

Darstellung von DIPAMP-DEGUPHOS-Hybriden  
und  
Entwicklung von präparativer HPLC-Trennsoftware

Dissertation

der Fakultät für Chemie und Pharmazie  
der Eberhard-Karls-Universität Tübingen

zur Erlangung des Grades eines Doktors  
der Naturwissenschaften

**2003**

vorgelegt von

**Dragan Stanojevic**

Tag der mündlichen Prüfung:

25. November 2003

Dekan:

Prof. Dr. H. Probst

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. U. Nagel

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. H. A. Mayer

Die vorliegende Arbeit wurde am  
Institut für Anorganische Chemie  
der Eberhard-Karls-Universität Tübingen  
unter Leitung von  
Herrn Professor Dr. rer. nat. Ulrich Nagel  
durchgeführt.

Meinem sehr verehrten Lehrer,

Herrn Prof. Dr. U. Nagel

danke ich herzlich für seine ständige Diskussionsbereitschaft, die großzügige Freiheit in der  
Bearbeitung des Themas, die Betreuung und die ausgezeichneten Arbeitsbedingungen.

## Danksagung

Mein besonderer Dank gilt:

- Herrn M. Steimann für seine tatkräftige Unterstützung im Labor, die Durchführung der Röntgenstrukturanalysen und seiner steten Hilfsbereitschaft,
- Herrn Peter Wegner für seine Hilfestellung und seine nützlichen Tipps im Umgang mit Visual Basic 5.0 / 6.0,
- Frau B. Saller für die IR-Spektren,
- Frau R. Conrad und Herrn Dr. H. D. Ebert für die Beseitigung bürokratischer Probleme,
- Frau H. Dorn und Herrn Prof. Dr. H. A. Mayer für die NMR-Messungen,
- Frau E. Oster für die freundliche und unkomplizierte Unterstützung im Praktikum,
- Allen MitarbeiterInnen der Metallwerkstatt und der Glasbläserei für ihr Können bei der Anfertigung spezieller Glasgeräte und Anlagenkomponenten,
- Meinen Arbeitskollegen Herrn Dr. Murat Ciftci, Herrn Dr. Jan Petzel, Herrn Karl Jaser, Herrn Dr. Thomas Bieber, Herrn Jens Dünkel, Herrn Armin Rau, Frau Dr. Judith Albrecht und Herrn Dr. Hans-Günther Nedden für ihren freundschaftlichen Umgang, ihre stete Hilfsbereitschaft und das gute Arbeitsklima,
- Herrn Stefan Fuchs, Frau Isabell Walker und Herrn Michael Walker vom AK Kuhn danke ich für die gemeinsamen außerchemischen Gespräche,
- Ebenso dem AK Lindner für die vielfältige und freundliche Hilfe,
- Meiner langjährigen Freundin Karin für ihre Geduld und liebevolle Unterstützung beim Erstellen dieser Arbeit,
- Nicht zuletzt meiner Mutter, die zum Gelingen meines Studiums und dieser Arbeit beitrug.

Für meine Mädels  
Karin und Maya



<b>1 EINLEITUNG</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Chiralität</b> <sup>[1,2]</sup> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Bedeutung und Gewinnung enantiomerenreiner Produkte</b> .....	<b>2</b>
1.2.1 Physikalische Trennung von Racematgemischen .....	2
1.2.2 Synthese aus enantiomerenrein vorliegenden Naturstoffen („chiral pool“) .....	3
1.2.3 Verwendung „künstlicher“ Enantiomere aus dem „new pool“ .....	3
1.2.4 Asymmetrische Synthese .....	3
<b>1.3 Enantioselektive katalytische Hydrierung</b> <sup>[7]</sup> .....	<b>4</b>
<b>1.4 Chromatographie und Chromatographische Kennzahlen</b> <sup>[33]</sup> .....	<b>6</b>
<b>1.5 Säulenchromatographische Trennmethoden</b> <sup>[14]</sup> .....	<b>8</b>
<b>1.6 Ziel der Dissertation</b> .....	<b>9</b>
<b>2 ALLGEMEINER TEIL</b> .....	<b>10</b>
<b>2.1 Synthese der Ausgangsverbindungen</b> .....	<b>10</b>
<b>2.2 Diastereomerentrennung der Liganden über Palladiumkomplexe</b> .....	<b>12</b>
<b>2.3 Stereochemie und Bezeichnung</b> .....	<b>13</b>
<b>2.4 Chromatographie</b> .....	<b>14</b>
<b>2.5 Diskussion der <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}-NMR-Spektren</b> .....	<b>16</b>
2.5.1 <sup>31</sup> P{ <sup>1</sup> H}-NMR-Spektren des Bis-DiPT-Palladiumkomplexes .....	16
2.5.2 Chromatogramm der präparativen Trennung des Bis-DiTolyl-Liganden.....	20
2.5.3 <sup>31</sup> P{ <sup>1</sup> H}-NMR-Spektren des Bis-DiTolyl-Liganden .....	22
<b>2.6 HPLC-Anlagenaufbau und Automatisierung</b> .....	<b>25</b>
<b>2.7 Grundsätzlicher Aufbau der Apparatur</b> .....	<b>26</b>
2.7.1 Beschreibung der Komponenten.....	27
<b>2.8 Softwareanforderungen</b> <sup>[18, 19]</sup> .....	<b>28</b>
<b>2.9 Softwarearchitektur</b> .....	<b>31</b>
2.9.1 Das Projekt Chromato.vbp .....	33
2.9.2 Die globalen Module: Module1 und Module2 .....	36
2.9.3 Die Hauptprozedur in frmChromato .....	41
2.9.4 Lineare Regressionsroutine.....	45
2.9.5 Die Klasse clsPeakanalyse .....	49
2.9.6 Das Steuerrechnerprogramm CHRODOS .....	82
2.9.7 Steuerdatentabelle .....	93
<b>3 EXPERIMENTELLER TEIL</b> .....	<b>95</b>

<b>3.1 Allgemeine Bemerkungen .....</b>	<b>95</b>
3.1.1 Arbeitstechnik .....	95
3.1.2 Spektren.....	95
3.1.3 Chromatographie .....	95
<b>3.2 Darstellung der Liganden .....</b>	<b>96</b>
3.2.1 Mono- und Ditolylphosphane .....	96
3.2.2 Monophenylphosphan <sup>[23]</sup> .....	97
3.2.3 [P(R,S),3R,4R,P'(R,S)]-3,4-Bis(phenylphosphanyl)pyrrolidiniumhypochlorid 2a, b, c <sup>[23, 24]</sup> .....	97
3.2.4 [P(R,S),3R,4R,P'(R,S)]-1-(tert.-Butoxycarbonyl)-3,4-bis(phenylphosphanyl)pyrrolidin 3a, b, c <sup>[23]</sup> .....	98
3.2.5 [P(R,S),3R,4R,P'(R,S)]-1-(tert.-Butoxycarbonyl)-3,4-bis(chlorphenylphosphanyl)pyrrolidin 5a, b, c <sup>[23]</sup> .....	98
3.2.6 [P(R,S),3R,4R,P'(R,S)]-1-(tert.-Butoxycarbonyl)-3,4-bis[(2-methylphenyl)phenylphosphanyl]pyrrolidin L-6a, b, c .....	99
3.2.7 [P(R,S),3R,4R,P'(R,S)]-1-(tert.-Butoxycarbonyl)-3,4-bis([2-methylphenyl)phosphanyl]pyrrolidin 8a, b, c.....	99
3.2.8 [3R,4R]-1-(tert.-Butoxycarbonyl)-3,4-bis[Di-(2-methylphenyl) phosphanyl]pyrrolidin 11 .....	100
<b>3.3 Darstellung des Palladiumkomplexes.....</b>	<b>101</b>
3.3.1 {[P(R,S),3R,4R,P'(R,S)]-1-(tert.-Butoxycarbonyl)-3,4-bis[(2-methylphenyl)phenylphosphanyl]pyrrolidin-P,P'}diiodopalladium Pd-6a, b, c .....	101
3.3.2 Chromatographie .....	101
<b>4 ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>104</b>
<b>5 ANHANG .....</b>	<b>107</b>
<b>5.1 Daten der Röntgenstrukturanalyse .....</b>	<b>107</b>
5.1.1 {[P(R),3R,4R,P'(R)]-1-(tert.-Butoxycarbonyl)-3,4-bis[(2-methylphenyl)phenylphosphanyl]pyrrolidin}-P,P'-Diiodopalladium .....	107
<b>6 LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>117</b>



**Verzeichnis der Abkürzungen**

$\alpha$	Trennfaktor
$\delta$	chemische Verschiebung
$a, b$	Messpunkte auf 10% Peakhöhe
Ac	Acetat Rest
$A_p$	Peakfläche
Ar	Aryl
Au	Extinktionseinheiten
Bis-DiPT	[ <i>P(R,S),3R,4R,P'(R,S)</i> ]-1-(tert.-Butoxycarbonyl)-3,4-bis[(2-methylphenyl)phenylphosphanyl]pyrrolidin
Bis-DiTolyl	[ <i>3R,4R</i> ]-1-(tert.-Butoxycarbonyl)-3,4-bis[di-(2-methylphenyl)phosphanyl]pyrrolidin
Boc	tert-Butoxycarbonyl Rest
$C_6D_6$	Deutero-Benzol
$CDCl_3$	Deutero-Chloroform
DC	Dünnschichtchromatographie
DMF	Dimethylformamid
GB	Gigabyte
$H$	Höhe einer theoretischen Trennstufe
$h_p$	Peakhöhe
HPLC	High Pressure Liquid Chromatographie
$J_{p-p'}$	Kopplungskonstante
$k, k_1, k_2$	Retentionsfaktor (der Peaks 1 und 2)
$L_c$	Säulenlänge
mA	Milliampere
mAu	Milliextinktionseinheiten
MB	Megabyte
MPLC	Middle Pressure Liquid Chromatography
MsCl	Mesylchlorid
Mesyl, Mes	Methansulfonyl Rest
$N$	Trennstufenzahl
PC	Personal Computer
Ph	Phenyl
ppm	parts per million
RAM	Random Access Memory
SW	Software
$T$	Tailing

THF	Tetrahydrofuran
$t_R$	Retentionszeit
$t_0$	erste Basislinienschwankung (durch Einspritzung der Probe)
V	Volt
$w$	Peakbreite
$w_{1/2}$	Peakbreite auf halber Höhe

## 1 Einleitung

### 1.1 Chiralität<sup>[1,2]</sup>

1815 entdeckte der Physiker Jean-Baptiste Biot am Collège de France das Phänomen der optischen Aktivität. 33 Jahre später machte der Chemiker Louis Pasteur eine Reihe von Beobachtungen an den Salzen der Weinsäure und der Traubensäure, die ihn zur Aufstellung einer Theorie veranlassten, welche die Grundlage der heutigen Stereochemie bildet. Durch manuelle Trennung der beiden Kristallsorten des optisch inaktiven Ammoniumsalzes der Traubensäure fand er heraus, dass die Lösungen der einzelnen Kristallsorten in Wasser optisch aktiv waren. Sie drehten durchstrahltes, polarisiertes Licht - allerdings mit entgegengesetztem Vorzeichen - um den gleichen Betrag, obwohl sie in allen anderen physikalischen Eigenschaften identisch waren. Er entdeckte damals die Enantiomerie (Spiegelbildisomerie), welche später noch von Van't Hoff und Le Bel am Beispiel des tetraedrischen Kohlenstoffes verfeinert wurde. Es wurde der Begriff „Chiralität“ zur Vorhersage der Enantiomerie definiert.

Heute weiß man, dass biologische Systeme oft den ausschließlichen Einbau eines Enantiomers, z.B. L-Aminosäuren zum Proteinaufbau, bevorzugen. Da die Wirkung von verschiedenen Enantiomeren in biologischen Systemen extrem verschieden sein kann (siehe Tabelle 1), muss das Ziel der chemischen Herstellung oder Reinigung von pharmazeutischen und sonstigen Produkten die Enantiomerenreinheit sein. Das Beispiel Contergan, das in den 60er-Jahren der bislang größten deutschen Arzneimittelkatastrophe seinen Namen gab, ist ein „Racemat“ – ein Gemisch aus zwei spiegelbildlichen Varianten der ansonsten chemisch identischen Substanz Thalidomid. Und es hält sich der Glaube, dass sich die Missbildungen bei mehr als 10.000 Kindern durch das Auftrennen des Gemisches in seine zwei Formen hätte verhindern lassen können. Doch was Contergan angeht, ist der Glaube, dass das eine Enantiomer, das „Gute“ benigne und das andere, das „Böse“ maligne sei, völlig unbewiesen<sup>[26]</sup>. Dieser Glaube beruht auf 22 Jahre alten Versuchen an Mäusen. 1979 hatten Forscher den Tieren jeweils nur eines der beiden Thalidomid - Enantiomere gegeben und dann angeblich unterschiedliche Missbildungsraten beobachtet – der Mythos war geboren<sup>[27]</sup>. Mittlerweile zeigen aber neuere Untersuchungen, dass auf diese Tierversuche kein Verlass ist. Unter anderem haben die Forscher damals nicht beachtet, dass sich die beiden Thalidomid - Enantiomere im Körper innerhalb weniger Stunden ineinander umwandeln<sup>[28]</sup>. Das heißt: Gleichgültig welche Variante man verabreicht, im Körper entstehen und wirken beide. Den Nobelpreis haben die drei Forscher William Knowles, Ryoji Noyori und K. Barry Sharpless im Jahre 2001 erhalten weil sie die Ersten waren, die chemische Reaktionen so zu steuern lernten, dass von zwei spiegelbildlichen Formen die eine bevorzugt hergestellt wird. Die Idee war es Katalysatoren herzustellen, die selbst asymmetrisch sind und deshalb bevorzugt eines von zwei möglichen Reaktionsprodukten entstehen lassen. Diese

Katalysatoren wurden seither weiterentwickelt und dienen heute zur Herstellung von L-Dopa (Parkinson), Antibiotika, Betablockern und vielem mehr.

**Tabelle 1** Unterschiedliche Wirkung verschiedener Enantiomere<sup>[3, 4]</sup>

Absolute Konfiguration, Name	Biologische Wirkung
<i>R</i> -Asparagin	süßer Geschmack
<i>S</i> -Asparagin	bitterer Geschmack
<i>R</i> -Limonen	Orangenaroma
<i>S</i> -Limonen	Zitronenaroma
<i>R,R,S</i> -Deltamethrin	potentes Insektizid
<i>S,S,R</i> -Deltamethrin	Inaktiv
<i>R,R</i> -Ethambutol	verursacht Blindheit
<i>S,S</i> -Ethambutol	Tuberkulostatisch

## 1.2 Bedeutung und Gewinnung enantiomerenreiner Produkte

In heutiger Zeit sind enantiomerenreine Verbindungen auch zu einem ökonomischen Faktor geworden. 1995 belief sich der Weltumsatz an Pharmazeutika auf 250 Milliarden US-Dollar, wovon 50 Milliarden auf optisch reine Wirkstoffe entfiel<sup>[29]</sup>. Die jährliche Steigerung der letztgenannten beträgt seit einigen Jahren etwa 20% und soll sich weit über das Jahr 2002 fortsetzen.

Der Chemiker kennt vier generelle Möglichkeiten, enantiomerenreine Verbindungen zu erhalten<sup>[30, 31, 32]</sup>.

### 1.2.1 Physikalische Trennung von Racematgemischen

- a) Durch Umsetzung des Racemats mit einem optisch aktiven Reagenz zu Diastereomeren. Diese können aufgrund ihrer etwas unterschiedlichen physikalischen Eigenschaften z.B. durch fraktionierte Destillation aus geeigneten Lösemitteln oder durch chromatographische Methoden getrennt werden. Danach wird das Reagenz abgespalten und wieder eingesetzt. Durch die Vielfalt optisch aktiver Reagenzien kann eine breite Palette von Substanzen getrennt werden, daher ist diese Technik zur Gewinnung enantiomerenreiner Pharmazeutika im technischen Maßstab am verbreitetsten.
- b) In chromatographischen Säulen, deren Füllung aus optisch aktiven Substanzen besteht, werden die Enantiomere je nach ihrer Konfiguration unterschiedlich stark adsorbiert und haben unterschiedliche Durchlaufzeiten. Damit können empfindliche Substanzen ohne vorherige Umsetzung zum Diastereomer getrennt werden.
- c) Trennung über Einschlussverbindungen, bei denen ein chiraler Hohlraum einer Wirtsverbindung nur ein Enantiomer aufnimmt.

- d) Zerstörung eines Enantiomers durch Umsetzung in einem biologischen System, das enantioselektiv arbeitet. Nur begrenzt anwendbar.
- e) Mechanische Trennung von Racematen, die enantiomerenrein in unterschiedlichen Kristallformen kristallisieren, wie Ammoniumtartrat, das von Pasteur auf diesem Wege getrennt wurde.

### **1.2.2 Synthese aus enantiomerenrein vorliegenden Naturstoffen („chiral pool“)**

Ausgangsverbindungen, die aus natürlichen Quellen isoliert werden oder durch gezielte Synthesen aus dem „chiral pool“ (z.B. Aminosäuren, Zucker, Steroide) hergestellt werden, kann man vielseitig einsetzen, da sie in hoher optischer Reinheit preiswert zur Verfügung stehen. Man muss jedoch beachten, dass alle Reaktionsschritte streng stereospezifisch sein müssen, um Racemisierung zu verhindern. Dies schließt Reaktionen, für die drastische Bedingungen erforderlich sind, aus.

### **1.2.3 Verwendung „künstlicher“ Enantiomere aus dem „new pool“**

Oftmals fällt das Interesse allerdings auf ein nicht natürliches Enantiomer. In diesem Fall kann man sich mit Verbindungen aus dem nicht natürlichen „new pool“ behelfen. Diese technisch hergestellten Enantiomere bringen den Vorteil, dass bis dato aufwendige Synthesen erheblich verkürzt werden können. Leider sind die Substanzen recht teuer, was ihren Einsatz ein wenig beschränkt.

### **1.2.4 Asymmetrische Synthese**

Jedes Molekül, das nur eine einzige Spiegelebene besitzt, ist prochiral. Typische prochirale Gruppierungen sind z.B. C=O, C=N oder C=C. Die Spiegelebene teilt den Raum in zwei enantiotrope Halbräume, die unter symmetrischen Bedingungen völlig gleichberechtigt sind. Ziel einer asymmetrischen Synthese ist die Aufhebung dieser Gleichberechtigung, um die Reaktion so vollständig wie möglich in nur einem der beiden Halbräume stattfinden zu lassen. Dazu benötigt man Hilfsreagenzien (Auxiliare), die aus einem chiralen Lösemittel, bestimmten Enzymen oder metallorganischen Katalysatoren bestehen können.

Man kann die asymmetrische Synthese in folgende Gruppen unterteilen:

- a) Enzymatische Methoden, entweder *in vivo* mit geeigneten Mikroorganismen, wobei die Reaktion nur in wässriger Lösung und nur so ablaufen darf, dass die Organismen überleben, oder *ex vivo* mit isolierten Enzymen, welche auch in organischen Lösemitteln aktiv bleiben<sup>[5]</sup>. Nachteilig ist hierbei die hohe Substratspezifität der natürlichen Enzyme. Sie sind naturgegeben maßgeschneidert auf nur eine spezielle Substanz.

- b) Verwendung chiraler Auxiliare, d.h. optisch reiner Hilfsreagenzien, die an die Ausgangsverbindung addiert werden (asymmetrische Induktion *in vitro*). Durch Koordination des Auxiliars an das prochirale Molekül wird die chirale Information übertragen und im Edukt ein chirales Zentrum, bevorzugt ein Enantiomer, erzeugt. Danach wird das Auxiliar wieder abgespalten und steht für weitere Synthesen zur Verfügung. Die Reversibilität und die benötigten stöchiometrischen Mengen der nicht ganz billigen Substanzen schränken die Verwendung dieser Methode ein.
- c) Die Angriffsrichtung des Reagenz richtet sich nach den schon vorhandenen Substituenten, z.B. bei der Addition an C=O-Bindungen von Ketonen, welche am  $\alpha$ -C-Atom asymmetrisch substituiert sind. Der Carbonylsauerstoff ordnet sich staggered zwischen den kleineren Substituenten an. Die Cram'sche Regel besagt, dass die Addition bevorzugt auf der Seite des Halbraumes mit der kleineren Gruppe stattfindet. Dieser Reaktionstyp ist weit verbreitet, z.T. mit Ausbeuten eines Enantiomers von bis zu 100%.
- d) Durch Trennung mit aktiven Reagenzien, die bevorzugt mit einem der Enantiomere reagieren. Oder durch die direkte Reaktion eines prochiralen Edukts mit dem chiralen Zentrum des Reagenz, wobei oft ein enantiomerenreines Produkt erhalten wird, das umgesetzte Reagenz aber nicht mehr chiral ist (intramolekulare Wanderung des Chiralitätszentrums = selbst-immolative Reaktion).
- e) Synthese in Gegenwart von optisch aktiven Katalysatoren oder Lösemitteln. Der Einsatz geringer Mengen metallorganischer enantioselektiver Katalysatoren, die geringe Substratspezifität, sowie die Möglichkeit, Katalysatoren für bestimmte Probleme „maßzuschneidern“ und die hohen Ausbeuten des gewünschten Enantiomers (90% oder mehr) ermöglichen viele asymmetrische Synthesen<sup>[6]</sup>.

### 1.3 Enantioselektive katalytische Hydrierung<sup>[7]</sup>

Mit der Entdeckung eines Rhodium-Katalysators für die katalytische Hydrierung in homogener Phase durch Wilkinson<sup>[8]</sup> begann die Suche nach neuen Liganden, um den Katalysator chiral zu modifizieren. Die ersten Liganden, die entwickelt wurden, waren tertiäre Phosphane, die ihre chirale Information am Phosphoratom trugen, oder sekundäre Phosphane, die am benachbarten Kohlenstoffatom asymmetrisch substituiert waren. Sie lieferten ee-Werte um 60%<sup>[9]</sup>. Ein großer Fortschritt wurde gemacht, als man entdeckte, dass mit Bisphosphan- und seit neuestem Trisphosphanliganden wesentlich höhere Enantiomerenüberschüsse erreicht werden können. Man kann diese Katalysatoren in folgende Untergruppen einteilen:

## a) Katalysatoren ohne Phenylgruppen

Anfang der 90er Jahre beschrieb Burk<sup>[12, 13]</sup> eine neue Serie von 2,5-disubstituierten Phospholanen, elektronenreiche Phosphanliganden, welche im 5-Ring zwei Stereozentren besitzen. Die Phosphoratome sind untereinander durch verschiedene Gruppen verbunden (Abbildung 2). Die Bedeutsamkeit dieser Katalysatoren wurde bei  $\beta,\beta$ -disubstituierten Substraten mit hohen ee-Werten demonstriert.

## b) Katalysatoren mit vier Phenylgruppen

Sie zeichnen sich durch vier an zwei P-Atome gebundene Phenylgruppen aus. Der von U. Nagel synthetisierte Deguphos-Ligand<sup>[10]</sup>, ein Pyrrolidin-Derivat, und einige andere Bisphosphane (Abbildung 2) besitzen im Kohlenstoffgerüst zwei Stereozentren.

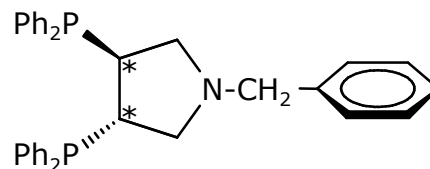


Abbildung 1: Deguphos

Deguphos trägt an den Phosphoratomen je zwei Phenylgruppen und ist damit am Phosphor nicht chiral<sup>[11]</sup>.

## c) Katalysatoren mit nur chiralen P-Atomen

Die Chiralität dieser Gruppe wird durch die Phosphoratome bedingt, wie sie z.B. bei DIPAMP gegeben ist. Bei der Firma Monsanto fand DIPAMP als enantioselektiver Hydrierkatalysator zur kommerziellen L-Dopa-Synthese Anwendung. Eine hohe Enantiomerenreinheit ist bei der Darstellung von großem Interesse, da L-Dopa als Medikament gegen die Parkinson Krankheit eingesetzt wird. Auch  $C_3$ -symmetrische Liganden, wie Siliphos, wurden erfolgreich als enantioselektive Katalysatoren getestet (Abbildung 2).

## d) Katalysatoren mit chiralen P- und C-Atomen

Bislang sind nur wenige Beispiele für Katalysatoren bekannt, welche stereogene Zentren am Kohlenstoff und Phosphor gleichzeitig besitzen. Der Ligand DIPAMP besitzt zusätzlich nucleophile Gruppen, die als hemilabile Liganden während des Katalysezyklus vorübergehend am Übergangsmetall freiwerdende Koordinationsstellen stabilisieren. Arbeiten von T. Krink<sup>[11d]</sup> ermöglichten es, Liganden herzustellen, die Strukturelemente des von U. Nagel entwickelten DEGUPHOS und DIPAMP enthielten. Der so dargestellte Katalysator besitzt vier Stereozentren (Abbildung 2: DIPAMP-DEGUPHOS-Hybrid)

## e) Katalysatoren ohne Stereozentren

Bei der Atropisomerie wird die Chiralität nicht durch Zentren, sondern durch Achsen oder Ebenen erzeugt (Abbildung 2), wie es bei BINAP der Fall ist.

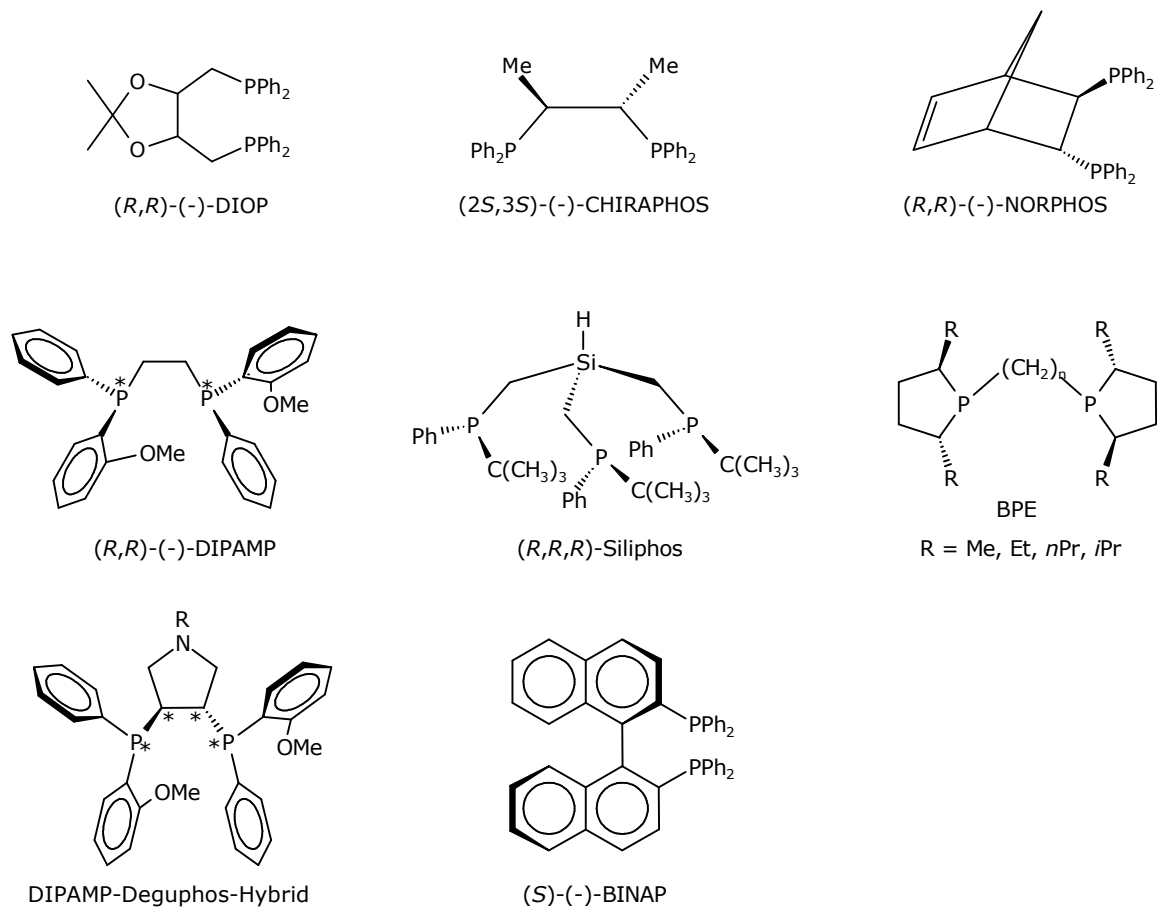


Abbildung 2: Verschiedene Bis- und Trisphosphanliganden

## 1.4 Chromatographie und Chromatographische Kennzahlen<sup>[33]</sup>

Chromatographie ist eine physikalische Trennmethode, bei welcher die zu trennenden Komponenten zwischen zwei Phasen verteilt werden.

Die eine Phase ruht und wird stationäre Phase genannt, die andere Phase bewegt sich in eine definierte Richtung und wird mobile Phase genannt. Je nach Art der mobilen Phase unterscheidet man zwischen Gaschromatographie, überkritischer Fluidchromatographie und Flüssigkeitschromatographie. Die Trennung beruht auf unterschiedlichen Verteilungskoeffizienten der Probenkomponenten zwischen den Phasen. Man stellt sich dazu die chromatographische Säule in fiktive kleine Einheiten, die theoretischen Trennstufen, unterteilt vor. In jeder Trennstufe stellt sich ein neues Verteilungsgleichgewicht ein. Je kleiner eine Trennstufe ist, desto öfter kann die Gleichgewichtseinstellung in einer Säule mit gegebener Länge erfolgen und desto schwierigere Trennprobleme können gelöst werden. Die theoretische Trennstufenhöhe hängt von der Packungsqualität der Säule und den Stoffaustauscheigenschaften der beteiligten Phasen mit den Probenmolekülen ab und ist direkt eine Funktion des Korndurchmessers der stationären Phase. Gute Säulen haben eine Trennstufenhöhe von etwa 3 Korndurchmessern, unabhängig von der Korngröße. Eine feinkörnige Packung, beispielsweise mit 5  $\mu\text{m}$  Phase, hat bei gleicher Säulenlänge viermal so



viele Trennstufen wie eine 20 µm Packung und kann dementsprechend anspruchsvollere Trennprobleme lösen.

Die Hauptaufgabe des chromatographischen Prozesses besteht darin, die Komponenten der Probe möglichst so weit voneinander zu trennen, dass zwischen jeweils zwei von ihnen reines Eluens aus der Säule tritt, wenn auch nur für kurze Zeit. Dazu muss der Trennfaktor

$\alpha = \frac{k_2}{k_1}$  im gewählten Trennsystem größer als 1 sein. Der Retentionsfaktor  $k = \frac{t_R - t_0}{t_0}$  ist

dabei ein Maß für die Retention eines Peaks, welches nur vom Phasensystem sowie von der Temperatur abhängt. Als weitere wichtige Kenngröße ist hier noch die Trennstufenzahl  $N$  zu erwähnen

$$N = 16 \left( \frac{t_R}{w} \right)^2 = 5.54 \left( \frac{t_R}{w_{1/2}} \right)^2 = 2\pi \left( \frac{h_p t_R}{A_p} \right)^2 \text{ mit } h_p = \text{Peakhöhe und } A_p = \text{Peakfläche. Sie ist ein}$$

Maß für das Trennvermögen der Säule. Aus der Trennstufenzahl lässt sich auch die Höhe  $H$  einer theoretischen Trennstufe berechnen:  $H = \frac{L_c}{N}$  mit  $L_c =$  Säulenlänge. Ein asym-

metrischer Peak wird durch sein Tailing  $T$  charakterisiert  $T = \frac{b}{a}$  wobei  $a$  und  $b$  auf 10%

Peakhöhe gemessen werden. Das wichtigste Trennkriterium ist die Auflösung  $R$  zweier

benachbarter Peaks. Sie ist gegeben durch  $R = 2 \frac{t_{R2} - t_{R1}}{w_1 + w_2} = 1.18 \frac{t_{R2} - t_{R1}}{w_{1/2_1} + w_{1/2_2}}$ . Bei einer Auf-

lösung von 1.0 wird die Basislinie zwischen den Peaks nicht berührt! Vollständige Auflösung ist erst bei etwa  $R = 1.5$  erreicht, allerdings hängt dies vom Höhenverhältnis der beiden Peaks ab. Je kleiner ein Peak im Vergleich zu seinem großen Nachbarn ist, desto höher muss die Auflösung sein, um sie zu trennen. Die Auflösung hängt von den Kennzahlen Trennfaktor

$\alpha$ , Trennstufenzahl  $N$  und Retentionsfaktor  $k$  ab:  $R = \frac{1}{4}(\alpha - 1)\sqrt{N} \frac{k}{1 + k}$ . Mit

$$\bar{k} = (k_1 + k_2)/2 ; \alpha = k_1/k_2 .$$

Es gibt verschiedene Schreibweisen dieser Gleichung, welche hier aber nicht wichtig sind. Der wesentliche Zusammenhang besteht darin, dass die Auflösung von den drei Kennzahlen beeinflusst wird. Am stärksten wirkt sich der Trennfaktor aus. Eine Erhöhung der Trennstufenzahl wirkt sich nur um den Faktor  $\sqrt{N}$  aus. Eine Erhöhung des Retentionsfaktors beeinflusst die Auflösung nur dann merkbar, wenn  $k$  zu Beginn klein war.

## 1.5 Säulenchromatographische Trennmethode<sup>[14]</sup>

Ein schwieriges Problem war lange Zeit die Trennung der Enantiomeren. Hier hat sich die HPLC/MPLC Flüssig-Fest Chromatographie mit ihren unterschiedlichsten Trennsystemen als sehr hilfreich erwiesen. Man kann vier Möglichkeiten zur Enantiomerentrennung aufführen:

- a) Derivatisierung mit einem optisch reinen Reagenz zu Diastereomeren. Diese haben unterschiedliche physikalische Eigenschaften, so dass sie in einem normalen Trennsystem, z.B. RPLC oder LSC, getrennt werden können.
- b) Elution mit einem chiralen Eluens. Als Trennprinzip kommen Ionenchromatographie, Ionenpaar-Chromatographie und RPLC in Frage.
- c) Trennung an chiralen stationären Phasen. In diesem Fall hat die stationäre Phase selbst ein, gelegentlich auch zwei oder drei Asymmetriezentren und dadurch genügend Selektivität gegenüber Enantiomeren. Diese chiralen Phasen sind meist chemisch an die stationäre Phase gebunden.
- d) Eine interessante neue Phase ist chemisch an Kieselgel gebundenes Cyclodextrin (Cyclobond). Diese makrozyklischen Moleküle, bestehend aus 6, 7 oder 8 Glucopyranose-Einheiten, haben die Eigenschaft, durch ihre ganz bestimmte Anordnung von Methyl-, Hydroxyl-, und Ethergruppen im hohlen Innenraum mit den hydrophoben und/oder hydrophilen Bezirken von Solutmolekülen wechselzuwirken.

Hierbei spielen neben den reinen stationären Phasen und Eluenten auch die Verweilzeiten der Probe auf der stationären Phase, die theoretische Anzahl der Trennböden, die Temperatur, die Flussrate usw. eine entscheidende Rolle. Soll die Trennung präparativ, also die Isolierung von Reinsubstanzen in nennenswerten Mengen erfolgen (meist 0,5g bis 1g pro Lauf), so ist eine Automatisierung des Prozesses wünschenswert.

## 1.6 Ziel der Dissertation

- Synthese von  $[P(R,S),3R,4R,P'(R,S)]$ -1-(tert.-Butoxycarbonyl)-3,4-bis[(2-methylphenyl)phenylphosphanyl]pyrrolidin kurz: Bis-DiPT.
- Synthese von  $[3R,4R]$ -1-(tert.-Butoxycarbonyl)-3,4-bis[di-(2-methylphenyl)-phosphanyl]pyrrolidin. Kurz: Bis-DiTolyl.
- Präparative chromatographische Trennung der Substanzen.
- Aufbau, Inbetriebnahme und Optimierung einer HPLC- Chromatographieanlage zu diesem Zweck.
- Entwicklung eines neuen Auswertungsverfahrens auf der Basis der linearen Regressionsanalyse durch Korrelation der verschiedenen Spektrometersignale.  
Zu diesem Zweck musste eine komplette Anlagensteuerung und Messwerterfassung entwickelt und geschrieben werden. Die erhaltenen Signale sollten durch bestimmte Algorithmen miteinander verknüpft werden. Die erhaltenen Ergebnisse mussten auf Richtigkeit und Aussagefähigkeit untersucht werden.
- Überprüfung der Chromatographischen Trennergebnisse des Bis-DiTolyl-Liganden.
- Entwicklung einer softwaregesteuerten Automationsplattform für die präparative HPLC. Hierbei mussten neben der reinen Steuerung auch die Visualisierungen der Messwerte, die an die Automation gebundenen Eingabemasken und Methoden des Fraktionierers, ein Verwaltungssystem der Fraktions- und Lösemittelflaschen, sowie eine Kommunikationsschnittstelle erstellt und programmiert werden.

Die Programmierung erfolgte auf einer Windows 2000 Plattform mit Visual Basic 6.0 und im Steuerbereich unter DOS 6.22 mit QuickBasic 4.5.

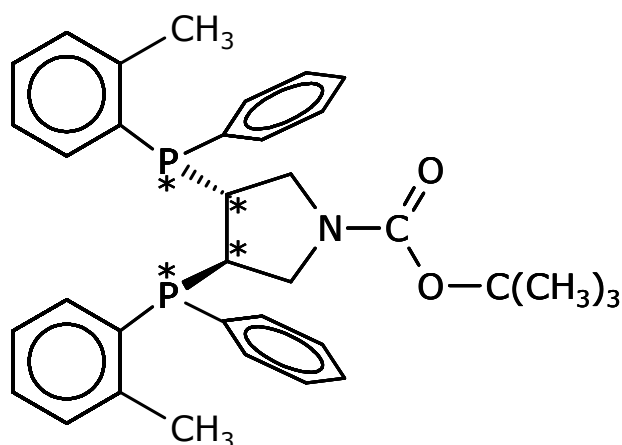


Abbildung 3:  $[P(R,S),3R,4R,P'(R,S)]$ -1-(tert.-Butoxycarbonyl)-3,4-bis[(2-methylphenyl)phenylphosphanyl]pyrrolidin

## 2 Allgemeiner Teil

### 2.1 Synthese der Ausgangsverbindungen

Der Aufbau des Pyrrolidinringes erfolgt aus natürlicher diastereomerenreiner<sup>1</sup> (*R,R*)-Weinsäure nach einer Vorschrift von U. Nagel, E. Kinzel, J. Andrade und G. Prescher (1986)<sup>[10c]</sup>. Das entscheidende Prinzip bei diesem Syntheseweg besteht darin, dass jeder Schritt stereoselektiv verläuft. Die Verwendung natürlicher Weinsäure aus dem „chiral pool“ hat den Vorteil, dass zwei (von später vier) stereogene Zentren auf einmal in den Katalysator eingefügt werden. Durch die vier funktionellen Gruppen werden verschiedene Derivatisierungen, und damit eine weitergehende Chemie, ermöglicht; des weiteren ist (*R,R*)-Weinsäure billig kommerziell erhältlich.

