpipettierung handelt. Die zweite Spalte kennzeichnet die aktive Kavität, wobei die grau unterlegten Nummern bei der Zweitpipettierung wenigstens einmal oberhalb von ca. 15 °C kristallisierten. Die beiden folgenden Spalten, Salz 1 und 2, geben die miteinander kombinierten Verbindungen wieder, wobei äquimolare Maßlösungen im Volumenverhältnis 1 zu 1 pipettiert wurden.

Bei der Auswertung wurde in der Regel der erste Heiz-Kühlzyklus vernachlässigt, da hier die Starttemperaturen oftmals unverhältnismäßig hoch lagen. Dies liegt vermutlich in den noch frischen Stoffkombinationen begründet, in denen noch eine Vielzahl aktiver Oberflächen vorliegen und Wechselwirkungen mit dem PCM, wie Auf- und Umlöseprozesse, noch nicht in dem Maße stattgefunden haben. Ab dem zweiten Heiz-Kühlzyklus waren die Starttemperaturen für die jeweilige Stoffkombination deutlich repräsentativer. Aus diesem Grund

wurde bei den Ti-Platten eine Kristallisation im ersten Zyklus nur mit einem „x“ gekennzeichnet. Sind Felder mit einem „/“ markiert, erfolgte die Kristallisation mit zu großer Unterkühlung. Die Anzahl der ausgefüllten Spalten spiegelt die Anzahl der durchgeführten Heiz-Kühlzyklen wieder.

Tab. 26: Übersicht der aktivsten Kombinationen aus Stufe 1 mit den Starttemperaturen der Heiz-Kühlzyklen.

(„x“ = Kristallisation ohne Erfassung der Temperatur; „/“ = Kristallisation unterhalb von 15 °C)

Titan-Platte	Well	Salz 1	Salz 2	Starttemperaturen in °C				
				1.	2.	3.	4.	5.
03_100	937	(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> Cr <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	Cu(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	x	23	23	23	
	903	KCH <sub>3</sub> COO	Fe(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	x	23	21	23	
	721	NH <sub>4</sub> NO <sub>3</sub>	KCH <sub>3</sub> COO	x	24	23	/	
	367	NaCH <sub>3</sub> COO	Fe <sub>2</sub> (SO <sub>4</sub> ) <sub>3</sub>	x	22	23	20	
04_200	412	Na <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	CuSO <sub>4</sub>	x	19	23		
	946	KCH <sub>3</sub> COO	Cu(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	x	24	/		
	697	(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> Fe(SO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	Cu(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	x	24	/		
	1098	Na <sub>2</sub> Cr <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	Al(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	/	24	19		
	961	NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	Cu(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	/	23	24		
07_200_2	176	MnSO <sub>4</sub>	NiSO <sub>4</sub>	x	21	19	19	
	175	K <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	NiSO <sub>4</sub>	x	21	19	19	
	170	Al <sub>2</sub> (SO <sub>4</sub> ) <sub>3</sub>	NiSO <sub>4</sub>	x	20	17	20	
	1640	LiCH <sub>3</sub> COO	Mg(CH <sub>3</sub> COO) <sub>2</sub>	x	18	16	/	
	659	K <sub>2</sub> C <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> Fe(SO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	x	18	18	19	
	143	NiSO <sub>4</sub>	Ni(CH <sub>3</sub> COO) <sub>2</sub>	x	/	16	18	
09_300	887	NH <sub>4</sub> H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	Zn(CH <sub>3</sub> COO) <sub>2</sub>	x	26	9	/	/
	1821	K <sub>2</sub> C <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	Pb(CH <sub>3</sub> COO) <sub>2</sub>	x	13	/	/	/
05_400	1744	Na <sub>4</sub> P <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	K <sub>2</sub> C <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	x	23	/	/	
	1760	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Na <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	x	24	/	/	
	1804	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Sr(CH <sub>3</sub> COO) <sub>2</sub>	/	24	23	/	
06_400_2	1822	K <sub>2</sub> C <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	Sr(CH <sub>3</sub> COO) <sub>2</sub>	x	25	25		
	1124	NH <sub>4</sub> H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	Al(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	x	24	/		

In der ersten Stufe des Screenings konnten bereits Unterkühlungen von stellenweise weniger als 10 K erreicht werden. Aus der Spalte „Starttemperaturen“ in obiger Tabelle geht jedoch anhand der mit „/“ markierten Zellen noch eine sehr geringe Zyklenstabilität hervor. Insbesondere bei einer Zweitpipettierung (gleiche Farbmarkierung in obiger Tabelle) der bei 200 °C und 400 °C getemperten Arrays wird die Unzuverlässigkeit der „aktiven Kavitäten“ augenfällig, da hier zumeist Kavitäten mit anderen Stoffkombinationen „aktiv“ waren. Bei den

dosierten Mengen von jeweils 5 µl pro Kavität und Keimbildner kann das Fehlen einer Komponente im Well, verursacht durch Pipettierfehler, nahezu ausgeschlossen werden. Da jede Kombination nur in 1 : 1 Stöchiometrie pipettiert wurde, sind hier geringe Abweichungen in der Stöchiometrie der reagierenden Komponenten wahrscheinlicher. Diese könnten durch Pipettier-Ungenauigkeiten verursacht werden. Es sind aber auch unterschiedliche Endprodukte bei einer möglicherweise unvollständigen Vermischung der Maßlösungen in der Kavität denkbar. Eine genaue Ursachenanalyse wurde nicht durchgeführt.

Bei der Kombination von bis zu 4 Komponenten aus einem Pool von 12 Substanzen aus der zweiten Stufe des Screening konnten ähnliche Beobachtungen gemacht werden. Die aktivsten Kombinationen dieser Stufe sind in Tab. 27 angegeben.

Die Aufteilung erfolgte analog Tab. 26. Die auf den einzelnen Platten pipettierten Stoffkombinationen können Tab. 22 entnommen werden. Die Platte 19\_200 stellt die Zweitpipettierung der Platte 12\_200 dar. Aufgrund der zwei verschiedenen Arrays „A“ und „B“ auf jeder Platte wurde in dieser Tabelle eine weitere Spalte „Array“ eingeführt. Die folgenden „Salz“-Spalten geben die bis zu vier miteinander kombinierten Substanzen aus einem Pool von zwölf Verbindungen wieder. Es wurden äquimolare Maßlösungen im konstanten Volumenverhältnis 1 : 1 pipettiert.

Tab. 27: Übersicht der aktivsten Kombinationen aus Stufe 2 mit den Starttemperaturen der Heiz-Kühlzyklen.

(„x“ = Kristallisation ohne Erfassung der Temperatur; „/“ = Kristallisation unterhalb von 15 °C)

Titan-Platte	Well	Array	Salz 1	Salz 2	Salz 3	Salz 4	Starttemperaturen in °C							
							1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	
17_200	265	A	Mg(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CuSO <sub>4</sub>	Ni(CH <sub>3</sub> COO) <sub>2</sub>		x	21	22	19	18			
	266		Ca(CH <sub>3</sub> COO) <sub>2</sub>	CuSO <sub>4</sub>	Ni(CH <sub>3</sub> COO) <sub>2</sub>									
	287		Mg(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Ca(CH <sub>3</sub> COO) <sub>2</sub>	(Ni(CH <sub>3</sub> COO) <sub>2</sub> )									
	288		Mg(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Sr(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Ni(CH <sub>3</sub> COO) <sub>2</sub>									
12_200	686	B	Ba(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Fe(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	Co(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	ZnSO <sub>4</sub>	x	/	/	18				
	670	B	Ba(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	AgNO <sub>3</sub>	Fe(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	ZnSO <sub>4</sub>	x	/	/	21				
	705	B	NH <sub>4</sub> H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	AgNO <sub>3</sub>	Ca(CH <sub>3</sub> COO) <sub>2</sub>	ZnSO <sub>4</sub>	x	21	20	/				
19_200	351	B	LiCH <sub>3</sub> COO	Na <sub>2</sub> Cr <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	Mg(CH <sub>3</sub> COO) <sub>2</sub>	Co(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	x	25	/	/	/	/	/	/
	241	B	NH <sub>4</sub> H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	Co(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	ZnSO <sub>4</sub>		x	25	25	/	/	/	/	/
	737	B	NH <sub>4</sub> H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	AgNO <sub>3</sub>	Ba(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Fe(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	x	16	/	/	/	/	/	/

Tendenziell fällt der Grad der Unterkühlung etwas geringer aus, als in der vorherigen Screening-Stufe. Dies trifft zwar nicht für die Platte 17\_200 zu. Jedoch kristallisierten die Spots dieses Bereiches über alle fünf Heiz-Kühlzyklen stabil. Erkennbar ist weiterhin, dass von den unterschiedlich getemperten Platten (siehe Tab. 22) nur die bei 200 °C behandelten Arrays gute Ergebnisse zeigten. Mit Ausnahme der Platte 17\_200 sind jedoch in der

Zuverlässigkeit der potenziellen Keimbildner bezüglich der Zyklenstabilität und Wiederholbarkeit keinerlei Fortschritte erkennbar.

Aus der Vielzahl von möglichen Kombinationen für die weiteren Screening-Stufen wurde an dieser Stelle eine herausgegriffen und weiterverfolgt. Diese ist in Tab. 27 in den „Salz-Spalten“ gelb unterlegt (Platte 17\_200). Aufgrund der bisherigen Erfahrungen wurde eine hohe Zyklenstabilität höher bewertet als geringe Unterkühlungen. Bei dem gewählten Bereich handelte es sich um vier benachbarte Kavitäten, welche sich nur in jeweils einem Salz unterscheiden. Obwohl von diesem Bereich nicht die besten Unterkühlungen erreicht wurden, kristallisierte er über die fünf gemessenen Heiz-Kühlzyklen stabil.

In Auswertung des meist unregelmäßigen Unterkühlungsverhaltens der „aktiven“ Kavitäten sind in dieser Stufe des Screenings prinzipiell zwei Szenarien denkbar.

