

Enhancing the Potential of Intermittent Simulated Moving Bed Chromatography for Chiral Separations

Doctoral Thesis

Author(s):

Jermann, Simon M.

Publication date:

2014

Permanent link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-010398060>

Rights / license:

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#)

Diss.-No. ETH 22290

Enhancing the Potential of Intermittent Simulated Moving Bed Chromatography for Chiral Separations

A thesis submitted to attain the degree of
DOCTOR OF SCIENCES of ETH ZURICH
(Dr. sc. ETH Zurich)

presented by

Simon Manuel Jermann
MSc ETH Chem. Bio. Eng., ETH Zurich (Switzerland)
born on October 22nd, 1983
citizen of Zwingen BL (Switzerland)

accepted on the recommendation of

Prof. Dr. Marco Mazzotti, examiner
Prof. Dr.-Ing. Andreas Seidel-Morgenstern, co-examiner
Prof. Dr. Arvind Rajendran, co-examiner

Zurich 2014

Abstract

Simulated Moving Bed (SMB) Chromatography is a well-established separation process which is currently applied at any scale in the chemical, pharmaceutical and biotechnological industry. The classical SMB process performs a binary split in a continuous mode of operation which makes it particularly useful for separating binary mixtures, especially isomers and enantiomers.

SMB was originally invented in the oil industry in 1961 and has been transferred to other fields of applications such as separation of sugars or enantiomers. The latter is particularly challenging since it requires on the one hand costly chiral stationary phase, which triggered the emergences of many modified mode of operations featuring higher productivities, i.e. a larger throughput per unit time and unit volume of stationary phase. On the other hand, chiral separations frequently involves more than two compounds due to the presence of either several stereocenters or of impurities stemming from upstream processes. Hence, there is a need for chromatographic processes capable of performing three-fraction separation.

This thesis addresses both research interests by proposing three new process concepts that are based on the intermittent SMB (I-SMB) process, which is itself a modification of classical SMB and was commercialized by Nippon Rensui Corporation. Although, I-SMB was shown to substantially outperform conventional SMB in terms of productivity, roughly a quarter of the adsorbent in I-SMB is not actively used in separating the feed mixture. This opens the way for two possible pathways of optimization; namely (i) enhancing the productivity of the binary separation by removing the inactive fraction of the adsorbent, and (ii) making use of the surplus adsorbent to accommodate an additional separation zone so as to extend the field of possible applications by enabling three fraction I-SMB separations.

Following the first pathway, a new three-column intermittent SMB (3C-ISMB) process is developed which combines the classical functions of section I and IV, i.e. regeneration of solid and fluid phase, within a single section. As a result, the stationary phase is more efficiently used, which results in substantial improvements in terms of productivity without compromising purity. These improvements are convincingly demonstrated through both a comprehensive simulation study and a direct experimental comparison of 3C-ISMB and I-SMB studying the separation of Trogers's Base in ethanol on Chiralpak ADTM. Furthermore, it is demonstrated how 3C-ISMB can be designed through application of Triangle Theory, which is an important advantage compared to other modified SMB processes requiring numerical optimization strategies.

Furthermore, this thesis explores the second optimization pathway thus showing how the four-section I-SMB concept can be extended to three-fraction separations by withdrawing an additional product stream during the previously non-productive substep 2. In general, it is possible to recover either the strongest or the weakest retained component of a ternary mixture during substep 2. Both options are explored and the resulting process schemes are accordingly termed 3S-ISMB and 3W-ISMB, respectively. A design methodology for

both processes based on Triangle Theory is developed and experimentally validated for 3W-ISMB by studying the separation of a mixture of the enantiomers of γ -Phenyl- γ -butyrolactone and the (-)-Tröger's Base enantiomer in pure ethanol on Chiralpak ADTM. Finally, an alternative option for three-fraction separation, namely a 3C-ISMB cascade, is presented and experimentally validated. The cascade consists of two stages each performing a binary separation by means of the 3C-ISMB technology. Thus the first stage produces an intermediate product consisting of the intermediately retained target component and either heavy or light impurities. The intermediate product is then reprocessed in a second stage so as to recover the pure target component. In the experimental part an intermediately retained stereoisomer of Nadolol is isolated from an equimolar mixture of its four stereoisomers.

