

# Molekulardynamische Studien zur Partikelbildung von pharmazeutischen Wirkstoffen mit dem RESS-Verfahren

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur  
Erlangung des Doktorgrades  
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät  
der Universität zu Köln

vorgelegt von

Frank Römer  
aus Köln

Köln  
2010

*Berichtersteller:*

Priv.-Doz. Dr. Thomas Kraska, Universität zu Köln

Univ.-Prof. Dr. Ulrich K. Deiters, Universität zu Köln

Univ.-Prof. Dr.-Ing. Jadran Vrabec, Universität Paderborn

*Tag der mündlichen Prüfung:* 16.04.2010

Für Walter Deckert†

*„Was man in seinem Kopf hat,  
kann einem kein Mensch mehr nehmen.“*



# Kurzzusammenfassung

Mit der hier neu entwickelten Methode zur molekulardynamischen (MD) Simulation der schnellen Expansion einer überkritischen Lösung (engl. *rapid expansion of a supercritical solution* = RESS) wurde die Partikelbildung von Naphthalin und Naproxen aus der CO<sub>2</sub>-Lösung untersucht. Hierfür wurde für das Naproxen ein neues geeignetes Potentialmodell entwickelt und charakterisiert.

Die neu entwickelte Simulationsmethode liefert bei der Wahl der richtigen Expansionsgeschwindigkeit einen Expansionspfad, der die Adiabate aus Zustandsgleichungen gut wiedergibt. Ein Vergleich mit Fluidodynamik-Modellen des RESS-Prozesses zeigt ebenfalls eine gute Übereinstimmung. Die Methode weist eine gute Reproduzierbarkeit und nur einen geringen Größeneffekt auf.

Die verwendeten Potentialmodelle sind durch die Simulation von Flüssigkeitsfilmen hinsichtlich ihrer Eigenschaften hin untersucht worden. Es konnte gezeigt werden, daß alle verwendeten Potentialmodelle die experimentellen Werte bzw. die Berechnungen aus Zustandsgleichungen im Hinblick auf die zu untersuchenden Größen gut reproduzieren. Durch die Simulation von Argon-Filmen in einem weiten Größenordnungsbereich konnte gezeigt werden, daß nur der Druck der Flüssigkeitsspinodale einen, durch die Kapillarwellen bedingten, signifikanten Größeneffekt aufweist.

Bei der Expansion der Lösung fällt die Löslichkeit drastisch ab und das Naphthalin bzw. Naproxen fällt aus. Die frei werdende Kondensationswärme wird durch den Joule-Thomson-Effekt des Lösungsmittels CO<sub>2</sub> überkompensiert, so daß kein MD-Thermostat zur Anwendung kommt. Es wurden Lösungen mit unterschiedlichen Startbedingungen expandiert und hinsichtlich der Keimbildung und des Partikelwachstums untersucht. Es wurden Übersättigungen von 10<sup>1,6</sup> bis 10<sup>3,4</sup> erreicht, und die Keimbildungsraten lagen bei 10<sup>28</sup> cm<sup>-3</sup>s<sup>-1</sup>.

Die klassische Keimbildungstheorie (CNT) sagt um viele Größenordnungen kleinere Keimbildungsraten voraus, wie dies schon bei vielen anderen Substanzen sowohl im Vergleich zum Experiment als auch zur Simulation beobachtet wurde. Durch die Reskalierung der CNT an die hier gewonnen Keimbildungsraten ist es möglich makroskopische Modellierungen des RESS-Verfahrens zu verbessern.

Die abgekühlten Naproxen-Partikel aus den RESS-Simulationen wiesen, im Gegensatz zu den Naphthalin-Partikeln, eine andere Struktur auf als solche, die durch die Erstarrung kleiner Tröpfchen entstanden.



# Abstract

With a newly developed method the formation of naphthalene and naproxen particles by *rapid expansion of a supercritical solution* (RESS) is investigated by molecular dynamics (MD) simulations. In this work a new interaction potential model for naproxen is developed.

The new simulation method allows expanding the system very close to the adiabatic curve obtained from reference equations of state, if an adequate expansion velocity is chosen. The expansion paths are also in a good agreement with paths calculated by continuum fluid dynamics simulation for the RESS process. The method shows a good reproducibility and only a small size effect.

The properties of the employed potential models are investigated by simulations of liquid films. With regard to the investigated process the models well reproduce the experimental data, respectively those obtained from equation of state. Simulations of argon films over a range of 1.5 orders of magnitude in system size show that only the pressure of the liquid spinodal is affected significantly by the system size due to capillary waves.

During the expansion the solubility decreases and naphthalene or naproxen particles precipitate. The heat of formation is more than compensated by the Joule–Thomson effect of the expanding solvent  $\text{CO}_2$ . Therefore there is no artificial influence of a MD thermostat on the system. Expanding systems from different pre-expansion conditions were analysed according to the nucleation rates and the particle growth. The critical supersaturation is about  $10^{1.6}$  up to  $10^{3.4}$  and the nucleation rate is in the order of  $10^{28} \text{ cm}^{-3}\text{s}^{-1}$  for both substances.

The classical nucleation theory (CNT) predicts nucleation rates which are many orders of magnitude smaller. The underestimation of the nucleation rate is a typical behaviour of the CNT, and has already been observed for many substances in comparison to experimental and simulation results. Macroscopic models of the RESS process can be improved by rescaling the CNT using the nucleation rates obtained in this work.

The annealed naproxen particles obtained in RESS simulations exhibit another structure than particles which originate from solidification of liquid droplets.





# Symbolverzeichnis

## Lateinische Buchstaben

$a$	Gitterkonstante
$\vec{a}$	Beschleunigungsvektor
$A$	Helmholtz-Energie
$\mathcal{A}$	(Grenz-)Fläche
$b$	Gitterkonstante
$c$	Gitterkonstante
$c_V^{\text{df}}$	Wärmekapazität pro Freiheitsgrad
$d$	Dicke der Phasengrenzschicht eines Films
$d_{ij}$	Abstandsbedingung zwischen Teilchen $i$ und $j$
$D$	Diffusionskoeffizient
$E_{\text{tot}}$	Gesamtenergie des Systems
$E_{\text{kin}}$	kinetische Energie des Systems
$E_{\text{pot}}$	potentielle Energie des Systems
$E_{\text{Coul}}$	Coulombenergie des Systems
$\vec{f}$	Kraftvektor
$\mathcal{F}$	Anzahl der Freiheitsgrade
$g(r)$	normierte radiale Paarverteilungsfunktion
$J$	Keimbildungsrate
$K$	Zeldovich-Faktor
$k_a$	Federkonstante der Winkelschwingung
$k_{\text{al}}$	Federkonstante der Winkelschwingung im Spezialfall von $\Phi_0=180^\circ$
$k_{\text{bd}}$	Federkonstante der harmonischen Bindung
$k_{\text{dp},i}$	$i$ ter Kraftterm der Fourier-Reihe eines Torsionspotentials
$k_{\text{di}}$	Kraftkonstante eines unvollständigen Dihedralpotentials
$k_B$	Boltzmann-Konstante
$K_p$	Kopplungskonstante des Berendsen-Barostaten
$K_T$	Kopplungskonstante des Berendsen-Thermostaten
$L$	Kantenlänge der Simulationsbox
$l$	Mittelposition des Films (Anpassungsparameter)
$m$	Masse
$m_i$	Multiplizität des $i$ ten Terms der Fourier-Reihe eines Torsionspotentials

$N$	Teilchen- bzw. Molekülzahl
$\mathcal{N}$	Anzahl der durchgeführten „Störungen“ bei der TAMD-Methode
$N_1$	Anzahl der Lösungsmittel-Moleküle
$N_2$	Anzahl der Moleküle des gelösten Stoffes
$N^*$	kritische Keimgröße
$p$	Druck
$p_c$	kritischer Druck
$p_{\text{vap}}$	Sättigungsdampfdruck
$p_{\text{sp,liq}}$	Flüssigkeits-Spinodaldruck
$p_{\text{nuc}}$	Systemdruck während der Keimbildung
$p_N$	Normalendruck
$p_T$	Tangentialdruck
$q$	elektrische Ladung
$r$	Abstand
$R$	(= $k_B N_A$ ) Gaskonstante
$\vec{r}$	Abstands- oder Ortsvektor
$r_0$	Gleichgewichtsabstand einer Bindung
$r_1$	Nachbarschaftslisten-Radius
$r_c$	„ <i>cutoff</i> “-Radius
$r_{\text{St}}$	Abstandskriterium des Stillinger-Algorithmus
$S$	Übersättigung
$S_{\text{crit}}$	Übersättigung während der Keimbildung
$s_T$	Skalierungsfaktor der Teilchengeschwindigkeiten des MD-Thermostaten
$T$	Temperatur
$T_c$	kritische Temperatur
$T_{\text{nuc}}$	Systemtemperatur während der Keimbildung
$\Delta t$	Größe des Zeitschritts der Simulation
$\Delta t_1$	Aktualisierungsintervall der Nachbarschaftsliste
$\vec{v}$	Geschwindigkeitsvektor
$V$	Volumen
$V_m$	molares Volumen
$y_1$	Molenbruch des Lösungsmittels
$y_2$	Molenbruch der gelösten Substanz
$y_{2,\text{sat}}$	Molenbruch der gelösten Substanz im Gleichgewicht
$Z$	Zustandssumme

## Griechische Buchstaben

$\epsilon$	Lennard-Jones-Parameter
$\epsilon_0$	Dielektrizitätskonstante des Vakuums
$\gamma$	Oberflächenspannung
$\kappa_T$	isotherme Kompressibilität
$\rho$	Dichte
$\rho_1$	Dichte des Lösungsmittels
$\rho_{\text{liq}}$	Flüssigkeitsdichte
$\rho_{\text{sp,liq}}$	Dichte der Flüssigkeitsspinodale
$\rho_{\text{vap}}$	Gasdichte
$\sigma$	Lennard-Jones-Parameter
$\tau_{\text{St}}$	Zeitkriterium des erweiterten Stillinger-Algorithmus
$\nu_s$	Molekülvolumen im Festkörper
$\Phi_0$	Gleichgewichtswinkel zweier Bindungen
$\Psi_{0,i}$	<i>i</i> ter Phasenwinkel der Fourier-Reihe eines Torsionspotentials
$\omega$	azentrischer Faktor



# Inhaltsverzeichnis

Symbolverzeichnis	ix
<b>1 Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1 Entspannung überkritischer Lösungen . . . . .	1
1.2 Pharmazeutische Partikel . . . . .	2
1.3 Naproxen . . . . .	2
1.4 Computersimulationen . . . . .	3
1.5 Aufgabenstellung und Motivation . . . . .	5
<b>2 Methoden</b>	<b>7</b>
2.1 Molekulardynamische Simulationen . . . . .	7
2.1.1 Bewegungsgleichung . . . . .	8
2.1.2 Periodische Randbedingungen . . . . .	11
2.1.3 "minimum image"-Konvention . . . . .	12
2.1.4 "cutoff"-Radius . . . . .	13
2.1.5 Thermostate . . . . .	14
2.1.6 Berendsen-Ensemble . . . . .	17
2.1.7 Eingeschränkte Dynamik . . . . .	18
2.1.8 Ewaldsumme . . . . .	20
2.2 Wechselwirkungspotentiale . . . . .	25
2.2.1 Lennard-Jones-Potential . . . . .	26
2.2.2 Molekülpotentiale . . . . .	27
2.2.3 Intramolekulare Wechselwirkungen . . . . .	29
2.2.4 CO <sub>2</sub> -Potentiale . . . . .	30
2.2.5 Naphthalin-Potential . . . . .	32
2.3 Partikelbildung . . . . .	34
2.3.1 Keimbildungstheorie . . . . .	35
2.3.2 Keimbildungstheorem nach Kashchiev . . . . .	37
2.3.3 Keimbildungsraten nach der CNT . . . . .	37
2.4 Methoden zur Auswertung der Simulationen . . . . .	38
2.4.1 Paarverteilungsfunktion . . . . .	38

## **Inhaltsverzeichnis**

2.4.2	Winkelaufgelöste Paarverteilungsfunktion . . . . .	39
2.4.3	Cluster-Detektion . . . . .	40
2.4.4	Selbstdiffusion . . . . .	41
2.4.5	Oberflächenspannung . . . . .	41
2.4.6	Binodale . . . . .	44
2.4.7	Spinodale . . . . .	45
2.4.8	Keimbildungsraten . . . . .	46
2.4.9	Löslichkeiten und Übersättigungen . . . . .	46
2.5	Software und Hardware . . . . .	50
<b>3</b>	<b>Durchführung und Ergebnisse</b>	<b>53</b>
3.1	Entwicklung des Naproxen-Potentials . . . . .	54
3.1.1	Van-der-Waals-Wechselwirkungen . . . . .	55
3.1.2	Ladungsverteilung . . . . .	55
3.1.3	Intramolekulare Wechselwirkungen . . . . .	55
3.1.4	Energieerhaltung . . . . .	58
3.2	Flüssigkeitsfilme . . . . .	60
3.2.1	Präparation . . . . .	60
3.2.2	Größen- und Zeit-Effekte . . . . .	60
3.3	Charakterisierung des CO <sub>2</sub> -Potentials . . . . .	64
3.3.1	Isothermen . . . . .	64
3.3.2	Selbstdiffusion . . . . .	65
3.3.3	Binodale und Spinodale . . . . .	67
3.3.4	Oberflächenspannung . . . . .	72
3.4	Eigenschaften der Volumenphase . . . . .	73
3.4.1	Volumenphase von Naphthalin . . . . .	73
3.4.2	Volumenphase von Naproxen . . . . .	75
3.5	Expansionssimulationen . . . . .	78
3.5.1	Expansion von reinem CO <sub>2</sub> . . . . .	80
3.5.2	Expansion von Naphthalin in CO <sub>2</sub> . . . . .	80
3.5.3	Reproduzierbarkeit . . . . .	82
3.5.4	Größeneffekte . . . . .	83
3.5.5	Expansionsschrittlänge und Anzahl . . . . .	86
3.5.6	Energieverschiebung . . . . .	86
3.5.7	Expansion von Naproxen in CO <sub>2</sub> . . . . .	89
3.6	Keimbildung . . . . .	92
3.6.1	Keimbildungsraten von Naphthalin . . . . .	92
3.6.2	Reproduzierbarkeit . . . . .	93
3.6.3	Größeneffekt . . . . .	94
3.6.4	Keimbildungsraten von Naproxen . . . . .	96
3.7	Struktur . . . . .	99

## ***Inhaltsverzeichnis***

3.7.1	Struktur der Naphthalin-Partikel . . . . .	99
3.7.2	Struktur der Naproxen-Partikel . . . . .	100
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>105</b>
4.1	Potentialentwicklung für Naproxen . . . . .	105
4.2	Flüssigkeitsfilmsimulationen . . . . .	106
4.3	Potentialeigenschaften . . . . .	107
4.3.1	EPM2-Kohlenstoffdioxid . . . . .	107
4.3.2	TraPPE-Naphthalin . . . . .	109
4.3.3	Naproxen-Modell . . . . .	110
4.4	Expansionsmethode . . . . .	112
4.5	Expansion von Lösungen . . . . .	113
4.6	Keimbildungsraten . . . . .	114
4.7	Partikelstruktur . . . . .	117
4.8	Vergleich mit dem Experiment . . . . .	118
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>121</b>
	<b>Anhang</b>	<b>123</b>
A.1	Parameter des Naproxen-Modells . . . . .	123
A.2	Eigenschaften der Potentiale . . . . .	127
	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>131</b>
	<b>Danksagung</b>	<b>147</b>
	<b>Erklärung</b>	<b>149</b>





# Kapitel 1

## Einleitung

### 1.1 Entspannung überkritischer Lösungen

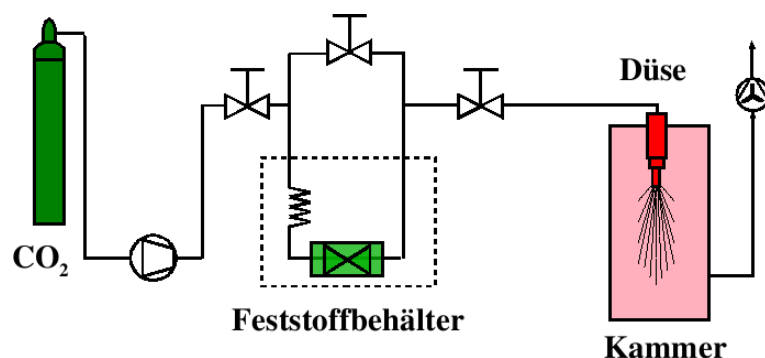


Abbildung 1.1: Schematische Darstellung [1] des  $\text{CO}_2$ -RESS-Verfahrens.

RESS (*rapid expansion of supercritical solutions*), die schnelle Entspannung von überkritischen Lösungen, ist ein prominentes Verfahren zur Darstellung nanoskaliger Partikel. In Abbildung 1.1 ist dieser Prozeß schematisch dargestellt. Das Lösungsmittel — in der vorliegenden Arbeit ist dies Kohlenstoffdioxid ( $\text{CO}_2$ ) — wird komprimiert und temperiert. Das überkritische Lösungsmittel durchfließt den Feststoffbehälter, in welchem sich das zu mikronisierende Primärprodukt befindet. Dieses löst sich, und die so beladene überkritische  $\text{CO}_2$ -Lösung wird durch eine Düse gegen Umgebungsdruck und -temperatur entspannt. Hier macht man sich die hohe Kompressibilität eines überkritischen Fluids, des Lösungsmittels, zu Nutze. Ein geringer Abfall des Drucks führt zu einer starken Abnahme der Dichte und dies wiederum zu einer Verringerung der Löslichkeit. Die Lösung wird übersättigt, Keim- und

## 1 Einleitung

Partikelbildung (siehe Kap. 2.3) setzen ein, und der gelöste Stoff fällt aus.

Diese Methode geht zurück auf Hannay und Hogarth [2], welche beobachteten, daß sich bei der Expansion einer Lösung von Kaliumiodid in überkritischem Ethanol feine Iodidkristalle bilden. Das verwendete Lösungsmittel variiert hier in Abhängigkeit vom untersuchten partikelbildenden System. Matson *et al.* [3] nutzten z.B. für SiO<sub>2</sub> überkritisches Wasser bzw. für organische Polymere überkritisches Pentan. Zu den geläufigsten RESS-Lösungsmitteln zählen, neben dem schon erwähnten Wasser und dem CO<sub>2</sub>, das Trifluormethan und das Propan [4].

## 1.2 Pharmazeutische Partikel

Der Großteil aller pharmazeutischen Produkte liegt in fester Form und überwiegend zur oralen Anwendung vor. Die Größe und Morphologie der Wirkstoffpartikel, die zumeist in ein Trägermaterial (z.B. Siliciumdioxid oder Talkum) eingebettet werden, sind für die Formulierung von großem Interesse. Diese beiden Eigenschaften können sich direkt auf die Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs auswirken. Daher ist die steuerbare und reproduzierbare Darstellung pharmazeutischer Partikel von hoher technischer Relevanz.

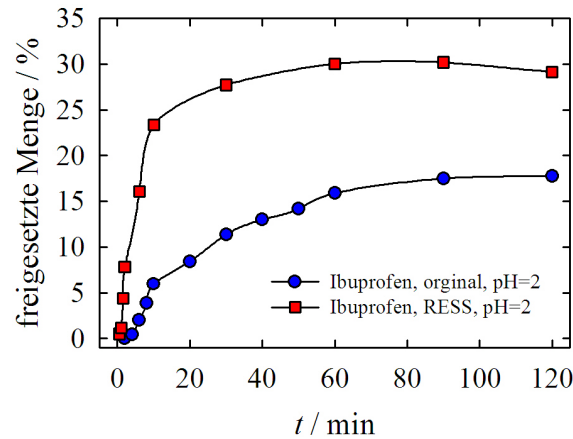
Bei oral verabreichten Pharmaka ist die Löslichkeit bzw. deren Kinetik häufig der erste und limitierende Schritt der Absorption, und somit der Bioverfügbarkeit [5]. Eine geeignete Möglichkeit zur Beschleunigung des Lösungsprozesses ist die Reduktion der Partikelgröße [6–8], wie am Beispiel des Ibuprofen in Abbildung 1.2 von Türk [9] gezeigt wurde. Die mit dem RESS-Prozeß dargestellte Ibuprofen-Probe löst sich deutlich schneller und erreicht eine deutlich höhere Gleichgewichtskonzentration als das Ausgangsmaterial.

Ein weiteres Anwendungsfeld sind die sogenannten inhalierbaren pharmazeutischen Aerosole (*inhaled pharmaceutical aerosols*, IPAs). Hier wird der Wirkstoff über die Lunge appliziert. Die Größe der Partikel ist auch hier von Bedeutung, da nur Partikel im unteren Mikrometer- bzw. Submikrometer-Bereich in den Lungenbläschen absorbiert werden können [10, 11].

## 1.3 Naproxen

Naproxen, bzw. (S)-2-(6-Methoxy-2-naphthyl)propionsäure (CAS: 22204-53-1)(Abb. 1.3a–b), zählt zu den nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAID) und wirkt schmerzlindernd (nicht-opioides Analgetikum), fiebersenkend und entzündungshemmend. Dies erfolgt durch die Hemmung der Bildung von Prostaglandinen, welche als Botenstoffe für Entzündungen bzw. die Schmerz-

## 1.4 Computersimulationen



**Abbildung 1.2:** *Auflösungsverhalten von Ibuprofen in Wasser zeitlichen Verlauf [9].*

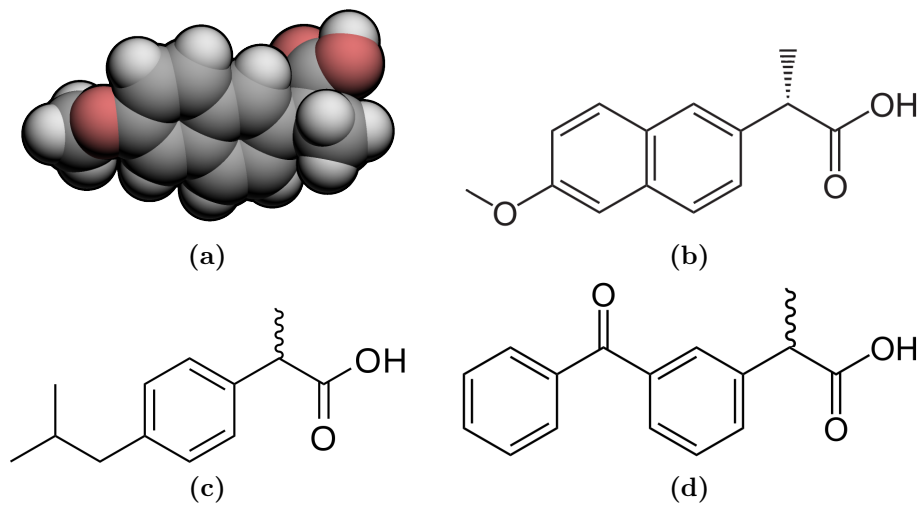
weiterleitung verantwortlich sind. Naproxen inhibiert die Cyclooxygenasen, welche für die Synthese der Prostaglandine notwendig sind [12]. Es wurde erstmals 1976 unter dem Markennamen Naprosyn gehandelt. Naproxen sowie sein Natriumsalz wird inzwischen unter einer Vielzahl von Handelsnamen (Alacetan, Aleve, Apranax, Dolormin für Frauen, Dolormin GS, Dysmenalgit, Mobilat Schmerztabletten, Naprobene, Proxen, u.w. <sup>1</sup>) angeboten und findet weltweit Anwendung. Durch seine strukturelle Verwandtschaft mit den ebenfalls häufig verwendeten Wirkstoffen Ibuprofen und Ketoprofen (siehe Abb. 1.3) stellt es ein geeignetes Modellsystem für eine Gruppe von Schmerzmitteln dar.

## 1.4 Computersimulationen

In der Wissenschaft können Computersimulationen eine Brücke zwischen Theorie und Experiment bilden. Aus empirischen Daten und theoretischen Überlegungen wird ein Potentialmodell für die Wechselwirkungen der Teilchen des zu untersuchenden Systems entwickelt. Dieses geht dann in Simulationen ein, und die so errechneten Eigenschaften bzw. das Verhalten (Dynamik) werden wieder mit experimentellen Daten verglichen. Die Modellparameter müssen aber nicht zwangsläufig aus experimentellen Daten gewonnen werden, es besteht auch die Möglichkeit, diese direkt aus der Schrödingerglei-

<sup>1</sup>Eine Auswahl in der Bundesrepublik Deutschland zugelassener Monopräparate.

## 1 Einleitung



**Abbildung 1.3:** 3D-Kalotten- (a) und Struktur-Modell von Naproxen (b), Ibuprofen (c) sowie Ketoprofen (d)

chung des Systems zu berechnen. Zu diesen so genannten *ab initio*-Verfahren (*ab initio*: „ausschließlich auf Naturkonstanten basierend“) [13] zählt unter anderem die Hartree-Fock-Methode sowie die Dichtefunktionaltheorie. Häufig werden Methoden kombiniert; die resultierenden Modelle nennt man dann *semi-empirisch*.

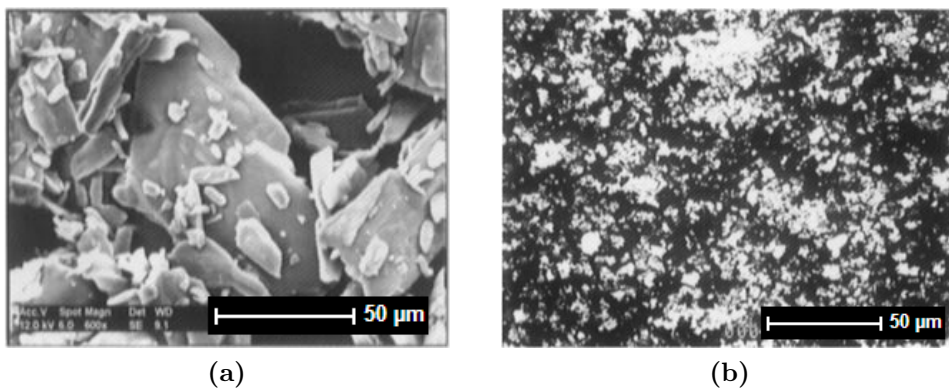
Die Ergodenhypothese der statistischen Mechanik besagt, daß es möglich ist Funktionsmittelwerte des Teilchenorts bzw. -impulses sowohl aus dem Zeit- als auch dem Ensemblemittel zu bestimmen. Diesen Zusammenhang nutzt die in den 1950er Jahren aufkommende Monte-Carlo-Methode (MC) (→ Konfigurationsmittel) bzw. die Methode der Molekulardynamischen Simulation (MD) (→ Zeitmittel).

MD-Simulationen werden zur Untersuchung der Dynamik von Systemen beliebiger Aggregatzustände (fest, flüssig und gasförmig) eingesetzt. Die Zeitmittelwerte erhält man durch Lösung der Newtonschen-Bewegungsgleichung der  $N$  Teilchen des Systems. Einen entscheidenden Anteil an der Qualität der Simulation hat das Wechselwirkungspotential der Teilchen untereinander.

### 1.5 Aufgabenstellung und Motivation

Mit Hilfe von MD-Simulationen soll die Bildung pharmazeutischer Wirkstoffpartikel aus einer übersättigten Lösung untersucht werden. Die Übersättigung wird hier, wie beim RESS-Verfahren (vgl. Kap. 1.1), durch Reduktion des Lösungsvermögens des Lösungsmittels durch Entspannung hervorgerufen. Neben geeigneten Wechselwirkungspotentialen ist auch eine Simulationsmethode zu etablieren, welche den Prozeß der Entspannung möglichst gut hinsichtlich der relevanten Größen abbildet.

Der erste Schritt zur Bildung einer neuen Phase in einer Mutterphase ist die Keimbildung. Durch Dichtefluktuationen bilden sich Keime der neuen Phase, welche je nach Energie und Größe wieder zerfallen oder weiter anwachsen können. Die Keimbildungsrate ist die Anzahl der Keime, die pro Volumen und Zeit gebildet werden. Die zu bestimmenden Keimbildungsraten sind sowohl für das grundsätzliche Verständnis des Prozesses als auch für die Verfahrenstechnik von großem Interesse. Bei der fluiddynamischen Modellierung des makroskopischen Prozesses [14] können diese Keimbildungsraten aus MD-Simulationen jene aus der klassischen Keimbildungstheorie (CNT) ersetzen.



**Abbildung 1.4:** Rasterelektronenmikroskop-Bilder von Naproxen: Das (a) Ausgangsmaterial und (b) aus dem RESS-Prozeß gewonnen. (Abb. modifiziert aus Ref. [15])

Auch die Struktur der Partikel ist zu untersuchen. Sie ist ebenfalls von Interesse, da diese einen großen Einfluß auf das Löslichkeitsverhalten und andere Eigenschaften der Partikel hat. Es ist bekannt, daß die beim RESS-Prozeß gebildenden Partikel sich sowohl in Größe als auch in Struktur stark von den aus alternativen Mikronisierungsverfahren [15] erhaltenen unterscheiden.

## **1 Einleitung**

In Abbildung 1.4 sind elektronenmikroskopische Aufnahmen<sup>2</sup> von Tomasko *et al.* [15] von Naproxen vor und nach dem RESS-Prozeß zum Vergleich dargestellt.

Auf Grund der Zeitdomäne und der Größenordnung, in dem sich dieser Prozeß abspielt, ist eine experimentelle Untersuchung der Keimbildungs- und Wachstumsprozesse bzw. Analyse der Primärpartikel zur Zeit noch nicht möglich. Eine solche molekulardynamische Untersuchung bzw. ein vergleichbarer theoretischer Ansatz auf molekularem Niveau wurde bisher noch nicht durchgeführt.

---

<sup>2</sup>Zur besseren Lesbarkeit wurde die Skalierung hervorgehoben.

# Kapitel 2

## Methoden

### 2.1 Molekulardynamische Simulationen

Die Grundlage der molekulardynamischen Simulation (MD) ist die numerische Lösung der Newtonschen-Bewegungsgleichung der  $N_i$  Teilchen des Systems im Kraftfeld aller anderen Teilchen  $N_{j \neq i}$ , bzw. etwaiger anderer Potentialquellen, wie z.B. Wände. Die gewonnenen Trajektorien ermöglichen die Untersuchung der zeitlichen Entwicklung eines klassischen Vielteilchenproblems. Die Computersimulationen, wie auch reale Experimente, können in vier Phasen unterteilt werden: Präparation, Äquilibration ( $\hat{=}$  Gleichgewichtseinstellung), Messung und Auswertung. Auch die Fehlerquellen sind ähnlich, wie z.B. schlechte Präparation des Systems, zu frühe bzw. zu kurze Messphase oder falsche Interpretation der Messgrößen.

Bei einem atomaren System werden von den  $N$  Atomen die jeweiligen Ortskoordinaten  $\vec{r}_i$  und Geschwindigkeits-  $\vec{v}_i$  bzw. Beschleunigungsvektoren  $\vec{a}_i$  mit  $i \in \{1, \dots, N\}$  betrachtet. Die Gesamtenergie des Systems ergibt sich dann als Summe der kinetischen  $E_{\text{kin}}$  und potentiellen Energie  $E_{\text{pot}}$  aller Teilchen.

$$E_{\text{ges}} = E_{\text{kin}} + E_{\text{pot}} \quad (2.1)$$

Die kinetische Energie läßt sich aus der Masse  $m_i$  und der Geschwindigkeit  $\vec{v}_i$  der Teilchen klassisch nach Gleichung 2.2 berechnen.

$$E_{\text{kin}} = \frac{1}{2} \sum_i^N m_i |\vec{v}_i|^2 \quad (2.2)$$

Für die potentielle Energie gibt es keinen allgemeinen Ausdruck, da diese die Schnittstelle zwischen Experiment und Simulation darstellt. Ihre Form

## 2 Methoden

ist abhängig vom verwendeten Potentialmodell und bestimmt die physikalischen Eigenschaften des Systems. Daher ist die Wahl eines geeigneten Potentialmodells und die Wiedergabequalität der relevanten Stoffeigenschaften des Potentials entscheidend für die Güte der Simulationsergebnisse [16, 17]. Auf die Wechselwirkungspotentiale wird auf Grund ihrer Relevanz in dem gesonderten Kapitel 2.2 eingegangen.

### 2.1.1 Bewegungsgleichung

Die zu lösende Bewegungsgleichung lautet in der Newtonschen-Form:

$$m\vec{a} = \vec{f} = -\nabla_{\vec{r}} E_{\text{pot}}. \quad (2.3)$$

Solche Differentialgleichungen erster Ordnung werden gewöhnlich über die Methode finiter Differenzen gelöst. Sind Teilchenorte und -geschwindigkeiten zu einem definierten Zeitpunkt  $t$  bekannt, so lassen sich diese auch für den folgenden Zeitpunkt  $t + \Delta t$  berechnen. Die Länge des Zeitintervalls  $\Delta t$ , auch Zeitschritt genannt, ist abhängig vom gewählten Algorithmus und von den Eigenschaften des Wechselwirkungspotentials. Der Zeitschritt sollte so gewählt sein, daß die mittlere zurückgelegte Strecke eines Teilchens innerhalb dieses Zeitraums kleiner ist als sein Durchmesser [17].

Der gesuchte Algorithmus zur Lösung der Bewegungsgleichung sollte die folgenden Eigenschaften besitzen [17]:

1. Zeitliche Umkehrbarkeit der Trajektorien,
2. Berücksichtigung von Erhaltungsgrößen wie Energie und Impuls,
3. möglichst lange Zeitschritte  $\Delta t$ , ressourcenschonend hinsichtlich Laufzeit und Speicherbedarf und
4. einfache mathematische Form (geringere Fehleranfälligkeit und Rechenzeit).

Da die verwendeten Wechselwirkungspotentiale eine stetige Funktion der Ortskoordinaten darstellen, läßt sich die Bewegungsgleichung ausgehend von einer Taylorentwicklung lösen. In Abbildung 2.1 sind schematisch die drei am häufigsten verwendeten Methoden dargestellt.

#### **Verlet-Algorithmus**

Der originäre *Verlet*-Algorithmus [18, 19] basiert auf den Positionen  $\vec{r}(t)$ , den Beschleunigungen  $\vec{a}(t)$  sowie den Positionen  $\vec{r}(t - \Delta t)$  zum vorherigen



## 2.1 Molekulardynamische Simulationen

MD-Schritt. Nach Berechnung der aktuellen Beschleunigungsvektoren  $\vec{a}(t)$  ergeben sich die neuen Positionen nach:

$$\vec{r}(t + \Delta t) = 2\vec{r}(t) - \vec{r}(t - \Delta t) + \Delta t^2 \vec{a}(t). \quad (2.4)$$

Die Geschwindigkeiten, welche zur Berechnung der Trajektorie bei diesem Algorithmus nicht notwendig sind, ergeben sich aus den vorliegenden Größen nach:

$$\vec{v}(t) = \frac{\vec{r}(t + \Delta t) - \vec{r}(t - \Delta t)}{2\Delta t}. \quad (2.5)$$

Dieser Algorithmus liefert den Ort der Teilchen mit einer hohen Genauigkeit, der Fehler ist proportional zu  $\Delta t^4$ . Die Geschwindigkeit weist einen Fehler proportional zu  $\Delta t^2$  auf und ist somit deutlich ungenauer.