#### Szenario 1:

Beobachtung: Der Spot kristallisiert in den ersten Zyklen mit sehr geringen Unterkühlungen, wird jedoch mit zunehmender Zyklenzahl immer schlechter.

Annahme: In der Kavität ist eine besonders aktive Mischung entstanden. Diese ist jedoch in der Hydratschmelze instabil oder es ist nur so wenig vorhanden, dass eine Auflösung in der Schmelze erfolgt.

Ausweg: Im Falle einer instabilen Mischung wird sich dieser Treffer später als unbrauchbar erweisen. Wurde nur zu wenig einer stabilen Mischung generiert, besteht die Möglichkeit, dass bei weiterer Verfeinerung des Screenings mehr aktives Material pro Kavität erzeugt wird.

#### Szenario 2:

Beobachtung: Die Kristallisation erfolgt mit größeren Unterkühlungen als im ersten Szenario. Dafür ist jedoch eine höhere Zyklenstabilität feststellbar.

Annahme: In der Kavität befindet sich eine aktive Mischung mit nicht „optimaler“ Zusammensetzung. Diese ist in ausreichender Menge oder in „stabiler“ Form vorhanden.

Ausweg: Durch graduelle Variation der Ausgangskomponenten und der Reaktionsbedingungen ist eine Optimierung der Zusammensetzung und damit Verringerung der Unterkühlung anzustreben.

Beim pharmakologischen Wirkstoffscreening wird im Falle der kombinatorischen Bibliotheken, mit mehreren Wirkstoffen pro Kavität, noch eine weitere Fehlerquelle betrachtet. Durch Aufsummierung der Effekte mehrerer Substanzen mit geringer Aktivität

wird dem Target eine Substanz mit hoher Aktivität vorgetauscht. Bei Übertragung auf das vorliegende Problem der Kristallisation ist eine Verringerung der Unterkühlung zumindest für den Fall der heterogenen Keimbildung kaum vorstellbar. Eine Anwendung auf die homogene Keimbildung wäre ebenfalls rein spekulativ und soll hier nicht weiter erörtert werden.

Bevor das weitere Screening anhand der ausgewählten fünf Substanzen  $Mg(NO_3)_2$ ,  $CuSO_4$ ,  $Ni(CH_3COO)_2$ ,  $Ca(CH_3COO)_2$  und  $Sr(NO_3)_2$  behandelt wird, soll auf das Potenzial der restlichen Verbindungen für zusätzliche Keimbildner-Screenings hingewiesen werden. Eine tabellarische Übersicht dieser Verbindungen erfolgte bereits in Tab. 23.

Ein Versuch die „Güte“ dieser potenziellen Keimbildner zu erfassen, ist in Tab. 28 angegeben. Zur besseren Übersicht sind die Substanzen in Ionenschreibweise aufgetragen. Eine denkbare Möglichkeit zur Beschreibung der Komponenten der Keimbildner wäre neben dem Unterkühlungsgrad ein Vergleich bezüglich der Reproduzierbarkeit.

Tab. 28: Aufstellung der aktivsten Komponenten aus den ersten zwei Screeningstufen (erster Wert = Häufigkeit als Komponente aktiver Kavitäten; zweiter Wert = Anzahl der Kristallisationen in den Zyklen)

	$NO_3^-$	$CH_3COO^-$	$H_2PO_4^-$	$P_2O_7^{4-}$	$PO_4^{3-}$	$SO_4^{2-}$	$CO_3^{2-}$	$C_2O_4^-$	$Cr_2O_7^{2-}$
$(NH_4)^+$	1-3		5-10						1-4
$Ag^+$	3-7								
$Li^+$		2-5							
$Na^+$		1-4	1-2	1-2	2-5		2-4		2-4
$K^+$		3-9				1-4		4-11	
$Mg^{2+}$	1-5	2-5							
$Ca^{2+}$		2-8							
$Sr^{2+}$	1-5	2-5							
$Ba^{2+}$	3-6								
$Mn^{2+}$						1-4			
$Pb^{2+}$		1-2							
$Fe^{3+}$	4-10					1-4			
$[(NH_4)_2Fe]^{4+}$						2-6			
$Co^{2+}$	3-7								
$Ni^{2+}$		2-8				4-15			
$Cu^{2+}$	4-10								
$Zn^{2+}$		1-3				4-10			
$Al^{3+}$	2-4					1-4			

Die Angaben in Tab. 28 sind den Tab. 26 und Tab. 27 entnommen. Der erste Wert beschreibt, wie oft die Komponente in aktiven Kavitäten der Screeningstufen 1 und 2 enthalten war. Der zweite Wert repräsentiert die Anzahl aktiver Zyklen.

Je höher die Werte in Tab. 28 liegen, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, dass bei Kombination solcher Substanzen aktive Mischungen gefunden werden.

In diese Überlegungen könnten noch weitere Faktoren eingebracht werden:

1. Das Verhältnis der Anzahl gemessener Heiz-Kühlzyklen zu tatsächlich aktiven Zyklen aus Tab. 26 und Tab. 27
2. Das Verhältnis der Häufigkeit einer Komponente im gesamten Substanzpool zur Häufigkeit in den Tabellen „Übersicht der aktivsten Kombinationen aus Stufe 1 und 2“
3. Einbeziehung der Temperbedingungen der Komponenten in Tab. 28

Bei solchen Überlegungen muss jedoch bedacht werden, dass die Reaktionsprodukte, welche bei Kombination der Komponenten aus Tab. 28 entstehen, nicht erfasst sind.

Ein Vorschlag für den Beginn eines weiteren Screenings wäre die Kombination von Verbindungen der Tab. 28 mit hohen Werten zu den 12er Arrays der zweiten Screeningstufe. Zur weiteren Minimierung von Geistereffekten wären Doppel- oder Dreifachpipettierungen der Spots auf ein und derselben Platte überlegenswert.

Nach Abschluss der zweiten Screeningstufe standen nun fünf Substanzen zur Verfügung. Bei Kombination von jeweils vier Salzen aus einem Pool von fünf Salzen ergaben sich rechnerisch fünf Arrays. Bei der gewählten Anordnung von vier Arrays mit 21 x 21 Kavitäten auf dem Ti-Träger wurden nur die folgenden Stoffkombinationen pipettiert. Die Aufstellung entspricht der pipettierten Anordnung auf dem Träger, analog Abb. 39.

<b><u>1. Array</u></b>	Ni(CH <sub>3</sub> COO) <sub>2</sub> CuSO <sub>4</sub>	Sr(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Ca(CH <sub>3</sub> COO) <sub>2</sub>	<b><u>2. Array</u></b>	Ni(CH <sub>3</sub> COO) <sub>2</sub> CuSO <sub>4</sub>	Ca(CH <sub>3</sub> COO) <sub>2</sub> Mg(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
<b><u>3. Array</u></b>	Sr(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CuSO <sub>4</sub>	Ca(CH <sub>3</sub> COO) <sub>2</sub> Mg(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<b><u>4. Array</u></b>	Sr(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Ni(CH <sub>3</sub> COO) <sub>2</sub>	Ca(CH <sub>3</sub> COO) <sub>2</sub> Mg(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>

In dieser Stufe des Screenings konnte die Kristallisation von Spots erstmalig in zusammenhängenden Arraybereichen beobachtet werden. In Abb. 42 ist ein Ti-Träger nach Beendigung eines Kühlzyklusses dargestellt. Die kristallisierten Bereiche der vier Arrays sind rot markiert. Das Photo erlaubt keine Aussage über den Grad der Unterkühlung. Dieser ist

nur durch Auswertung der Thermogramme erhältlich. Es lässt sich aber schon beim visuellen Vergleich dieser Aufnahme mit der obigen Anordnung der Salze im Array feststellen, welche Zusammensetzungsgebiete bevorzugt kristallisierten. Dieses Bild änderte sich im Verlauf der Heiz-Kühlzyklen nur unwesentlich.

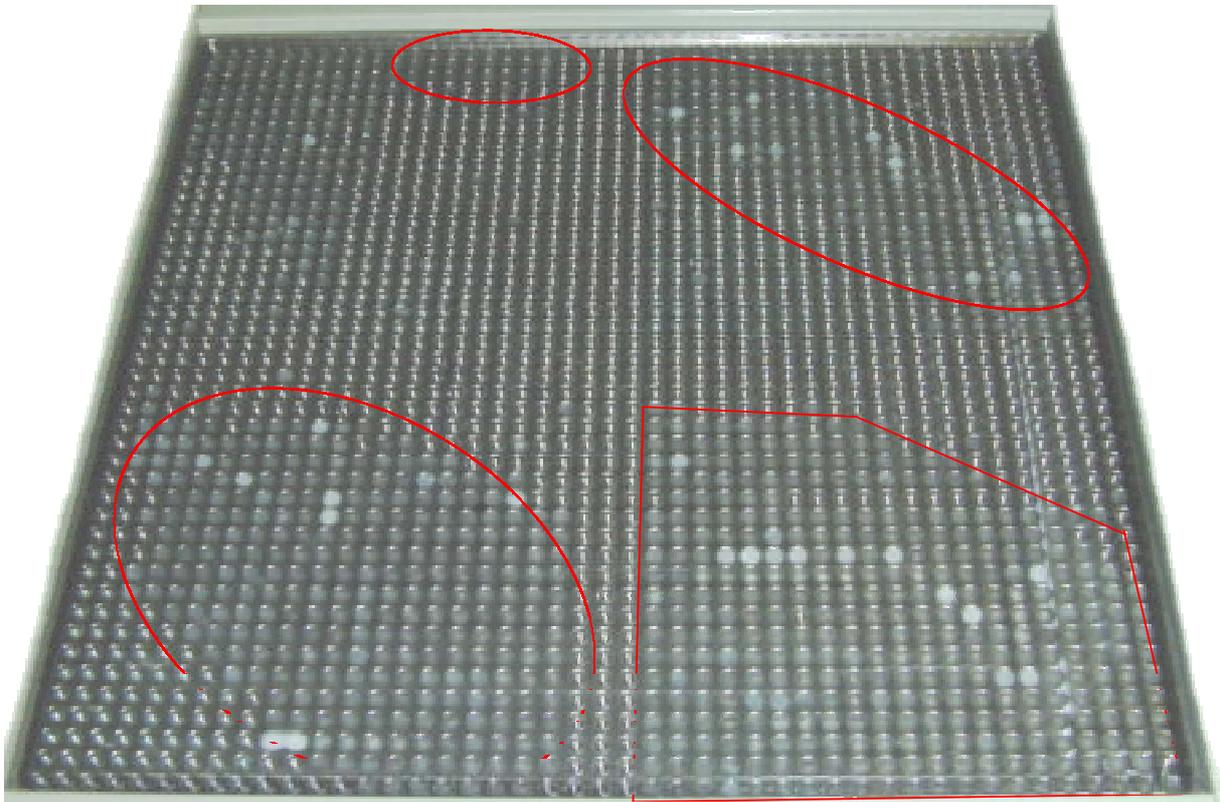
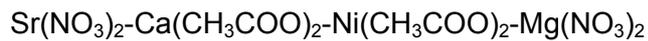
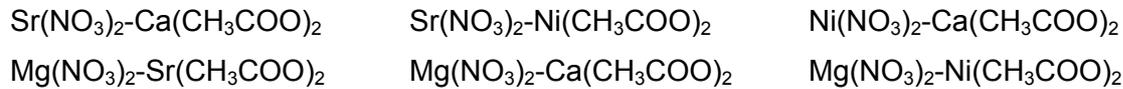