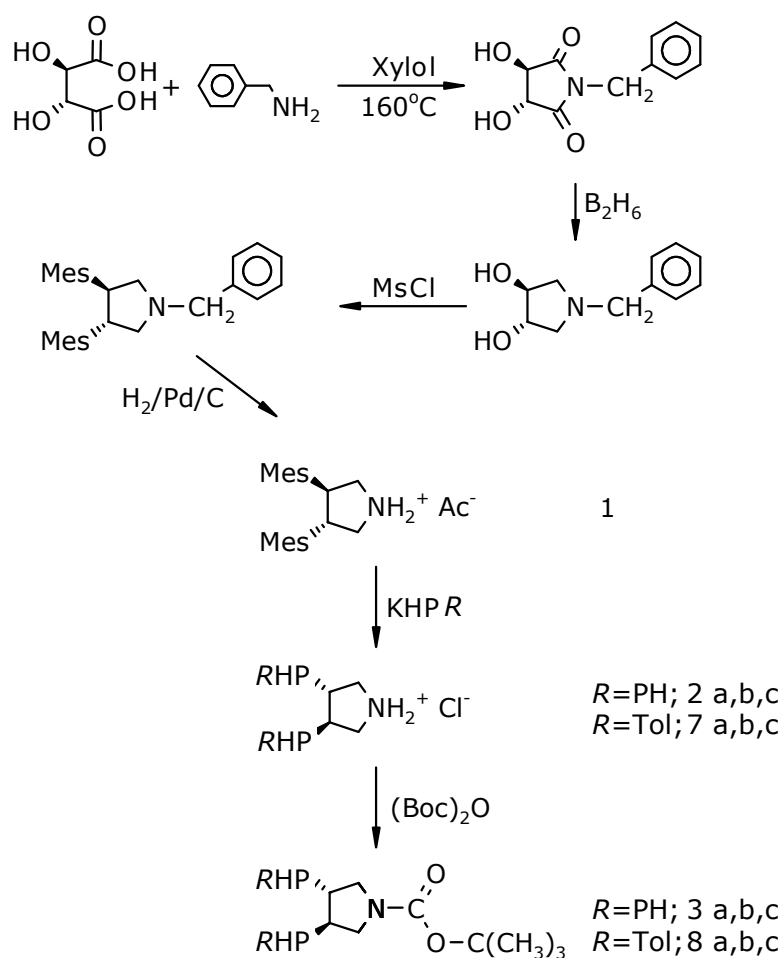


Abbildung 4: Darstellung der Ausgangsverbindungen

Im ersten Reaktionsschritt wird natürliche Weinsäure mit Benzylamin am Wasserabscheider cyclisiert. Damit ist der Pyrrolidinring vorgeformt und das resultierende N-Benzyl-3,4-dihydroxypyrrolidin-2,5-dion kann mit in situ erzeugtem Diboran reduziert werden<sup>2</sup>. Da in

<sup>1</sup> Natürliche Weinsäure besitzt die Konfiguration (*R,R*). Unnatürliche Weinsäure (*S,S*). Meso-Weinsäure ist optisch inaktiv und für die Darstellung enantiomerenreiner Katalysatoren nicht geeignet.

<sup>2</sup> Die absolute Konfiguration ändert sich bei der Reduktion aufgrund der Prioritätsregeln und lautet jetzt (*3S, 4S*).

den folgenden Reaktionen nukleophile Substitutionen mit Phosphiden durchgeführt werden, kann nicht im Sauren gearbeitet werden<sup>3</sup>. Deshalb werden die Hydroxygruppen an den C-Atomen 3 und 4 mit Mesylchlorid derivatisiert<sup>4</sup>. Da für die Arbeit die Boc-Schutzgruppe am Stickstoff verwendet werden soll, wird bereits vor Einführung der Phosphanylgruppen die Benzylgruppe mit Wasserstoff unter Katalyse von Palladium/Aktivkohle in methanolischer Lösung hydrogenolytisch als Toluol abgespalten. Man erhält schließlich in guten Ausbeuten (3*S*,4*S*)-3,4-Bis-(methylsulfonyloxy)-pyrrolidiniumacetat **1**. Phenylphosphan<sup>5</sup> (*R*=Ph) oder Arylphosphan<sup>[34]</sup> (*R*=Ar) kann bei geeigneten Reaktionsbedingungen<sup>6</sup> mit elementarem Kalium in das Monokaliumphenyl-phosphid oder Monokaliumarylphosphid überführt werden. Bei dem in dieser Arbeit verwendeten Aryl handelt es sich um die Tolylylgruppe. Um die Phenylphosphanyl- oder Arylphosphanylgruppe einzuführen, substituiert man die Mesylgruppen mit Monokaliumphenylphosphid (oder Monokaliumarylphosphid) in einer reinen S<sub>N</sub>2-Reaktion<sup>7</sup>. Die Fällung des freienamins mit Salzsäure dient der Reinigung und der besseren Lagerfähigkeit. Da Phosphor jetzt ebenfalls stereogenes Zentrum ist, fällt das Hydrochlorid **2a, b, c** oder **7a, b, c** mit seinen vier Stereozentren als nicht trennbares, aber im <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}-NMR-Spektrum detektierbares Diastereomeregemisch (im Verhältnis 1:1:2) an. Mit Kaliumcarbonat als Base kann das freie Amin dargestellt werden und durch Umsetzung mit (Boc)<sub>2</sub>O als Schutzgruppe am Stickstoff wieder derivatisiert werden. Die Boc-Gruppe verhindert eine unerwünschte Koordination des Stickstoffs und kann bei Bedarf im Sauren leicht abgespalten werden. Zudem ist sie eine gute Sonde in den <sup>1</sup>H-Spektren. Der Wasserstoff an den beiden Phosphoratomen kann über folgende Reaktionsführung (siehe Abbildung 5) durch Chloratome substituiert werden:

Aus [P(*R,S*),3*R*,4*R*,P'(R,S)]-1-(tert.-Butoxycarbonyl)-3,4-bis(phenylphosphanyl)pyrrolidin **3a, b, c** oder [P(*R,S*),3*R*,4*R*,P'(R,S)]-1-(tert.-Butoxycarbonyl)-3,4-bis(Tolylphosphanyl)pyrrolidin **8a, b, c** wird mit Kalium in THF das entsprechende Phosphid hergestellt. Durch quantitative Umsetzung mit Trimethylchlorsilan werden zwei Trimethylsilylgruppen eingeführt. Das gebildete Trimethylsilylphosphan **4a, b, c** oder **9a, b, c** lässt sich nach einer Vorschrift von Appel<sup>[15]</sup> mit Hexachlorethan in Methylenchlorid zu den Chlorphosphanen **5a, b, c** oder **10a, b, c** umsetzen.

<sup>3</sup> Im Sauren würden sich aus den verwendeten Phosphiden die Phosphane zurückbilden.

<sup>4</sup> Die Hydroxygruppen sind im Sauren gute Abgangsgruppen und müssen daher geschützt werden.

<sup>5</sup> Die Darstellung erfolgt durch direkte Reaktion von Phenylphosphinsäure mit phosphoriger Säure im Verhältnis 1:4 bei 270°C. Die Pyrolyse hat den Vorteil, dass das im Produktgemisch enthaltene Benzol im weiteren Verlauf der Synthese nicht stört, und man sich die Aufarbeitung des übelriechenden roten Phenylphosphans erspart.

<sup>6</sup> a) stöchiometrische Zugabe des Kaliums. b) Temperaturen nicht höher als 95°C.

<sup>7</sup> Hierbei handelt es sich um eine nukleophile Substitution mit einer Waldenschen Umkehr. Die Konfiguration ist jetzt wieder (3*R*, 4*R*).

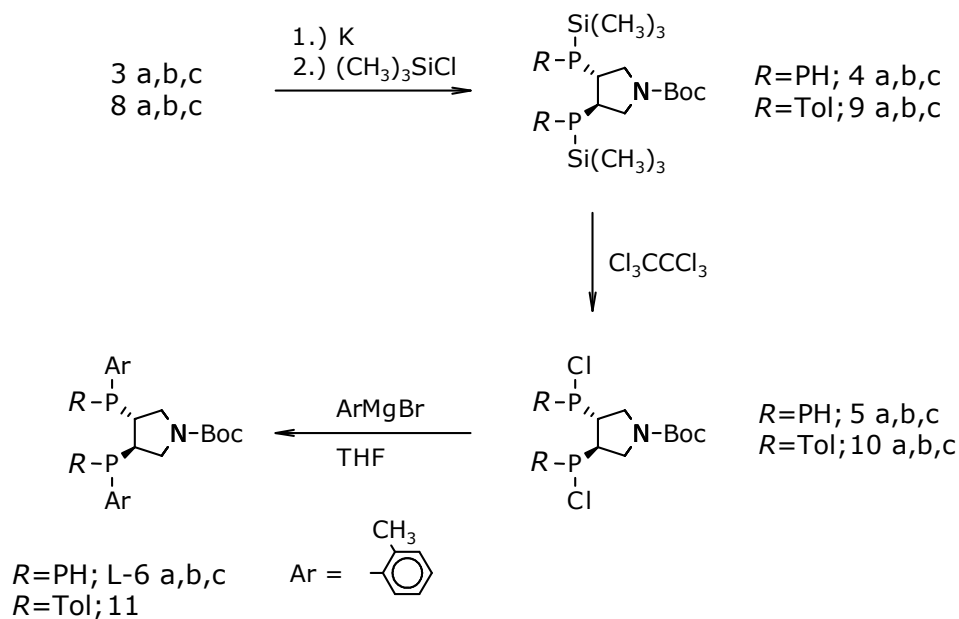


Abbildung 5: Synthesemöglichkeit der Liganden L-6a,b,c

Das Chlorphosphan **5a, b, c** oder **10a, b, c** kann nun mit Grignard- oder Lithiumorganischen Verbindungen zum gewünschten Ligandengemisch umgesetzt werden. Durch die Vielzahl der kommerziell verfügbaren halogenierten Aromaten kann durch diese Methode fast jede gewünschte Verbindung synthetisiert werden. Bei dieser Arbeit wird das Chlorphosphan mit der Grignardverbindung von 2-Chlortoluol umgesetzt.

## 2.2 Diastereomerentrennung der Liganden über Palladiumkomplexe

Zur Trennung des Diastereomergemisches **L-6a, b, c** werden die Liganden zu den Diiodopalladium-Komplexen umgesetzt (Abbildung 6).

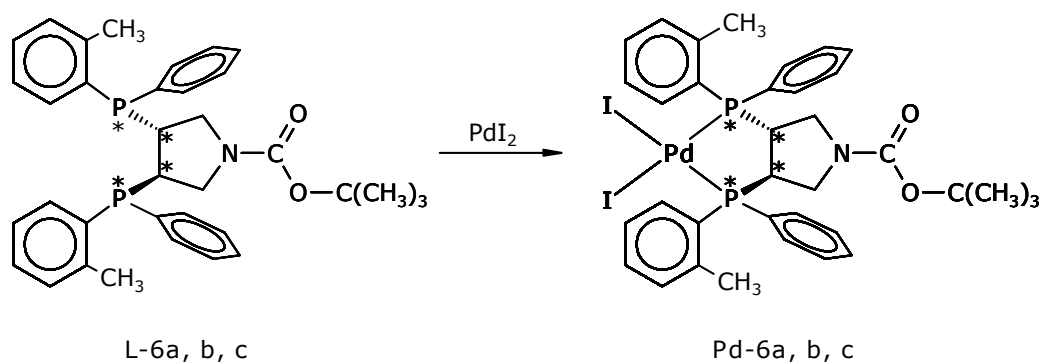


Abbildung 6: Darstellung der Palladiumkomplexe

Die Palladiumkomplexe sind tiefrote, gut kristallisierende Verbindungen. Sie eignen sich gut zur Charakterisierung der Liganden, da sie leicht aus diesen herstellbar sind und die Liganden unproblematisch wieder freigesetzt werden können, indem die Phosphane mit

Cyanid verdrängt werden. Zur Herstellung der Palladiumkomplexe wird das Ligandengemisch in Aceton gelöst und mit der äquimolaren Menge  $\text{Na}_2[\text{PdCl}_4]$  und einem fünffachen Überschuß an NaI versetzt.

### 2.3 Stereochemie und Bezeichnung

In den Palladiumkomplexen sind sowohl die Phosphoratome als auch die benachbarten Ringkohlenstoffatome chiral. Daher wären in diesem Fall<sup>8</sup> zehn Stereoisomere möglich<sup>[16]</sup>. Da aber zum Aufbau des Pyrrolidingerüsts nur stereospezifische Reaktionen durchgeführt werden, bleibt die Konfiguration aus der enantiomerenreinen (*R,R*)-Weinsäure an den Kohlenstoffatomen 3 und 4 immer einheitlich. Durch Variation der organischen Reste am Phosphor sind deshalb nur drei Stereoisomere möglich. In Tabelle 2 ist der stereochemisch wichtige Teil des Bisphosphanliganden im komplexierten Zustand abgebildet.

**Tabelle 2** Stereochemie und Bezeichnung der Palladiumkomplexe<sup>[17]</sup>

Diastereomere			
Symmetrie (ohne Boc)	$C_2$	$C_2$	$C_1$
Spinsystem $\text{PP}'$	$A_2$	$A_2$	$AB$
Symmetrie (mit Boc)	$C_1$	$C_1$	$C_1$
Spinsystem $\text{PP}'$	$AB$	$AB$	$2 AB$
Deskriptoren (Komplex)	$(PS,3R,4R,P'S)$	$(PR,3R,4R,P'R)$	$(PR,3R,4R,P'S)$
(Ligand)	$(PR,3R,4R,P'R)$	$(PS,3R,4R,P'S)$	$(PR,3R,4R,P'R)$
Stellung der Phenylringe im Komplex	bisaxial	bisäquatorial	äquatorialaxial
Bezeichnung	<b>a</b>	<b>b</b>	<b>c</b>

Die Iodatome, der Rest des Pyrrolidinringes und der Boc-Rest sind der Einfachheit halber weggelassen worden. Die Blickrichtung führt durch das Palladiumatom, welches man sich nahezu quadratisch-planar umgeben vorstellen muss, zu dem Mittelpunkt zwischen den Kohlenstoffatomen 3 und 4. Das Metallatom und die Phosphoratome liegen auf einer Ebene, von den Kohlenstoffatomen liegt eins über der Ebene, das andere darunter. Die Bezeichnung richtet sich nach der Stellung der Phenylringe an den Phosphoratomen. Diese können bisaxial **a**, bisäquatorial **b**, und äquatorialaxial **c** stehen. In Wirklichkeit besitzen alle Diastereomere aufgrund des partiellen Doppelbindungscharakters der NCO-Bindung  $C_1$ -Symmetrie. Bei einer lokalen Symmetriebetrachtung (ohne Boc) erhält man zwei  $C_2$ -Isomere und ein  $C_1$ -Isomer. In den  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektren zeigen die  $C_2$ -Isomere je ein Singulett für

<sup>8</sup> Bei Molekülen mit symmetrischer Konstitution und vier Stereozentren.

ein  $A_2$ -Spinsystem, das  $C_1$ -Isomer ein AB-Spektrum. Berücksichtigt man jedoch den Boc-Rest, so erniedrigt sich die Symmetrie bei allen Isomeren auf  $C_1$ . Da die Phosphoratome nun nicht mehr äquivalent sind, ergibt sich für jedes Isomer ein AB-Spektrum. Darüber hinaus existieren je zwei Boc-Rotamere, die dadurch entstehen, dass die freie Drehbarkeit des Boc-Restes durch den Doppelbindungsanteil der CN-Bindung eingeschränkt ist. Bei den ursprünglichen  $C_2$ -symmetrischen Verbindungen machen sich diese Rotamere nicht bemerkbar, da sie sich durch eine Drehung um  $180^\circ$  ineinander überführen lassen. Das  $C_1$ -Isomer zeigt aber aufgrund der Symmetrie im vorderen Teil des Moleküls zwei AB-Systeme im Phosphorspektrum.

## 2.4 Chromatographie

Durch DC und analytische HPLC wird das optimale Laufmittel ermittelt. Bevor das Diastereomeregemisch des Palladiumkomplexes getrennt werden kann, werden über Vorsäulen vorhandene Verunreinigungen soweit wie möglich abgetrennt. Als Laufmittel kommt im Falle des Diastereomeregemisches eine Mischung aus 50% Dichlormethan und 50% Toluol zum Einsatz. Da das Diastereomeregemisch als Palladiumkomplex auf die Säule aufgetragen wird, musste die Säule entsprechend vorbehandelt werden, um eine Wechselwirkung der Iodide mit den SiO-Gruppen des Kieselgels zu vermeiden. Es hat sich gezeigt, dass mit direkt auf die Säule aufgetragenem Diiodopalladium-Komplex eine Austauschreaktion mit der Säulenpackung stattfindet, wobei die Iodide in die Packung eingebaut werden und gebildetes Palladiumoxid vollständig an der Oberfläche reteniert. Auch wurde nach dem Ausspülen  $PdI_2$  und oxidierte Substanz gefunden, was auf eine Abtrennung des Palladiums hindeutet. Aus diesem Grund musste die Säulenpackung bei jedem Aufreinigungsschritt sowie vor jedem Trennlauf mit einer 0,1% - 0,5% NaI Lösung vorbelegt werden.

Der freie Ligand des Bis-DiTolyl **11** wird mit einem Gemisch aus 0,5% - 0,8% Aceton in Dichlormethan aufgereinigt. Dies ist hier möglich, da der freie Ligand relativ oxidationsbeständig ist. Dadurch konnte er direkt auf die Säule aufgetragen werden, ohne die Säule vorher mit NaI-Lösung belegen zu müssen. Allerdings hing das Trennergebnis stark vom Acetonanteil ab. Je mehr Aceton in Dichlormethan enthalten war, umso schlechter war die Trennung. Der vorhandene Drehwert und das Fehlen von Diastereomeren haben den Bis-DiTolyl-Liganden als einfache Testsubstanz zur Software- und Methodenentwicklung prädestiniert.

Die Trennung des Diastereomeregemisches von Bis-DiPT **Pd-6a, b, c** durch präparative Chromatographie gelang einmalig an einer vorher benutzten und ungereinigten Säule. Dabei konnte das ( $C_2$ )-Isomer von den anderen beiden Isomeren isoliert und röntgenspektrometrisch<sup>9</sup> vermessen werden. Leider konnte die Auftrennung des Diastereomeregemisches nicht reproduziert werden. Dies lag aber nicht an den entwickelten

<sup>9</sup> Siehe Röntgenspektrum im Anhang



Methoden und Funktionen der Software, sondern daran, dass der Polaritätsunterschied zwischen den aromatischen Resten<sup>10</sup> des Diastereomerenmischungs so gering war, dass eine Trennung aufgrund der Adsorptionszeiten an den polaren Gruppen des Kieselgels nicht möglich war. Man hätte nun den ganzen Trennprozess, angefangen am Laufmittel über die Säulenvorbehandlung bis hin zu temperierten Trennläufen nochmals optimieren müssen, was aber nicht Ziel dieser Arbeit war.

---

<sup>10</sup> Mit den Resten sind die Phenylgruppe und die Toluylgruppe an den Phosphoratomen gemeint.

## 2.5 Diskussion der $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektren

Zur Mittelwertbildung wurde das Arithmetische Mittel verwendet. Dacheffekte wurden vernachlässigt.

### 2.5.1 $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektren des Bis-DiPT-Palladiumkomplexes

Abbildung 7 zeigt das  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum des Diastereomerenmischungs der Palladiumkomplexe des Bis-DiPT-Liganden **Pd-6a**, **b**, **c** in  $\text{CDCl}_3$ . Die beiden Phosphoratome sind wegen des partiellen Doppelbindungscharakters der Amidbindung des Boc-Restes chemisch nicht mehr äquivalent. Man erhält, wie schon erwähnt, für jedes Diastereomer ein AB-System. Für das  $\text{C}_1$ -Isomer werden aufgrund der beiden Rotamere zwei AB-Systeme beobachtet. Da die Phosphoratome in den beiden AB-Systemen unterschiedlich miteinander koppeln, ist eine Zuordnung, welche der AB-Systeme zusammengehören, möglich. Obwohl noch keine Trennung der Diastereomeren vorliegt, kann eine Voraussage über die Zuordnung der einzelnen Banden gemacht werden.

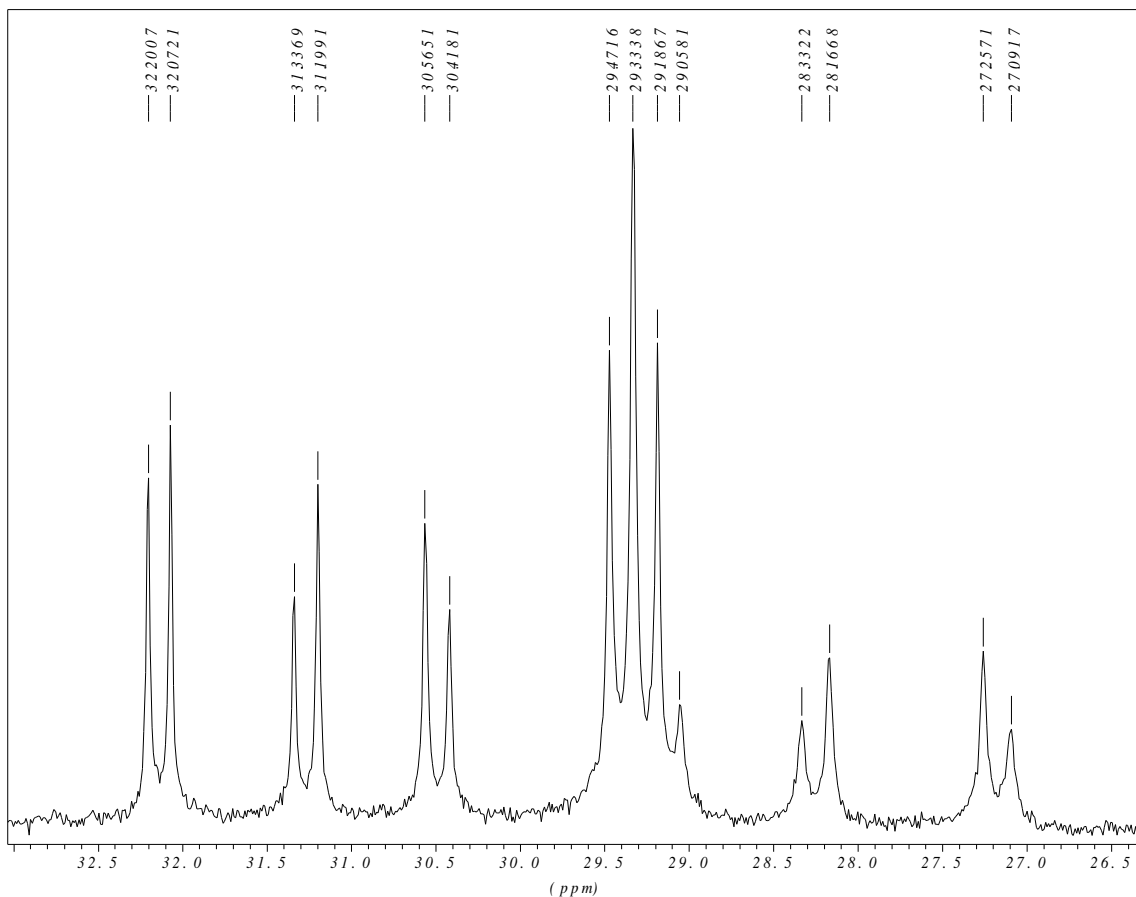


Abbildung 7:  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum der Bis-DiPT-Palladiumkomplexe (FID: Au06sta1999 (021))

Die Dubletts bei  $\delta_1 = 27,17$  ppm und  $\delta_2 = 28,25$  ppm mit einer Kopplungskonstanten von  $J_{p-p'} = 16,8$  Hz sowie bei  $\delta_3 = 32,13$  ppm und  $\delta_4 = 29,12$  ppm mit einer Kopplungskonstanten von  $J_{p-p'} = 13,0$  Hz lassen auf die beiden AB Spektren der Palladiumkomplexe mit den bisaxialen und bisäquatorialen Stellungen der Phenylringe schließen. Die Banden des C<sub>1</sub>-Isomers mit den äquatorialaxialen Stellungen der Phenylringe und seinen zwei AB-Systemen liegen bei  $\delta_A = 29,40$  ppm,  $\delta_B = 31,26$  ppm mit einer Kopplungskonstanten von  $J_{p-p'} = 14,0$  Hz, und bei  $\delta_{A'} = 30,49$  ppm,  $\delta_{B'} =$  (verdeckt) mit einer Kopplungskonstanten von  $J_{p-p'} = 14,9$  Hz.

Aus diesem Bis-DiPT-Palladiumkomplexe Gemisch erfolgten diverse Trennversuche, die alle weitgehend erfolglos blieben. Lediglich ein Versuch an einer verschmutzten MPLC-Säule lieferte das reine Bisäquatoriale C<sub>2</sub> Isomer (Abbildung 8, Kristallstruktur zu [P(R),3R,4R,P'(R)]-3,4-bis(2-methylphenyl)phenylphosphanyl)pyrrolidin im Anhang).

Fraktion 1: Die Dubletts bei  $\delta_1 = 28,63$  ppm und  $\delta_2 = 27,68$  ppm mit einer Kopplungskonstanten von  $J_{p-p'} = 16,8$  Hz lassen auf eine bisäquatoriale Stellung der Phenylgruppen schließen.

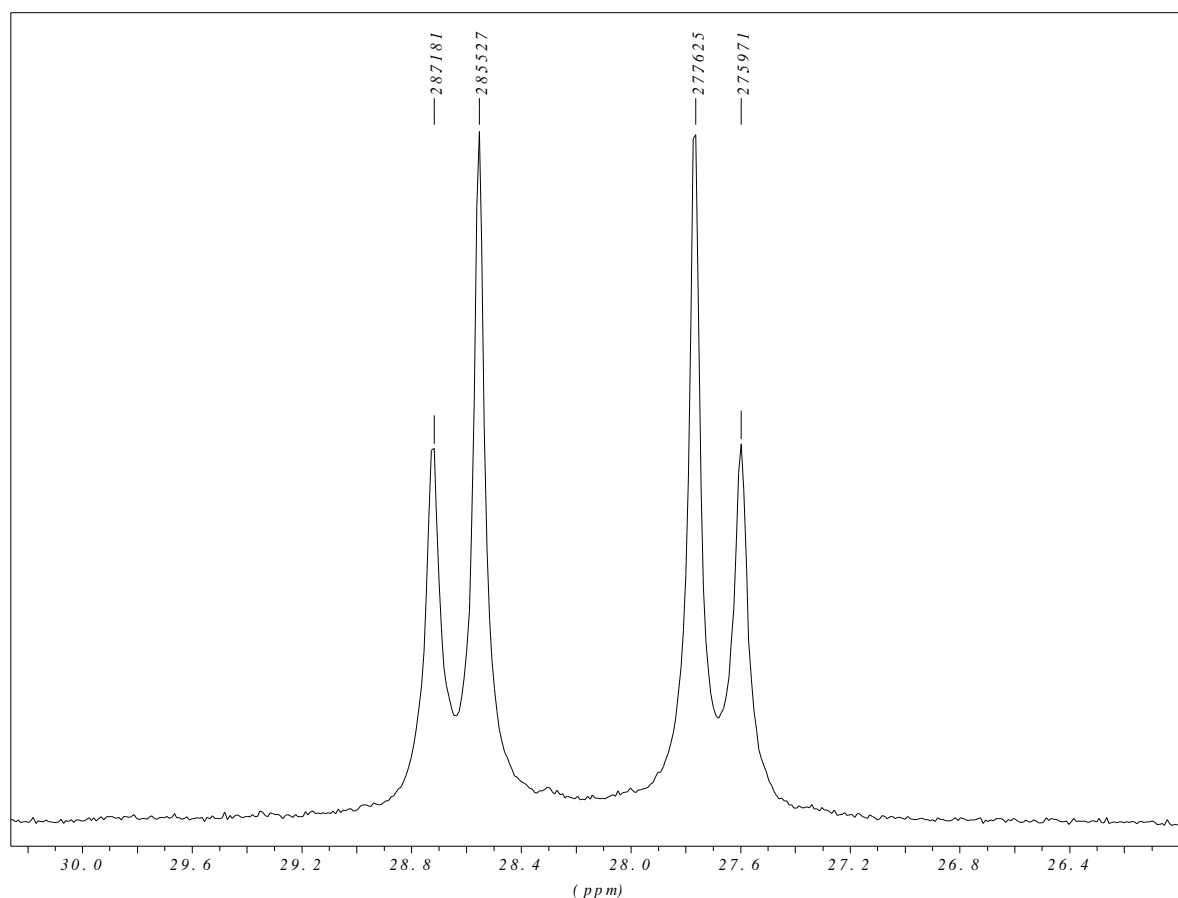


Abbildung 8: Fraktion 1. C<sub>2</sub>-Isomer Bisäquatorial (FID: Au02sta1999 (081))

Fraktion 2: Ein Gemisch der beiden C2 Isomere. Die Dubletts bei  $\delta_1 = 28,27$  ppm,  $\delta_2 = 27,20$  ppm mit einer Kopplungskonstanten von  $J_{p-p'}$  = 16,8 Hz lassen auf eine bisäquatoriale Stellung der Phenylgruppen schließen. Die Dubletts bei  $\delta_1 = 29,41$  ppm und  $\delta_2 = 29,14$  ppm mit einer Kopplungskonstanten von  $J_{p-p'}$  = 13,0 Hz lassen auf eine bisaxiale Stellung der Phenylgruppen schließen.

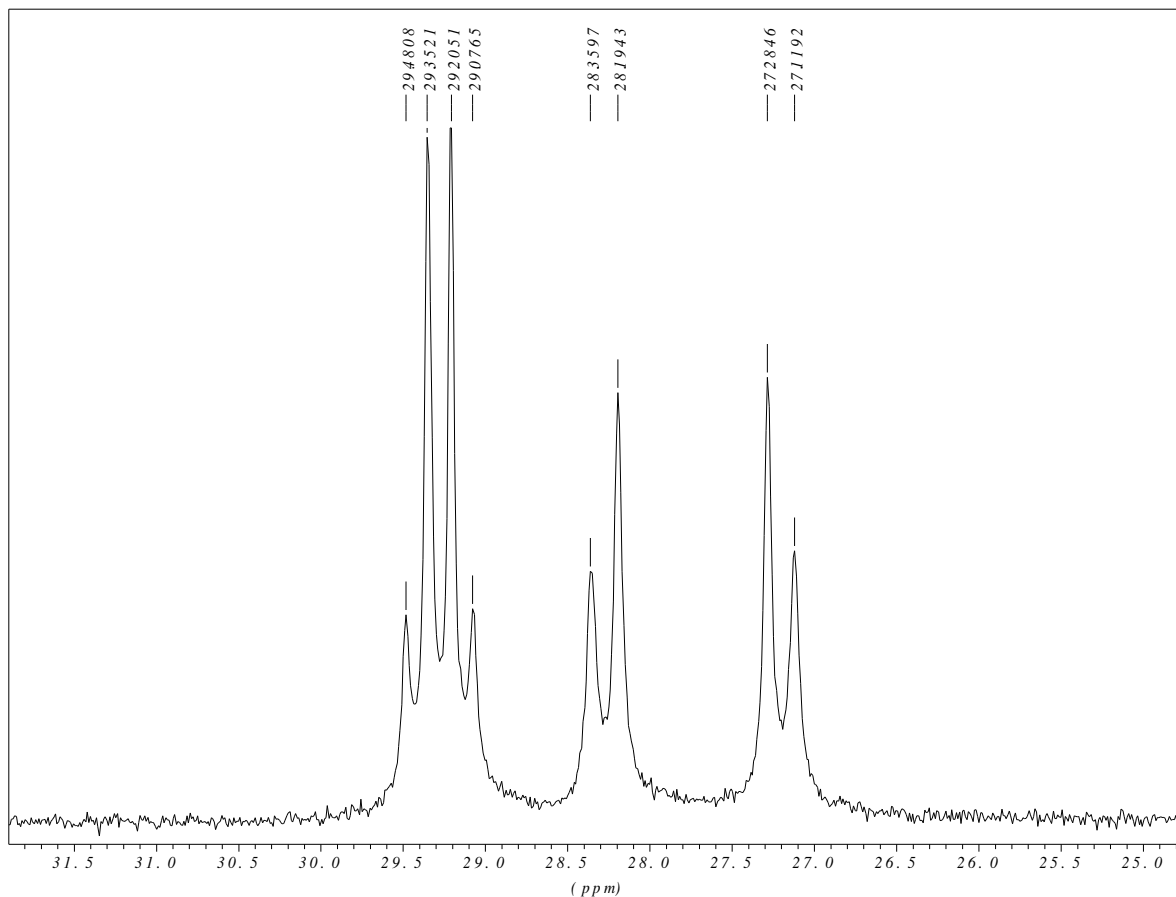


Abbildung 9: Fraktion 2. Beide C2 Isomere (FID: Au03sta1999 (041))

Fraktion 3: Ein Gemisch aller Isomere. Die Dubletts bei  $\delta_1 = 29,45$  ppm und  $\delta_2 = 29,16$  ppm mit einer Kopplungskonstanten von  $J_{p-p'}$  = 16,8 Hz lassen auf eine bisäquatoriale Stellung der Phenylgruppen schließen. Das zugehörige Dublett  $\delta_2$  zum vorhandenen Dublett  $\delta_1 = 32,21$  ppm mit einer Kopplungskonstanten von  $J_{p-p'}$  = 13,0 Hz fehlt. Die Dubletts bei  $\delta_1 = 31,33$  ppm und  $\delta_2 = 30,55$  ppm mit einer Kopplungskonstanten von  $J_{p-p'}$  = 14,9 Hz sowie die Dubletts bei  $\delta_1 = 28,33$  ppm und  $\delta_2 = 27,25$  ppm mit einer Kopplungskonstanten von  $J_{p-p'}$  = 14,0 Hz lassen auf die C1 – Produkte schließen.

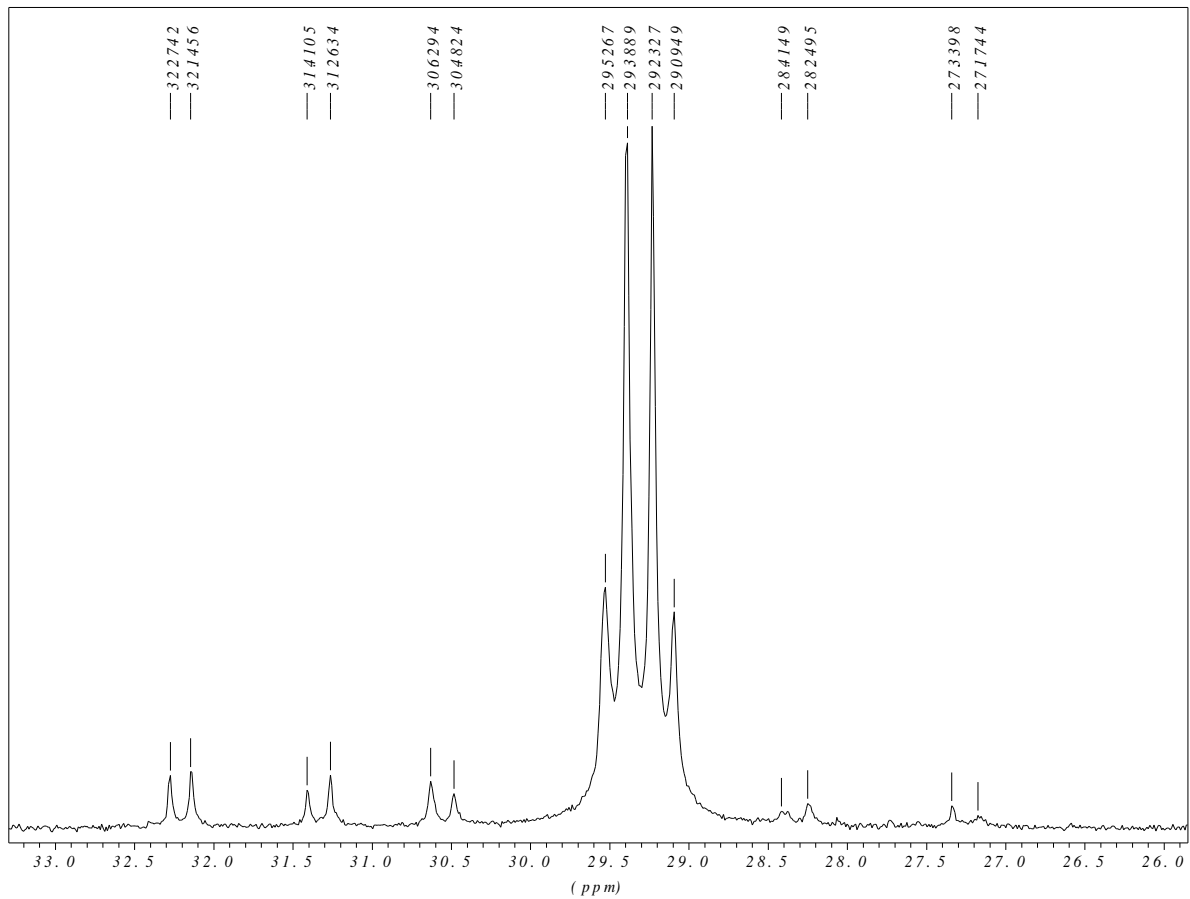


Abbildung 10: Fraktion 3. (FID: Au03sta1999 (051))

Fraktion 4: Bei dieser Fraktion handelt es sich wieder um ein Gemisch. Daher nur die Dubletts mit Kopplungskonstanten (FID: Au05sta1999 (007)).