### ”velocity Verlet”-Algorithmus

Eine Möglichkeit die Genauigkeit der Geschwindigkeiten zu verbessern, bietet der ”velocity Verlet”-Algorithmus [18, 20]. Hier (vgl. 2.1c) wird zunächst der Ort der Teilchen bei  $t + \Delta t$  (Gl. 2.6) und die Geschwindigkeit zum Zeitpunkt  $t + \Delta t/2$  (Gl. 2.7) aus  $\vec{r}(t)$ ,  $\vec{v}(t)$  und  $\vec{a}(t)$  berechnet. Aus den neuen Ortsvektoren  $\vec{r}(t + \Delta t)$  ergeben sich nach Gleichung 2.8 die neuen Beschleunigungen  $\vec{a}(t + \Delta t)$ , über welche dann die Geschwindigkeiten  $\vec{v}(t + \Delta t)$  berechnet werden. Dieser Algorithmus weist eine Fehlerordnung von  $\mathcal{O}(\Delta t^3)$  sowohl hinsichtlich der Ortskoordinaten als auch der Geschwindigkeiten auf.

$$\vec{r}(t + \Delta t) = \vec{r}(t) + \vec{v}(t)\Delta t + \frac{1}{2}\Delta t^2 \vec{a}(t) \quad (2.6)$$

$$\vec{v}\left(t + \frac{1}{2}\Delta t\right) = \vec{v}(t) + \frac{1}{2}\Delta t \vec{a}(t) \quad (2.7)$$

$$\vec{a}(t + \Delta t) = \frac{\vec{f}(\vec{r}(t + \Delta t))}{m} \quad (2.8)$$

$$\vec{v}(t + \Delta t) = \vec{v}\left(t + \frac{1}{2}\Delta t\right) + \frac{1}{2}\Delta t \vec{a}(t + \Delta t) \quad (2.9)$$

### ”leap frog”-Algorithmus

Der sogenannte Halbschritt-”leap frog”-Algorithmus [21, 22] weist die selbe Präzision hinsichtlich der Geschwindigkeits- und Ortsvektoren auf wie die ”velocity Verlet”-Methode. Hier speichert man die aktuelle Position und Beschleunigung sowie die Halbschritt-Geschwindigkeit  $\vec{v}(t + \frac{1}{2}\Delta t)$ . Dies führt

## 2 Methoden

zu einer Einsparung an Arbeits- bzw. Festplattenspeicher von  $1/4$  gegenüber dem "velocity Verlet"-Algorithmus. Nach der Berechnung der aktuellen Beschleunigung  $\vec{a}(t)$  über die wirkenden Kräfte (Gl. 2.3) berechnet man aus dieser sowie der vorherigen Halbschritt-Geschwindigkeit (vgl. Abb. 2.1b) die neue Halbschritt-Geschwindigkeit:

$$\vec{v}\left(t + \frac{1}{2}\Delta t\right) = \vec{v}\left(t - \frac{1}{2}\Delta t\right) + \Delta t\vec{a}(t). \quad (2.10)$$

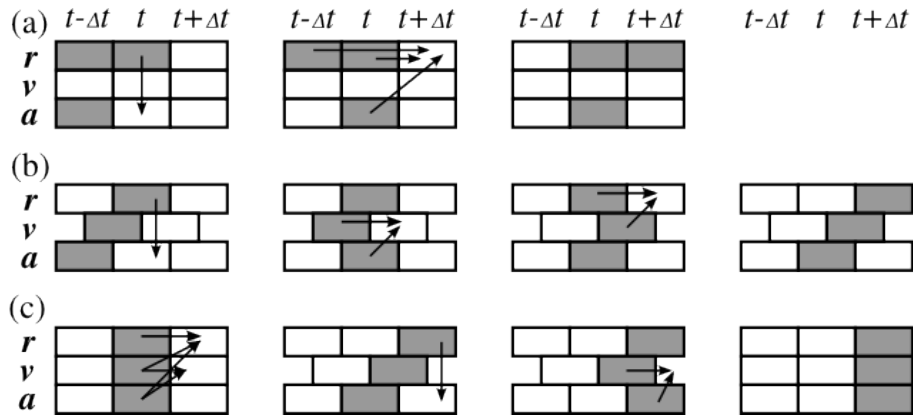
Aus dieser neuen Halbschritt-Geschwindigkeit und der aktuellen Position ergibt sich dann der neue Ort:

$$\vec{r}(t + \Delta t) = \vec{r} + \Delta t\vec{v}\left(t + \frac{1}{2}\Delta t\right). \quad (2.11)$$

Die aktuelle Geschwindigkeit während eines Schritts ergibt sich aus den benachbarten Halbschritten nach:

$$\vec{v} = \frac{1}{2}\left(\vec{v}\left(t + \frac{1}{2}\Delta t\right) + \vec{v}\left(t - \frac{1}{2}\Delta t\right)\right). \quad (2.12)$$

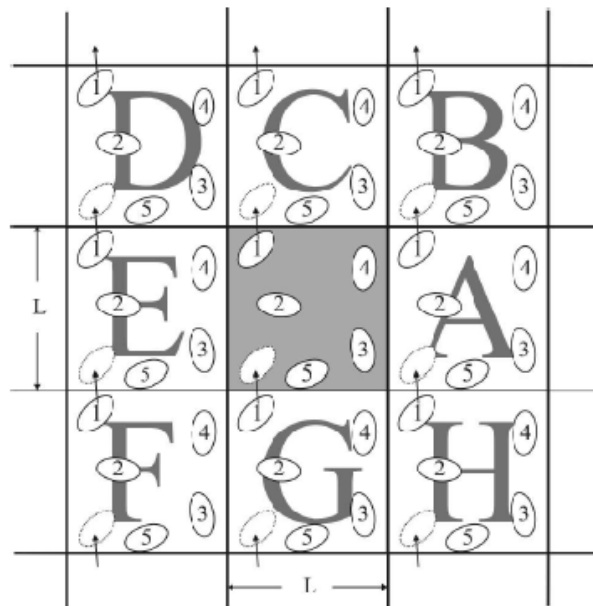
In dem hier als Grundlage verwendeten MD-Code Moscito [23] wird zur Lösung der Bewegungsgleichung der "leap frog"-Algorithmus eingesetzt.



**Abbildung 2.1:** Schematische Darstellung verschiedener Variationen des Verlet-Algorithmus. Die grau hinterlegten Boxen repräsentieren die zu speichernden Größen. (a) Originäre Verlet-Algorithmus. (b) "leap frog"-Algorithmus. (c) "velocity Verlet"-Algorithmus. (Reproduktion der Abb. aus Ref. [17])

### 2.1.2 Periodische Randbedingungen

Üblicherweise befinden sich die  $N$  Teilchen des zu untersuchenden Systems in einer kubischen Simulationsbox der Kantenlänge  $L$ , wobei auch andere Geometrien möglich sind. Die Teilchendichte ergibt sich dann direkt aus dem Verhältnis der Teilchenzahl zum Volumen der Simulationsbox. Bei den üblichen Größenordnungen für  $N$  würde ein Großteil der Teilchen sich an der Oberfläche aufhalten und somit anderen Kräften ausgesetzt sein als die Teilchen im Inneren der Simulationsbox. Auch Wände bzw. Oberflächen würden sich durch ihr Potential auf das System auswirken.



**Abbildung 2.2:** Periodische Randbedingungen in 2D. Die graue Originalbox ist von identischen Kopien (Box A bis H) von dieser umgeben. (Abb. entnommen aus Ref. [17])

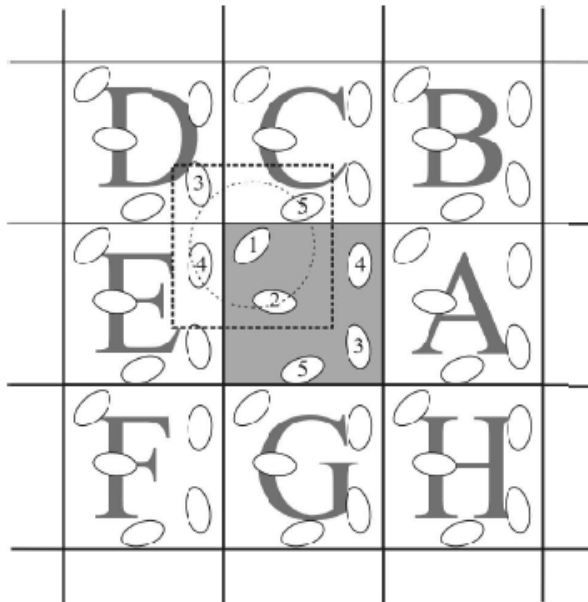
Eine Standardtechnik zur Vermeidung dieser Einflüsse ist die Implementierung periodischer Randbedingungen (Abb. 2.2). Hier wird die originale Simulationsbox in allen Raumrichtungen von unendlich vielen Kopien ihrer selbst umgeben. Die Abbilder der Originalteilchen weisen innerhalb der Kopie der Simulationsbox die gleichen Eigenschaften (Ort, Geschwindigkeit und Beschleunigung) auf wie in der Originalbox, daher werden nur die Eigenschaften der Teilchen der Originalbox gespeichert. Da die wirkenden Kräfte ebenfalls identisch sind, bedeutet dies, daß ein eventuell vorhandenes externes Potential die gleiche räumliche Periodizität aufweisen muß wie die Anordnung der

## 2 Methoden

Boxen. Verläßt ein Teilchen durch Überschreiten der Grenze eine Box, so tritt an der gegenüberliegenden Seite seine Kopie in die Box ein, die Teilchenzahl  $N$  und der Gesamtimpuls des Systems bleibt somit erhalten [17].

### 2.1.3 "minimum image"-Konvention

Zur Berechnung der Kräfte, die auf ein Teilchen wirken, betrachtet man die Wechselwirkung dieses Teilchens mit den restlichen  $(N - 1)$  Teilchen in der Simulationsbox und im Prinzip auch mit allen Abbildern der Teilchen in den kopierten Boxen.



**Abbildung 2.3:** Teilchen 1 wechselwirkt nur mit den sog. "minimum images". Das sind die Teilchen (Originale wie Abbilder), welche sich im gestrichelten Kasten mit Teilchen 1 im Mittelpunkt befinden. Der gestrichelte Kreis zeigt die Lage des "cutoff"-Radius  $r_c$  an. (Abb. entnommen aus Ref. [17])

Für kurzreichweitige Wechselwirkungen, also solche, die mit dem Abstand schneller abfallen als  $r^{-3}$ , macht man die folgende Näherung: Wie reduziert auf zwei Dimensionen in Abbildung 2.3 dargestellt wird, stellt man sich das zu betrachtende Teilchen 1 im Zentrum einer Box (gestrichelt) mit der gleichen Kantenlänge  $L$  wie die Simulationsbox vor. Als Wechselwirkungspartner werden jetzt nur die Teilchen betrachtet, welche sich in der gedachten, Teilchen 1 umgebenden Box befinden, im vorliegenden Beispiel also die Teilchen

## 2.1 Molekulardynamische Simulationen

2, 5C, 3D und 4E. Da nur die nächstliegenden Originale und Abbilder bei der Berechnung der Wechselwirkung berücksichtigt werden, nennt man diese Methode "minimum image"-Konvention [17]. Dies reduziert die Anzahl der notwendigen Kraftberechnungen von unendlich vielen auf  $N(N-1)$  bzw.  $N(N-1)/2$  unter Berücksichtigung des 3. Newtonschen-Axioms (Kraft gleich Gegenkraft).

### 2.1.4 "cutoff"-Radius

Bei kurzreichweitigen Wechselwirkungen, wie z.B. Lennard-Jones-Potentialen (LJ), tragen zum Großteil die Teilchen in der unmittelbaren Nähe zur Kraft auf ein Teilchen bei. Weiter entfernte Teilchen können somit von der Kraftberechnung ausgeschlossen werden, da sie nur einen geringen bzw. vernachlässigbaren Anteil zum Gesamtpotential beitragen. Es werden also nur die Teilchen berücksichtigt, welche sich im Kugelvolumen mit dem sogenannten "cutoff"-Radius  $r_c$  um das betrachtete Teilchen befinden. Bei langreichweitigen Wechselwirkungen, wie z.B. Coulomb-Kräften, gibt es andere Methoden, wie z.B. die Ewaldsumme [24] (siehe Kap. 2.1.8), die den Einsatz eines "cutoff"-Radius bzw. den von periodischen Randbedingungen dennoch ermöglichen [17].

Würde man einfach alle Wechselwirkungen bei Abständen größer als dem "cutoff"-Radius auf Null setzen, würde dies zu einer Unstetigkeit der wirkenden Kräfte führen, sobald ein Teilchen den "cutoff"-Radius eines anderen Teilchens passiert, da sich die Teilchen ja vermeintlich „plötzlich“ spüren. Die einfachste Methode, diesem Problem zu begegnen, ist eine Verschiebung (engl. *shift*) um den Funktionswert (Gl. 2.13) am "cutoff"-Radius:

$$h_{\text{shift}}(r) = \begin{cases} 0 < r < r_c & : h(r) - h(r_c) \\ r_c \leq r & : 0 \end{cases} \quad (2.13)$$

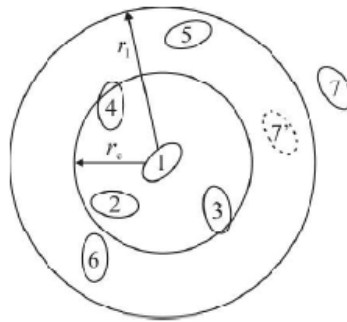
Dies führt jedoch zu einer Änderung der Potentialminima und somit der Eigenschaften des Potentials [25]. Daher ist die Deklaration eines Potentialmodells nur in Verbindung mit dem jeweiligen "cutoff"-Radius vollständig und reproduzierbar. Eine Ausnahme bilden hier Potentiale mit sehr großen "cutoff"-Radien.

### Nachbarschaftslisten

Durch die "minimum image"-Konvention und das Abschneiden des Potentials wird zwar die Anzahl der notwendigen Kraftberechnungen deutlich reduziert, dennoch müssen alle Teilchen daraufhin untersucht werden, welche Wechselwirkungspartner in Frage kommen. Um auch hier Rechenzeit einzusparen, wurde von Verlet [18] die Nachbarschaftsliste eingeführt. Wie in Abbildung

## 2 Methoden

2.4 dargestellt, stellen wir uns eine weitere Kugelsphäre mit dem Radius  $r_1$  vor, welche größer ist als der "cutoff"-Radius  $r_c$ . Zu Beginn wird für jedes Teilchen eine Nachbarschaftsliste angelegt. Diese beinhaltet alle Teilchen, die sich innerhalb des Radius  $r_1$  befinden. Nur diese Teilchen müssen daraufhin überprüft werden, ob sie sich innerhalb des "cutoff"-Radius befinden, da nur diese sich im nächsten Schritt eventuell in den "cutoff"-Radius bewegen können. Die Größe des Radius  $r_1$  und das Aktualisierungsintervall der Nachbarschaftslisten sind abhängig von der Geschwindigkeit bzw. der Temperatur der Teilchen.



**Abbildung 2.4:** Nur die Teilchen, die sich innerhalb des Radius  $r_1$  befinden, werden überprüft, ob sie sich innerhalb des "cutoff"-Radius  $r_c$  aufhalten und in die Kraftberechnung mit einbezogen werden. Teilchen 7 wird nicht überprüft, bewegt sich aber vielleicht bis zur nächsten Aktualisierung der Liste in den Radius  $r_1$ , kann aber auch dann noch für die Berechnung der Wechselwirkung unberücksichtigt bleiben. (Abb. entnommen aus Ref. [17])

### 2.1.5 Thermostate

Da die Energie wie auch der Impuls bei der Newtonschen Bewegungsgleichung (siehe Kap. 2.1.1) konstant gehalten werden, bildet dies ein mikrokanonisches Ensemble ab. Dieses wird auch  $NVE$ -Ensemble genannt, da die Teilchenzahl  $N$  das Volumen der Simulationsbox  $V$  wie auch die Energie  $E$  konstant bleiben. Um molekulardynamische Simulationen bei konstanter Systemtemperatur, also ein  $NVT$ -Ensemble, zu verwirklichen, wurden mehrere sogenannte Thermostatalgorithmen entwickelt [16]. Diese stellen quasi eine Kopplung des Systems mit einem externen Wärmebad dar, welches dem System je nach Temperatur Energie zu- oder abführt.

## 2.1 Molekulardynamische Simulationen

Die Temperatur eines Systems mit  $\mathcal{F}$  Freiheitsgraden ist klassisch gegeben durch

$$T = \frac{\langle 2E_{\text{kin}} \rangle}{k_{\text{B}} \mathcal{F}}. \quad (2.14)$$

Ein  $d$ -dimensionales System aus  $N$  Teilchen hat, ohne Berücksichtigung der Schwerpunktsbewegung,  $\mathcal{F} = d \cdot N - d$  translatorische Freiheitsgrade. Für einen definierten Zeitpunkt gilt dann unter Berücksichtigung der Definition für die kinetische Energie (Gl. 2.2) eines dreidimensionalen Systems:

$$T = \frac{1}{(3N - 3)k_{\text{B}}} \sum_i^N m_i \vec{v}_i^2. \quad (2.15)$$

Die Systemtemperatur läßt sich also zu jedem Zeitschritt aus den bekannten Teilchengeschwindigkeiten  $\vec{v}_i$  berechnen.

### Geschwindigkeitsskalierung

Die offensichtlichste Möglichkeit, ein System zu thermostatisieren, welches sich direkt aus der obigen Gleichung 2.15 ergibt, ist die Umskalierung der Teilchengeschwindigkeiten mit dem Faktor

$$s_{\text{T}} = \sqrt{\frac{T_0}{T}}, \quad (2.16)$$

wobei  $T_0$  die gewünschte Temperatur darstellt [17]. Die Geschwindigkeiten der Teilchen  $v_0$  werden dann wie folgt skaliert:

$$v = v_0 s_{\text{T}}. \quad (2.17)$$

Diese Methode der gleichförmigen Skalierung der Geschwindigkeiten (engl. *velocity scaling*) bildet ein isokinetisches Ensemble ab, da die mittlere kinetische Energie pro Teilchen konstant gehalten wird. Es handelt sich also nicht um ein echtes  $NVT$ -Ensemble [16], da es keine Fluktuationen der Temperatur um einen Mittelwert aufweist.

### Berendsen-Thermostat

Bei dem so genannten "weak coupling"-Modell von Berendsen *et al.* [26] werden die Geschwindigkeiten derart modifiziert, daß die Temperatur auf den Zielwert  $T_0$  mit der Kopplungsgröße  $\tau_{\text{T}}$  relaxiert:

$$\frac{\Delta T}{\Delta t} = \frac{T_0 - T}{\tau_{\text{T}}}. \quad (2.18)$$

## 2 Methoden

Für den Reskalierungsfaktor der Teilchengeschwindigkeiten analog zu Gleichung 2.16 ergibt sich:

$$s_T = \sqrt{1 + K_T \Delta t \left( \frac{T_0}{T} - 1 \right)} \quad (2.19)$$

mit der Kopplungskonstanten

$$K_T = \frac{2c_V^{\text{df}}}{k_B \tau_T}. \quad (2.20)$$

Die Geschwindigkeiten der Teilchen werden hier ebenfalls nach Gleichung 2.17 modifiziert. Der Parameter  $K_T$  legt den Grad der Kopplung an das externe Wärmebad fest. Im Grenzfall von  $K_T = 0$  ist das System völlig ungekoppelt (*NVE*). Bei der stärksten möglichen bzw. sinnvollen Kopplung,  $K_T = \Delta t^{-1}$ , geht Gleichung 2.19 in Gleichung 2.16 über, und man erhält somit wiederum ein isokinetisches Ensemble wie bei der Methode der Geschwindigkeitsskalierung.

### Homogene Thermostaten

Beide hier vorgestellten Methoden sind sogenannte homogene Thermostaten [27]. Hier werden alle Teilchen gleich behandelt, unabhängig davon, ob sie sich in der Gasphase, auf der Oberfläche eines Clusters oder in dessen Inneren befinden. Ihre Geschwindigkeit wird normalerweise zu jedem Zeitschritt umskaliert [17]. Die uniforme, umgebungsunabhängige Behandlung der Teilchen bei der Thermostatisierung birgt je nach Simulationsaufbau und System Probleme in sich. So sind homogene Thermostaten insbesondere bei stark wechselwirkenden Systemen nicht zum Einsatz bei Simulationen von Partikelbildung aus der Gasphase geeignet. Da während der Bildung von Dimeren oder der Anlagerung weiterer Teilchen an einen bestehenden Cluster permanent potentielle in kinetische Energie umgewandelt wird, erhitzen sich diese Cluster. Somit steigt auch die Systemtemperatur  $T_S$  und folglich auch der Skalierungsfaktor  $s_{vs}$ . Da alle Teilchen gleich behandelt werden, wird die Geschwindigkeit eines Monomers genauso skaliert wie die eines Teilchens in oder an einem Cluster. Hierdurch kommt es zu einer physikalisch unsinnigen Abkühlung der Monomere. Die rasche Abkühlung der sich neu anlagernden Teilchen führt zu einer unrealistischen Struktur der Cluster, da eine Diffusion der Teilchen zu energetisch günstigeren Positionen kinetisch gehemmt wird [27, 28].



## 2.1 Molekuldynamische Simulationen

### Inertgasthermostat

Eine Methode zur Thermostatisierung der zu betrachtenden Teilchen, ohne direkt auf deren Eigenschaften wie Geschwindigkeit oder wirkende Kräfte Einfluß zu nehmen, bietet der Inertgasthermostat [29]. Bei diesem werden die zu untersuchenden Teilchen nur durch Stöße mit den Inertgasteilchen thermostatisiert. Diese Methode modelliert den Wärmetransport im Vergleich zum Experiment deutlich realistischer als die klassischen homogenen MD-Thermostaten. Im Experiment wird die Wärmeabfuhr auch häufig über ein im Überschuss zugesetztes Inertgas [30] realisiert. Erhart und Albe [27] konnten durch vergleichende Simulationen der Partikelbildung von Silizium aus der Dampfphase zeigen, daß der Inertgasthermostat bei Partikelbildungssimulation geeigneter ist als ein homogener MD-Thermostat. Für die Inertgasteilchen kann dann ein beliebiger Thermostat [27, 31] eingesetzt werden. Eine detaillierte Untersuchung der Eigenschaften der Inertgasthermostaten bei der Thermostatisierung von Metallclustern wurde von Westergreen *et al.* [32] und Braun *et al.* [33] durchgeführt.

### 2.1.6 Berendsen-Ensemble

Zur Modellierung eines  $NpT$ -Ensembles wurde in dieser Arbeit das in Moscito [34] implementierte Berendsen-Ensemble [26] verwendet. Der Berendsen-Thermostat wurde bereits im vorherigen Kapitel 2.1.5 vorgestellt. Der Barostat basiert auf dem gleichen Schema. Der Systemdruck eines Ensembles läßt sich direkt aus den Geschwindigkeiten und wirkenden Kräften berechnen nach:

$$Vp = \sum_i^N m_i |\vec{v}_i|^2 + \sum_i^N |\vec{r}_i| \cdot |\vec{f}_i|. \quad (2.21)$$

Für den Systemdruck  $p$  gilt hier das gleiche Relaxationsverhalten (vgl. Gl. 2.18) bezüglich des Zieldrucks  $p^0$  wie für die Temperatur:

$$\frac{\Delta p}{\Delta t} = \frac{p_0 - p}{\tau_p}. \quad (2.22)$$

Die Regelung des Drucks geschieht durch Skalierung der Boxdimensionen und der Ortsvektoren der Massezentren der Moleküle mit dem Faktor

$$s_p = \sqrt[3]{1 + K_p \Delta t (p - p_0)} \quad (2.23)$$

mit

## 2 Methoden

$$K_p = \frac{\kappa_T}{\tau_p}. \quad (2.24)$$

Hier ist  $\kappa_T$  die isotherme Kompressibilität des Systems, und  $K_p$  definiert die Stärke der Kopplung des Barostaten. Eine starke Kopplung  $K_p \simeq \Delta t^{-1}$  führt bei dieser Methode aufgrund der starken Skalierung der Teilchenpositionen zu instabilen Trajektorien. Da der Druck abhängig ist von Temperatur, ist darauf zu achten, daß die Kopplung des Barostaten nicht stärker ist als die des Thermostaten:  $\tau_T \leq \tau_p$ , da dies ebenfalls zu einem instabilen System führt.

### 2.1.7 Eingeschränkte Dynamik

Die Effizienz von MD-Simulationen ist limitiert durch den Zeitschritt des Integrationsalgorithmus – siehe Kapitel 2.1.1. Dieser wiederum wird nach oben begrenzt durch die höchste Frequenz bzw. stärkste Wechselwirkung, welche im vorliegenden System möglich ist. Bei einem schwach wechselwirkenden atomaren System, wie z.B. LJ-Argon, sind Zeitschritte von 2 fs und größer möglich. Bei den deutlich stärker wechselwirkenden Metallen ist maximal 1 fs sinnvoll. Die Schwingungsfrequenzen  $\Omega$  molekularer Bindungen können je nach Stärke der Bindung zu einem theoretisch notwendigen Zeitschritt deutlich kleiner als eine Femtosekunde führen. Als gute Abschätzung für das obere Limit des Zeitschritts gilt [35]:

$$(\Delta t)_{\max} = \Omega^{-1}, \quad (2.25)$$

mit der Eigenfrequenz  $\Omega$  für z.B. einen harmonischen Oszillator

$$\omega = 2\sqrt{\frac{k_{\text{bd}}}{m}}. \quad (2.26)$$

Eine derart detaillierte Abbildung ist nicht notwendig, wenn die zu untersuchenden Phänomene sich auf deutlich größeren Zeitskalen bewegen. Sofern keine relevante Kopplungen zu anderen Freiheitsgraden vorliegen, lassen sich solch starke Wechselwirkungen separieren und einfrieren. Hierzu bedient man sich der Methode der eingeschränkten Dynamik (engl. *constrained dynamics*).

### SHAKE-Methode

In dieser Arbeit wurde die in Moscito implementierte SHAKE-Methode von Ryckaert et al. [36] verwendet. Eine Abstandsbedingung zwischen zwei Teilchen ist gegeben durch:

$$\sigma_k = (\vec{r}_i - \vec{r}_j)^2 - d_{ij}^2 = 0. \quad (2.27)$$

## 2.1 Molekulardynamische Simulationen

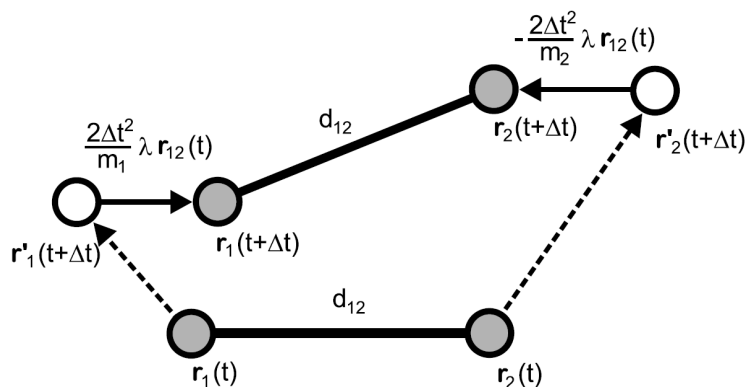
Bei der SHAKE-Methode werden die aus der freien Dynamik  $r_i'$  erhaltenen Positionen modifiziert:

$$\vec{r}_i = \vec{r}_i' + \delta\vec{r}_i. \quad (2.28)$$

Mit einem Korrekturvektor parallel zum Abstandsvektor  $\vec{r}_{ij}(t) = \vec{r}_i(t) - \vec{r}_j(t)$  zum Zeitpunkt  $t$  ergibt sich:

$$\delta\vec{r}_i(t + \Delta t) = -\frac{\Delta t^2}{m_i} \sum_k \lambda_k \left( \frac{\partial \sigma_k}{\partial \vec{r}_i} \right) = -\frac{2\Delta t^2}{m_i} \sum_k \lambda_k \vec{r}_{ij}(t). \quad (2.29)$$

Gesucht werden nun die Lagrange-Faktoren  $\lambda_k$ , welche alle Bedingungen  $\sigma_k$  erfüllen. Im einfachsten Fall eines diatomaren Moleküls mit starrer Bindung (siehe Abb. 2.5) ist dieser analytisch einfach zugänglich. Bei Systemen aus mehr als zwei Teilchen und mehr als einem Abstandskriterium pro Teilchen werden die Lagrange-Faktoren numerisch iterativ ermittelt. Die Iteration wird abgebrochen, wenn ein definierter Toleranzwert unterschritten wird. Winkel lassen sich einfach durch ein zusätzliches Abstandskriterium fixieren. Eine Einschränkung der Methode ist die Limitierung der Anzahl der Abstandsbedingungen hinsichtlich der Geometrie des Systems. Grundsätzlich gilt als Obergrenze die Dimensionalität des vorliegenden Teilchensystems. Für ein lineares Molekül (1D) sind maximal zwei Bedingungen lösbar und bei einem planaren Molekül (2D) maximal drei.



**Abbildung 2.5:** Beispiel der Anwendung der SHAKE-Methode auf die Trajektorie eines diatomaren Moleküls. (Abb. entnommen aus Ref. [23])

### Virtuelle Teilchen

Bei der Darstellung linearer dreiatomiger, völlig starrer Moleküle stößt man an die Grenzen der SHAKE-Methode, da mit drei notwendigen Abstandskri-

## 2 Methoden

terien die Anzahl der möglichen Bedingungen bei linearen Systemen überschritten wird. Durch die Einführung so genannter virtueller Teilchen läßt sich diese Einschränkung überwinden. Hierbei handelt es sich um masselose Teilchen, welche über ein starres Gerüst an reale (massebehaftete) Teilchen des Moleküls gebunden sind. Die Position der virtuellen Teilchen wird hier als Linearkombination (Gl. 2.30) der Positionen mindestens zweier realer Teilchen dargestellt.

$$\vec{r}_{virt} = \sum_i c_i \cdot \vec{r}_i \quad (2.30)$$

$$\sum_i c_i = 1 \quad (2.31)$$

$$\vec{f}_i = \vec{f}_i + c_i \cdot \vec{f}_{virt} \quad (2.32)$$

Die auf das virtuelle Teilchen wirkende Kraft wird unter Berücksichtigung der Normierung (Gl. 2.31) auf die „verbundenen“, realen Teilchen übertragen (siehe Gleichung 2.32). Hierbei bleiben sowohl die Kraft als auch das Moment konstant.

Ein lineares, völlig starres Molekül aus drei Atomen bzw. Wechselwirkungseinheiten läßt sich so durch Kombination der SHAKE-Methode und der Verwendung virtueller Teilchen realisieren. Die Gesamtmasse des Moleküls wird auf zwei Punkte abgebildet, deren Abstand so gewählt ist, daß das Trägheitsmoment des Systems erhalten bleibt. Der Abstand zwischen diesen wechselwirkungslosen Massepunkten wird mit Hilfe der SHAKE-Methode fixiert. Die drei Wechselwirkungseinheiten werden als virtuelle Teilchen an diese Massepunkte gebunden.

### 2.1.8 Ewaldsumme

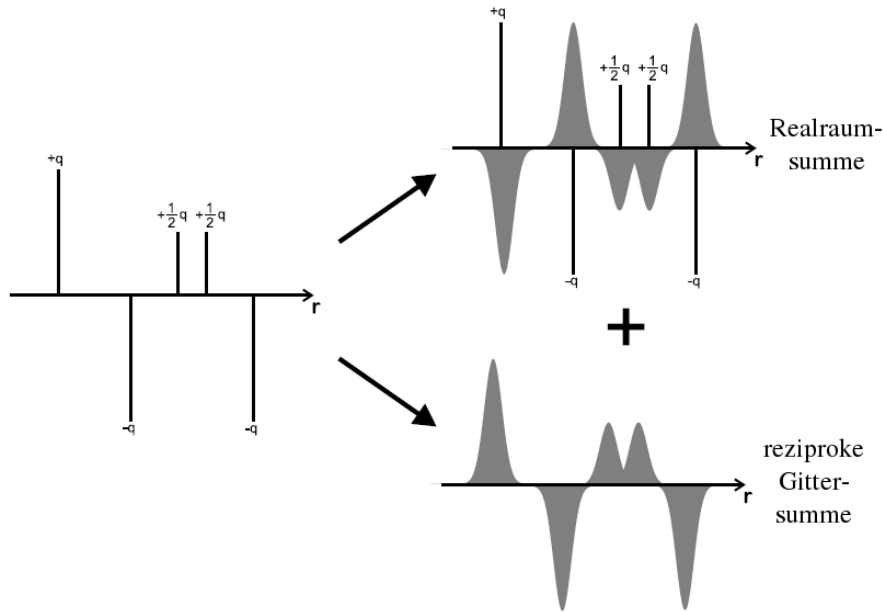
Elektrostatische Wechselwirkungen, z.B. von Partiaalladungen, spielen in molekularen Systemen eine wichtige Rolle und sind um eine Größenordnung stärker als die Dispersionskräfte. In den meisten Potentialmodellen werden diese durch Punktladungen repräsentiert. Die potentielle Energie zwischen zwei Ladungen  $q_i$  und  $q_j$  im Abstand  $r_{ij}$  im Vakuum ist nach dem Coulomb-Gesetz gegeben durch:

$$E_{Coul} = \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}}, \quad (2.33)$$

mit  $\epsilon_0$  der Dielektrizitätskonstante des Vakuums. Diese Funktion konvergiert nur sehr langsam und läßt sich daher auch nicht wie die kurzreichweitigen

## 2.1 Molekulardynamische Simulationen

Van-der-Waals-Kräfte bei einem "cutoff"-Radius (vgl. Kap. 2.1.4) abschneiden. Die relevante Reichweite der Coulomb-Wechselwirkungen ist häufig sogar größer als die Ausdehnung der Simulationsbox. Daher sind diese langreichweitigen Wechselwirkungen speziell zu behandeln.



**Abbildung 2.6:** Schematische Darstellung des Konzepts der Ewaldsumme. Die originären Punktladungen (links) werden umhüllt von gaussförmigen Ladungswolken mit umgekehrtem Vorzeichen (rechts oben). Deren Kompensation wird im reziproken Raum berechnet (rechts unten). (Abb. entnommen aus Ref. [23])

Zur Lösung dieses Problems wurde von Ewald [24] ein Konzept vorgeschlagen, welches den Beitrag der Ladungsverteilung in zwei Terme aufspaltet: Die kurzreichweitige Realraumsumme und die unendlich periodische reziproke Gittersumme. Durch Hinzufügen gaussförmiger Ladungswolken

$$\rho_i^{\text{Gauss}}(r) = -q_i \left( \frac{\alpha^2}{\pi} \right)^{\frac{2}{3}} \exp(-\alpha^2 (r_i - r)^2) \quad (2.34)$$

mit umgekehrten Vorzeichen am Ort einer jeden Punktladung des Systems werden diese abgeschirmt (siehe Abb. 2.6). Die Weite der Verteilung, der sogenannte Ewald-Konvergenz-Parameter  $\alpha$ , ist entscheidend für die Effizienz der Methode.

## 2 Methoden

Für den sogenannten Realteil der Coulomb-Energie eines Systems ergibt sich somit:

$$E_{\text{Coul}}^{\text{real}} = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \sum_i \sum_{j \neq i} q_i q_j \frac{\text{erf}(\alpha r_{ij})}{r_{ij}}. \quad (2.35)$$

Diese Funktion konvergiert schnell und ist mit der "minimum image"-Konvention (vgl. Kap. 2.1.3) verträglich. Zur Wiederherstellung der originären Ladungsverteilung werden die gleichen Gaussverteilungen auch mit dem ursprünglichen Vorzeichen hinzugefügt. Der Beitrag dieser Ladungen wird im reziproken Raum mit Hilfe der Fouriertransformation berechnet. Auf Grund ihrer Form konvergiert diese Fouriersumme schnell. Der reziproke Anteil der elektrostatischen Wechselwirkung ist nach Ewald gegeben durch:

$$E_{\text{Coul}}^{\text{rec}} = \frac{1}{2} \sum_{\mathbf{k} \neq 0} \sum_i \sum_j \frac{q_i q_j}{\epsilon_0 V \mathbf{k}^2} \exp\left(-\frac{\mathbf{k}^2}{4\alpha^2}\right) \exp(-i\mathbf{k}(r_i - r_j)), \quad (2.36)$$

mit dem reziproken Gittervektor  $\mathbf{k}$ . Dieser Term beinhaltet allerdings auch die Wechselwirkung der Punktladungen mit der Ladungswolke des gleichen Vorzeichens auf der gleichen Position,

$$E_{\text{Coul}}^{\text{self}} = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \sqrt{\frac{\alpha^2}{\pi}} \sum_i q_i^2, \quad (2.37)$$

welche abzuziehen ist.

## 2.1 Molekuldynamische Simulationen

Die totale elektrostatische Energie eines Systems aus Molekülen ( $n, m$ ), welche ( $k, \lambda$ ) Punktladungen tragen, ergibt sich somit zu:

$$\begin{aligned}
 E_{\text{Coul}} = & \underbrace{\frac{1}{4\pi\epsilon_0} \sum_n \sum_k \sum_{m>n} \sum_\lambda q_{nk} q_{m\lambda} \frac{\text{erf}(\alpha r_{nkml})}{r_{nkml}}}_{\text{Realraumsumme}} \\
 & + \underbrace{\frac{1}{2\epsilon_0 V} \sum_{\mathbf{k} \neq 0} \sum_n \sum_k \frac{1}{\mathbf{k}^2} \exp\left(-\frac{\mathbf{k}^2}{4\alpha^2}\right) |q_{nk} \exp(i\mathbf{k}r_{nk})|^2}_{\text{reziproke Gittersumme}} \\
 & - \underbrace{\frac{1}{4\pi\epsilon_0} \sqrt{\frac{\alpha^2}{\pi}} \sum_n \sum_k q_{nk}^2}_{\text{Selbstinteraktion}} \\
 & - \underbrace{\frac{1}{4\pi\epsilon_0} \sum_n \sum_k \sum_{\lambda>k} q_{nk} q_{n\lambda} \frac{\text{erf}(\alpha r_{nk\lambda})}{r_{nk\lambda}}}_{\text{intramolekularer Anteil der Realraumsumme}} \\
 & + \underbrace{\frac{1}{4\pi\epsilon_0} \sum_n \sum_k \sum_{\lambda>k} \frac{q_{nk} q_{n\lambda}}{r_{nk\lambda}} f_{nk\lambda}}_{\text{explizite intramolekulare Wechselwirkungen}} .
 \end{aligned} \tag{2.38}$$

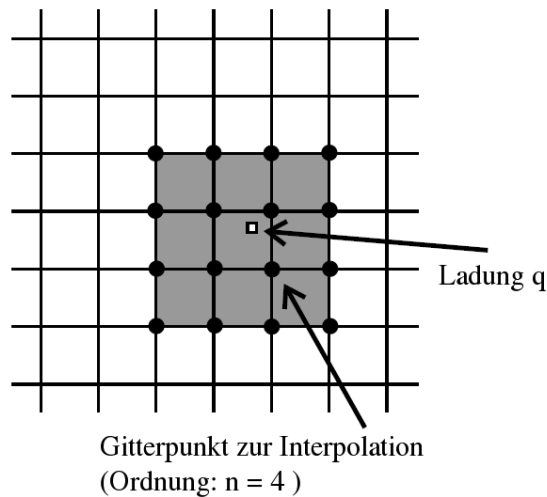
Die letzten beiden Terme ergeben sich aus der Praxis, bei der die intramolekularen Wechselwirkungen zumeist mit einem Faktor ( $f_{nk\lambda}$ ) skaliert werden oder ganz ausgeschlossen werden, da die korrespondierenden Potentiale bereits in anderen Wechselwirkungen beinhaltet sind. Beispielsweise bei zwei benachbarten, über eine Bindung verbundene Partiaalladungen ist es nicht zweckmäßig das Coulomb-Potential zu berechnen. Da bei einer starren Bindung diese nur einen konstanten Beitrag zur Gesamtenergie liefert, der keinerlei Einfluß auf die Trajektorie hat. Bei einer flexiblen Bindung (vgl. Kap. 2.2.3) ist der Beitrag der Coulomb-Wechselwirkung bereits im Bindungspotential enthalten, bzw. ist nur aufwendig oder gar nicht zu separieren.

### ”smooth particle mesh”-Ewald

Die klassische Ewald-Methode ist mit einer Laufzeit von  $\mathcal{O}(N^2)$  sehr rechenzeitintensiv, was die Realisierung großer Systeme stark einschränkt. Zur Optimierung des rechenintensivsten Teils, der Berechnung des reziproken Terms, wurden daher einige Anstrengungen unternommen. Die hier verwendete ”particle mesh”-Ewald-Methode (PME) [37] basiert auf der ”particle-particle-particle-mesh”-Methode (P<sup>3</sup>M) von Hockney und Eastwood [38]. Bei dieser

## 2 Methoden

Methode wird die Ladungsverteilung (der einzelnen Punktladungen) auf ein periodisches Gitter abgebildet. Dies ermöglicht die Nutzung hocheffizienter und schneller Fouriertransmutations-Algorithmen (FFT).