Abb. 42: Ansicht eines Titan-Trägers mit kristallisierten Spots in Stufe 3

Die Auswertung der Thermogramme zeigte die ersten kristallisierenden Spots in Array 1 auf der strontiumnitratreichen Seite, in Array 2 auf den nickelacetat- und magnesiumnitratreichen Seiten und bei Array 4 auf dem magnesiumnitratreichen Gebiet. Die Unterkühlungen betragen bei den ersten Spots weniger als 5 K. Die Spots aus Array 3 kristallisierten verzögert.

Im Zuge der Auswertungen konnte nun die Komponente  $\text{CuSO}_4$  eliminiert werden. Im nächsten Schritt wurde versucht, die für die Keimbildung aktiven Phasen des besonders aktiven Array 4 durch Aufspaltung in seine reziproken Salzpaare zu isolieren. Getestet wurden alle sechs resultierenden reziproken Salzpaare.

Substanzen im Ausgangsarray Nr. 4:Aus Array Nr. 4 resultierende reziproke Salzpaarungen:

Im Ergebnis des Screenings konnten jedoch einzelne aktive Phasen mit diskreten Stöchiometrien nicht identifiziert werden.

Die Auswertung der Thermogramme zeigte vielmehr, dass mehrere Randbereiche der magnesiumhaltigen Salzpaarungen, die Kristallbildung der Lithiumnitrat-Trihydrat-Schmelze bevorzugt initiieren. Die ersten Spots kristallisierten in den Mg-Randgebieten. Mit Verzögerungen von wenigen Kelvin folgten dann die magnesiumfreien reziproken Salzpaare. Bei den magnesiumfreien Paarungen ist ein solcher Trend nach einem besonders „aktiven“ Existenzgebiet nicht erkennbar.

Ziel des Nachscreening war es, die Aktivität der bisher eingegrenzten Kombinationen im Makromaßstab zu untersuchen. Dies ging mit einer räumlichen Trennung der Kavitäten durch den Einsatz von separaten Vials einher. Die Verteilung der Komponenten in einem 10 x 10 Array ist in Tab. 29 angegeben.

Die Zahlen geben die Volumenanteile der pipettierten äquimolaren Maßlösungen wieder. Die Reihenfolge der Komponenten ist der Farbcodierung am Fuß der Tabelle zu entnehmen. Grau unterlegt ist die Nummerierung der Vials im Array.

Tab. 29: Substanzverteilung beim Nachscreening: angegeben in Volumenverhältnissen der Masslösungen, grau unterlegt ist die Nummerierung der Vials (links oben Vial 100, rechts unten Vial 1)

	100	90	80	70	60	50	40	30	20	10	
100	8/1	3/6	3/5	1/3/3	3/2/3	4/1/2	5/2/2	4/2/1	5/4/1	3/6	10
99	10	1/2/7	5/5	2/3/4	4/1/3	6/1/3	5/1/2	5/2/1	5/3/1	4/6	9
98	1/8	1/1/5	1/4/5	2/2/3	5/3	7/3	7/1/2	5/1/1	6/3/1	5/5	8
97	1/9	2/1/6	1/2/4	4/1/4	5/2	8/2	7/2	6/1/1	7/2/1	4/3	7
96	1/5	3/7	2/2/5	5/4	1/6/3	1/7/2	7/1	6/1	8/1/1	5/3	6
95	1/6	4/6	2/1/4	5/3	1/4/2	1/5/2	1/5/1	9/1	9/1	5/2	5
94	2/6	1/3/6	4/1/5	1/5/4	2/5/3	2/5/2	2/5/1	1/8/1	10	8/2	4
93	1/1/7	1/2/5	4/5	1/4/3	3/4/3	3/5/2	2/4/1	2/7/1	1/8	7/1	3
92	1/1/6	2/1/5	4/3	2/3/3	4/3/3	3/3/2	3/4/1	3/6/1	1/5	9/1	2
91	2/7	3/1/6	1/4/4	3/3/4	3/2/2	4/3/2	3/3/1	4/5/1	2/6	10	1
	91	81	71	61	51	41	31	21	11	1	
<b>Farbcodierung</b>											
DUMMY						Mg(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> / Ni(CH <sub>3</sub> COO) <sub>2</sub>					
Mg(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>						Mg(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> / Sr(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>					
Ni(CH <sub>3</sub> COO) <sub>2</sub>						Ni(CH <sub>3</sub> COO) <sub>2</sub> / Sr(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>					
Sr(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>						Mg(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> / Ni(CH <sub>3</sub> COO) <sub>2</sub> / Sr(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>					

Die Auswertung der Thermogramme soll hier am Beispiel des 12 h bei 100 °C getemperten Arrays erfolgen. Der Verlauf der Kristallisation wurde bei vier Kühlzyklen („a“ bis „d“) protokolliert. Zwischen den Kristallisationsschritten wurde das Array bei den in Tab. 30 angegebenen Bedingungen getempert.

Tab. 30: Temperbedingungen der Heiz-Kühlzyklen a bis d im Nachscreening

Heiz-Kühlzyklus	Temperatur	Temperdauer
a	60 °C	2 h
b	65 °C	6,5 h
c	60 °C	1,25 h
d	95 °C	2 h

Die meisten Proben kristallisierten zwischen 23 °C und 28 °C. Deshalb musste zur Quantifizierung ein Auswahlregime eingeführt werden. Jeweils die ersten 10 Proben, die in

einem Heiz-Kühlzyklus kristallisierten, sind in Tab. 31 mit „a“ bis „d“ erfasst. Ist eine Probe mit einem „x“ markiert, so zählte sie in den vier Zyklen nicht zu den zehn Proben, die als erste kristallisierten. Bei diesen Proben erfolgte jedoch im fünften Heiz-Kühlzyklus die Kristallisation oberhalb von 24 °C. Im fünften Zyklus wurde die Temperatur nicht mit 1 K/min abgesenkt, sondern für jeweils eine Stunde (bei den im unteren Teil der Tab. 31 angegebenen Werten) konstant gehalten. Die Farbcodierung der Felder entspricht der Haltetemperatur in diesem Zyklus. Ein freies Feld bedeutet, dass die Probe weder unter den „ersten zehn“ in den Zyklen „a“ bis „d“ noch oberhalb von 24 °C im fünften Zyklus kristallisierte. Die Anordnung der Kombinationen sind in Tab. 29 und Tab. 31 äquivalent.

Die Auswertung der Thermogramme ergab, dass sowohl die 2-Salz-Mischungssysteme als auch das 3-Salz-Mischungssystem die Unterkühlung der Lithiumnitrat-Trihydrat-Schmelze deutlich verringern (Tab. 31). Dabei zeichnen sich insbesondere die magnesiumarmen Randgebiete und das magnesiumreiche Gebiet des 3-Salz-Systems durch eine besonders hohe Aktivität aus.

Tab. 31: Auswertung der Thermogramme im Nachscreening; grau unterlegt ist die Nummerierung der Vials

	100	90	80	70	60	50	40	30	20	10	
100				x	x	x	c	x	c		10
99		c d		x	a b	a b c	c	c d	x	x	9
98	x	x	d	x			a b c	x	d		8
97		x	x	x		x	a b	c	x	x	7
96	x		d					a b	a b c	d	6
95	x		d	x						x	5
94			a b	x	x		x			x	4
93	a b	x		x	x				x	x	3
92	x	x		x	x	d	x			a b	2
91		x	x	x	x	x	c d		x		1
	91	81	71	61	51	41	31	21	11	1	
<b>Farbcodierung</b>											
Haltetemperatur <b>27 °C</b>						Haltetemperatur <b>24 °C</b>					
Haltetemperatur						Haltetemperatur <b>&lt; 24 °C</b>					
Haltetemperatur											

Aus diesen Gebieten wurden zwei Stöchiometrien ( $5/2/1$  und  $1/3/6$  der Volumenmischungen äquimolarer Maßlösungen von Magnesiumnitrat-Nickelacetat-Strontiumnitrat) ausgewählt. Diese sind in Tab. 31 rot schraffiert. Beide Mischungen wurden jeweils fünffach präpariert und im Verlauf von zehn Heiz-Kühlzyklen vermessen (Abb. 43). In dieser Anordnung erfolgte die Auftragung der Proben unter Angabe der jeweiligen Stöchiometrie entlang der Abszisse. Die Ordinate zeigt das für jeden Heiz-Kühlzyklus durchgeführte Temperregime. Die Kristallisationstemperatur der Proben ist auf der z-Achse aufgetragen. Zur besseren Übersicht besitzt jede Probe eine numerische Wertangabe. Beachtenswert sind die geringen Unterkühlungen der Proben in den beiden Heiz-Kühlzyklen „e“ und „f“, welche mit einer zweistündigen Überhitzung von 65 K die Temperaturstabilität der Keimbildner anschaulich demonstrieren. Positiv ist weiterhin die Beständigkeit der Unterkühlungen der fünf parallel vermessenen Proben jeder Stöchiometrie zu bewerten. Beide Mischungen zeigen ähnliche Unterkühlungen, so dass ein Ranking an dieser Stelle nicht möglich ist.