Dublett [ppm]:	Kopplungskonstante $J_{p-p'}$ [Hz]
$\delta = 32,28$	14,0
$\delta = 31,41$	14,9
$\delta = 30,66$	14,9
$\delta = 29,59$	14,0
$\delta = 29,22$	14,0

Fraktion 5, 6 und 7: Diese Fraktionen enthalten die C1-Isomere:

Dublett [ppm]:	Kopplungskonstante $J_{p-p'}$ [Hz]
$\delta = 32,16$	14,0
$\delta = 31,33$	14,9
$\delta = 30,47$	14,9
$\delta = 29,46$	14,0

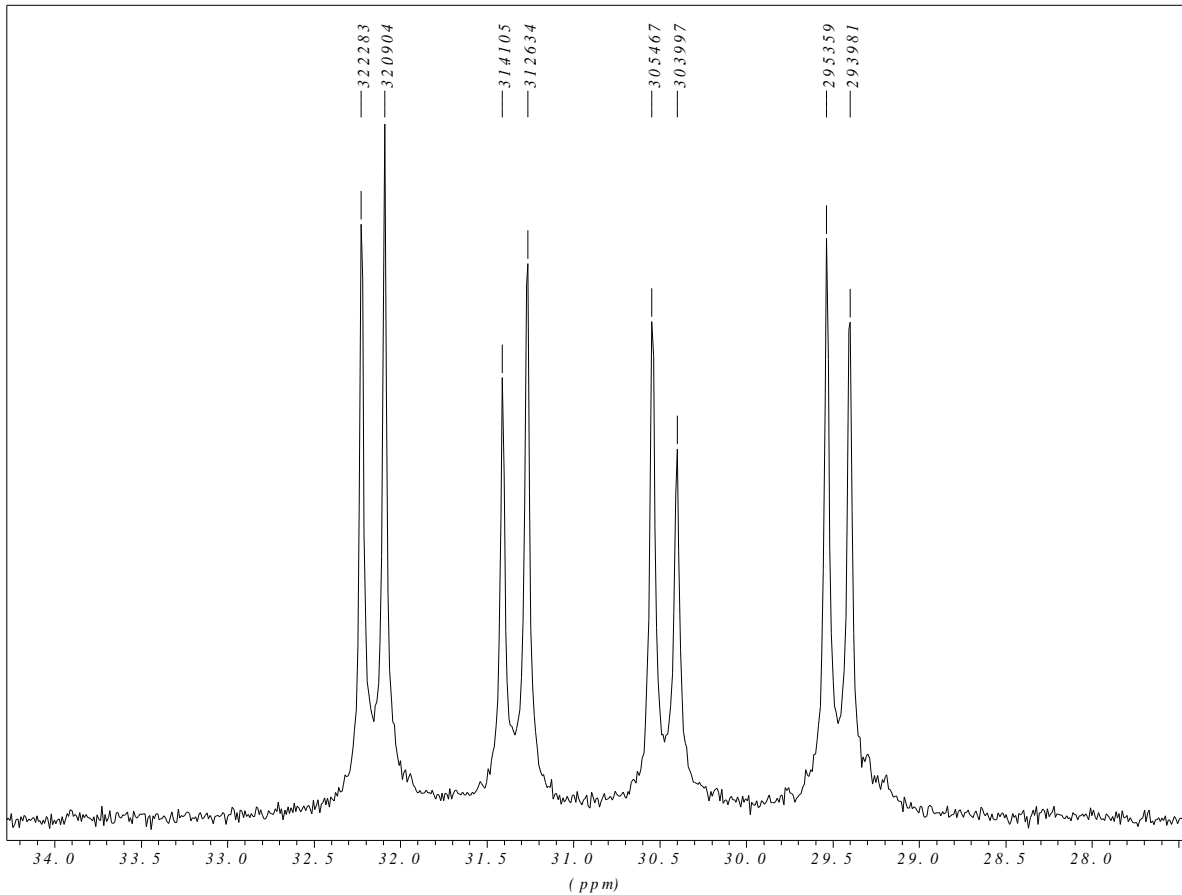


Abbildung 11: Fraktion 5. C1-Isomere (FID: Au05sta1999 (021))

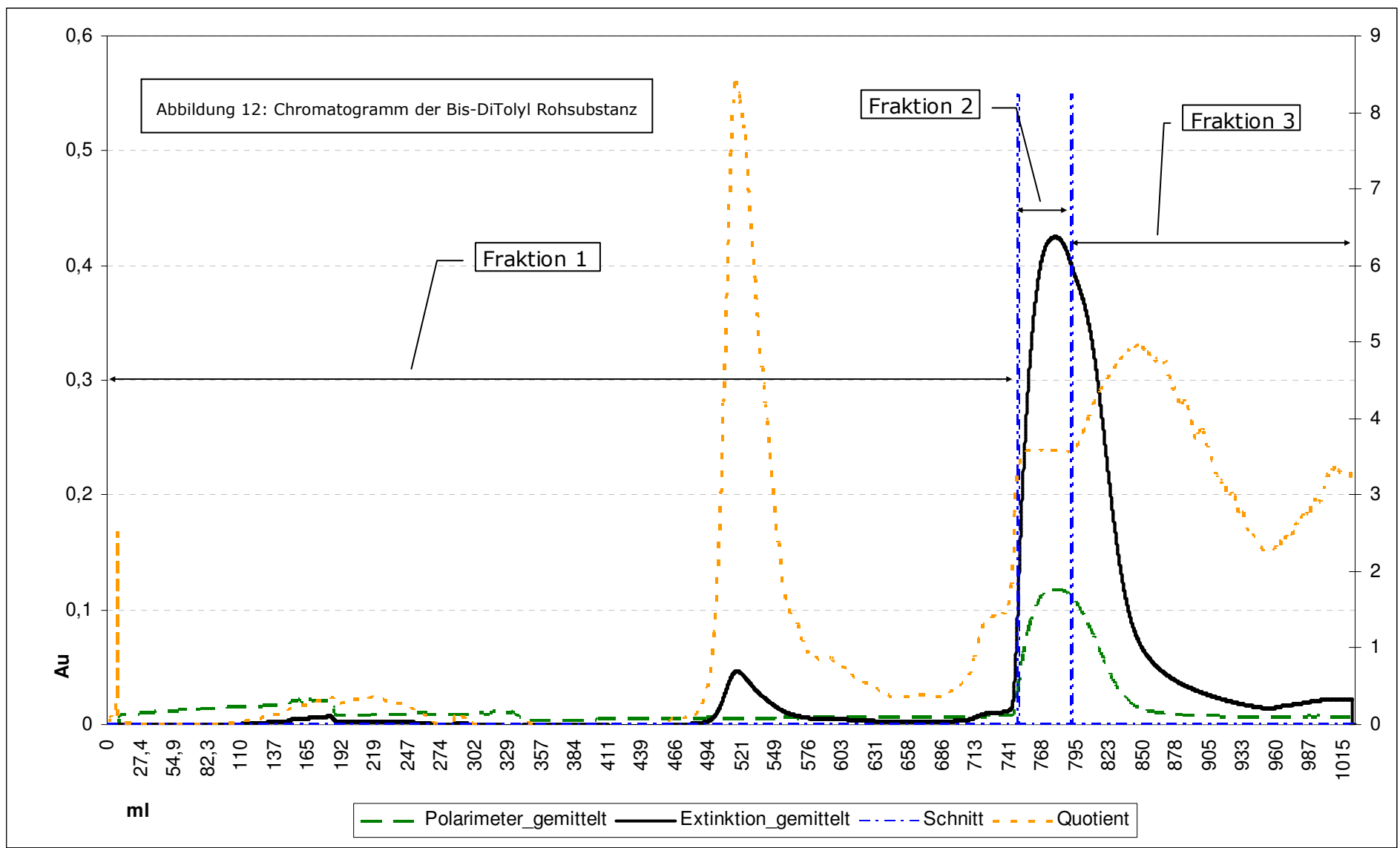
### 2.5.2 Chromatogramm der präparativen Trennung des Bis-DiTolyl-Liganden

Ergebnisse: Fraktion 1: Start bei 0 ml; Ende bei 748,28 ml; Abfall

Fraktion 2: Start bei 748,28 ml; Ende bei 791,83 ml

Fraktion 3: Start bei 791,83 ml; Ende bei 932,1 ml

Fraktion 1 wurde verworfen. Fraktion 2 wurde im Bereich mit gleichbleibendem Quotienten genommen. Fraktion 3 nach dem zweiten Wendepunkt und somit im Bereich eines abfallenden Quotienten.



### 2.5.3 $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektren des Bis-DiTolyl-Liganden

Ausgangssubstanz: Abbildung 13 zeigt das  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum des Bis-DiTolyl-Rohproduktes in  $\text{C}_6\text{D}_6$ . Das erwartete Signal ist ein Singulett und sollte bei ca. -34 ppm liegen.

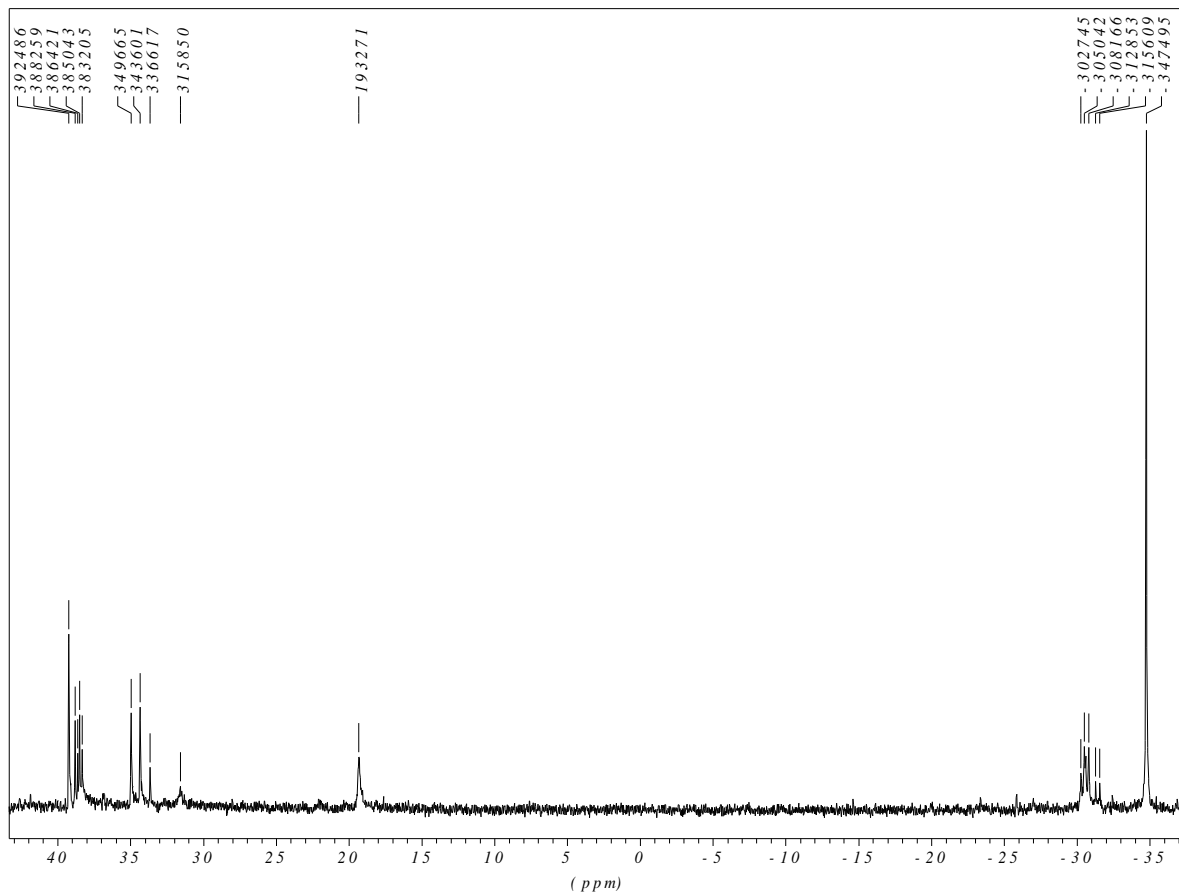


Abbildung 13: Bis-DiTolyl Rohprodukt (FID: ja25sta\_2002 (21))



Fraktion 2: Das Singulett bei  $-34,72$  ppm stammt vom reinen Bis-DiTolyl-Liganden. Es sind keine Verunreinigungen sichtbar.

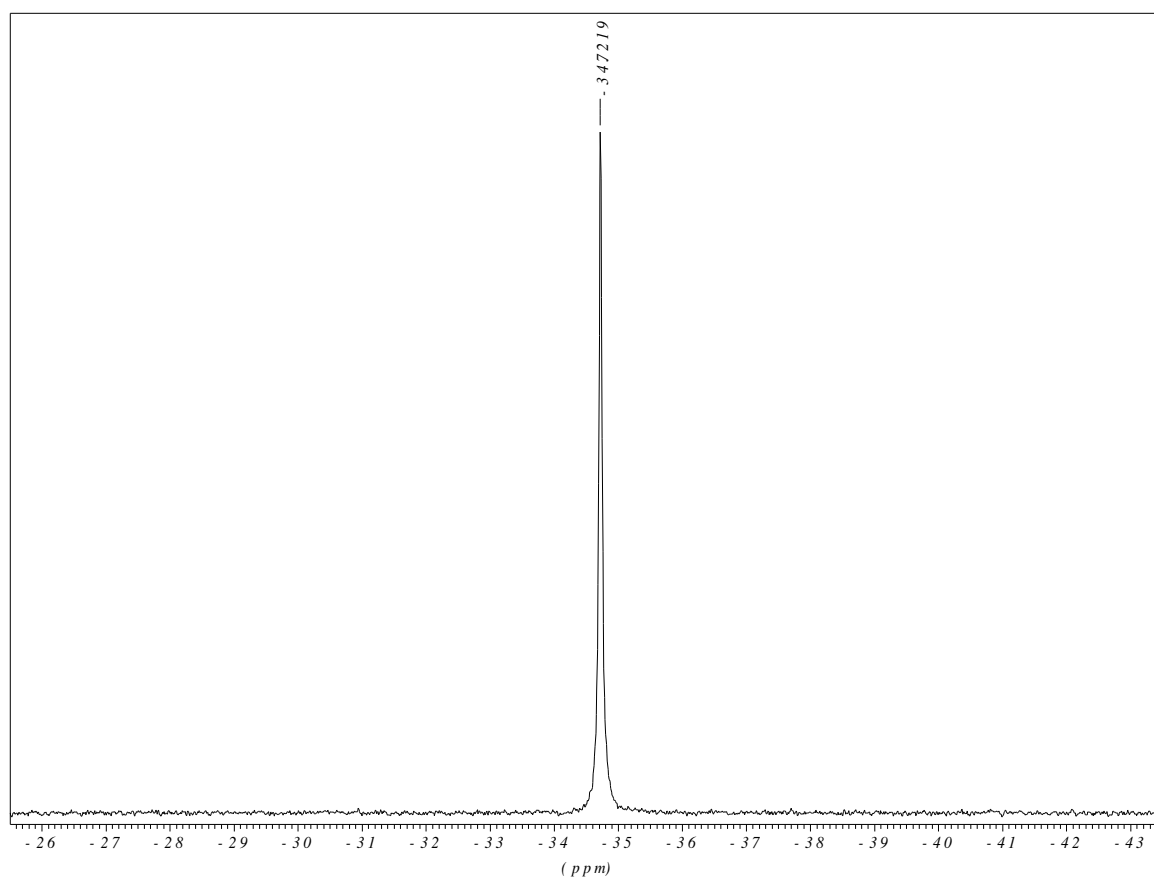


Abbildung 14: Fraktion 2. Reinprodukt (FID: ja28sta\_2002 (130))

Fraktion 3:

Das Singulett bei -34,72 ppm stammt vom reinen Bis-DiTolyl-Liganden. Weiterhin sieht man geringe Verunreinigungen.

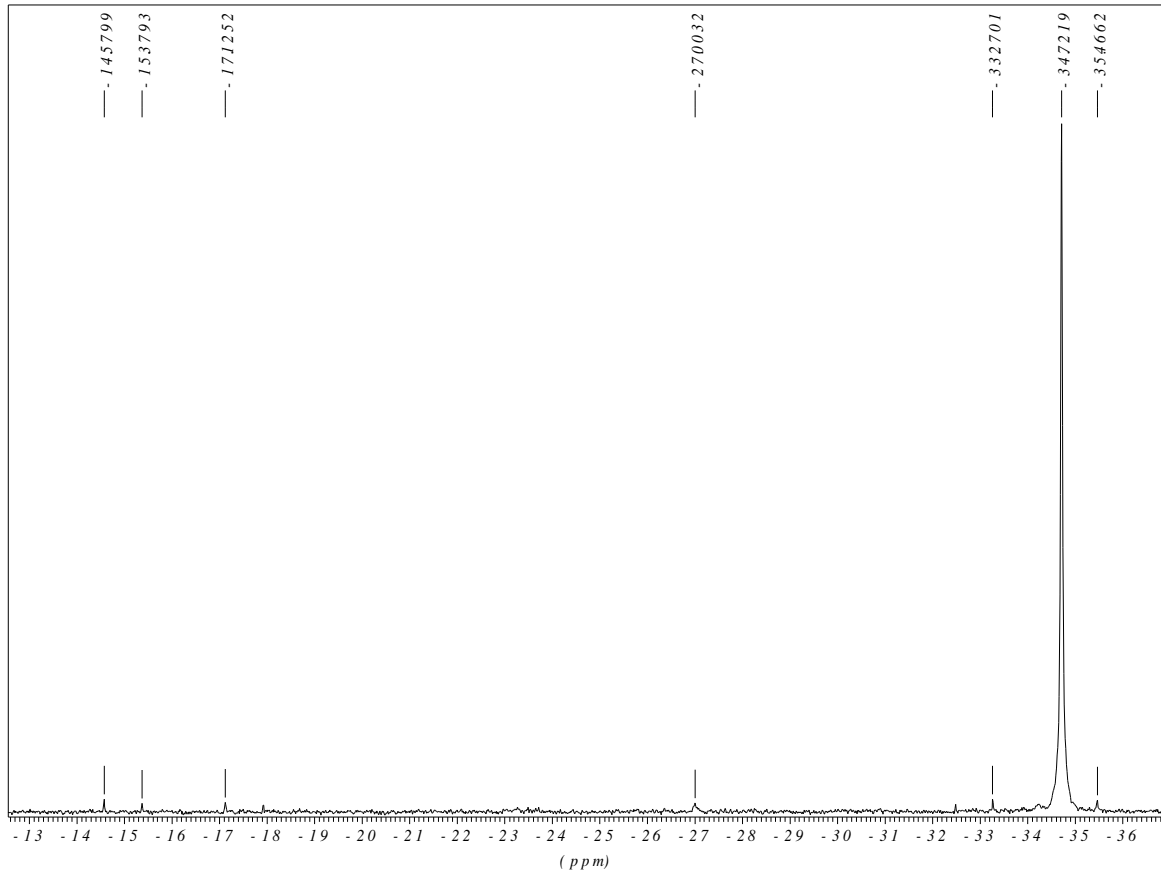


Abbildung 15: Fraktion 3. (FID: ja28sta\_2002 (120))

Diese Trennung zeigt, wie gut das Verfahren der Peakerkennung und Fraktionierung funktioniert. Obwohl die Trennung mit einer allgemeinen Fraktioniermethode an den Wendepunkten erfolgte, ist schon in diesem Fall eine laut  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum sehr hohe Reinheit des gesuchten Produktes gewährleistet. Es wurden keine Retentionszeiten und keine probenspezifischen Werte (z.B. Schwellenwerte) zur Fraktionierung benötigt.

## 2.6 HPLC-Anlagenaufbau und Automatisierung

Ein wesentlicher Aufarbeitungsschritt bei der Darstellung enantioselektiver Katalysatoren ist die Trennung des erhaltenen Diastereomergemisches an einer HPLC-Anlage. Hier hat man durch die Vielzahl möglicher Liganden an den Phosphoratomen ganz unterschiedliche Retentionszeiten der einzelnen Komplexe und dadurch auch mehrere Möglichkeiten, eine Trennung zu realisieren. Bei stark polaren Gruppen erfolgt die Trennung relativ sauber und schnell. Je unpolarer die Liganden werden und je ähnlicher sie in ihrem chemischen Verhalten sind, desto aufwendiger und zeitraubender wird eine Trennung sein. Um diesen Schritt in der Katalysatorsynthese zu optimieren, bauten wir eine vorhandene HPLC-Anlage so um, dass sie auch im Zyklus betrieben werden kann, wobei die Ansteuerung der einzelnen Geräte über einen Computer erfolgt. Der Vorteil in der Automatisierung liegt hier darin, dass sehr niedrige Pumpengeschwindigkeiten, und dadurch mehrtägige Trennläufe, realisiert werden können. Selbst bei hohem Probendurchsatz, eventuell rund um die Uhr, macht die Anlage, sofern sie störungsfrei funktioniert, weniger Fehler und liefert bessere Ergebnisse als eine Bedienungsperson. Ein weiterer Effekt des Anlagenumbaus ist die Verringerung vorhandener apparativer Totvolumina. Natürlich ist ein automatisches HPLC-System nur sinnvoll, wenn auch die Datenverarbeitung automatisiert und richtig angekoppelt ist, da sonst schnell der Fall eintritt, dass mehr Ergebnisse anfallen als ausgewertet werden können. Auch soll eine hochautomatisierte HPLC-Anlage so gebaut sein, dass sie notfalls von Hand gesteuert werden kann. Dies schützt nicht nur vor einem totalen Ausfall, sondern erleichtert auch das Erstellen neuer Messroutinen ganz erheblich. Neben den apparativen Umbauten wurde auch die Ansteuerung der Lösemittel und Fraktionsflaschen automatisiert und in die Software integriert. Die meisten im Handel erhältlichen HPLC-Systeme erkennen Fraktionen lediglich anhand von globalen Schwellenwerten. Dies bedeutet, dass Gemische durch einen einheitlichen Parametersatz aufgetrennt werden und dass stärkere Intensitätsverteilungen unberücksichtigt bleiben. Auch bot keine handelsübliche Software die Möglichkeit, durch Korrelation von Drehwert und Extinktion zu fraktionieren. In unserem Fall der Diastereomertrennung ein ganz entscheidender Faktor, da sich die Diastereomere neben ihren unterschiedlichen Retentionszeiten auch in ihrem Drehwert unterscheiden.

## 2.7 Grundsätzlicher Aufbau der Apparatur

Die HPLC-Anlage besteht aus einem Eluenvorrat, einer Hochdruckförderpumpe mit Druckmesser, einem Pulsdämpfer (Degasser), dem Probeneinlass (Injektor), der Trennsäule, den Detektoren (Polarimeter, UV/Vis - Spektrometer), den Magnetventilen (Sammeln der Fraktionen und Auswahl der Eluenvorratsgefäße) und der Signalverarbeitung (Computer).

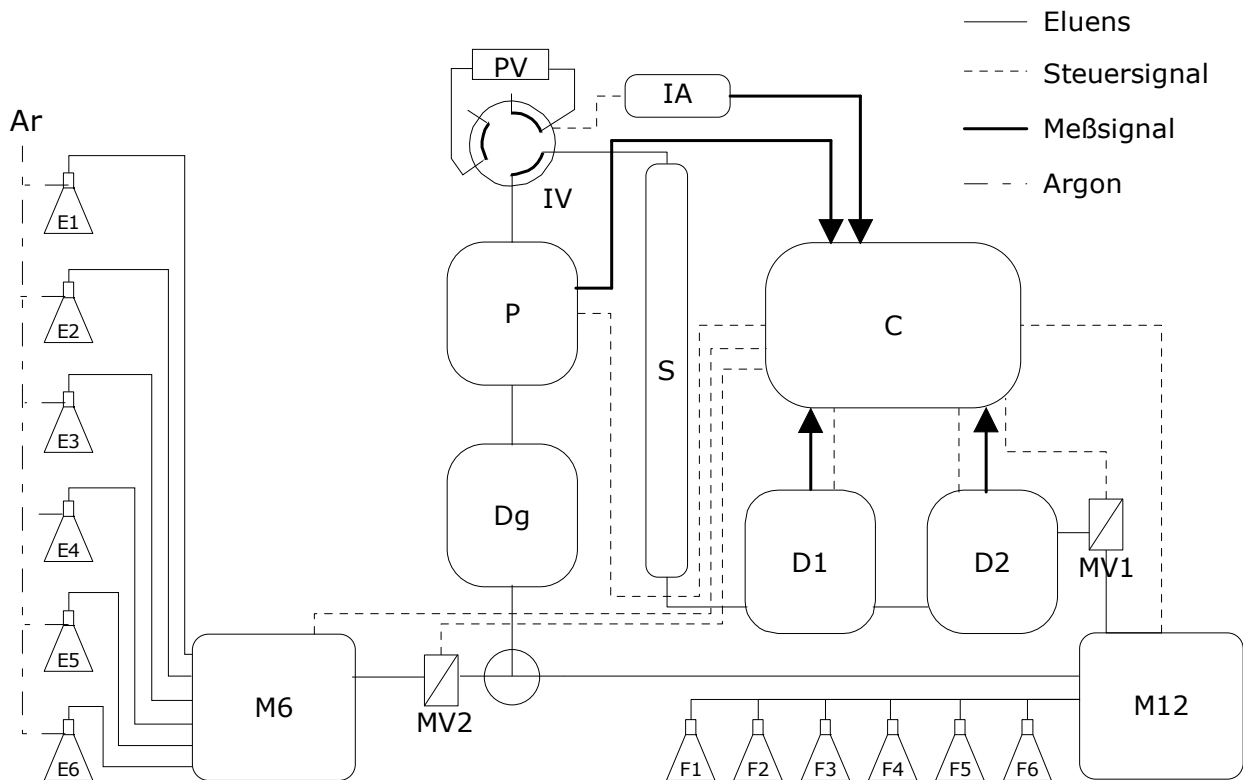


Abbildung 16: Grundsätzlicher Aufbau der HPLC-Anlage

Ar	Argonzuleitung
E1 - E6	Eluenvorratsgefäße (5l)
M6 / M12	Motorventil 6 Wege / 12 Wege
MV1/MV2	Magnetventile
Dg	Degasser
P	HPLC-Pumpe
IV	Injektionsventil

PV	Probenvorratsgefäße
IA	Antrieb für Injektionsventil
S	Trennsäule
D1	UV/Vis - Spektrometer
D2	Polarimeter
F1 - F12	Fraktionen (250 ml)
C	Computer

### **2.7.1 Beschreibung der Komponenten**

Um einen besseren Überblick über die Möglichkeiten der Anlage und die Aufgaben der Software geben zu können, werden alle verwendeten Geräte mit I/O-Schnittstellen im Folgenden beschrieben:

- 6/12 Wege Besta - ND - Motorventil. Die elektrische Ansteuerung erfolgt über einen 25-Pin Anschluß auf der Rückseite des Gerätes. Über einen potentialfreien Kontakt (Relaiskontakt) von 0,5 sek. wird das Ventil immer um eine Position nach vorne verstellt.
- Besta HD 2-400; Hochdruck Doppelkopf-Kolbenpumpe. Die elektrische Ein- und Ausgabe erfolgt über einen 25-poligen Sub-D Stecker auf der Rückseite des Gerätes. Die Eingangsspannungen zur Flussteuerung liegen zwischen 0 – 10 V, 0 – 20 mA. Die Rückgabespannung beim Fluss liegt zwischen 0 – 1 V und beim Druck zwischen 0 – 100 mV.
- Knauer Spektralphotometer mit Digitalanzeige. Der Wellenlängenbereich liegt zwischen 190 – 699 nm und kann bis 450 nm durch eine Deuteriumlampe und von 370 – 699 nm durch eine Wolfram-Halogenlampe erzeugt werden. Die externe Wellenlängeneinstellung erfolgt über eine Eingangsbuchse „Remote Control“ auf der Rückseite des Gerätes. Der Wellenlängenschalter muß für diese Betriebsart auf 000 stehen. Über die Buchse „Auto Zero“ ist außerdem noch eine externe Basislinienkorrektur möglich. Die an den Rechner als Spannung übergebenen Werte sind die Wellenlänge, die Lampenintensität und die Extinktion.
- Knauer Chiral Detektor Nr. 1000. Der Meßbereich liegt hier zwischen  $\pm 1,999^\circ$  und  $\pm 0,02^\circ$ . Als Lichtquelle dient eine Wolfram-Halogenlampe (6V). Der Drehwert wird als Spannung im Bereich von  $\pm 2$  V an den Rechner übergeben.
- Knauer 6-Port/3-Kanal-Injektionsventil. Das Injektionsventil kann nicht direkt angesteuert werden. Es wurde daher ein Elektromotor mit geeigneter Ansteuerung an das Injektionsventil gebaut, so daß auch hier eine Computersteuerung möglich ist.
- Computer. Hier handelt es sich um einen PC mit AMD K7-700 MHz Prozessor, 128 MB RAM und einer 20 GB Festplatte. Als AD/DA-Wandler wurde die PCL-812PG Multifunktionskarte (ISA-Bus) von Advantech gewählt. Sie hat 16 massebezogene bipolare analoge Eingänge mit 12 Bit Auflösung und einer programmierbaren Abtastrate von bis zu 30 kHz, zwei analoge Ausgänge mit einer Auflösung von je 12 Bit, je 16 digitale Ein- und Ausgänge, Zähler/Timer und softwareprogrammierbare Meßbereiche. Für den Anschluss der Signalleitungen wurden für den digitalen Teil das Anschlusspanel

ACL-785 von Advantech mit 16 Digitalausgängen und die opto-isolierte digitale Eingabe-Anschlussleiste PCLD-782 von Advantech verwendet. Für den analogen Teil benutzen wir das Universalanschlusspanel PCLD-780 von Advantech.

## 2.8 Softwareanforderungen<sup>[18, 19]</sup>

Bevor auf die Programmierung und das SW-Design eingegangen werden kann, müssen zunächst die Anforderungen an die Software bekannt sein.

### 1. Datenerfassung

- a. Analogdaten der Spektrometer sowie der Pumpe
- b. Digitaldaten der Aktoren (Ventile) und Sensoren

### 2. Datensicherung

- a. Originaldaten der Geräte
- b. Fraktionierdaten
- c. Fraktioniermethoden
- d. Regenerations und Laufmittelsequenzen
- e. Notizen

### 3. Datenvisualisierung

- a. Anzeige aller Spektren in einem Fenster
- b. Ein und Ausblendfunktion einzelner Gerätesignale
- c. Zoomfunktion bzw. Skalierung und Offsetverschiebung einzelner Signale
- d. Farbliche Unterscheidung der einzelnen Signale

### 4. Gerätesteuerung

- a. Abbildung aller steuerbaren Geräte in ihrer Reihenfolge
- b. Ansteuerung aller steuerbaren Gerätefunktionen in Echtzeit
- c. Anzeige der anliegenden Messwerte

### 5. Auswahl verschiedener Betriebsarten

- a. Manueller Betrieb zur Handsteuerung aller Geräte
- b. Automatischer Betrieb mit Fraktionskontrolle und Fraktionsverwaltung
- c. Regenerationsmodus über editierbare Equilibriersequenzen
- d. Simulationsmodus. Dieser sollte über einen Rohdatenimport einen Trennlauf nachbilden. Dabei muss es einen Zeitschieber geben, um den Lauf zeitlich zu verkürzen. Vorwiegend dient dieser Modus zum Testen von Fraktioniermethoden

6. Protokollierung aller Ereignisse
  - a. Anzeige der aktuell anliegenden Messwerte
  - b. Anzeige der letzten 20 Messwerte
  - c. Erfassung aller Schaltvorgänge und Anzeige in einem Logviewer
  
7. Fehlerbehandlung
  - a. Plausibilitätsprüfung aller Eingabefelder auf ihre Gültigkeit
  - b. Fraktionsflaschenverwaltung
  - c. Überlauf- / Leerlaufschutz der angeschlossenen Flaschen
  - d. Abfangen von Spikes. Diese können durch äussere elektrische Entladungen bzw. Einflüsse auftreten
  
8. Peakerkennung über den linearen Zusammenhang von Messergebnissen
  - a. Lineare Regressionsroutine
    - i. Auswahl der Messwertanzahl
    - ii. Versatzberechnung (Totvolumen)
  - b. Bewertung der Ergebnisse.
    - i. Extremwernerkenntnis aus den erhaltenen Steigungen
    - ii. Ermittlung über Schwellenwerte, ob es sich um Abfall / Recycling oder eine Wertfraktion handelt

Um nun aus der Peakform mehr Informationen als nur das Integral zu erhalten, musste die Peakform des Graphen auf Extrema untersucht werden. Dies könnte man erreichen, indem man den Graphen mit einer Kurvenfunktion überlagert und daraus die 1., 2. und 3. Ableitung berechnet. Da diese Berechnung aber zur Laufzeit erfolgen soll, in der der Kurvenverlauf noch nicht bekannt ist, kann also keine Kurvenfunktion verwendet werden. Als Alternative bot sich die lineare Regressionsanalyse an. Zwar kann damit keine Kurvenfunktion wiedergegeben werden, aber es lässt sich aus einer bestimmten Anzahl an Messwerten eine Ausgleichsgerade berechnen. Diese hat die 1. Ableitung als Steigung. Durch diese errechneten Steigungen wird ebenfalls eine Ausgleichsgerade gelegt und man erhält die 2. Ableitung usw. Natürlich kann dieses Verfahren nicht zur Berechnung der Ableitungen am aktuellen Messwert verwendet werden. Vielmehr nutzten wir den gerätebedingten Abstand vom Spektrometer zum Fraktionierer (ca. 4ml) so, dass der berechnete zeitversetzte Messwert am Fraktionierer anlag und nicht mehr am Spektrometer. Die Versatzberechnung ist abhängig von Gerätespezifika (Totvolumen) und der Anzahl an verwendeten Messwerten. Dabei werden für die Berechnung der 1. Ableitung  $2^n$  Messwerte benötigt. Für die Berechnung der 2. Ableitung  $2^{n-1}$  und für die Berechnung der 3. Ableitung  $2^{n-2}$  Messwerte.  $n$  ist dabei eine Ganzzahl größer als 2. Der Versatz beträgt somit zur Laufzeit  $(2^n + \frac{2^n}{2})$  Messwerte. Die Messwernerfassung erfolgt in festen Abständen auf ml

Basis. Der maximale Versatz darf das gerätespezifische Totvolumen (Abstand Spektrometer zum Fraktionierer) nicht überschreiten. Dieser Versatz ist erst einmal kein Nachteil, da der Fraktionierer ca. 4 ml Abstand zum Spektrometer hat. Durch Verwendung von gedämpften Signalen kann die Mittelung bzw. Anzahl an Messwerten bis auf das benötigte Minimum gesenkt werden und hier kann durch eine Verringerung der Messwertabstände noch einmal der Versatz gesenkt werden.

#### 9. Fraktionieren

- a. Bewertung der Ergebnisse der linearen Regression
- b. Korrelation der Spektrometerdaten (Quotientenbildung)
- c. Editor zum Erstellen von Fraktioniermethoden
- d. Sichern und Laden der erstellten Fraktioniermethoden
- e. Programmierbare Fraktions- und Laufmittelflaschenverwaltung
- f. Fraktionsübergreifendes Pooling

Als weitere Besonderheit soll durch die Kombination der Spektrometerdaten Drehwert und Extinktion eine Aussage zur Reinheit und somit Qualität der Fraktion gemacht werden. Dies ist hier möglich, da beide Verfahren auf Transmissionswirkungen von Licht durch eine Lösung beruhen. Im Idealfall (reine Substanz) sollte der gebildete Quotient eine Gerade mit der Steigung Null sein. Dieses Verfahren soll im ersten Schritt lediglich Informationen über die Fraktionen liefern und noch nicht als Fraktionierkriterium verwendet werden.

#### 10. Steuerrechner

- a. Comport Schnittstelle zwischen Steuerrechner und Leitreechner.
- b. Pooling und Mittelung der analogen Signale.
- c. Übergabe der Daten in konstanten Intervallen bezogen auf die geflossenen Milliliter.
- d. Steuerung der analogen und digitalen Geräte.

Nachdem in einem ersten Anlauf versucht wurde, alle Funktionalitäten in einem Programm unterzubringen, wurde aufgrund von fehlerhafter Messwerterfassung und Systemüberlastungen dieses Vorhaben beendet. Die Datenerfassung und Ansteuerung der Geräte (AD/DA-Karten) erfolgt nun auf einem eigenen Steuerrechner, welcher über die serielle Schnittstelle mit dem Leitreechner verbunden ist. Der Leitreechner visualisiert und bewertet die erhaltenen Daten. Damit ist eine Trennung von Steuerebene und Leitebene vollzogen.



## 2.9 Softwarearchitektur

Das Projekt basiert auf einer prozeduralen Programmierung. Dies impliziert eine nicht ganz strenge Handhabung der Namensgebung von Variablen, Funktionen, Prozeduren, usw. Die Programmstruktur hat sich im Laufe der Entwicklung mehrmals geändert. Dies lag einerseits an unlösbaren Problemen (Datenerfassung und Auswertung auf einem Rechner unter Windows) und deren Behebung (Dos-Rechner erfasst Daten, Windowsrechner visualisiert), und andererseits an den wachsenden Erfahrungen des Programmierers mit VB6. Nicht alles ist ausgereift und kann in Klassendiagrammen wiedergegeben werden. Hier ging es viel mehr um die Darstellung der Funktionalitäten der beteiligten Programme als um saubere Softwarestrukturen.



Die Software *CHROMATO* wurde in Visual Basic 6.0 (SP5) erstellt. Da es immer ein Problem, ist komplexere Architekturen in nur einem Schaubild zu visualisieren, werden in einem ersten Schaubild lediglich die einzelnen Module, Klassen und Formen dargestellt, dazu wird noch der Quellcode der Primärschleife und der globalen Module erklärt. Erst danach werden die einzelnen Klassen und Routinen erläutert. Dies erfolgt mittels Schaubildern und Aktivitätsdiagrammen. Um den Rahmen nicht zu sprengen, wurde nur der Quellcode zu zentralen Methoden und Funktionen eingefügt und dokumentiert.

Das gesamte Projekt besteht aus 3 Programmen:

*CHRODOS* läuft unter Dos 6.22 auf dem Steuerrechner (386 DX 40 mit 4 MB RAM) und erfasst die analogen sowie digitalen Daten der angeschlossenen Geräte. Diese werden, falls nötig, gemittelt und in definierten Intervallen über die serielle Schnittstelle an den Leitrechner gesendet. Das Programm wurde in Quickbasic 4.5 geschrieben.

Auf dem Leitrechner (Athlon 700 mit 128 MB RAM) werden die übergebenen Daten im Programm *Datenerfassung.exe* aufgenommen und als Event an das Auswerteprogramm *Chromato.exe* geschickt. Um eine konstante Datenerfassung zu gewährleisten, muss sie in einem eigenen Thread erfolgen. Da Visual Basic aber jedem Programm immer nur einen Thread zuweist, wurde die Datenerfassung als eigenes Programm ausgekoppelt.

### Legende der Verknüpfungsdiagramme:

	Es gibt weitere, in der aktuellen Ansicht nicht aufgelistete Verknüpfungen.
	Direkte Verknüpfung.

Präfixe der Variablen:

Dabei beschreibt der erste Buchstabe den Gültigkeitsbereich der Variablen. Der zweite Block definiert den Datenwert und danach kommt der Name.

Präfix 1	Beschreibung
g	Global gültige Variable.
m	Modular gültige Variable
Ohne Präfix	Nur gültig in der Funktion oder Prozedur.
Präfix 2	
Byt	Byte. Ganze Zahl zwischen 0 und 255; 1 Byte Speicherbedarf
Bol	Boolean. Wahrheitswerte (True, False); 2 Byte.
Int	Integer [%]. Ganze Zahlen zwischen -32768 und + 32768; 2 Byte.
Lng	Long. Ganze Zahlen zwischen -2147483648 und + 2147483647; 4 Byte
Cur	Currency[@]. Festkommazahlen mit 15 Stellen vor und 4 Stellen nach dem Komma; 8 Byte
Sng	Single [!]. Fließkommazahlen mit 8 Stellen Genauigkeit; 4 Byte
Dbl	Double [#]. Fließkommazahlen mit 16 Stellen Genauigkeit; 8 Byte.
Dat	Date. Für Datum und Uhrzeit.
Str	String [\$]. Zeichenketten. 10 Byte plus 2 Byte pro Zeichen.
Obj	Objekte. Verweis auf Objekt; 4 Byte
Var	Variant. Defaultvariablentyp. Nimmt alles auf. Mind. 16 Byte.

Allerdings wurde die Nomenklatur nicht durchgängig eingehalten.