**Abbildung 2.7:** Beispiel für die Verteilung einer Punktladung  $q$  auf die Gitterpunkte. Im Fall einer Interpolationsordnung von  $n = 4$  wird die Ladung  $q$  gewichtet mit dem Ort auf die  $n^3 = 64$  benachbarten Gitterpunkte verteilt. (Abb. entnommen aus Ref. [23])

In Moscito ist die Variante von Essmann *et al.* [39] implementiert, welche B-Splines  $n$ -ter Ordnung verwendet. Eine an einer beliebigen Position lokalisierte Ladung wird mittels einer Gewichtungsfunktion als 3D-B-Spline auf die  $n^3$  benachbarten Gitterpunkten (siehe Abb. 2.7) abgebildet. Das Gitter wird anschließend mit einem 3D-FFT-Algorithmus transformiert. Die einzelnen reziproken Energieterme lassen sich im nun reziproken Gitter einfach aufsummieren. Das Wechselwirkungspotential der einzelnen Atome berechnet sich über die ortsabhängigen Gewichtungsfaktoren durch inverse Transformation aus den Werten der umgebenden Gitterpunkte.



## 2.2 Wechselwirkungspotentiale

Die Potentialfunktionen sind bei MD-Simulationen von zentraler Bedeutung, da sich die wechselwirkenden Kräfte in der Bewegungsgleichung (Gl. 2.3) aus der örtlichen Ableitung dieser ergeben. Die Wahl des geeigneten Potentialmodells und dessen Vorhersagekraft sind also von entscheidender Bedeutung für die Aussagekraft der Simulationen und deren Ergebnisse. Wichtige Kriterien bei der Wahl eines Modells sind:

- Die Größe des Systems (Atom- bzw. Molekülzahl),
- die Art der auftretenden Kräfte,
- der Aggregatzustand,
- die Natur der Teilchen und
- die zu untersuchenden physikalischen Größen bzw. Eigenschaften.

Bei der Wahl eines geeigneten Potentialmodells gilt es abzuwägen zwischen der Genauigkeit der Abbildung und dem Rechen- und somit Zeitaufwand.

Bei atomaren Systemen sind im Allgemeinen die kinetische Energie der Atomkerne und Elektronen, die Wechselwirkung der Kerne und Elektronen untereinander sowie die Kern-Elektron-Wechselwirkung und der Einfluß eventuell vorhandener externer Kraftfelder zu berücksichtigen. Ist eine möglichst exakte Kenntnis der elektronischen Struktur zur Bestimmung von z.B. optischen, magnetischen oder elektrischen Eigenschaften gewünscht, so ist eine quantenmechanische Beschreibung der Wechselwirkung notwendig. Diese sogenannten *ab initio*-Methoden benötigen je nach verwendeter Näherung für wenige Atome auf Großrechnern viele Stunden bis Wochen CPU-Zeit, was die Anwendung dieser Methoden auf Systeme aus über tausend Teilchen aus Ressourcen Gründen verbietet. Dieser Aufwand ist jedoch für viele Fragestellungen nicht notwendig. Im Rahmen der Born-Oppenheimer-Näherung [40] läßt sich die Gesamtenergiefunktion eines Systems als Funktion von Parametern der Atomkerne ausdrücken, wobei die elektronischen Wechselwirkungen der Atome effektiv mit eingebunden werden. Die hieraus resultierenden Modelle nennt man effektive Potentialmodelle.

Im Allgemeinen ist darauf zu achten, daß das verwendete Modell alle für das zu untersuchende Phänomen relevanten Eigenschaften des realen Systems abbilden kann. Hierzu sind unter Umständen auch ausführliche Untersuchungen angeraten.

## 2 Methoden

### 2.2.1 Lennard-Jones-Potential

Zur Darstellung schwacher Van-der-Waals-Kräfte bei neutralen Atomen, wie z.B. Argon [41], nutzt man sogenannte effektive Paarpotentiale. Hier fließen, meist durch Anpassung an experimentelle Daten, auch die Beiträge der Mehrkörperwechselwirkungen in einen effektiven Paarwechselwirkungsterm ein. Die prominentesten Paarpotentialmodelle sind das Lennard-Jones-Potential (LJ) [42] sowie das Morse-Potential [43]. Das Lennard-Jones-12-6-Potential [42]

$$U_{\text{LJ}}(r) = 4\epsilon \left[ \left( \frac{\sigma}{r} \right)^{12} - \left( \frac{\sigma}{r} \right)^6 \right] \quad (2.39)$$

stellt einen Spezialfall des von Gustav Mie schon 1903 publizierten Mie-Potentials [44] dar. Die beiden Ziffern im Namen beziehen sich auf die Exponenten des attraktiven sowie repulsiven Terms (vgl. Gl. 2.39). Der langreichweitigere attraktive Term (van-der-Waals-Kräfte) ist nach Fritz London [45, 46] proportional zu  $r^{-6}$  und beschreibt die induzierten Dipol-Dipol-Wechselwirkungen zweier sich annähernder Atome. Dieser wird durch einen, bei kleinen Abständen dominierenden, zu  $r^{-12}$  proportionalen repulsiven Term überlagert. Hierdurch wird die Pauli-Repulsion berücksichtigt, welche bedingt ist durch die Abstoßung zweier Elektronen mit gleichem Spin, wenn sich ihre Orbitale überlappen [47]. Die Potentialparameter  $\sigma$  und  $\epsilon$  werden durch Anpassung an experimentelle Daten gewonnen und stehen für eine Vielzahl von Stoffen zur Verfügung.

Die Kombinationsparameter zur Berechnung der Wechselwirkung zwischen zwei verschiedenen Spezies wird zumeist nach den Kombinationsregeln nach Lorentz-Berthelot (Gl. 2.40 u. 2.41) berechnet [17]:

$$\epsilon_{AB} = \sqrt{\epsilon_A \cdot \epsilon_B}, \quad (2.40)$$

$$\sigma_{AB} = \frac{1}{2}(\sigma_A + \sigma_B). \quad (2.41)$$

Es finden sich in der Literatur aber auch andere Kombinationsregeln. So wird z.B. im OPLS- [48] bzw. GROMOS-Model [49] auch für  $\sigma$  das geometrische Mittel verwendet. Es ist auch möglich, diese Kombinationsparameter durch Anpassung an experimentelle Daten, wie auch bei Zustandsgleichungen, spezifisch für einzelne Wechselwirkungspaare zu optimieren. Dies ist allerdings nur bei kleinen, niedermolekularen Systemen praktikabel, da die Komplexität der notwendigen Anpassungen proportional zum Quadrat der Anzahl der Typen von Wechselwirkungseinheiten ist.

## 2.2 Wechselwirkungspotentiale

### 2.2.2 Molekülpotentiale

Die starken Coulomb-Wechselwirkungen werden über Punktladungen abgebildet, wie schon in Kapitel 2.1.8 ausführlich erläutert.

Betrachtet man Moleküle, so erweitert sich der Term für die potentielle Energie im Vergleich zu Atomen um den aus den inneren Freiheitsgraden resultierenden, intramolekularen Beitrag:

$$E_{\text{pot}} = \underbrace{E_{\text{LJ}} + E_{\text{Coul}}}_{E_{\text{inter}}} + E_{\text{intra}}. \quad (2.42)$$

Die Anzahl und Art der Unterbeiträge der intramolekularen Wechselwirkungen spiegeln die Komplexität des Moleküls bzw. des Modells wieder. Diese sind zumeist flexible Bindungen und Winkel sowie teilweise auch Torsionsbarrieren. Die Modellierung dieser wird in Kapitel 2.2.3 im Detail erläutert.

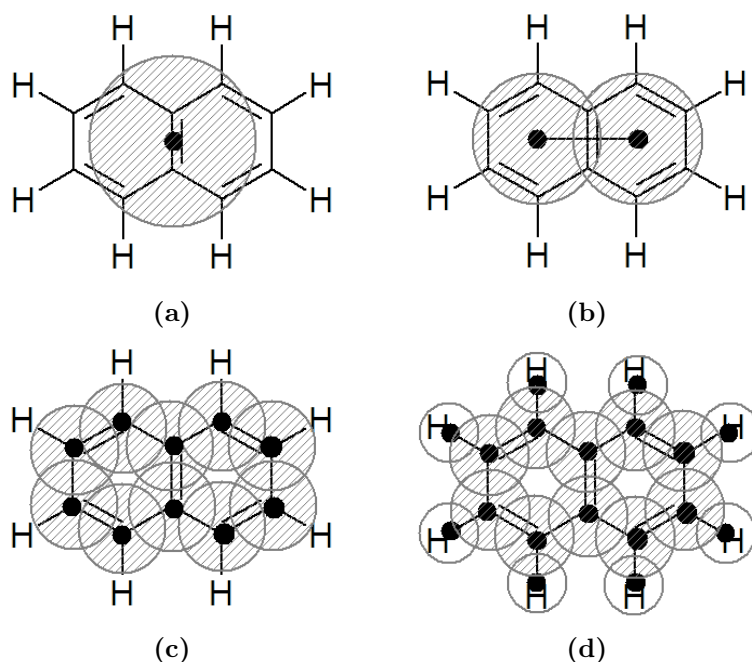
#### Komplexität

In Abhängigkeit vom Anwendungsgebiet und der Fragestellung variiert die Komplexität der für ein Molekül publizierten Potentialmodelle erheblich. Zum Beispiel findet man für Naphthalin vier deutlich verschiedene Modelle: Die sogenannten "coarse grained"-Modelle vereinigen ganze Gruppen von Atomen oder im Extremfall ganze Moleküle in einer Wechselwirkungseinheit. Eya *et al.* [50] (Abb. 2.8a) zum Beispiel verwendeten bei Löslichkeitsstudien ein simples Lennard-Jones-Potential; die Wechselwirkungen aller 18 Atome des Naphthalin-Moleküls sind hier in einer Wechselwirkungseinheit, häufig auch kurz *Site* genannt, abgebildet. Bei Iwai *et al.* [51] (Abb. 2.8b) werden die beiden Ringe durch je eine LJ-Site mit festem Abstand zueinander dargestellt. Bei dem TraPPE Model von Stubbs *et al.* [52] (Abb. 2.8c) handelt es sich um ein sogenanntes "united atom"-Modell (UA). Es besteht aus zehn Sites. Hier bilden die CH-Gruppen jeweils eine Wechselwirkungseinheit. Die UA-Modelle zeichnen sich dadurch aus, daß zur Reduktion der Komplexität die Wasserstoffe implizit mit in die Wechselwirkung des nächsten Schweratoms einbezogen werden. Im Falle einer Methylgruppe sind so an Stelle von drei Wasserstoffen und einem Kohlenstoff nur ein CH<sub>3</sub>-Pseudoatom zu simulieren. Bei einem "all atom"-Modell (AA) [53] (Abb. 2.8d) werden folgerichtig auch die Wasserstoff-Atome explizit dargestellt.

#### Kraftfelder und Potentialmodelle

Unter Kraftfeldern (*force fields*) bzw. Potentialmodellen versteht man nicht nur die Abbildung eines einzelnen Zielmoleküls, sondern auch sogenannte

## 2 Methoden



**Abbildung 2.8:** Schematische Darstellung verschiedener Naphthalin-Modelle. Die Abstände der Wechselwirkungseinheiten (•) sowie die Lennard-Jones-Durchmesser (○) sind proportional dargestellt: (a) [50], (b) [54], (c) [52] und (d) [53].

Baukastenmodelle. Dies sind Parametersammlungen für die Wechselwirkungen von einzelnen Atomen bzw. Struktureinheiten. Das Potential für ein Zielmolekül läßt sich hier aus seinen strukturellen Untereinheiten konstruieren. Die populärsten klassischen Kraftfelder heißen AMBER [55], CHARMM [56], GROMOS [49] und OPLS [48]. Diese unterscheiden sich durch die Spezifität, mit der sie die einzelnen Strukturelemente deklarieren und ihrer unterschiedlichen Kompatibilitäts- bzw. Anwendbarkeitsansprüche. Die Parameter der Modelle werden auf der Basis von Molekülbibliotheken in eng begrenzten Temperatur- und Druckbereichen ermittelt. Daher ist die Funktionalität dieser Modelle nur annehmbar, wenn das Zielmolekül entweder Teil der Basisbibliothek ist oder zumindest zur gleichen Verbindungsklasse zählt und alle Strukturelemente in der Bibliothek enthalten sind. Das *Transferable Potential for Phase Equilibria* (TraPPE) von Siepmann *et al.* [57] definierte die einzelnen Parametersätze für verschiedene Verbindungsklassen separat in bislang neun Publikationen [58–66].

### 2.2.3 Intramolekulare Wechselwirkungen

Hier werden die einzelnen intramolekularen Wechselwirkungen, welche sich auf Grund flexibler und drehbarer Bindungen ergeben, und deren funktionale Implementierung in ein Potentialmodell aufgeführt.

#### Bindungen

Wird eine Bindung zwischen zwei Sites nicht als starr (vgl. Kap. 2.1.7) behandelt sondern als flexibel, so wird hier bei den klassischen Kraftfeldern zumeist ein elastisches Feder-Potential angesetzt. So ergibt sich mit dem Hookeschen-Gesetz  $\vec{f} = -k_{\text{bd}}\Delta\vec{r}$  für eine harmonische Bindungsschwingung:

$$E_{\text{bd}} = \frac{1}{2}k_{\text{bd}}(r - r_0)^2. \quad (2.43)$$

In seltenen Fällen kommt auch ein Morsepotential zur Anwendung. Bei den sogenannten "bond order"-Potentialen [67, 68] berechnet sich die Wechselwirkung einer Bindung aus einem repulsiven Paarterm und einem Funktional der Elektronendichte. Bei Modellen, welche chemische Reaktionen abbilden können, also das Brechen bzw. die Neubildung von Bindungen erlauben, wie z.B. bei dem ReaxFF [69], ist die Behandlung von Bindungen naturgemäß komplexer.

#### Winkel

Die Winkelschwingungen zwischen drei Sites werden ebenfalls als harmonisch angenommen:

$$E_{\text{a}} = \frac{1}{2}k_{\text{a}}(\Phi - \Phi_0)^2. \quad (2.44)$$

Bei 180°-Winkeln kann es auf Grund der limitierten Genauigkeit der Rechnungen zu Problemen kommen. Hier empfiehlt sich der Ansatz nach Müller-Plathe [70]:

$$E_{\text{al}} = k_{\text{al}}(1 + \cos(\Phi)). \quad (2.45)$$

#### Torsionswinkel

Rotationsbarrieren, sogenannte Torsionspotentiale, werden zumeist durch eine Fourier-Reihe dargestellt:

$$E_{\text{dp}} = \sum_i k_{\text{dp},i}(1 + \cos(m_i\Psi - \Psi_{0,i})). \quad (2.46)$$

Hier sind  $k_{\text{dp},i}$  die Kraftkonstante,  $m_i$  die Multiplizität und  $\Psi_{0,i}$  der Phasenwinkel des jeweiligen Fourier-Terms. Die Anzahl der notwendigen Terme zur

## 2 Methoden

Beschreibung der Potentialfunktion ist abhängig von deren Symmetrie. Ist eine vollständige Rotation physikalisch unsinnig, so wird ein unvollständiges Dihedralpotential verwendet:

$$E_{\text{di}} = \frac{1}{2} k_{\text{di}} (\Psi - \Psi_0)^2. \quad (2.47)$$

### 2.2.4 CO<sub>2</sub>-Potentiale

In der Literatur findet man eine Vielzahl von Potentialmodellen für Kohlenstoffdioxid. Diese unterscheiden sich im Wesentlichen in ihrer Komplexität und dem vorgesehenen Anwendungsbereich. Im einfachsten Fall wird das Molekül, wie bei Iwai *et al.* [51] durch eine Lennard-Jones- Wechselwirkungseinheit dargestellt. Durch Anpassung an experimentelle Daten [71] erhält man ein effektives Potential. Bei z.B. Vrabec *et al.* [72] und Mognetti *et al.* [73] wird dieses Modell um einen Punktquadrupol erweitert. Der überwiegende Anteil der CO<sub>2</sub>-Potentiale besteht aus drei Wechselwirkungseinheiten, zumeist vom Typ Lennard-Jones, und drei Punktladungen [74–78]. Das von Murthy *et al.* für festes CO<sub>2</sub> vorgeschlagene Modell [79] ist mit seinen fünf Partialladungen eher ein Exot.

**Tabelle 2.1:** Parameter der Potentialmodelle für Kohlenstoffdioxid mit Partialladungen im Vergleich

	$\epsilon_{\text{C}}/k_{\text{B}}$ K	$\sigma_{\text{C}}/\text{nm}$	$\epsilon_{\text{O}}/k_{\text{B}}$ K <sup>-1</sup>	$\sigma_{\text{O}}/\text{nm}$	$q_{\text{C}}/e$	$d_{\text{CO}}/\text{nm}$
MSM [76]	29,0	0,2785	83,1	0,3014	0,5957	0,116
TraPPE [78]	27,0	0,280	79,0	0,305	0,70	0,116
Zhang u. Duan[74]	28,845	0,27918	82,656	0,30	0,5888	0,1163
EPM2 [75]	28,129	0,2757	80,507	0,3033	0,6512	0,1149

Die Elektrostatik im Naproxenpotential ist durch Punktladungen dargestellt. Ein Grund ist, daß durch Punktladungen die räumliche Nahordnung der CO<sub>2</sub>-Moleküle zum Beispiel im Bereich der Carboxylgruppe differenzierter abgebildet werden können. Die Parameter der Potentiale mit Punktmultipolen sind in Tabelle 2.1) zusammengestellt. Auf Grund des anderweitigen Schwerpunktes sind aus Sicht dieser Arbeit die geringfügigen Unterschiede in der Übereinstimmung der Modelle mit experimentellen Daten nicht relevant, mit Ausnahme des Modells von Zhang und Duan [74], welches sich als deutlich schlechter erwies [80] als zunächst publiziert.

In dieser Arbeit wird das starre EPM2-Potential eingesetzt. Dies wurde in Kombination mit dem TraPPE-Modell für Naphthalin, welches als Modellsystem bzw. Ausgangsmodell diente, hinsichtlich der Löslichkeit bereits

## 2.2 Wechselwirkungspotentiale

erfolgreich eingesetzt [52]. Die Kombinationsparameter für die unterschiedlichen Sites ergeben sich nach Lorentz-Berthelot und müssen nicht separat bestimmt werden.

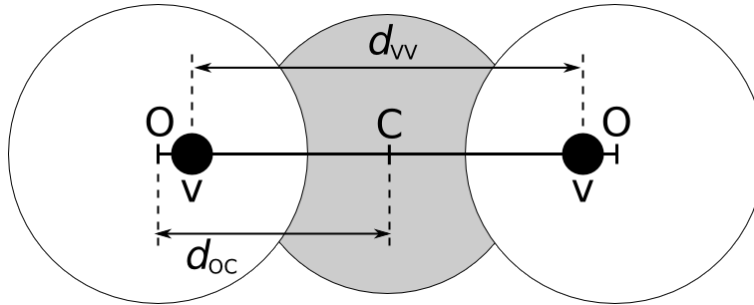


Abbildung 2.9: Darstellung der Geometrie des EPM2-Modells.

Tabelle 2.2: Parameter des starren EPM2-Modells

$d_{CO}/\text{nm}$	0,1149
$d_{VV}/\text{nm}$	0,1980
$m_V/\text{u}$	22,005
$\sigma_C/\text{nm}$	0,2757
$\sigma_O/\text{nm}$	0,3033
$\epsilon_C/k_B \text{ K}$	28,129
$\epsilon_O/k_B \text{ K}$	80,507
$q_C/e$	0,6512
$q_O/e$	$-q_C/2$
SHAKE-Toleranz/-	$10^{-3}$

### Implementierung des EPM2-Potentials

Da die zur Lösung der Abstandskriterien verwendete SHAKE-Methode (vgl. Kapitel 2.1.7) begrenzt ist, werden die Wechselwirkungseinheiten als virtuelle Teilchen dargestellt. Diese sind starr an zwei Massepunkte (V) gebunden (siehe Abb. 2.9), deren Abstand fixiert ist. So erreicht man die Darstellung eines völlig starren EPM2-Modells.

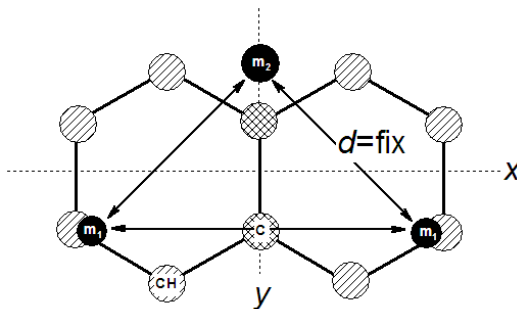
## 2 Methoden

### 2.2.5 Naphthalin-Potential

Das Naphthalin (CAS: 91-20-3) stellt eine wichtige strukturelle Untergruppe, quasi das Rückgrat des Zielmoleküls Naproxen dar. Als eine gut vermessene Substanz, welche auch hinsichtlich des zu untersuchenden RESS-Verfahrens experimentell [4, 81, 82] wie auch theoretisch [4, 83] untersucht wurde, eignet es sich hervorragend als Modellsystem.

In dieser Arbeit wurde in der Mehrzahl der Simulationen das TraPPE-Potential von Wick *et al.* [61] verwendet. Hierbei handelt es sich um ein starres UA-Modell (vgl. Abb. 2.8c), welches aus 10 LJ-Sites mit konstanten Abständen und Winkeln besteht.

Ausschließlich bei den Größeneffektstudien kam das einfachere Modell von Iwai *et al.* [50, 54] zur Anwendung, welches das Naphthalin-Molekül durch zwei starr ( $d = 0,242$  nm) gebundene Wechselwirkungseinheiten mit  $\sigma = 0,4707$  nm und  $\epsilon/k_B = 237,8$  K (vgl. Abb. 2.8b) darstellt. Dieses Modell wurde hier nur aus Gründen der Rechenzeit zur Darstellung sehr großer Systeme verwendet.



**Abbildung 2.10:** Konstruktion des starren UA-Modells für Naphthalin. Die schraffierten Kreise stellen die masselosen Wechselwirkungseinheiten (UA-Sites) und die gefüllten die Punktmassen dar.

### Implementierung des TraPPE-Naphthalin

Zur Darstellung eines vollkommen starren Modells wird auf Grund der Einschränkungen des SHAKE-Algorithmus die Masse des Moleküls durch drei wechselwirkungslose Punktmassen mit festen Abständen zueinander repräsentiert. Diese spannen die Molekülebene auf, in der die 10 masselosen LJ-Sites auf ihre relativ zu den Punktmassen festen Positionen platziert werden (vgl. Abb. 2.10 und Tab. 2.4). Die auf die LJ-Sites wirkenden Kräfte werden zur



## 2.2 Wechselwirkungspotentiale

Berechnung der Trajektorie auf die drei Punktmassen verschoben. Diese Methode ist im Detail in Kapitel 2.1.7 erläutert. Die Punktmassen und ihre relative Position im Molekül wurden so gewählt, daß die Trägheitsmomente des Moleküls erhalten bleiben und die Summe der Massen der des Naphthalin-Moleküls entspricht. Zur Optimierung wurde hier GenOpt [84] verwendet. Die relative Abweichung der Trägheitsmomente in den drei Achsen ist kleiner als  $10^{-7}$ . Die Lennard-Jones-Parameter sind in Tabelle 2.3 aufgeführt.

**Tabelle 2.3:** Parameter des TraPPE-Modells für Naphthalin

$d_{CC}/\text{nm}$	0,14
$m(m_1)/\text{u}$	38,783
$m(m_2)/\text{u}$	50,434
$\sigma_C/\text{nm}$	0,3700
$\sigma_{CH}/\text{nm}$	0,3695
$\epsilon_C/k_B \text{ K}^{-1}$	30,0
$\epsilon_{CH}/k_B \text{ K}^{-1}$	50,5
SHAKE Toleranz/-	$10^{-3}$

**Tabelle 2.4:** Koordinaten der Sites des Naphthalin-Modells

Typ	$x/\text{nm}$	$y/\text{nm}$
$m_1$	2,219700	-0,721
$m_1$	-2,219700	-0,721
$m_2$	0,0	1,4
CH	2,424871	0,7
CH	2,424871	-0,7
CH	1,212436	1,4
CH	1,212436	-1,4
C	0,0	0,7
C	0,0	-0,7
CH	-2,424871	0,7
CH	-2,424871	-0,7
CH	-1,212436	1,4
CH	-1,212436	-1,4

### 2.3 Partikelbildung

Der Vorgang der Partikelbildung läßt sich in zwei Teilprozesse zerlegen, in die Keimbildung und das Partikelwachstum. Unter Keimbildung versteht man die erste Stufe zur Bildung einer neuen Phase. Durch Dichtefluktuationen bilden sich Keime in der Mutterphase, welche bei Überschreiten einer kritischen Größe weiter anwachsen können. Bei den Wachstumsprozessen unterscheidet man zwischen dem Oberflächenwachstum, der Kondensation von Monomeren, und dem Wachstum durch Vereinigung (Agglomeration, Koaleszenz) zweier Cluster.

Der primäre Schritt, die Keimbildung, ist von großem Interesse, da diese durch ihre Kinetik einen starken Einfluß auf die nachfolgenden Prozesse hat. Der kinetische Parameter ist die Keimbildungsrate  $J$ ; dies ist die Anzahl an stabilen Keimen, die pro Zeit und Volumen gebildet werden und weiterwachsen.

Ein weiterer wichtiger Ordnungsparameter der Keimbildung ist die Übersättigung  $S$ , welche ein Maß für die Stabilität des Systems ist. Ihre Definition hängt von der Art des betrachteten Systems ab. Bei der homogenen Keimbildung aus der Gasphase gilt:

$$S = \frac{p_i(T)}{p_{i,\text{vap}}(T)}, \quad (2.48)$$

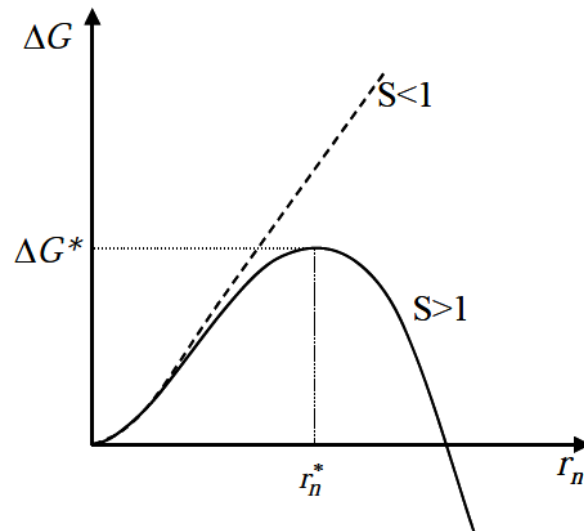
wobei  $p_i$  der Partialdruck der keimbildenden Komponente  $i$  im System ist, und  $p_{i,\text{vap}}$  der Sättigungsdampfdruck dieser bei der gegebenen Temperatur des Systems. Für eine Lösung gilt:

$$S = \frac{y_2(p, T)}{y_{2,\text{sat}}(p, T)}, \quad (2.49)$$

mit  $y_2$  als Molenbruch des gelösten Stoffes im betrachteten System und  $y_{2,\text{sat}}$  Molenbruch der gesättigten Lösung bei den gegebenen Bedingungen.

Bei der Bildung eines Clusters spielen zwei energetische Beiträge gegeneinander: Die freiwerdende Bindungsenthalpie, welche mit dem Volumen skaliert ( $V \sim r^3$ ) und die aufzubringende Oberflächenarbeit ( $\partial A / \partial \mathcal{A} \sim r^2$ ). Die unterschiedlichen Proportionalitäten der einzelnen Beiträge zur Größe eines Clusters führen zu einer Energiebarriere bzw. Aktivierungsbarriere. Die Höhe dieser Barriere ist abhängig vom Zustand des Systems und wird kritische Keimbildungsenthalpie  $\Delta G^*$  genannt. Die zugeordnete Größe  $r^*$  ist der Radius des kritischen Keims.

Im Falle eines stabilen Systems ( $S < 1$ ) steigt  $\Delta G$  monoton mit dem Radius des Clusters (vgl. Abb. 2.11), wobei die kritische Keimbildungsenthalpie



**Abbildung 2.11:** Änderung der Keimbildungsenthalpie  $\Delta G$  bei verschiedenen Übersättigungen  $S$  in Abhängigkeit vom Radius  $r_n$ . (Abb. entnommen aus Ref. [85])

quasi unendlich groß wird. Aus den Dichtefluktuationen kann sich kein dauerhaft stabiler Keim der neuen Phase bilden. Ist die Übersättigung  $S > 1$ , ist das System metastabil oder instabil, und die Funktion  $\Delta G$  bildet ein Maximum aus. Dichtefluktuationen im System, welche dieses Maximum  $\Delta G^*$  — die kritische Keimbildungsenthalpie — überwinden, können zu weiter anwachsenden Clustern der neuen Phase führen.

### 2.3.1 Keimbildungstheorie

Nach der Kapillaritätsnäherung von Gibbs [86] ist das thermophysikalische Verhalten eines Clusters identisch mit dem Verhalten der Volumenphase. In der klassischen Keimbildungstheorie (CNT) von Becker und Döring [87] wird dieser Ansatz genutzt, um Keimbildungsraten aus makroskopischen Eigenschaften zu berechnen.

Die Höhe der Barriere der kritischen Keimbildungsenthalpie ist eine Aktivierungsenergie, und somit ist die Keimbildung ein statistischer Prozeß. Die Keimbildungsrate  $J$  wird in der klassischen Theorie nach der folgenden Arrhenius-Beziehung beschrieben:

$$J = K \exp\left(\frac{-\Delta G^*}{k_B T}\right), \quad (2.50)$$

## 2 Methoden

mit der Boltzmann-Konstante  $k_B$ , und einem kinetischen Vorfaktor (Zeldovich-Faktor)  $K$ .

Es hat sich hingegen in vielen Untersuchungen gezeigt, daß sich Cluster aus wenigen Molekülen thermophysikalisch deutlich anderes Verhalten als die korrespondierende makroskopische Phase. Dies führt zu Abweichungen in der Dichte, der Oberflächenspannung und im Dampfdruck kleiner Cluster gegenüber der Volumenphase [88].

Ein weiteres Problem der CNT nach Becker und Dörning ist ihr unphysikalisches Verhalten, da sie auch für Monomere eine endliche Bildungsenthalpie vorhersagt. Das selbstkonsistente Modell von Girshick und Chiu [89] behebt dieses Problem durch Modifikation des Ausdrucks für  $\Delta G^*$  und berücksichtigt zusätzlich den Partialdruck der Cluster. Reiss *et al.* [90] hingegen bedienen sich der statistischen Thermodynamik zur Lösung des Selbstkonsistenz-Problems der CNT. Beide Modifikationen der CNT weisen bei identischer Übersättigung eine um mehrere Größenordnungen höhere Keimbildungsrate aus. Die qualitative Verbesserung der Vorhersagen durch die Modifikationen der CNT ist stark vom betrachteten System abhängig. Für Wasser [85] zum Beispiel hat sich beim Vergleich mit experimentellen Daten gezeigt, daß die klassische Keimbildungstheorie nach Becker und Dörning diese deutlich besser wiedergibt als die erweiterten Modelle.

Die Kapillaritätsnäherung ist die größte Schwäche der CNT und der hieraus abgeleiteten Theorien, da das Konzept der makroskopischen Oberflächenspannung und Flächen bei Clustern von wenigen Molekülen ( $N < 100$ ) seine Bedeutung verliert. Zur Überwindung dieses Problems wurden Methoden entwickelt die Keimbildungsenthalpie auf anderen Wegen zu bestimmen. Die Dichtefunktionaltheorie der Keimbildung von Oxtoby *et al.* [91, 92] und die dynamische Keimbildungstheorie (DNT) von Schenter *et al.* [93, 94] bedienen sich hierfür intermolekularer Wechselwirkungen. Das semiphenomenologische Modell von Dillmann und Meier [95] berücksichtigt die Krümmung der Clusteroberfläche durch Erweiterung des Ausdrucks für die Oberflächenspannung. Reguera und Reiss [96] nutzen wie bei der CNT makroskopische Eigenschaften, berücksichtigen hingegen Fluktuationen bei der Definition eines Clusters. Bei der MKN-Theorie (*mean-field kinetic nucleation theory*) von Kalikmanov [97] gehen sowohl makroskopische als auch mikroskopische Größen zur Beschreibung der freien Energie von Clustern beliebiger Größe ein. Am Beispiel von Argon, für das experimentelle Daten [98, 99] vorliegen, konnte gezeigt werden [100], daß dieses Modell die Keimbildungsraten deutlich besser reproduziert als die CNT.

Ein Problem dieser Modelle sind die Eingabeparameter, welche für die meisten Substanzen häufig nicht bekannt und nur schwer oder überhaupt nicht zugänglich sind. Daher ist die CNT weiterhin das am weitesten ver-

## 2.3 Partikelbildung

breitete theoretische Modell zur Beschreibung der Keimbildung, und wurde auch in dieser Arbeit zum Vergleich herangezogen.

### 2.3.2 Keimbildungstheorem nach Kashchiev

Nach dem Keimbildungstheorem nach Kashchiev [101] ist die kritische Keimgröße  $N^*$  proportional zur Steigung der isothermen Keimbildungsrate als Funktion der Übersättigung:

$$\left(\frac{\partial \ln J}{\partial \ln S}\right)_T \approx N^*. \quad (2.51)$$

Dies wurde auch durch experimentelle Befunde [102, 103] bestätigt. Wendet man diesen Zusammenhang auf die CNT (Gl. 2.50) an, so erhält man

$$\left(\frac{\partial \ln J}{\partial \ln S}\right)_T = - \left(\frac{\partial (\Delta G^*/k_B T)}{\partial \ln S}\right)_T + \left(\frac{\partial \ln K}{\partial \ln S}\right)_T = N^* + c \quad (2.52)$$

mit  $c = 2$  für die klassische Theorie nach Becker und Döring oder  $c = 1$  für die selbstkonsistente Version nach Girshick und Chiu bzw. nach Reiss *et al.* Viisanen *et al.* [103] konnten zeigen, daß Gleichung 2.52 genauer die sogenannte Exzess-Teilchenzahl  $\Delta N^*$  des kritischen Keims liefert. Dies ist die Teilchenzahl im Cluster reduziert um die Zahl an Teilchen welche sich bei der Dichte der Ausgangsphase im Clustervolumen aufzulösen würden:

$$\Delta N^* = N^* - V_{N^*} \cdot \rho_0. \quad (2.53)$$

Bei hinreichend kleinen Teilchendichten ist diese Korrektur jedoch vernachlässigbar.

### 2.3.3 Keimbildungsraten nach der CNT

Nach der klassischen Keimbildungstheorie nach Becker und Döring [87] gilt für den pre-exponentiellen Zeldovich-Faktor

$$K = \nu_s \left(\frac{N}{V}\right)^2 \sqrt{\frac{2\gamma}{\pi \cdot m}}, \quad (2.54)$$

und für die kritische Keimbildungsenthalpie gilt

$$\Delta G_{\text{BD}}^* = \frac{16\pi\nu_s^2\gamma^3}{3(k_B T \ln S)^2}, \quad (2.55)$$

## 2 Methoden

mit  $\nu_s$  als dem Molekülvolumen im Festkörper, der Teilchendichte ( $N/V$ ) und der Oberflächenspannung  $\gamma$ . Durch Einsetzen in Gleichung 2.50 erhält man somit für die Keimbildungsrate:

$$J_{\text{BD}} = \nu_s \left( \frac{N}{V} \right)^2 \sqrt{\frac{2\gamma}{\pi \cdot m}} \cdot \exp \left( \frac{16\pi\nu_s^2\gamma^3}{3(k_{\text{B}}T)^3 (\ln S)^2} \right). \quad (2.56)$$

Bei bekannter Oberflächenspannung  $\gamma(T)$  und Dichte  $\rho(T)$  der keimbildenden Substanz lassen sich mit Gleichung 2.56 Keimbildungsisothermen berechnen. Das Molekülvolumen läßt sich aus der Dichte und der Molekülmasse abschätzen:

$$\nu_s = \frac{m}{\rho}. \quad (2.57)$$

Nach Girshick und Chiu [89] ergibt sich für die Keimbildungsrate:

$$J_{\text{GC}} = \frac{J_{\text{BD}}}{S} \exp \left( \frac{(36\pi)^{1/3} \nu_s^{2/3} \gamma}{k_{\text{B}}T} \right). \quad (2.58)$$

## 2.4 Methoden zur Auswertung der Simulationen

### 2.4.1 Paarverteilungsfunktion

Die radiale Paarverteilungsfunktion  $g(r)$  ist ein Maß für die Wahrscheinlichkeit, das jeweilige untersuchte Teilchen-Paar im Abstand  $r$  zueinander anzutreffen, relativ zu einer vollständig zufälligen Verteilung bei gleicher Dichte. Sie stellt ein klassisches Werkzeug zur Strukturanalyse dar, und ist gegeben durch [17]:

$$g(r) = \frac{V}{N^2} \left\langle \sum_i \sum_{j>i} \delta(\vec{r} - \vec{r}_{ij}) \right\rangle. \quad (2.59)$$

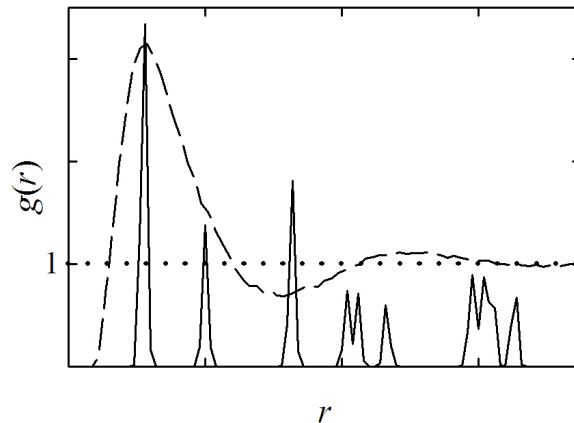
Bei der praktischen Analyse der Konfiguration wird die  $\delta$ -Funktion durch ein Histogramm ersetzt. Die Histogrammspalte  $n_{\text{his}}(b)$  repräsentiert das Abstandsintervall  $[r_{\text{min}} + b\Delta r, r_{\text{min}} + (b+1)\Delta r]$ . Da aus Gründen der Effizienz nur die Halbmatrix untersucht wird, wird für jedes in diesem Intervall gefundene Teilchenpaar der Wert des jeweiligen Abstandsintervalls um 2 erhöht. Zur Normierung werden die Histogrammwerte dividiert durch das Produkt aus der Anzahl der analysierten Konfigurationen  $N_{\text{conf}}$ , der Teilchenzahl  $N$ , sowie der Anzahl der Teilchen

$$N_{\text{id}} = \frac{4\pi}{3} \rho [(r + \Delta r)^3 - r^3], \quad (2.60)$$

## 2.4 Methoden zur Auswertung der Simulationen

welche man bei einem idealen Gas der Dichte  $\rho$  im jeweiligen Kugelschalen-  
volumen antreffen würde. Somit ergibt sich:

$$g(r + \frac{1}{2}\Delta r) = \frac{n_{\text{his}}(b)}{N_{\text{conf}} \cdot N \cdot N_{\text{id}}}. \quad (2.61)$$



**Abbildung 2.12:** Schematische Darstellung von radialen Paarverteilungsfunktionen: ideales Gas ( $\cdots$ ), Flüssigkeit ( $-$ ), Kristallgitter ( $-$ ).