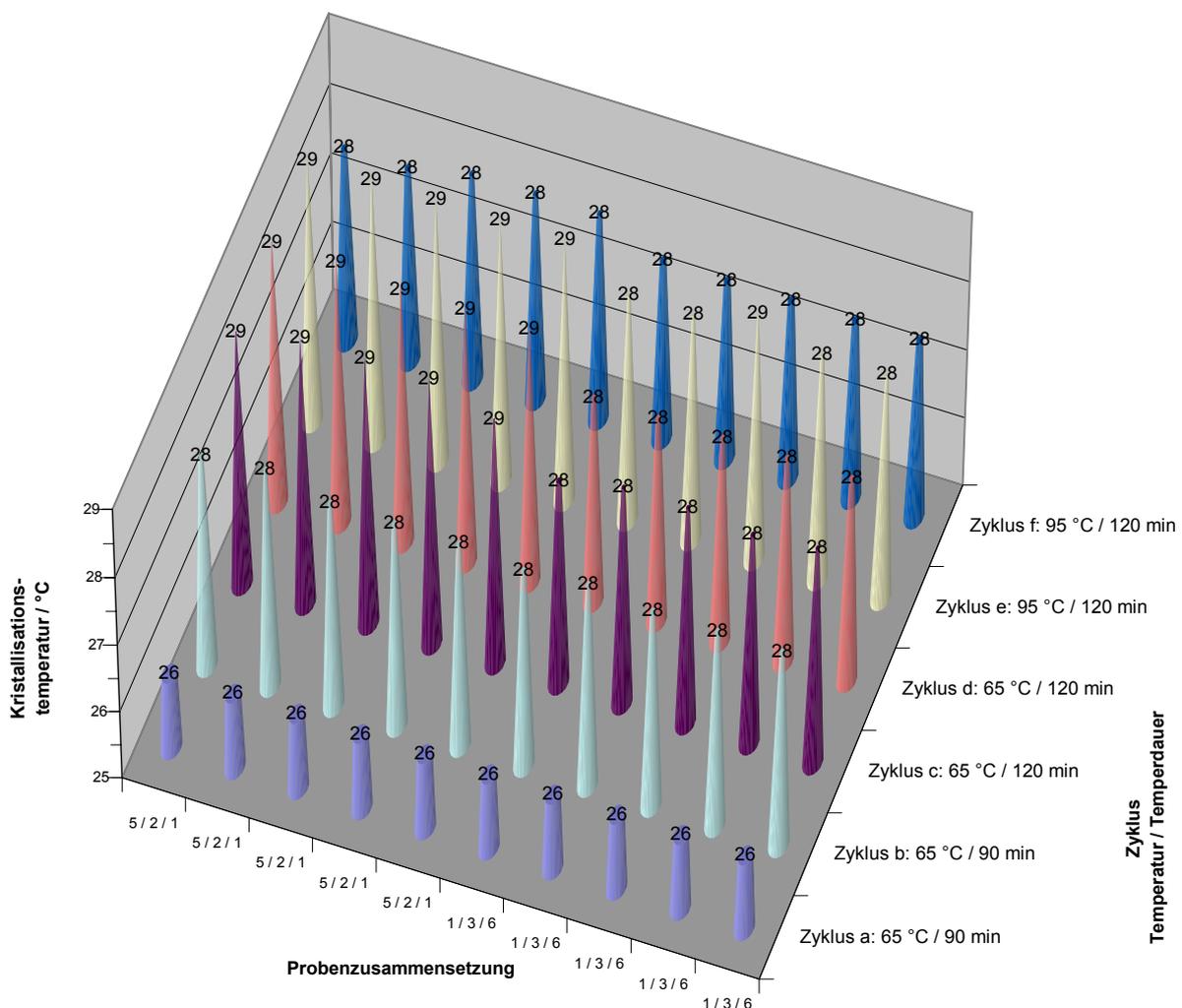


Abb. 43: Kristallisationsuntersuchungen von getemperten Lithiumnitrat-Trihydrat-Schmelzen mit 2 mass% Keimbildner Magnesiumnitrat-Nickelacetat-Strontiumnitrat

In einem letzten Schritt wurden mit den gleichen Keimbildnern neue PCM-Mischungen hergestellt und auf ihr Unterkühlungsverhalten im Mikromaßstab getestet. Die DSC-Messungen erfolgten mittels DSC 92 SETARAM im geschlossenen Stahltiegel mit 21 mg Probeneinwaage unter Stickstoffatmosphäre. Die Heizrate betrug jeweils 2 K/min. Von jeder Mischung wurde eine Probe über fünf Heiz-Kühlzyklen vermessen (Tab. 32).

Erwartungsgemäß nahm die Unterkühlung der PCM-Mischungen im Mikromaßstab leicht zu. Wie bei den „makroskopischen“ Proben waren auch hier keine signifikanten Unterschiede im Unterkühlungsverhalten zwischen den beiden getesteten Stöchiometrien zu erkennen. Selbst bei Überhitzungen von 65 K in Heiz-Kühlzyklus „d“ und „e“ konnte keine Verschlechterung des Kristallisationsverhaltens beobachtet werden.

Tab. 32: DSC-Messungen an PCM-Mischungen mit 2 mass% Keimbildner ( $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2\text{-Ni}(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{-Sr}(\text{NO}_3)_2$ )

Verhältnis 5 / 2 / 1					
Heiz-Kühlzyklus	Heizregime	T <sub>onset</sub> Heizen	Enthalpie Heizen	T <sub>onset</sub> Kühlen	Enthalpie Kühlen
a	5 ↔ 65 °C	29,0 °C	-223 J/g	23,1 °C	251 J/g
b	5 ↔ 65 °C	28,0 °C	-249 J/g	23,4 °C	250 J/g
c	5 ↔ 65 °C	28,5 °C	-239 J/g	23,2 °C	235 J/g
d	5 ↔ 95 °C	28,4 °C	-233 J/g	24,0 °C	250 J/g
e	5 ↔ 95 °C	28,9 °C	-221 J/g	23,1 °C	248 J/g
Verhältnis 1 / 3 / 6					
Heiz-Kühlzyklus	Heizregime	T <sub>onset</sub> Heizen	Enthalpie Heizen	T <sub>onset</sub> Kühlen	Enthalpie Kühlen
a	5 ↔ 65 °C	27,8 °C	-280 J/g	23,1 °C	276 J/g
b	5 ↔ 65 °C	29,1 °C	-247 J/g	23,1 °C	277 J/g
c	5 ↔ 65 °C	29,6 °C	-247 J/g	23,7 °C	276 J/g
d	5 ↔ 95 °C	29,3 °C	-250 J/g	25,3 °C	273 J/g
e	5 ↔ 95 °C	29,6 °C	-257 J/g	25,2 °C	276 J/g

## 5.5. Ergebnisse

Im Verlauf des Screenings wurden 40.000 Materialkombinationen erstellt und getestet.

Bereits mit dieser relativ geringen Anzahl von Kombinationen konnten aktive Mischungen für die Keimbildung identifiziert werden.

Die Voruntersuchungen an  $\text{LiNO}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ -Schmelzen zeigten bis zu einer Überhitzung von ca. 15 K ein rein statistisches Unterkühlungsverhalten. Es wird deutlich, dass mit steigender Überhitzung der Schmelzen sowohl die Anzahl der unterkühlenden Proben als auch der

Grad der Unterkühlung signifikant zunimmt. Wird die Hydratschmelze bei ca. 60 °C getempert, kristallisiert der überwiegende Teil der Proben erst zwischen 0 °C und 10 °C.

Durch die Verwendung neu entwickelter Titan-Platten als Trägermaterial war es erstmals möglich, mit jeder Platte mehrere Schmelz- und Kristallisationszyklen zu fahren. In Auswertung der durchgeführten Screenings konnte festgestellt werden, dass schon in den ersten Screeningstufen die Beurteilung eines aktiven Spots nicht nur vom Unterkühlungsgrad abhängen sollte. Die Bewertung der Zyklenstabilität spielt ebenfalls eine große Rolle.

Ein weiterer Fortschritt war die automatisierte und damit separate Pipettierung der Kavitäten mit Salzhydratschmelze, welche ein unabhängiges Kristallisieren der Spots ermöglichte. Dies reduzierte erheblich die Anzahl von „Geistereffekten“ im Vergleich zu dem ursprünglich verwendeten DC-Platten-Verfahren aus dem Natriumacetat-Trihydrat-Screening.

Das Screening erfolgte in fünf nacheinander ablaufenden Schritten. Die jeweils aussichtsreichsten Kandidaten wurden in den nächsten Verfeinerungsschritt übernommen.