### 2.9.1 Das Projekt *Chromato.vbp*

Das Programm *CHROMATO* wurde als Multi Document Interface (MDI) Projekt entworfen und realisiert. Neben dem Hauptformular *frmChromato* existieren noch die fünf Kindfenster

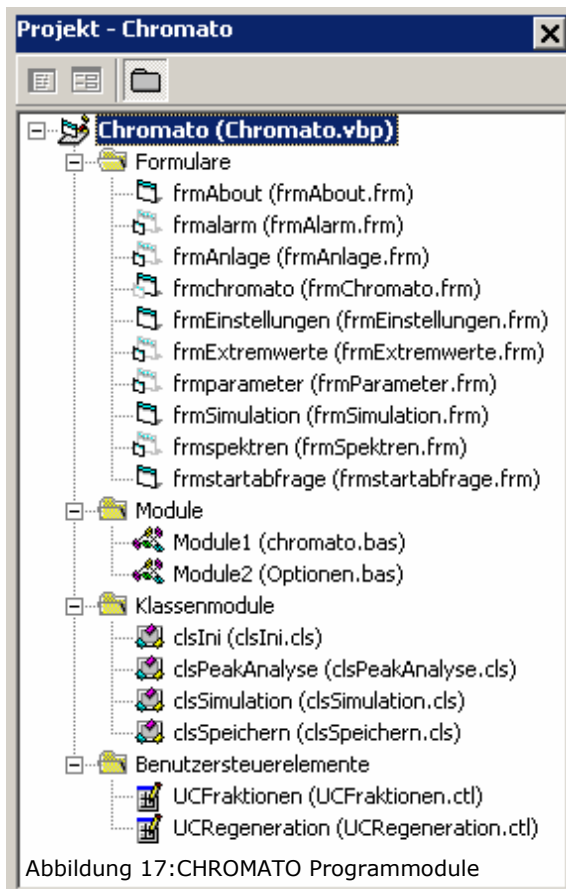


Abbildung 17: CHROMATO Programmodule

*frmAlarm*,  
*frmSpektren*,  
*frmparameter*,  
*frmExtremwerte* und  
*frmanlage*

auf welche durch die Funktionstasten F5 bis F8 direkt zugegriffen werden kann.

Die Formulare  
*frmAbout*,  
*frmEinstellungen*,  
*frmSimulation* und  
*frmstartabfrage*

beinhalten zusätzliche eigenständige Dialogboxen zur Parametereingabe.

Die Module *Module1* und *Module2* enthalten alle globalen Variablen und Datentypen.

Die Klassenmodule *clsIni*, *clsPeakanalyse*, *clsSimulation* und *clsSpeichern* übernehmen spezielle, gekapselte Aufgaben.

Die Benutzersteuerelemente *UCFraktionen* und *UCRegeneration* übernehmen komplexere Aufgaben als die einfachen Kindfenster und wurden deshalb auch nicht als solche integriert. Desweiteren können sie als ActiveX-Komponenten auch in andere Projekte eingefügt werden.

Das folgende Verknüpfungsdiagramm ( Abbildung 18) zeigt einen Teil der Verknüpfungen der Form *frmChromato* an. Es wurde nicht zwischen Call und Use Aufrufen differenziert.

Wie auf dem folgenden Diagramm zu sehen, gibt es zwischen fast allen Formularen direkte und indirekte Abhängigkeiten. Dies entspricht keiner modularen Trennung der einzelnen Funktions- und Programmblöcke, ließ sich aber durch den Entwicklungsprozess nicht vermeiden.

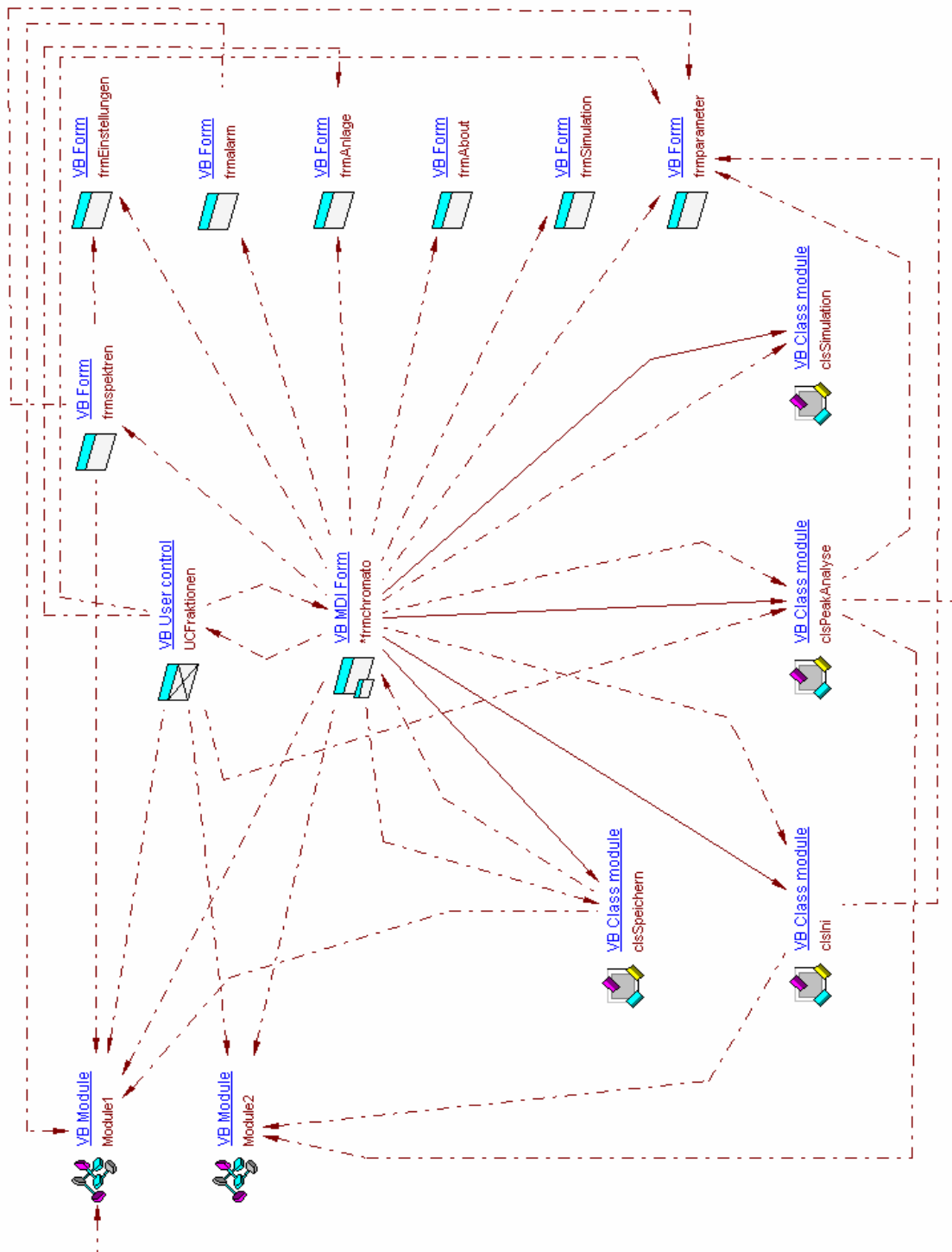


Abbildung 18: Verknüpfungsdiaagramm zu frmChromato

Auf den folgenden Seiten möchte ich einen tieferen Einblick in die Programmstruktur geben. Dabei würde es den Rahmen dieser Arbeit sprengen, jede einzelne Codezeile zu dokumentieren. Die meisten Kindfenster befassen sich vorwiegend mit der Ausgabe und Visualisierung der erfassten Daten. In *frmAnlage* werden die digitalen und analogen Steuerungssignale über das externe Programm *Datenerfassung.exe* an den Steuerrechner geschickt. Die Kommunikation erfolgt über die serielle Schnittstelle Com1. Weiterhin werden hier die Geräte und ihre Interaktionsmöglichkeiten angezeigt. Dieses Fenster wird im manuellen Modus zur Steuerung der Geräte verwendet. Die Kindfenster *frmSpektren* und

*frmExtremwerte* visualisieren erfasste und berechnete Daten. Dabei kann über *frmEinstellungen* die Position der Spuren Drehwert, Druck, Fluss, lineare Intensität, Extinktion, Quotient Extinktion / Drehwert und die korrigierte Extinktion im Ausgabefenster angepasst und skaliert werden. *FrmSpektren* zeigt dabei die gemittelten Daten der erfassten Spektrometersignale an. *FrmExtremwerte* berechnet über die lineare Regressionsanalyse die Steigungen bzw. Ableitungen der Extinktion und des Drehwertes und bietet die Möglichkeit an, diese auch anzuzeigen. In *frmParameter* werden die Anlagen- und Trennlaufparameter zu den vier Betriebsarten manueller Lauf, Regeneration, automatischer Lauf und Simulation gesetzt. Dabei werden an dieser Stelle alle für den jeweiligen Betrieb der Anlage benötigten Grundeinstellungen gesetzt. Diese können als Ini-Datei über die API Aufrufe der Klasse *clsIni* gespeichert und geladen werden. Die Klasse *clsSpeichern* verwaltet alle Speicheranfragen. Dabei werden, in einem vom Benutzer ausgewählten Verzeichnis, die Dateien der Datenerfassung, analog (.ana) und digital (.dig), der Peaktable (.pek), der Fraktionier Routinen (.fss) und Laufmittelverwaltung (.lfs), der Reinigungssequenz (.cfg) und des Notizblocks (.txt) erstellt und gespeichert. Unter *frmAlarm* werden die erfassten und berechneten Daten mittels des MSHierarchicalFlexGrid Steuerelements tabellarisch ausgegeben. Die beiden Benutzersteuerelemente *UCFraktionen* und *UCRegeneration* enthalten die Eingabemasken der Fraktionier routine und der Regenerationsroutine. In der Fraktionier routine können Trennmethoden mit Laufmittelverwaltung, Fraktionsflaschenverwaltung und Pooling erstellt und gespeichert werden. Die Reinigungssequenzen werden entsprechend in der Regenerationsroutine erstellt. Die Klasse *clsSimulation* liest die zur Simulation benötigten ASCII - Daten des CHRODOS Programms ein und simuliert dabei die Datenübergaben der Datenerfassung.exe über ein Timerereignis. Zur Steuerung der Einlesegeschwindigkeit kann in *frmSimulation* das Timerintervall eingestellt werden. Sinn der Simulation ist es, an vorhandenen Rohdaten neue Fraktioniermethoden zu testen sowie vorhandene Methoden zu verifizieren.

Alle diese Module werden nicht im Einzelnen erläutert und müssen bei Bedarf über den Quellcode gelesen werden.

Erläutert, und soweit möglich visualisiert, werden nur die globalen Module *Module1* und *Module2*, also die Datentypen und globalen Variablen, die Hauptschleife des Programms in *frmChromato*, die Lineare Regression in *frmExtremwerte* und die Peakerkennung mit Fraktionierer und Fraktionsflaschenverwaltung in der Klasse *clsPeakAnalyse*.

### 2.9.2 Die globalen Module: Module1 und Module2

Wie schon erwähnt, werden alle benötigten globalen Variablen, Datentypen und Arrays in diesen beiden Modulen deklariert. Externe Module und ActiveX Steuerelemente werden hier instanziiert, aber noch nicht geladen. Dies erfolgt immer erst bei Bedarf und in den entsprechenden Unterroutinen.

Obwohl die Verwendung globaler Variablen keiner guten Programmierpraxis entspricht, konnte in einigen Fällen nicht darauf verzichtet werden. Andere Variablen wiederum wurden nur der Codelesbarkeit wegen global deklariert. Es könnte ein Grossteil der Statusflag-übergaben auch durch die Funktionsaufrufe selbst erfolgen. Dazu müsste man lediglich die entsprechenden Variablen in den Methoden der Klassen kapseln und bei Aufrufen mit übergeben.

Der Quellcode ist direkt aus dem Compiler übernommen und grau unterlegt. Die Kommentare liegen daneben oder darüber und werden farblich nicht unterlegt.

#### Module1

Quellcode	Kommentar
<code>Public gn As Long</code>	Globaler Arraypointer. Kleinste Auflösungseinheit.
<code>Public gn_min As Long</code>	Erste nutzbare Arrayzeile zur Visualisierung.
<code>Public gm As Long</code>	Fortschrittszähler der Speicherroutine.
<code>Public gpumpenstand As Boolean</code>	Betriebszustand der Pumpe. „True“ = Pumpe ist an. „False“ = Pumpe ist aus.
<code>Public gd As Long</code>	Digitaldatenzähler.
<code>Public g_MessStart As Boolean</code>	Statusflag der Messdatenerfassung. „True“ = Datenerfassung aktiv. „False“ = Datenerfassungsroutinen sind deaktiviert.
<code>Public g_NeuZeichnen_An As Boolean</code>	Statusflag der Zeichenroutine. „True“ deaktiviert die fortschreitende Zeichenroutine beim Neuzeichnen.
<code>Public g_FensterNeuSkaliert As Boolean</code>	Statusflag der Form Resize Methode. „True“ löst das Neuzeichnen der Spektren aus.
Variablen zur Berechnung der korrigierten Extinktion mittels der Formel: $E' = b*((E-a) + c*(E-a)^2) + d$ mit $E'$ = korrigierte Extinktion und $E$ = Reale Extinktion um $g\_PolExt\_Zeitversatz$ verschoben.	

Public g_ExtKorr_a As Single	a = Offset Extinktion.
Public g_ExtKorr_b As Single	b = Skalenfaktor Extinktion – Polarimeter.
Public g_ExtKorr_c As Single	c = Nichtlinearität Extinktion.
Public g_ExtKorr_d As Single	d = Offset Polarimeter.
Public g_Ext_Versatz_gn As Long	Versatz zwischen UV-Vis Spektrometer und Messstandard in gn. Der Messstandard ist das Motorventil 12 (Bsp: 4,4 ml Versatz).
Public g_Pol_Versatz_gn As Long	Versatz zwischen Polarimeter und Messstandard in gn. (Bsp: 4 ml).
Public g_Abl_Versatz_Start_gn As Long	Ableitungsversatz in gn der zur Berechnung der ersten vollständigen Messreihe nötig ist.
<b>Public Type DigitalDaten</b> ml As Single Zeit As Double sollwellenlänge As Integer sollfluss As Single Fraktion As Byte Lösemittel As Byte Pumpenstand As Boolean Injekt As Boolean ZeroUV As Boolean ZeroPol As Boolean mv1 As Boolean mv2 As Boolean mv3 As Boolean End Type	Datentyp zum Digitalarray
<b>Public Type AnalogDaten</b> ml As Single Zeit As Double Fluss As Single Druck As Single Wellenlänge As Single Intensität As Single Extinktion_Original As Single Extinktion_gemittelt As Single Ableit1_Ext As Single Ableit2_Ext As Single Ableit3_Ext As Single Polarimeter_Original As Single Polarimeter_gemittelt As Single Ableit1_Pol As Single Ableit2_Pol As Single Ableit3_Pol As Single End Type	Datentyp zum Analogarray.

Public Analog() As AnalogDaten	Datenarray mit dem Datentyp AnalogDaten.
Public Digital() As DigitalDaten	Datenarray mit dem Datentyp DigitalDaten.
<b>Variablen der Grafikroutine.</b>	
Public g_ml_Scale As Single	x-Achsen Skalierung nach ml.
Public g_ext_Y_Grenze As Single	Maximalwert der Extinktion.
Public g_pol_Y_Grenze As Single	Maximalwert des Polarimeters.
Public g_druck_Y_Grenze As Single	Maximalwert des Pumpendrucks.
Public g_fluss_Y_Grenze As Single	Maximalwert des Pumpenflusses.
Public g_Int_Y_Grenze As Single	Maximalwert der linearen Intensität.
<b>Variablen und Datentypen der Speichern- / Ladenroutine.</b>	
Public gprojektname_und_pfad As String	Speicherpfad und Dateiname ohne Endung.
Public gfilenum As Long	Analogdaten speichern.
Public gfilenum1 As Long	Digitaldaten speichern.
Public gfilenum2 As Long	Peaktabelle speichern.
Public gfilenum3 As Long	Reinigungstabelle speichern.
Public gfilenum4 As Long	Fraktionstabelle laden und speichern.
Public gfilenum5 As Long	Reinigungstabelle laden.
Public gfilenum6 As Long	Laufmitteltabelle laden und speichern.
Public gfilenum7 As Long	Textdatei speichern.
Declare Function FindFirstFile Lib "kernel32" Alias "FindFirstFileA" (ByVal lpFileName As String, lpFindFileData As WIN32_FIND_DATA) As Long	API Funktionsaufruf.
Public Const MAX_PATH = 260	Maximale Länge des Dateinamens.
Type FILETIME dwLowDateTime As Long dwHighDateTime As Long End Type	Datentyp zum Dateidatum.
Type WIN32_FIND_DATA dwFileAttributes As Long ftCreationTime As FILETIME ftLastAccessTime As FILETIME ftLastWriteTime As FILETIME nFileSizeHigh As Long nFileSizeLow As Long dwReserved0 As Long dwReserved1 As Long	Datentyp der Dateiparameter.



<pre>cFileName As String * MAX_PATH cAlternate As String * 14 End Type</pre>	
--	--

Module2

Quellcode	Kommentar
<pre><b>Public Type Spülen</b> Index As Integer Solvens As String Volumen As Single Fluss As Single Vorratsflasche As Integer Abfallflasche As Integer End Type</pre>	Datentyp zur Spülroutine.
Public SpülArray() As Spülen	Datenarray mit dem Datentyp Spülen.
Public g_i As Long	Zählvariable der Spülroutine.
Public g_m As Long	Index des Optionbuttons der Regenerationsmaske.
Public g_K As Long	Index des aktuell bearbeiteten Listeneintrags.
Public g_geflossene_ml As Single	Zähler der Regenerationsroutine in ml.
<pre><b>Public Type Peaktabelle</b> ml As Single Zeit As Double Fluss As Single Druck As Single Wellenlänge As Single Intensität As Single Extinktion_Original As Single Extinktion_gemittelt As Single Ableit1_Ext As Single Ableit2_Ext As Single Ableit3_Ext As Single Polarimeter_Original As Single Polarimeter_gemittelt As Single Ableit1_Pol As Single Ableit2_Pol As Single Ableit3_Pol As Single Quotient As Single Fraktion As Long Lösemittel As Long Injekt As Boolean Ereignis As String End Type</pre>	Datentyp zur Peaktabelle.

Public Peaktabelle() As Peaktabelle	Datenarray mit dem Datentyp Peaktabelle.
<b>Public Type Flaschenvolumina</b> Zustand As Byte StartVolumen As Single LaufzeitVolumen As Single End Type	Datentyp zu den Flaschenparametern.
Public FraktionsVolumen() As Flaschenvolumina	Datenarray der Fraktionsflaschen mit dem Datentyp Flaschenvolumina.
Public LaufmittelVolumen() As Flaschenvolumina	Datenarray der Laufmittelflaschen mit dem Datentyp Flaschenvolumina.
<b>Public Type Laufmittel</b> Flaschennummer As Integer Bezeichnung As String Volumen As Long End Type	Datentyp der Laufmittelflaschen des Fraktionierers.
Public LaufmittelHandler() As Laufmittel	Datenarray mit dem Datentyp Laufmittel.
Public Fraktionstabelle()	Datenarray zu den Einträgen der Fraktionstabelle.
Public gIntAbfallFlasche As Integer	Nummer der Abfallflasche.
Public gIntRecyclingFlasche As Integer	Nummer der Recyclingflasche.
Public gIntLaufmittelFlasche As Integer	Nummer der Laufmittelflasche.
Public gIntFraktion As Integer	Nummer der aktuellen Fraktionsflasche.
Public gBolFraktioniererAktiv As Boolean	Zustandsflag der Fraktioniererroutine. „True“ = Fraktionierermodus ist aktiv.
Public gBolRegenerationAktiv As Boolean	Zustandsflag der Regenerationsroutine. „True“ = Regenerationsmodus ist aktiv.
Public gBolManuellFraktionieren As Boolean	Zustandsflag der manuellen Betriebsart. „True“ = manueller Modus ist aktiv.
Public gBolSimulation As Boolean	Zustandsflag der Simulationsroutine. „True“ = Simulationsmodus ist aktiv.
Public gSngInterval As Single	Intervallzeit des Simulationtimers.

### 2.9.3 Die Hauptprozedur in frmChromato

Die Primärschleife der ganzen Anwendung erfasst die übergebenen Analogdaten der externen *Datenerfassung.exe*. Dazu wird in *frmChromato* die eventgesteuerte Prozedur *datenklasse\_AnalogDaten* aufgerufen. Diese Daten werden danach, je nach gewähltem Betriebsmodus, an die verschiedenen Bearbeitungsprozeduren und Funktionen übergeben.

#### Quellcode der Hauptprozedur:

```
Public Sub datenklasse_AnalogDaten (    zeit_analog As Double,
                                     ml As Single,
                                     Fluss As Single,
                                     Druck As Single,
                                     Wellenlänge As Single,
                                     Extinktion As Single,
                                     LinIntensität As Single,
                                     Polarimeter As Single,
                                     Inj As Long,
                                     Fehler As Long)

Static DummyExt As Single
Static Arrayzähler As Long
Dim i As Long
```

Das Programm *Datenerfassung.exe* feuert ab Programmstart Eventdaten an die Prozedur *datenklasse\_AnalogDaten*. Die Eventdaten werden erst dann an die weitere Bearbeitung und Erfassung weitergereicht, wenn das Flag *g\_MessStart* gesetzt wurde. Dieses Flag wird über *frmAnlage.cmdStart* zum Beginn einer Messung gesetzt.

```
If g_MessStart = False Then
    Exit Sub
End If
```

Wenn der Fluss negativ ist, d.h. die Pumpe steht, werden keine Daten erfasst und verarbeitet. Dies entspricht dem Handling in der *Datenerfassung.exe*. Die Übermittlung der Analogdaten erfolgt trotzdem, um den Zustand der Pumpe wiedergeben zu können.

```
If Fluss < 0 Then
    frmalarm.shppumpe(1).Visible = False
    frmalarm.lblpumpe(1).Visible = False
    frmalarm.shppumpe(0).Visible = True
    frmalarm.lblpumpe(0).Visible = True
    frmAnlage.lblpumpeflussaus.Caption = 0
    Exit Sub
Else
    frmalarm.shppumpe(0).Visible = False
    frmalarm.lblpumpe(0).Visible = False
    frmalarm.shppumpe(1).Visible = True
```

```

frmalarm.lblpumpe(1).Visible = True
End If

```

Die Spikeabfangroutine greift erst nach 50 ml. Der Sinn liegt darin, elektrische bzw. apparative Spannungsspitzen abzufangen. Greift die Routine, wird die Pumpe gestoppt und es wird eine Warnmeldung ausgegeben. Danach werden die Wellenlänge und der Pumpenfluss neu gesetzt und die Pumpe wird wieder gestartet. In dieser Zeit werden keine Daten erfasst. Die Variable DummyExt ist der gedämpfte Extinktionswert.

```

If ml > 50 Then
  If Abs(DummyExt) + 0.25 < Abs(Extinktion) Then
    frmAnlage.cmdpmpstop.Value = True
    MsgBox "SPIKEWARNING !!!!!" & vbNewLine & "Pumpe wurde angehalten",
      vbOKOnly, "Spikewarning"
    frmAnlage.cmdUv.Value = True
    frmAnlage.cmdfluss.Value = True
    frmAnlage.cmdpmpstart.Value = True
    Beep
    Exit Sub
  End If
End If

```

Dummyext wird neu berechnet (  $\text{Dummyext} * X + \text{Extinktion} * (1 - X)$  )

```

DummyExt = DummyExt * CSng(frmparameter.txtDämpfung(1).text) + _
  Extinktion * (1 - CSng(frmparameter.txtDämpfung(1).text))

```

Da die Auflösung von Anfang an festgelegt wurde, entspricht ein gn immer einer Auflösungseinheit. Der Versatz bleibt also immer gleich und muss daher nur einmalig berechnet werden.

Wird der Fluss verändert, führt das zu einer Erhöhung / Erniedrigung der Pollingrate. Diese Berechnung wird allerdings vom Steuerrechner vorgenommen und als Event übergeben. Der Leitreechner bemerkt davon nichts und erhält weiterhin ml-konstante Messdaten.

Der Startpunkt im Eintrag „ml“ des Analogarrays ist 4,4. Das Motorventil 12 liegt 4,4 ml hinter dem UV-Vis Spektrometer und 4,0 ml hinter dem Polarimeter.

Dabei werden die Daten zum Fluss, Druck und der Zeit ohne Versatz gespeichert und die Daten der Spektrometer um den vorgegebenen Versatz in die Zukunft geschrieben, also auf den Messstandard bezogen.

```

With Analog(Arrayzähler)
  .Zeit = zeit_analog
  .Fluss = Fluss
  .Druck = Druck
End With

Analog(Arrayzähler + g_Ext_Versatz_gn).Extinktion_Original = Extinktion
Analog(Arrayzähler + g_Ext_Versatz_gn).Intensität = LinIntensität

```

```
Analog(Arrayzähler + g_Ext_Versatz_gn).Wellenlänge = Wellenlänge
Analog(Arrayzähler + g_Pol_Versatz_gn).Polarimeter_Original = Polarimeter
```

Das Array wird um 5.000 Felder vergrößert, sobald es am unteren Arrayrand ankommt.

```
If (Arrayzähler + g_Ext_Versatz_gn) = UBound(Analog) Then
  ReDim Preserve Analog(0 To (Arrayzähler + 5000))
  For i = Arrayzähler To (Arrayzähler + 4999)
    Analog(i + 1).ml = Analog(i).ml + CSng(frmparameter.txtpolling.text)
  Next i
End If
```

Der Status des Injektionventils wird an *frmAnlage* übergeben und dort angezeigt. Falls Fehler in der Messwerterfassung registriert werden, werden diese an *frmAlarm* übergeben und angezeigt.

```
frmAnlage.Injektstatus (Inj)
frmalarm.lblFehler(1).Caption = Fehler
```

Bei Regenerationsläufen wird die Regressionsberechnung deaktiviert.

```
If gBolRegenerationAktiv = True Then
  GoTo 1
End If
```

Die Regressionsberechnung wird gestartet. Um am aktuell anliegenden Messwert zu sein, muss zwischen UV-Vis und Polarimeter unterschieden werden. Die Polarimeterdaten liegen dabei um den Versatz (ca. 0,4 ml) vor den UV-Vis Spektrometer Daten.

Polarimeterdaten:

```
If (Arrayzähler + g_Pol_Versatz_gn) >= 2 ^ CLng(frmparameter.txtLinReg.text) Then
  Call frmExtremwerte.Regression_Polarimeter(Arrayzähler + g_Pol_Versatz_gn)
End If
```

UV-Vis Daten:

```
If (Arrayzähler + g_Ext_Versatz_gn) >= 2 ^ CLng(frmparameter.txtLinReg.text) Then
  Call frmExtremwerte.Regression_Extinktion(Arrayzähler + g_Ext_Versatz_gn)
End If
```

Der globale Messwertzähler gn wird erhöht.

Die Zeichenroutine arbeitet mit gn als Zähler und zeichnet deshalb auch nur die vollständig erfassten Messreihen. Der frühestmögliche Zeitpunkt zum Zeichnen ist erst nach dem ersten Ableitungsversatz *g\_abl\_versatz\_start\_gn* gegeben. Die erste nutzbare Arrayzeile liegt bei *gn\_min* und wird in der Versatzberechnung (in *frmParameter*) gesetzt. gn ist somit der Zähler, bei dem die UV-Vis Daten am Motorventil 12 anliegen.

Im Protokoll werden die um den gerätebedingten Versatz bereinigten Daten angezeigt.

1: ist die Sprungmarke der Regeneration:

Die Fraktionieroutine wird nur in den Betriebsarten Automatik und Regeneration aufgerufen.

```

1:
If Arrayzähler > g_Abl_Versatz_Start_gn + g_Pol_Versatz_gn Then
  gn = Arrayzähler
  If gBolFraktioniererAktiv = True
    Call PeakAnalyse.Peakerkennung(gn)
    frmparameter.UCFraktionen1.Laufmittelkontrolle (gn)
  End If
End If

```

Die Ausgabe in *frmAnlage* erfolgt zeitgleich und bezieht sich auf die aktuellen Messwerte.

```

Call frmAnlage.Anzeige (Polarimeter, Fluss, Druck, Extinktion, LinIntensität,
                        Wellenlänge)

```

Die Zeichenroutine wird gestartet. Falls gerade neu gezeichnet wird, bleibt der Aufruf bedeutungslos.

```

If g_NeuZeichnen_An = False And gn > 2 Then
  Call frmspektren.ZeichenRoutine
End If

```

Vorhandene vollständige Datensätze werden auf die Festplatte geschrieben.

(Arrayzähler minus Ableitungsversatz.)

Beim Simulationslauf werden keine Analogdaten gesichert.

```

If gBolSimulation = False Then
  If Arrayzähler = gm * 200 Then
    Call Speichern.Speichern_Analogdaten(Arrayzähler)
  End If
End If

```

Die Flaschenfüllstände werden angepasst.

```

Call frmparameter.UCFraktionen1.FuellstaendeAktualisieren

```

Der lokale Arrayzähler wird erhöht.

```

Arrayzähler = Arrayzähler + 1
End Sub

```

### 2.9.4 Lineare Regressionsroutine

Die Routine zur Berechnung der linearen Regression findet sich in *frmExtremwerte*. Neben der Berechnung der Steigungen werden die Daten auch in ein globales Array gespeichert und stehen weiteren Funktionen zur Verfügung. Weiterhin können die berechneten Ableitungen auch in *frmExtremwerte* visualisiert werden.

Quellcode zur linearen Regression:

```
Public Sub Regression_Extinktion(Aktueller_Stand As Long)
```

Die Geradengleichung und somit die erste Ableitung über lineare Regression der Messdaten wird berechnet. Die jeweils benötigten Daten werden in lokalen Arrays gespeichert. Die Speicherung der Daten erfolgt zur Laufzeit (Zähler K). Die Berechnung erfolgt aus dem globalen Analogarray (Zähler gn). Das Präfix Reg\_ dient zur Unterscheidung der modalen und der globalen Variablen. Diese Routine läuft nur einmal. Die Ergebnisse werden gespeichert.

Formelvariablen für die benötigten Summen (Double)

```
Dim Reg_SX As Double, Reg_SY As Double, Reg_SZ As Double, Reg_S2 As Double, Reg_S3 As Double
```

Platzhalter für die Ergebnisse. a = Steigung; b = Ordinatenabschnitt

```
Dim Reg_a As Double, Reg_b As Double
```

Platzhalter für die Ergebnisse. a = Steigung; b = Ordinatenabschnitt

```
Dim Reg_a As Double, Reg_b As Double
```

Schleifenzähler I (Wertebereich zur Ermittlung der Steigung)

Anzahl der verwendeten Messpunkte N

G = ZeitachsenZähler, um die Zuordnung zum Original beizubehalten.

```
Dim Reg_I As Long, Reg_N As Long, Reg_G As Long
```

Statische Arrayzähler beginnend bei 0

```
Static Reg_Z As Long, Reg_Z1 As Long, Reg_Z2 As Long
```

Die Grenzenvariablen var1 und var2 legen den gewählten Bereich (über N) aus dem Datenarray fest.

```
Dim Reg_Var1 As Long, Reg_Var2 As Long
```

Skalare Variablen um Arraywerte zwischenspeichern.

```
Dim Reg_ml As Single, Reg_Ext As Single
```

Formelvariablen werden auf Null gesetzt

```
Reg_SX = 0: Reg_SY = 0: Reg_SZ = 0: Reg_S2 = 0: Reg_S3 = 0
```

Schleifenzähler I auf Null.

```
Reg_I = 0
```

### Regressionsberechnung 1. Ableitung

```
Reg_N = 2 ^ CLng(frmparameter.UDLinReg.Value) + 1
```

Bsp:  $2^4 = 16$ . d.h. 17 Messpunkte bzw. 16 Messbereiche.

Zahlenbeispiel: aktueller\_stand = 100; reg\_n = 17; reg\_var1 = 84; reg\_var2 = 100;  
reg\_g = 92

Schleifengrenzen werden zugewiesen.

```
Reg_Var1 = Aktueller_Stand + 1 - Reg_N
Reg_Var2 = Aktueller_Stand
```

Schleifendurchgang über "Summand" - Werte. Zeit und Extinktion werden direkt aus dem AnalogArray genommen.

SX, SY, SZ, S2 und S3 sind Formelvariablen zur Berechnung der Lin.Reg.

```
For Reg_I = Reg_Var1 To Reg_Var2
    Reg_ml = Analog(Reg_I).ml                'skalare variablen
    Reg_Ext = Analog(Reg_I).Extinktion_Original
    Reg_SX = Reg_SX + Reg_ml                'Summe Xi
    Reg_SY = Reg_SY + Reg_Ext              'Summe Yi Extinktion
    Reg_SZ = Reg_SZ + Reg_ml * Reg_Ext     'Summe Xi * Yi Extinktion
    Reg_S2 = Reg_S2 + Reg_ml * Reg_ml      'Summe Xi2 Extinktion
    Reg_S3 = Reg_S3 + Reg_Ext * Reg_Ext    'Summe Yi2 Extinktion
Next Reg_I
```

### Steigung Extinktion

```
Reg_a = (Reg_N * Reg_SZ - Reg_SX * Reg_SY) / (Reg_N * Reg_S2 - Reg_SX * Reg_SX)
```

### OrdinatenSchnittpunkt Extinktion

```
Reg_b = (Reg_S2 * Reg_SY - Reg_SX * Reg_SZ) / (Reg_N * Reg_S2 - Reg_SX * Reg_SX)
```

### Formelvariablen werden auf Null gesetzt

```
Reg_SX = 0: Reg_SY = 0: Reg_SZ = 0: Reg_S2 = 0: Reg_S3 = 0
```

Reg\_G entspricht hier dem Analogpointer. Eintrag in analog(reg\_g)

```
Reg_G = Reg_Var2 - ((Reg_N - 1) / 2)
```

### Einträge der berechneten Daten der 1. Ableitung ins Array übertragen

```
Analog(Reg_G).Ableit1_Ext = Reg_a
Analog(Reg_G).Extinktion_gemittelt = Reg_a * (Analog(Reg_G).ml) + Reg_b
```

### Regressionsberechnung 2. Ableitung

```
Reg_b = (Reg_S2 * Reg_SY - Reg_SX * Reg_SZ) / (Reg_N * Reg_S2 - Reg_SX * Reg_SX)
```

Noch einmal die ganze Berechnung. Diesmal werden aber die Werte der 1. Ableitung verwendet, um daraus die 2. Ableitung zu generieren

```
Reg_N = 2 ^ (CLng(frmparameter.UDLinReg.Value) - 1) + 1
```



Es wird die vorhandene Anzahl an Einträgen überprüft. Sind nicht genügend Daten vorhanden, wird der Zähler erhöht und die Prozedur verlassen.

```
If Reg_Z < Reg_N Then
    Reg_Z = Reg_Z + 1
    Exit Sub
End If
```

Der aktuelle Ableitungswert liegt bei `analog(reg_g)`. Deshalb ist `reg_g` auch der letzte Eintrag der 1. Ableitung.

```
Reg_Var1 = Reg_G + 1 - Reg_N
Reg_Var2 = Reg_G
Reg_SX = 0: Reg_SY = 0: Reg_SZ = 0: Reg_S2 = 0: Reg_S3 = 0
For Reg_I = Reg_Var1 To Reg_Var2
    Reg_ml = Analog(Reg_I).ml
    Reg_Ext = Analog(Reg_I).Ableit1_Ext
    Reg_SX = Reg_SX + Reg_ml
    Reg_SY = Reg_SY + Reg_Ext
    Reg_SZ = Reg_SZ + Reg_ml * Reg_Ext
    Reg_S2 = Reg_S2 + Reg_ml * Reg_
    Reg_S3 = Reg_S3 + Reg_Ext * Reg_Ext
Next Reg_I

Reg_a = (Reg_N * Reg_SZ - Reg_SX * Reg_SY) / (Reg_N * Reg_S2 - Reg_SX * Reg_SX)
Reg_b = (Reg_S2 * Reg_SY - Reg_SX * Reg_SZ) / (Reg_N * Reg_S2 - Reg_SX * Reg_SX)

Reg_G = Reg_Var2 - ((Reg_N - 1) / 2)

Analog(Reg_G).Ableit2_Ext = Reg_a
```

### Regressionsberechnung 3. Ableitung

Nochmal die ganze Berechnung. Diesmal werden aber die Werte der 2. Ableitung verwendet, um daraus die 3. Ableitung zu generieren.

```
Reg_N = 2 ^ (CLng(frmparameter.UDLinReg.Value) - 2) + 1

If Reg_Z1 < Reg_N Then
    Reg_Z = Reg_Z + 1
    Reg_Z1 = Reg_Z1 + 1
    Exit Sub
End If

Reg_Var1 = Reg_G + 1 - Reg_N
Reg_Var2 = Reg_G
Reg_SX = 0: Reg_SY = 0: Reg_SZ = 0: Reg_S2 = 0: Reg_S3 = 0

For Reg_I = Reg_Var1 To Reg_Var2
```

```

Reg_ml = Analog(Reg_I).ml
Reg_Ext = Analog(Reg_I).Ableit2_Ext
Reg_SX = Reg_SX + Reg_ml
Reg_SY = Reg_SY + Reg_Ext
Reg_SZ = Reg_SZ + Reg_ml * Reg_Ext
Reg_S2 = Reg_S2 + Reg_ml * Reg_ml
Reg_S3 = Reg_S3 + Reg_Ext * Reg_Ext
Next Reg_I

Reg_a = (Reg_N * Reg_SZ - Reg_SX * Reg_SY) / (Reg_N * Reg_S2 - Reg_SX * Reg_SX)
Reg_G = Reg_Var2 - ((Reg_N - 1) / 2)

Analog(Reg_G).Ableit3_Ext = Reg_a

Reg_Z = Reg_Z + 1
Reg_Z1 = Reg_Z1 + 1
Reg_Z2 = Reg_Z2 + 1

End Sub

```

Damit ist die Regressionsberechnung für die Extinktion erledigt. Nun folgt dasselbe Verfahren für die Polarimeterdaten.

```
Public Sub Regression_Polarimeter(Aktueller_Stand As Long)
```

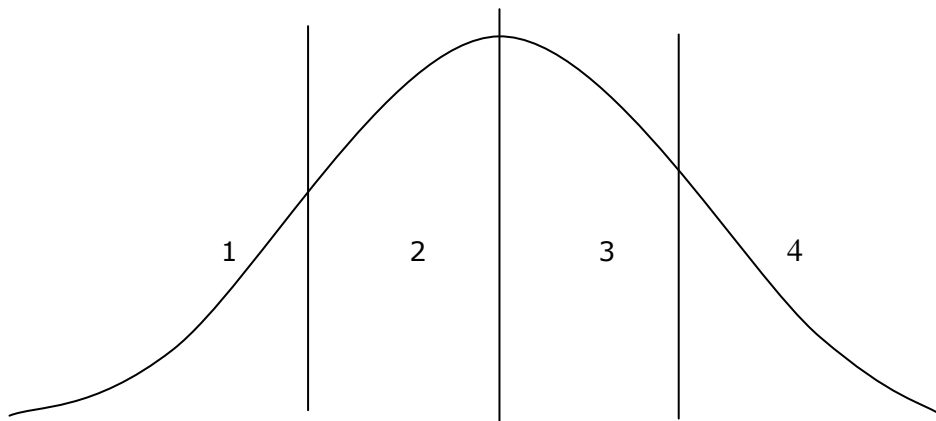
Da sich das Verfahren wiederholt, verzichte ich an dieser Stelle auf die weitere Ausführung. Die berechneten Daten werden in diesem Fall unter Analog(Reg\_I).Polarimeter\_Original, Analog(Reg\_G).Ableit1\_Pol, Analog(Reg\_G).Ableit2\_Pol und Analog(Reg\_G).Ableit3\_Pol abgelegt.

### 2.9.5 Die Klasse *clsPeakanalyse*

#### Funktionsweise der Fraktioniermethode

Die Grundlage der Methode ist die mathematische Betrachtung der Peakform. Hierbei interessieren die Extremstellen (1., 2. und 3. Ableitung). Diese erhält man, indem man die Daten einer linearen Regressionsroutine unterwirft. Der durch die Regressionsroutine verursachte Zeitversatz muss in den Grundeinstellungen berücksichtigt und ggf. angepasst werden. Durch geeignete Wahl der Auflösung (Messwertquantelung) und des Exponenten muss ein entsprechender ml Versatz zwischen Polarimeter und Motorventil 12 eingehalten werden.