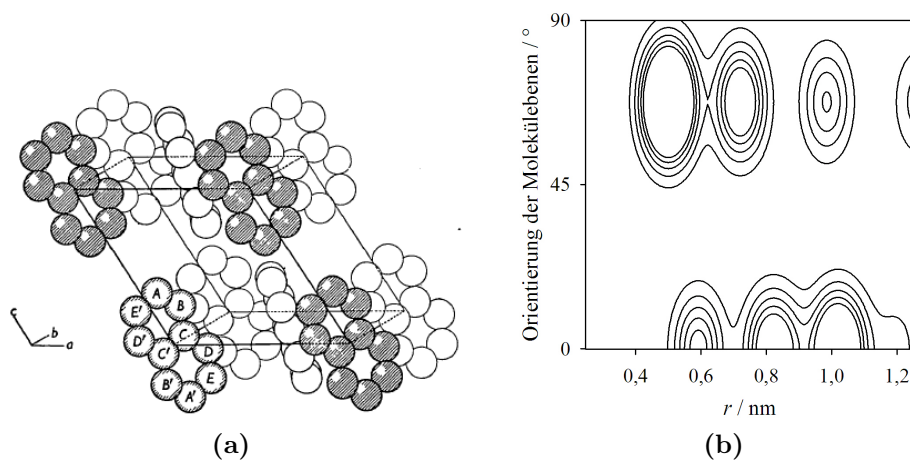
Die Paarverteilungsfunktion ermöglicht es, Aussagen zur Struktur des untersuchten Systems zu machen, z.B. über den Aggregatzustand (vgl. Abb. 2.12) bzw. den Ordnungsgrad. Auch wird häufig mit vorgegebenen, idealen Strukturen verglichen.

### 2.4.2 Winkelaufgelöste Paarverteilungsfunktion

Die im vorherigen Kapitel vorgestellte radiale Paarverteilungsfunktion liefert im Fall von atomaren Systemen bzw. bei nahezu kugelsymmetrischen Molekülen gut vergleichbare und interpretierbare Informationen zur Struktur. Dies gilt auch für radiale Paarverteilungsfunktionen zwischen definierten Sites gleicher oder verschiedener Molekültypen. Bei der Berechnung der radialen Paarverteilungsfunktion für Moleküle bezieht sich der Abstand hier auf die Massezentren der Moleküle. Weichen die zu untersuchenden Teilchen stark von der Kugelgestalt ab, bleibt eine wichtige Strukturinformation, nämlich die Orientierung der Moleküle zueinander, unbetrachtet.

Das in dieser Arbeit untersuchte Modellsystem Naphthalin weist molekular eine planare Struktur auf und kristallisiert in der monoklinen Raumgruppe  $P2_1/a$  [104]; wie in Abbildung 2.13a veranschaulicht. Die in Abbildung

## 2 Methoden



**Abbildung 2.13:** (a) Positionen der Naphthalin-Moleküle in der Einheitszelle (Abb. entnommen aus Ref. [105]). (b) Theoretisch gerechnete winkelaufgelöste Paarverteilungsfunktion eines idealen Naphthalin-Kristalls.

2.12 dargestellte radiale Paarverteilungsfunktion des Kristallgitters wurde auf Basis der kristallographischen Daten dieser Struktur berechnet. Da man den Maxima nicht entnehmen kann, in welcher Orientierung die jeweilige Nachbarmoleküle zueinander ausgerichtet sind, wurde in dieser Arbeit auch die winkelabhängige Paarverteilungsfunktion genutzt. Hierzu werden die Teilchen in den jeweiligen Kugelschalenvolumen in Unterhistogramme bezüglich der Orientierung eines definierten Vektors innerhalb des Moleküls aufgeteilt. Die Normierung hinsichtlich des Kugelschalenvolumens ist bezogen auf den Abstand und ist identisch mit der klassischen Paarverteilungsfunktion. Die winkelabhängige Paarverteilungsfunktion eines idealen Naphthalin-Kristalls [105] ist in Abbildung 2.13b exemplarisch dargestellt. Durch die genaue Zuordnung der jeweiligen Nachbarn hinsichtlich ihrer Orientierung ermöglicht diese Methode genauere Aussagen zur Struktur molekularer Systeme.

### 2.4.3 Cluster-Detektion

Untersucht man mit Computersimulationen die Partikelbildung, so ist es notwendig, aus den Konfigurationsdaten bzw. Trajektorien der Teilchen oder Moleküle diese zu identifizieren, welche zu einem Cluster zählen. Hierzu bedient man sich eines Abstandskriteriums, dem sogenannten Stillinger-Kriterium [106]. Demnach gehören zwei Atome zu einem Cluster, wenn ihr Abstand kleiner oder gleich einer bestimmten vorgegebenen Entfernung ist, dem



## 2.4 Methoden zur Auswertung der Simulationen

Stillinger-Radius  $r_{\text{St}}$ . Dieser Abstand liegt zumeist in der Größenordnung des Abstands der nächsten Nachbarn. Im Fall von Molekülen werden diese zu einem Cluster gerechnet, sofern für mindestens jeweils eines der Atome bzw. Wechselwirkungseinheiten das Abstandskriterium erfüllt ist.

In sehr dichten, molekularen Systemen, z.B. Naphthalin oder Naproxen in flüssigem oder überkritischem  $\text{CO}_2$ , kommt es durch häufig auftretende, kurzzeitige Berührungen der Solvatmoleküle zu einer Verfälschung der Clustergrößenstatistik. Je nach Zeitintervall der Konfigurationen fallen diese kurzzeitigen Stöße auch nicht als Fluktuationen auf. Um diesem Problem entgegen zu wirken, wurde hier die Stillinger-Definition um ein Zeitkriterium erweitert [107]. Zwei Atome werden nur dann zu einem Cluster gezählt, wenn ihr Abstand für mindestens  $\tau_{\text{St}}$  oder länger kleiner oder gleich dem Abstandskriterium ist.

### 2.4.4 Selbstdiffusion

Die Selbstdiffusionskoeffizienten  $D$  wurden mit der Methode des mittleren Verschiebungsquadrats [16] aus den Trajektorien der Simulationen ermittelt. Nach Einstein gilt für ein 3D-System:

$$\frac{\partial \langle \Delta r^2(t) \rangle}{\partial t} = 6 \cdot D. \quad (2.62)$$

Das mittlere Verschiebungskadrat berechnet sich aus der Änderung des Ortsvektors eines jeden der  $N$  Teilchen im System nach:

$$\langle \Delta r^2(t) \rangle = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N |\vec{r}_i(t) - \vec{r}_i(t_0)|^2. \quad (2.63)$$

Trägt man  $\langle \Delta r^2(t) \rangle$  gegen die Zeit  $t$  auf, läßt sich durch Regression der Steigung im linearen Bereich der Selbstdiffusionskoeffizient bestimmen.

### 2.4.5 Oberflächenspannung

Es gibt generell drei verschiedene Methoden von Simulationstechniken zur Bestimmung der Oberflächenspannung eines Fluids. Die erste und am weitesten verbreitete Simulationsmethode macht sich mechanische Beziehungen zu Nutze. Die Oberflächenspannung wird hier als Funktion des Drucktensors [108] berechnet. Die zweite Route bedient sich der Thermodynamik, wobei der Unterschied der Helmholtz-Energien zweier (oder mehrerer) Systeme mit unterschiedlich großen Grenzflächen bestimmt wird [109]. Die dritte

## 2 Methoden

Methode basiert auf dem Konzept des *finite-size scaling*. Über die Landau-Energiebarriere zwischen zwei koexistierenden Phasen läßt sich im Grenzfall großer Systeme die Oberflächenspannung ermitteln [110].

In dieser Arbeit wurde sowohl die mechanische als auch die thermodynamische Route zur Bestimmung der Oberflächenspannung verwendet. Beiden Methoden ist gemein, daß ein System mit Phasengrenzflächen betrachtet wird. Hier ist dies ein Flüssigkeitsfilm, dessen Grenzflächen senkrecht zur  $z$ -Achse orientiert sind (vgl. Abb. 2.14).

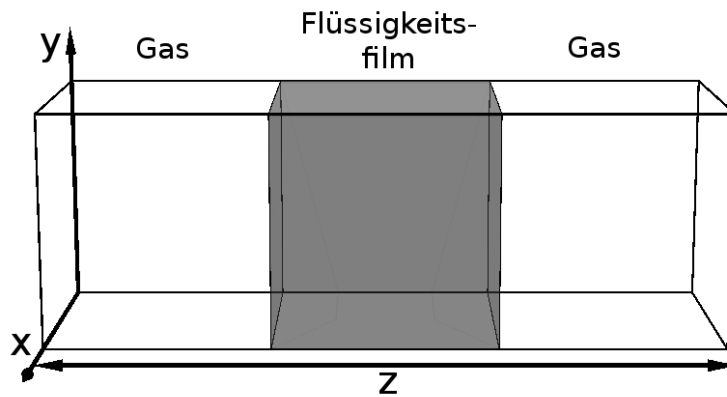


Abbildung 2.14: Schematische Darstellung des zweiphasigen Systems.

### Oberflächenspannung aus dem Drucktensor

Man betrachtet den Drucktensor eines solchen Flüssigkeitsfilms im Gleichgewicht mit seiner Dampfphase. Die Druckkomponente senkrecht zur Grenzfläche, der Normalendruck, ist in beiden Phasen konstant und entspricht dem Dampfdruck des Systems,  $p_{zz}(z) = p_N = p_{\text{vap}}$ . Der Tangentialdruck,  $p_{xx} = p_{yy} = p_T$ , hingegen weist ein kleines Maximum sowie ein ausgeprägtes Minimum an der Phasengrenze auf. Das Integral über die Differenz dieser beiden Druckkomponenten ist die Oberflächenspannung [108]:

$$\gamma = \int_{-\infty}^{\infty} (p_N - p_T) dz. \quad (2.64)$$

Die Drucktensoren werden nach Irving und Kirkwood [111] berechnet; somit gilt für die normalen bzw. für die tangentialen Komponente an der Position  $z$ :

$$p_N(z) = \rho(z)k_B T - \frac{1}{2\mathcal{A}} \sum_{i \neq j} |z_{ij}| \frac{1}{r_{ij}} \frac{\partial U}{\partial r_{ij}} \Theta\left(\frac{z - z_i}{z_{ij}}\right) \Theta\left(\frac{z_j - z}{z_{ij}}\right), \quad (2.65)$$

## 2.4 Methoden zur Auswertung der Simulationen

$$p_T(z) = \rho(z)k_B T - \frac{1}{4\mathcal{A}} \sum_{i \neq j} \frac{x_{ij}^2 + y_{ij}^2}{|z_{ij}|} \frac{1}{r_{ij}} \frac{\partial U}{\partial r_{ij}} \Theta\left(\frac{z - z_i}{z_{ij}}\right) \Theta\left(\frac{z_j - z}{z_{ij}}\right). \quad (2.66)$$

Hier ist  $\Theta(x)$  die Heaviside-Funktion, welche definiert ist als:

$$\Theta(x) = \begin{cases} 0 & x \leq 0 \\ 1 & x > 0 \end{cases}. \quad (2.67)$$

### Oberflächenspannung mit der "test-area"-Methode

Die von Gloor *et al.* [112] vorgeschlagene "test-area"-Methode lässt sich sowohl in Monte-Carlo- (TAMC) als auch in molekulardynamische Simulationen (TAMD) implementieren. Sie bedient sich der Definition der Oberflächenspannung über die Thermodynamik:

$$\gamma = \left(\frac{\partial A}{\partial \mathcal{A}}\right)_{N,V,T} = \lim_{\Delta \mathcal{A} \rightarrow 0} \left(\frac{\Delta A}{\Delta \mathcal{A}}\right)_{N,V,T}. \quad (2.68)$$

Die Oberflächenspannung  $\gamma$  lässt sich so durch die Änderung der Helmholtz-Energie  $A$  im Grenzfall einer infinitesimalen Änderung der Fläche  $\mathcal{A}$  berechnen. Die Differenz der Helmholtz-Energie zweier beliebiger Systeme 0 und 1 ist gegeben durch [17, 109]:

$$\Delta A_{0 \rightarrow 1} = A_1 - A_0 = -k_B T \ln \left(\frac{Z_1}{Z_0}\right), \quad (2.69)$$

wobei für die Zustandsummen  $Z_i$  gilt:

$$Z_i = \int d\mathbf{r}^N \exp\left(-\frac{U_i}{k_B T}\right). \quad (2.70)$$

Die Konfigurationsenergie  $U_1(\mathbf{r}^N)$  von System 1 ist „gestört“ gegenüber der  $U_1(\mathbf{r}^N)$  des Referenzsystems 0:  $U_1 = U_0 + \Delta U$ , wobei  $\Delta U$  die Differenz der potentiellen Energie ist [112].

$$\begin{aligned} \left(\frac{Z_1}{Z_0}\right) &= \frac{\int d\mathbf{r}^N \exp(-U_0/k_B T) \exp(-\Delta U/k_B T)}{\int d\mathbf{r}^N \exp(-U_0/k_B T)} \\ &= \left\langle \exp\left(-\frac{\Delta U}{k_B T}\right) \right\rangle_0 \end{aligned} \quad (2.71)$$

## 2 Methoden

Die Änderung der Helmholtz-Energie ist also proportional zum Mittelwert des Boltzmann-Faktors von  $\Delta U$  des Refferenzsystems 0:

$$\Delta A_{0 \rightarrow 1} = -k_B T \ln \left\langle \exp \left( -\frac{\Delta U}{k_B T} \right) \right\rangle_0, \quad (2.72)$$

und für die Oberflächenspannung gilt somit:

$$\gamma = \lim_{\Delta \mathcal{A} \rightarrow 0} \left( \frac{-k_B T \langle \exp(-\Delta U/k_B T) \rangle_0}{\Delta \mathcal{A}} \right)_{N,V,T}. \quad (2.73)$$

Da in der Praxis keine infinitesimale Störung (Flächenänderung) möglich ist, wird zur Näherung der Ableitung die Finite-Differenzen-Methode verwendet:

$$\left( \frac{df}{dx} \right) \approx \frac{f(x + \Delta x) - f(x - \Delta x)}{2\Delta x}, \quad (2.74)$$

so daß für den Grenzwert (Gl. 2.73) bzw. das Differential (Gl. 2.68) gilt:

$$\gamma = \left( \frac{\partial A}{\partial \mathcal{A}} \right) \approx \frac{\Delta A_{0 \rightarrow 1} - \Delta A_{0 \rightarrow -1}}{2\Delta \mathcal{A}}. \quad (2.75)$$

Die Differenz der Helmholtz-Energie Differenzen von  $\Delta A_{0 \rightarrow 1}$  und  $\Delta A_{0 \rightarrow -1}$  wird separat aus den Mittelwerten der Boltzmann-Faktoren der Änderungen der potentiellen Energie korrespondierend zu der „Störung“ berechnet.

### 2.4.6 Binodale

Die Koexistenzkurve für das Phasengleichgewicht, hier die flüssige Phase im Gleichgewicht mit der koexistierenden Dampfphase, ist intuitiv aus den Dichteprofilen der bereits im vorherigen Kapitel 2.4.5 angesprochenen Filmsimulationen zugänglich. Die jeweiligen Koexistenzdichten  $\rho_{\text{liq}}$  bzw.  $\rho_{\text{vap}}$  werden durch Anpassung einer Tangens-hyperbolicus-Funktion [113] bzw. einer Fehlerfunktion [114] an das Dichteprofil entlang der  $z$ -Achse, senkrecht zur Filmoberfläche, bestimmt:

$$\rho(z) = 0.5 (\rho_{\text{liq}} + \rho_{\text{vap}}) - 0.5 (\rho_{\text{liq}} - \rho_{\text{vap}}) \tanh \left( \frac{2(z-l)}{d} \right), \quad (2.76)$$

$$\rho(z) = 0.5 (\rho_{\text{liq}} + \rho_{\text{vap}}) - 0.5 (\rho_{\text{liq}} - \rho_{\text{vap}}) \operatorname{erf} \left( \frac{\sqrt{2\pi}(z-l)}{d} \right). \quad (2.77)$$

Zusätzlich zu den Gleichgewichtsdichten erhält man so weitere Informationen über die Grenzfläche wie die Mittelposition  $l$  und ist die Dicke  $d$  der Phasengrenzschicht.

### 2.4.7 Spinodale

Das mechanische Stabilitätslimit der flüssigen Phase bzw. der Dampfphase, die Spinodale, wurde in dieser Arbeit nach Imre *et al.* [115] bestimmt. Man betrachtet wiederum einen Flüssigkeitsfilm, der senkrecht zur  $z$ -Achse orientiert ist. Diese Methode nutzt die Beziehung zwischen den lokalen Extremwerten der tangentialen Druckkomponente  $p_T$  (vgl. Kap. 2.4.5) in der Phasengrenzschicht und dem spinodalen Druck. Betrachtet man die Grenzschicht von der Flüssigkeit in Richtung der Gasphase, so korrespondiert der erste Extremwert, ein Minimum, mit der Flüssigkeitsspinodalen. Der zweite Extremwert, ein Maximum, steht in Beziehung mit dem Spinodaldruck der Dampfphase.

In einem homogenen System gilt für den isotropen Druck:

$$p = \frac{1}{3}(p_{xx} + p_{yy} + p_{zz}) = \frac{2}{3}p_T + \frac{1}{3}p_N. \quad (2.78)$$

Für inhomogene Systeme ist diese Definition ungültig. Nach Imre *et al.* wird der Druck als eine Linearkombination der tangentialen und normalen Komponente dargestellt:

$$p = a \cdot p_N + c \cdot p_T. \quad (2.79)$$

Da am kritischen Punkt  $p = p_N = p_T$  gilt, erhält man als Randbedingung  $a + c = 1$  und somit reduziert sich Gleichung 2.79 zu:

$$p = p_N - c(p_N - p_T). \quad (2.80)$$

Aus der Geometrie des Systems (3D) und der Dimensionalität des tangentialen Drucktensors (2D) ergibt sich für  $c = 3/2$ . Auf Grund des mechanischen Stabilitätskriteriums  $p_N(z) = p_N = p_{\text{vap}} = \text{const.}$  läßt sich der lokale Druck darstellen als:

$$p(z) = p_N - \frac{3}{2}(p_N - p_T(z)). \quad (2.81)$$

Nach Fuchs [116] gilt für die Differenz zwischen dem Normalen- und dem Tangentialdrucks  $\Delta_{NT}p \equiv p_N - p_T$  als Funktion des Dichteprofiles:

$$\Delta_{NT}p(z) = q \left( \rho(z)\rho''(z) - [\rho'(z)]^2 \right), \quad (2.82)$$

mit  $q$  als freiem Parameter. Substituiert man die Dichtefunktion mit der Tangens-hyperbolicus-Funktion (Gl. 2.76) des Dichteprofiles, so erhält man [115]:

$$\Delta_{NT}p(z) = \frac{(a-b)(1 + \tanh(B)^2) - 2(a+b)\tanh(B)}{\cosh(B)^2}, \quad (2.83)$$

## 2 Methoden

mit  $B = 2(z - l)/d$  und den anpaßbaren Parametern  $a$  und  $b$ . Für das Fehlerfunktions-Profil (Gl. 2.77) gilt analog:

$$\Delta_{\text{NTP}}p(z) = -q \frac{2\pi\Delta\rho(z-l)\exp(-y^2)}{2d^3} \left( \rho_{\text{liq}} + \rho_{\text{vap}} - \Delta\rho \operatorname{erf}(y) - \frac{m\Delta\rho^2}{d^2} \exp(-y^2) \right)^2, \quad (2.84)$$

mit  $\Delta\rho = \rho_{\text{liq}} - \rho_{\text{vap}}$  und  $y = \sqrt{\pi}(z-l)/d$ . Der Parameter  $m$  wurde zusätzlich zur Verbesserung der Korrelation eingeführt [115]. Diese Fitfunktionen für  $\Delta_{\text{NTP}}p$  sind sowohl in der Lage das stark ausgeprägte Maximum, als auch das eher schwache Minimum wiederzugeben.

### 2.4.8 Keimbildungsraten

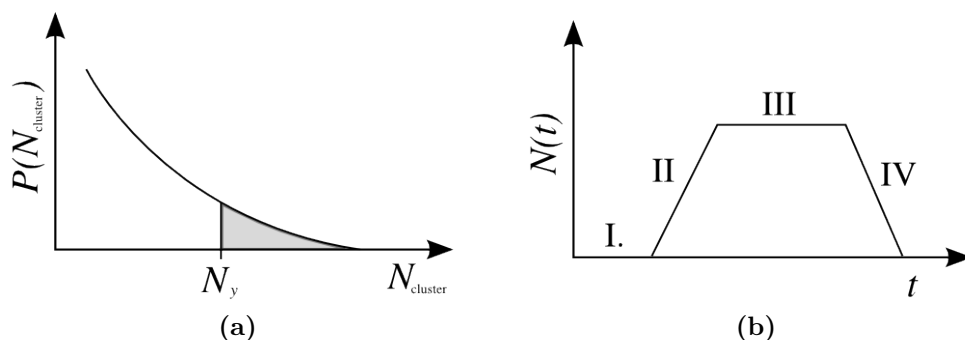
Die Keimbildungsraten werden aus der Clustergrößenstatistik mit der Methode nach Yasuoka und Matsumoto [29] bestimmt. Hierzu werden in regelmäßigen Abständen aus den Konfigurationen Größenstatistiken (vgl. Abb. 2.15a) erstellt. Trägt man die Anzahl der Cluster größer eines Schwellenwertes  $N_Y$  über die Zeit auf, so erhält man ein charakteristisches Bild, welches schematisch in Abbildung 2.15b dargestellt ist. Der Verlauf dieser Auftragung läßt sich in vier Bereiche einteilen. Zu Beginn (I) überschreitet kein Cluster den Schwellenwert. Im Realfall sind hier zumeist Fluktuationen von Clustern zu beobachten, die den Schwellenwert kurzzeitig überschreiten, dann aber wieder zerfallen. Je nach Übersättigung ist das System stabil bzw. metastabil. Hier-nach folgt ein Bereich mit nahezu linearem Anstieg (II). Es werden sukzessive neue Cluster gebildet. Bei einem Gleichgewicht zwischen Clusterneubildung und -vereinigung (Agglomeration, Koaleszenz) bildet sich ein Plateau (III) aus. Werden keine neuen Cluster nachgebildet, weil z.B die Übersättigung abgebaut ist bzw. alle Monomere aufgebraucht sind, so führen weitere Vereinigungsprozesse zur Abnahme (IV) der Anzahl der Cluster. Im Regelfall verbleibt am Ende nur noch ein einziger großer Cluster im System. Aus der Steigung der Funktion im zweiten Teilbereich läßt sich durch Division durch das Systemvolumen die Keimbildungsrate bestimmen.

### 2.4.9 Löslichkeiten und Übersättigungen

#### Löslichkeit von Naphthalin

Zur Berechnung der Gleichgewichtslöslichkeit von Naphthalin im Lösungsmittel  $\text{CO}_2$  wurde der gleiche Ansatz verfolgt, wie er in diesem Kontext auch bei Türk [14] und Helfgen [117] Anwendung fand. Unter der Annahme, daß

## 2.4 Methoden zur Auswertung der Simulationen



**Abbildung 2.15:** (a) Schematische Darstellung der Clustergrößenverteilung zum Zeitpunkt  $t$ . Die grau markierte Fläche entspricht  $N_{\text{cluster}}$  der Anzahl der Clustern größer dem Schwellenwert  $N_y$ . (b) Schematischer Verlauf von  $N(t)$

der Gesamtdruck des Systems viel größer ist als der Dampfdruck der gelösten Komponente ( $p \gg p_{2,\text{vap}}$ ), der Feststoff inkompressibel ist und sich in ihm kein Lösungsmittel löst, gilt für den Molenbruch der gelösten Substanz im Gleichgewicht:

$$y_{2,\text{sat}}(p, T) = \frac{p_{2,\text{vap}}}{p \cdot \Phi_2} \exp\left(\frac{\nu_s \cdot p}{k_B T}\right), \quad (2.85)$$

mit  $\Phi_2$  dem Fugazitätskoeffizienten und  $\nu_s$  dem Molekülvolumen von Naphthalin. Die Temperaturabhängigkeit des Dampfdruck von Naphthalin  $p_{2,\text{vap}}(T)$  wird wie bei Foster *et al.* [118] gegeben durch eine der Clausius-Clapeyron-Gleichung ähnlichen Funktion:

$$\log_{10}\left(\frac{p_{2,\text{vap}}}{\text{Pa}}\right) = A - \frac{B}{T}, \quad (2.86)$$

mit den Parametern  $A = 13,583$  und  $B/K = 3733,9$ . Die Temperaturabhängigkeit des Molekülvolumens  $\nu_s(T)$  wird nach Vargaftik *et al.* [119] über Gleichung 3.4 beschrieben.

Der Fugazitätskoeffizient von Naphthalin  $\Phi_2$  wird mit Hilfe der Peng-Robinson-Gleichung [120] berechnet. Da die Reinstoff-Parameter ( $a_2, b_2, \omega_2$ ) für Naphthalin und der binäre Wechselwirkungsparameter nicht verfügbar sind, wurden von Schmitt und Reid [121] mit einer modifizierten Peng-Robinson-Gleichung die Parameter durch Anpassung an experimentelle Lös-

## 2 Methoden

lichkeitsdaten ermittelt. Für den Fugazitätskoeffizienten gilt:

$$\log_e \Phi_2 = \frac{b_2}{b} (Z - 1) - \log_e \left( \frac{p(V_m - b)}{RT} \right) - \frac{a}{\sqrt{8RTb}} \left( \frac{2(a_{12}y_1 + a_2y_2)}{a} - \frac{b_2}{b} \right) \log_e \left( \frac{V_m + 2,141b}{V_m - 0,414b} \right), \quad (2.87)$$

mit

$$a_{12} = \sqrt{a_1 \cdot a_2}, \quad (2.88)$$

$$a = (\sqrt{a_1}y_1 + \sqrt{a_2}y_2)^2 \quad (2.89)$$

und

$$b = b_1y_1 + b_2y_2. \quad (2.90)$$

Die Parameter für den Reinstoff CO<sub>2</sub> berechnen sich aus den kritischen Daten und dem azentrischen Faktor (Tab. 2.5) nach

$$a_1 = 0,4572 \frac{(RT_c)^2}{p_c} \left[ 1 + (0,3746 + 1,5423\omega - 0,2699\omega^2) \left( 1 - \sqrt{\frac{T}{T_c}} \right) \right]^2, \quad (2.91)$$

bzw.

$$b_1 = 0,07780 \frac{RT_c}{p_c}. \quad (2.92)$$

Für die Parameter des Feststoffs Naphthalin im Lösungsmittel CO<sub>2</sub> ergeben sich nach Schmitt und Reid:  $a_2/(\text{Pa m}^6 \text{ mol}^2) = 6,25$  und  $b_2/(\text{m}^3 \text{ mol}^{-1}) = 123 \cdot 10^{-6}$ .

**Tabelle 2.5:** Kritische Daten und azentrischer Faktor für CO<sub>2</sub> [122]

$T_c/\text{K}$	304,2
$p_c/\text{MPa}$	7,3825
$\omega/-$	0,225



## 2.4 Methoden zur Auswertung der Simulationen

### Löslichkeit von Naproxen

Die Gleichgewichtslöslichkeit von Naproxen wurde nach Türk und Kraska [123] berechnet. Hier wird der empirische Zusammenhang von Mendez-Santiago und Teja [124] genutzt. Diese zeigten, daß sich die Löslichkeit in CO<sub>2</sub> für eine Vielzahl von Substanzen berechnet nach:

$$\tilde{y}_2(p, T) = \frac{p_{2,\text{sub}}}{p} \exp\left(\frac{A + B \rho_1}{T}\right). \quad (2.93)$$

Für den Sublimationsdruck  $p_{2,\text{sub}}$  von Naproxen gilt nach Perlovich *et al.* [125]:

$$\log_{10}\left(\frac{p_{2,\text{sub}}}{\text{Pa}}\right) = 17,2655 - \frac{6706,556 \text{ K}}{T}. \quad (2.94)$$

Durch Anpassung an experimentelle Daten [123] ergeben sich für die Parameter aus Gleichung 2.93:  $A/\text{K} = 1811,29$  und  $B/\text{K l mol}^{-1} = 153,2697$ .

## 2 Methoden

### 2.5 Software und Hardware

Im Verlauf der Durchführung dieser Arbeit wurde eine Vielzahl von Programmen eingesetzt bzw. entwickelt. In Tabelle 2.6 sind die verwendeten Computer aufgelistet. Die Automatisierung von Prozessen wurde sowohl über Shell-Skripte in der Bash (Bourne-again-shell), als auch bei komplexeren Problemen bzw. Berechnungen mit der Skriptsprache PHP<sup>1</sup> [126] realisiert. Die generischen Optimierungen wurden mit dem Programm GenOpt 2.0.0 [84, 127, 128] durchgeführt. Die *ab initio*-Berechnungen zur Evaluation der Moleküleigenschaften, bzw. der intramolekularen Wechselwirkungen (z.B. Schwingungspotentiale oder Partialladungen) wurden mit Gaussian [129] durchgeführt. Zur Erstellung der Gaussianjobs wurde die GUI GaussView 3.0.9 erstellt und über das Skript<sup>2</sup> von Blunk ausgeführt. Für die molekulardynamischen Simulationen kam das Softwarepaket Moscito von Paschek und Geiger [34] zum Einsatz, welches hier sowohl in seiner Funktionalität als auch hinsichtlich der Auswerteroutinen erweitert wurde. Es wurde in Fortran77 implementiert und unter Suse Linux bzw. Debian/Ubuntu Linux mit dem GNU g77-Compiler<sup>3</sup> [130] bzw. dem Intel Fortran Compiler<sup>4</sup> übersetzt. Die Zustandsgleichungen wurden, sofern nicht abweichend angegeben, mit Hilfe von ThermoC<sup>®</sup> [131] ausgewertet.

**Tabelle 2.6:** Übersicht über die verwendete Hardware

Name	CPUs (Anzahl, Typ)	RAM/GB
<i>cliot</i>	128 · 2, AMD Opteron	128 · 4
<i>radon</i>	3 · 2, Intel Xenon Dualcore	3 · 2
<i>carnot</i>	2, AMD Opteron	4

Die TAMD-Methode (vgl. Kap. 2.4.5) zur Bestimmung der Oberflächenspannung wurde mit Hilfe eines PHP-Skripts implementiert. Dieses steuert das MD-Programm Moscito und expandiert bzw. komprimiert die Simulationsbox nach dem Schema wie in Abbildung 3.14 dargestellt. Das Skript analysiert die Differenzen der Systemenergien und berechnet hieraus die Oberflächenspannung.

Die Expansionssimulationen (vgl. Kap. 3.5) wurden mit einem Bash-Skript realisiert. Auch dieses Skript steuert Moscito an. Es expandiert nach

<sup>1</sup>PHP 4.4.2 (cli)

<sup>2</sup>Skript auf *cliot*: /opt/rrzk/gview/g03queue.sh

<sup>3</sup>GCC 3.4.6

<sup>4</sup>ifort 8.0

## 2.5 Software und Hardware

einer vorgegebenen Simulationszeit sequentiell die Simulationsbox (vgl. Abb. 3.19) und paßt die Anzahl der Gitterpunkte der PME-Methode (vgl. Kap. 2.1.8) an, so daß der Netzabstand in guter Näherung konstant bleibt.

Zur Auswertung der Trajektorien bzw. der thermodynamischen Daten aus den Ausgabedateien von Moscito, wurden die folgenden Programme bzw. Skripte entwickelt:

- **bond, angle, torsion**: Fortran-Programme zur Analyse der Verteilung von intramolekularen Konformationen.
- **trorsion3d**: Fortran-Programm zur Berechnung der winkelaufgelösten Paarverteilungsfunktion (siehe Kap. 2.4.2).
- **yasuoka**: Fortran-Programm zur Bestimmung des größten Clusters im System und der Yasuoka-Matsumoto-Statistik (vgl. Kap. 2.4.8) unter Verwendung der erweiterten Stillinger-Definition (vgl. Kap. 2.4.3).
- **cord2pov**: Fortran-Programm zur Erstellung von Videos aus den Trajektorien der Simulation zur Visualisierung.
- **vir\_mod**: PHP-Skript zum „falten“ des Druck- und Dichteprofiles eines Films im Schwerpunkt.
- **j\_ana\_naph, j\_ana\_nap**: PHP-Skript zur Berechnung der Übersättigung der Naphthalin- bzw. Naproxen-Lösung während einer Expansionsimulation.



# Kapitel 3

## Durchführung und Ergebnisse

Zu Beginn wurden die thermophysikalischen Eigenschaften der verwendeten Potentialmodelle bestimmt. Für das hier genutzte Simulationssystem eines dünnen Films (im Gleichgewicht mit der Gasphase) wurden Größen- und Zeit-Effekte studiert. Um die Partikelbildung von Naproxen durch den RESS-Prozeß simulieren zu können, mußte sowohl ein geeignetes Potentialmodell für Naproxen entwickelt werden als auch eine Simulationsmethode. Auf Grund der hohen Komplexität des Naproxen-Potentials und dem damit verbundenen hohen Rechenaufwand wurde mit Naphthalin ein gut untersuchtes und deutlich einfacheres Modellsystem zur detaillierten Analyse der neuen Simulationsmethode gewählt.

Sofern nicht explizit angegeben, wurden für die MD-Simulationen folgende Algorithmen und Parameter verwendet: Für Systeme aus starren Molekülen wurde 1 fs, und für solche mit flexiblen Bindungen 0,5 fs als Zeitschritt verwendet. Zur Behandlung der Einschränkungen, wie feste Abstände, wurde der SHAKE-Algorithmus mit einer Toleranz von  $10^{-4}$  genutzt. Zur Realisation des  $NVT$ -Ensembles kam der Thermostat von Berendsen mit einer Kopplung von  $K_T = 5,0 \cdot 10^{-3} \text{ fs}^{-1}$  zur Anwendung. Als Barostat wurde ebenfalls der Algorithmus von Berendsen ( $K_p = 5 \cdot 10^{-7} \text{ fs}^{-1}$ ) verwendet. Für alle Systeme galten die periodischen Randbedingungen sowie ein "cutoff"-Radius von  $r_c = 1,5 \text{ nm}$ . Für die Nachbarschaftslisten wurde ein Abstandskriterium von  $r_1 = 1,8 \text{ nm}$  gewählt. Für Systeme mit Partialladungen wurde zur Behandlung der langreichweitigen Coulombwechselwirkungen das Konzept der Ewaldsumme genutzt. Der Ewald-Konvergenz-Parameter von  $\alpha = 5,36/(2r_c) \approx 0,1786 \text{ nm}^{-1}$  führt zu einer akzeptablen [16] Genauigkeit der Realraumsumme. Bei dem  $NVT$ - und dem  $NVE$ -Ensemble wurde hier die PME-Methode mit einem Netzabstand von 0,1 nm eingesetzt [39]. Bei dem Berendsen-Ensemble ( $NpT$ ) wurde die klassische Ewaldsumme verwendet. Da hier die Größe der Simulationsbox nicht konstant ist und man

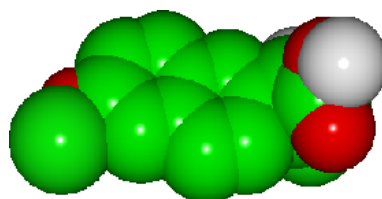
### 3 Durchführung und Ergebnisse

nur eine ganzzahlige Anzahl an Gitterpunkten bei der PME-Methode setzen kann, würde diese zu einer inkonsistenten Behandlung der langreichweitigen Coulomb-Wechselwirkungen führen.

## 3.1 Entwicklung des Naproxen-Potentials

Die publizierten modularen Kraftfelder (*force fields*), wie z.B. AMBER [55], CHARMM [56], GROMOS [49] und OPLS [48], können die Strukturelemente des Naproxen-Moleküls nicht vollständig wiedergeben. Dies gilt im Besonderen für die intramolekularen Wechselwirkungen und die Ladungsverteilung, da die funktionellen Gruppen des Naproxen in dieser Konfiguration nicht in den Molekülbibliotheken dieser Kraftfelder enthalten ist. Daher wurde hier ein neues Potentialmodell für Naproxen entwickelt.

Hierbei handelt es sich um ein "united atom"-Modell (vgl. Kap. 2.2.2). Die Methylgruppen und die Methingruppen im Aromaten werden durch je eine Wechselwirkungseinheit dargestellt. Der Wasserstoff am chiralen Kohlenstoff sowie jener der Carboxylgruppe werden explizit dargestellt. In Abbildung 3.1 ist das Modell dargestellt.