1. Kombination von bis zu zwei Salzen aus 60 Salzen ohne Variation der Verhältnisse untereinander
2. Kombination von bis zu vier Salzen aus 12 Salzen ohne Variation der Verhältnisse untereinander
3. Kombination von bis zu drei Salzen aus 4 Salzen mit Variation der Verhältnisse untereinander
4. Bildung reziproker Salzpaare
5. Nachscreening ausgewählter Mischungen in separaten Vials mit einem Up-scaling um den Faktor 10

Ein „Kriechen“ der Schmelzen, wie es beim Nachscreening des  $\text{NaCH}_3\text{COO} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  in den Borosilikat-Röhrchen beobachtet wurde, trat bei den Lithiumnitrat-Trihydrat-Schmelzen nicht auf. Die bei 100 °C getemperten Mischungen von Magnesiumnitrat, Nickelacetat und Strontiumnitrat aus den folgenden vier Systemen erzielten mit 1 bis 3 K die geringsten Unterkühlungen:

- Magnesiumnitrat-Nickelacetat-Strontiumnitrat
- Magnesiumnitrat-Nickelacetat
- Magnesiumnitrat-Strontiumnitrat
- Nickelacetat-Strontiumnitrat

Nach dem bisherigen Stand der Untersuchungen weist das 3-Salz-Mischungssystem im Bereich der magnesiumreichen und der magnesiumarmen Gebiete die größte Aktivität auf.

Eine Aktivierung der Keimbildner ist im Gegensatz zum Natriumacetat-Trihydrat-Screening nicht notwendig.

Die gefundenen Kristallisationsinitiatoren, insbesondere diejenigen des 3-Salz-Mischungssystems, zeigten eine zuverlässige Keimbildung bis zu einer Überhitzung des PCM um 65 K (auf 95 °C).

Die im Screening gefundenen Mischungen sind Gegenstand einer Patentanmeldung<sup>110</sup>.

Darüber hinaus stehen für weitere mögliche Screening-Tests eine Anzahl von Substanzen bereit, die mit Beginn des Screenings ab der zweiten Stufe, ein hohes Potenzial für die Keimbildung erwarten lassen.

---

<sup>110</sup> Mittel zur Speicherung von Wärme II; am 08.05.2002 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht, DE 10220516.7

## 6. Einordnung der Methode und Bewertung des HTS

### Einordnung in bestehende Synthesekonzepte:

Werden die unterschiedlichen Strategien zum Bibliotheksdesign der Wirkstoffforschung mit der in dieser Arbeit entwickelten Methode verglichen, so lässt sich diese am ehesten als ein paralleles Screening bezeichnen. Jede Probe ist einzeln adressiert und ihre Zusammensetzung lässt sich ohne weitere Screenings zurückverfolgen. Im Gegensatz zum parallelen Screening der Flüssigphasensynthese bestehen die hier erzeugten Proben jedoch oftmals aus Mischungen. Die meisten Strategien der Wirkstoffforschung bauen auf mehrstufige Synthesen auf. Bei der in dieser Arbeit entwickelten Methode erfolgt jedoch ein einmaliges Tempern der Proben. Auch wenn in einigen Fällen bereits Reaktionen beim Zusammengeben der Lösungen ablaufen (z. B. Fällungen) oder andere Proben nach dem Tempern an der Luft rehydratisieren, kann nicht von einer gezielt mehrstufigen Synthese gesprochen werden. Insofern fällt eine Einordnung der vorliegenden Methode in die Bibliotheksanordnungen des Wirkstoffscreenings schwer. Durch den „einmaligen“ Reaktionsschritt ist ein exponentielles Wachstum der Zahl an Verbindungen (wie bei der Split & Mix-Synthese) nicht möglich (siehe Kap. 2.3.4.1).

Eine bessere Übereinstimmung findet sich für die Methoden zum Bibliotheksaufbau der kombinatorischen heterogenen Katalyse (siehe Kap. 2.3.4.4). So gibt es einigen Bezug zum Ansatz der Genetischen Algorithmen (GA), der insbesondere beim Vergleich mit der Screeningstrategie für das PCM Lithiumnitrat-Trihydrat augenfällig wird (siehe Abb. 38) und auch an diesem Beispiel diskutiert werden soll. Der Aufbau der Bibliotheken des Keimbildner-Screenings erfolgte iterativ, wobei die einzelnen Screeningstufen durchaus mit dem Begriff „Generationen“ des GA-Ansatzes bezeichnet werden können. Beim Übergang von einer Stufe zur nächsten wurden die aktivsten Keimbildner zur Fortführung ausgewählt. Diese bildeten die „Eltern“ für die nachfolgende Stufe oder Generation. Der teilweise Austausch von Komponenten oder Herstellungsmethoden des beim GA beschriebenen „Crossovers“ findet sich ebenfalls wieder. Crossover erfolgte beispielsweise beim Wechsel von der ersten zur zweiten Stufe durch Hinzufügung der 3er und 4er Kombinationen und in den nachfolgenden Stufen durch Variation der Verhältnisse. Als Mutationselement lässt sich nach dem GA-Konzept die, ab der vierten Stufe neu eingeführte, Temperaturbedingung (100 °C) bezeichnen. Eine scharfe Abgrenzung zwischen Crossover und Mutation ist bei diesem Screening jedoch kaum möglich.

**Bewertung und Hinweise zur Konzipierung von HTS-Verfahren:**

Die Methoden der kombinatorischen Chemie insbesondere des High-Throughput-Screenings (HTS) bieten zwar für eine Vielzahl von Problemstellungen eine Alternative zu den klassischen Synthesemethoden, sie stellen jedoch kein „Allheilmittel“ dar. Sinnvoll ist ihr Einsatz dann, wenn die Aufgabenstellung das „Abscannen“ großer Parameterräume vorsieht. Aus den mit der vorliegenden Methode gesammelten Erfahrungen lassen sich Aussagen ableiten wie Ergebnisse am effektivsten erhalten werden können:

- Für ein zu untersuchendes Phänomen sind bereits Materialien oder Einflussparameter bekannt, die eine bestimmte Affinität zum Target aufweisen. Die Aufgabe besteht dann in einer Verfeinerung der „Rezeptur“ dieser Materialien (z. B. durch Variation von Strukturelementen oder Änderung makroskopischer Materialeigenschaften) oder in der Präzisierung der Einflussparameter. Dies entspricht prinzipiell dem Teilschritt der Leitstrukturoptimierung beim Wirkstoffscreening.
- Auch wenn die Testung von einigen Zehntausend oder gar Millionen von Materialkombinationen auf eine bestimmte Problemstellung hin gigantisch anmutet, darf nicht übersehen werden, dass dies trotzdem nur ein Teil, meist nur ein verschwindend geringer Teil, aller möglichen Kombinationen im Parameterraum darstellt. Es ist dann nicht verwunderlich, wenn bei einem Screening ohne Vorkenntnisse über das Target keine Treffer erhalten werden. In diesem Fall kann es sich als wirkungsvoller erweisen, Parameterräume schrittweise einzugrenzen oder auszuschließen. Mit den daraus gewonnenen Informationen ist es dann möglich, die Screening-Strategie zu verfeinern.

Bei der Konzipierung eines HTS-Verfahrens muss ein nicht unerheblicher materieller und zeitlicher Aufwand in die Vorbereitung investiert werden. Das Aufwand-Nutzen-Verhältnis lässt sich verbessern, wenn bereits bei der Planung spätere Einsatzmöglichkeiten berücksichtigt und Möglichkeiten zur Adaption offen gehalten werden. Weiterhin ist es sinnvoll, das Zusammenwirken aller Teilschritte sorgfältig zu simulieren und zu testen, um mögliche „bottle-necks“ (Engpässe) frühzeitig zu erkennen und zu umgehen. Besonderes Augenmerk muss darauf gerichtet werden, dass die auf die Synthese der Proben folgenden Analysen den zu untersuchenden Effekt eindeutig beschreiben und den produzierten Probendurchsatz auch verarbeiten können. Ein weiterer wichtiger Punkt ist die Datenauswertung und –archivierung sowie die Probenarchivierung. Auf diesen problem-spezifischen Aspekt, der auch stark vom Umfang der erzeugten Daten abhängt, soll hier nicht weiter eingegangen werden.

## 7. Zusammenfassung

Salzhydrate sind im Bereich von 0 °C bis 120 °C die Stoffe mit den höchsten spezifischen Schmelzwärmen und damit als Latentwärmespeichermaterialien (PCM) favorisiert. Für einen technischen Einsatz stellt die Tendenz von Salzhidratschmelzen, erst nach großer Unterkühlung oder überhaupt nicht zu kristallisieren, eine besondere Schwierigkeit dar. Bestimmte Feststoffe können von ihrer Oberfläche aus die Kristallisation bei wesentlich geringerer Unterkühlung initiieren, wobei es für das Auffinden dieser Stoffe keine systematische Strategie gibt. Ähnlich der Katalysatorforschung ist man bei der Suche nach die Kristallisation initiierenden Materialien auf empirische Tests angewiesen.

Ziel dieser Arbeit war die Entwicklung eines Verfahrens zum Auffinden von Kristallisationsinitiatoren (Keimbildner) für unterkühlende Salzhidratschmelzen. Erstmals sollten kombinatorische Methoden und das High-Throughput-Screening (HTS) zur strukturell unspezifischen Suche nach Keimbildnern genutzt werden. Hierfür wurden kommerzielle Geräte auf ihre Eignung zur Synthese der Keimbildner und zur Detektion des Syntheserfolges geprüft und getestet. Es fanden umfangreiche Voruntersuchungen an Liquid-Dosierautomaten mit unterschiedlichen Arbeitsprinzipien sowie an einer Thermokamera statt.

Die Synthese der Keimbildner erfolgte durch Verhältnisvariation gelöster Salze mittels automatisierter Dosierung auf Trägerplatten und anschließendes Tempern. Die vorbereiteten Trägerplatten wurden dann mit Salzhidratschmelze belegt und im Verlauf definierter Heiz-Kühlzyklen über den Schmelzpunkt hinaus erhitzt und unterkühlt. Die Kristallisation initiierende Materialkombinationen konnten anhand des thermischen Effektes der Kristallisationswärme mittels zeitaufgelöster IR-Thermographie identifiziert werden. Die Versuchsanordnung erlaubt das Arbeiten in einem Temperaturbereich von 10 °C bis 170 °C. Es ist möglich bis zu 2025 Materialkombinationen auf einer Trägerplatte zu synthetisieren und parallel auf ihre Eignung als Keimbildner zu testen. Die Methode ist so ausgelegt, dass von einer Person täglich zwei bis drei dieser Platten präpariert, vermessen und ausgewertet werden können. Das entspricht einem täglichen Durchsatz von ca. 5000 Proben.