Die Regressionsroutine erkennt Wendepunkte, Maxima und Minima eines Peaks. Dadurch wird jeder Peak in vier Sektionen unterteilt.



Sektion 1 erstreckt sich vom Peakbeginn bis zum ersten Wendepunkt.

Sektion 2 erstreckt sich vom ersten Wendepunkt bis zum Maximum.

Sektion 3 erstreckt sich vom Maximum zum zweiten Wendepunkt.

Sektion 4 erstreckt sich vom zweiten Wendepunkt zum Peakende.

Um bei Sektionsüberschreitungen Informationen über den Status zu erhalten, wird noch einmal zwischen „aus einer Fraktion kommend“ und „aus dem Abfall kommend“ unterschieden.

In der ersten Sektion muss einen Sonderfall berücksichtigt werden. Hier unterscheidet man zwischen „von der Grundlinie kommend“ und „vom lokalen Minimum kommend“. Diese Unterscheidung erkennt, ob ein Peak von der Grundlinie kommt oder ob es sich um einen nicht basisliniengetrennten Peak handelt.

Es ergeben sich 9 Bereiche.

Bereich	Beschreibung
Bereich 1	Sektion 1. Grundlinienstart
Bereich 2	Sektion 1. Start aus lokalem Minimum. Aus einer Fraktion kommend.
Bereich 3	Sektion 1. Start aus lokalem Minimum. Aus dem Abfall kommend.
Bereich 4	Sektion 2. Aus einer Fraktion kommend.
Bereich 5	Sektion 2. Aus dem Abfall kommend.
Bereich 6	Sektion 3. Aus einer Fraktion kommend.
Bereich 7	Sektion 3. Aus dem Abfall kommend.
Bereich 8	Sektion 4. Aus einer Fraktion kommend.
Bereich 9	Sektion 4. Aus dem Abfall kommend.

Damit sind die vier Sektionen in neun Bereiche unterteilt. Jetzt werden noch zu jedem Bereich fünf Fraktionierparameter definiert, anhand derer eine Fraktionsentnahme erfolgen kann.

Fraktionierparameter	Beschreibung
Schwellenwert Start	Einheit mAU. Gültige Werte von 0 bis 2600. Aktiv in den Bereichen 1 bis 5. Fraktionierung erfolgt durch Überschreiten des Grenzwertes. Durch Setzen des Startwertes auf 2600 wird der Eintrag deaktiviert.
Schwellenwert Ende	Einheit mAU. Gültige Werte von 2600 bis 0. Aktiv in den Bereichen 6 bis 9. Fraktionierung erfolgt durch Unterschreiten des Grenzwertes. Durch Setzen des Startwertes auf 0 wird der Eintrag deaktiviert.
Steigung	Keine Einheit Alle Werte sind gültig. In den Bereichen 1 bis 5 muss die Steigung überschritten werden, um eine Fraktionierung auszulösen. In den Bereichen 6 bis 9 muss die Steigung unterschritten werden, um eine Fraktionierung auszulösen.
Faktor (Steigung)	Keine Einheit Nur Werte $\geq 0$ sind erlaubt. Durch Setzen des Faktors = 0 wird der unter Steigung definierte Wert als Fraktionierauslöser verwendet. Setzt man den Faktor $> 0$ , dann wird die Steigung des vorherigen Wendepunktes ermittelt und verwendet.

	<p>In den Bereichen 1 bis 5 wird die Steigung des vorherigen Wendepunktes an der abfallenden Flanke ermittelt.</p> <p>In den Bereichen 6 bis 9 wird die Steigung des vorherigen Wendepunktes an der ansteigenden Flanke ermittelt.</p> <p>Beim Überschreiten der berechneten Steigung wird fraktioniert.</p>
Flaschennummer	<p>Fraktionsflaschennummer von 1 bis 12</p> <p>Setzt man den Eintrag auf 0, wird eine freie Fraktionsflasche ermittelt und verwendet. Bei Einträgen &gt; 0 wird die entsprechende Fraktionsflasche verwendet.</p>

Die Routine arbeitet in zwei Ebenen. Damit Fraktionen erkannt und gesammelt werden können, muss zuerst ein Peak detektiert werden. Die Peakerkennung ist schwellenwertgesteuert. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist die Peakerkennung und Fraktionierung nur über die Extinktion möglich. Die entsprechenden Funktionen für die Erkennung und Fraktionierung über das Polarimeter sind im Quellcode enthalten, wurden aber deaktiviert.

Ein sinnvoller Schwellenwert für die Extinktion liegt zwischen 50 und 100 mAU. Der Schaltlevel für das Polarimeter sollte bei 0 mGrad stehen. Die entsprechenden Werte für das Recycling müssen/sollten so gewählt werden, dass möglichst reines Eluent in der Recyclingflasche gesammelt wird. Der Hysteresewert sollte mind. 10% des Schwellenwertes betragen. Die Werte für das Polarimeter sollten auf 0 gesetzt werden.

Ist die Peakerkennung aktiv und wird ein Peak detektiert, entscheidet die Fraktioniermethode über das weitere Vorgehen.

Dazu kann ein allgemeiner Parametersatz „Peak 00“ definiert und aktiviert werden, oder es kann bei bekannten Trennproblemen jeder einzelne Peak „Peak XX“ (X steht für eine beliebige Ganzzahl) gesondert behandelt werden. Bei der Einzelbehandlung muss aber zu jedem Peak ein Parametersatz erzeugt werden. Durch Setzen des Zustandsflags des Peaks auf inaktiv, hat man aber die Möglichkeit, ausgewählte Peaks an die Standardmethode zu übergeben. Damit können bestimmte Peaks gesondert behandelt werden, während die restlichen Peaks entweder über den allgemeinen Parametersatz behandelt oder ignoriert werden.

#### Peaknummerzuordnung

Peak	Zustandsflag	Beschreibung
PEAK 00	aktiv	allgemeiner Parametersatz
	inaktiv	keine Fraktionierung
PEAK XX	aktiv	spezieller Parametersatz
	Inaktiv	allgemeiner Parametersatz

Vorgaben:

Beispielsweise wird ein Chromatogramm mit 4 Peaksignalen erwartet.

Der erste und der dritte Peak sollen gesondert behandelt werden.

Der zweite Peak soll allgemein behandelt werden.

Der vierte Peak soll ignoriert werden.

Die Fraktionsflaschen sollen automatisch gewählt werden.

Umsetzung:

Dazu erstellt man neben dem allgemeinen Peak noch drei weitere Peaks. Der allgemeine Parametersatz beschreibt eine Wendepunktstrennung. Der erste Peak soll anhand von Schwellenwerten fraktioniert werden. Der zweite Peak ist inaktiv und soll allgemein behandelt werden, obwohl er einen Parametersatz zur Schwellenwerttrennung enthält. Der dritte Peak wird mit einem Trennsatz zur Minimatrennung versehen und aktiviert. Der vierte Peak wird mit einer Schwellenwerttrennung versehen, welche aber erst bei Extinktionen über 2600mAu startet und unter 0 mAu endet, somit also nichts bewirkt.

Allen Fraktionen werden durch das Setzen des Eintrags: Fraktionsflasche = 0 automatisch Fraktionsflaschen zugewiesen.

Die dazugehörige Fraktionierdatei ist hier der Übersicht wegen nicht am Stück abgebildet, sondern wurde tabellarisch in ihre einzelnen PEAK Sektionen unterteilt.

<pre>"[PEAK]" ,,,, 2600,2600,10000000,0,0 2600,2600,10000000,0,0 2600,2600,10000000,0,0 20,2600,10000000,0,0 20,2600,10000000,0,0 2600,20,-1,0,0 2600,20,-1,0,0 2600,2600,-1,0,0 2600,2600,-1,0,0 1, , , ,</pre>	<p>Wendepunktstrennung. Allgemeiner Parametersatz zu <b>PEAK 00</b> Peak ist aktiv</p>
<pre>"[PEAK]" ,,,, 80,2500,10000000,0,0 80,2500,10000000,0,0 80,2500,10000000,0,0 2500,2500,10000000,0,0 80,2500,10000000,0,0 2500,80,-1,0,0 2500,20,-1,0,0 2500,20,-1,0,0</pre>	<p>Schwellenwerttrennung Spezieller Parametersatz zu <b>PEAK 01</b> Peak ist aktiv</p>

2500,20,-1,0,0 1,,,,	
"[PEAK]" ,,,, 80,2500,10000000,0,0 80,2500,10000000,0,0 80,2500,10000000,0,0 2500,2500,10000000,0,0 80,2500,10000000,0,0 2500,80,-1,0,0 2500,20,-1,0,0 2500,20,-1,0,0 2500,20,-1,0,0 0,,,,	Schwellenwerttrennung Spezieller Parametersatz zu <b>PEAK 02</b> Peak ist inaktiv  Daher Behandlung nach allgemeinem Parametersatz
"[PEAK]" ,,,, 20,2600,10000000,0,0 2600,2600,10000000,0,0 2600,2600,10000000,0,0 2600,2600,10000000,0,0 2600,2600,10000000,0,0 2600,20,-1,0,0 2600,20,-1,0,0 2600,20,-1,0,0 2600,20,-1,0,0 1,,,,	Minimatrennung Spezieller Parametersatz zu <b>PEAK 03</b> Peak ist aktiv
"[PEAK]" ,,,, 2500,2500,10000000,0,0 2500,2500,10000000,0,0 2500,2500,10000000,0,0 2500,2500,10000000,0,0 2500,2500,10000000,0,0 2500,20,-1,0,0 2500,20,-1,0,0 2500,20,-1,0,0 2500,20,-1,0,0 1,,,,	Schwellenwerttrennung Spezieller Parametersatz zu <b>PEAK 04</b> Peak ist aktiv

Nomenklatur des Ereignis Eintrages.

Jedes auftretende Ereignis wird durch einen ASCII-String mit einem festen Format von fünf Zeichen „#####“ beschrieben. Die ersten drei Zeichen beschreiben das Ereignis, die letzten beiden Zeichen fungieren als Zähler.

Zum besseren Verständnis folgt eine tabellarische Übersicht zum Aufbau und zur Nomenklatur der Einträge:

Zeichenummer	Zeichen	Beschreibung
1	P	Peak
	W	Wendepunkt
	M	Extremstelle
	S	Schwellenwert
	F	Fraktion
	L	Lösemittel
	A	Abfall
2	G	(Grad) für Messwerte vom Polarimeter
	E	(Extinktion) für Messwerte vom UV-Vis Spektrometer
3	S	Wert steigend
	F	Wert fallend
	H	Hochpunkt (Extremwert maximum)
	T	Tiefpunkt (Extremwert minimum)
	E	Peakende
	B	Peakbegin

Bei Fraktion F und Lösemittel L stehen die Zeichen 2 und 3 für die angewählte Flaschennummer Bsp.: F02.

Die letzten beiden Stellen sind für den Zähler reserviert. Dieser dient zur Kennzeichnung von wiederkehrenden Ereignissen. Jedes Ereignis hat einen eigenen Zähler. Die Ermittlung des Zählers erfolgt durch Auslesen des Peakarrays.



Funktionen:

Name	Gültigkeitsbereich	Datentyp	Bsp.:	
<i>Aktuelle_Fraktionsflasche</i>	<i>Private</i>	<i>String</i>	<i>F08</i>	
Ermittelt die aktuelle Fraktionsflaschennummer bzw. Motorventilstellung und übergibt den Inhalt als String. Dabei werden die vorgegebenen Stellungen für Abfall und Recycling als solche ausgegeben. Somit sind folgende Einträge gültig:  <div style="text-align: center;">           ABFALL            RECYCLING            F01 bis F10         </div>				
Name	Gültigkeitsbereich	Datentyp	Bsp.:	
<i>FraktionsflaschenNummer</i>	<i>Private</i>	<i>Integer</i>	<i>8</i>	
Ermittelt die aktuelle Fraktionsflasche und gibt die Flaschennummer als Ganzzahl aus.				
Name	Gültigkeitsbereich	Datentyp	Bsp.:	
<i>FuellstandFraktion</i>	<i>Private</i>	<i>Single</i>	<i>24,5</i>	
Ermittelt den Füllstand der aktuellen Fraktionsflasche seit dem letzten Schaltvorgang. Vorherige Schaltungen und Abfüllungen in diese Fraktionsflasche werden dabei nicht berücksichtigt.				
Name	Gültigkeitsbereich	Datentyp	Argument	Bsp.:
<i>Fraktionsflaschenhandler</i>	<i>Private</i>	<i>Integer</i>	<i>Fall(Integer)</i>	<i>02</i>
Ermittelt die nächste verfügbare Fraktionsflasche. Dabei wird der Füllstand aus den beiden Arrays Fraktionsflaschen und Laufmittelflaschen berücksichtigt. Zur Ermittlung gibt es 2 Verfahren. 1: direkte Flaschenangabe im Peakarray. Hier erfolgt nur die Füllstandsprüfung und Übergabe der Flaschennummer. 2: Automatik. Jede Fraktion hat hierfür ein Zustandsflag. Ist dies 0, kann die Flasche verwendet werden. Hiervon werden die Abfall- und Recyclingflasche allerdings ausgenommen. Die Zuweisung erfolgt von 1 beginnend, bis die erste freie und unbenutzte Flasche gefunden wurde. Ist sie auch noch angeschlossen (Volumen > 0), wird deren Nummer übergeben.				
Name	Gültigkeitsbereich	Datentyp	Bsp.:	
<i>EintragSuche</i>	<i>Private</i>	<i>String</i>	<i>PEB</i>	
Ermittelt den letzten Peakeintrag der Form AE, WE, ME oder PE. Eigentlich interessieren hier nur die Einträge, welche von der Prozedur <i>Fraktionierer</i> ausgewertet werden, also PEB, WES, WEF und MEH. Der Vollständigkeit halber werden aber auch die AES sowie AEF Einträge hinzugenommen.				
Name	Gültigkeitsbereich	Datentyp	Bsp.:	

<i>Laufmittelnummer</i>	<i>Private</i>	<i>Integer</i>	3	
Ermittelt die aktuelle Laufmittelflasche.				
Name	Gültigkeitsbereich	Datentyp	Bsp.:	
<i>PeakStatus</i>	<i>Private</i>	<i>Boolean</i>	<i>true</i>	
Überprüft das Aktivitätsflag des aktuellen Peaks. Dabei wird die Anzahl an Peak Einträgen der Fraktionstabelle gelesen. Ist die aktuelle Peaknummer > Anzahl an Einträgen, wird der Default-Eintrag (Peak00) verwendet. Ist auch dieser inaktiv, wird der Peakstatus auf „False“ gesetzt. Für einen in der Fraktionstabelle aufgeführten Peak (Peak01 usw.) gilt: Ist er nicht aktiviert, wird der Peakstatus auf Default (Peak00) gesetzt.				
Name	Gültigkeitsbereich	Datentyp	Bsp.:	
<i>PeakNummer</i>	<i>Private</i>	<i>Integer</i>	<i>01</i>	
Ermittelt die aktuelle Peaknummer und übergibt den Wert der Peaknummer im Format 00 als Ganzzahl. Instanziert wird mit 00.				
Name	Gültigkeitsbereich	Datentyp	Bsp.:	
<i>StandPeakstartMI</i>	<i>Private</i>	<i>Single</i>	<i>23.2</i>	
Sucht den ml - Stand des letzten Peakbeginns. Vergleich mit <i>StandPeakendeMI</i> liefert Informationen, ob es sich um einen Grundlinien - Peak (Peakende <> Peakstart) oder um ein lokales Minimum (Peakende = Peakstart) handelt, was ja auch einen neuen Peak charakterisiert.				
Name	Gültigkeitsbereich	Datentyp	Bsp.:	
<i>StandPeakendeMI</i>	<i>Private</i>	<i>Single</i>	<i>23.2</i>	
Sucht den ml - Stand des letzten Peakendes.				
Name	Gültigkeitsbereich	Datentyp	Argument	Bsp.:
<i>LetzteWPSteigung</i>	<i>Private</i>	<i>Single</i>	<i>Fall(String)</i>	<i>1,0223</i>
Sucht den letzten abfallenden Wendepunkt „WEF“ und nimmt die dort anliegende Steigung.				
Name	Gültigkeitsbereich	Datentyp	Bsp.:	
<i>WPKaskade</i>	<i>Private</i>	<i>Boolean</i>	<i>false</i>	
Dient zum Erkennen von Wendepunktkaskaden. Dabei wird die Peaktabelle auf einanderfolgende Wendepunkte – Einträge durchsucht.				

Ereignisse:

Name	Gültigkeitsbereich	Argumente	Datentyp
<i>PeaktabelleSpeichern</i>	<i>Public</i>		
Ermittelt anhand der Grunderkennungsparameter eines Peaks (Schwellenwerte) und durch Vergleich mit den aktuellen Signalwerten, in welchem Bereich (Wendepunkt, Maximum, Minimum) sich das Chromatogramm befindet und erzeugt den entsprechenden PeakArray Eintrag. Danach wird die Prozedur <i>Fraktionierer</i> aufgerufen.			
Name	Gültigkeitsbereich	Argumente	Datentyp
<i>SchaltSignal</i>	<i>Public</i>	<i>IntFraktion</i>	<i>Integer</i>
Übergibt die anzusteuende Fraktionsflasche an die Steuerroutine des Hauptprogramms Chromato.			
Name	Gültigkeitsbereich	Argumente	Datentyp
<i>DataGridElemente</i>	<i>Public</i>	<i>MI</i> <i>FrNr</i> <i>Ereignis</i> <i>LMNr</i> <i>Extinktion</i> <i>mIDiff</i> <i>Ableitung</i> <i>Peaknummer</i>	<i>Single</i> <i>Integer</i> <i>String</i> <i>Integer</i> <i>Single</i> <i>Single</i> <i>Single</i> <i>String</i>
Die erhaltenen Ereignisdaten der Peakerkennung und des Fraktionierers werden ereignisgesteuert an das Ausgabeformular „ <i>frmAlarm</i> “ übermittelt.			

Prozeduren:

Name	Gültigkeitsbereich	Argumente	Datentyp
<i>Peakerkennung</i>	<i>Public</i>	<i>Index</i>	<i>Long</i>
Ermittelt anhand der Grunderkennungsparameter eines Peaks (Schwellenwerte) und durch Vergleich mit den aktuellen Signalwerten, in welchem Bereich (Wendepunkt, Maximum, Minimum) sich das Chromatogramm befindet und erzeugt den entsprechenden PeakArray Eintrag. Danach wird die Prozedur <i>Fraktionierer</i> aufgerufen.			
Name	Gültigkeitsbereich	Argumente	Datentyp
<i>Fraktionierer</i>	<i>Private</i>		
Aus dem Status der <i>Peakerkennung</i> und dem letzten Ereigniseintrag der Peaktabelle entscheidet die Fraktioniererroutine, in welchen Bereich des aktuellen Peaks geschaltet wird. Dabei wird ein Peak in folgende Bereiche unterteilt: Die Bereiche I bis IV teilen einen Peak in vier charakteristische Bereiche ein: Bereich I: Minimum (min) bis Wendepunkt (wp), oder Peakstart bis Maximum (max).			

Bereich II: wp bis max.			
Bereich III: max bis wp, oder max bis Peakende.			
Bereich IV: wp bis min, oder wp bis Peakende.			
Name	Gültigkeitsbereich	Argumente	Datentyp
<i>Case1 bis Case 11</i>	<i>Private</i>		
Die 11 Prozeduren werden aus der Routine <i>Fraktionierer</i> aufgerufen und halten die Behandlungsroutinen der einzelnen Bereiche. Dabei werden die Parameter aus der Fraktioniertabelle ausgewertet und mit den realen Signaldaten verglichen. Nur sie können ein Umschalten der Motorventile veranlassen.			
Name	Gültigkeitsbereich	Argumente	Datentyp
<i>Auswerten_Fraktionstabelle</i>	<i>Private</i>	<i>Bereich</i>	<i>Integer</i>
Überprüft ob der Peak definiert und aktiv oder undefiniert (Peak00) und aktiv ist. Anzahl der Einträge in Fraktionstabelle wird ermittelt. Dadurch erfolgt die Entscheidung, ob Einträge zu dieser Peaknummer verwendet werden, oder ob auf den Default Peak00 zurückgegriffen wird.			
Zuweisung der 6 Einträge zum jeweiligen Bereich (1 – 10)			
Bsp.:			
Schwellenwert_Start = Fraktionstabelle(1, Bereich, dummy)			
Schwellenwert_End = Fraktionstabelle(2, Bereich, dummy)			
Steigung = Fraktionstabelle(3, Bereich, dummy)			
Faktor = Fraktionstabelle(4, Bereich, dummy)			
Flaschennummer = Fraktionstabelle(5, Bereich, dummy)			
(Aktiv = Fraktionstabelle(1, 10, dummy)) wird schon in PeakStatus überprüft.			
Die 6 Variablen sind in der Klasse modular allgemein deklariert und somit für alle Routinen zugänglich.			
Setzt man auch den Default Peak00 inaktiv, wird nichts fraktioniert und gesammelt. Alles fließt dann in den Abfall- oder Recyclingbehälter.			
Möchte man weiter aus einer Anzahl an definierten Peaks den einen oder anderen unberücksichtigt lassen, darf man ihn nicht deaktivieren, was die Behandlung mit den Defaultparametern (Peak00) veranlassen würde, sondern man muss ihn so parametrisieren, dass beim Durchlauf weder geschaltet noch gesammelt wird, d.H. eine Schwellenwerttrennung einstellen, z.B. mit den Grenzen Schwellenwert_Start = 2000 und Schwellenwert_End = 0. Dies kann natürlich auch anders gelöst werden. Ein Beispiel findet sich auf den folgenden Seiten.			
Name	Gültigkeitsbereich	Argumente	Datentyp
<i>EreignisEintrag</i>	<i>Public</i>	<i>Ereignis</i>	<i>String</i>

Sucht ein vorgegebenes Ereignis in der Peaktabelle. Bei Übereinstimmung wird der Wert des Ereignisses gelesen und um 1 erhöht, ansonsten wird das Ereignis mit 01 angezählt. Weiter erfolgt der Eintrag ins Peakarray, das Speichern auf die Festplatte und die Übergabe an die DataGrid Elemente über Ereignisse.

Name	Gültigkeitsbereich	Argumente	Datentyp
<i>Tabelleneintrag</i>	<i>Public</i>	<i>Index</i>	<i>Long</i>

Vergrößert dynamisch das Peakarray um einen Eintrag.

Speichert alle Analogwerte, Ableitungen usw. im neu erstellten Datenfeld.

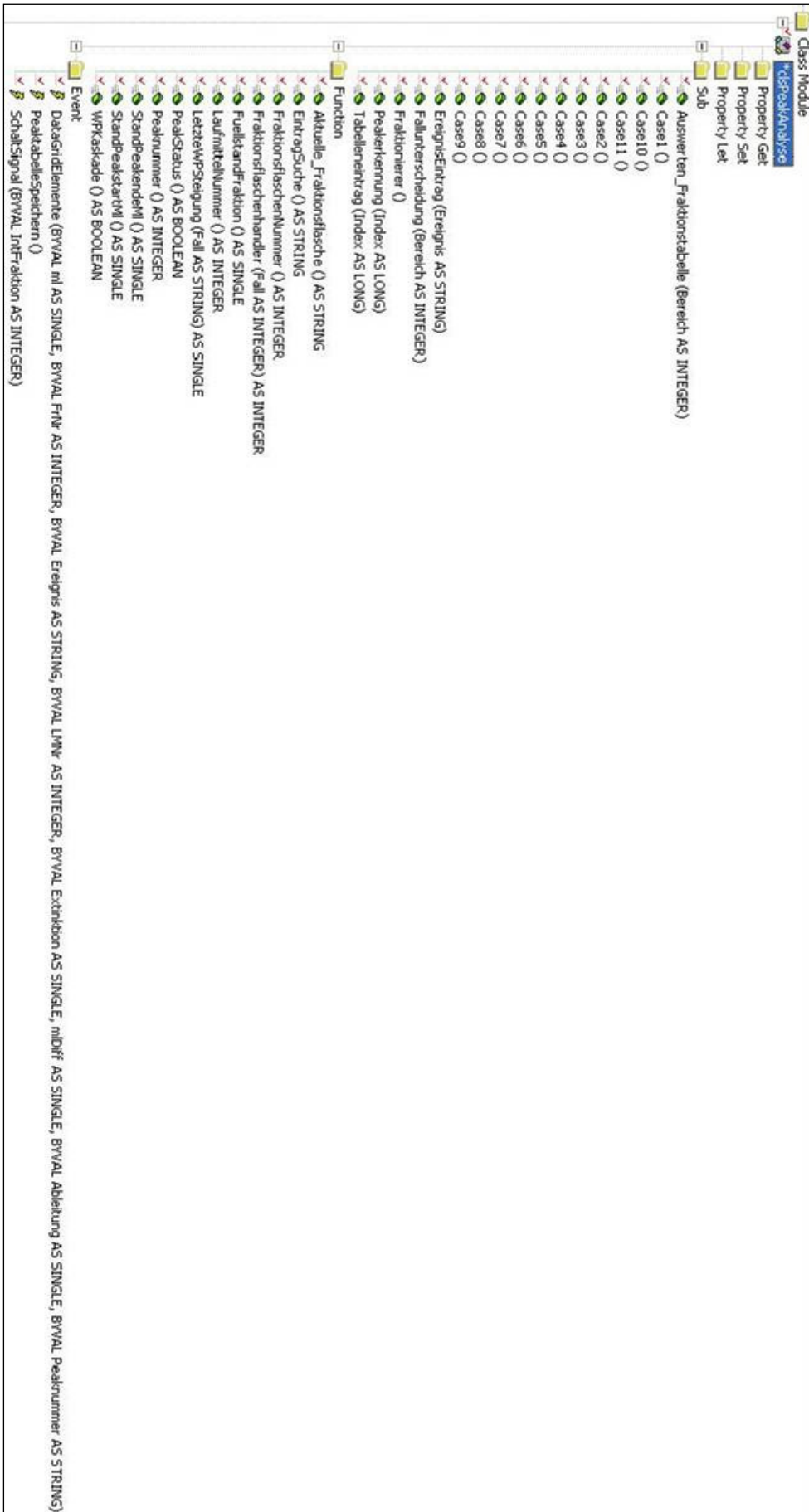
Einträge:

ml, Zeit, Extinktion\_gemittelt, Extinktion\_Original, Ableit1\_Ext, Ableit2\_Ext, Ableit3\_Ext, Polarimeter\_gemittelt, Polarimeter\_Original, Ableit1\_Pol, Ableit2\_Pol, Ableit3\_Pol, Intensität, Wellenlänge, Fluss, Druck, Fraktion, Lösemittel, Injekt.

Name	Gültigkeitsbereich	Argumente	Datentyp
<i>Fallunterscheidung</i>	<i>Private</i>	<i>Bereich</i>	<i>Integer</i>

Case Routine um die 10 definierten Bereiche, 9 für die Peak Bereiche sowie 2 (10 und 11) für das Wastehandling.

Die Übergabe der Fälle erfolgt aus der Fraktioniererroutine. Die Fallunterscheidung ruft lediglich eine der 10 Bereichsprozeden Case1() bis Case10() auf.

Abbildung 19: Prozeduren, Funktionen und Ereignisse der Klasse `clsPeakAnalyse`. Quellcode „clsPeakAnalyse“

Quellcode der Klasse clsPeakanalyse:**Option Expicit**

## Modale Variablen.

```

Private mlngNummer As Long
Private mlngEintrag As Long
Private mstrTabellenEintrag As String
Private mlngI As Long
Private mbolErstAufruf As Boolean
Private mlngIndex As Long
Private mIntFlaschenNummer As Integer
Private mlngSchwellenwertStart As Long
Private mlngSchwellenwertEnde As Long
Private msngSteigung As Single
Private msngFaktor As Single

```

## Öffentliche Ereignisse als Schnittstellen.

```

Public Event SchaltSignal (ByVal IntFraktion As Integer)
Public Event PeaktabelleSpeichern ()
Public Event DataGridElemente (ByVal ml As Single,
                                ByVal FrNr As Integer,
                                ByVal Ereignis As String,
                                ByVal LMNr As Integer,
                                ByVal Extinktion As Single,
                                BYVal mlDiff As Single,
                                ByVal Ableitung As Single,
                                ByVal Peaknummer As String)

Private Sub Class_Initialize ()
mbolErstAufruf = False
End Sub

Public Sub Peakerkennung (Index As Long)
Static Abfall_Ext As Boolean
Static Abfall_Grad As Boolean
Static Peak_Extinktion As Boolean
Static Peak_Drehwert As Boolean

```

Die Peakerkennung erfolgt erst am UV-Vis Spektrometer (Extinktion) und danach am Polarimeter (Drehwert).

Zuerst wird geprüft, ob die Abfall- oder die Recyclingschwelle erreicht sind.

Abfall\_Ext = „True“, wenn das Extinktionssignal im Abfallbereich liegt.

```
mlngIndex = Index
```

Betrachtung des Übergangs Recycling zu Abfall.

Zuerst Prüfung des Übergangs Recycling nach Produktabfall. Ansonsten erfolgt eine

### Prüfung des Übergangs Abfall nach Recycling.

```

If Abfall_Ext = False Then
  If (Analog(Index).Extinktion_gemittelt * 1000) >
    CLng(frmparameter.txtSchaltlevel(2).text) +
    CLng(frmparameter.txtHysterese(0).text) Then
    Call Tabelleneintrag(Index)
    Call EreignisEintrag("AES")
    Abfall_Ext = True
  End If
Else
  If (Analog(Index).Extinktion_gemittelt * 1000) <
    CLng(frmparameter.txtSchaltlevel(2).text) -
    CLng(frmparameter.txtHysterese(0).text) Then
    Call Tabelleneintrag(Index)
    Call EreignisEintrag("AEF")
    Abfall_Ext = False
  End If
End If

```

Damit keine Wendepunkt-kaskaden zu Schaltvorgängen unterhalb der Abfallschwelle führen, wird eine Sprungmarke an das Ende der Prozedur gesetzt.

```

If (Analog(Index).Extinktion_gemittelt * 1000) <
  CLng(frmparameter.txtSchaltlevel(2).text) + CLng(frmparameter.txtHysterese(0).text)
Then
  GoTo 1
End If

```

Die Prüfungen der Extremwerte sind nur möglich, wenn das Flag Peak\_Extinktion = True ist.

Zuerst erfolgt eine Betrachtung der 1. Ableitung.

- 1.) Der Vorzeichenwechsel zwischen letztem und aktuellem Messwert ist ein Extremum.
- 2.) Prüfung des Extremwerts der 1. Ableitung auf Maximum oder Minimum.
- 3.) Der Übergang von + nach - entspricht einem Maximum, von - nach + einem Minimum.

```

If Peak_Extinktion = True Then
  If (Analog(Index).Ableit1_Ext * Analog(Index - 1).Ableit1_Ext < 0) Then
    If Analog(Index).Ableit1_Ext < 0 And Analog(Index - 1).Ableit1_Ext > 0 Then
      Call Tabelleneintrag(Index)
      Call EreignisEintrag("MEH")
    ElseIf Analog(Index).Ableit1_Ext > 0 And Analog(Index - 1).Ableit1_Ext < 0
    Then
      Call Tabelleneintrag(Index)
      Call EreignisEintrag("MET")
    End If
  End If
End If

```



Danach erfolgt die Betrachtung der 2. Ableitung. Dabei wird überprüft, ob der Wendepunkt an der aufsteigenden oder absteigenden Flanke der Kurve liegt.

Der Vorzeichenwechsel von + nach – bezeichnet einen WP an der aufsteigenden Flanke und entsprechend ein Vorzeichenwechsel von – nach + einen WP an der abfallenden Flanke.

```

If (Analog(Index).Ableit2_Ext * Analog(Index - 1).Ableit2_Ext < 0) Then
  If Analog(Index).Ableit2_Ext < 0 And Analog(Index - 1).Ableit2_Ext > 0 Then
    Call Tabelleneintrag(Index)
    Call EreignisEintrag("WES")
  ElseIf Analog(Index).Ableit2_Ext > 0 And Analog(Index - 1).Ableit2_Ext < 0
Then
    Call Tabelleneintrag(Index)
    Call EreignisEintrag("WEF")
  End If
End If
End If

```

Einsprungspunkt der Routine zur Behandlung der Wendepunktskaskaden.

1:

Als nächstes erfolgt eine Überprüfung auf das Kurvenende. Dabei wird zwischen einem lokalen Minimum und einem Minimum an der Basislinie unterschieden.

Hierbei ist die Reihenfolge der Überprüfungen wichtig, damit die Zuordnungen des Fraktionierers bei Kurven ohne Basislinientrennung anhand der Einträge „PEE“ und „PEB“ bei gleichem ml-Stand erfolgen kann, d.h. zuerst wird auf das Kurvenende geprüft und danach erst auf den Kurvenbeginn.

Die beiden Fälle des Kurvenendes bzw. Peakendes.

Fall1: Kurvenminimum bei Unterschreiten des Schwellenwertes der Peakerfassung.

Fall2: Kurvenende an lokalem Minimum.

```

If Peak_Extinktion = True Then
  If (Analog(Index).Extinktion_gemittelt * 1000 <
  CLng(frmparameter.txtSchaltlevel(0).text) -
  CLng(frmparameter.txtSchaltlevel(0).text) /10) Then
    Call Tabelleneintrag(Index)
    Call EreignisEintrag("PEE")
    Peak_Extinktion = False
  ElseIf (Analog(Index).Ableit1_Ext * Analog(Index - 1).Ableit1_Ext < 0) And
  Analog(Index).Ableit1_Ext > 0 And Analog(Index - 1).Ableit1_Ext < 0 Then
    Call Tabelleneintrag(Index)
    Call EreignisEintrag("PEE")
    Peak_Extinktion = False
  End If
End If

```

### Prüfung auf Peakbeginn.

```

If Peak_Extinktion = False Then
  If (Analog(Index).Extinktion_gemittelt * 1000) >
  CLng(frmparameter.txtSchaltlevel(0).text) Then
    Call Tabelleneintrag(Index)
    Call EreignisEintrag("PEB")
    Peak_Extinktion = True
  End If
End If

```

Damit ist die Peakerkennung abgeschlossen. Obige Prüfungen werden nun auch auf das Polarimetersignal angewandt. Allerdings ist diese Routine zum jetzigen Zeitpunkt nicht aktiviert.

```

If Abfall_Grad = False Then
  If (Analog(Index).Polarimeter_gemittelt * 1000) >
  CLng(frmparameter.txtSchaltlevel(3).text) +
  CLng(frmparameter.txtHysterese(1).text) Then
    Call Tabelleneintrag(Index)
    Call EreignisEintrag("AGS")
    Abfall_Grad = True
  End If
Else
  If (Analog(Index).Polarimeter_gemittelt * 1000) <
  CLng(frmparameter.txtSchaltlevel(3).text) -
  CLng(frmparameter.txtHysterese(1).text) Then
    Call Tabelleneintrag(Index)
    Call EreignisEintrag("AGF")
    Abfall_Grad = False
  End If
End If

If Peak_Drehwert = False Then
  If (Analog(Index).Polarimeter_gemittelt * 1000) >
  CLng(frmparameter.txtSchaltlevel(1).text) Then
    Call Tabelleneintrag(Index)
    Call EreignisEintrag("PGB")
    Peak_Drehwert = True
  End If
Else
  If (Analog(Index).Ableit1_Pol * Analog(Index - 1).Ableit1_Pol < 0) And
  Analog(Index).Ableit1_Pol > 0 And Analog(Index - 1).Ableit1_Pol < 0 Then
    Call Tabelleneintrag(Index)
    Call EreignisEintrag("PGE")
    Peak_Drehwert = False
  End If
End If

```

Nach der Peakerkennung erfolgt der Aufruf der Fraktioniererroutine.

```
Call Fraktionierer
End Sub

Private Sub Fraktionierer()
Dim Aktuelles_Ereignis As String
Static Letztes_Ereignis As String * 3
Dim Fraktions_Nummer As String
Dim Aktuelle_Peaknummer As String * 3
Dim Anzusteuender_Case_Fall As Integer
Static FraBereich As Integer
Dim FraFlaschenNummer As String
```

Um fraktionieren zu können, braucht die Routine eine Art von Gedächtnis. Dies erhält sie, indem bei jedem Funktionsaufruf ein Vergleich des aktuellen Zustands mit dem Vorherigen erfolgt.

Zuerst wird dabei das aktuell anliegende Ereignis (max, min, wp, peakstart) ermittelt.

```
Aktuelles_Ereignis = EintragSuche
```

Dann wird es mit dem letzten Ereignis (kann auch das aktuelle sein) verglichen. Ist das aktuelle Ereignis identisch mit dem letzten, d.h. wurde nichts verändert, wird ein Sprungpunkt am Ende der Prozedur angefahren.

```
If Aktuelles_Ereignis = Letztes_Ereignis Then
    GoTo 1
End If
```

FraFlaschenNummer hält den Wert der gültigen Fraktionsflasche, den die Funktion „Aktuelle\_Fraktionsflasche“ zurückgibt. Dies hat den Vorteil, dass die Funktion nur einmal aufgerufen werden muss.

```
FraFlaschenNummer = Aktuelle_Fraktionsflasche
```

Ist das Ereignis bekannt, wird über „Select ... Case“ der entsprechende Eintrag ausgewählt und abgearbeitet. Dabei können folgende Fälle auftreten: AES, AEF, PEB, PEE, MEH, MET, WES und WEF.

```
Select Case Aktuelles_Ereignis
```

Fall „AES“: Überschreiten der Recyclingschwelle. Die Abfallflasche wird angefahren.

```
Case "AES"
    FraBereich = 10
    Letztes_Ereignis = "AES"
    mbolErstAufruf = True
    GoTo 1
```

Fall „AEF“: Unterschreiten der Recyclingschwelle. Die Recyclingflasche wird angesteuert.

```
Case "AEF"
  FraBereich = 11
  Letztes_Ereignis = "AEF"
  mbolErstAufruf = True
  GoTo 1
```

Fall „PEB“: Peakbegin.

Ist Peakende <> Peakstart => Grundlinienstart. Bereich 1.

Ist Peakende = Peakstart => Bereich 2 oder 3.

Mit Bereich 3: Fraktion ist nicht gesetzt,

und Bereich 2: Fraktion gesetzt.

```
Case "PEB" ' Peakbegin
  Letztes_Ereignis = "PEB"
  If StandPeakendeMl <> StandPeakstartMl Then
    FraBereich = 1
    mbolErstAufruf = True
    GoTo 1
  Else
    If FraFlaschenNummer = "Abfall" Or FraFlaschenNummer = "Recycling" Then
      FraBereich = 3
      mbolErstAufruf = True
      GoTo 1
    Else
      FraBereich = 2
      mbolErstAufruf = True
      GoTo 1
    End If
  End If
End If
```

Fall „WES“: Wendepunkt an steigender Flanke.

Bereich 5: Fraktion nicht gesetzt.

Bereich 4: Fraktion gesetzt.

```
Case "WES"
  Letztes_Ereignis = "WES"
  If FraFlaschenNummer = "Abfall" Or FraFlaschenNummer = "Recycling" Then
    FraBereich = 5
    mbolErstAufruf = True
    GoTo 1
  Else
    FraBereich = 4
    mbolErstAufruf = True
    GoTo 1
  End If
```

Fall „MEH“: Maximum.

Bereich 7: Fraktion nicht gesetzt.