**Abbildung 3.1:** 3D-Modell des Naproxen-Potentials. Die Größe der Kalotten ist proportional zum Lennard-Jones-Parameter  $\sigma$  der Wechselwirkungssites.

Das Naproxen-Molekül läßt sich formal in drei Untergruppen zerlegen: das Naphthalin-Grundgerüst, die Methoxy- und die Propansäuregruppe. *Ab initio*-Rechnungen (MP2/6-31G(dp)) haben gezeigt, daß sich die Konformationen der beiden Gruppen unabhängig von einander auf die Molekülenergie auswirkt. Die Naphthalingruppe ( $C_{10}H_6$ ) wird basierend auf dem TraPPE-Potential von Wick *et al.* [61] als starres Gerüst von zehn Wechselwirkungseinheiten dargestellt. Wie bei der Implementierung des Naphthalin-Potentials (vgl. Kap. 2.2.5) wird hierfür die Masse des Systems auf drei starr miteinander verbundene Massepunkte verteilt, so daß die Gesamtmasse und die Trägheitsmomente erhalten bleiben. Die Abweichung der Trägheitsmomente ist auch hier kleiner als  $10^{-5}\%$ . Die Massen  $m(m_1) = 37,676$  u und die

### 3.1 Entwicklung des Naproxen-Potentials

Masse  $m(m_2) = 50,648$  u wie auch die Positionen (siehe Tab. 3.2) weichen geringfügig von denen des vollen Naphthalin ( $C_{10}H_8$ ) ab.

#### 3.1.1 Van-der-Waals-Wechselwirkungen

Die Dispersionskräfte werden durch Lennard-Jones-Potentiale repräsentiert. Die Wechselwirkungsparameter wurden dem TraPPE-Kraftfeld [57] entliehen und sind in Tabelle A.2 aufgeführt. Die Parameter für den chiralen Kohlenstoff  $C^*$  und das daran gebundene Wasserstoff-Atom  $H(-C^*)$  sind nach dem sogenannten "explicit hydrogen"-Modell [60], alle anderen Parameter aus den "united atom"-Potentialen [61, 63, 64] entnommen. Die Parameter für das chirale Kohlenstoffatom ( $C_3-C^*-H$ ) wurden aus denen für den Methylen- ( $C_2-C-H_2$ ) und den Methylkohlenstoff ( $C-C-H_3$ ) abgeschätzt. Der azide Wasserstoff der Carboxylgruppe wird nur durch eine Punktladung [63] dargestellt.

#### 3.1.2 Ladungsverteilung

Die Partiaalladungen zur Modellierung der Ladungsverteilung bzw. der Coulomb-Wechselwirkungen wurden mit Gaussian [129] nach der CHELPG [132] Methode durch Anpassen an *ab initio*-Berechnungen auf MP2/6-31G(dp)-Niveau ermittelt [63]. Die Punktladungen der "united atom"-Sites wurden durch Summation der beitragenden Atome gebildet. In Tabelle A.1 sind die relativen Positionen ( $x, y, z$ ) der Wechselwirkungssites und die jeweilige Partiaalladung  $q$  aufgelistet. Das sich hieraus ergebende Dipolmoment von 1,3315 D weicht vom Gasphasendipolmoment aus den *ab initio*-Rechnungen (1,1755 D) ab. Durch Modifikation ( $q \cdot a = q_{\text{mod}}$ ) der Ladungen mit dem Faktor  $a = 0,882824$  wird diese Abweichung kompensiert, so daß das Modell das Gasphasendipolmoment aus den *ab initio*-Rechnungen richtig wiedergibt.

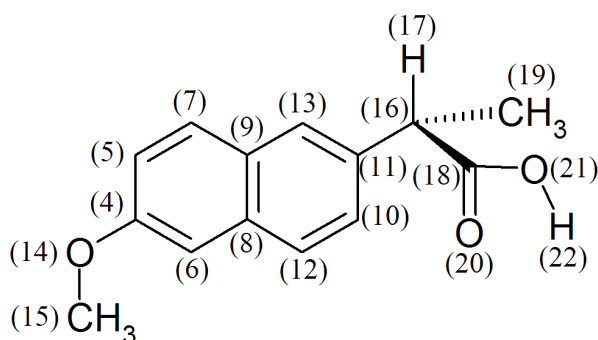
#### 3.1.3 Intramolekulare Wechselwirkungen

Die Parameter für die intramolekularen Potentiale (vgl. Kap. 2.2.3) wurden wie die Partiaalladungen aus *ab initio*-Berechnungen gewonnen. Zur Bestimmung der Potentialfunktionen wurde der zu untersuchende Strukturparameter um seine Gleichgewichtsgröße variiert<sup>1</sup>, wobei sich der Rest des Moleküls unter Bildung einer (lokalen) Minimumstruktur relaxiert. Aus der Differenz zwischen der totalen Energie der jeweiligen Konfigurationen und der globalen Minimumstruktur läßt sich die Stärke der Wechselwirkung bestimmen. Alle

---

<sup>1</sup>Hierfür ist in Gaussian [129] der Job-Typ "Scan" implementiert.

### 3 Durchführung und Ergebnisse



**Abbildung 3.2:** Schematische Darstellung des Naproxen-Modells mit Zuordnung der Site-Nummer.

Parameter wurden durch Anpassung der jeweiligen Potentialfunktionen an diese ab *ab initio*-Energiedifferenzen nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate erhalten.

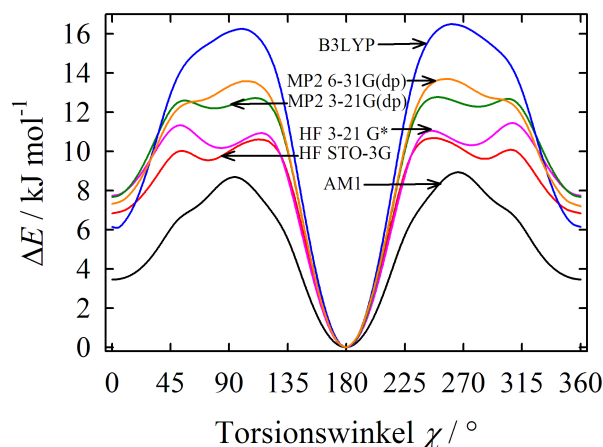
Ein Vergleich verschiedener Methoden und Basissätze ist in Abbildung 3.3 am Beispiel der Rotationsbarriere der Methoxy-Gruppe (vgl. Abb. 3.5) dargestellt. Die in älteren theoretischen Arbeiten zur Struktur von Naproxen [133] verwendete semiempirische AM1-Methode liefert eine deutlich niedrigere Rotationsbarriere als die komplexeren Methoden. Die Hartree-Fock-Methode (HF) mit den kleinen Basissätzen (STO-3G, 3-21G\*), wie sie teilweise bei der Entwicklung des AMBER-Modells [134] zur Anwendung kam, führt ebenfalls zu einer geringeren Rotationsbarriere als die MP2-Methode ergibt. Bei dieser ist hingegen zwischen den beiden verwendeten Basissätzen nur noch eine geringe Abweichung zu beobachten. Auf Grund der beobachteten Konvergenz der Potentialfunktion wurde zur Berechnung der Partiaalladungen hier auch die Störungstheorie nach Møller-Plesset (MP2) [135, 136] mit dem 6-31G(dp)-Basissatz verwendet.

#### Flexible Bindungen

Zur Bestimmung der Potentiale wurden die jeweiligen Bindungen um  $\Delta r = \pm 0,1$  nm um ihren Gleichgewichtsabstand  $r_0$  variiert und 11 Konfigurationen berechnet. Durch Anpassung von Gleichung 2.43 an diese Energiewerte wurden die Federkonstanten  $k_b$  in Tabelle A.3 gewonnen.



### 3.1 Entwicklung des Naproxen-Potentials

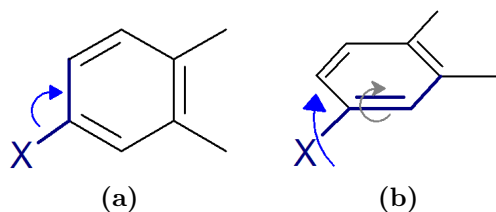


**Abbildung 3.3:** Vergleich verschiedener Methoden und Basissätze am Beispiel des Torsionspotentials der Methoxy-Gruppe.

#### Winkelschwingungen

Die Schwingungspotentiale wurden aus 11 Konfigurationen ermittelt, wobei der jeweilige Winkel um  $\Delta\Phi = \pm 5^\circ$  variiert wurde. In Tabelle A.4 sind die Ergebnisse für die Anpassung an Gleichung 2.44 aufgeführt.

Ein Substituent an einem planaren System, wie in diesem Fall dem Naphthalingerüst, kann zwei unabhängige Schwingungen ausführen. Wie in Abbildung 3.1.3 veranschaulicht, kann man zwischen einer Schwingung in der Ebene (*in plane* = ip) und einer aus der Ebene heraus (*out of plane* = op) unterscheiden. Die Schwingung in der Ebene läßt sich trivial über einen Winkel beschreiben. Zur Beschreibung der Schwingung aus der Ebene heraus wird ein Diederwinkel benötigt; diese werden im folgenden Absatz behandelt.



**Abbildung 3.4:** Schematische Darstellung der Schwingungen eines Substituenten an einem planaren aromatischen System: a) in der Ebene (*in plane* = ip) und b) aus der Ebene (*out of plane* = op)

### 3 Durchführung und Ergebnisse

#### Torsionspotentiale

Zur Bestimmung der Rotationsbarrieren wurden die entsprechenden Diederwinkel um volle  $360^\circ$  variiert und die Energien von 36 Konfigurationen ermittelt. Durch Anpassung einer Fourier-Reihe (Gl. 2.46) wurden die Potentialparameter (siehe Tab. A.5) zur Darstellung vollständig rotierbarer Bindungen ermittelt. In Abbildung 3.5 sind die Torsionswinkel im Naproxen gekennzeichnet, welche in dieser Form modelliert wurden. Die Potentialfunktionen sowie die *ab initio*-Datenpunkte sind zum Vergleich in Abbildung 3.1.3 abgebildet.

Die Schwingungen der Substituenten (Methoxy- bzw. Propansäure-Gruppe) aus der Ebene des Naphthalin (vgl. Abb. 3.4b) heraus wurden auch als Funktion eines Diederwinkels dargestellt. Hierzu wurde der jeweilige Winkel um  $\pm 16^\circ$  variiert. Da eine vollständige Rotation, also ein Durchrotieren durch die Naphthalinringe, physikalisch nicht sinnvoll ist, wurden diese als unvollständiges Dihedralpotential modelliert. Durch Anpassen der quadratischen Gleichung 2.47 an 16 aufgenommene Datenpunkte wurden die Parameter aus Tabelle A.6 ermittelt.

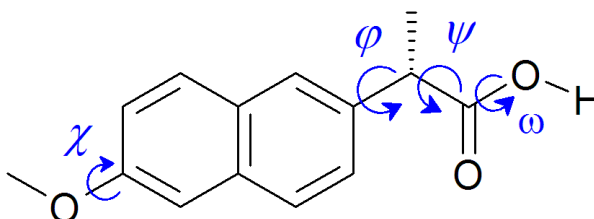


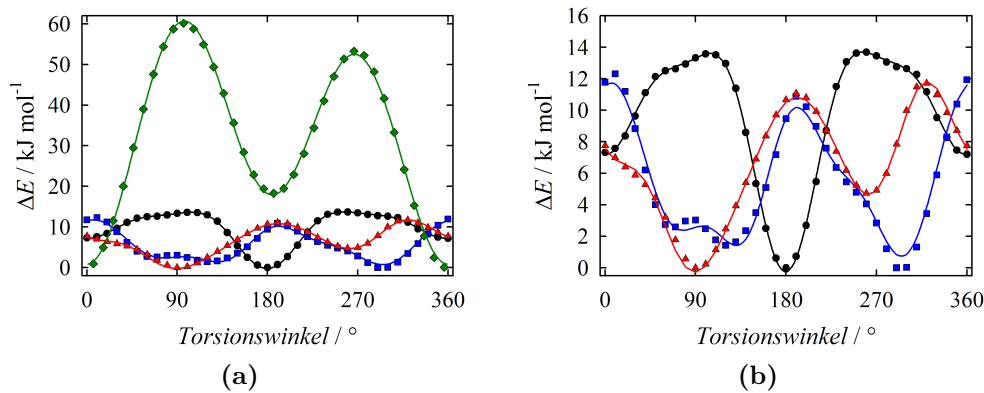
Abbildung 3.5: Schematische Darstellung der Torsionspotentiale im Naproxen-Modell.

#### 3.1.4 Energieerhaltung

Die mögliche Länge des Integrationszeitschritts  $\Delta t$  (vgl. Kap. 2.1.1) ist abhängig von der Stärke der wirkenden Kräfte (vgl. Kap. 2.1.7). Die Kräfte der intramolekularen Wechselwirkungen, besonders flexibler Bindungen, sind deutlich stärker als die der intramolekularen Lennard-Jones- bzw. Coulomb-Potentiale. Große Kraftkonstanten führen zu höheren Schwingungsfrequenzen. Bei einem zu großen Zeitschritt kann es zu unrealistisch starken Auslenkungen kommen, die zu sehr hohen Energien und Energieverlusten führen.

Zur Überprüfung des Zeitschritts hinsichtlich seiner Energieerhaltung wurden *NVE*-Ensembles mit Schrittlängen von 1 fs, 0,5 fs und 0,1 fs simuliert.

### 3.1 Entwicklung des Naproxen-Potentials



**Abbildung 3.6:** Fitfunktionen und MP2/6-31G(dp) Daten (● OMe, ■ ProA, ▲ AcO, ◆ OCOH) der Rotationsbarrieren des Naproxen.

Hierzu wurde zuvor ein System aus 125 Naproxen- und 4102 CO<sub>2</sub>-Molekülen bei einer CO<sub>2</sub>-Partialdichte von 0,6 g cm<sup>-3</sup> und einer Temperatur von 400 K in einem *NVT*-Lauf äquilibriert. Der Trend wurde mit Hilfe einer linearen Anpassung nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate gewonnen und ist in Tabelle 3.1 zusammen mit dem Mittelwert zur Orientierung aufgelistet. Der relative Energieverlust bezogen auf 1 ps simulierte Zeit ist mit ca. 0,3 % bis 0,5 % bei allen Schrittgrößen sehr niedrig. Es ist kein Trend hinsichtlich des Energieverlusts auszumachen.

Bei Simulationen mit einem Zeitschritt von 1 fs kam es in wenigen Fällen zu einer derart starken Auslenkung einer Bindung, daß sich Systemtemperaturen von mehreren Tausend Kelvin einstellten. Daher wurde ein Zeitschritt von 0,5 fs für die Produktionsläufe verwendet. Bei diesem Zeitschritt wurde ein solches unphysikalisches Verhalten nicht beobachtet.

**Tabelle 3.1:** Parameter der linearen Anpassung an die Systemenergie eines *NVE*-Ensembles.

$\Delta t/\text{fs}$	1,0	0,5	0,1
$\langle E_{\text{tot}} \rangle / \text{kJ mol}^{-1}$	3,6865	3,6784	3,6835
$(\Delta E / \Delta \text{Schritt}) / \text{J mol}^{-1} \text{ Schritt}^{-1}$	-1,8352e-5	-5,2794e-6	-1,4236e-6
$(\Delta E / \Delta t) / \text{J mol}^{-1} \text{ ps}^{-1}$	-0,0184	-0,0106	-0,0142

## 3.2 Flüssigkeitsfilme

Die Simulation eines planaren Flüssigkeitsfilms im thermodynamischen Gleichgewicht mit der koexistierenden Gasphase ist eine probate Technik zur Validierung der Eigenschaften eines Potentialmodells. Man erhält sowohl Information über das Phasenverhalten (Binodale, Spinodale und kritischer Punkt) als auch die Oberflächenspannung.

### 3.2.1 Präparation

Zur Präparation eines solchen Films wird zunächst ein homogenes System in einer kubischen Simulationsbox mit periodischen Randbedingungen als  $NVT$ -Ensemble äquilibriert. Die Startdichte ist so gewählt, daß diese nahe bei der zu erwartenden Siededichte der vorgegebenen Temperatur liegt. Zur Relaxierung des Systems wird dieses in einem  $NpT$ -Ensemble äquilibriert. Der Referenzdruck des Barostaten ist durch den zu erwartenden Dampfdruck gegeben. In beiden Fällen, sowohl bei der Dichte als auch beim Dampfdruck, bedient man sich experimenteller Daten des realen Systems. Es sei bemerkt, daß die  $NVT$ -Äquilibration zu Beginn nicht zwingend notwendig ist. Sie ist aber von praktischem Nutzen. Durch die schnelle Abfuhr der überschüssigen Energie der artifizialen Startkonfiguration verkürzt sich die anschließende  $NpT$ -Simulation deutlich.

Die so stabilisierte homogene (Flüssigkeits-) Box wird in der  $z$ -Achse, senkrecht zur Filmoberfläche, elongiert, ohne die Positionen oder andere Eigenschaften der Teilchen zu modifizieren. Das neue System wird nun  $NVT$ -äquilibriert. Bei geeigneter Wahl der Temperatur und Dichte bleibt das System inhomogen. Es relaxiert zu einem planaren Film im Gleichgewicht mit einer Dampfphase. Nach Einstellung des Gleichgewichts, d.h. Flüssigkeits- und Dampfphase sind jeweils konstant und die Temperatur ist in beiden Phasen gleich, werden die Daten im Zuge einer  $NVE$ -Simulation gesammelt.

Durch die Berechnung von Profilen entlang der  $z$ -Achse, senkrecht zur Filmoberfläche, lassen sich so die oben genannten Gleichgewichtseigenschaften des Modells bestimmen. Zur Verbesserung der Statistik macht man sich zu Nutze, daß zwei Grenzflächen vorliegen. Indem die Profile im Schwerpunkt des Films quasi übereinander gefaltet werden, wird die Datenbasis verdoppelt.

### 3.2.2 Größen- und Zeit-Effekte

Da diese Film-Simulationen eine in dieser Arbeit häufig eingesetzte Methode darstellen, wurden zu ihrer Verifikation und zur genaueren Analyse des

### 3.2 Flüssigkeitsfilme

Größen-Effekts bzw. der zeitlichen Entwicklung der Eigenschaften Argon-Filme simuliert [137].

**Tabelle 3.2:** Dimensionen der untersuchten Argon-Systeme

$N/\text{Atome}$	$L_{x,y}/\text{nm}$	$L_z/\text{nm}$
1000	3,574	10,722
2744	5,156	15,468
10648	8,105	24,315
32768	11,457	34,371

Das hier verwendete Lennard-Jones-Potential für Argon [138] ( $\sigma = 0,3409$  nm;  $\epsilon/k_B = 117,7$  K) eignet sich auf Grund seiner, im Vergleich z.B. zum EPM2-CO<sub>2</sub>, deutlich schnelleren Berechenbarkeit gut zur Studie von Größeneffekten. Durch die Implementierung eines kleinen "cutoff"-Radius von  $2,5\sigma$  (0,85225 nm) wurde der Rechenaufwand für die Simulation weiter reduziert. So war es möglich, relativ große Systeme mit mehr als 32000 Teilchen über mehrere Nanosekunden zu simulieren. Es ist jedoch zu berücksichtigen, daß der kleine "cutoff"-Radius sich signifikant auf die Eigenschaften des Modells auswirkt, so daß die hier bei 77 K durchgeführten Simulationen mit 96 K für das sogenannte „vollständige“ LJ-Fluid mit einem "cutoff"-Radius von  $6,5\sigma$  zu vergleichen sind [25].

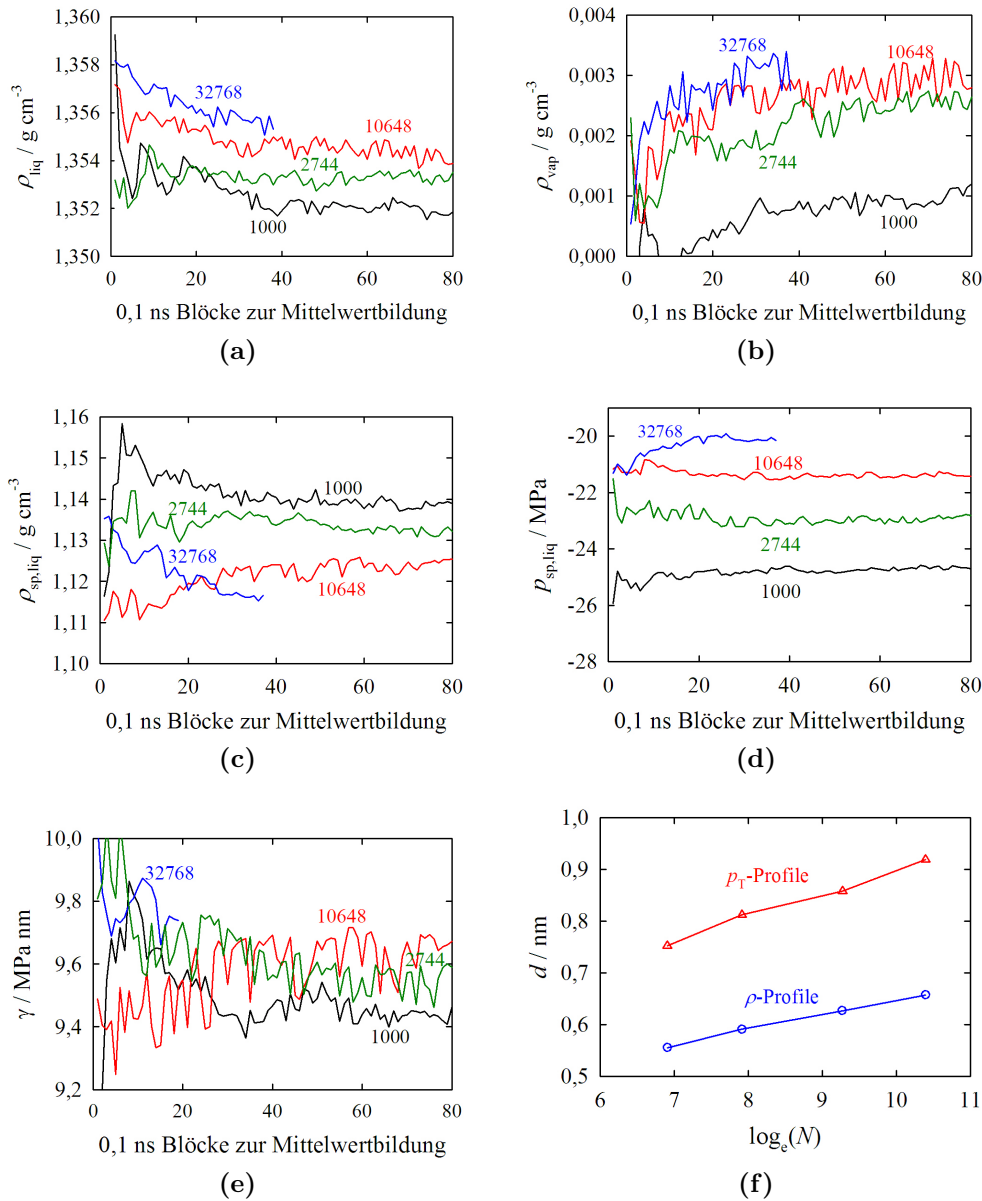
Es wurden fünf verschieden große Systeme (siehe Tab. 3.2) mit zwischen 1000 und 32768 Atomen simuliert. Die Grenzflächen-Profile wurden in Blöcken von 0,1 ns Laufzeit ausgewertet. Die Eigenschaften, z.B. die Koexistenzdichten und Drucktensoren sowie die sich aus diesen berechneten Größen (z.B. die Oberflächenspannung), wurden so in ihrer zeitlichen Entwicklung analysiert. Die Koexistenzdichten wurden durch Anpassung der Tangens-hyperbolicus-Funktion (Gl. 2.76) an das Dichteprofil ermittelt. Analog hierzu wurde zur Bestimmung der Stabilitätsgrenzen die Gleichung 2.83 an das  $\Delta_{NTp}$ -Profil angepaßt.

Die Dichte der flüssigen Phase (vgl. Abb. 3.7a) erreicht nach wenigen Nanosekunden ihren Gleichgewichtswert und zeigt nur einen im Promille-Bereich liegenden Größeneffekt. Ähnlich verhält sich die Dichte der koexistierenden Dampfphase (vgl. Abb. 3.7b); hier liefert lediglich das kleinste System einen signifikant niedrigeren Wert. Die Dichte der Flüssigkeitsspinodale (vgl. Abb. 3.7c) weist eine Variation um 2% hinsichtlich der Systemgröße auf. Die Abweichung ist bei Betrachtung des gesamten Phasendiagramms relativ klein. Der Druck der Flüssigkeitsspinodale weist hingegen eine deutliche Größenabhängigkeit auf. Wie in Abbildung 3.7d dargestellt, stellt sich schon

### **3 Durchführung und Ergebnisse**

nach ca. 2 ns der Gleichgewichtswert ein, welcher zwischen ca. -25 MPa ( $N = 1000$ ) und -20 MPa ( $N = 32768$ ) variiert. Wie später diskutiert kann man die Spinodale für das kleinste System als "mean field"-Spinodale auffassen [137]. Die Phasengrenzschicht weitet sich mit zunehmender Systemgröße, auf Grund der Fluktuationen der Oberfläche (Kapillarwellen), auf (vgl. Abb. 3.7f). Die Oberflächenspannung weist mit steigender Systemgröße einen geringfügige Tendenz zu höheren Werten auf (vgl. Abb. 3.7e), wobei dieser Effekt in der gleichen Größenordnung liegt wie die Fluktuation der einzelnen Systeme.

### 3.2 Flüssigkeitsfilme



**Abbildung 3.7:** LJ-Argon-Filme ( $r_c=2.5\sigma$ ) verschiedener Systemgrößen. (a) Siededichte der flüssigen Phase sowie (b) der koexistierenden Gasphase als Funktion der Simulationszeit. (c) Dichte bzw. (d) Druck der Flüssigkeits-Spinodalen als Funktion der Simulationszeit. (e) Die Oberflächenspannung als Funktion der Simulationszeit. (f) Die Dicke der Grenzfläche ermittelt aus dem Druckprofil (oben) bzw. dem Dichteprofil (unten) in Abhängigkeit von der Systemgröße.

### 3.3 Charakterisierung des CO<sub>2</sub>-Potentials

Da auf Grund der hohen Verdünnung das thermodynamische Verhalten des Systems vom Lösungsmittel dominiert wird, sind dessen Eigenschaften von großem Interesse. Das für Kohlenstoffdioxid gewählte EPM2-Potentialmodell [75] (vgl. Kap. 2.2.4) wurde hinsichtlich der Qualität der Wiedergabe der thermodynamischen Daten untersucht. Hierfür wurden verschiedene Simulationen, z.B. zum Phasenverhalten, durchgeführt und mit experimentellen Daten bzw. Referenzgleichungen verglichen.

#### 3.3.1 Isothermen

Zur Modellierung des isothermen Verhaltens des CO<sub>2</sub>-Potentials, wurden homogene Systeme mit jeweils 512 Molekülen und unterschiedlichen Dichten vorgegeben. Diese wurden bei  $T = 298$  K, 319 K und 350 K in einem  $NVT$ -Ensemble äquilibriert. Der Druck (siehe Tab. A.7) wurde durch Mittelung über 1 ns Simulationszeit des bereits äquilibrierten Systems bestimmt. Das Ergebnis ist in Abbildung 3.8 verglichen mit der Span-Wagner-Referenzgleichung [139] für CO<sub>2</sub> dargestellt. Mit steigender Dichte und Temperatur weicht das Modell im Vergleich zur Referenzgleichung immer deutlicher zu höheren Drücken ab. Die maximale Abweichung von ca. 10% bei sehr hohen Drücken und hohen Temperaturen ist hinsichtlich der Aufgabenstellung dieser Arbeit akzeptabel.

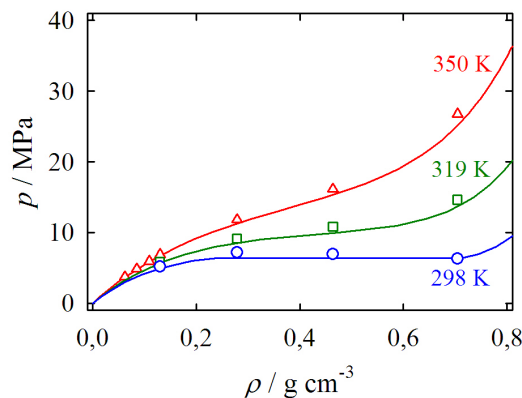


Abbildung 3.8: Unter- und überkritische Isothermen: (—) Span-Wagner-Ref.-Gleichung [139] und (•) MD-Simulationen



### 3.3 Charakterisierung des CO<sub>2</sub>-Potentials

#### 3.3.2 Selbstdiffusion

Da im Kontext des RESS-Prozesses und der Partikelbildung die Transporteigenschaften des Lösungsmittels von großem Interesse sind, wurde sowohl der Selbstdiffusionskoeffizient des CO<sub>2</sub>-Modells bestimmt als auch der Diffusionskoeffizient von Naphthalin bzw. Naproxen in CO<sub>2</sub>. Hierzu wurden homogene flüssige Systeme im *NVT*-Ensemble äquilibriert. Von diesen äquilibrierten Systemen wurden anschließend Trajektorien (10 Konfigurationen/ps) nach der Einstein-Methode der mittleren Verschiebungsquadrate (vgl. Kap. 2.4.4) ausgewertet.

Da die vorliegenden experimentellen Daten bei anderen Temperaturen gewonnen wurden als die Daten aus den MD-Simulationen, wurde ein Korrelationsmodell [140] zum Vergleich verwendet [107]. Die Viskosität des reinen Lösungsmittels  $\eta_1$  wird hier basierend auf der Friktionstheorie nach dem Modell für polare Substanzen nach Quiñones-Cisneros und Deiters [141] mit Hilfe einer Zustandsgleichung beschrieben. Der Selbstdiffusionskoeffizient bei unendlicher Verdünnung ergibt sich nach der generalisierten Stokes-Einstein Gleichung als:

$$D_{12}^{\infty} = \alpha T \eta_1^{\beta}. \quad (3.1)$$

Die Parameter  $\alpha$  und  $\beta$  (vgl. Tab. 3.3) wurden [107] wie bei Kraska *et al.* [140] durch lineare Regression aus der doppelt-logarithmischen Auftragung (Gl. 3.2) von experimentellen Diffusionswerten ermittelt.

$$\log_e \left( \frac{D_{12}^{\infty}}{T} \right) = \log_e(\alpha) + \beta \log_e(\eta_1) \quad (3.2)$$

Nach der Implementierung der Stokes-Einstein-Parameter wurden die Berechnungen mit dem Programmpaket ThermoC<sup>®</sup> [131] durchgeführt.

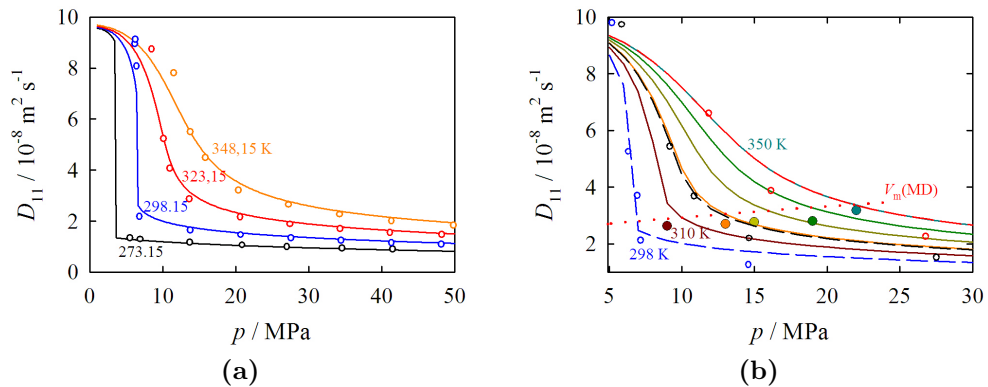
#### Selbstdiffusion von CO<sub>2</sub>

Hier wurde zur Berechnung der Viskosität, nach dem oben beschriebenen Friktions-Modell, die Peng-Robinson-Zustandsgleichung [120] verwendet. Die Stokes-Einstein-Parameter wurden durch Anpassung an experimentelle Daten von Etesse *et al.* [142] gewonnen. Die Korrelation ist in guter Übereinstimmung mit den experimentellen Daten, wie in Abbildung 3.9a dargestellt. Das Modell repräsentiert die experimentellen Daten im überkritischen Bereich und bei hohen Drücken sehr gut. Im Bereich der Gasphase weicht die Korrelation deutlich von den experimentellen Werten ab.

Der Selbstdiffusionskoeffizient  $D_{11}$  des EPM2-Modells wurde aus zwei verschieden großen äquilibrierten *NVT*-Ensembles ( $N = 512$  bzw. 2424) bei Temperaturen zwischen 298 K und 350 K ermittelt. Die Ergebnisse werden

### 3 Durchführung und Ergebnisse

in Abbildung 3.9b mit der Korrelation verglichen. Die Selbstdiffusionskoeffizienten des EPM2-Modells sind in guter Übereinstimmung (vgl. Abb. 3.9b) mit der Korrelationsfunktion. Zu höheren Drücken hin nimmt die Abweichung des Modells zur Korrelation zu.



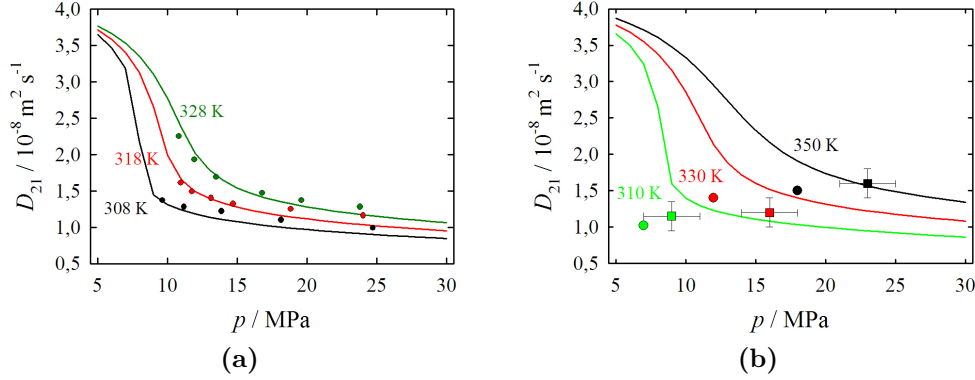
**Abbildung 3.9:** Selbstdiffusionskoeffizient von  $\text{CO}_2$ . a) Vergleich der Korrelation mit experimentellen Daten von Etesse *et al.* [142]. b) Vergleich der Korrelation mit den MD-Simulationen mit (●)  $N = 2424$  bzw. (○)  $N = 512$ . Die (· · ·) Isochore bei  $V_m = 70,7623 \text{ cm}^3/\text{mol}$  korrespondiert mit dem System bestehend aus 2424  $\text{CO}_2$ -Molekülen.

### Selbstdiffusion von Naphthalin in $\text{CO}_2$

Bei Naphthalin kam für die Korrelation der Diffusionskoeffizienten die Kurzform der Span-Wagner-Gleichung [143–145] zur Anwendung. Die Anpassung erfolgte an experimentelle Daten von Akgerman *et al.* [146]. Wie in Abbildung 3.10a gezeigt, gibt auch hier die Korrelation gut die experimentellen Werte wieder.

Der Diffusionskoeffizient des Modells wurde aus  $NVT$ -Simulationen von zwei in Größe und Molenbruch verschiedenen Systemen ermittelt: 64 Naphthalin in 2424  $\text{CO}_2$  ( $x_2 = 0,0257$ ) und 40 Naphthalin in 4593  $\text{CO}_2$  ( $x_2 = 0,00863$ ). Die Resultate des Modells sind in Abbildung 3.10b zusammen mit den korrespondierenden Isothermen dargestellt. Die Simulation weicht im Vergleich zur Korrelation systematisch zu niedrigeren Diffusionskoeffizienten ab, wobei diese Abweichung mit steigendem Naphthalin-Molenbruch wächst. Dies ist, wie später diskutiert, begründet durch die Grenzen des Korrelationsmodells, das nur im Grenzfall unendlich verdünnter Lösungen gültig ist.

### 3.3 Charakterisierung des CO<sub>2</sub>-Potentials



**Abbildung 3.10:** Selbstdiffusionskoeffizient von Naphthalin in CO<sub>2</sub>. a) Vergleich der Korrelation mit experimentellen Daten von Akgerman et al. [146]. b) Vergleich der Korrelation und den MD-Simulationen mit einem Naphthalin-Molenbruch  $y_2 = 0,0257$  (o) bzw.  $0,0086$  (□).

**Tabelle 3.3:** Stokes-Einstein-Parameter

	$\alpha/\text{m}^2\text{s}^{-1}$	$\beta$
CO <sub>2</sub> in CO <sub>2</sub>	$6,4358715 \cdot 10^{-15}$	-0,9738
Naphthalin in CO <sub>2</sub>	$1,32723 \cdot 10^{-14}$	-0,8217

#### 3.3.3 Binodale und Spinodale

Zur Bestimmung des Phasenverhaltens des CO<sub>2</sub>-Potentials wurden Flüssigkeitsfilme simuliert [137]. Zur Darstellung und Stabilisierung des Films wurde wie in Kapitel 3.2 erläutert vorgegangen. Nach dem initialen *NVT*-Lauf von 1 ns wurde 2 ns in einem *NpT* Ensemble äquilibriert. Nach der Elongation der Simulationsbox ( $L_z = \frac{1}{3}L_x = \frac{1}{3}L_y$ ) wurde der so entstandene Film weiter 2 ns *NVT* äquilibriert, so daß sich das Flüssigkeit-Dampf-Gleichgewicht einstellen konnte. Hiernach folgte zur Aufnahme der Messdaten sowohl eine *NVT*- als auch eine *NVE*-Simulation von jeweils 2 ns Dauer, wobei alle 0,2 ps eine Konfiguration herausgeschrieben wurde. Es wurden zwei verschieden große Systeme untersucht. Das kleine System beinhaltete 1000 Moleküle und hatte eine Boxgröße von 3,91 nm × 3,91 nm × 11,7 nm, das große System bestand aus 2197 Molekülen und hatte die Boxdimensionen 6,04 nm × 6,04 nm × 18,12 nm. Die Systeme wurden bei 220 K bis 280 K in Schritten von 10 K untersucht.