Für ein weitgehend automatisiertes Erstellen von Materialkombinationen wurden Software-Tools geschaffen. Diese dienen zur:

- Erzeugung von Datenlisten, in denen bis zu vier Salze aus einem Satz von  $n$  Salzen kombiniert werden können
- Ausgabe von Dateien für eine Weiterverarbeitung und Visualisierung der Ionenzusammensetzungen in systematischer Form
- Umwandlung der erzeugten Dateien in Arbeitslisten, welche in die Steuersoftware der Dosierautomaten eingelesen werden können.

In einem nächsten Schritt war es erforderlich, die für Aufgabenstellungen aus der Pharmazie und Biotechnologie entwickelten Software- und Geräteparameter der Dosierautomaten anzupassen. Dies beinhaltete hauptsächlich:

- die Formatierung des Arbeitsbereiches und Programmierung von Arbeitsabläufen
- die Erfassung von Pipettierfehlern beim Dosieren wässriger Salzlösungen für Dosierolumina zwischen 0,5 und 10  $\mu\text{l}$
- die Anpassung der Flüssigkeitsparameter an die Aufgabenstellungen.

Beim Lithiumnitrat-Trihydrat-Screening wurden erstmalig Schmelzen bei erhöhter Temperatur mit einem Dosierautomaten pipettiert.

Die zum Pipettieren der Materialkombinationen verwendeten Trägerplatten sollten ein Temperregime bis ca. 400 °C gestatten und möglichst preiswert sein. Diese Anforderungen erfüllten handelsübliche präparative Dünnschichtchromatographie-Platten mit 2 mm Kieselgelschicht am besten. Ein weiterer Vorteil gegenüber kommerziellen Mikrotiterplatten ist die Möglichkeit zur Gestaltung frei konfigurierbarer Arrays.

Im Verlauf des Screenings für das PCM Natriumacetat-Trihydrat stellten sich jedoch einige gravierende Mängel der eingesetzten DC-Platten heraus. So ist bei schnell kristallisierenden Schmelzen nur der jeweils erste Startpunkt einer Platte erfassbar. Ein wiederholtes Tempern wird zudem durch die mechanische Zerstörung der zusammenhängenden Kieselgelschicht beim Kristallisieren des Salzhydrates verhindert. Hinzu kommt, dass Nebenreaktionen des Beschichtungsmaterials Kieselgel mit den Materialkombinationen bei hohen Temperaturen nicht in jedem Fall ausgeschlossen werden können. Dies führte zu einer ungenügenden Reproduzierbarkeit der potenziellen Treffer und der Entwicklung neuer Trägerplatten aus Titan.

Der prinzipielle Vorteil der aus Titan gefertigten Trägerplatten liegt in der Durchführbarkeit von Mehrfachmessungen. Potenzielle Treffer waren so bezüglich ihrer Wiederholbarkeit deutlich besser einschätzbar. Durch separate Befüllung der Kavitäten mit Hydratschmelze konnten die Kristallisationseffekte der einzelnen Proben auf einem Träger unabhängig voneinander registriert und ausgewertet werden. Bei Temperbedingungen oberhalb 400 °C neigen die Träger jedoch zum Verziehen, was eine schlechtere Kontaktierung mit den Temperiertischen zur Folge hat und damit die Auswertung der IR-Aufnahmen erschwert.

Die Auswertung der Thermogramme erfolgte mit der kommerziellen Software „IRBIS Plus“ durch Erstellung separater Messbereiche und zeitaufgelöster Temperaturverläufe. Nach Ermittlung der x-y-Position des aktiven Spots auf der Platte konnte die reale Zusammensetzung durch Rückkopplung mit den für das Pipettieren erstellten Dateien erhalten werden.

Die Anwendbarkeit des gesamten Verfahrens wurde durch das erfolgreiche Screening nach Keimbildnern für zwei PCM's mit unterschiedlichen Schalttemperaturen nachgewiesen ( $\text{NaCH}_3\text{COO} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ;  $F_p = 58 \text{ °C}$  und  $\text{LiNO}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ;  $F_p = 29 \text{ °C}$ ). Die Vorgehensweise bei der Substanzauswahl und der Optimierung aktiver Materialkombinationen bei diesen Hydraten variierte in Abhängigkeit vom Wissensstand.

Für Natriumacetat-Trihydrat konnte bereits nach 80.000 Materialkombinationen eine wirksame Rezeptur für eine sichere Kristallisation mit geringer Unterkühlung (2-8 K) angegeben werden. Die effektivsten Mischungen ergaben sich aus:

- $\text{Na}_2\text{HPO}_4\text{-NaH}_2\text{PO}_4\text{-NaNO}_3$
- $\text{Na}_2\text{HPO}_4\text{-KH}_2\text{PO}_4$
- $\text{Na}_2\text{HPO}_4\text{-NaH}_2\text{PO}_4$

Die Keimbildung erfolgte nach einer Aktivierungsperiode von zwei bis drei Schmelz- und Kristallisationsschritten zu 100 %.

Bei Überhitzung des aktivierten PCM von mehr als 20 K über den Schmelzpunkt hinaus begannen die Keimbildner an Aktivität zu verlieren. In darauffolgenden Schmelz-Kristallisationszyklen mit geringeren Überhitzungen erlangten sie diese jedoch wieder.

Für Lithiumnitrat-Trihydrat wurden bereits nach 40.000 Materialkombinationen aktive Mischungen erhalten, die eine Kristallisation des PCM mit lediglich 1-3 K Unterkühlung gewährleisten. Die effektivsten Mischungen ergaben sich aus:

- $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2\text{-Ni}(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{-Sr}(\text{NO}_3)_2$
- $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2\text{-Ni}(\text{CH}_3\text{COO})_2$
- $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2\text{-Sr}(\text{NO}_3)_2$
- $\text{Ni}(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{-Sr}(\text{NO}_3)_2$

Eine Aktivierung der Keimbildner wie beim Natriumacetat-Trihydrat ist nicht notwendig.

Die Kristallisationsinitiatoren zeigten eine zuverlässige Keimbildung bis zu einer Überhitzung des PCM auf 95 °C.

## 8. Anhang

### 8.1. Patente zur Kristallisation von $\text{NaCH}_3\text{COO} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$

Nr.	Keimbildner	Autor	Titel des Dokumentes	Quelle
1	Fällungsprodukt von $\text{NaWO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ aus PCM-Schmelze	Schröder, J.	Latentwärmespeichermittel, Verfahren zur Herstellung eines Keimbildners und Latentwärmespeicher.	EP 0156444 B1
2	LiF	Wada, T., Komeno, H.	Manufacture of sodium acetate heat-storage material with lithium fluoride nucleating agent.	JP 85-30908
3	$\text{Na}_2\text{MoO}_4$	Wada, T., Komeno, H.	Heat-storage compositions.	JP 84-115961
4	$\text{Na}_2\text{SO}_3$ oder Heptahydrat, $(\text{NH}_4)_4\text{P}_2\text{O}_7$ , $\text{Sr}(\text{OH})_2$ oder Octahydrat	Kido, T.	Thermal energy storage material	JP 59217295
6	"mica"	Berger, W.	Method and means for initiating crystallization in undercooled melts.	DE 82-3203306
7	$(\text{NH}_4)_3\text{PO}_4$ , $\text{K}_3\text{PO}_4$ oder $\text{Ag}_3\text{PO}_4$	Saito, T., Watanabe, H.	Heat storage materials.	JP 87-91751
8	$\text{BaHPO}_4$ oder $\text{CaHPO}_4$	Kimura, T., Saito, T.	Heat storage materials.	JP 89-115561
9	$\text{K}_2\text{HPO}_4$	Chalk, C. D., Hayman, C.	Heat storage material.	GB 84-26878
11	$\text{KH}_2\text{PO}_4$ oder $\text{K}_2\text{HPO}_4$	Morimoto, K., Aoyanagi, H.	Heat-storage composition.	JP 84-173754
12	LiF-Doppelsalze (Ti, Zr, Si)	Wada, T., Ishii, T.	Heat storing material.	JP 59280313
13	$\text{Mg}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	Sekisui Chemical Co., Ltd., Kansai Electric Power Co., Ltd.	Heat-storage media.	JP 81-1380 19810107
14	$\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	Bowles, J., McFarlan, R.	Thermophoric composition	US 2118586
15	Na-4-toluensulfonat, $\text{ClCH}_2\text{CO}_2\text{Na}$ , Na-DL-malat, Na-phenylacrylat, Na-1-naphthalensulfonat, Na-tartrat	Matsushita Electric Industrial Co., Ltd., Japan	Heat-storage material.	JP 83-239229
16	Na-selenat, -selenit und/oder Na-tellurit	Watanabe, H.	Heat-storage material.	JP 60248787
17	$\text{Na}_2\text{CO}_3$ und $\text{NaH}_2\text{PO}_4$	Watanabe, H.	Heat regenerators.	JP 84-153652
18	$\text{Na}_2\text{HPO}_4$	Saita, K.	Manufacture of heat-storing materials.	JP 97-45941
19	$\text{Na}_2\text{HPO}_4$	Okamoto, T.	Latent heat storage compositions showing supercooling and phase separation prevention.	JP 84-256440
20	$\text{Na}_2\text{HPO}_4$	Matsushita Electric Industrial Co., Ltd., Japan	Heat regenerator.	JP 83-200281
21	$\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , $\text{Na}_3\text{PO}_4$ , $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ , $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ .	Saita, K.	Manufacture of supercooling inhibitors of salt hydrates for heat-storage material.	JP 97-241571
22	$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ , $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ , $\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ , $\text{NaOAc} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	Saita, K., Suzuki, Y.	Method for preventing supercooling of latent heat storage composition and latent heat storage equipment using this composition.	EP 95-111004
23	$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$	Pentel Co., Ltd., Japan	Heat-storage materials.	JP 82-133180
24	$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_6$ , $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_7$ , $\text{K}_2\text{SO}_3$ ,	Matsushita Electric	Heat-storage material.	JP 83-239228