**Bereich 6: Fraktion gesetzt.**

```
Case "MEH"
  Letztes_Ereignis = "MEH"
  If FraFlaschenNummer = "Abfall" Or FraFlaschenNummer = "Recycling" Then
    FraBereich = 7
    mbolErstAufruf = True
    GoTo 1
  Else
    FraBereich = 6
    mbolErstAufruf = True
    GoTo 1
  End If
```

Fall „WEF“: Wendepunkt an fallender Flanke.

**Bereich 9: Fraktion nicht gesetzt.**

**Bereich 8: Fraktion gesetzt.**

```
Case "WEF"
  Letztes_Ereignis = "WEF"
  If FraFlaschenNummer = "Abfall" Or FraFlaschenNummer = "Recycling" Then
    FraBereich = 9
    mbolErstAufruf = True
    GoTo 1
  Else
    FraBereich = 8
    mbolErstAufruf = True
    GoTo 1
  End If
```

Fall „MET“: Minimum.

Fall „PEE“: Peakende.

```
Case "MET" 'fall Minimum
  Letztes_Ereignis = "MET"

Case "PEE"
  Letztes_Ereignis = "PEE"
  FraBereich = 10
  mbolErstAufruf = True

End Select
```

Sprungmarke und Aufruf der Prozedur zur Fallunterscheidung. Dabei wird der Fraktionsbereich übergeben.

```
1:
Call Fallunterscheidung(FraBereich)
End Sub
```

Die Bereiche I bis IV teilen einen Peak in vier charakteristische Bereiche ein:

Bereich I: Minimum bis WP oder Peakbegin bis Maximum.

Bereich II: WP bis Maximum.

Bereich III: Maximum bis WP oder Maximum bis Peakende.

Bereich IV: WP bis Minimum oder WP bis Peakende.

---

**Private Sub Fallunterscheidung(Bereich As Integer)**

```
Select Case Bereich
  Case 1
    Call Case1
  Case 2
    Call Case2
  Case 3
    Call Case3
  Case 4
    Call Case4
  Case 5
    Call Case5
  Case 6
    Call Case6
  Case 7
    Call Case7
  Case 8
    Call Case8
  Case 9
    Call Case9
  Case 10
    Call Case10
  Case 11
    Call Case11
End Select
End Sub
```

Es folgt die Betrachtung der einzelnen Fälle.

Zuerst wird anhand der statischen Flags `mbolErstAufruf` und `FlascheGesetzt` der Bereich für die Fraktioniermethode freigegeben. Es kann immer nur einen Schaltvorgang pro Bereich geben. Ist die Extinktion im Fraktionierbereich, wird zuerst die Fraktionstabelle ausgewertet. Anhand dieser Parameter wird ein Schaltvorgang ausgeführt.

Bereich I. Grundlinienstart. Fraktion nicht gesetzt.

**Private Sub Case1()**

```
Static FlascheGesetzt As Boolean
If mbolErstAufruf = True Then
  FlascheGesetzt = False
  mbolErstAufruf = False
Else
```

```

If PeakStatus = True Then
    Call Auswerten_Fraktionstabelle(1)
    If FlascheGesetzt = False Then
        If msngFaktor = 0 Then
            msngFaktor = 1
        Else
            msngSteigung = -(LetzteWPSteigung("WEF"))
        End If
        If (mlngSchwellenwertStart / 1000) <
        Analog(mlngIndex).Extinktion_gemittelt Or
        msngFaktor * msngSteigung < Analog(mlngIndex).Ableit1_Ext Then
            RaiseEvent SchaltSignal(Fraktionsflaschenhandler(mIntFlaschenNummer))
            DoEvents
            FlascheGesetzt = True
        End If
    End If
End If
End Sub

```

Bereich I. Fraktion gesetzt. Soll anhand einer Steigung fraktioniert werden, gibt es zwei Möglichkeiten:

A: Faktor = 0, Steigung wird genommen und Faktor auf 1 gesetzt.

B: Faktor > 0, Steigung des vorhergehenden Wendepunktes wird genommen.

```

Private Sub Case2()
Static FlascheGesetzt As Boolean
If mbolErstAufruf = True Then
    FlascheGesetzt = False
    mbolErstAufruf = False
Else
    If PeakStatus = True
        Call Auswerten_Fraktionstabelle(2)
        If FlascheGesetzt = False Then
            If msngFaktor = 0 Then
                msngFaktor = 1
            Else
                msngSteigung = -(LetzteWPSteigung("WEF"))
            End If
            If msngFaktor * msngSteigung < Analog(mlngIndex).Ableit1_Ext Or
            (mlngSchwellenwertStart / 1000) < Analog(mlngIndex).Extinktion_gemittelt
            Then
                RaiseEvent SchaltSignal(Fraktionsflaschenhandler(mIntFlaschenNummer))
                DoEvents
                FlascheGesetzt = True
            End If
        End If
    End If
End If

```

```
End If
End Sub
```

### Bereich I. Fraktion nicht gesetzt.

```
Private Sub Case3()
Static FlascheGesetzt As Boolean
If mbolErstAufruf = True Then
    FlascheGesetzt = False
    mbolErstAufruf = False
Else
    If PeakStatus = True Then
        Call Auswerten_Fraktionstabelle(3)
        If FlascheGesetzt = False Then
            If msngFaktor = 0 Then
                msngFaktor = 1
            Else
                msngSteigung = -(LetzteWPSteigung("WEF"))
            End If
            If msngFaktor * msngSteigung < Analog(mlngIndex).Ableit1_Ext Or
                (mlngSchwellenwertStart / 1000) < Analog(mlngIndex).Extinktion_gemittelt
            Then
                RaiseEvent SchaltSignal(Fraktionsflaschenhandler(mIntFlaschenNummer))
                DoEvents
                FlascheGesetzt = True
            End If
        End If
    End If
End If
End Sub
```

### Bereich II. Fraktion gesetzt. Mit Wendepunktstaskaden Handling. Wenn der vorletzte Eintrag ein fallender WP (WES) ist, wird die Routine verlassen.

```
Private Sub Case4()
Static FlascheGesetzt As Boolean
If mbolErstAufruf = True Then
    FlascheGesetzt = False
    mbolErstAufruf = False
Else
    If PeakStatus = True Then
        Call Auswerten_Fraktionstabelle(4)
        If FlascheGesetzt = False Then
            If WPKaskade = True Then
                Exit Sub
            End If
            If msngFaktor = 0 Then
                msngFaktor = 1
            Else

```



```

        msngSteigung = -(LetzteWPSteigung("WEF"))
    End If
    If msngFaktor * msngSteigung < Analog(mlngIndex).Ableit1_Ext Or
    (mlngSchwellenwertStart / 1000) < Analog(mlngIndex).Extinktion_gemittelt
    Then
        RaiseEvent SchaltSignal(Fraktionsflaschenhandler(mIntFlaschenNummer))
        DoEvents
        FlascheGesetzt = True
    End If
End If
End If
End Sub

```

Bereich II. Fraktion nicht gesetzt. Mit Wendepunktskaskaden Handling. Wenn der vorletzte Eintrag ein fallender WP (WES) ist, wird die Routine verlassen.

```

Private Sub Case5()
Static FlascheGesetzt As Boolean
If mbolErstAufruf = True Then
    FlascheGesetzt = False
    mbolErstAufruf = False
Else
    If PeakStatus = True Then
        Call Auswerten_Fraktionstabelle(5)
        If FlascheGesetzt = False Then
            If WPKaskade = True Then
                Exit Sub
            End If
            If msngFaktor = 0 Then
                msngFaktor = 1
            Else
                msngSteigung = -(LetzteWPSteigung("WEF"))
            End If
            If msngFaktor * msngSteigung < Analog(mlngIndex).Ableit1_Ext Or
            (mlngSchwellenwertStart / 1000) < Analog(mlngIndex).Extinktion_gemittelt
            Then
                RaiseEvent SchaltSignal(Fraktionsflaschenhandler(mIntFlaschenNummer))
                DoEvents
                FlascheGesetzt = True
            End If
        End If
    End If
End If
End Sub

```

Bereich III. Fraktion gesetzt.

**Private Sub Case6()**

```

Static FlascheGesetzt As Boolean
If mbolErstAufruf = True Then
    FlascheGesetzt = False
    mbolErstAufruf = False
Else
    If PeakStatus = True Then
        Call Auswerten_Fraktionstabelle(6)
        If FlascheGesetzt = False Then
            If msngFaktor = 0 Then
                msngFaktor = 1
            Else
                msngSteigung = (LetzteWPSteigung("WES"))
            End If
            If msngFaktor * msngSteigung > Analog(mlngIndex).Ableit1_Ext Or
                (mlngSchwellenwertEnde / 1000) > Analog(mlngIndex).Extinktion_gemittelt
            Then
                RaiseEvent SchaltSignal(Fraktionsflaschenhandler(mIntFlaschenNummer))
                DoEvents
                FlascheGesetzt = True
            End If
        End If
    End If
End If
End Sub

```

**Bereich III. Fraktion nicht gesetzt.****Private Sub Case7()**

```

Static FlascheGesetzt As Boolean

If mbolErstAufruf = True Then
    FlascheGesetzt = False
    mbolErstAufruf = False
Else
    If PeakStatus = True Then
        Call Auswerten_Fraktionstabelle(7)
        If FlascheGesetzt = False Then
            If msngFaktor = 0 Then
                msngFaktor = 1
            Else
                msngSteigung = (LetzteWPSteigung("WES"))
            End If
            If msngFaktor * msngSteigung > Analog(mlngIndex).Ableit1_Ext Or
                (mlngSchwellenwertEnde / 1000) >
                Analog(mlngIndex).Extinktion_gemittelt Then
                RaiseEvent
                SchaltSignal(Fraktionsflaschenhandler(mIntFlaschenNummer))
            End If
        End If
    End If
End If
End Sub

```

```

                DoEvents
                FlascheGesetzt = True
            End If
        End If
    End If
End If
End Sub

```

Bereich IV. Fraktion gesetzt. Mit Wendepunktskaskaden Handling. Wenn der vorletzte Eintrag ein fallender WP (WES) ist, wird die Routine verlassen.

```

Private Sub Case8()
Static FlascheGesetzt As Boolean
If mbolErstAufruf = True Then
    FlascheGesetzt = False
    mbolErstAufruf = False
Else
    If PeakStatus = True Then
        Call Auswerten_Fraktionstabelle(8)
        If FlascheGesetzt = False Then
            If WPKaskade = True Then
                Exit Sub
            End If
            If msngFaktor = 0 Then
                msngFaktor = 1
            Else
                msngSteigung = (LetzteWPSteigung("WES"))
            End If
            If msngFaktor * msngSteigung > Analog(mlngIndex).Ableit1_Ext Or
                (mlngSchwellenwertEnde / 1000) > Analog(mlngIndex).Extinktion_gemittelt
            Then
                RaiseEvent SchaltSignal(Fraktionsflaschenhandler(mIntFlaschenNummer))
                DoEvents
                FlascheGesetzt = True
            End If
        End If
    End If
End If
End Sub

```

Bereich IV. Fraktion nicht gesetzt. Mit Wendepunktskaskaden Handling. Wenn der vorletzte Eintrag ein fallender WP (WES) ist, wird die Routine verlassen.

```

Private Sub Case9()
Static FlascheGesetzt As Boolean
If mbolErstAufruf = True Then
    FlascheGesetzt = False
    mbolErstAufruf = False
Else

```

```

If PeakStatus = True Then
    Call Auswerten_Fraktionstabelle(9)
    If FlascheGesetzt = False Then
        If WPKaskade = True Then
            Exit Sub
        End If
        If msngFaktor = 0 Then
            msngFaktor = 1
        Else
            msngSteigung = (LetzteWPSteigung("WES"))
        End If
        If msngFaktor * msngSteigung > Analog(mlngIndex).Ableit1_Ext Or
            (mlngSchwellenwertEnde / 1000) > Analog(mlngIndex).Extinktion_gemittelt
        Then
            RaiseEvent SchaltSignal(Fraktionsflaschenhandler(mIntFlaschenNummer))
            DoEvents
            FlascheGesetzt = True
        End If
    End If
End If
End Sub

```

### Schaltanweisungen zur Abfallflasche.

```

Private Sub Case10()
Static FlascheGesetzt As Boolean
If mbolErstAufruf = True Then
    FlascheGesetzt = False
    mbolErstAufruf = False
Else
    mIntFlaschenNummer = gIntAbfallFlasche
    If FlascheGesetzt = False Then
        RaiseEvent SchaltSignal(mIntFlaschenNummer)
        DoEvents
        FlascheGesetzt = True
    End If
End If
End Sub

```

### Schaltanweisungen zur Recyclingflasche.

```

Private Sub Case11()
Static FlascheGesetzt As Boolean
If mbolErstAufruf = True Then
    FlascheGesetzt = False
    mbolErstAufruf = False
Else
    mIntFlaschenNummer = gIntRecyclingFlasche

```

```
If FlascheGesetzt = False Then
    RaiseEvent SchaltSignal(mIntFlaschenNummer)
    DoEvents
    FlascheGesetzt = True
End If
End If
End Sub
```

Daten werden ins Peakarray aufgenommen.

```
Public Sub Tabelleneintrag(Index As Long)
mLngNummer = UBound(Peaktabelle)
ReDim Preserve Peaktabelle(0 To (mLngNummer + 1))
    With Peaktabelle(mLngNummer + 1)
        .ml = Analog(Index).ml
        .Zeit = Analog(Index).Zeit
        .Extinktion_gemittelt = Analog(Index).Extinktion_gemittelt
        .Extinktion_Original = Analog(Index).Extinktion_Original
        .Ableit1_Ext = Analog(Index).Ableit1_Ext
        .Ableit2_Ext = Analog(Index).Ableit2_Ext
        .Ableit3_Ext = Analog(Index).Ableit3_Ext
        .Polarimeter_gemittelt = Analog(Index).Polarimeter_gemittelt
        .Polarimeter_Original = Analog(Index).Polarimeter_Original
        .Ableit1_Pol = Analog(Index).Ableit1_Pol
        .Ableit2_Pol = Analog(Index).Ableit2_Pol
        .Ableit3_Pol = Analog(Index).Ableit3_Pol
        .Intensität = Analog(Index).Intensität
        .Wellenlänge = Analog(Index).Wellenlänge
        .Fluss = Analog(Index).Fluss
        .Druck = Analog(Index).Druck
        .Fraktion = Digital(gd).Fraktion
        .Lösemittel = Digital(gd).Lösemittel
        .Injekt = Digital(gd).Injekt
    End With
End Sub
```

Ein Ereigniseintrag wird gesucht, und der Ereigniszähler wird erhöht. Das Ergebnis wird auf Festplatte gespeichert und ereignisgesteuert an die Protokollausgabe übergeben.

```
Public Sub EreignisEintrag(Ereignis As String)
Dim zahl As Long
mLngEintrag = UBound(Peaktabelle)
If mLngEintrag > 1 Then
    For mLngI = mLngEintrag To 1 Step -1
        If Left(Peaktabelle(mLngI).Ereignis, 3) = Ereignis Then
            zahl = CLng(Right(Peaktabelle(mLngI).Ereignis, 2))
            zahl = zahl + 1
            Peaktabelle(mLngEintrag).Ereignis = Ereignis & Format(zahl, "###00")
        End If
    Next mLngI
End If
```

```

        GoTo 1
    End If
Next mlngI
End If
Peaktabelle(mlngEintrag).Ereignis = Ereignis & "01"
1:
RaiseEvent PeaktabelleSpeichern
DoEvents
RaiseEvent DataGridViewElemente(Peaktabelle(mlngEintrag).ml, _
    FraktionsflaschenNummer, _
    Peaktabelle(mlngEintrag).Ereignis, _
    LaufmittelNummer, _
    Peaktabelle(mlngEintrag).Extinktion_gemittelt, _
    FuellstandFraktion, _
    Peaktabelle(mlngEintrag).Ableit1_Ext, _
    "PEB" & Format(Peaknummer, "###00"))
DoEvents
End Sub

```

Die Fraktionierparameter werden ausgelesen.

```

Private Sub Auswerten_Fraktionstabelle(Bereich As Integer)
Dim dummy As Integer
dummy = Peaknummer

```

Kein passender Peakeintrag => Peak00.

```

If dummy > UBound(Fraktionstabelle, 3) Then
    GoTo Peak00

```

Peak in Fraktionstabelle vorhanden, aber inaktiv => Peak00.

```

ElseIf Fraktionstabelle(1, 10, dummy) = 0 Then
    GoTo Peak00

```

Peak definiert. Auslesen der Parameter. Bei undefinierter Flaschennummer (0) wird der Flaschenhandler aufgerufen und die nächste freie Flasche ermittelt.

```

ElseIf Fraktionstabelle(1, 10, dummy) = 1 Then
    mlngSchwellenwertStart = Fraktionstabelle(1, Bereich, dummy)
    mlngSchwellenwertEnde = Fraktionstabelle(2, Bereich, dummy)
    msngSteigung = Fraktionstabelle(3, Bereich, dummy)
    msngFaktor = Fraktionstabelle(4, Bereich, dummy)
    If CInt(Fraktionstabelle(5, Bereich, dummy)) = 0 Then
        mIntFlaschenNummer = 0
        Fraktionstabelle(5, Bereich, dummy) = mIntFlaschenNummer
    Else
        mIntFlaschenNummer = CInt(Fraktionstabelle(5, Bereich, dummy))
    End If
End If
Exit Sub

```

Damit ist das Datenblatt Fraktionstabelle (x, y, peaknummer) ausgewählt.

Existiert ein solches Tabellenblatt, wird es ausgelesen. Ansonsten werden die Defaultparameter verwendet.

```
Peak00:
  If Fraktionstabelle(1, 10, 0) = 1 Then
    mlngSchwellenwertStart = Fraktionstabelle(1, Bereich, 0)
    mlngSchwellenwertEnde = Fraktionstabelle(2, Bereich, 0)
    msngSteigung = Fraktionstabelle(3, Bereich, 0)
    msngFaktor = Fraktionstabelle(4, Bereich, 0)
    If CInt(Fraktionstabelle(5, Bereich, 0)) = 0 Then
      mIntFlaschenNummer = 0
    Else
      mIntFlaschenNummer = CInt(Fraktionstabelle(5, Bereich, 0))
    End If
  Else
    mlngSchwellenwertStart = 2000
    mlngSchwellenwertEnde = 0
    msngSteigung = 1000
    msngFaktor = 1000
    mIntFlaschenNummer = 0
  End If
End Sub
```

Der Stand in ml des letzten Peakendes wird ermittelt und zurückgegeben.

```
Private Function StandPeakendeMl() As Single
mlngEintrag = UBound(Peaktabelle)
For mlngI = mlngEintrag To 1 Step -1
  If Left(Peaktabelle(mlngI).Ereignis, 3) = "PEE" Then
    StandPeakendeMl = Peaktabelle(mlngI).ml
    Exit Function
  End If
Next mlngI
End Function
```

Der Stand in ml des letzten Peakbeginns wird ermittelt und zurückgegeben.

```
Private Function StandPeakstartMl() As Single
mlngEintrag = UBound(Peaktabelle)
For mlngI = mlngEintrag To 1 Step -1
  If Left(Peaktabelle(mlngI).Ereignis, 3) = "PEB" Then
    StandPeakstartMl = Peaktabelle(mlngI).ml
    Exit Function
  End If
Next mlngI
End Function
```

Die Steigung des letzten abfallenden Wendepunktes "WEF" wird ermittelt und zurück-

gegeben.

**Private Function LetzteWPSteigung(Fall As String) As Single**

```

mLngEintrag = UBound(Peaktabelle)
For mLngI = mLngEintrag To 1 Step -1
    If Left(Peaktabelle(mLngI).Ereignis, 3) = Fall Then
        LetzteWPSteigung = Peaktabelle(mLngI).Ableit1_Ext
        Exit Function
    End If
Next mLngI
End Function

```

Der letzte Peakeintrag beginnend mit „WE“, „AE“, „ME“ oder „PE“ wird gesucht und ausgelesen.

**Private Function EintragSuche() As String**

```

mLngEintrag = UBound(Peaktabelle)
For mLngI = mLngEintrag To 1 Step -1
    If Left(Peaktabelle(mLngI).Ereignis, 2) = "WE" Or _
        Left(Peaktabelle(mLngI).Ereignis, 2) = "AE" Or _
        Left(Peaktabelle(mLngI).Ereignis, 2) = "ME" Or _
        Left(Peaktabelle(mLngI).Ereignis, 2) = "PE" Then
        EintragSuche = Left(Peaktabelle(mLngI).Ereignis, 3)
        Exit Function
    End If
Next mLngI
End Function

```

Die momentane Fraktionsflaschennummer wird ermittelt und zurückgegeben.

**Private Function FraktionsflaschenNummer() As Integer**

```

mLngEintrag = UBound(Peaktabelle)
For mLngI = mLngEintrag To 1 Step -1
    If Left(Peaktabelle(mLngI).Ereignis, 1) = "F" Then
        FraktionsflaschenNummer = Mid(Peaktabelle(mLngI).Ereignis, 2, 2)
        Exit Function
    End If
Next mLngI
End Function

```

Der Füllstand der Fraktionsflasche wird ermittelt und zurückgegeben.

**Private Function FuellstandFraktion() As Single**

```

mLngEintrag = UBound(Peaktabelle)
For mLngI = mLngEintrag To 1 Step -1
    If Left(Peaktabelle(mLngI).Ereignis, 1) = "F" Then
        FuellstandFraktion = Peaktabelle(mLngEintrag).ml - Peaktabelle(mLngI).ml
        Exit Function
    End If
Next mLngI

```



```
End Function
```

Das momentane Lösemittel wird ermittelt und zurückgegeben.

```
Private Function LaufmittelNummer() As Integer
mLngEintrag = UBound(Peaktabelle)
For mLngI = mLngEintrag To 1 Step -1
    If Left(Peaktabelle(mLngI).Ereignis, 1) = "L" Then
        LaufmittelNummer = Mid(Peaktabelle(mLngI).Ereignis, 2, 2)
        Exit Function
    End If
Next mLngI
End Function
```

Ermittlung von Wendepunktskaskaden. Dabei zählt *Zähler* die Extremwerte und WP die Wendepunkte.

```
Private Function WPKaskade() As Boolean
Dim Zähler As Integer
Dim WP As Integer
mLngEintrag = UBound(Peaktabelle)
Zähler = 0
WP = 0
For mLngI = mLngEintrag To 1 Step -1
    If Left(Peaktabelle(mLngI).Ereignis, 2) = "WE" Or
        Left(Peaktabelle(mLngI).Ereignis, 2) = "AE" Or _
        Left(Peaktabelle(mLngI).Ereignis, 2) = "ME" Or
        Left(Peaktabelle(mLngI).Ereignis, 2) = "PE" Then
        Zähler = Zähler + 1
        If Left(Peaktabelle(mLngI).Ereignis, 2) = "WE" Then
            WP = WP + 1
        End If
        If Zähler = 2 And WP = 2 Then
            WPKaskade = True
            Exit Function
        ElseIf Zähler = 2 Then
            WPKaskade = False
            Exit Function
        End If
    End If
Next mLngI
End Function
```

Die aktuelle Peaknummer wird ermittelt und zurückgegeben.

```
Private Function Peaknummer() As Integer
mLngEintrag = UBound(Peaktabelle)
For mLngI = mLngEintrag To 1 Step -1
    If Left(Peaktabelle(mLngI).Ereignis, 3) Like "PEB" Then
```

```

        Peaknummer = Right (Peaktabelle(mlngI).Ereignis, 2)
        Exit Function
    End If
Next mlngI
End Function

```

Der Peakstatus (aktiv, inaktiv) der Fraktionieroutine wird ermittelt und zurückgegeben.

```

Private Function PeakStatus() As Boolean
Dim dummy As Integer
dummy = Peaknummer
If dummy > UBound(Fraktionstabelle, 3) Then
    GoTo Peak00
ElseIf Fraktionstabelle(1, 10, dummy) = 0 Then
    GoTo Peak00
ElseIf Fraktionstabelle(1, 10, dummy) = 1 Then
    PeakStatus = True
End If
Exit Function
Peak00:
    If Fraktionstabelle(1, 10, 0) = 1 Then
        PeakStatus = True
    Else
        PeakStatus = False
    End If
End Function

```

Die aktuelle Flaschennummer wird aus der Peaktabelle gelesen und der Wert wird als String zurückgegeben.

```

Private Function Aktuelle_Fraktionsflasche() As String
mlngEintrag = UBound(Peaktabelle)
For mlngI = mlngEintrag To 1 Step -1
    mstrTabellenEintrag = Peaktabelle(mlngI).Ereignis
    If Left(mstrTabellenEintrag, 1) = "F" Then
        If Mid(mstrTabellenEintrag, 2, 2) Like gIntRecyclingFlasche Then
            Aktuelle_Fraktionsflasche = "Recycling"
        ElseIf Mid(mstrTabellenEintrag, 2, 2) Like gIntAbfallFlasche Then
            Aktuelle_Fraktionsflasche = "Abfall"
        Else
            Aktuelle_Fraktionsflasche = Left(mstrTabellenEintrag, 3)
        End If
    End If
Exit Function
Next mlngI
End Function

```

Der Fraktionsflaschenhandler ermittelt die nächste freie Fraktionsflasche. Die zu befüllende Fraktionsflasche wird zurückgegeben.

Fall 1 bis 12 wird für die direkte Flaschenauswahl verwendet.

Fall 0 übergibt an den Fraktionsflaschenhandler bzw. an die Automatik.

Schritt 1: Peakarray bzw. mintFlaschenNummer lesen und entscheiden. Fehlt ein Eintrag, wird eine Fehlermeldung ausgegeben und ein entsprechender Eintrag gefordert.

```
Public Function Fraktionsflaschenhandler(Fall As Integer) As Integer
Dim NeuesVolumen As Single
Dim NeueFlaschenNummer As Integer
Select Case Fall
    Case 1 To 12
        If FraktionsVolumen(Fall).LaufzeitVolumen > 0 Then
            Fraktionsflaschenhandler = Fall
        Else
            MsgBox "Anzufahrende Fraktionsflasche i" & Fall &
                " ist nicht angeschlossen oder voll.
            Bitte schließen Sie eine Flasche an. ",
            vbInformation + vbOKOnly, " ACHTUNG !!!"
1:
            NeuesVolumen = CSng(InputBox(" Tragen Sie bitte das Flaschenvolumen ein.
                ", "Neues Flaschenvolumen", "500"))
            If IsNumeric(NeuesVolumen) = True And NeuesVolumen > 0 Then
                FraktionsVolumen(Fall).LaufzeitVolumen = NeuesVolumen
                FraktionsVolumen(Fall).StartVolumen = NeuesVolumen
                FraktionsVolumen(Fall).Zustand = 0
                Fraktionsflaschenhandler = Fall
                Exit Function
            Else
                MsgBox " Falscher Eintrag. Bitte Wiederholen Sie ihre Eingabe",
                    vbInformation + vbOKOnly, " ACHTUNG !!!"
                GoTo 1
            End If
        End If
    Case 0
        For mlngI = 1 To 12
            If FraktionsVolumen(mlngI).Zustand = 0 Then
                If mlngI <> gIntRecyclingFlasche Or mlngI <> gIntAbfallFlasche Then
                    If FraktionsVolumen(mlngI).LaufzeitVolumen > 0 Then
                        Fraktionsflaschenhandler = CInt(mlngI)
                        Exit Function
                    End If
                End If
            End If
        Next mlngI
        MsgBox "Es konnte keine unbenutzte Flasche ermittelt werden. Freie
            Flaschennummer und Volumen angeben. ", vbInformation + vbOKOnly,
            "ACHTUNG !!!"
2:
```

```

NeueFlaschenNummer = CInt(InputBox(" Tragen Sie bitte die Flaschennummer
                                     ein. ", "Neue Flaschennummer", "1"))
If IsNumeric(NeueFlaschenNummer) = True And NeueFlaschenNummer > 0 And
    NeueFlaschenNummer < 13 Then
    NeuesVolumen = CSng(InputBox(" Tragen Sie bitte das Flaschenvolumen
                                     ein.", "Neues Flaschenvolumen", "500"))
If IsNumeric(NeuesVolumen) = True And NeuesVolumen > 0 Then
    FraktionsVolumen(NeueFlaschenNummer).LaufzeitVolumen = NeuesVolumen
    FraktionsVolumen(NeueFlaschenNummer).StartVolumen = NeuesVolumen
    FraktionsVolumen(NeueFlaschenNummer).Zustand = 0
    Fraktionsflaschenhandler = NeueFlaschenNummer
    Exit Function
Else
    MsgBox " Falscher Eintrag. Bitte Wiederholen Sie ihre Eingabe",
        vbInformation + vbOKOnly, " ACHTUNG !!!"
    GoTo 2
End If
Else
    MsgBox " Falscher Eintrag. Bitte Wiederholen Sie ihre Eingabe",
        vbInformation + vbOKOnly, " ACHTUNG !!!"
    GoTo 2
End If
End Select
End Function

```

### 2.9.6 Das Steuerrechnerprogramm CHRODOS

Der Steuerrechner erfasst die sechs Analogdatenspuren (Extinktion, lineare Intensität, Wellenlänge, Drehwert, Pumpenfluss, Pumpendruck) sowie alle Digitalsignale der Advantechkarte. Die Erfassung von Messdaten in einem separaten Rechner ist gängige Praxis und gewährleistet eine konstante Datenerfassung. Bei dem verwendeten Rechner handelt es sich um einen 386 DX 40 mit 8 MB Speicher und einer 120 MB Festplatte. Das Betriebssystem ist DOS 6.22. Die Datenübergabe an den Leitrechner erfolgt über die serielle Schnittstelle.

Das Programm wurde in QuickBasic 4.5 geschrieben. Es wurden keine Advantechtreiber verwendet, sondern die Register der AD-Karte direkt angesprochen.

#### Quellcode von *Chrodos.bas*:

##### Deklaration der Prozeduren

```

DECLARE SUB Messung ()
DECLARE SUB Zeitabfrage ()
DECLARE SUB Mittelung1 ()
DECLARE SUB AnalogOut ()
DECLARE SUB DigitalOut ()
DECLARE SUB EingabeAuswerten ()

```

```

DECLARE SUB Ausgang ()
DECLARE SUB ComAbfrage ()
DECLARE SUB Dateneuebergabe ()

```

### Deklaration der Variablen

DIM SHARED Taste\$	Tastaturabfrage
DIM SHARED Kanal%	[Integer] Kanalwahl
DIM SHARED Summe&(0 TO 5)	[Long] AIArray
DIM SHARED Messzyklen&	[Long] Datenzähler
DIM SHARED MesszyklenNeu&	Neu übergebener Datenzählerwert
DIM SHARED MlAufloesung!	übergebene Messauflösung
DIM SHARED Zeitdifferenz!	Zeitdifferenz AktuelleZeit - letzteZeit
DIM SHARED LetzteZeit!	[Single] letzte erfasste Messzeit
DIM SHARED Messwert!(0 TO 5)	Gemittelte und kalibrierte Messwerte
DIM SHARED GainAI%(0 TO 5)	Spannungsvorgaben Analog In
DIM SHARED AOLow%	Analog Out lowbyte Vorgabe
DIM SHARED AOHigh%	Analog Out highbyte Vorgabe
DIM SHARED Fluss!	
DIM SHARED DOByteFra%	
DIM SHARED DOByteLoe%	
DIM SHARED DOByteInj%	
DIM SHARED DOBytePum%	
DIM SHARED DOByteUV%	
DIM SHARED DOBytePol%	
DIM SHARED DOByteMV3%	
DIM SHARED DOByteMV2%	
DIM SHARED DOByte0%	Digital Output Kanal Port 0
DIM SHARED DOByte1%	Digital Output Kanal Port 1
DIM SHARED AOPort%	Analog Out Port (1 oder 2)
DIM SHARED Auswahl\$	
DIM SHARED Param1\$	
DIM SHARED Inj%	[integer] Status des Injektionsventils

```
DIM SHARED Nachricht AS STRING
```

```
CONST port% = &H220
```

Es folgen die Initialisierungen

```
dummy% = INP(port + 4)
```

```
OUT port + 11, 1
```

mode: 1, internal trigger

```
OUT port + 10, 0
```

mode: 0, Startkanal des Multiplexers

```
GainAI%(0) = 1
```

Gain: 1, +/- 2,5V Range bei +/- 5V max.  
(Polarimeter)

```
GainAI%(1) = 1
```

Gain: 1, +/- 2,5V Range bei +/- 5V max.  
(Extinktion)

```
GainAI%(2) = 1
```

Gain: 1, +/- 2,5V Range bei +/- 5V max.  
(Intensität)

```
GainAI%(3) = 0
```

Gain: 0, +/- 5V Range bei +-5V max.  
(Wellenlänge)

```
GainAI%(4) = 2
```

Gain: 2, +/- 1,25V Range bei +/- 5V max.  
(Fluss)

```
GainAI%(5) = 2
```

Gain: 2, +/- 1,25V Range bei +/- 5V max.  
(Druck)

```
MesszyklenNeu& = 10000
```

```
MAufloesung! = .2
```

```
LetzteZeit! = TIMER / 86400!
```

Event auf COM2 mit Sprungmarke „Buffer“

```
ON COM(2) GOSUB Buffer
```

Das Eventtrapping wird gestartet

```
COM(2) ON
```

COM 2 wird geöffnet. 9600 Baud, ohne Parity, 8 Bit, 1 Stopbit, ohne Wartezeiten und Handshake. Je 1024 Bit für Sende- und Empfangspuffer.

```
OPEN "COM2: 9600,n,8,1, cd0,cs0,ds0,op0,rs,tb1024,rb1024" FOR RANDOM AS #1
```

Protokolldatei wird erstellt.

```
OPEN "c:\daten\daten.txt" FOR OUTPUT AS #2
```

Hier beginnt die eigentliche Programmschleife:

Zeitschleife zum Speichern der Daten wird aktiviert.

```
TIMER ON
```

```
ON TIMER(600) GOSUB sichern
```

Tastaturabfrage. Mit der Taste Esc kann das Programm beendet werden.

```
DO
  Taste$ = INKEY$
  IF Taste$ = CHR$(27) THEN
    CLOSE #2
    CLOSE #1
    COM(2) OFF
    Ausgang
    END
  END IF
```

Anschließend werden die Messzyklen neu gesetzt und die Daten akkumuliert, gemittelt und übergeben. Danach wird der Empfangspuffer gelesen und verarbeitet.

```
Messzyklen& = MesszyklenNeu&
FOR i& = 1 TO Messzyklen&
  Messung
NEXT i&
Mittelung1
Zeitabfrage
Datenuebergabe

LOOP
Buffer:
ComAbfrage
RETURN

sichern:
CLOSE #2
OPEN "c:\daten\daten.txt" FOR APPEND AS #2
RETURN
```

Es folgen die Prozeduren:

**SUB AnalogOut STATIC**

Weist die eingegebenen Werte der beiden analogen Steuersignale der Advantechkarte zu.

AOhigh: Werte von 0 bis 15 in 0,625V Schritten

AOLow: Werte von 0 bis 255 in 0,00245V Schritten

```
SELECT CASE AOPort%
  CASE 1
    OUT port + 4, AOLow%
    OUT port + 5, AOHigh%
  CASE 2
    OUT port + 6, AOLow%
    OUT port + 7, AOHigh%
END SELECT
END SUB
```

**SUB Ausgang STATIC**

```

OUT port + 13, 0
OUT port + 14, 0
END
END SUB

```

#### **SUB ComAbfrage STATIC**

ComString\$ nimmt die am Comport übergebenen Zeichen entgegen.

Der Übergabestring wird auf „Return“ als Stopmarke geprüft, und die Zeichen links davon werden in die Variable „Eingabe“ geschrieben.

```

z% = 1
Auswahl$ = ""
Param1$ = ""
Comstring$ = Comstring$ + INPUT$(LOC(1), #1)
PRINT Comstring$
IF RIGHT$(Comstring$, 1) = CHR$(13) THEN
    Nachricht = LEFT$(Comstring$, LEN(Comstring$) - 1)
    Nachricht = UCASE$(Nachricht)
    g% = LEN(Nachricht)
    FOR i% = 1 TO g%
        k$ = MID$(Nachricht, i%, 1)
        IF k$ = CHR$(59) THEN
            z% = z% + 1
            GOTO 1
        END IF
        SELECT CASE z%

            CASE 1
                Auswahl$ = Auswahl$ + k$
            CASE 2
                Param1$ = Param1$ + k$
        END SELECT
    1 :
        NEXT i%
        EingabeAuswerten
        Comstring$ = ""
    END IF
END SUB

```

Datenübergaben: Bildschirm, Comport und Festplatte.

#### **SUB Dateneuebergabe STATIC**

```

PRINT USING "##.##;###.####;###.####;#####;####;###.#;####.#;#####";
(Zeitdifferenz! * 86400); Messwert!(0); Messwert!(1); Messwert!(2); Messwert!(3);
Messwert!(4); Messwert!(5); Messzyklen&

PRINT #2, USING "##.#####;##.#####;##.#####;####.#;###.#;##.##;###.#;###";
Zeitdifferenz!; Messwert!(0); Messwert!(1); Messwert!(2); Messwert!(3);

```



```

Messwert!(4); Messwert!(5); Inj%

PRINT #1, USING "##.#####;##.#####;##.#####;#####.;###.##;###.##;###.##;###.##;###";
Zeitdifferenz!; Messwert!(0); Messwert!(1); Messwert!(2); Messwert!(3);
Messwert!(4); Messwert!(5); Inj%

END SUB

```

Die Bits der digitalen Ports auf der Advantechkarte werden gesetzt.