### 3 Durchführung und Ergebnisse

Die Koexistenzdichten  $\rho_l$  und  $\rho_v$  wurden nach der in Kapitel 2.4.6 beschriebenen Methoden durch Anpassung der Tangens-hyperbolicus-Funktion (Gl. 2.76) [113] bzw. der Fehlerfunktion (Gl. 2.77)[114] an das Dichteprofil ermittelt. Wie in Abbildung 3.11a–c exemplarisch für ein Dichteprofil eines CO<sub>2</sub>-Films bei 220 K dargestellt, geben beide Funktionen dieses sehr gut wieder. Die tanh-Funktion führt zu einer leichten Unterschätzung der Dampfdichte (Abb. 3.11b), während die erf-Funktion die Flüssigkeitsdichte unterschätzt (Abb. 3.11c).

Betrachtet man die Breite der Phasengrenzschicht  $d$  (siehe Abbildung 3.11d) so stellt man fest, daß der Wert aus der tanh-Funktion systematisch unter dem der erf-Funktion liegt. Dies liegt an einem inherenten Unterschied in der Definition der Breite der Phasengrenzschicht bei diesen Funktionen [137]. Mit steigender Temperatur und Systemgröße beobachtet man darüber hinaus eine Aufweitung der Phasengrenzschicht.

Die Koexistenzdichten aus den Anpassungen an die tanh-Funktion (Tab. A.8) sind im Phasendiagramm in Abbildung 3.12b dargestellt. Die Spinodalen, die mechanische Stabilitätsgrenzen, wurden nach Imre *et al.* [115] aus dem Profil der tangentialen Druckkomponente (vgl. Kap. 2.4.6) bestimmt. Die Anpassung der tanh-Funktion liefert eine gute Beschreibung des kinetischen Druckprofils (vgl. Abb. 3.12a). Die Korrelation von Gleichung 2.83 an die Differenz zwischen dem Normalen- und dem Tangentialdruck ( $p_N - p_T = \Delta_{NT}p$ ) ist für höhere Temperaturen recht gut (Abb. 3.12b). Ein Problem ist der absolute Größenunterschied zwischen dem relativ kleinen Extremwert der Dampfseite gegenüber dem deutlich größeren der Flüssigkeitsseite. Der große Unterschied der Residuen führt zu einer höheren Unsicherheit des Drucks der Dampfspinodale gegenüber dem der Flüssigkeitsspinodalen. Da mit sinkender Temperatur das Maximum der  $\Delta_{NT}p$ -Funktion der Flüssigkeitsseite stark anwächst, nimmt dieser Effekt zu.

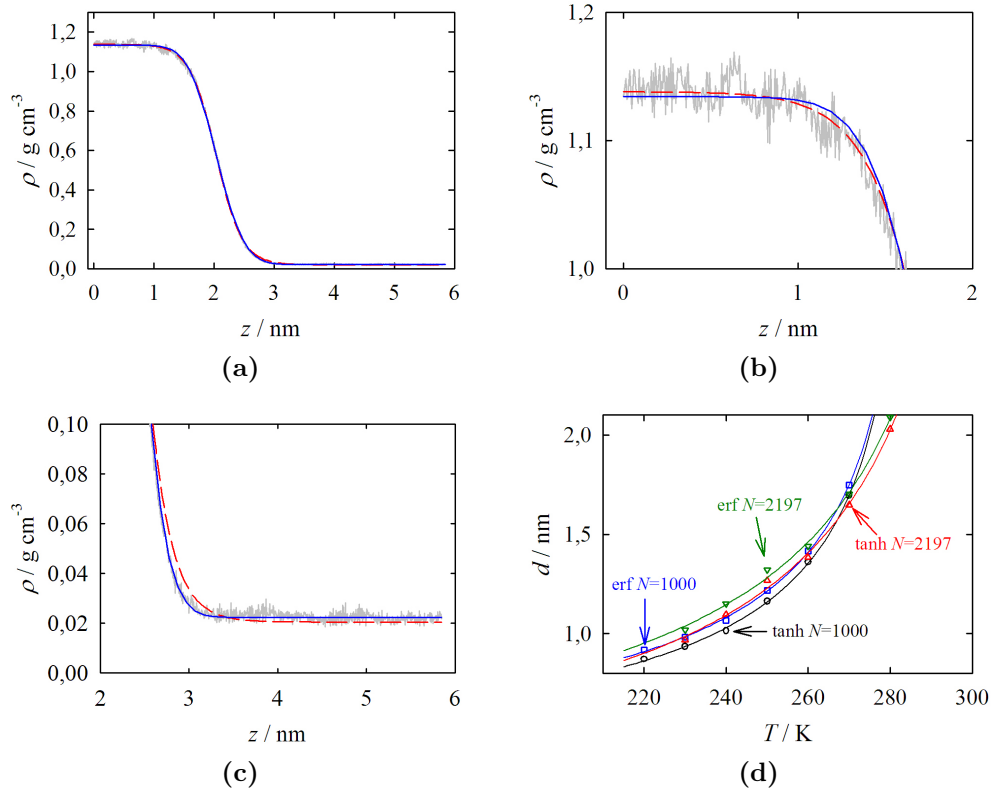
Das resultierende Phasendiagramm für das CO<sub>2</sub>-Potentialmodell ist in der Druck-Temperatur- und Temperatur-Dichte-Projektion in Abbildung 3.13 dargestellt. Das Modell reproduziert (Abb. 3.13a) in der  $p(T)$ -Projektion gut die Spinodaldrücke aus den Berechnungen nach Peng–Robinson (PR) [120]. Die Abweichung der Dampfspinodale bei niedrigen Temperaturen ist mit dem zuvor erörterten Effekt begründet. Bei niedrigen Temperaturen weicht der Druck der Flüssigkeitsspinodale des größeren Systems ( $N = 2197$ ) gegenüber dem kleineren System ( $N = 1000$ ) zu höheren Werten ab. Die Temperatur-Dichte-Projektion des Modells weist ebenfalls eine gute Übereinstimmung mit den Zustandsgleichungen auf. Die Simulationsdaten der Dampfbinodale und -spinodale stimmen gut mit der Peng–Robinson- als auch mit der Leonhard–Kraska-Zustandsgleichung (LK) [147] überein (Abb. 3.13b). Die Flüssigkeitsbinodale des Modells wird deutlich besser von der

### 3.3 Charakterisierung des $\text{CO}_2$ -Potentials

LK-Zustandsgleichung beschrieben.

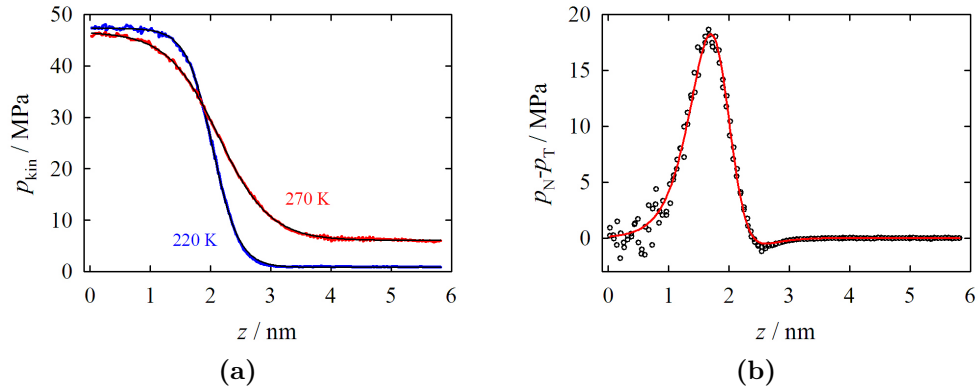
Nach der Regel des *geradlinigen Durchmessers* von Cailletet und Mathias [148] ergibt sich aus den Koexistenzdichten für das Potentialmodell eine kritische Temperatur von  $T_c = 302$  K und eine kritische Dichte von  $\rho_c = 0,470$  g cm<sup>-3</sup>. Zur Bestimmung des kritischen Drucks wurde ein System ( $N = 2197$ ) bei der kritischen Dichte und Temperatur als  $NVT$ -Ensemble äquilibriert. Auf Grund der starken Fluktuationen wurde der kritische Druck ( $p_c = 7,5$  MPa) durch Mittelwertbildung über eine Simulation von 2 ns ermittelt.

### 3 Durchführung und Ergebnisse

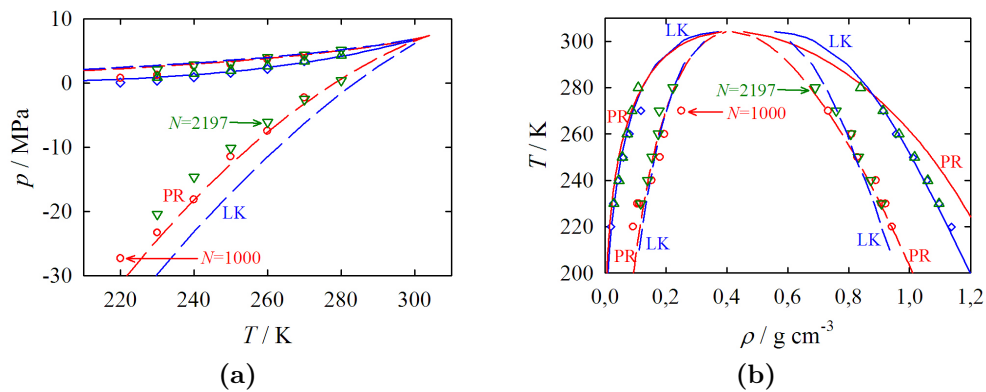


**Abbildung 3.11:** Dichteprofil von CO<sub>2</sub> ( $N=1000$ ) bei 220 K aus MD-Simulationen (grau) und korreliert mit der Tangenshyperbolicus-Funktion (rot,- -) und der Fehlerfunktion (blau,—): (a) vollständiges Profil, (b) Vergrößerung der Flüssigkeitsseite und (c) der Gasphasenseite. (d) Dicke der Grenzfläche  $d$ , gewonnen aus der Anpassung der Tangenshyperbolicus-Funktion ( $\circ$ ,  $N = 1000$ ;  $\triangle$ ,  $N = 2197$ ) und der Fehlerfunktion ( $\square$ ,  $N = 1000$ ;  $\nabla$ ,  $N = 2197$ ) an die Dichteprofile der MD-Simulationen als Funktion der Temperatur.

### 3.3 Charakterisierung des CO<sub>2</sub>-Potentials



**Abbildung 3.12:** (a) Profil des kinetischen Drucks durch die Dampf-Flüssigkeits-Grenzschicht, gewonnen aus MD-Simulationen bei 220 K (blau) und 270 K (rot). (b) Die Differenz zwischen dem Normalen- und Tangentialdruck ( $p_N - p_T$ ) eines CO<sub>2</sub>-Films. Anpassung von Gleichung 2.83 (—) an die Simulationsdaten (o) bei 220 K.



**Abbildung 3.13:** (a) Druck-Temperatur-Projektion der Dampfdruckkurve (—) sowie der Spinodalen (- -) berechnet nach der Peng-Robinson (PR) [120] und der Leonhard-Kraska-Zustandsgleichung (LK) [147]. Dampfdruck Daten ( $\diamond$ ,  $N=1000$ ;  $\triangle$ ,  $N = 2197$ ) sowie die Spinodalen Daten ( $\circ$ ,  $N=1000$ ;  $\nabla$ ,  $N = 2197$ ) aus MD-Simulationen. (b) Binodale (—) und Spinodale für Kohlenstoffdioxid gewonnen aus MD-Simulationen. Legende wie in Teil (a).

### 3 Durchführung und Ergebnisse

#### 3.3.4 Oberflächenspannung

Die Oberflächenspannung des CO<sub>2</sub>-Potentials wurde mit zwei verschiedenen Methoden bestimmt. Zum Einen wurde diese aus den Drucktensor-Profilen im Gleichgewicht, und zum Anderen über die statistische Thermodynamik und Störungen des Systems (vgl. Kap. 2.4.5) bestimmt. In beiden Fällen wurden die in Kapitel 3.3.3 beschriebenen Film-Simulationen verwendet.

##### via Drucktensor

Aus den Trajektorien bzw. Druckprofilen der Film-Simulationen wurde nach Rowlinson und Widom [108] durch numerische Integration von Gleichung 2.64 die Oberflächenspannung berechnet.

##### via TAMD

Bei der "test-area"-Methode für molekulardynamischen Simulationen (TAMD) dienten die bereits äquilibrierten Filme (Kap. 3.3.3) als Startkonfiguration. Zur Darstellung der TAMD-Methode wurde die folgende Prozedur (siehe Abb. 3.14) implementiert:

1. Durch eine kurze (0,1 ps) *NVT*-Simulation wird eine neue Konfiguration gewonnen,  $0' \rightarrow 0$ .
2. Dieses neue System (0) wird nun symmetrisch hinsichtlich der Grenzflächengröße gestört,  $-1 \leftarrow 0 \rightarrow 1$ . Das heißt unter Beibehaltung des Volumens werden die einzelnen Boxdimensionen (und Teilchenpositionen) so skaliert, daß gilt  $:-\Delta\mathcal{A}_{0 \rightarrow -1} = \Delta\mathcal{A}_{0 \rightarrow 1} = \mathcal{A}_0 \cdot \Delta\mathcal{A}^*$ . Die Boltzmannfaktoren der Differenzen der potentiellen Energie zwischen dem Referenzsystem (0) und den beiden gestörten Systemen,  $\Delta U_{0 \rightarrow 1}$  bzw.  $\Delta U_{0 \rightarrow -1}$ , werden getrennt aufsummiert.
3. Ausgehend vom Referenzsystem wird durch eine kurze *NVE*-Simulation wiederum eine neue Konfiguration gewonnen.
4. Diese Konfiguration wird wie in 2. gestört, und so weiter. Dieser Prozeß wird so lange wiederholt bis eine ausreichend genaue Konvergenz der Oberflächenspannung erreicht ist.

$$\gamma(\mathcal{N}) = \frac{-\frac{k_B T}{\mathcal{N}} [\sum_{\mathcal{N}} \exp(-\Delta U_{0 \rightarrow 1}/k_B T) - \sum_{\mathcal{N}} \exp(-\Delta U_{0 \rightarrow -1}/k_B T)]}{2\Delta\mathcal{A}} \quad (3.3)$$



### 3.4 Eigenschaften der Volumenphase

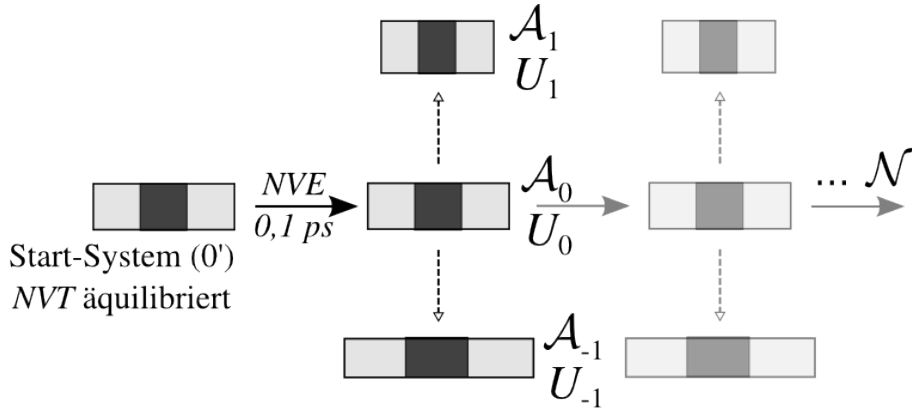


Abbildung 3.14: Schematische Darstellung der TAMD-Methode.

Es wurden  $\text{CO}_2$ -Filme mit  $N=1000$  Molekülen bei  $T = 230$  K, 250 K und 270 K simuliert. Das Referenzsystem wurde  $\mathcal{N} = 10000$  mal gestört, und die Oberflächenspannung wurde aus dem Mittelwert der letzten 5000 Werte berechnet. Der Störungsparameter wurde mit  $\Delta\mathcal{A}^* = \Delta\mathcal{A}/\mathcal{A}_0 = \pm 5 \cdot 10^{-4}$  nach dem Vorschlag von Gloor *et al.* [112] für Lennard-Jones-Fluide gewählt. In Abbildung 3.15a ist die Entwicklung der Oberflächenspannung im Verlauf der TAMD-Simulation für die verschiedenen Temperaturen dargestellt. In Abbildung 3.15b sind die Ergebnisse beider Methoden im Vergleich mit experimentellen Werten dargestellt.

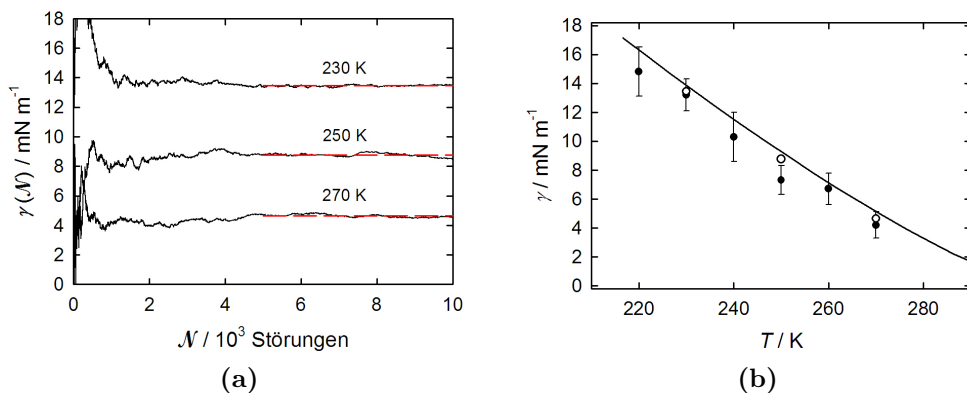
## 3.4 Eigenschaften der Volumenphase

### 3.4.1 Volumenphase von Naphthalin

Für das TraPPE-Naphthalin-Potential [64] wurden feste sowie flüssige Filme zur Ermittlung der Bulk-Eigenschaften simuliert. Untersucht wurden die Temperaturabhängigkeit der Festkörper- und Flüssigkeitsdichte bzw. des Molekülvolumens und der Oberflächenspannung. Beide Eigenschaften sind hier von praktischem Interesse, da sie Einfluß auf die Keimbildung nehmen sowie in theoretische Rechnungen wie die CNT (vgl. Kap. 2.3.3) einfließen.

Es wurde ein Film von 1000 Naphthalin-Molekülen stabilisiert und bei Temperaturen zwischen 250 K und 400 K äquilibriert. Die Daten wurden aus 200 ps Simulationszeit mit 10 Konfigurationen pro Picosekunde erhoben. Das Molekülvolumen wurde durch Anpassung einer Tangens-hyperbolicus-Funktion (Gl. 2.76) an das Dichteprofil ermittelt. Die Oberflächenspannung

### 3 Durchführung und Ergebnisse



**Abbildung 3.15:** (a) Entwicklung der (—) Oberflächenspannung  $\gamma(N)$  und (---) Mittelwert. (b) Vergleich der Ergebnisse der (o) TAMD- und (●) Drucktensor-Methode mit (—) experimentellen Referenzwerten [122].

wurde sowohl aus den Druckprofilen (dp) als auch nach der TAMD-Methode (Kap. 2.4.5) bestimmt. Für die TAMD-Methode wurden die gleiche Prozedur und Parameter wie für das  $\text{CO}_2$ -Potential in Kapitel 3.3.4 verwendet.

In Abbildung 3.16a bzw. 3.16b sind experimentelle Daten sowie Ergebnisse aus MD-Simulationen für das Molekülvolumen bzw. die Oberflächenspannung von Naphthalin als Funktion der Temperatur aufgetragen. Zur Orientierung ist die Schmelz- ( $T_m$ ) bzw. Siedetemperatur ( $T_b$ ) als gestrichelte Linie eingetragen. Die Korrelationsfunktion für das Molekülvolumen von Vargaftik *et al.* [119] ist gegeben als:

$$\nu_s(T) = \{M^* N_A [3 - 2 \cdot (T - T_b)]^{0,31}\}^{-1}, \quad (3.4)$$

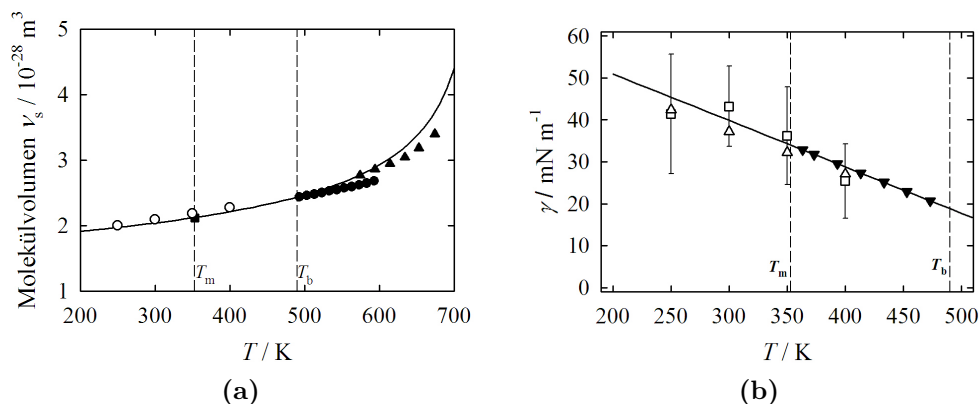
mit dem Anpassungsparameter  $M^*$  ( $6,803 \cdot 10^3 \text{ mol} \cdot \text{m}^{-3}$ ), der Siedetemperatur  $T_b$  (491 K) sowie der Avogadro-Konstanten  $N_A$ . Die Anpassungsfunktion für die Oberflächenspannung lautet:

$$\gamma(T) = C_1 + C_2 \left( \frac{T}{K} - 273,15 \right). \quad (3.5)$$

Die Anpassung von Türk [14] (Gl. 3.5) an experimentelle Werte der Oberflächenspannung von Jasper [150] liefert die Parameter  $C_1 = 4,347 \cdot 10^{-2} \text{ N m}^{-1}$  und  $C_2 = -1,109 \cdot 10^{-4} \text{ N m}^{-1} \text{ K}^{-1}$ .

Die sich aus den Dichteprofilen des Naphthalin-Films ergebenden Molekülvolumina weisen eine sehr gute Übereinstimmung mit der Korrelationsfunktion von Vargaftik *et al.* [119] bzw. den experimentellen Werten [119,

### 3.4 Eigenschaften der Volumenphase



**Abbildung 3.16:** (a) Das Molekülvolumen von Naphthalin als Funktion der Temperatur zum Vergleich: (● ■ ▲) experimentelle Werte [119, 122, 149], (–) Anpassung nach Vargaftik et al. [119] und aus (○) MD-Simulationen. (b) Die Oberflächenspannung von Naphthalin als Funktion der Temperatur: (–) Korrelation von Türk [4] an (▼) experimentelle Werte von Jasper [150] und aus MD-Simulationen aus (□) Druckprofilen und nach der (△) TAMD-Methode bestimmt.

122, 149] auf (vgl. Abb. 3.17a). Die Ergebnisse zur Oberflächenspannung verhalten sich sehr ähnlich zu denen des  $\text{CO}_2$ -Potentials. Das Potential reproduziert nach beiden Methoden sehr gut die experimentellen Werte [150] und die Korrelation von Türk [4] (vgl. Abb. 3.16b). Die Oberflächenspannungen nach Kirkwood und Irving streuen deutlich stärker als die aus den TAMD-Simulationen.

#### 3.4.2 Volumenphase von Naproxen

Stoffeigenschaften wie Oberflächenspannung und Dichte haben einen signifikanten Einfluß auf die Partikelbildung, und gehen daher auch in die klassischen Keimbildungstheorien (vgl. Kap. 2.3.1) ein. Für diese Eigenschaften existieren für Naproxen keine experimentellen Literaturwerte. Zur Charakterisierung des Potentialmodells wurden sowohl feste als auch flüssige Naproxen-Filme ( $N = 1000$ ) bei Temperaturen zwischen 250 K und 650 K simuliert. Aus den bei den jeweiligen Temperaturen äquilibrierten Systemen mit den Boxdimensionen von  $7 \text{ nm} \times 7 \text{ nm} \times 21 \text{ nm}$  wurden die Daten analog dem vorherigen Kapitel 3.4.1) erhalten. Zur Bestimmung des Aggregatzustands wurde nach Einstein (vgl. Kap. 2.4.4) der Selbstdiffusionskoeffizient bei den verschiedenen Temperaturen bestimmt und in Abbildung 3.18

### 3 Durchführung und Ergebnisse

dargestellt.

Die Oberflächenspannung wurde aus den Druckprofilen (vgl. Kap. 2.4.5) durch numerische Integration von Gleichung 2.64 sowie mit der TAMD-Methode bestimmt. Die jeweiligen Werte sind in Tabelle A.13 aufgeführt und in Abbildung 3.17b dargestellt. Die Flüssigkeit-Gas-Koexistenzdichten wurden durch Anpassung der Tangens-hyperbolicus-Funktion (Gl. 2.76) an das Dichteprofil ermittelt. Auf Grund seiner finiten Größe liegt die untere Abbildungsgrenze der Gasphase für dieses System bei  $0,001 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ . Dies würde bedeuten, daß sich im statistischen Mittel immer ein Molekül in der Gasphase aufhält. Für Temperaturen bis einschließlich 550 K war keine ( $\rho_{vap} < 0,001 \text{ g cm}^{-3}$ ) koexistierende Gasphase zu beobachten. Bei Temperaturen von 575 K und höher war eine Dampfphase mit geringer Dichte ( $\rho_{vap} \gtrsim 0,001 \text{ g cm}^{-3}$ ) zu beobachten. Die Fitparameter der Dichteprofile sind in Tabelle A.12 aufgelistet.

Alle drei Eigenschaften (Diffusion, Oberflächenspannung, Siededichte) lassen in ihrer Temperaturabhängigkeit einen Phasenübergang bei ca. 410 K erkennen, der, wie später diskutiert, gut mit dem experimentellen Schmelzpunkt von 427,7 K [123] übereinstimmt.

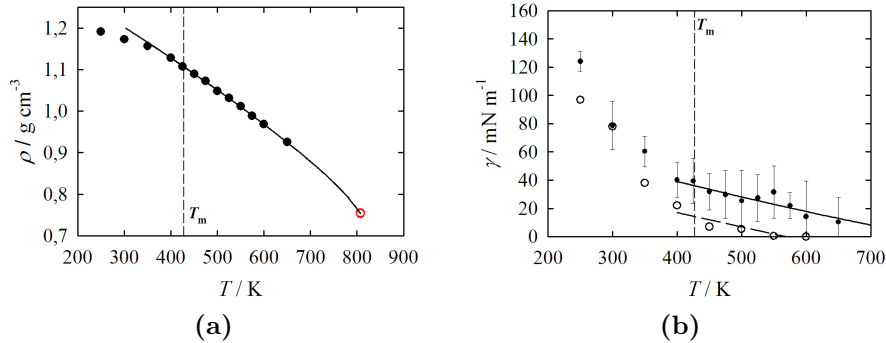
#### Oberflächenspannung von Naproxen

Zur Beschreibung der Temperaturabhängigkeit der Oberflächenspannung wurde die Beziehung nach Sprow und Prausnitz [151, 152] genutzt:

$$\gamma = \gamma_0 \left(1 - \frac{T}{T_c}\right)^n, \quad (3.6)$$

mit den freien Parametern  $n$ ,  $\gamma_0$  und der kritischen Temperatur  $T_c$ . Da die kritische Temperatur von Naproxen nicht bekannt ist, wurde diese hier ebenfalls angepasst. Durch Anpassung nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate an die Oberflächenspannung des flüssigen Films ( $T \geq 450 \text{ K}$ ) ergibt sich für den Vorfaktor  $\gamma_0 = 86,4973 \text{ mN m}^{-1}$  und die kritische Temperatur  $T_c = 807,182 \text{ K}$  bei Anpassung an die Daten  $\gamma_{DP}$  aus den Druckprofilen. Da in diesem Fall das TAMD-Experiment im Bereich der flüssigen Phase deutlich abweicht, wurde für diese eine separate Anpassung vorgenommen. Die Anpassung von Gleichung 3.6 lieferte keine sinnvollen Resultate. Eine lineare Anpassung an die TAMD-Daten liefert ein  $\gamma(0 \text{ K}) = 57,468 \text{ mN m}^{-1}$  (y-Achsenabschnitt) und eine Steigung von  $-0,1011 \text{ mN m}^{-1} \text{ K}^{-1}$ .

### 3.4 Eigenschaften der Volumenphase



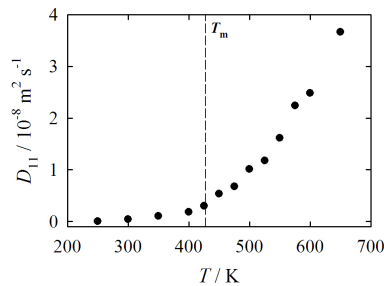
**Abbildung 3.17:** (a) Siededichte von Naproxen als Funktion der Temperatur: (●) MD, (-) Anpassung (Gl. 3.7), (○) kritischer Punkt. (b) Oberflächenspannung von Naproxen als Funktion der Temperatur: aus (●) Drucktensoren bzw. nach der (○) TAMD-Methode, (-) Korrelation (Gl. 3.6) und (- -) lineare Anpassung an die TAMD-Daten. Die experimentelle Schmelztemperatur  $T_m$  nach Türk [123].

#### Dichte von Naproxen

Die Siededichten der Naproxen-Filme wurden an eine Potenzfunktion der Form:

$$\rho = \rho_c + \rho_0 \left(1 - \frac{T}{T_c}\right)^n \quad (3.7)$$

angepaßt. Die Messpunkte sowie die Korrelationen sind in Abbildung 3.17a dargestellt. Mit dem zuvor ermittelten Schätzwert für die kritische Temperatur von  $T_c = 807$  K ergibt sich aus der Anpassung für die kritische Dichte  $\rho_c = 0,753507$   $\text{g cm}^{-3}$ , ein Vorfaktor von  $\rho_0 = 0,656306$   $\text{g cm}^{-3}$  und ein Exponent von  $n = 0,820441$ .



**Abbildung 3.18:** Selbstdiffusionskoeffizient von Naproxen

## 3.5 Expansionssimulationen

Der hier zu untersuchende Teilprozeß des RESS-Verfahrens (vgl. Kap. 1.1) ist die Eindüsung der überkritischen Lösung in die Expansionskammer. Auf Grund der methodisch bedingten Einschränkung hinsichtlich der simulierbaren Zeitspannen beschränken sich die Untersuchungen auf den Freistrahahl direkt nach dem Austritt aus der Düse und vor der Machscheibe [4]. Die Expansion eines Fluids nach einer Düse kann idealisiert als adiabatischer Prozeß betrachtet werden [153], da die Teilchen im Freistrahahl keine Möglichkeit haben, in dem relevanten Zeitfenster Wärme mit den Wänden der Expansionskammer auszutauschen.

Bei molekulardynamischen Untersuchungen zur Keimbildung wird häufig direkt die übersättigte Gasphase vorgegeben. Die freiwerdende Keimbildungswärme wird über einen Thermostatalgorithmus [154] oder durch einen Inertgasthermostaten [155] (vgl. Kap. 2.1.5) abgeführt. Dies ist dann möglich, wenn das übersättigte System lange genug metastabil in diesem Zustand verbleibt, so daß eine Äquilibration möglich ist, bevor die Keimbildung einsetzt. Auch sollte das System zu diesem Zeitpunkt völlig unkorreliert zur artifiziiellen Startkonfiguration sein. Bei einer weiteren vielfach verwendeten Methode wird zunächst eine stabile Gasphase des Systems äquilibriert und diese dann über einen Temperatursprung in den metastabilen oder instabilen Zustand überführt [41, 156]. Auf Grund der bei den hier untersuchten Systemen gegebenen Abhängigkeit der Löslichkeit, und somit auch der Übersättigung, von der Temperatur und der Dichte des Lösungsmittels, sind diese direkten Methoden hier ungeeignet. Daher wurde ein expandierendes System einer gesättigten Lösung simuliert. Wie im Experiment steigt so die Übersättigung mit fallender Dichte und Temperatur und die Keimbildung setzt ein.

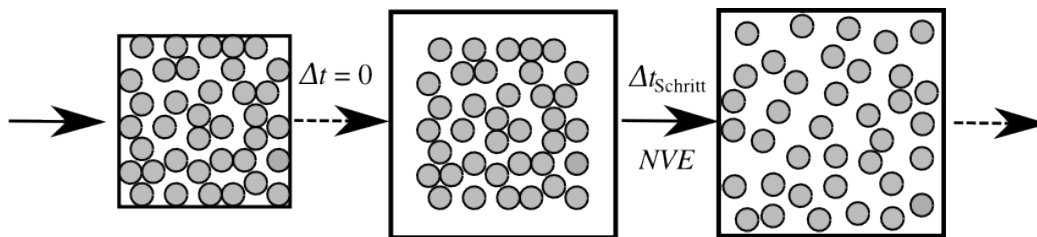
Erstmals wurde von Holian *et al.* [157] eine molekulardynamische Methode zur Simulation einer adiabatischen Expansion vorgeschlagen und auf zweidimensionale Lennard-Jones-Systeme angewendet. Diese Methode wurde dann von Toxværd [158] und später von Ashurst *et al.* [159] auch auf Fragmentierung bzw. Tropfenbildung in dreidimensionale Systemen übertragen. Holian geht von einem äquilibrierten System aus, dessen Teilchengeschwindigkeiten zu Beginn relativ zur Position der Teilchen mit der Expansionsgeschwindigkeit der Simulationsbox modifiziert werden; desweiteren werden die periodischen Randbedingungen modifiziert. Die Simulationsbox wird in alle Richtungen bis auf eine Zieldichte linear expandiert. Der angestrebte adiabatische Charakter dieser Expansion ist jedoch fraglich, da der Expansionspfad weder mit einer Zustandsgleichung noch mit experimentellen Daten vergli-

### 3.5 Expansionssimulationen

chen wurde. Auch wurde nicht mit z.B. einer Energiebilanz dargelegt, daß die Modifikationen der periodischen Randbedingungen tatsächlich zu einem adiabatischen System führen.

Die von Furukawa *et al.* [160] vorgestellte "one-dimensional pressure-control MD"-Methode zielt direkt auf die Simulation des RESS-Prozesses ab. Ein dreidimensionales Lennard-Jones-System wird hier in einer Dimension alle 10 MD-Schritte derart expandiert, daß es einem vorgegebenen Druckverlauf folgt. Die Temperatur wird mit Hilfe der Skalierung der Molekül-Geschwindigkeiten konstant gehalten. Auch diese Methode wurde nicht mit experimentellen Daten verglichen und läßt den Beweis missen, daß dieses quasi „ $Np(t)T$ “-Ensemble<sup>2</sup> eine realistische Abbildung des RESS-Prozesses darstellt.

Da die in der Literatur vorhandenen Methoden nicht überzeugen konnten, wurde hier eine neue Methode zur Simulation einer adiabatischen Expansion entwickelt [107] und detailliert untersucht. Die Grundidee dieser Methode ist, artifiziellen Einflüsse, wie z.B. Thermostaten oder Barostaten, auf das System möglichst zu vermeiden. Zunächst wird eine Startkonfiguration durch Äquilibrierung eines  $NVT$ -Ensembles bei den gewünschten Vorexpannsbedingungen bezüglich der Dichte(n) und der Temperatur erzeugt. Diese wird in der Größenordnung von 100 Schritten zur Zieldichte expandiert. Jeder dieser Expansionsschritte besteht aus zwei Unterschritten, wie in Abbildung 3.19 skizziert: (1. Teilschritt) Die Simulationsbox der Ausgangskonfiguration wird instantan in alle drei Raumrichtungen um  $\Delta L$  so expandiert, daß das ursprüngliche Ensemble im Zentrum der neuen Box liegt. Die Geschwindigkeiten und Orte der Moleküle bleiben unverändert. (2. Teilschritt) Hiernach wird das neue, expandierte System in einem  $NVE$ -Ensemble  $\Delta t_{\text{Schritt}}$  lang simuliert. Diese Prozedur wird so häufig wiederholt, bis die Zieldichte erreicht ist.



**Abbildung 3.19:** Schematische Darstellung eines Expansionsschritts der neuen Simulationsmethode.

<sup>2</sup>Da hier ein Barostat mit zeitabhängigem Zieldruck  $p(t)$  eingesetzt wird.

### 3 Durchführung und Ergebnisse

Expandiert man auf diesem Weg eine dichte Flüssigkeit, so kommt es auf Grund der Verringerung der Dichte zu einem Abfall des Drucks. Durch den starken Druckabfall erwartet man eine Temperaturveränderung bedingt durch den Joule-Thomson-Effekt. Da der Joule-Thomson-Koeffizient für  $\text{CO}_2$  unter den Bedingungen des RESS-Prozesses immer ein positives Vorzeichen aufweist [122], sollte es möglich sein, die freiwerdende Keimbildungswärme durch den Joule-Thomson-Effekt des Lösungsmittels überzukompensieren. Das  $\text{CO}_2$  verhält sich wie ein Inertgasthermostat (vgl. Kap. 2.1.5), der Wärme von den Partikeln durch Stöße mit diesen abführt. Während der Keimbildung kommt es somit zu keiner artifiziellen Einwirkung eines wie auch immer gearteten Thermostatalgorithmus.

#### 3.5.1 Expansion von reinem $\text{CO}_2$

Als erster Testfall für die neue Expansionsmethode diente ein relativ kleines System aus 512 Kohlenstoffdioxid-Molekülen. Dies wurde in 100 Schritten von einem überkritischen Zustand ( $p/\text{MPa} = 16$ ;  $T/\text{K} = 325$ ) und einer Dichte von  $0,704 \text{ g cm}^{-3}$  zu einer Dichte von  $0,005 \text{ g cm}^{-3}$  mit Schrittlängen von 1 bis 10 ps expandiert. Die Expansionsprofile der Simulationen sind in Abbildung 3.20 gemeinsam mit den Koexistenzkurven bzw. der Adiabate aus der Span-Wagner-Referenzgleichung für  $\text{CO}_2$  [139] dargestellt.