Nr.	Keimbildner	Autor	Titel des Dokumentes	Quelle
	Li <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> , K <sub>2</sub> TeO <sub>3</sub> , KClO <sub>4</sub>	Industrial Co., Ltd.		
27	Na <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> • 0,5H <sub>2</sub> O	Saito, T., Watanabe, H.	Preparation of nucleating agent for heat-storage composition.	JP 87-232294
28	Na <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> • 12H <sub>2</sub> O	Watanabe, H., Saito, T.	Pretreatment of heat-storage composition.	JP 87-151241
33	Na <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> • 12MoO <sub>3</sub> • nH <sub>2</sub> O, K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> • 12MoO <sub>3</sub> • nH <sub>2</sub> O und (NH <sub>4</sub> ) <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> • 12MoO <sub>3</sub> • nH <sub>2</sub> O	Kitahara, K., Koiso, Y.	Heat-storage compositions containing sodium acetate trihydrate and crystal nucleus-forming agents.	JP 92-355407
34	Na <sub>4</sub> P <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	Ishii, T., Arikawa, T.	Heat-storage composition.	JP 85-43116
35	Na <sub>4</sub> P <sub>2</sub> O <sub>7</sub> , Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	Akiyama, I.	Latent heat-storage material compositions.	JP 98-126068
36	Na <sub>4</sub> P <sub>2</sub> O <sub>7</sub> , Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	Ishii, T., Yamashita, K.	Heat storage compositions.	JP 84-21060
37	Na <sub>4</sub> P <sub>2</sub> O <sub>7</sub> , Na <sub>3</sub> HP <sub>2</sub> O <sub>7</sub> , Na <sub>2</sub> H <sub>2</sub> P <sub>2</sub> O <sub>7</sub> , NaH <sub>3</sub> P <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	Wada, T., Ishihara, S.	Heat accumulating material.	EP 81-304353
38	Na <sub>4</sub> P <sub>2</sub> O <sub>7</sub> • 10H <sub>2</sub> O	Matsushita Electric Industrial Co., Ltd., Japan	Heat-storage composition.	JP 83-140321
39	Na <sub>4</sub> P <sub>2</sub> O <sub>7</sub> • 10H <sub>2</sub> O	Pentel Co., Ltd., Japan	Heat-storage material.	JP 83-153608
43	Na <sub>4</sub> P <sub>2</sub> O <sub>7</sub> • 10H <sub>2</sub> O oder Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	Yokoya, F., Wada, T.	Activation of nucleating agent.	JP 84-126905
44	NaAlO <sub>2</sub> , NaKCO <sub>3</sub> , Na <sub>2</sub> TeO <sub>3</sub> , Na <sub>2</sub> HPO <sub>3</sub> , Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> , KIO <sub>3</sub>	Matsushita Electric Industrial Co., Ltd.	Heat-storage material.	JP 83-239230
46	NaCl	Furuishi, H.	Heat-storage agent compositions.	JP 03143984 A2
47	NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> , Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> , oder Na <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	Nippon Oil Seal Industry Co., Ltd.	Heat-storage media.	JP 83-12457
51	NaOH und Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	Pentel Co., Ltd., Japan	Heat-storage material.	JP 83-26635
52	Na-Salz (Na <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> , Na <sub>5</sub> P <sub>3</sub> O <sub>10</sub> , Na-oleat, Na-stearat)	Mitsubishi Electric Corp.	Material for heat storage.	NL 82-269 19820126
53	Na-Salz einer organischen Säure, Phospat oder Borat	Mitsubishi Electric Corp.	Heat-storage media.	JP 81-34075
54	Na-Salze der Phosphor- Bor- oder org. Carbonsäuren, Na-halogenide	Kimura, H., Kai, J.	Keimbildungsmittel für ein Wärmespeichermaterial.	DE 3208254 C2
55	NH <sub>4</sub> F, CrF <sub>3</sub> , CoSiF <sub>6</sub>	Yokoya, F., Wada, T.	Heat storage compositions.	JP 84-18632
56	Sr-Phosphat und/oder Hydrate	Koiso, Y., Matsumoto, Y.	Heat-storing materials.	JP 06330029
57	Xanthan-Gummi und Überschusswasser	Matsuura, S., Hirota, T.	Heat storage chemical mixtures.	EP 0309227 A2
58	Zn(OAc) <sub>2</sub> oder Pb(OAc) <sub>2</sub>	Saito, T., Watanabe, H.	Latent heat-storage mixture.	JP 90-104549

## 8.2. Patente zur Kristallisation von $\text{LiNO}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$

<b>Patente zu <math>\text{LiNO}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}</math> unter Angabe der Keimbildner</b>					
<b>Nr.</b>	<b>System</b>	<b>Keimbildner</b>	<b>Autor</b>	<b>Titel</b>	<b>Quelle</b>
1	$\text{LiNO}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	$\text{MgCO}_3$ , $\text{MgO}$ als poröse Hilfsstruktur	Laing, N., Laing, I.	Heat-storage materials.	JP 53006108
<b>Patente zu Mischungen mit <math>\text{LiNO}_3</math> unter Angabe der Keimbildner</b>					
<b>Nr.</b>	<b>System</b>	<b>Keimbildner</b>	<b>Autor</b>	<b>Titel</b>	<b>Quelle</b>
2	$\text{LiNO}_3$ - $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	$\text{BaZrO}_3$	Ko, S., Tokai Rubber Ind Ltd, Japan	Nitrate based heat storage mixtures.	JP 07118629
3	$\text{LiNO}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ - $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ - $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	$\text{Sr}(\text{OH})_2$ , $\text{Na}_3\text{AlF}_6$	Kai, J., Kimura, H.	Composite heat preserver.	JP 75-52797
4	$\text{LiNO}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ - $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	$\text{AlF}_3$	Mitsubishi Electric Corp. Jpn. Tokyo Koho (1982)	Heat storage media.	JP 75-52794
<b>Patente zu Mischungen mit <math>\text{LiNO}_3</math> ohne Angabe der Keimbildner</b>					
<b>Nr.</b>	<b>System</b>	<b>Bemerkung</b>	<b>Autor</b>	<b>Titel</b>	<b>Quelle</b>
5	$\text{LiNO}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ - $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	Schmelzpunkt des PCM bei 17,1-17,3 °C	Danilin, V. N. Dolesov, A. G.	Heat-storage composition.	SU 80- 2920722
6	$\text{LiNO}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ - $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ - $\text{H}_2\text{O}$	Schmelzpunkt des PCM < 29 °C	Danilin, V. N. Dolesov, A. G.	Heat-accumulating composition.	SU 78- 2608922
7	$\text{LiNO}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ - $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	Schmelzpunkt des PCM > 29 °C	Danilin, V. N. Dolesov, A. G.	Heat-storage composition based on lithium nitrate trihydrate.	SU 79- 2771223
8	$\text{LiNO}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ - $\text{Mn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ - $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	Schmelzpunkt des PCM bei 13,6-16,3 °C	Matseevskii, B. P. Ivanova, N. S.	Heat-storage composition.	SU 84- 3819094
9	$\text{LiNO}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ - $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ - $\text{MgBr}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	Vier Punkte des ternären Systems wurden untersucht	Mitsubishi Electric Corp. Jpn. Tokyo Koho (1983),	Heat-storage media.	JP 75-52824

### 8.3. **Abbildungsverzeichnis**

Abb. 1: Phasenübergang fest-flüssig .....	2
Abb. 2: Beispiele für kongruentes (links) und inkongruentes Schmelzen (rechts), (Kirgincev) .....	5
Abb. 3: Koordinations- und Wechselwirkungstypen in Abhängigkeit von der Salzkonzentration (Emons) .....	6
Abb. 4: Anwendungskriterien für den Einsatz von Latentwärmespeichern .....	8
Abb. 5: Sättigungsbereiche in konzentrierten Lösungen .....	11
Abb. 6: Änderung der freien Enthalpie $\Delta G_K$ bei der Bildung eines Keimes als Funktion des Keimradius $r_K$ .....	13
Abb. 7: Keimbildungsgeschwindigkeit $J$ in Abhängigkeit von der: a) Übersättigung; b) Unterkühlung $\Delta T$ .....	14
Abb. 8: Heterogene Keimbildung eines Keimes auf artfremder Unterlage .....	16
Abb. 9: Wachstumsmodelle zur epitaktischen Schichtbildung .....	19
Abb. 10: Gegenüberstellung Wirkstoffsynthese und Materialsynthese .....	25
Abb. 11: Split & Mix-Bibliothekssynthese; kombinatorisch hergestellte Bibliothek von Substanzmischungen mit exponentiellem Wachstum der Anzahl erzeugter Verbindungen (Hilaire) .....	28
Abb. 12: Aufbau einer orthogonalen Bibliothek .....	30
Abb. 13: Parallele Synthese von Verbindungsanordnungen mit einer konstanten Anzahl separater Verbindungen, (Hilaire) .....	31
Abb. 14: Phasendiagramm Natriumacetat-Wasser nach Wada .....	36
Abb. 15: Phasendiagramm Lithiumnitrat-Wasser nach Campbell und Bailey .....	40
Abb. 16: Gegenüberstellung der Strukturen von $\text{LiNO}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ und $\text{NH}_4$ -Dawsonite .....	42
Abb. 17: Konzipierung eines High-Throughput-Experimentes .....	43
Abb. 18: Fließschema zum Arbeitsablauf am Beispiel eines zweistufigen $\text{NaCH}_3\text{COO} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ -Screenings .....	44
Abb. 19: Composition Arrays am Beispiel $\text{NaCl-KBr}$ : links ungefiltert, rechts mittels Gitter gefiltert .....	49
Abb. 20: Composition Arrays: links für 2 Salze mit unterschiedlicher Ionenwertigkeit; rechts für drei Salze mit gleicher Ionenwertigkeit .....	50
Abb. 21: Verteilung bei Anordnung von 4 Substanzen in einem Array .....	53
Abb. 22: Darstellung im Phasenraum einer Anordnung von 4 Substanzen in einem Array ...	54
Abb. 23: DC-Platte nach erfolgter Kristallisation der Salzhydratschmelze .....	56
Abb. 24: Detailansicht des Dosierautomaten „Miniprep 60“ der Firma Tecan .....	59
Abb. 25: Abschätzung des Pipettierfehlers beim Dosieren von 7,1 M $\text{CsCl}$ -Lösungen mit jeweils 0,5 $\mu\text{l}$ Spotvolumen .....	62
Abb. 26: Einschätzung des Spotvolumens einer DC-Platte mittels Fluoreszenz-DC- Scanner: links Auftragung der Peakhöhen der Fluoreszenz-Signale; rechts Auftragung der Peakflächen .....	63
Abb. 27: Änderung des Wassergehaltes offen gelagerter $\text{LiNO}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ -Schmelzen in Abhängigkeit von der Temperatur .....	65