DOPort 0 und 1 teilen die 16 Digitalausgänge auf die beiden 8 Bit Ports der Karte auf.

```

SUB DigitalOut STATIC

DOByte0% = DOByteFra% + DOByteLoe%
OUT port + 13, DOByte0%

DOByte1% = DOByteInj% + DOBytePum% + DOByteUV% + DOBytePol% + DOByteMV2% +
DOByteMV3%
OUT port + 14, DOByte1%

END SUB

```

Die vom Leitreechner übergebenen Steuersignale werden ausgewertet.

```

SUB EingabeAuswerten STATIC

```

Analogdaten in 12 Bit Auflösung.

```

IF Auswahl$ = "AO1" THEN
  AOPort% = 1
  Fluss! = (VAL(Param1$) / 10)
  Wert! = Fluss / 3.75
  Wert! = Wert! / .625
  AOHigh% = FIX(Wert!)
  Wert! = ((Fluss / 3.75) - (AOHigh% * .625)) / (10 / 4096)
  AOLow% = FIX(Wert!)
  AnalogOut
  EXIT SUB
END IF

IF Auswahl$ = "AO2" THEN
  AOPort% = 2
  Wert! = VAL(Param1$) / 100.5
  Wert! = Wert! / .625
  AOHigh% = FIX(Wert!)
  Wert! = ((VAL(Param1$) / 100.5) - (AOHigh% * .625)) / (10 / 4096)
  AOLow% = FIX(Wert!)
  AnalogOut
  EXIT SUB
END IF

```

Auflösung in ml.

```
IF Auswahl$ = "MSZ" THEN
MlAufloesung! = (VAL(Param1$) / 10)
```

Programm wird beendet.

```
ELSEIF Auswahl$ = "END" THEN
Ausgang

ELSE
    SELECT CASE Auswahl$
```

Fraktionen DOPort 0. Schalten des 12 Wege Motorventiles.

```
    CASE "MF1"
        DOByteFra% = 15
    CASE "MF2"
        DOByteFra% = 14
    CASE "MF3"
        DOByteFra% = 13
    CASE "MF4"
        DOByteFra% = 12
    CASE "MF5"
        DOByteFra% = 11
    CASE "MF6"
        DOByteFra% = 10
    CASE "MF7"
        DOByteFra% = 9
    CASE "MF8"
        DOByteFra% = 8
    CASE "MF9"
        DOByteFra% = 7
    CASE "MF0"
        DOByteFra% = 6
    CASE "MFA"
        DOByteFra% = 5
    CASE "MFB"
        DOByteFra% = 4
    CASE "MFC"
        DOByteFra% = 3
```

Laufmittel DOPort 1. Schalten des 6 Wege Motorventiles. Dabei muss das Magnetventil MV2 ebenfalls geöffnet (64) / geschlossen (0) werden.

```
    CASE "ML0"
        DOByteMV2% = 0
    CASE "ML1"
        DOByteLoe% = 112
        DOByteMV2% = 64
    CASE "ML2"
        DOByteLoe% = 96
        DOByteMV2% = 64
```

```
CASE "ML3"  
    DOByteLoe% = 80  
    DOByteMV2% = 64  
CASE "ML4"  
    DOByteLoe% = 64  
    DOByteMV2% = 64  
CASE "ML5"  
    DOByteLoe% = 48  
    DOByteMV2% = 64  
CASE "ML6"  
    DOByteLoe% = 32  
    DOByteMV2% = 64
```

Injekt DOPort 1. INL = Load; INI = Injekt; IZO = Signal aufheben.

```
CASE "INL"  
    DOByteInj% = 1  
CASE "INI"  
    DOByteInj% = 2  
CASE "IZO"  
    DOByteInj% = 0
```

Pumpe DOPort. PGO = Start; PST = Stop; PZO = Signal aufheben.

```
CASE "PGO"  
    DOBytePum% = 4  
CASE "PST"  
    DOBytePum% = 8  
CASE "PZO"  
    DOBytePum% = 0
```

UV Zero DOPort 1. UVZ = Zero; UVO = Signal aufheben.

```
CASE "UVZ"  
    DOByteUV% = 32  
CASE "UVO"  
    DOByteUV% = 0
```

Polarimeter Zero DOPort 1. POZ = Zero; POO = Signal aufheben.

```
CASE "POZ"  
    DOBytePol% = 16  
CASE "POO"  
    DOBytePol% = 0
```

Zyklischer Lauf. ZY1 = Start; ZY2 = Stop.

```
CASE "ZY1"  
    DOByteMV2% = 0  
    DOByteMV3% = 128  
CASE "ZY2"  
    DOByteFra% = 3  
    DOByteMV2% = 64
```

```
DOByteMV3% = 0
```

Nullstellungen. Alle Signale werden gelöscht.

```

CASE "DZ0"
    DOByteFra% = 0
    DOByteLoe% = 0
    DOBytePol% = 0
    DOByteUV% = 0
    DOBytePum% = 0
    DOByteInj% = 0
    DOByteMV2% = 0
    DOByteMV3% = 0
CASE ELSE
    PRINT "Fehler in den Com - Daten (select case in EingabeAuswerten)"
END SELECT

```

Übergabe an DigitalOut.

```

DigitalOut
END IF
END SUB

```

Messroutine der Analogkanäle. Es wird ein Gainarray aufgezo- gen und über die Software getriggert. Die erhaltenen Daten werden im Summe& - Array gespeichert.

Hier ist die Reihenfolge der Funktionsaufrufe sehr wichtig !!!

**SUB Messung STATIC**

```

OUT port + 10, 0
FOR Messkanal% = 0 TO 5

```

GainArray AI Spannungsanpassung.

```
OUT port + 9, GainAI%(Messkanal%)
```

Zeitschleife, da die Software schneller als die Hardware ist.

```

FOR dummy% = 1 TO 1
    gh% = gh% + 1
    gh% = 0
NEXT dummy%

```

Software Trigger wird gesetzt.

```
OUT port + 12, 0
```

Warteschleife bis neue Daten anliegen. Dabei werden zuerst die High Byte Daten gelesen und danach die Low Byte Daten. Anschliessend wird der Multiplexerkanal erhöht und die Daten in ein Array geschrieben.

```

FOR warten% = 1 TO 1000
    dh% = INP(port + 5)
    IF dh% < 16 THEN EXIT FOR
NEXT warten%

```

```

dl% = INP(port + 4)
OUT port + 10, Messkanal% + 1
Summe&(Messkanal%) = Summe&(Messkanal%) + dh% * 256 + dl%
NEXT Messkanal%

END SUB

```

Die gesammelten (addierten) Werte aus der Messung werden gemittelt und kalibriert.

```

SUB Mittelung1 STATIC

DIM Zwischenwert!(0 TO 5)
FOR Messkanal% = 0 TO 5
    Zwischenwert!(Messkanal%) = (Summe&(Messkanal%) / Messzyklen&) - 2048
    Summe&(Messkanal%) = 0
NEXT Messkanal%

```

**Berechnung der Signale:**

12 bit Auflösung liefert Bytemax 4096 im +/- Wertebereich.

1 Schritt: Wert - 2048 liefert Nullstellung. (4096/2)

2 Schritt: Multiplikation mit dem vorgegebenen Faktor aus Gainarray und ByteMax

3 Schritt: Offset und Kalibrierungen

0: Drehwert; 1: Extinktion; 2: Lin. Intensität; 3: Wellenlänge; 4: Fluss; 5: Druck

```

Messwert!(0) = (Zwischenwert!(0) * (5 / 4096))
Messwert!(1) = (Zwischenwert!(1) * (5 / 4096))
Messwert!(2) = (Zwischenwert!(2) * (5 / 4096))
Messwert!(3) = ABS(Zwischenwert!(3) * (10 / 4096))
Messwert!(4) = (Zwischenwert!(4) * (2.5 / 4096))
Messwert!(5) = (Zwischenwert!(5) * (2.5 / 4096))

```

**Kalibrierungen.**

```

Messwert!(0) = (Messwert!(0) + .0405) 'oder .0405
Messwert!(1) = (Messwert!(1) + .001)
Messwert!(2) = (Messwert!(2) * 1000) + 1
Messwert!(3) = ((Messwert!(3) - .219) / .00512)
Messwert!(4) = (Messwert!(4) * 50) - .35
Messwert!(5) = (Messwert!(5) + .03) * -250

```

**Stand des Injektionsventils wird ausgelesen.**

```

Inj% = INP(port + 6)
END SUB

```

**Zeitabfrage und Setzen der Poolinganzahl.**

```

SUB Zeitabfrage STATIC

AktuelleZeit! = TIMER / 86400!
Zeitdifferenz! = AktuelleZeit! - LetzteZeit!
IF Messwert!(4) >= .3 THEN
    MesszyklenNeu& = (M1Aufloesung! / (Fluss! / 60)) *

```

```
                (Messzyklen& / (Zeitdifferenz! * 86400))  
END IF  
IF AktuelleZeit! < LetzteZeit! THEN  
    Zeitdifferenz! = AktuelleZeit! + (1! - LetzteZeit!)  
END IF  
LetzteZeit! = AktuelleZeit!  
END SUB
```

### 2.9.7 Steuerdatentabelle

Die Datenerfassung sendet die von CHROMATO (Windows) empfangenen Befehle über den Commport an den Steuerrechner.

Dabei handelt es sich um die digitalen und analogen Steuersignale, die Poolingrate und das Programmende.

Die Datenübergabe erfolgt nach dem allgemeinen Schema: „XXX“ + Chr\$(13)

Steuersignal	Beschreibung
<b>Analog Out</b>	
AO1	Pumpenfluss
AO2	Wellenlänge
	Bsp.: AO2-dh%;dl%;chr\$(13)
<b>Digital Out</b>	
12 – Wege Motorventil	Motorventil Fraktionen (State = 16 – n)
MF1	Fraktion 1; Byte 15; Kanal 0
MF2	Fraktion 2; Byte 14; Kanal 0
MF3	Fraktion 3; Byte 13; Kanal 0
MF4	Fraktion 4; Byte 12; Kanal 0
MF5	Fraktion 5; Byte 11; Kanal 0
MF6	Fraktion 6; Byte 10; Kanal 0
MF7	Fraktion 7; Byte 9; Kanal 0
MF8	Fraktion 8; Byte 8; Kanal 0
MF9	Fraktion 9; Byte 7; Kanal 0
MF0	Fraktion 10; Byte 6; Kanal 0
MFA	Fraktion 11; Byte 5; Kanal 0
MFB	Fraktion 12; Byte 4; Kanal 0
MFC	MV1; Byte 3; Kanal 0
6 – Wege Motorventil	Motorventil Laufmittel (State = (8-n)*16)
ML0	Kein Laufmittel; Magnetventil 2; Byte 0; Kanal 1
ML1	Laufmittel 1; Byte 112; Kanal 0 Magnetventil 2; Byte 64; Kanal 1
ML2	Laufmittel 2; Byte 96; Kanal 0 Magnetventil 2; Byte 64; Kanal 1
ML3	Laufmittel 3; Byte 80; Kanal 0 Magnetventil 2; Byte 64; Kanal 1

ML4	Laufmittel 4; Byte 64; Kanal 0 Magnetventil 2; Byte 64; Kanal 1
ML5	Laufmittel 5; Byte 48; Kanal 0 Magnetventil 2; Byte 64; Kanal 1
ML6	Laufmittel 6; Byte 32; Kanal 0 Magnetventil 2; Byte 64; Kanal 1
Pumpe	Pumpen Stellungen (State = n*4)
PGO	Pumpenstart; Byte 4; Kanal 1
PST	Pumpenstopp; Byte 8; Kanal 1
PZO	Pumpensignal löschen; Byte 0; Kanal 1
Injektventil	Injekt Stellungen (State = n)
INL	Injekt Load; Byte 1; Kanal 1
INI	Injekt Injekt; Byte 2; Kanal 1
IZO	Injektsignal löschen; Byte 0; Kanal 1
UV-Vis Spektrometer	UV-Vis Spektrometer Zero (State = n*32)
UVZ	Zero; Byte 32; Kanal 1
UVO	Signal löschen; Byte 0; Kanal 1
Polarimeter	Polarimeter Zero (State = n*16)
POZ	Zero; Byte 16; Kanal 1
POO	Signal löschen; Byte 0; Kanal 1
Allgemeine Funktionen	
DZ0	Leerlauf; Alle Variablen erhalten den Wert 0. Kanal 0 + 1
ZY1	Zyklischer Lauf Start Magnetventil 2; Byte 0; Kanal 1 (False) Magnetventil 3; Byte 128; Kanal 1 (True)
ZY2	Zyklischer Lauf Ende Magnetventil 1; Byte 3; Kanal 0 (True) Magnetventil 2; Byte 64; Kanal 1 (True) Magnetventil 3; Byte 0; Kanal 1 (False)
SZT	Setzt die Startzeit der Messung auf die aktuelle Zeit
MSZ	Setzt die Auflösung in ml
END	Beendet das Programm



## 3 Experimenteller Teil

### 3.1 Allgemeine Bemerkungen

#### 3.1.1 Arbeitstechnik

Alle Arbeitsschritte erfolgten, wenn nicht anders angegeben, in einer Argonatmosphäre (Schlenkrohrtechnik) und in wasserfreien, argongesättigten Lösungsmitteln<sup>[20, 21, 22]</sup>. Die Diiodopalladiumkomplexe konnten in nicht absolutierten Lösungsmitteln und an der Luft gehandhabt werden.

Die Vernichtung von Phosphanrückständen erfolgte mit methanolischer Hypochloritlösung.

#### 3.1.2 Spektren

*Massenspektren:* Fast Atom Bombardement (FAB); Finnigan TSQ 70, Einlaßsystem direkt, Ionisierungsenergie 79,6 eV, Ionenquellentemperatur 30°C.

*<sup>1</sup>H-NMR-Spektren:* Bruker DRX 250 (250,13MHz), interner Standard Lösemittelsignal.

*<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR-Spektren:* siehe *<sup>1</sup>H-NMR-Spektren*.

*<sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}-NMR-Spektren:* Bruker DRX 250 (101,26 MHz), externer Standard 85% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> in d<sub>6</sub>-Aceton. PP-Korrelation: Bruker DRX 250 (250,13 MHz), externer Standard 85% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> in d<sub>6</sub>-Aceton.

#### 3.1.3 Chromatographie

*Dünnschichtchromatographie:* DC-Alufolien von Merck, Schichtdicke 0.2 mm mit Merck Kieselgel 60 (5-60 µm).

*Vorchromatographie:* selbstgefertigte Glassäule (l = 50 cm, Ø = 2,5 cm), Merck Kieselgel 60 H (0,063 – 0,200 mm, 50 g) mit Kieselgur Deckschicht.

*Mitteldruckchromatographie:* selbstgebaute Glassäule (l = 95 cm, Ø = 3,3 cm) Merck Kieselgel 60 H (ausgeschwemmt auf 25 – 40 µm), Taumelkolbenpumpe E 1500 von Thomafluid, Lösemitteldruck 0.5 – 1 bar.

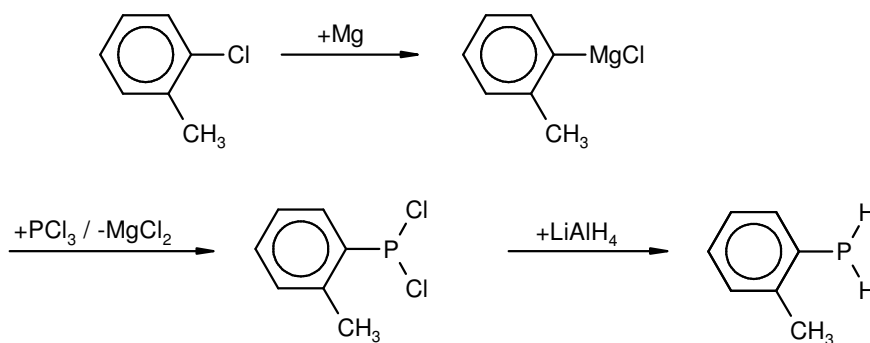
*Präparative HPLC:* selbstgefertigte Stahlsäule (l = 95 cm, Ø = 4 cm) Merck Kieselgel 60 H (ausgeschwemmt auf 9 - 15 µm), Doppelkolbenpumpe HD 2-400 von Besta.

## 3.2 Darstellung der Liganden

### 3.2.1 Mono- und Ditolylphosphane<sup>11</sup>

[(Tol)<sub>2</sub>PH und (Tol)PH<sub>2</sub> {Tol = 2-Methylphenyl-}]

Reaktionsgleichung:



12,16g (0,5 mol) Magnesium werden über drei Tage unter Argon gerührt. Dabei wird es teilweise schwarz. Zu diesem Feststoff tropft man 1/10 der Menge einer Mischung aus 58,5 ml (0,5 mol) 2-Chlortoluol und 3 mol Tetrahydrofuran. Es werden 2 ml 2-Bromtoluol zugesetzt, zum Rückfluss erhitzt, und unter langsamen Zutropfen wird innerhalb von 1,5 h der Rest der 2-Chlortoluolmischung zugegeben. Die Reaktion wird für weitere 2 h gekocht. Unter Abkühlen gibt man dann 250ml THF zu. Es bildet sich neben TolyIMgCl noch etwas TolyI<sub>2</sub>Mg. Der angefertigte Grignard wird zu einer -30°C kalten Lösung von 43,6 ml (0,5 mol) PCl<sub>3</sub> in Diethylether zugetropft. Es fällt sofort MgCl<sub>2</sub> aus. Nach 4 h ist der gesamte Grignard zugegeben. Man lässt über Nacht abreagieren und frittet vom MgCl<sub>2</sub> ab. Ein <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}-NMR zeigt 2 Verbindungen als Hauptbestandteile bei 70.49 und 217.43 ppm, wahrscheinlich (Tol)PCl<sub>2</sub><sup>12</sup> und (Tol)<sub>2</sub>PCl<sup>13</sup>.

Die etherische Lösung wird zu einer Lösung von 11,4g (0,3 mol) Lithiumaluminiumhydrid zugetropft. Nach Rühren über Nacht wird mit 1g H<sub>2</sub>O je Gramm LiAlH<sub>4</sub> hydrolysiert. Dazu gibt man konz. Salzsäure, bis die Lösung sauer reagiert. Die überstehende etherische Lösung wird abgehoben und 3\* extrahiert. Nach Abdestillieren vom Ether wird bei vollem Pumpenvakuum destilliert. Bei ca. 140°C kommt ein zähes Öl, welches im Kühler kristallisiert.

C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>P (124,1 g/mol)

Ausbeute: 19,47g (30%) an (Tol)PH<sub>2</sub>

<sup>31</sup> P{ <sup>1</sup> H}-NMR	ppm	J <sub>pH</sub> (Hz) (aus <sup>1</sup> H-NMR)	KP in °C <sub>760mm</sub>	°C
--------------------------------------	-----	---	---------------------------	----

<sup>11</sup> Journal of Organic Chemistry, **22**(1202-1206)

<sup>12</sup> Kp<sub>0.5mm</sub> = 147 - 150°C, Kp<sub>0.1mm</sub> = 128 - 132°C, ρ = 1.159 g/ml, (Beilstein: 16 769e, IV 970)

<sup>13</sup> Kp<sub>12mm</sub> = 127 - 129°C, ρ = 1.317 g/ml, (Beilstein: 16 765c, IV 974)

TolPH <sub>2</sub>	130.9	200	178	52-54 <sub>0.5mm</sub>
Tol <sub>2</sub> PH	59.1	219	306	140-145 <sub>0.1mm</sub>

### 3.2.2 Monophenylphosphan<sup>[23]</sup>

162,7 g (1,984 mol) phosphorige Säure und 70,5 g (0,496 mol) Phenylphosphinsäure werden bei 7 mbar Druck und 70°C am Rotationsverdampfer zusammengeschmolzen und getrocknet. Die gebildete klare Lösung, es können sich aber auch schon Kristalle bilden, wird einer Pyrolyse unterzogen. Hierbei erhitzt man mit einem Bunsenbrenner auf 270°C. Dabei bilden sich schon bei 170°C Blasen, bis sich bei ca. 230°C die Reaktionstemperatur einpendelt. Hauptprodukte sind Wasser, Phosphorsäure, Phenylphosphonsäure, Phosphan, Phenylphosphan und Benzol. Gebildetes Phosphan PH<sub>3</sub> wird in einer Waschflasche mit 2,5 l Hypochloritlösung abgefangen, wobei sich die Lösung entfärbt. Gegen Ende der Pyrolyse muß die Temperatur noch einmal auf 250°C erhöht werden. Das Gemisch aus Phenylphosphan und Benzol wird in ein Schlenkrohr übergetrieben, welches festes Kaliumhydroxid enthält. Es bildet sich eine unten stehende wässrige Phase und eine trübe, nach längerem Stehen klare organische Phase. Die Phasen werden im Argonstrom voneinander getrennt und der Gehalt an Phenylphosphan wird durch <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie bestimmt.

C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>P (110,1 g/mol)

Ausbeute: 23,282 g Pyrolyseprodukt enthalten 5,425 g Benzol und 17,857 g Phenylphosphan (162 mmol).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ = 3,89 (d, 2H, PH<sub>2</sub>, J<sub>HP</sub> = 198 Hz), 7,15 - 7,38 (m, 5H, Ph)

<sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ = 121,06 (s)

### 3.2.3 [P(R,S),3R,4R,P'(R,S)]-3,4-Bis(phenylphosphanyl)pyrrolidiniumhypochlorid 2a, b, c<sup>[23, 24]</sup>

6,11 g (156,3 mmol) Kalium werden in einem großen Schlenkrohr (1l) in 150 ml Dioxan aufgenommen. Nach Zugabe des obigen Gemisches aus 5,425 g Benzol und 17,857 g (162,3 mmol) Phenylphosphan erhitzt man langsam auf 90°C. Bei dieser Temperatur schmilzt das Kalium und reagiert unter starker Wasserstoffentwicklung, wobei sich die Reaktionslösung gelb färbt. Man lässt die Lösung 4h bei 90°C, bis das Kalium vollständig abreagiert hat. Danach wird das Dioxan bei 50°C Badtemperatur im Vakuum bis zur Trockene vom gelben kristallinen Feststoff abgezogen. Das gebildete Kaliumphosphid wird in 150 ml DMF gelöst und auf -40°C gekühlt. Zu dieser tief dunkelroten Lösung gibt man 12,48 g (39,1 mmol) in DMF gelöstes Mesylacetat **1** hinzu und lässt das Ganze über Nacht bei -40°C und danach weitere drei Tage bei -15°C rühren. Nach dem Auftauen wird das DMF über ein U-Rohr abgezogen und der Rückstand gut getrocknet, da DMF die folgende Verteilung (Phasentrennung) stört. Das trockene Produkt wird in 100 ml Toluol aufgenommen und mit etwas 2N HCl angesäuert. Es wird die stöchiometrische Menge, 2N HCl, benötigt wie Kalium

eingesetzt wurde, in diesem Fall also ca. 120 ml 2N HCl. Hierbei wird das Phosphid ins Phosphan überführt. Dabei sollte aber noch kein Produkt ausfallen. Nachdem sich ein Großteil bzw. alles entfärbt hat, gibt man die restliche Säure hinzu, wobei sich das Produkt sofort bildet. Der Niederschlag wird mehrere Stunden gerührt, anschließend abgefrittet und mit Toluol und 2N HCl gewaschen. Vorhandene Salze werden mit einem Toluol-/Wassergemisch (1:1) ausgewaschen. Das Produkt wird nun bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

$C_{16}H_{20}ClNP_2$  (323,7 g/mol)

Ausbeute: 6,0 g (47,4 %)

$^{31}P\{^1H\}$ -NMR (MeOH, ppm):  $\delta = -52.314$  bis  $-55.932$  (m). Eigentlich werden zwei  $A_2$  Singulets und ein AB Doublett erwartet. Durch Deuteriumeffekte (Protonenaustausch) ist das Spektrum aber in vier Multipletts aufgespalten, bei denen eine eindeutige Zuordnung nicht möglich ist.

### 3.2.4 [P(R,S),3R,4R,P'(R,S)]-1-(tert.-Butoxycarbonyl)-3,4-bis(phenylphosphanyl)pyrrolidin **3a, b, c**<sup>[23]</sup>

6 g (18,5 mmol) **2a, b, c** werden in 50 ml Wasser/Methylenchlorid suspendiert. Dazu tropft man eine Lösung von 5,5 g (55 mmol) Kaliumhydrogencarbonat in 20 ml Wasser hinzu. Es wird so lange gerührt, bis Wasser und Methylenchlorid zwei klare Phasen bilden. Danach tropft man vorsichtig eine Lösung von 7 g (32,1 mmol) Di.-tert.-Butyldicarbonat in 10 ml Methylenchlorid zu, wobei man eine Eiskühlung bereithält. Man rührt 16 – 24 h und drückt dann die organische Phase über Kieselgur ab. Die wässrige Phase wird dreimal mit je 15 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden danach bis zur Trockene eingeeengt. Das zurückbleibende Öl wird in 40 ml Ethanol aufgenommen und über Nacht am Rückfluss gekocht, um verbleibendes Di.-tert.-Butyldicarbonat zu vernichten. Das Ethanol wird abgezogen, und das zurückbleibende farblose, ölige Produkt wird zwei Tage bei 40°C im Hochvakuum getrocknet.

$C_{21}H_{27}NO_2P_2$  (387,4 g/mol)

Ausbeute : 6,77 g (94,5%)

$^{31}P\{^1H\}$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm):  $\delta = -46, 1$  bis  $-52,1$  (m)

### 3.2.5 [P(R,S),3R,4R,P'(R,S)]-1-(tert.-Butoxycarbonyl)-3,4-bis(chlorphenylphosphanyl)pyrrolidin **5a, b, c**<sup>[23]</sup>

6,77 g (16,2 mmol) **3a, b, c** werden in 120 ml THF gelöst und mit 3 g (76,7 mmol) Kalium versetzt. Man rührt ca. 5 h und drückt die rote Lösung über Kieselgur ab. Die Lösung wird auf 0°C gekühlt und mit 4,08 ml (32 mmol) Trimethylchlorsilan titriert, wobei die Farbe am Äquivalenzpunkt verschwindet. Das THF wird abgezogen, der Rückstand in 100 ml

Methylenchlorid aufgenommen und mit 7,66g (32 mmol) Hexachlorethan versetzt. Hierbei muss unbedingt auf Eiskühlung geachtet werden. Man läßt zwei bis drei Tage rühren und überprüft durch  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR, ob die Reaktion vollständig ist. Dann wird das Lösungsmittel abgezogen und die Substanz bei 40°C im Hochvakuum getrocknet.

$\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{NO}_2\text{P}_2$  (456,3 g/mol)

Ausbeute: Wurde nicht bestimmt, da die Substanz weder isoliert noch gereinigt wurde.

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , ppm):  $\delta = 83,4$  bis  $88,5$  (m)

### **3.2.6 [P(R,S),3R,4R,P'(R,S)]-1-(tert.-Butoxycarbonyl)-3,4-bis[(2-methylphenyl)phenylphosphanyl]pyrrolidin L-6a, b, c**

Darstellung der Grignardverbindung:

0,786 g (32 mmol) durch trockenes Rühren über Nacht aktivierte Magnesiumspäne werden mit 30 ml THF übergossen. Nun gibt man portionsweise die 4,092 g bzw. 3,8 ml (32 mmol) 2-Chlortoluol hinzu. Da die Grignardreaktion nicht starten wollte, wurde noch etwas Jod zugegeben. Außerdem wurde ein Ultraschallbad statt dem Ölbad verwendet.

**5a, b, c** werden in 100 ml THF gelöst und auf  $-70^\circ\text{C}$  gekühlt. Die Grignardverbindung wird möglichst langsam unter schnellem Rühren zugegeben. Nach 15 Minuten gibt man 5–10 ml Methanol zum Vernichten von überschüssigem Grignardreagenz hinzu und rührt weitere 15 Minuten. Man erwärmt auf Raumtemperatur und zieht das THF ab. Aufgearbeitet wird in einem Zweiphasensystem aus Wasser und Toluol, wobei die ganze anorganische Salzfracht in die wässrige Phase, und das Produkt in die organische Phase geht. Die Toluolphase wird über Kieselgur abgedrückt, die wässrige Phase wird noch zweimal extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, das Lösungsmittel abgezogen und das Rohphosphan im Hochvakuum getrocknet.

$\text{C}_{35}\text{H}_{39}\text{NO}_2\text{P}_2$  (567,2 g/mol)

Ausbeute: 7,73 g (77,9% bezogen auf 3a, b, c)

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , ppm):  $\delta = -24,5$  bis  $-20,7$  (m)

MS(FAB), m/z: 567,2 [M+], 493,2 [M+ - OtBu]

### **3.2.7 [P(R,S),3R,4R,P'(R,S)]-1-(tert.-Butoxycarbonyl)-3,4-bis([2-methylphenyl) - phosphanyl]pyrrolidin 8a, b, c**

22,094 g (178 mmol) Monotolylphosphan werden in 80 ml Dioxan gelöst und mit 6,96 g (178 mmol) Kalium versetzt. Die Lösung färbt sich gelb und es entweicht  $\text{H}_2$ -Gas. Unter Erhitzen wird solange gerührt, bis alles Kalium geschmolzen ist. Nach weiteren 2 h wird das Dioxan abgezogen und der Rückstand bei  $-40^\circ\text{C}$  in ca. 80 ml DMF gelöst. Danach werden 14,37 g (45 mmol) Mesylacetat **1** in 30 ml DMF dazugegeben. Die rot gefärbte Lösung wird 24 h gerührt, wobei sie erstarrt. Unter langsamem Rühren wird auf RT erhitzt. Das

Lösemittel wird abgezogen. Das trockene Produkt wird in 100 ml Toluol aufgenommen und mit etwas 2N HCl angesäuert. Es wird die stöchiometrische Menge, 2N HCl, benötigt wie Kalium eingesetzt wurde. Hierbei wird das Phosphid ins Phosphan überführt. Dabei sollte aber noch kein Produkt ausfallen. Nachdem sich ein Großteil bzw. alles entfärbt hat, gibt man die restliche Säure hinzu, wobei sich das Produkt sofort bildet. Der Niederschlag bzw. das Öl wird mehrere Stunden gerührt, anschließend abgefrittet und mit Toluol und 2N HCl gewaschen. Vorhandene Salze werden mit einem Toluol/Wassergemisch (1:1) ausgewaschen. Das Öl wird nun in 100 ml Dichlormethan aufgenommen und mit 19,64 g (90 mmol) Di.-*tert.*-Butyldicarbonat in 10 ml Dichlormethan tropfenweise versetzt. Nachdem über Nacht gerührt wurde, wird das Lösemittel abgezogen und das Produkt in Ethanol aufgenommen und über Rückfluss gekocht. Das Ethanol wird anschließend abgezogen, und der gebildete Feststoff wird gut getrocknet.

Das erhaltene Produkt wurde nicht weiter aufgereinigt, sodass im  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR mehrere Banden im Bereich von  $\delta = -43$  bis  $-50$  ppm auftraten.

$\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{NO}_2\text{P}_2$  (415,45 g/mol)

Ausbeute : 16,68 g (89%)

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , ppm):  $\delta = -43$  bis  $-50$  (s)

### **3.2.8 [3R,4R]-1-(*tert.*-Butoxycarbonyl)-3,4-bis[Di-(2-methylphenyl)phosphanyl]pyrrolidin 11**

16,68 g (40 mmol) **8a, b, c** werden in 200 ml THF gelöst und mit 8,8 g (225 mmol) Kalium versetzt. Man rührt ca. 24 Stunden und drückt die rote Lösung über Kieselgur ab. Die Lösung wird auf  $0^\circ\text{C}$  gekühlt und mit 11,5 ml (90 mmol) Trimethylchlorsilan titriert, wobei die Farbe am Äquivalenzpunkt verschwindet. Das THF wird abgezogen, der Rückstand in 100 ml Methylenchlorid aufgenommen und mit 21,31 g (90 mmol) Perchlorethan versetzt. Hierbei unbedingt auf Eiskühlung achten. Man lässt zwei Tage rühren und überprüft durch  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR, ob die Reaktion vollständig ist. Dann wird das Lösungsmittel abgezogen. Unter Eiskühlung und in 200 ml THF werden langsam 56 ml (90 mmol)  $\text{ToMgCl}$  als Grignardreagenz zugegeben. Dabei wird wieder über Nacht gerührt und schließlich wird das Lösemittel abgezogen und das Produkt in Ethanol aufgenommen und 3x mit  $\text{H}_2\text{O}$  ausgeschüttelt. Dann wird das Ethanol abgezogen und das Produkt getrocknet.

$\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{NO}_2\text{P}_2$  (595,7 g/mol)

Ausbeute: Ungereinigt 20,043 g (34 mmol, 84%); vorgereinigt 15,65 g (.26 mmol, 65%)

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , ppm):  $\delta = -45$  (s)

### 3.3 Darstellung des Palladiumkomplexes

#### 3.3.1 {[P(*R,S*),3*R*,4*R*,P'(*R,S*)]-1-(*tert.*-Butoxycarbonyl)-3,4-bis[(2-methylphenyl)phenylphosphanyl]pyrrolidin-*P,P'*}diiodopalladium Pd-6a, b, c

7,73 g (13,6 mmol) Rohphosphan **L-6a, b, c** werden in 150 ml Aceton gelöst. Es werden 4,05 g (13,7 mmol) Natriumtetrachloropalladat hinzugegeben. Das Schlenkrohr wird lichtdicht in Alufolie verpackt und das Gemisch wird 24 Stunden gerührt. Danach gibt man 25 g (166mmol) NaI in 5 ml Wasser hinzu. Nach Rühren über Nacht werden die festen Bestandteile durch Abdrücken über Kieselgur entfernt. Die bräunliche Lösung wird eingeeengt und direkt für die Chromatographie verwendet.

C<sub>35</sub>H<sub>39</sub>I<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>P<sub>2</sub>Pd (927,2 g/mol)

#### 3.3.2 Chromatographie

Vorchromatographie:

Ungefähr 5 ml werden auf eine Chromatographiesäule<sup>14</sup> (2,5 x 50 cm, Kieselgel 60, 0,063 – 0,200 mm, 50 g) mit Kieselgur Deckschicht aufgetragen und mit Essigester /Methylenchlorid (10/90) als Elutionsmittel eluiert. Als Erstes kommt ein gelber Vorlauf von der Säule, welcher aber kein Phosphor enthält und verworfen werden kann. Danach läuft das Diastereomeregemisch der Palladiumkomplexe als eine rote, nicht trennbare Fraktion aus der Säule. Die Vorchromatographie wird 3x wiederholt, das Lösungsmittel abgezogen und das Diastereomeregemisch im Hochvakuum getrocknet.

MPLC-Chromatographie (Bis-DiPT):

Da kein HPLC-Trennlauf möglich war, und um eine bessere Vorreinigung zu gewährleisten wurde noch ein Trennlauf an einer MPLC-Glassäule gemacht. Als Elutionsmittel wurde ein Gemisch aus Aceton/Toluol (8/92) mit 0,3% NaI in Aceton verwendet. Hierbei gab es keine Vorläufe, sondern das Diastereomeregemisch kam wie erwartet als nicht trennbare Fraktion von der Säule. Nach Abzug des Lösungsmittels und Trocknung im Hochvakuum wurde das Gewicht bestimmt und das <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}-NMR-Spektrum aufgenommen.

C<sub>35</sub>H<sub>39</sub>I<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>P<sub>2</sub>Pd (927,2 g/mol)

Ausbeute: 9,65g (76,3%)

<sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ = 27,9 – 32,8 (m)

HPLC – Chromatographie (Bis-DiTolyl):

<sup>14</sup> Die Säule muß allerdings vorher mit einer Lösung von 0,3% NaI in Aceton gespült werden.

Die Bis-DiTolyl Rohsubstanz wurde am 24.01.2002 (KJ\_72\_06 Lauf) aufgegeben. Die Säule wurde nicht vorbehandelt.

Polarimeterstellung: OR\*10, FAC 200, AVR 2

UV-VIS: 280 nm mit Deuteriumlampe

Fluss: 2,2 ml/min (Eingestellt, Rückgabe 2,0)

Korr.Ext: Zoomfaktor: 0,245; Quadratischer Term: 0,21

Auflösung: 0,13 ml

Exp-Faktor: 5

Polarimeter Versatz: 0,6 ml

Laufmittel: Dichlormethan mit 0,5 % Aceton; entgast. Bei der Abwaage und Eingabe muss so weit als möglich unter Schutzgas (Argon) gearbeitet werden. Die erhaltenen Fraktionen müssen auch sofort abrotiert, getrocknet und unter Argon gelagert werden.

Trennmethode: WPTrennung

"[PEAK]",,,,,

2600,2600,10000000,0,0

2600,2600,10000000,0,0

2600,2600,10000000,0,0

20,2600,10000000,0,0

20,2600,10000000,0,0

2600,20,-1,0,0

2600,20,-1,0,0

2600,2600,-1,0,0

2600,2600,-1,0,0

1,,,,

Einwaage: 382 mg in 2,6 ml DCM / Aceton 0,75%

Ausbeute:

Es wurden 2 Fraktionen genommen.

DTKJ\_72\_06 F1: Tara: 89,740 g; mit Substanz: 89,772g      => 32 mg

DTKJ\_72\_06 F2: Tara: 88,804 g; mit Substanz: 88,824      => 20 mg

Probleme:

Die geringen Ausbeuten von zusammen 52 mg haben verschiedene Gründe. Durch die Lagerung als freier Ligand lag schon vor der Trennung ein größerer Teil des Liganden als Oxid vor. Durch den Trennlauf wurde ein weiterer Teil oxidiert. Die Ausbeute an oxidiertem Liganden lag nach der Regeneration bei etwa 300 mg.



Allerdings ist dies auch kein übliches Vorgehen. Um die Ausbeute zu optimieren, sollte immer nur der Palladiumkomplex der Liganden, welcher oxidationsbeständig ist, verwendet werden. Hierzu muss aber die Säule vor der Trennung mit NaI dotiert werden, um Austauschvorgänge an der Säulenpackung zu vermeiden.

#### Chromatogramm:

Die blaue (unterste) Linie zeigt den Drehwert, die rote (mittlere) Linie die Extinktion und die gelbe (oberste) Linie den Quotienten.

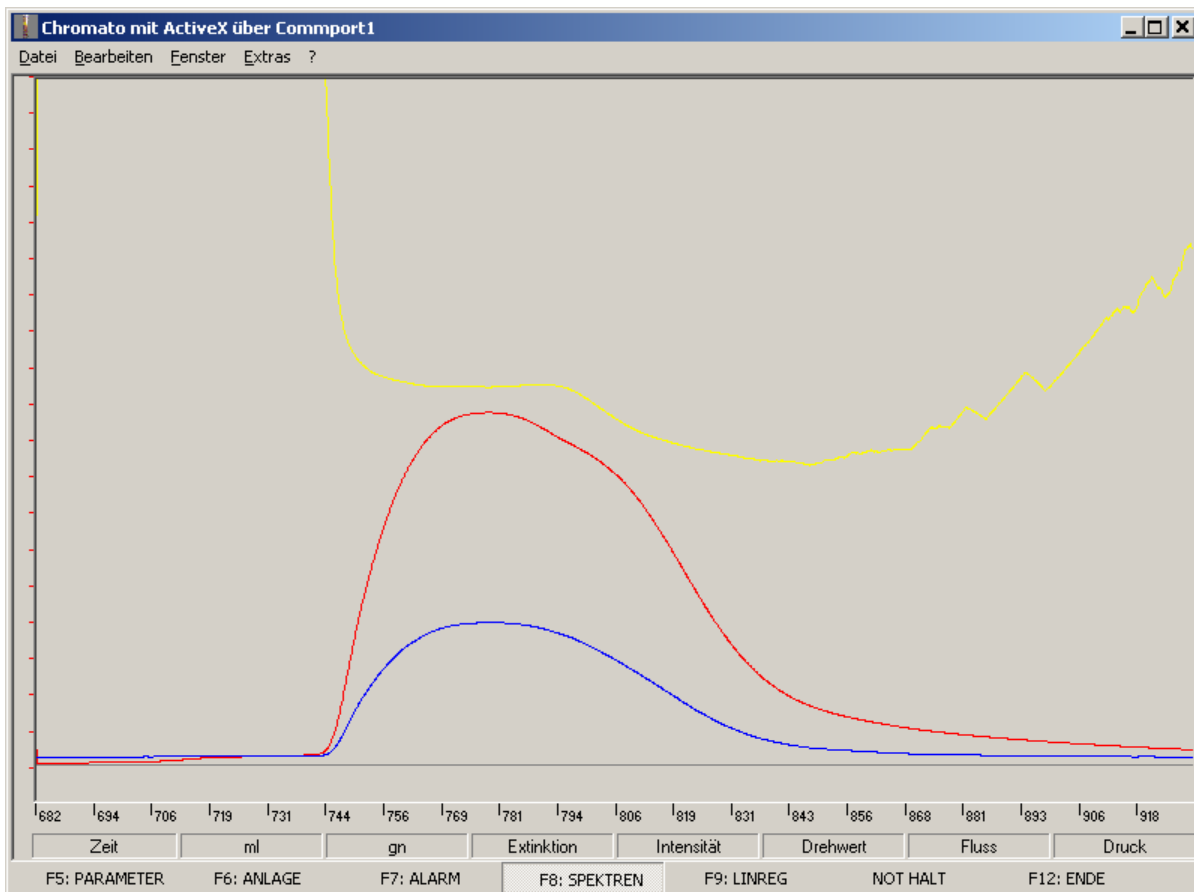


Abbildung 20: Chromatogramm der Bis-DiToyl Trennung

Ergebnisse: Fraktion 1: 0 – 748,28 ml; Abfall  
Fraktion 2: 748,28 - 791,83 ml  
Fraktion 2: 791,83 - 932,1 ml

Fraktion 2 wurde im Bereich mit gleichbleibendem Quotienten genommen. Fraktion 3 nach dem 2ten Wendepunkt und somit im Bereich eines abfallenden Quotienten.