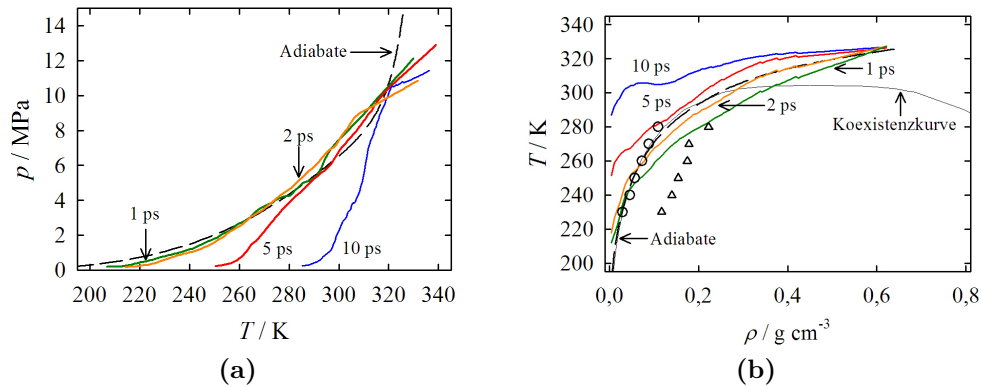
Bei einer Schrittlänge von 1 und 2 ps verläuft die Expansion inhomogen und ein Tropfen bleibt übrig. Im Fall der Schrittlänge von 2 ps verdampft dieser im Nachlauf (*NVE*) ca. 0,5 ns nach dem Ende der Expansion. Wird eine Schrittlänge von 2,5 ps oder größer verwendet, kann man eine homogene Phasenumwandlung während der Expansion beobachten. Dieses Verhalten spiegelt sich auch im Expansionspfad der Systeme im Phasendiagramm wieder. Die schnellen Expansionen (1 und 2 ps) passieren das Zwei-Phasen-Gebiet und weisen dementsprechend auch eine Phasentrennung auf. Die langsameren Expansionen (5 und 10 ps) verbleiben im einphasigen Bereich und zeigen eine kontinuierliche Änderung des Aggregatzustands.

#### 3.5.2 Expansion von Naphthalin in $\text{CO}_2$

Zur Simulation des RESS-Prozesses, also der Expansion einer überkritischen Lösung, ist zunächst einmal eine solche darzustellen. Hierfür wurden die Naphthalin-Moleküle in ein äquilibriertes  $\text{CO}_2$ -System eingesetzt, wobei hier jene Lösungsmittel-Teilchen entfernt wurden, welche mit den neu hinzugefügten Molekülen überlappten bzw. deren Repulsionswechselwirkung mit diesen mehr als  $10 \text{ kJ mol}^{-1}$  betrug. Dieses neue System wurde dann bei der vorgegebenen Temperatur äquilibriert.



### 3.5 Expansionsimulationen



**Abbildung 3.20:** (a)  $pT$ - bzw. (b)  $T\rho$ -Projektion des Expansionspfades eines  $\text{CO}_2$ -Systems ( $N = 512$ ) bei verschiedenen Expansionsgeschwindigkeiten und 100 Schritten. Die Zeitangaben beziehen sich auf die Schrittlängen. (○) Binodale und (△) Spinodale aus MD-Simulationen (Kap. 3.3.3).

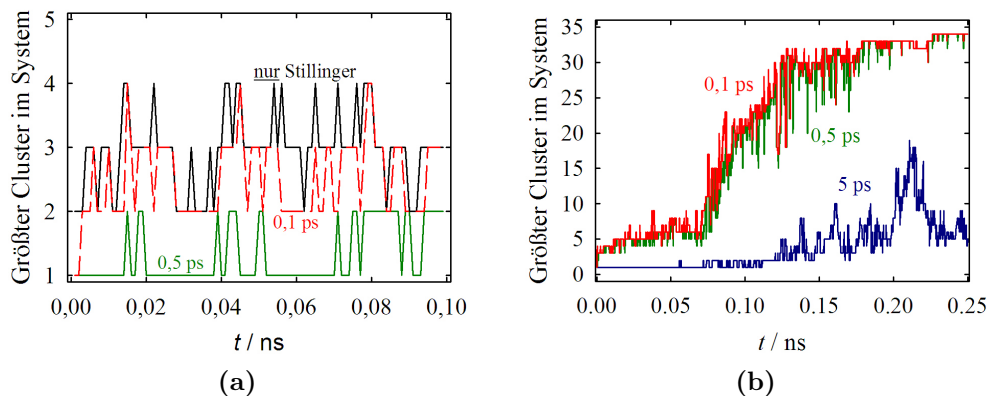
#### Lösung

Um auszuschließen, daß sich die Cluster bereits in der überkritischen Lösung bilden, wurden diese diesbezüglich untersucht. Die Cluster wurden mit der in Kapitel 2.4.3 beschriebenen erweiterten Stillinger-Methode identifiziert. Für das Stillinger-Kriterium [106] wurde ein Abstand von  $r_{\text{St}}/\text{nm} = 0,5$  gewählt, welches dem 1,35-fachen des Lennard-Jones- $\sigma$  einer Naphthalin-Site entspricht. Definiert man in einer überkritischen Lösung die Cluster nach dem originären Stillinger-Kriterium, so detektiert (siehe Abb. 3.21a) man Cluster zwischen zwei und vier Molekülen. Fügt man ein Mindestlebenszeit-Kriterium von  $\tau_{\text{St}}/\text{ps} = 0,5$  für die Stillinger-Bindung hinzu, so findet man maximal Dimere. In Abbildung 3.21 ist die Auswirkung der Länge der Mindestlebenszeit auf die Entwicklung des detektierten größten Naphthalin-Clusters im System für eine überkritische Lösung sowie für eine expandierende Lösung dargestellt.

#### Vergleich mit reinem $\text{CO}_2$

Der Einfluß des gelösten Stoffs auf das Expansionsverhalten des Systems wurde durch den Vergleich einer Naphthalin-Lösung ( $y_2 = 0,0257$ ) mit einem reinen  $\text{CO}_2$ -System mit identischer Dichte  $\rho(\text{CO}_2) = 0,6218 \text{ g cm}^{-3}$ , und bei der gleichen Temperatur (330 K) untersucht. Das reine  $\text{CO}_2$ -System weist nach Äquilibrierung mit 15 MPa einen leicht höheren Druck auf als die 12 MPa der überkritischen Lösung. Diese Systeme wurden in 100 Expansions-

### 3 Durchführung und Ergebnisse



**Abbildung 3.21:** Einfluß des Lebenszeit-Kriteriums auf die Clustergröße. Anzahl der Moleküle im größten Cluster des Systems einer (a) überkritischen Lösung ( $T = 330$  K,  $\rho(\text{CO}_2) = 0.6218$  g cm $^{-3}$ ) bzw. (b) einer expandierenden Lösung. Die Zeiten beziehen sich auf das jeweilige Mindestlebenszeit-Kriterium  $\tau_{\text{St}}$ .

chritten je 2,5 ps auf eine Dichte von 0,0156 g cm $^{-3}$  expandiert. In Abbildung 3.22 ist der Expansionspfad dieser beiden Systeme verglichen. Der Expansionspfad der Naphthalin-Lösung ist gegenüber dem des reinen CO $_2$ -Systems systematisch zu niedrigeren Drücken bzw. kleineren Dichten verschoben.

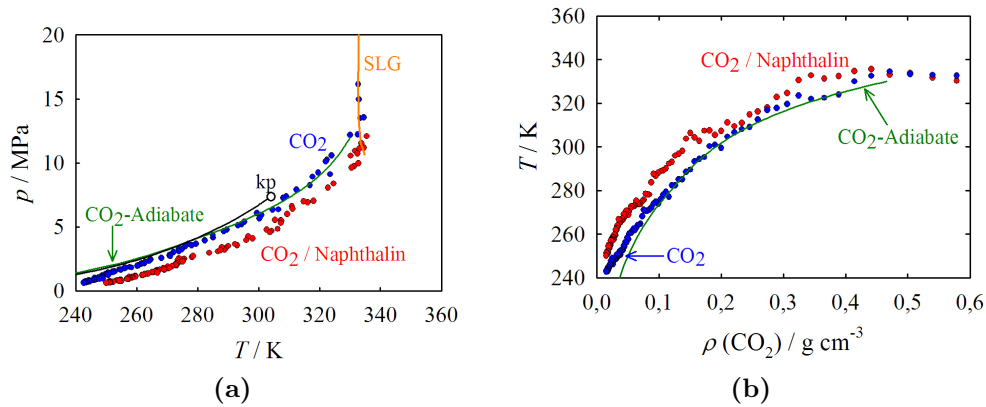
#### Vorexpanionsbedingungen

Zur Analyse der Expansion bei verschiedenen Startbedingungen wurden Systeme mit verschiedenen Vorexpanionstemperaturen, CO $_2$ -Dichten und Zusammensetzungen mit identischer Geschwindigkeit (100 Expansionschritte je 2,5 ps) expandiert. Eine Übersicht der Vorexpanionsbedingungen der simulierten Systeme mit Angabe des Endzustands wird in Tabelle 3.4 gegeben. Die  $\rho p T$ -Pfade von Expansionssimulationen (Nr. 1–4) mit variabler Starttemperatur sind in Abbildung 3.23 dargestellt. Die Expansionen zeigen alle einen sehr ähnlichen Verlauf, wobei die Abweichung von der korrespondierenden CO $_2$ -Adiabate mit steigender Temperatur zunimmt.

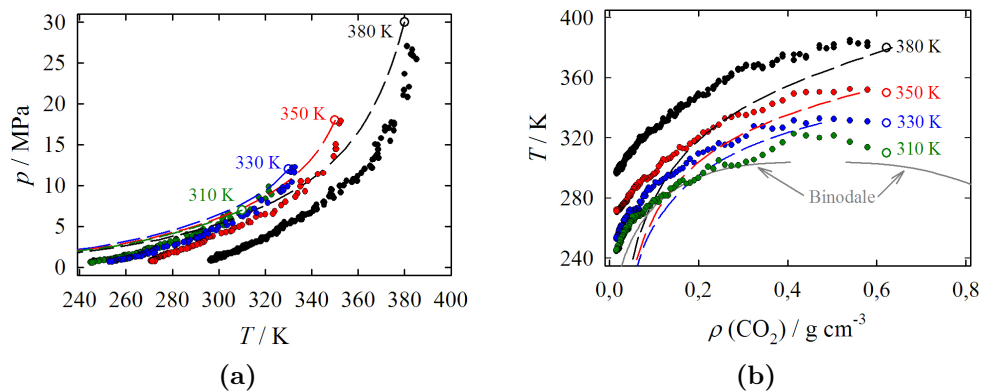
#### 3.5.3 Reproduzierbarkeit

Zur Analyse der Reproduzierbarkeit der Simulationemethode wurden drei Systeme aus 64 Naphthalin- und 2424 CO $_2$ -Molekülen ( $y_2 = 0,0257$ ) bei einer Dichte von  $\rho_{\text{CO}_2} = 0,6218$  g cm $^{-3}$  und einer Temperatur von 330 K unabhängig voneinander äquilibriert und in 100 Schritten je 2,5 ps bis zu einer

### 3.5 Expansionsimulationen



**Abbildung 3.22:** Expansionspfad von reinem  $\text{CO}_2$  und einer Lösung von Naphthalin in  $\text{CO}_2$ . Die Adiabate wurde mit der Span-Wagner-Zustandsgleichung für reines  $\text{CO}_2$  [139] berechnet. Die SLG-Linie des Systems beruht auf experimentellen Daten [81].



**Abbildung 3.23:** Expansionspfade von Naphthalin/ $\text{CO}_2$ -Lösungen ( $y_2 = 0,0257$ ) mit verschiedenen Vorexpanionstemperaturen. Die Adiabaten und die Binodalen wurden aus der Zustandsgleichung von Span und Wagner für reines  $\text{CO}_2$  [139] berechnet.

Dichte von  $0,0156 \text{ g cm}^{-3}$  expandiert. Die in Abbildung 3.24 dargestellten Expansionspfade weisen nur geringfügige Abweichungen voneinander auf.

#### 3.5.4 Größeneffekte

Die Einschränkung hinsichtlich der Größe bzw. der Teilchenzahl (*finite size effect*) eines MD-Systems kann sich, unabhängig von der Qualität der

### 3 Durchführung und Ergebnisse

**Tabelle 3.4:** Übersicht der Expansionssimulationen der Naphthalin/CO<sub>2</sub>-Systeme

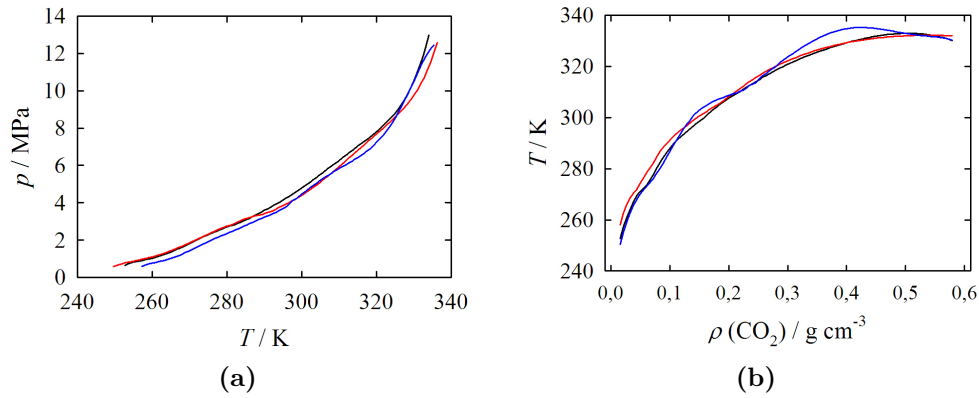
Nr.	$N_1$ : $N_2$	Startzustand			Endzustand		
		$T/\text{K}$	$p/\text{MPa}$	$\rho(\text{CO}_2)/\text{g cm}^{-3}$	$T$	$p$	$\rho(\text{CO}_2)$
1	2424 : 64	310	7	0,6218	246	0,57	0,0156
2	2424 : 64	330	12	0,6218	253	0,66	0,0156
3	2424 : 64	350	18	0,6218	271	0,74	0,0156
4	2424 : 64	380	30	0,6218	297	0,85	0,0156
5	2424 : 40	330	12	0,6218	247	0,62	0,0156
6	2424 : 40	350	21	0,6218	257	0,68	0,0156
7	4593 : 64	330	16	0,6580	245	0,92	0,0246
8	4593 : 64	350	23	0,6580	255	1,02	0,0246

verwendeten Methoden und der Potentialmodelle, auf seine Eigenschaften auswirken. Zur Analyse dieses Größeneffektes bei der hier neu vorgestellten Simulationsmethode zur Expansion einer Lösung wurden Systeme verschiedener Größe zwischen 2552 und 28053 Molekülen simuliert. Hierbei wurde darauf geachtet, daß zur Vergleichbarkeit diese Systeme nahezu die gleiche Dichte und den gleichen Molenbruch aufweisen.

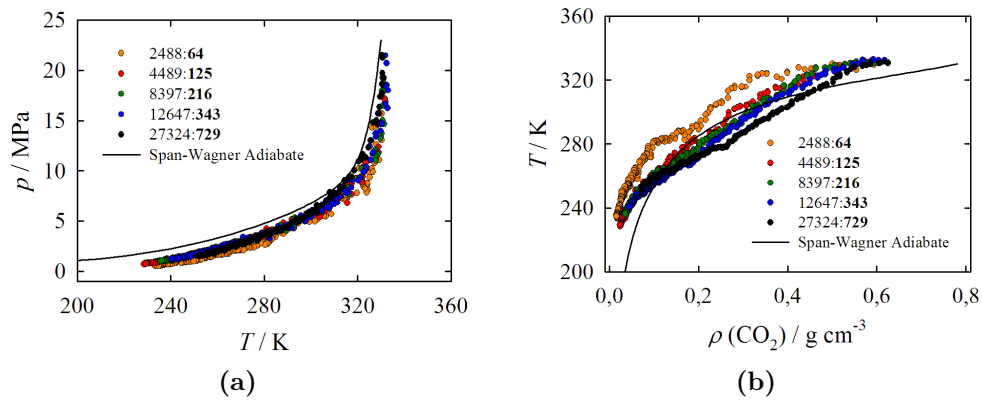
Um möglichst große Systeme simulieren zu können und somit einen weiten Größenbereich abzudecken, wurden hier einfachere Potentialmodelle verwendet. Das Lösungsmittel Kohlenstoffdioxid wurde mit dem Modell von Nicolas *et al.* [71] als einfache Lennard-Jones-Site ( $\sigma = 0,3912$  nm,  $\epsilon/k_B = 225,3$  K) dargestellt. Das Naphthalin wurde nach Iwai *et al.* [51] durch zwei Wechselwirkungseinheiten (vgl. Kap. 2.2.2) modelliert. Diese beiden Modelle wurden bereits mehrfach [51, 54, 161] in Kombination für Löslichkeitsstudien verwendet und geben die Löslichkeit gut wieder. Daher sind sie gut geeignet für diese Arbeit.

Die in Tabelle 3.5 aufgeführten Startkonfigurationen wurden in einem *NVE*-Ensemble bei 330 K äquilibriert. Hiernach wurden diese Systeme in 100 Expansionsschritten je 2,5 ps und mit einer Vergrößerung der Boxkantenlänge von  $\Delta L = 0,159$  nm pro Expansionsschritt expandiert. Die Verläufe dieser Expansionen sind in Abbildung 3.25 verglichen. In der Druck-Temperatur-Projektion ist das Verhalten der Systeme nahezu identisch. In der Temperatur-Dichte-Projektion ist ein Trend zu niedrigeren Temperaturen mit steigender Systemgröße zu erkennen. Auch wird der Verlauf mit zunehmender Größe des Systems glatter.

### 3.5 Expansionsimulationen



**Abbildung 3.24:** (a)  $pT$ - bzw. (b)  $T\rho$ -Projektion des Expansionspfads von drei (schwarz, blau, rot) unabhängigen Reproduktionsläufen.



**Abbildung 3.25:** (a)  $pT$ - bzw. (b)  $T\rho$ -Projektion des Expansionspfads von  $\text{CO}_2$ /Naphthalin-Systemen verschiedener Größen (siehe Tab. 3.5).

### 3 Durchführung und Ergebnisse

**Tabelle 3.5:** Übersicht der Startbedingungen der Systeme zur Größeneffekt-Studie.

$N_1$	$N_2$	$y_2$	$L_{\text{Box}}/\text{nm}$	$\rho_{\text{CO}_2}/\text{g cm}^{-3}$
2488	64	0,025078	6,58	0,6382
4489	125	0,027091	7,99	0,6431
8397	216	0,025078	9,87	0,6382
12647	343	0,026405	11,28	0,6440
27324	729	0,025986	14,57	0,6456

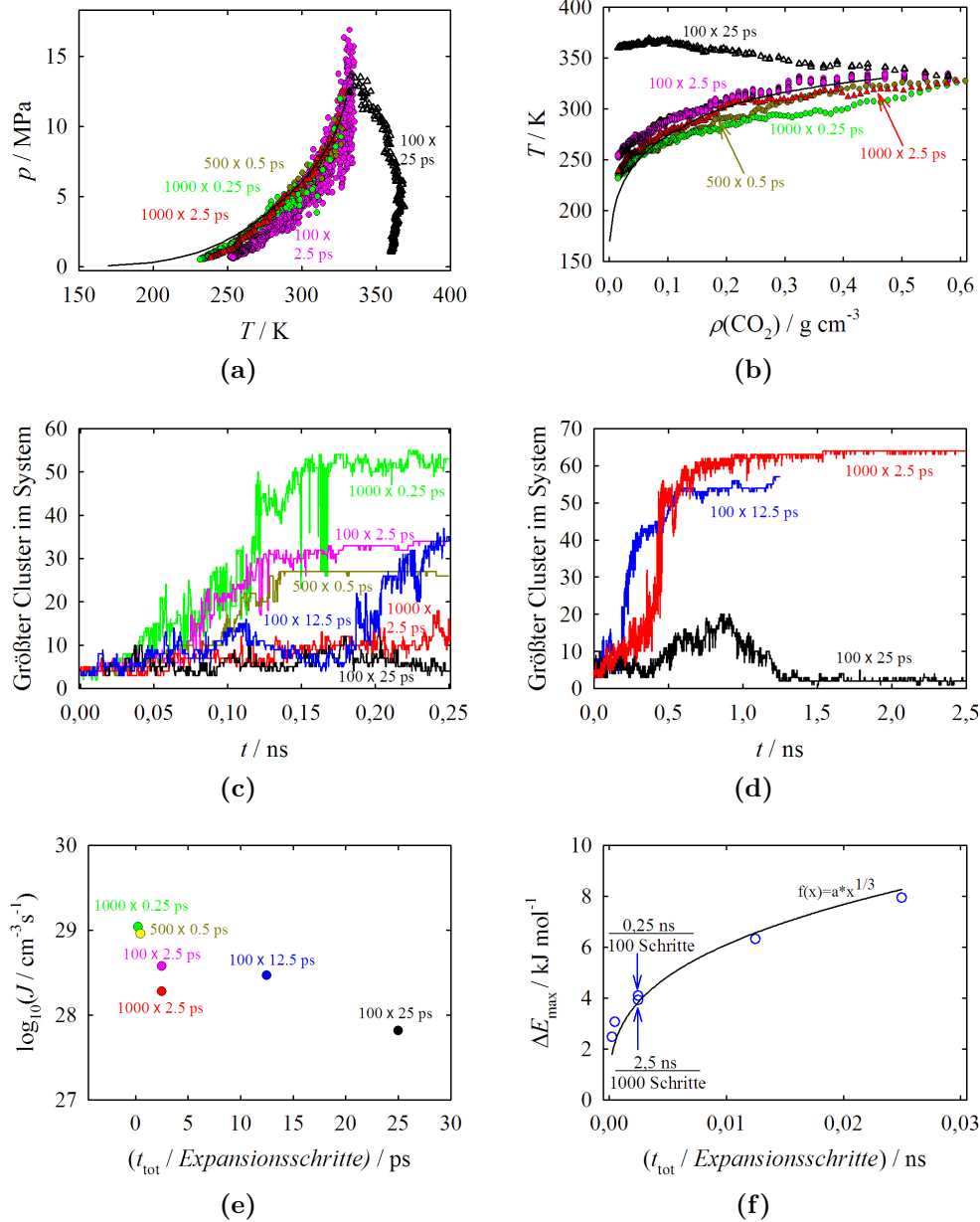
#### 3.5.5 Expansionsschrittlänge und Anzahl

Der Einfluß der Methoden-Parameter, wie die Anzahl der Expansionsschritte und deren zeitliche Länge, wurde durch Simulationen eines  $\text{CO}_2$ /Naphthalin-Systems mit identischer Start- und Enddichte charakterisiert. Die Expansionspfade (siehe Abb. 3.26a und 3.26b) weisen, abgesehen bei eben dieser Ausnahme ( $100 \times 25$  ps), einen sehr ähnlichen Verlauf auf. Wie die Wachstumskurven (vgl. Abb. 3.26c und 3.26d) zeigen, bilden sich, mit einer Ausnahme, bei allen Simulationen Naphthalin-Partikel. Bei der Simulation mit 100 Expansionsschritten je 25 ps verdampft das Partikel wieder. Auch unterscheiden sich die Wachstumskurven untereinander: Je schneller die Systeme expandiert werden, umso früher setzt die Keimbildung und das Wachstum der Partikel ein, da die kritische Übersättigung früher erreicht wird.

#### 3.5.6 Energieverschiebung

Eine Lennard-Jones-Site wechselwirkt mit allen anderen, die sich innerhalb des "cutoff"-Radius  $r_c$  um diesen befinden. Befindet sich eine Site am Rand der Simulationsbox, so können die Wechselwirkungspartner auch Repliken sein, gegeben durch die periodischen Randbedingungen (vgl. Kap. 2.1.2). Ein Punktmonopol wechselwirkt bei Verwendung der Ewaldsummen-Methode (vgl. Kap. 2.1.8) näherungsweise mit einer unendlichen periodischen Folge von Repliken des Systems. Durch die instantane Expansion der Simulationsbox, dem ersten Teilschritt (siehe Abb. 3.19), wird eine Lücke zwischen den Repliken gebildet, wie in Abbildung 3.27 veranschaulicht. Da sich durch diese Lücke die Wechselwirkungsumgebung der Teilchen ändert, führt die Boxexpansion zu einer Änderung der Gesamtenergie des Systems. Bei den hier vorliegenden, zu Beginn sehr dichten Systemen führt dies zu einem Anstieg der Gesamtenergie. In Abbildung 3.28a ist die Entwicklung der einzelnen Energiebeiträge für reines  $\text{CO}_2$  und eine Naphthalin/ $\text{CO}_2$ -Lösung während

### 3.5 Expansionsimulationen



**Abbildung 3.26:** Effekt der Expansionsgeschwindigkeit auf die Simulationsergebnisse. Die Anzahl der Expansionschritte und deren Länge sind an den jeweiligen Kurven bzw. Datenpunkten vermerkt. (a)  $pT$ - bzw. (b)  $T\rho$ -Projektionen der Expansionspfade, (c,d) Wachstumskurven, (e) Keimbildungsraten und (f) maximale Energieverschiebung am Ende der Expansion.

### 3 Durchführung und Ergebnisse

einer Expansion dargestellt. Hierbei handelt es sich um das System, welches schon in Kapitel 3.5.2 zum Vergleich der Expansionspfade (vgl. Abb. 3.22) herangezogen wurde. Man erkennt deutlich den stufigen Anstieg der Gesamtenergie  $E_{\text{tot}}$  der Systeme. Jede Stufe ist hier mit einem Expansions-schritt verknüpft. Betrachtet man die Differenz der Gesamtenergie des reinen  $\text{CO}_2$ -Systems und der Naphthalinlösung (Abb. 3.28a) näherungsweise als die effektive Auswirkung auf das Naphthalin-Subsystem, so stellt man fest daß diese relativ klein ist und nahezu konstant während der Expansion ist.

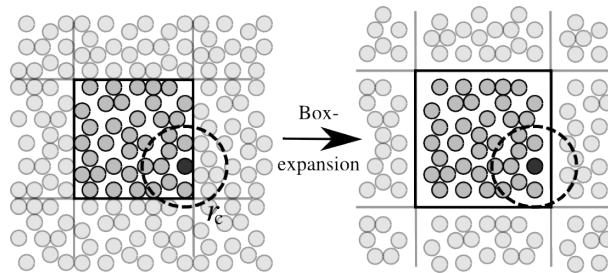
Die Systemenergie konvergiert so im Laufe der Expansion zu einem neuen Wert. Aus der Gesamtenergie der Startkonfiguration und der Gesamtenergie der Endkonfiguration läßt sich so für jede Expansionssimulation eine maximale Energieverschiebung berechnen. Da die Energieverschiebung direkt im Expansions-schritt begründet ist, wurden die Expansionsläufe aus Kapitel 3.5.5 bezüglich dieser Energieverschiebung untersucht, und diese wurde in Abbildung 3.26f als Funktion der Expansionsgeschwindigkeit dargestellt. Mit steigender Anzahl an Expansions-schritten sinkt der Betrag der Energieverschiebung. Bei gleicher Anzahl an Expansions-schritten und steigender Expansionsgeschwindigkeit nimmt die Energieverschiebung ebenfalls ab.

Da die Geschwindigkeiten der Teilchen bei der Boxexpansion unverändert bleiben, bleiben auch die kinetische Energie und somit die Temperatur unverändert. Die Energieverschiebung wirkt sich also nur auf die potentielle Energie aus, und somit, bezogen auf die thermodynamischen Eigenschaften, auf den potentiellen Anteil des Drucks, dem Virial. In Abbildung 3.28b ist die Entwicklung des Systemdrucks zweier Expansionssimulationen verglichen mit der Druckdifferenz  $\Delta p$ , welche sich aus dem Druck vor  $p_0$  und direkt nach der Expansion  $p_1$  ergibt. Die Druckdifferenzen weisen nur in den ersten 20 Expansions-schritten eine signifikante Größe auf, liegen allerdings mit ca.  $\pm 2$  MPa in der Größenordnung der natürlichen Druckfluktuation vergleichbarer  $NVE$ -Ensembles. Die Auswirkungen der Energieverschiebung auf die thermodynamischen Eigenschaften des Systems sind somit vernachlässigbar gering.

Man kann zusammenfassen, daß die hier neu entwickelte Methode zur Simulation der Expansion einer Flüssigkeit eine gute Näherung für den hier betrachteten Prozeß darstellt. Die starke Abweichung des Expansionspfades der langsamen Expansion ist durch die Größenbeschränkung des Systems bedingt. Je größer ein System ist, desto langsamer läßt es sich expandieren ohne vom adiabatischen Verhalten abzuweichen (vgl. Abb. 3.20 und 3.26).



### 3.5 Expansionssimulationen

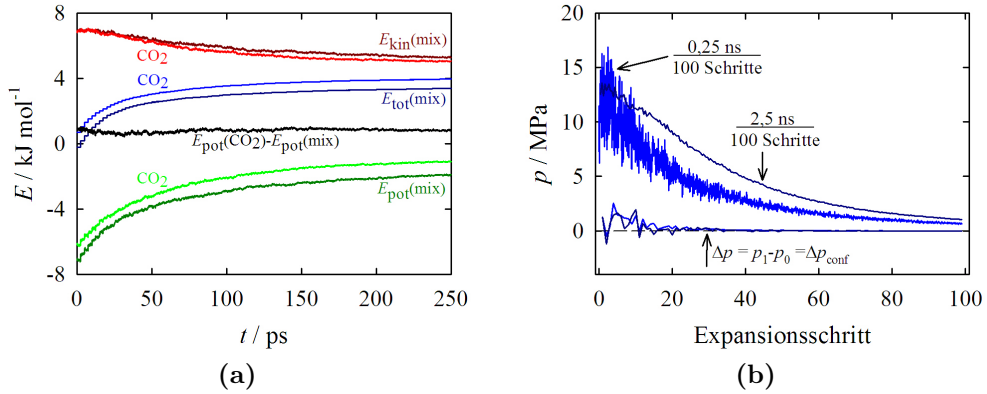


**Abbildung 3.27:** Schematische Darstellung der instantanen Expansion einer Simulationsbox unter Berücksichtigung der periodischen Randbedingungen.

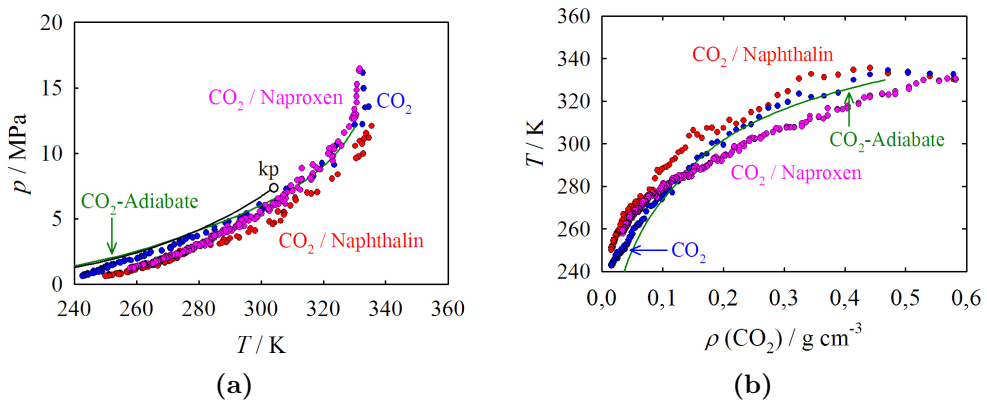
#### 3.5.7 Expansion von Naproxen in $\text{CO}_2$

Der Expansionspfad einer Naproxen/ $\text{CO}_2$ -Lösung wird in Abbildung 3.29 mit dem von reinem  $\text{CO}_2$  und dem einer Naphthalin/ $\text{CO}_2$ -Lösung verglichen. Es wurden Lösungen von Naproxen ( $N_2 = 64$ ) in überkritischem  $\text{CO}_2$  ( $N_1 = 7680$ ) bei einer  $\text{CO}_2$ -Dichte von  $0,67558 \text{ g cm}^{-3}$  bei verschiedenen Temperaturen zwischen 305 K und 400 K äquilibriert. Diese wurden dann 0,25 ns bzw. in 2,5 ns bis auf eine  $\text{CO}_2$ -Dichte von  $0,03466 \text{ g cm}^{-3}$  expandiert. Die Start- bzw. Endkonfigurationen der Expansionssimulationen sind in Tabelle 3.6 aufgelistet. Die  $pT$ - bzw.  $T\rho$ -Projektion einer Auswahl aus diesen Simulationen ist in Abbildung 3.30 zusammen mit der SLG-Linie des Naproxen/ $\text{CO}_2$ -Systems [123] dargestellt. Auf der SLG-Linie liegt die Mischung sowohl fest (S) als auch flüssig (L) und gasförmig (G) vor. Als Vorexpanionsbedingung für den RESS-Prozeß ist das Phasengebiet zwischen dem kritischen Punkt (kp) des Lösungsmittels und der SLG-Linie des gelösten Stoffes von Interesse [162].

### 3 Durchführung und Ergebnisse



**Abbildung 3.28:** (a) Vergleich der Energieverteilung während einer Expansion von reinem Kohlenstoffdioxid ( $\text{CO}_2$ ) und einer Lösung von Naphthalin in  $\text{CO}_2$  (mix). (b) Entwicklung des Systemdrucks (obere Kurven) zweier Naphthalin/ $\text{CO}_2$ -Systeme mit verschiedener Expansionsgeschwindigkeit und die Änderung des Drucks (untere Kurven) bei dem jeweiligen Expansionsschritt.

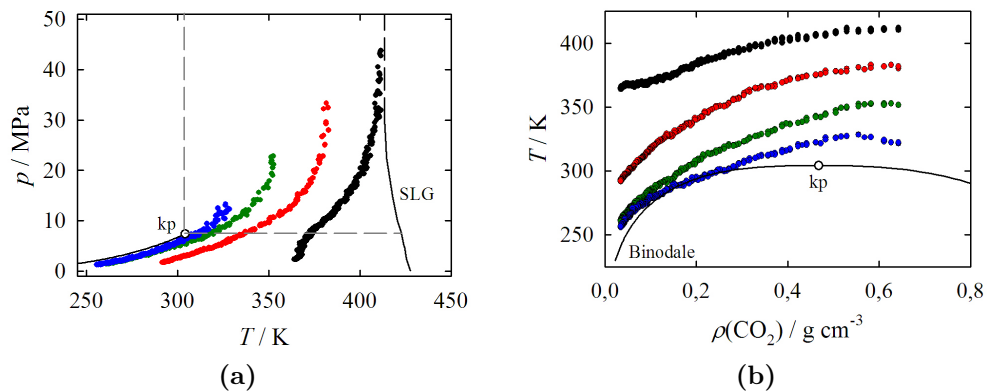


**Abbildung 3.29:** Expansionspfad von reinem  $\text{CO}_2$ , einer Lösung von Naphthalin in  $\text{CO}_2$  und einer Lösung von Naproxen in  $\text{CO}_2$ . Die Adiabate wurde mit der Zustandsgleichung nach Span und Wagner [139] für reines  $\text{CO}_2$  berechnet.

### 3.5 Expansionsimulationen

**Tabelle 3.6:** Übersicht der Expansionsimulationen von Lösungen bestehend aus 64 Naproxen- und 7680  $\text{CO}_2$ -Molekülen von einer  $\text{CO}_2$ -Startdichte von  $0,67558 \text{ g cm}^{-3}$  auf eine  $\text{CO}_2$ -Enddichte von  $0,03466 \text{ g cm}^{-3}$  in 100 Expansionsschritten je (Nr.1–8) 2,5 ps bzw. (Nr.9–13) 5 ps.

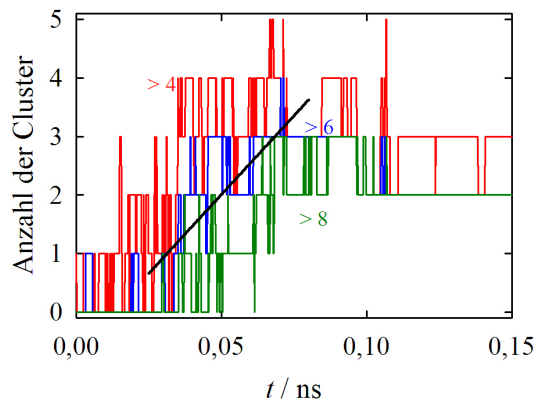
Nr.	Start		Ende	
	$T/\text{K}$	$p/\text{MPa}$	$T/\text{K}$	$p/\text{MPa}$
1	400	43	322	1,9
2	390	39	303	1,8
3	380	36	292	1,7
4	365	30	279	1,6
5	350	27	261	1,4
6	330	17	259	1,2
7	320	13	257	1,2
8	305	9	250	1,0
9	400	43	364	2,3
10	380	36	333	2,1
11	350	27	290	1,7
12	330	13	273	1,5
13	305	9	258	1,3



**Abbildung 3.30:** Expansionspfade von Naproxen/ $\text{CO}_2$ -Lösungen ( $y_2 = 0,00826$ ) bei verschiedenen Vorexpanstemperturen. Die Grenzen (–) des kritischen Bereichs des Lösungsmittels sowie die SLG-Linie von Naproxen in  $\text{CO}_2$  [123] sind eingezeichnet.