---

Abb. 28: IR-Thermographie am Beispiel einer langsam kristallisierenden Salzhidratschmelze .....	71
Abb. 29: IR-Thermographie am Beispiel einer schnell kristallisierenden Salzhidratschmelze .....	71
Abb. 30: Nachscreening: Temperatur-Bildnummer-Diagramm mit integrierter Thermoaufnahme .....	73
Abb. 31: Manuelle Kristallisationsinitiiierung einer DC-Platte mit unterkühltem Natriumacetat-trihydrat .....	73
Abb. 32: REM-Aufnahmen von CsCl auf Kieselgel: links 0,1 M CsCl-Lösung (im BSE-Modus), rechts 7,1 M CsCl-Lösung (im SE-Modus).....	82
Abb. 33: REM-Aufnahme von CsCl auf Kieselgel: 7,1 M CsCl-Lösung (im BSE-Modus) .....	83
Abb. 34: Stabile Wiederholungen im „Diphosphat-Array“ .....	86
Abb. 35: Unterkühlungsverhalten von unterschiedlich getemperten Lithiumnitrat-trihydratschmelzen .....	94
Abb. 36: Pulverdiffraktogramm von Bariumzirkonat .....	97
Abb. 37: Pulverdiffraktogramm von NH <sub>4</sub> -Dawsonite.....	98
Abb. 38: Ablauf des Screenings für Lithiumnitrat-trihydrat (n = Anzahl aller Elemente,.....	99
Abb. 39: Anordnung der Arrays auf einer Titan-Platte in Stufe 4 .....	102
Abb. 40: Blasendiagramme zur Spotverteilung im 10 x 10 Array .....	103
Abb. 41: Pulverdiffraktogramme der Proben 5 / 2 / 1 und 1 / 3 / 6 .....	109
Abb. 42: Ansicht eines Titan-Trägers mit kristallisierten Spots in Stufe 3 .....	117
Abb. 43: Kristallisationsuntersuchungen von getemperten Lithiumnitrat-trihydratschmelzen mit 2 mass% Keimbildner Magnesiumnitrat-Nickelacetat-Strontiumnitrat .....	121

## 8.4. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Physikalisch-chemische Eigenschaften von $\text{NaCH}_3\text{COO} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ nach Lane und Araki .....	36
Tab. 2: Physikalisch-chemische Eigenschaften von $\text{LiNO}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ .....	40
Tab. 3: Vergleich der kristallographischen Daten von $\text{LiNO}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ und $\text{NH}_4$ -Dawsonite .....	42
Tab. 4: Spotkoordinaten zweier reziproker Salzpaare im Composition Array (DE = Dosiereinheiten) .....	48
Tab. 5: Verteilung der Mischungssysteme bei Anordnung von vier Salzen mit bis zu 8 Ionen in einem Array .....	52
Tab. 6: Aufteilung der Arrays auf den DC-Platten .....	76
Tab. 7: Arrayanordnung der reziproken Salzpaare auf DC-Platten .....	77
Tab. 8: Arrayanordnung der 3-Salz-Mischungssysteme auf den DC-Platten .....	78
Tab. 9: Arrayanordnung bei Variation von vier Salzen mit fünf bis acht Ionen .....	79
Tab. 10: Zusammenfassung der potenziellen Treffer des Screenings von Salzpaarungen ...	80
Tab. 11: Substanzen (ohne Angabe der Hydratstufe) für die gezielte Verunreinigung von Natriumdiphosphat .....	85
Tab. 12: DSC der Probe: $\text{Na}_2\text{HPO}_4 / \text{NaH}_2\text{PO}_4$ im Verhältnis 0,37 / 0,63 (1,2 mass% Keimbildner) .....	88
Tab. 13: DSC der Probe: $\text{Na}_2\text{HPO}_4 / \text{KH}_2\text{PO}_4$ im Verhältnis 0,51 / 0,49 (1,2 mass% Keimbildner) .....	89
Tab. 14: DSC der Probe: $\text{Na}_2\text{HPO}_4 / \text{NaH}_2\text{PO}_4 / \text{NaNO}_3$ im Verhältnis 0,32 / 0,36 / 0,32 (1,2 mass% Keimbildner) .....	89
Tab. 15: Unterkühlungsuntersuchungen von Lithiumnitrat-trihydratschmelzen .....	92
Tab. 16: Kombinationen (n;k) von n = 60 Substanzen mit k = 1 bis 4 .....	100
Tab. 17: Kombinationen (n;k) von n = 12 Substanzen mit k = 1 bis 4 .....	101
Tab. 18: Verteilung der Proben in die einzelnen Systeme der Stufe 5 .....	103
Tab. 19: Übersicht zur Dosierung der Maßlösungen und der Salzhydratschmelze .....	104
Tab. 20: Substanzpool für das PCM Lithiumnitrat-trihydrat Screening .....	105
Tab. 21: Auflistung der in Stufe 2 verwendeten Maßlösungen .....	105
Tab. 22: Auf Ti-Platten zu kombinierende Salze (Kombination 1-4) in Stufe 2 mit 2 Arrays (A, B) pro Platte (T = Temperbedingung, Nr. = Platten-Nr., Z = Anzahl der Heiz-Kühlzyklen, Ac = Acetat) .....	106
Tab. 23: in ihren Kombinationen aktivste Verbindungen aus Stufe 1 (grau unterlegt) und Stufe 2 .....	107
Tab. 24: pipettierte Platten in Stufe 3 .....	107
Tab. 25: Anordnung der Nitrate und Acetate der reziproken Salzpaare in Stufe 4 .....	108
Tab. 26: Übersicht der aktivsten Kombinationen aus Stufe 1 mit den Starttemperaturen der Heiz-Kühlzyklen. ....	112
Tab. 27: Übersicht der aktivsten Kombinationen aus Stufe 2 mit den Starttemperaturen der Heiz-Kühlzyklen. ....	113

---

Tab. 28: Aufstellung der aktivsten Komponenten aus den ersten zwei Screeningstufen (erster Wert = Häufigkeit als Komponente aktiver Kavitäten; zweiter Wert = Anzahl der Kristallisationen in den Zyklen).....	115
Tab. 29: Substanzverteilung beim Nachscreening: angegeben in Volumenverhältnissen der Masslösungen, grau unterlegt ist die Nummerierung der Vials (links oben Vial 100, rechts unten Vial 1) .....	119
Tab. 30: Temperbedingungen der Heiz-Kühlzyklen a bis d im Nachscreening.....	119
Tab. 31: Auswertung der Thermogramme im Nachscreening; grau unterlegt ist die Nummerierung der Vials.....	120
Tab. 32: DSC-Messungen an PCM-Mischungen mit 2 mass% Keimbildner ( $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2$ - $\text{Ni}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ - $\text{Sr}(\text{NO}_3)_2$ ) .....	122

## **Danksagung:**

Ich danke Herrn Prof. Dr. W. Voigt für die Überantwortung des Projektes, sein stetes Interesse an dessen Entwicklung und die jederzeit gewährte konstruktive Diskussionsbereitschaft.

Der Firma Merck KGaA, als Auftraggeber, danke ich für die Finanzierung und insbesondere Herrn Dr. R. Glausch und Herrn Dr. M. Neuschütz für die fruchtbare Kooperation.

An dieser Stelle möchte ich auch die Bedeutung unserer hauseigenen Werkstätten (Mechanik, elektrische- und elektronische Werkstatt) und ihren großen Anteil an der termingerechten Projektbearbeitung herausheben. Die Kooperation mit dem Institut für Mechanik und Maschinenelemente der TU Bergakademie Freiberg zur Entwicklung der Titan-Trägerplatten erwies sich ebenfalls als erfreulich unkompliziert.

Mein besonderer Dank gilt Uwe Reimer und Steffen Braun für die programmierseitige Umsetzung meiner Vorstellungen zum Bibliotheksdesign.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meinen Kollegen in der Arbeitsgruppe Salze bedanken und dabei insbesondere Christine Rissom, die mich im Rahmen einer Hilfsassistententätigkeit und ihres späteren Vertiefungspraktikums beim Lithiumnitrat-Trihydrat-Screening sowie beim Korrekturlesen der Arbeit unterstützte.

Besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mir während des Studiums und der Promotion in jeglicher Hinsicht beigestanden haben. Bei meiner Freundin Silke möchte ich mich für ihr Verständnis und das „Rückenfreihalten“ gerade während der Phase des Zusammenschreibens bedanken.