## 4 Zusammenfassung

Neben der Darstellung der beiden Liganden war das Hauptziel der Arbeit eine spezielle HPLC-Anlagensoftware zu entwickeln und in Betrieb zu nehmen. Die Darstellung des [3*R*,4*R*]-1-(tert.-Butoxycarbonyl)-3,4-bis[di-2-methylphenyl]phosphanyl]pyrrolidin Liganden kurz: Bis-DiTolyl, und der Palladiumkomplexe aus dem [P(*R,S*),3*R*,4*R*,P'(*R,S*)]-1-(tert.-Butoxycarbonyl)-3,4-bis[(2-methylphenyl)phenylphosphanyl]pyrrolidin Liganden kurz: Bis-DiPT gelang auf dem beschriebenen Weg wie erwartet gut.

Die Trennung der Diastereomeren des Bis-DiPT-Palladiumkomplexes konnte aber noch nicht vollständig gelöst werden. Zwar gelang hier mehr durch Zufall eine Trennung, diese ist aber nicht mehr reproduzierbar und somit nicht besonders aussagekräftig. Allerdings lässt sich daraus erkennen, dass mit geeigneten Lösemittelmischungen eine Trennung möglich ist. Die Schwierigkeit bei dieser Substanz liegt an den unpolaren Resten an den aromatischen Gruppen. Diese erschweren eine Trennung an einer polaren Kieselgelsäule. Zwar kann durch Verringerung der Flussgeschwindigkeit unter 2 ml/min, durch temperierte Säulen, geringere Substanzmengen (< 500mg) oder durch optimierte Laufmittelgemische eine Trennung realisiert werden, was aber nicht primäres Ziel dieser Arbeit war.

Viel wichtiger war aus diesem Zusammenhang heraus die optimale Ansteuerung einer HPLC-Anlage und die Echtzeitauswertung der erhaltenen Ergebnisse. Betrachtet man einen gewöhnlichen präparativen Trennlauf unter den obigen Bedingungen, dauert eine Trennung 12 – 24 Stunden. Ein recht zeitraubendes Unterfangen, und nicht immer erfolgreich. Um dies zu automatisieren, könnte man auf herkömmliche HPLC-Anlagensoftware zurückgreifen. Diese ist zwar in der Lage, eine Trennung anhand von Schwellenwerten zu realisieren, was in diesem Fall aber nicht ausreicht, um wenigstens eine Fraktion schon nach dem ersten Trennlauf rein zu erhalten. Meist findet keine Basislinientrennung der einzelnen Diastereomeren statt, sondern es wird immer eine Überlagerung der Kurven geben. Diese Überlagerungen sind, betrachtet man die Chromatogramme, als Sattel erkennbar. Dieser Sattel wird aber von handelsüblicher Software nicht erkannt. Daher haben wir einen Weg gesucht, um von der reinen Schwellenwert gesteuerten Fraktionierung wegzukommen.

Es stellte sich uns die Frage: wie würde ein Chemiker eine solche Trennung realisieren? Der Mensch ist in der Lage, schon beim Entstehen einer Überlagerung diese zu erkennen und entsprechend zu reagieren. Betrachtet man dieses Vorgehen genauer, sieht man, dass es eine Funktion der Kurvensteigungen sein muss. Unser Auge kann einen kleinen Steigungsabfall oder Steigungsanstieg im Chromatogramm erkennen. Das Erkennen von Steigungsunterschieden und die Berechnung dieser Steigungen können bei bekannten Funktionen über die Ableitung erfolgen. Die erste Ableitung einer Funktion gibt ja nichts anderes als die Steigung dieser Funktion wieder. Nun galt es, diese Erkenntnisse in einer Software zu verarbeiten.

Dies bedeutete, dass neben der Peakerkennungsroutine noch eine Anlagensteuerung, eine Messwerterfassung, eine Fraktionierung mit Pooling und eine Visualisierung integriert

werden mussten. Erste Versuche, eine Kurvenfunktion zur Laufzeit dem Chromatogramm zu überlagern, scheiterten am unbekanntem Verlauf der Kurve. Auch konnte ein Vergleich der reinen Signaldaten wegen ihrer Schwankungen nicht direkt erfolgen. Es musste also gemittelt und verglichen werden. Dazu eignete sich die lineare Regressionsroutine am besten.

Das Mitteln über die kleinsten Quadrate und die direkte Ausgabe der Geradenparameter wie Steigung und Ordinatenursprung waren ein Ergebnis der Berechnungen. Weiterhin konnte durch Angabe der Anzahl an äquidistanten Messwerten ein konzeptioneller Versatz (bedingt durch die Mittelwertbildung sitzt man nicht mehr auf dem aktuellsten Messwert, sondern am Ort des berechneten Mittelwertes) berücksichtigt werden. Diese Berechnung kann auf alle Messwerte angewandt werden und ist damit nicht nur auf diesen Fall (Extinktion und Polarimeter) beschränkt. Aus den erhaltenen Werten können durch Vergleich der Steigungen Extrema wie Wendepunkte, Maxima und Minima zum Fraktionieren verwendet werden. Weiterhin können Steigungskriterien zum Fraktionieren verwendet werden und natürlich darf auch die schwellenwertgesteuerte Fraktionierung nicht fehlen.

Auf diesem Wege ist eine automatische Fraktionierung anhand der Kurvenform realisierbar. Der integrierte Fraktionierer verfügt dabei über eine Poolingfunktion. Diese ist beim Erstellen der Trennmethode ebenfalls parametrierbar, wobei der Anwender die Zielgefäße für bestimmte Fraktionen direkt auswählen kann oder einfach den automatischen Modus wie bei handelsüblichen Fraktionierern (z.B. Gilson) verwendet.

Durch die Erstellung spezieller Trennmethode bei bekannten Kurvenformen ist damit eine kontrollierte Fraktionierung mit Pooling bei vollautomatisierten Trennläufen und Mehrfachinjektionen möglich.

Was noch fehlt, ist eine Bewertung der erhaltenen Ergebnisse auf ihre Reinheit. Dazu machten wir uns die Detektionsmethoden der Spektrometer zu nutze. Beide Verfahren beruhen auf Transmissionseffekten von Licht durch flüssige Medien, wobei ihre Intensität proportional abhängig von der beteiligten Stoffkonzentration ist. Durch Korrelation, genauer Division beider Signale (Extinktion / Drehwert) erhält man bei reinen Substanzen eine Gerade mit einer Steigung von Null. Schon eine leichte Konzentrationsänderung innerhalb einer Signalquelle, verursacht durch eine Verunreinigung, ändert den Wert des Quotienten erheblich. Um dieses zu verifizieren wurden Trennungen am Bis-Di-Tolyl-Liganden durchgeführt. Durch die relativ gute Oxidationsbeständigkeit, dem vorhandenen Drehwert der Substanz, und dem Fehlen von Diastereomeren konnten wir damit das gesamte Verfahren entwickeln und optimieren. Das Ergebnis ist eine laut  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR sauber getrennte Substanz bei konstantem Quotienten.

Die Berechnungsverfahren können auch auf andere Signalquellen angewandt werden. Vorstellbar wäre eine Korrelation von UV-Vis Spektrometer und Massenspektrometer wie sie auch in im Handel erhältlichen Anlagen vorkommt. Dadurch könnte man schon zur Laufzeit eine Qualitätsbestimmung der Fraktion realisieren. Dies könnte auch als Fraktionierkriterium dienen.

Abschließend ist noch zu sagen, dass es sich um eine speziell an die vorhandene HPLC-Anlage angepasste Software handelt, welche durch die prozedurale Programmierung nicht besonders wandlungsfähig ist. Einzelne Module wie z.B. die Regressionsroutine, die Peakanalyse usw. können aber ausgekoppelt und an neue Anforderungen angepasst werden. Werden die eingehenden Signale Drehwert und Extinktion durch andere Signale ausgetauscht und über die serielle Schnittstelle an die *Chromato* Software geschickt, arbeitet die Software trotzdem weiter und liefert unter passenden Umständen auch sinnvolle Ergebnisse.

## 5 Anhang

### 5.1 Daten der Röntgenstrukturanalyse

#### 5.1.1 {[P(R),3R,4R,P'(R)]-1-(tert.-Butoxycarbonyl)-3,4-bis[(2-methylphenyl)phenylphosphanyl]pyrrolidin}-P,P'-Diiodopalladium

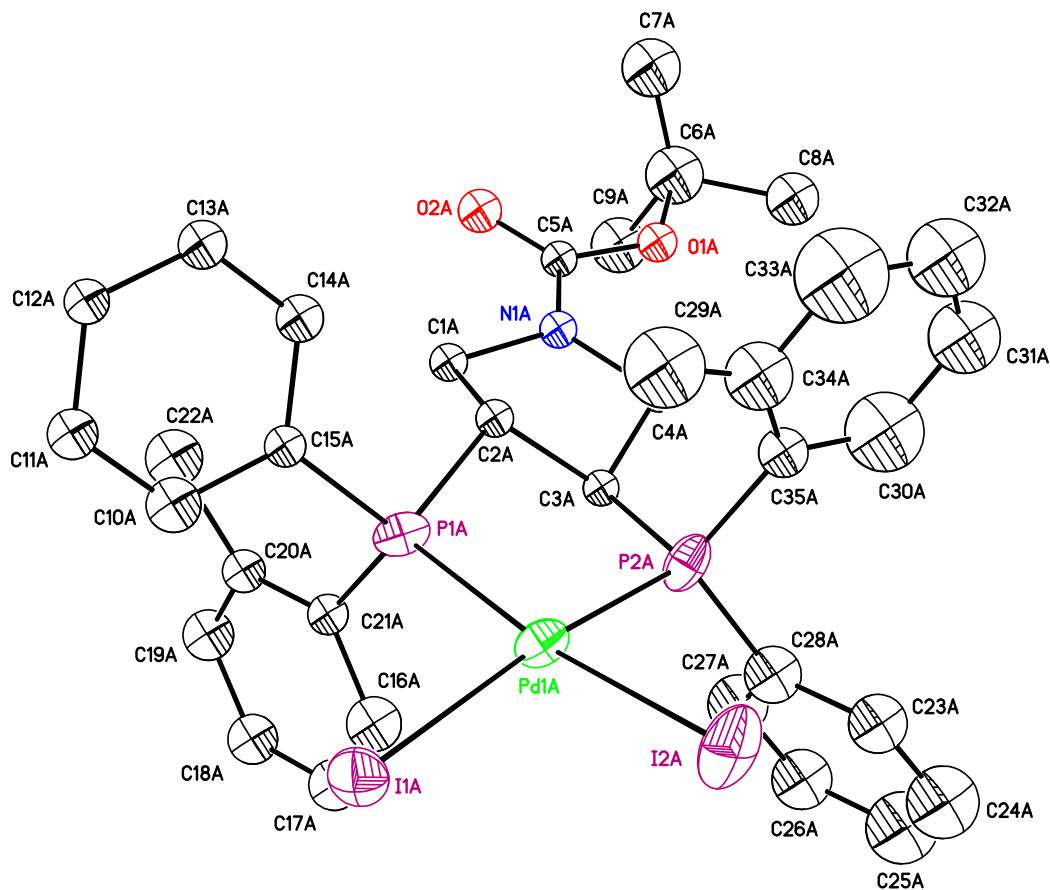


Abbildung 21: Bisäquatorialer Bis-DiPT-Palladiumkomplex

Crystal data and structure refinement for {[P(*R*),3*R*,4*R*,P'(*R*)]-1-(tert.-Butoxycarbonyl)-3,4-bis[(2-methylphenyl)phenylphosphanyl]pyrrolidin}-P,P'-Diodopalladium.

Empirical formula	C <sub>35</sub> H <sub>39</sub> I <sub>2</sub> N O <sub>2</sub> P <sub>2</sub> Pd	
Formula weight	927.81	
Temperature	213(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P2(1)	
Unit cell dimensions	a = 12.010(2) Å	α = 90°.
	b = 21.992(4) Å	β = 97.64(3)°.
	c = 15.906(3) Å	γ = 90°.
Volume	4164.0(14) Å <sup>3</sup>	
Z	4	
Density (calculated)	1.480 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	2.032 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	1816	
Crystal size	0.25x 0.35 x 0.35 mm <sup>3</sup>	
Theta range for data collection	1.95 to 20.70°.	
Index ranges	-9 ≤ h ≤ 11, -21 ≤ k ≤ 21, -15 ≤ l ≤ 15	
Reflections collected	7990	
Independent reflections	6335 [R(int) = 0.0897]	
Completeness to theta =	20.70°	88.8 %
Absorption correction	None	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>	
Data / restraints / parameters	6335 / 1 / 680	
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.161	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0693, wR2 = 0.1630	
R indices (all data)	R1 = 0.1368, wR2 = 0.1991	
Absolute structure parameter	0.10(8)	
Extinction coefficient	0.0000(2)	
Largest diff. peak and hole	0.686 and -0.496 e.Å <sup>-3</sup>	

Atomic coordinates ( $\times 10^4$ ) and equivalent isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ )  
for

{[P(R),3R,4R,P'(R)]-1-(tert.-Butoxycarbonyl)-3,4-bis[(2-methylphenyl)phenyl-  
phosphanyl]pyrrolidin}-P,P'-Diodopalladium.

U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized  $U^j$  tensor.

	x	y	z	U(eq)
Pd(1)	-366(3)	2973(1)	9337(2)	64(1)
I(1)	656(3)	2177(1)	10415(2)	85(1)
I(2)	-2241(3)	2945(2)	10031(2)	137(2)
P(1)	1123(11)	2963(4)	8623(5)	71(4)
P(2)	-1101(11)	3735(4)	8451(6)	66(3)
Pd(1A)	11062(3)	2792(1)	4395(2)	61(1)
I(1A)	13073(3)	2862(1)	5316(2)	88(1)
I(2A)	10275(4)	3680(2)	5248(2)	125(2)
P(1A)	11558(11)	1937(4)	3720(5)	62(4)
P(2A)	9451(11)	2837(5)	3468(5)	73(4)
N(1)	1260(40)	4444(14)	7192(18)	68(10)
O(1)	1180(30)	5364(11)	6458(14)	73(8)
O(2)	2740(30)	4790(11)	6648(17)	65(8)
C(1)	170(40)	4507(16)	7340(30)	70(14)
C(2)	130(40)	4054(15)	8080(20)	72(14)
C(3)	830(40)	3523(13)	7730(20)	103(16)
C(4)	1690(40)	3878(14)	7460(20)	73(14)
C(5)	1730(40)	4902(17)	6750(20)	49(10)
C(6)	3490(50)	5240(20)	6260(30)	91(17)
C(7)	3760(60)	5806(19)	6740(30)	130(20)
C(8)	4660(50)	4820(20)	6310(40)	130(20)
C(9)	2930(70)	5260(30)	5320(40)	210(30)
C(10)	3440(30)	2912(17)	8920(20)	180(30)
C(11)	4520(30)	3060(20)	9270(30)	190(30)
C(12)	4700(20)	3460(20)	9950(30)	150(20)
C(13)	3790(40)	3707(15)	10280(20)	170(20)
C(14)	2700(30)	3557(16)	9930(20)	140(20)
C(15)	2520(20)	3160(15)	9250(20)	96(15)
C(16)	1860(70)	3820(20)	10080(30)	150(30)
C(17)	560(30)	1782(18)	8245(19)	400(80)
C(18)	450(40)	1255(16)	7760(20)	350(70)
C(19)	920(40)	1222(13)	7010(19)	350(50)

C(20)	1510(30)	1716(16)	6747(16)	140(20)
C(21)	1620(30)	2243(14)	7233(19)	117(19)
C(22)	1150(40)	2276(14)	7983(19)	130(20)
C(23)	-1090(30)	4843(14)	9265(17)	111(17)
C(24)	-1610(40)	5323(11)	9631(16)	88(17)
C(25)	-2760(40)	5314(15)	9652(18)	120(20)
C(26)	-3400(30)	4820(20)	9310(20)	140(30)
C(27)	-2880(30)	4345(14)	8942(18)	97(17)
C(28)	-1730(30)	4354(10)	8921(14)	70(13)
C(29)	-2470(40)	4106(13)	7040(20)	140(20)
C(30)	-3260(40)	3990(20)	6340(20)	210(40)
C(31)	-3530(40)	3400(20)	6100(20)	280(60)
C(32)	-3000(50)	2915(16)	6560(30)	360(70)
C(33)	-2220(50)	3029(14)	7260(30)	140(30)
C(34)	-1950(40)	3624(16)	7505(19)	220(40)
C(35)	-1920(80)	2490(30)	7570(40)	290(40)
N(1A)	9020(30)	1369(11)	1917(19)	60(10)
O(1A)	7500(30)	1195(10)	1024(14)	56(7)
O(2A)	8920(30)	489(11)	1176(15)	79(9)
C(1A)	10130(30)	1238(15)	2400(20)	42(9)
C(2A)	10240(30)	1678(12)	3122(18)	37(9)
C(3A)	9620(30)	2243(14)	2698(17)	42(9)
C(4A)	8620(30)	1969(13)	2130(20)	50(10)
C(5A)	8540(50)	971(16)	1310(20)	75(13)
C(6A)	6850(40)	900(20)	320(30)	100(20)
C(7A)	6490(40)	290(20)	440(40)	170(30)
C(8A)	5930(50)	1340(20)	100(30)	119(18)
C(9A)	7550(50)	950(20)	-400(30)	160(30)
C(10A)	13190(20)	1265(11)	4752(16)	78(13)
C(11A)	13560(20)	758(15)	5233(15)	78(14)
C(12A)	12800(30)	297(10)	5358(13)	65(12)
C(13A)	11690(30)	342(9)	5001(15)	85(13)
C(14A)	11320(19)	849(12)	4520(14)	88(14)
C(15A)	12070(20)	1310(9)	4395(13)	44(10)
C(16A)	12670(20)	2639(10)	2765(15)	100(16)
C(17A)	13330(30)	2783(12)	2134(17)	79(12)
C(18A)	13810(20)	2323(17)	1707(14)	113(18)
C(19A)	13650(30)	1718(15)	1911(16)	110(18)
C(20A)	12990(30)	1574(9)	2542(17)	84(16)



C(21A)	12510(20)	2034(11)	2968(13)	64(11)
C(22A)	12930(50)	900(20)	2660(30)	120(20)
C(23A)	8700(30)	4053(16)	3234(19)	120(20)
C(24A)	8550(40)	4590(13)	2770(20)	170(30)
C(25A)	8900(40)	4628(12)	1980(20)	260(50)
C(26A)	9400(40)	4129(16)	1642(18)	130(20)
C(27A)	9550(30)	3592(13)	2100(20)	120(20)
C(28A)	9200(30)	3554(12)	2900(20)	110(20)
C(29A)	9030(50)	2040(30)	5010(50)	180(30)
C(30A)	7210(50)	2842(15)	3390(20)	210(40)
C(31A)	6190(40)	2670(20)	3630(30)	160(30)
C(32A)	6160(30)	2280(20)	4320(40)	210(40)
C(33A)	7150(40)	2075(19)	4770(20)	310(60)
C(34A)	8180(30)	2250(18)	4540(20)	107(18)
C(35A)	8210(40)	2634(15)	3850(20)	78(14)

Bond lengths [Å] and angles [°] for {[P( <i>R</i> ),3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,P'( <i>R</i> )]-1-(tert.-Butoxy- carbonyl)-3,4-bis[(2-methylphenyl)- phenylphosphanyl]pyrrolidin}-P,P'-Di- iodopalladium.			
		C(12)-C(13)	1.3900
		C(13)-C(14)	1.3900
		C(14)-C(16)	1.22(8)
		C(14)-C(15)	1.3900
		C(17)-C(18)	1.3900
Pd(1)-P(1)	2.243(12)	C(17)-C(22)	1.3900
Pd(1)-P(2)	2.290(10)	C(18)-C(19)	1.3900
Pd(1)-I(2)	2.637(6)	C(19)-C(20)	1.3900
Pd(1)-I(1)	2.636(4)	C(20)-C(21)	1.3900
P(1)-C(22)	1.82(3)	C(21)-C(22)	1.3900
P(1)-C(15)	1.89(3)	C(23)-C(24)	1.3900
P(1)-C(3)	1.87(3)	C(23)-C(28)	1.3900
P(2)-C(34)	1.72(3)	C(24)-C(25)	1.3900
P(2)-C(28)	1.77(3)	C(25)-C(26)	1.3900
P(2)-C(2)	1.80(5)	C(26)-C(27)	1.3900
Pd(1A)-P(1A)	2.282(10)	C(27)-C(28)	1.3900
Pd(1A)-P(2A)	2.273(11)	C(29)-C(30)	1.3900
Pd(1A)-I(2A)	2.627(4)	C(29)-C(34)	1.3900
Pd(1A)-I(1A)	2.657(4)	C(30)-C(31)	1.3900
P(1A)-C(21A)	1.77(2)	C(31)-C(32)	1.3900
P(1A)-C(15A)	1.805(18)	C(32)-C(33)	1.3900
P(1A)-C(2A)	1.82(3)	C(33)-C(35)	1.31(7)
P(2A)-C(35A)	1.74(3)	C(33)-C(34)	1.3900
P(2A)-C(3A)	1.82(3)	N(1A)-C(5A)	1.37(4)
P(2A)-C(28A)	1.82(3)	N(1A)-C(4A)	1.46(4)
N(1)-C(5)	1.39(5)	N(1A)-C(1A)	1.48(4)
N(1)-C(4)	1.39(4)	O(1A)-C(5A)	1.36(5)
N(1)-C(1)	1.36(5)	O(1A)-C(6A)	1.43(5)
O(1)-C(5)	1.26(4)	O(2A)-C(5A)	1.19(4)
O(2)-C(5)	1.27(5)	C(1A)-C(2A)	1.49(4)
O(2)-C(6)	1.52(6)	C(2A)-C(3A)	1.56(4)
C(1)-C(2)	1.56(5)	C(3A)-C(4A)	1.52(4)
C(2)-C(3)	1.59(6)	C(6A)-C(7A)	1.43(7)
C(3)-C(4)	1.41(6)	C(6A)-C(9A)	1.52(8)
C(6)-C(7)	1.47(6)	C(6A)-C(8A)	1.47(6)
C(6)-C(9)	1.56(7)	C(10A)-C(11A)	1.3900
C(6)-C(8)	1.68(7)	C(10A)-C(15A)	1.3900
C(10)-C(11)	1.3900	C(11A)-C(12A)	1.3900
C(10)-C(15)	1.3900	C(12A)-C(13A)	1.3900
C(11)-C(12)	1.3900	C(13A)-C(14A)	1.3900

---

C(14A)-C(15A)	1.3900	P(1A)-Pd(1A)-P(2A)	89.1(4)
C(16A)-C(17A)	1.3900	P(1A)-Pd(1A)-I(2A)	172.0(4)
C(16A)-C(21A)	1.3900	P(2A)-Pd(1A)-I(2A)	88.2(3)
C(17A)-C(18A)	1.3900	P(1A)-Pd(1A)-I(1A)	91.9(3)
C(18A)-C(19A)	1.3900	P(2A)-Pd(1A)-I(1A)	171.0(3)
C(19A)-C(20A)	1.3900	I(2A)-Pd(1A)-I(1A)	92.01(13)
C(20A)-C(21A)	1.3900	C(21A)-P(1A)-C(15A)	107.0(13)
C(20A)-C(22A)	1.49(5)	C(21A)-P(1A)-C(2A)	106.0(14)
C(23A)-C(24A)	1.3900	C(15A)-P(1A)-C(2A)	106.0(13)
C(23A)-C(28A)	1.3900	C(21A)-P(1A)-Pd(1A)	116.8(9)
C(24A)-C(25A)	1.3900	C(15A)-P(1A)-Pd(1A)	116.0(8)
C(25A)-C(26A)	1.3900	C(2A)-P(1A)-Pd(1A)	104.0(12)
C(26A)-C(27A)	1.3900	C(35A)-P(2A)-C(3A)	103.0(16)
C(27A)-C(28A)	1.3900	C(35A)-P(2A)-C(28A)	107(2)
C(29A)-C(34A)	1.28(6)	C(3A)-P(2A)-C(28A)	108.2(15)
C(30A)-C(31A)	1.3900	C(35A)-P(2A)-Pd(1A)	117.4(17)
C(30A)-C(35A)	1.3900	C(3A)-P(2A)-Pd(1A)	104.1(11)
C(31A)-C(32A)	1.3900	C(28A)-P(2A)-Pd(1A)	115.6(12)
C(32A)-C(33A)	1.3900	C(5)-N(1)-C(4)	130(4)
C(33A)-C(34A)	1.3900	C(5)-N(1)-C(1)	118(4)
C(34A)-C(35A)	1.390	C(4)-N(1)-C(1)	111(3)
		C(5)-O(2)-C(6)	123(4)
P(1)-Pd(1)-P(2)	87.9(4)	N(1)-C(1)-C(2)	101(3)
P(1)-Pd(1)-I(2)	174.1(3)	C(3)-C(2)-C(1)	97(3)
P(2)-Pd(1)-I(2)	89.7(4)	C(3)-C(2)-P(2)	109(2)
P(1)-Pd(1)-I(1)	89.4(3)	C(1)-C(2)-P(2)	128(3)
P(2)-Pd(1)-I(1)	173.9(3)	C(4)-C(3)-C(2)	98(3)
I(2)-Pd(1)-I(1)	93.53(14)	C(4)-C(3)-P(1)	122(3)
C(22)-P(1)-C(15)	113.9(19)	C(2)-C(3)-P(1)	106(2)
C(22)-P(1)-C(3)	97.9(16)	C(3)-C(4)-N(1)	110(4)
C(15)-P(1)-C(3)	108.1(17)	O(2)-C(5)-O(1)	125(4)
C(22)-P(1)-Pd(1)	111.4(14)	O(2)-C(5)-N(1)	113(4)
C(15)-P(1)-Pd(1)	116.4(13)	O(1)-C(5)-N(1)	123(4)
C(3)-P(1)-Pd(1)	107.2(14)	C(7)-C(6)-C(9)	120(5)
C(34)-P(2)-C(28)	103.9(16)	C(7)-C(6)-O(2)	117(4)
C(34)-P(2)-C(2)	101(2)	C(9)-C(6)-O(2)	102(4)
C(28)-P(2)-C(2)	104.6(19)	C(7)-C(6)-C(8)	108(4)
C(34)-P(2)-Pd(1)	124.8(13)	C(9)-C(6)-C(8)	108(4)
C(28)-P(2)-Pd(1)	117.0(9)	O(2)-C(6)-C(8)	100(4)
C(2)-P(2)-Pd(1)	102.7(13)	C(11)-C(10)-C(15)	120.0

C(12)-C(11)-C(10)	120.0	C(1A)-C(2A)-C(3A)	101(2)
C(11)-C(12)-C(13)	120.0	C(1A)-C(2A)-P(1A)	126(3)
C(12)-C(13)-C(14)	120.0	C(3A)-C(2A)-P(1A)	108.0(18)
C(16)-C(14)-C(15)	114(4)	C(2A)-C(3A)-C(4A)	104(2)
C(16)-C(14)-C(13)	125(4)	C(2A)-C(3A)-P(2A)	111.8(18)
C(15)-C(14)-C(13)	120.0	C(4A)-C(3A)-P(2A)	122(3)
C(14)-C(15)-C(10)	120.0	N(1A)-C(4A)-C(3A)	104(3)
C(14)-C(15)-P(1)	126(2)	O(2A)-C(5A)-O(1A)	129(3)
C(10)-C(15)-P(1)	114(2)	O(2A)-C(5A)-N(1A)	124(4)
C(18)-C(17)-C(22)	120.0	O(1A)-C(5A)-N(1A)	106(3)
C(19)-C(18)-C(17)	120.0	C(7A)-C(6A)-C(9A)	112(3)
C(18)-C(19)-C(20)	120.0	C(7A)-C(6A)-C(8A)	114(5)
C(21)-C(20)-C(19)	120.0	C(9A)-C(6A)-C(8A)	104(5)
C(20)-C(21)-C(22)	120.0	C(7A)-C(6A)-O(1A)	117(5)
C(21)-C(22)-C(17)	120.0	C(9A)-C(6A)-O(1A)	105(4)
C(21)-C(22)-P(1)	124(2)	C(8A)-C(6A)-O(1A)	103(3)
C(17)-C(22)-P(1)	116(2)	C(11A)-C(10A)-C(15A)	120.0
C(24)-C(23)-C(28)	120.0	C(12A)-C(11A)-C(10A)	120.0
C(25)-C(24)-C(23)	120.0	C(11A)-C(12A)-C(13A)	120.0
C(24)-C(25)-C(26)	120.0	C(14A)-C(13A)-C(12A)	120.0
C(27)-C(26)-C(25)	120.0	C(13A)-C(14A)-C(15A)	120.0
C(28)-C(27)-C(26)	120.0	C(14A)-C(15A)-C(10A)	120.0
C(27)-C(28)-C(23)	120.0	C(14A)-C(15A)-P(1A)	117.7(18)
C(27)-C(28)-P(2)	119(2)	C(10A)-C(15A)-P(1A)	122.3(18)
C(23)-C(28)-P(2)	121(2)	C(17A)-C(16A)-C(21A)	120.0
C(30)-C(29)-C(34)	120.0	C(16A)-C(17A)-C(18A)	120.0
C(29)-C(30)-C(31)	120.0	C(17A)-C(18A)-C(19A)	120.0
C(32)-C(31)-C(30)	120.0	C(18A)-C(19A)-C(20A)	120.0
C(33)-C(32)-C(31)	120.0	C(21A)-C(20A)-C(19A)	120.0
C(35)-C(33)-C(34)	135(4)	C(21A)-C(20A)-C(22A)	129(3)
C(35)-C(33)-C(32)	105(4)	C(19A)-C(20A)-C(22A)	111(3)
C(34)-C(33)-C(32)	120.0	C(20A)-C(21A)-C(16A)	120.0
C(33)-C(34)-C(29)	120.0	C(20A)-C(21A)-P(1A)	126.4(17)
C(33)-C(34)-P(2)	118(2)	C(16A)-C(21A)-P(1A)	113.4(17)
C(29)-C(34)-P(2)	122(2)	C(24A)-C(23A)-C(28A)	120.0
C(5A)-N(1A)-C(4A)	129(3)	C(23A)-C(24A)-C(25A)	120.0
C(5A)-N(1A)-C(1A)	121(3)	C(26A)-C(25A)-C(24A)	120.0
C(4A)-N(1A)-C(1A)	111(2)	C(25A)-C(26A)-C(27A)	120.0
C(5A)-O(1A)-C(6A)	119(3)	C(28A)-C(27A)-C(26A)	120.0
N(1A)-C(1A)-C(2A)	105(3)	C(27A)-C(28A)-C(23A)	120.0

---

C(27A)-C(28A)-P(2A)	117(2)
C(23A)-C(28A)-P(2A)	123(2)
C(31A)-C(30A)-C(35A)	120.0
C(32A)-C(31A)-C(30A)	120.0
C(31A)-C(32A)-C(33A)	120.0
C(34A)-C(33A)-C(32A)	120.0
C(29A)-C(34A)-C(33A)	114(5)
C(29A)-C(34A)-C(35A)	126(5)
C(33A)-C(34A)-C(35A)	120.0
C(34A)-C(35A)-C(30A)	120.0
C(34A)-C(35A)-P(2A)	123(3)
C(30A)-C(35A)-P(2A)	117(3)



## 6 Literaturverzeichnis

- [1] R.T. Morrison, R.N. Boyd, *Lehrbuch der Organischen Chemie*, VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim, 3.Aufl., **1986**, 148ff.
- [2] March, *Advanced Organic Chemistry*, Wiley & Sons, New York, 4. Aufl., **1992**, 94 ff.
- [3] G. Schwedt, *Chromatographische Trennmethode*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1994**, 186.
- [4] Federsel, *Ch. I. u. Z.*, **1993**, 2, 78.
- [5] A.M. Klibanov, *Acc. Chem. Res.*, **1990**, 23, 114.
- [6] M. Sawamura, Y. Ito, *Chem. Rev.*, **1992**, 92, 857-871.
- [7] H. Brunner, *Ch. I. u. Z.*, **1980**, 14, 177.
- [8] J.A. Osborn, F.H. Jardine, G. Wilkinson, *J.Chem. Soc.(A)*, **1966**, 1711.
- [9] L. Horner, H. Siegel, H. Bühte, *Angew. Chem.*, **1968**, 80, 1034.
- [10] a) U. Nagel, *Angew. Chem.*, **1984**, 96,425.  
b) U. Nagel, E. Kinzel, *Chem. Ber.*, **1986**, 119, 1731.  
c) U. Nagel, E. Kinzel, J. Andrade, G. Prescher, *Chem. Ber.*, **1986**, 119, 3326.
- [11] a) U. Nagel, B. Rieger, *Chem. Ber.*, **1988**, 121, 1123.  
b) U. Nagel, B. Rieger, *Organometallics*, **1989**, 8, 1534.  
c) U. Nagel, B. Rieger, A. Bublewitz, *J. Organomet. Chem*, **1989**, 370, 223.  
c) U. Nagel, A. Bublewitz, *Chem. Ber.*, **1992**, 125, 1061.  
d) U. Nagel, Th. Krink, *Chem. Ber.*, **1993**, 126, 1091-1100.  
e) U. Nagel, Th. Krink, *Angew. Chem.*, **1993**, 105, 378.  
f) U. Nagel, Th. Krink, *Chem. Ber.*, **1995**, 1228, 309-316.
- [12] M.J. Burk, J.E. Feaster, R.L. Harlow, *Organometallics*, 1990, 9, 2653-2655.
- [13] M.J. Burk et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 1993, 115, 10125-10138.
- [14] G. Aced, H.J. Möckel, *Liquidchromatographie*, VCH, Weinheim, **1991**, 80f.
- [15] R. Appel, K. Geisler, *J. Organometal. Chem.*, **1976**, 112, 61.
- [16] B. Testa, *Grundlagen der organischen Stereochemie*, Verlag Chemie GmbH, Weinheim, **1983**.
- [17] T. Krink, *Dissertation*, **1993**, Universität Tübingen, 10 – 14.
- [18] K. Jamsa, L. Klander, *1001 Visual Basic 5.0 Programmier tips*, Addison Wesley Longman Verlag GmbH, 1. Auflage, **1998**.
- [19] P. Monadjemi, *Visual Basic 5 – das Kompendium*, Markt und Technik Buch- und Software- Verlag GmbH, **1997**.
- [20] Perrin, W.L.F. Armarego, D.R. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals*, 2<sup>nd</sup> Edition, Pergamon Press, New York, **1980**.
- [21] E. Merck, *Trocknen im Labor*.
- [22] Autorenkollektiv, *Organikum*, Deutscher Verlag der Wissenschaften Berlin, **1990**, 638ff.
- [23] mündl. Mitteilung, Prof. U. Nagel, Universität Tübingen.

- [24] J. Mack, *Diplomarbeit*, Universität Tübingen, **1995**.
- [25] B. McCulloch, D.C. Ward, J.D. Woolins, C.H. Brubaker jr., *Organometallics*, **1985**, 4, 1425 – 1432.
- [26] Klaus Koch, *Deutsches Ärzteblatt*, **1998**, Heft 42, A2690.
- [27] *Arzneimittelforschung*, **1979**, 29, 1640-1642.
- [28] *Nature*, **1997**, 385, 303.
- [29] M.J. Cannarsa, *Chem.Ind(London)*, **1996**, 10, 374 – 378.
- [30] A.N. Collins, G.N. Sheldrake, and J.Crosby, editors, *Chirality in Industry*, John Wiley & Sons, **1992**.
- [31] R.A. Sheldon, *Chirotechnology*. New York: Marcel Dekker, **1993**.
- [32] D.J.Ager, M.B. East, *Asymmetric synthetic methodology*. CRC Press, **1996**.
- [33] V.R. Meyer, *Fallstricke und Fehlerquellen der HPLC in Bildern*, Wiley-VCH, **1999**.
- [34] *Journal of Organic Chemistry*, 22, (1202-1206)



Meine akademische Ausbildung verdanke ich:

K. Albert - E. Bayer - D. Christen - H. Eckstein - G. Gauglitz - W. Göpel - G. Häfelinger - H. Hagenmaier - M. Hanack - V. Hoffmann - G. Jung - S. Kemmler-Sack - D. Krug - N. Kuhn - E. Lindner - H. A. Mayer - H.-J. Meyer - M. E. Maier - U. Nagel - H. Oberhammer - D. Oelkrug - H. Pauschmann - G. Pausewang - B. Rieger - V. Schurig - E. Schweda - F. F. Seelig - B. Speiser - H. Stegmann - J. Strähle - K.-P. Zeller - Ch. Ziegler

# Lebenslauf

---

## Persönliche Informationen

- Familienstand: ledig
- Nationalität: deutsch
- Geburtstag: 26.03.1968
- Geburtsort: Kraljevo
- Eltern: Zivorad Stanojevic  
Besima Stanojevic geb. Kulenovic

## Ausbildung

1974 – 1976	Mörrike- u. Ludwig-Krapf-Schule Tübingen Grund und Hauptschule
1976 – 1979	Dorfackerschule Tübingen – Lustnau Grund und Hauptschule
1979 – 1981	Albert-Schweizer-Realschule Tübingen Realschule
1981 – 5.1988	Kepler-Gymnasium Tübingen Gymnasium
4.5.1988	Reifezeugnis

## Hochschulausbildung

4.10.1988 – 7.1.1999	Studium der Chemie an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen
14.4.1992	Diplomvorprüfungszeugnis
1.7.1998 – 7.1.1999	Diplomarbeit am Institut für Anorganische Chemie unter Anleitung von Prof. Dr. U. Nagel mit dem Titel: <i>Darstellung von <math>\{[P(R,S),3R,4R,P'(R,S)]-1-(tert.-Butoxycarbonyl)-3,4-bis-[(2-Methylphenyl)-phenyl-phosphanyl]pyrrolindin-P,P'\}-di-iodopalladium</math>, Katalysatoren für enantioselektive Hydrierungen</i>
7.1.1999	Diplomprüfungszeugnis
7.1.1999 – 30.11.2003	Dissertation am Institut für Anorganische Chemie unter Anleitung von Prof. Dr. U. Nagel mit dem Titel: <i>Darstellung von DIPAMP-DEGUPHOS-Hybriden und Entwicklung von präparativer HPLC-Trennsoftware.</i>
1.7.1998 – 31.03.2002	Wissenschaftlicher Angestellter an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen, Assistent im Anorganischen Praktikum

## Tätigkeiten neben dem Studium

- |                        |  |
|------------------------|--|
| 5.1994 – 8.1996        | Anstellung als ungeprüfte wissenschaftliche Hilfskraft beim „Beratergremium für umweltrelevante Altstoffe“ (BUA) in Tübingen |
| 7.1996 – 4.1998        | Anstellung als Techniker und Berater bei der Firma „ComTech“ Computersysteme GmbH  |
| 15.10.2001 – 31.3.2002 | Teizeitanstellung bei der Firma „accelab“ GmbH, Laborautomation als Projekt Manager und Softwareentwickler.                  |
| 31.3.2002 – 30.11.2003 | Vollzeitanstellung bei der Firma „accelab“ GmbH, Laborautomation als Projekt Manager und Softwareentwickler                  |