Zusammenfassung

Die simulierte Gegenstromchromatographie (engl. Simulated Moving Bed oder kurz SMB) ist ein etablierter Trennprozess in der chemischen, pharmazeutischen und biotechnologischen Industrie. Der klassische SMB Prozess kann Mischungen in kontinuierlicher Weise in zwei Fraktionen trennen, weshalb der Prozess vorwiegend zur Aufreinigung binärer Mischungen, insbesondere Mischungen von Isomeren oder Enantiomeren, angewendet wird. SMB wurde ursprünglich 1961 in der Ölindustrie erfunden und ist mittlerweile in andere Anwendungsgebiete, insbesondere Zucker- und Enantiomerentrennung, transferiert worden. Die Trennung chiraler Substanzen ist besonders anspruchsvoll da teure chirale stationäre Phasen erforderlich sind und häufig mehr als zwei Komponenten involviert sind. Mehrkomponentensysteme sind chromatographisch schwierig zu trennen und entstehen durch die Anwesenheit mehrerer Stereozentren oder aufgrund von Verunreinigung aus vorgelagerten Prozessstufen. Dementsprechend entwickelten sich zwei Forschungsrichtungen mit den Zielen, die Produktivität, definiert als Durchsatz pro Zeit und Volumen stationärer Phase, binärer Trennung zu verbessern, respektive Prozesse zu entwickeln, welche Mehrkomponenten-Mischungen kontinuierlich in drei Fraktionen trennen können. Die vorliegende Dissertation verfolgt beide Forschungsrichtungen und präsentiert drei neue Prozesskonzepte, welche allesamt auf dem intermittierenden SMB (I-SMB) Prozesses basieren. Letzterer ist eine Modifikation des klassischen SMB Prozess', welche von Nippon Rensui Corporation kommerzialisiert wurde. Obwohl der I-SMB Prozess, dem klassischen SMB Prozess bezüglich Produktivität substanziell überlegen ist, trägt rund ein Viertel der stationären Phase einer I-SMB Anlage nicht aktiv zur Trennung der Feed Mischung bei. Dies ermöglicht zwei potentielle Varianten der Prozessoptimierung: (i) Erhöhung der Produktivität binärer Trennung durch Entfernung der inaktiven stationären Phase und (ii) Verwendung der überflüssigen stationären Phase zur Unterbringung einer zusätzlichen Trennzone, was das Anwendungsgebiet der I-SMB Chromatographie auf Dreifractionen Trennungen erweitert.

Die erste Variante der Prozessoptimierung ermöglicht die Entwicklung eines neuen Drei-Säulen I-SMB (3C-ISMB) Prozesses, in welchem die klassischen Funktionen von Zone I und IV, sprich Regeneration von fester und flüssiger Phase, in einer einzigen Zone kombiniert wird. Dadurch wird die stationäre Phase effizienter ausgenutzt, was substantielle Verbesserungen bezüglich Produktivität bei gleichbleibender Produktreinheit erlaubt. Diese Verbesserungen werden durch umfangreiche Simulationsstudien dargelegt und experimentell validiert. Der experimentelle Teil untersucht die Trennung razemischer Trägerbase in Ethanol auf Chiralpak AD™ und zeigt, dass die Trennleistung von 3C-ISMB auch im experimentellen Vergleich jener von I-SMB deutlich überlegen ist. Ausserdem wird gezeigt, dass 3C-ISMB mittels Dreieckstheorie einfach ausgelegt werden kann, was ein wichtiger Vorteil gegenüber anderen modifizierten SMB Prozessen ist.

Weiter untersucht diese Dissertation die zweite Möglichkeit der Prozessoptimierung und zeigt wie das Vier-Zonen I-SMB Konzept auf Dreifractionen Trennungen ausgeweitet werden kann. Hierzu wird im ursprünglich unproduktiven zweiten Teilschritt ein zusätzlicher

Produktstrom entzogen. Grundsätzlich kann der Prozess so ausgelegt werden, dass dieser Produktstrom entweder aus der Komponente mit der höchsten oder schwächsten Affinität für die stationäre Phase besteht. Beide Möglichkeiten werden untersucht und die resultierenden Prozesse werden entsprechend als 3S-ISMB und 3W-ISMB bezeichnet. Für beide Prozesse wird eine einfache Methodologie zur Prozessauslegung entwickelt, welche anschliessend experimentell für den 3W-ISMB Prozess validiert wird. Hierzu wird die Trennung einer Mischung bestehend aus den Enantiomeren von γ -Phenyl- γ -butyrolactone und dem (-)-Enantiomer der Trägerbase in Ethanol auf Chiralpak ADTM untersucht. Schliesslich, präsentiert die vorliegende Dissertation einen alternativen Dreifraktionen Prozess, die sogenannte 3C-ISMB Kaskade. Hierbei wird in einer ersten Prozessstufe mittels 3C-ISMB eine binäre Trennung durchgeführt, wodurch ein Zwischenprodukt bestehend aus intermediär adsorbierender Zielkomponente und leichten oder schweren Verunreinigung gewonnen wird. In einer zweiten 3C-ISMB Prozessstufe wird anschliessend die reine Zielkomponente produziert. Die Kaskade wird zudem experimentell implementiert für die Isolierung eines intermediär adsorbierenden Stereoisomers von Nadolol aus einer äquimolaren Mischung aller vier Stereoisomere.