## 3.6 Keimbildung

Alle in dieser Arbeit untersuchten Keimbildungsprozesse wurden aus Expansionssimulationen erhalten. Die Keimbildungsraten wurden nach Yasuoka und Matsumoto [29] (vgl. Kap. 2.4.8) aus der Clustergrößenstatistik bestimmt. In Abbildung 3.31 ist eine solche exemplarisch für das Naphthalin/ $\text{CO}_2$ -Modellsystem dargestellt. Die dem jeweiligen Prozeß zugeordneten kritischen Keimbildungsbedingungen, wie Temperatur, Druck und Dichten, wurden durch Mittelwertbildung der entsprechenden Größen im zeitlichen Bereich der Yasuoka-Analyse ermittelt. Zur Bestimmung der Übersättigung wurde zunächst die Gleichgewichtslöslichkeit mit Hilfe der in Kapitel 2.4.9 beschriebenen Korrelationsfunktionen berechnet. In Abbildung 3.32a ist der Verlauf der Löslichkeit während einer Expansion abgebildet. Direkt zu Beginn der Expansion beobachtet man einen drastischen Abfall der Löslichkeit, welche bei etwa 0,05 ns abflacht. Zu diesem Zeitpunkt setzt die Keimbildung ein, was sowohl im korrespondierenden Yasuoka-Plot (Abb. 3.31) als auch in der Wachstumskurve (Abb. 3.32b) zu erkennen ist.

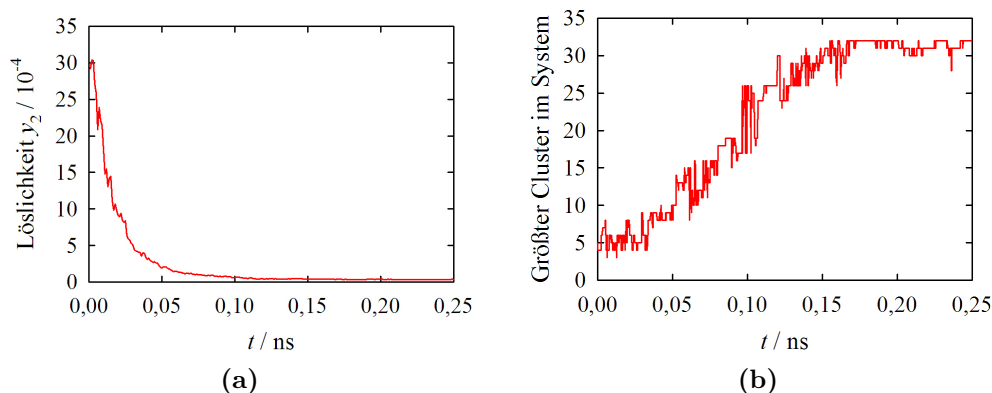


**Abbildung 3.31:** Clustergrößenstatistik eines Systems aus 64 Naphthalin- und 2424  $\text{CO}_2$ -Moleküelen: Die Anzahl der Cluster die größer sind als der jeweils angegebenen Grenzwert als Funktion der Zeit.

### 3.6.1 Keimbildungsraten von Naphthalin

Aus den Expansionssimulationen der Naphthalin/ $\text{CO}_2$ -Lösungen aus Kapitel 3.5.2 wurden die Keimbildungsraten bestimmt. Diese sind zusammen mit den korrespondierenden Keimbildungsbedingungen in Tabelle 3.7 aufgeführt.

### 3.6 Keimbildung



**Abbildung 3.32:** Die Entwicklung (a) der Löslichkeit und (b) des größten Clusters während der Expansion eines Systems aus 64 Naphthalin- und 2424  $\text{CO}_2$ -Moleküle.

Zum Vergleich wurden die Keimbildungsraten dieses Systems nach der klassischen Keimbildungstheorie (CNT) nach Becker und Döring [87] berechnet. Hierzu wurde wie bei Türk [14] das Molekülvolumen und die Oberflächenspannung in Gleichung 2.56 als temperaturabhängig beschrieben. Hierfür wurde an experimentelle Daten des Molekülvolumens bzw. der Dichte [119, 122, 149] und der Oberflächenspannung [150] der Volumenphase bei verschiedenen Temperaturen angepaßt [14, 119].

In Abbildung 3.33a sind die Keimbildungsraten aus den Expansionsimulationen verglichen mit den Keimbildungsisothermen nach der CNT berechnet. Die CNT unterschätzt die Keimbildungsraten aus den Simulationsdaten um bis zu 10 Größenordnungen. Da die Keimbildungsraten bei allen Simulationen mit ca.  $10^{28} \text{ cm}^{-3}\text{s}^{-1}$  in der gleichen Größenordnung liegen, wurde die Abhängigkeit der kritischen Übersättigung von der Temperatur (vgl. Abb. 3.33b) untersucht. Die MD-Daten zeigen eine deutliche Ähnlichkeit mit dem Verlauf der CNT, wenn auch diese bei der gegebenen Keimbildungsraten bei deutlich höheren Übersättigungen liegt.

#### 3.6.2 Reproduzierbarkeit

Zur Überprüfung der Reproduzierbarkeit der Simulationen bezüglich der Keimbildungsraten wurden die in Kapitel 3.5.3 aufgeführten Simulationen analysiert. In Abbildung 3.34a sind die Keimbildungsraten als Funktion der kritischen Übersättigung doppelt-logarithmisch aufgetragen. Die Abweichungen der Reproduktionsläufe hinsichtlich der Keimbildungsraten liegen unterhalb einer Größenordnung und sind somit vernachlässigbar klein.

### 3 Durchführung und Ergebnisse

**Tabelle 3.7:** Keimbildungsraten ( $J$ ) und -bedingungen ( $T_{\text{nuc}}$ ,  $p_{\text{nuc}}$  und  $\rho_{\text{nuc}}$ ) von Naphthalin. Die Daten korrespondieren mit den Expansionssimulationen aus Tabelle 3.4. Die Dichte bezieht sich auf die  $\text{CO}_2$ -Partialdichte.

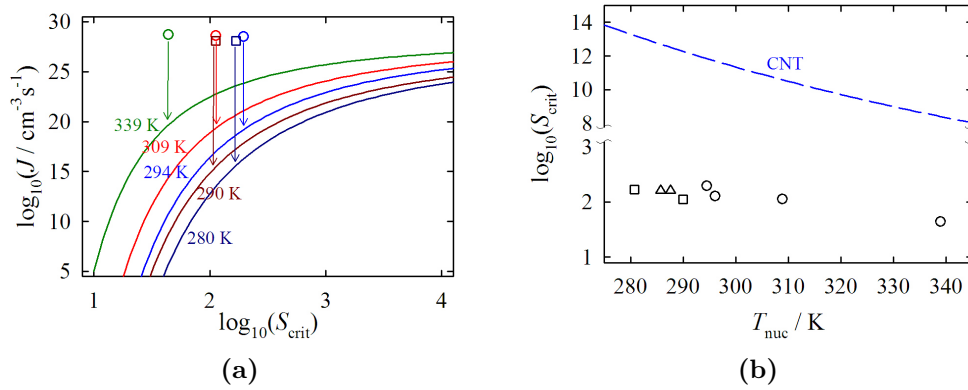
Nr.	$T_{\text{nuc}}/\text{K}$	$p_{\text{nuc}}/\text{MPa}$	$\rho_{\text{nuc}}/\text{g cm}^{-3}$	$\log_{10}(S_{\text{crit}})$	$\log_{10}\left(\frac{J}{\text{cm}^{-3}\text{s}^{-1}}\right)$
1	296	4,88	0,2015	2,1117	28,9
2	294	4,14	0,1276	2,2911	28,5
3	309	5,08	0,1390	2,0530	28,6
4	339	6,76	0,1550	1,6433	28,7
5	286	3,70	0,1173	2,2134	28,3
6	288	3,15	0,0801	2,2107	27,8
7	281	3,49	0,1090	2,2264	28,1
8	291	3,93	0,1105	2,0509	28,1

Die Variation in der kritischen Übersättigung liegt innerhalb der Fehlertoleranz. Vergleicht man die Läufe hinsichtlich der Bedingungen während der Keimbildung, stellt man fest, daß die Variation der Zustandsgrößen  $p$ ,  $T$  und  $V$  innerhalb ihrer Fluktuationsbreiten liegen.

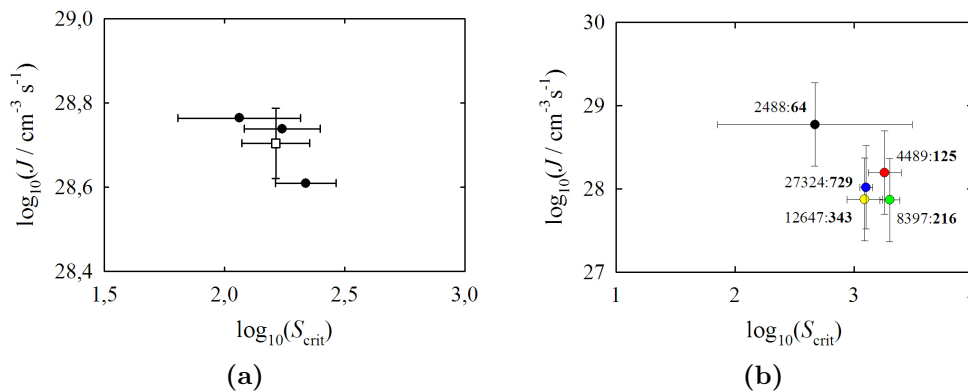
#### 3.6.3 Größeneffekt

Für die in Kapitel 3.5.4 erläuterten Expansionsläufe zur Studie des Größeneffektes wurden diesbezüglich auch die Keimbildungsraten bestimmt und in Abbildung 3.34b gegen die kritische Übersättigung aufgetragen. Eine signifikante Abweichung der Keimbildungsrate ist nur für das kleinste System mit 64 Naphthalin- und 2424  $\text{CO}_2$ -Molekülen zu beobachten. Sie weicht um weniger als eine Größenordnung von der der größeren Systeme ab. Diese Abweichung ist sehr gering z.B. im Vergleich zu den Diskrepanzen mit der CNT. Auch die Keimbildungsbedingungen ( $T_{\text{nuc}}/\text{K} = 256 \pm 6$ ;  $p_{\text{nuc}}/\text{MPa} = 1,8 \pm 0,2$ ) sind bei allen Systemgrößen nahezu gleich.

### 3.6 Keimbildung



**Abbildung 3.33:** Keimbildungsraten von Naphthalin in  $\text{CO}_2$  aus MD-Simulationen bei einem Molenbruch von  $y_2 = (\circ)$  0,0257;  $(\square)$  0,0137 und  $(\triangle)$  0,0162. (a) Doppelt logarithmische Auftragung der Keimbildungsraten als Funktion der kritischen Übersättigung im Vergleich mit der (—) CNT nach Becker und Döring. (b) Die kritische Übersättigung als Funktion der Temperatur. Die Kurve (– –) berechnet sich nach der CNT für die mittlere Keimbildungsrate aller Simulationen.



**Abbildung 3.34:** Doppelt-logarithmische Auftragung der Keimbildungsrate (a) aus den Reproduktionsläufen (vgl. Kap. 3.5.3) bzw. (b) aus der Größeneffekt-Studie (vgl. Kap. 3.5.4) als Funktion der kritischen Übersättigung.

### 3 Durchführung und Ergebnisse

#### 3.6.4 Keimbildungsraten von Naproxen

Die MD-Simulationen der expandierenden Naproxen/CO<sub>2</sub>-Lösungen aus Kapitel 3.5.7 (Tab. 3.6) wurden hinsichtlich ihrer Keimbildungsraten untersucht. Eine Übersicht der Keimbildungsraten und Keimbildungsbedingungen ist in Tabelle 3.6 gegeben. Bei einer Variation der Vorexpansionstemperatur von 305 K bis 400 K lieferte das System Keimbildungsraten zwischen  $10^{28}$  und  $10^{29} \text{ cm}^{-3}\text{s}^{-1}$  bei kritischen Übersättigungen von  $10^{1,8}$  bis  $10^{3,4}$ , wie in Abbildung 3.35a dargestellt. Die Tendenz der Keimbildungstemperatur ist in Übereinstimmung mit der Keimbildungstheorie. Zu höheren Übersättigungen nimmt die Keimbildungstemperatur ab, während sie mit steigender Keimbildungsrate zunimmt.

Zum Vergleich der Simulationsergebnisse wurden auch für Naproxen die Keimbildungsraten nach der klassischen Keimbildungstheorie (CNT) berechnet. Da für die CNT relevante Eigenschaften (vgl. Kap. 2.3.3) wie Oberflächenspannung und Dichte der Volumenphase für Naproxen keine experimentellen Daten vorliegen, wurden diese hier durch Anpassen an Daten aus Filmsimulationen (siehe Kap. 3.4.2) gewonnen. Hinsichtlich der Oberflächenspannung lieferten die zwei unabhängig von einander verwendeten Methoden deutlich unterschiedliche Werte, im Gegensatz zu den Naphthalin- oder CO<sub>2</sub>-Systemen. Auf Grund der im Vergleich zu Gruppenbeitragsmethoden unrealistischen extrapolierten kritischen Temperatur die sie sich aus der Oberflächenspannungen der TAMD-Methode ergab, wurde zur Berechnung der CNT die Anpassung an die Daten aus den Drucktensorkomponenten verwendet.

In Abbildung 3.36a werden Keimbildungsraten aus MD-Simulationen mit Keimbildungsisothermen nach Becker und Döring [87] als auch mit solchen nach Girshick und Chiu [89] verglichen. Wie schon beim Naphthalin unterschätzt die CNT, sowohl nach Becker und Döring als auch nach Girshick und Chiu, die Keimbildungsraten aus den Expansionssimulationen um viele Größenordnungen. Da die Keimbildungsraten alle in einem sehr engen Größenbereich liegen, wurde die Temperaturabhängigkeit der kritischen Übersättigung betrachtet. In Abbildung 3.35b ist diese verglichen mit der CNT für eine Keimbildungsrate von  $10^{28,4} \text{ cm}^{-3}\text{s}^{-1}$ . Der Trend der Simulationsdaten ist wie im Fall von Naphthalin in guter Übereinstimmung mit der Theorie, die wiederum systematisch deutlich (6-12 Größenordnungen) höhere Übersättigungen aufweist.

Sowohl bei diesen Keimbildungsisothermen (Abb. 3.36a) als auch bei der  $\log_{10} S(T)$ -Kurve (Abb. 3.35b) wurde die aus den Druckprofilen berechnete Oberflächenspannung verwendet. In Abbildung 3.36b wurden die Keimbildungsisothermen nach Becker und Döring zum Vergleich mit der Ober-



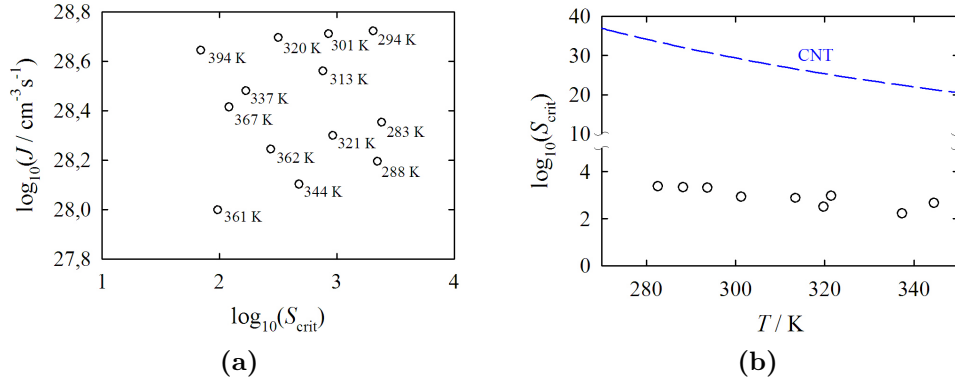
### 3.6 Keimbildung

flächenspannung aus der TAMD-Methode berechnet. Durch die viel niedrigere Oberflächenspannung, welche zu einer kleineren Keimbildungsarbeit führt, sind die Keimbildungsisothermen zu deutlich höheren Keimbildungsraten hin verschoben. Hierdurch nähert sich die CNT zwar absolut betrachtet den MD-Daten an, doch der Temperaturtrend wird deutlich schlechter wiedergegeben als bei Verwendung der Oberflächenspannungen aus den Druckprofilen.

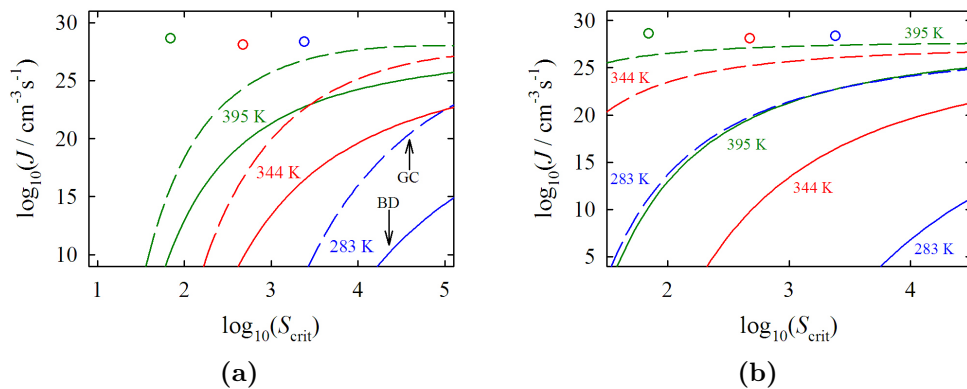
**Tabelle 3.8:** Keimbildungsraten ( $J$ ) und -bedingungen ( $T_{\text{nuc}}$ ,  $p_{\text{nuc}}$  und  $\rho_{\text{nuc}}$ ) von Naproxen. Die Daten korrespondieren mit den Expansionssimulationen aus Tabelle 3.6. Die Dichte bezieht sich auf die  $\text{CO}_2$ -Partialdichte.

Nr.	$T_{\text{nuc}}/\text{K}$	$p_{\text{nuc}}/\text{MPa}$	$\rho_{\text{nuc}}/\text{g cm}^{-3}$	$\log_{10}(S_{\text{crit}})$	$\log_{10}\left(\frac{J}{\text{cm}^{-3}\text{s}^{-1}}\right)$
1	362	9,3	0,1948	2,4400	28,2439
2	344	8,0	0,1850	2,6782	28,1018
3	361	15,0	0,3537	1,9864	27,9987
4	321	6,6	0,1894	2,9667	28,2990
5	313	6,7	0,2377	2,8845	28,5607
6	294	4,7	0,1972	3,3112	28,7225
7	301	5,9	0,2618	2,9300	28,7109
8	283	3,8	0,2127	3,3826	28,3532
9	395	16,0	0,3035	1,8433	28,6444
10	367	13,2	0,3035	2,0821	28,4144
11	337	10,8	0,3406	2,2275	28,4808
12	320	8,3	0,3145	2,5021	28,6953
13	288	4,6	0,2119	3,3481	28,1941

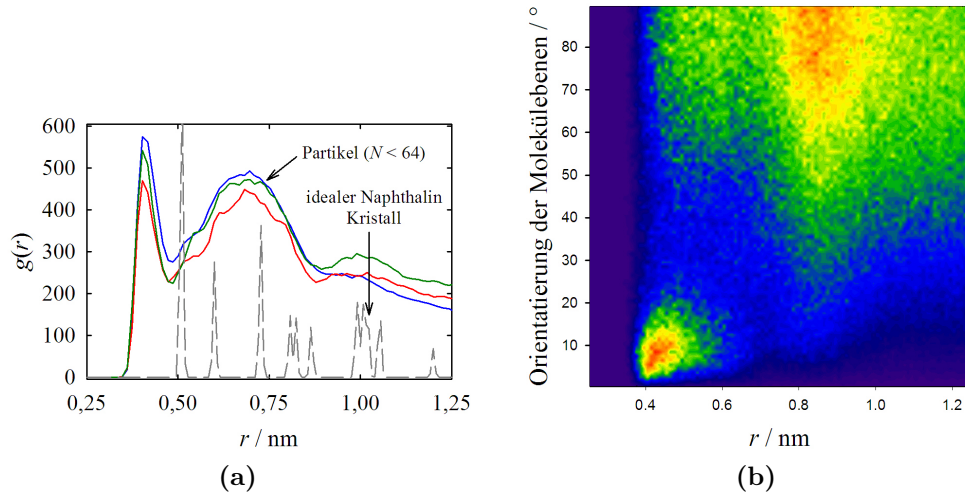
### 3 Durchführung und Ergebnisse



**Abbildung 3.35:** (a) Doppelt-logarithmische Auftragung als Übersicht über die der Keimbildungsraten von Naproxen als Funktion der kritischen Übersättigung. Die Datenpunkte sind mit der jeweiligen Systemtemperatur während der Keimbildung  $T_{\text{nuc}}$  beschriftet. (b) Die kritische Übersättigung als Funktion der Temperatur. Die Kurve (--) berechnet sich nach der CNT für aus dem Mittelwert der Keimbildungsraten aller Simulationen.



**Abbildung 3.36:** Doppelt-logarithmische Auftragung der Keimbildungsraten von Naproxen aus (o) MD-Simulationen als Funktion der kritischen Übersättigung: (a) Verglichen mit der CNT nach Becker und Döring (BD, —) bzw. nach Girshick und Chiu (GC, --). (b) Verglichen mit der CNT berechnet mit der Oberflächenspannung aus dem (—) Drucktensor und nach der (--) TAMD-Methode.



**Abbildung 3.37:** (a) Paarverteilungsfunktion der Naphthalin-Partikel  $N = 33$  (blau), 44 (rot), 56 (grün) aus den Expansionssimulationen sowie die (b) winkelaufgelöste Paarverteilungsfunktion des 56er-Partikel.

## 3.7 Struktur

### 3.7.1 Struktur der Naphthalin-Partikel

Für die aus den Expansionssimulationen gewonnen Partikel wurde sowohl die Paarverteilungsfunktion der Massezentren als auch die winkelaufgelöste Paarverteilungsfunktion bestimmt. Die hier ausgewählten Beispiele sind repräsentativ für alle Naphthalin-Partikel, die sich während der Expansionssimulationen bildeten.

Die Partikel aus den Expansionssimulationen (246–271 K) weisen eine amorphe Struktur auf (verg. Abb. 3.37a). Der Abstand zum nächsten Nachbarn ist deutlich kleiner als in der idealen Kristallstruktur. Eine optische Untersuchung zeigt, daß diese Partikel aus Stapeln von 2 bis 3 Naphthalin-Molekülen, welche um ca.  $90^\circ$  zueinander versetzt sind, aufgebaut sind. Diese Struktur zeigt sich auch in der winkelaufgelösten Paarverteilungsfunktion, wie hier in Abbildung 3.37b am Beispiel eines 56er-Partikel (246 K) dargestellt ist. Auf Grund der  $D_{2h}$ -Symmetrie des Naphthalin-Moleküls wird diese nur in einem Bereich zwischen  $0^\circ$  und  $90^\circ$  analysiert.

Zur Einordnung der Ergebnisse zur Struktur der Partikel aus den RESS-Simulationen und zur Charakterisierung des Potentialmodells hinsichtlich der Wiedergabe der Festkörperstruktur wurde ein Kubus aus 396 Naphthalin-

### 3 Durchführung und Ergebnisse

Molekülen simuliert. Dieser wurden in der experimentellen Struktur [104] mit um 10% elongierten Gitterkonstanten vorgegeben und bei 50 K in einem  $NVE$ -Ensemble äquilibriert. Dieses System wurde dann unter Verwendung des Berendsen-Thermostaten mit einer Kopplung von  $K_T = 10^{-4} \text{ fs}^{-1}$  in 25 Schritten auf 300 K erwärmt, und anschließend wieder auf 50 K abgekühlt. Jeder dieser Schritte bestand aus einem 100 ps langen Teilschritt zur Äquilibration und einem 10 ps Teilschritt zur Aufnahme der Strukturdaten.

Direkt nach dem Start der ersten Äquilibration bei 50 K ordnet sich die Struktur um. Diese neue Struktur (vgl. Abb. 3.38b) bleibt bis zum Aufschmelzen der Struktur bei 160–170 K stabil. Bei der anschließenden Abkühlung bildet sich eine neue Struktur aus. Die Veränderung der Struktur des Naphthalin-Kubus während dieses Prozesses ist in Abbildung 3.38 anhand der Paarverteilungsfunktionen dokumentiert. Ein Vergleich der potentiellen Energien der beiden Systeme bei 100 K ergab eine Bevorzugung des ersten Systems (I) um  $486 \text{ J mol}^{-1}$ . Beim Abkühlen nimmt das Partikel eine amorphe Struktur (II) an. Der Übergang in die energetisch günstigere Kristallstruktur scheint kinetisch gehemmt zu sein.

Der deutlich niedrigere Schmelzpunkt von ca. 190 K des Naphthalin-Kubus im Vergleich zum Literaturwert von 353 K [163] läßt sich durch die, schon zuvor angesprochenen (vgl. Kap. 2.3.1), abweichenden physikalischen Eigenschaften kleiner Partikel gegenüber Volumenphasen erklären. Je kleiner ein Partikel ist, desto niedriger ist sein Schmelzpunkt [164, 165].

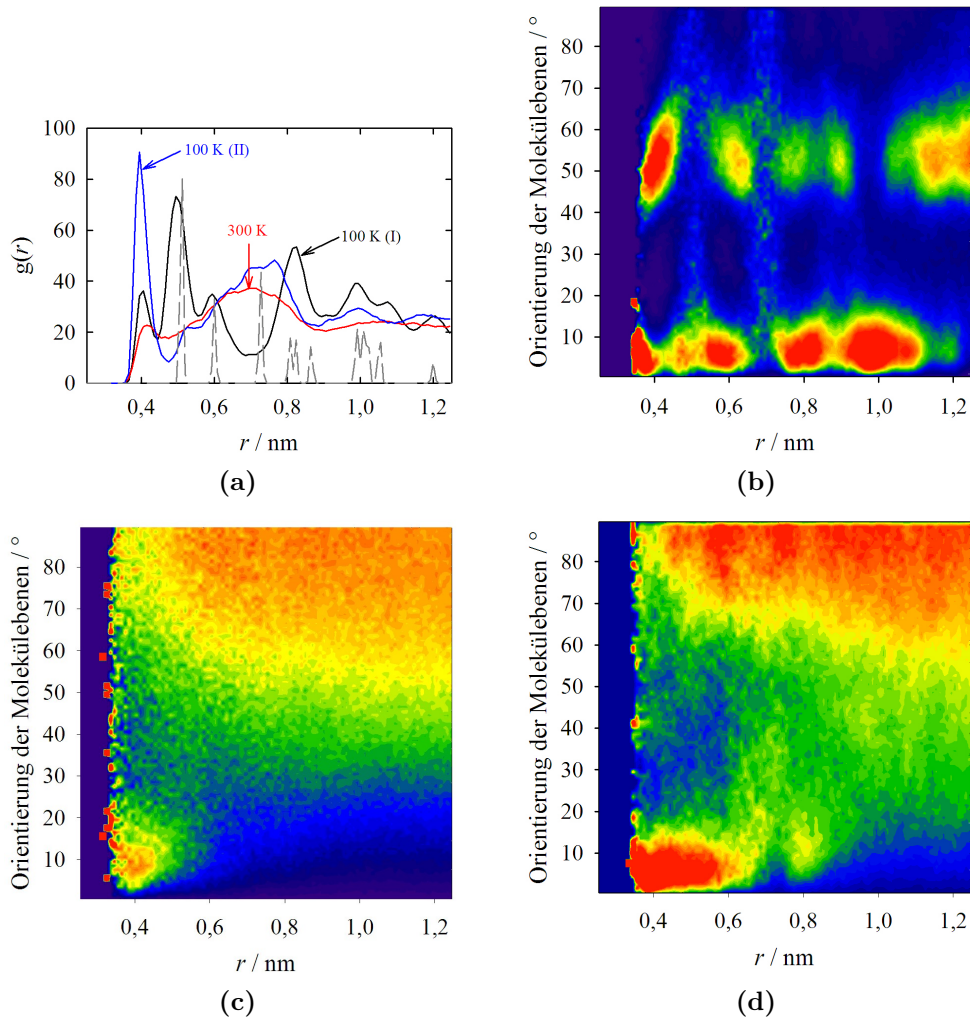
Ein 58er-RESS-Partikel<sup>3</sup> wurde aus der Simulationsbox isoliert und in eine leere Simulationsbox überführt. Dieses neue System wurde in 2 ns in einem  $NVT$ -Ensemble mit einer Kopplung von  $K_T = 10^{-6} \text{ fs}^{-1}$  abgekühlt. Die Struktur dieses abgekühlten Partikels ist in guter Übereinstimmung mit der des abgekühlten 396er-Kubus, wie der Vergleich der Paarverteilungsfunktionen in Abbildung 3.39a zeigt. Die radialen Paarverteilungsfunktionen sind auf den gleichen Wert des ersten Maximums normiert. Die Abweichung in den Werten der Verteilung bei großen Abständen ist mit der geringeren Anzahl an Molekülen im RESS-Partikel begründet. Auch die Winkelverteilung (vgl. Abb. 3.39b mit 3.38d) ist sehr ähnlich.

#### 3.7.2 Struktur der Naproxen-Partikel

Die Partikel, die sich bei den Expansionssimulationen der Naproxen/ $\text{CO}_2$ -Lösungen bildeten, wurden ebenfalls mittels der Paarverteilungsfunktionen analysiert. Da das Naproxen-Molekül keine  $D_{2h}$ -Symmetrie wie das Naph-

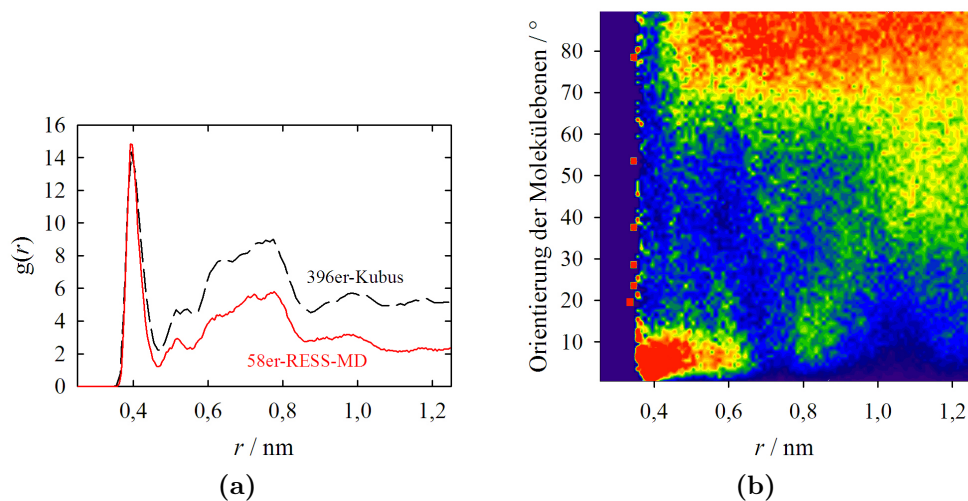
---

<sup>3</sup>Es handelt sich hier um den 56er-Partikel aus Abb. 3.37, welcher in einer Anschlußsimulation an die Expansionssimulation weiter anwuchs.



**Abbildung 3.38:** (a) Paarverteilungsfunktion des Naphthalin-Kubus bei 100 K (I) während des Aufheizens, bei 300 K und bei 100 K (II) beim anschließenden Abkühlen, sowie die winkelaufgelösten Paarverteilungsfunktionen der einzelnen Zustände: (b) 100 K (I), (c) 300 K und (d) 100 K (II).

### 3 Durchführung und Ergebnisse

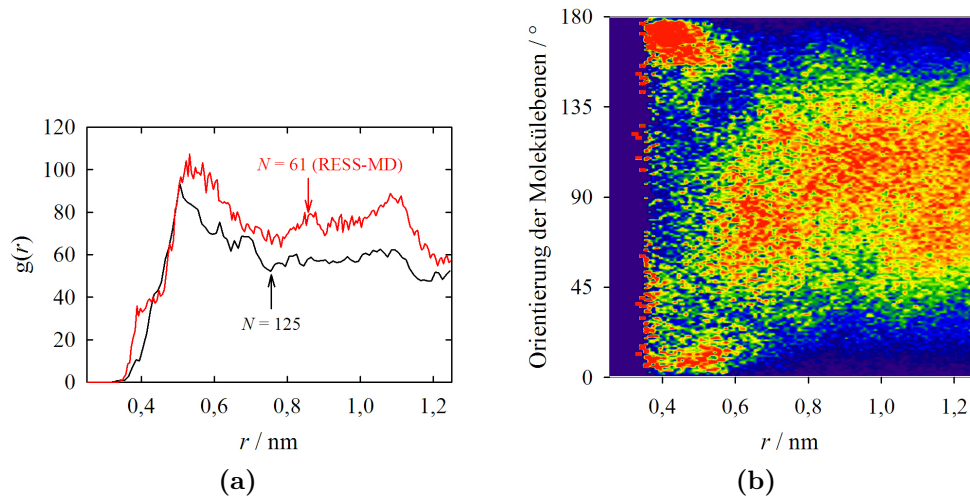


**Abbildung 3.39:** (a) Radiale Paarverteilungsfunktion des (— —) 396er-Naphthalin-Kubus und des (—) 58er-Partikel abgekühlt auf 100 K, sowie die (b) winkelaufgelöste Paarverteilungsfunktion des 58er-Partikels bei 100 K.

thalin aufweist, wurden die Orientierung der Molekülebenen zueinander im vollen Bereich zwischen  $0^\circ$  und  $180^\circ$  untersucht. Dies führt zwangsläufig zu einer schlechteren Statistik. Die Ergebnisse sind exemplarisch für einen 61er-Naproxen-Partikel in Abbildung 3.40 dargestellt.

Die radiale Paarverteilungsfunktion (vgl. Abb. 3.40a) des 61er-Partikels weist eine amorphe Struktur auf. Die Maxima sind stärker aufgeweitet als beim Naphthalin-Partikel bei nahezu gleicher Temperatur. Der Wegfall der Symmetrieebene im Vergleich zum Naphthalin ist in der winkelaufgelösten Paarverteilungsfunktion (vergl. Abb. 3.40b) deutlich zu erkennen. Die Orientierung der Molekülebenen des Naphthalin-Gerüsts des nächsten Nachbarn liegt bei nahe  $0^\circ$  und häufiger bei nahe  $180^\circ$ . Die Zentren der Verteilungsmaxima der folgenden Nachbarn sind deutlich von  $90^\circ$  verschieden und es ist auch keine Symmetrie zu erkennen.

Zur Untersuchung eventueller Unterschiede in der Morphologie zwischen den Partikeln aus dem RESS-Prozess und aus anderen Mikronisierungsverfahren, wie von Lele und Shine [166] für Polymere beobachtet, wurde ein artifizieller Partikel generiert. Hierzu wurden 125 Naproxen-Moleküle in einem kubischen Gitter ( $5 \times 5 \times 5$ ) vorgegeben und bei 300 K in einem  $NVE$ -Ensemble äquilibriert, wobei dieser aufschmilzt und Kugelgestalt annimmt. Dieser wurde anschließend nach der gleichen Methode wie der 396er-Naphthalin-Kubus auf 100 K abgekühlt. Die Strukturinformationen sind in den

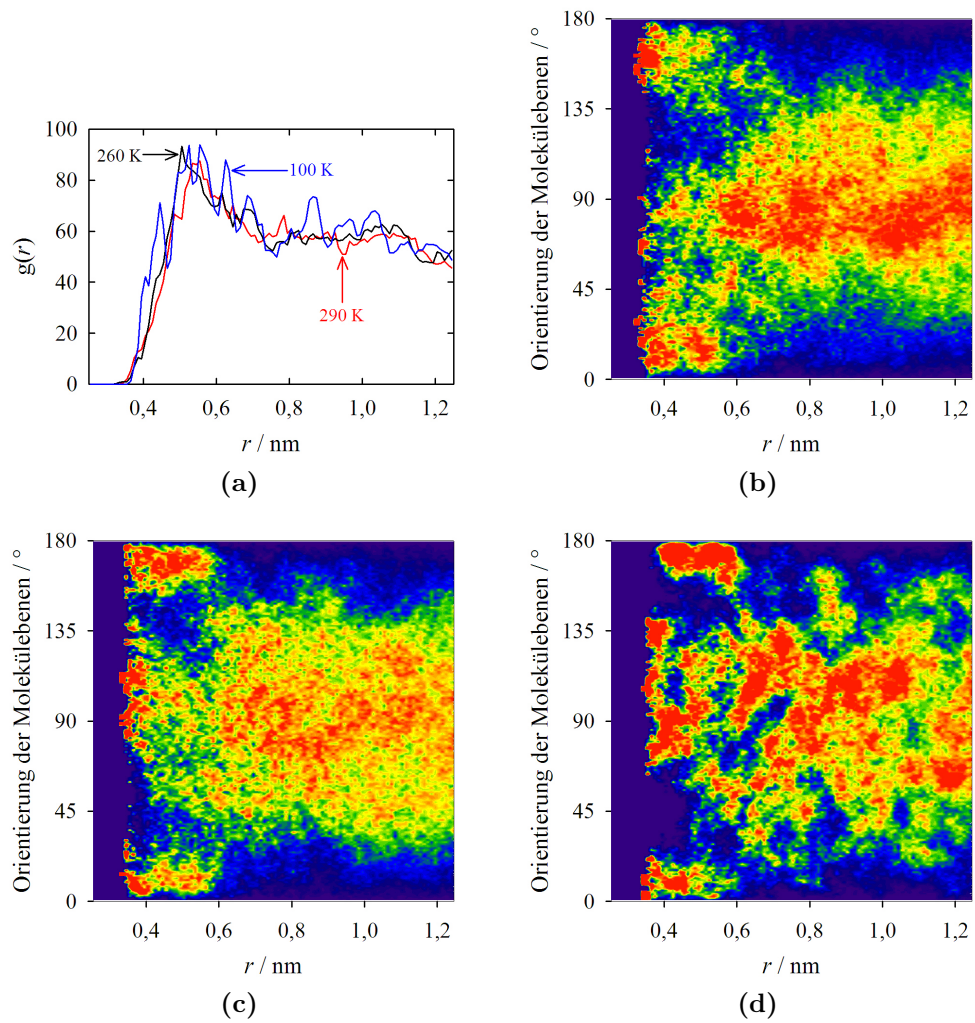


**Abbildung 3.40:** (a) Paarverteilungsfunktion eines 61er-Naproxen-Partikels aus der RESS-Simulation verglichen mit der eines vorgegebenen und zuvor aufgeschmolzenen Partikel aus 125 Molekülen bei der gleichen Temperatur (260 K). (b) Winkelaufgelöste Paarverteilungsfunktion des 61er-Naproxen-Partikels.

Paarverteilungsfunktionen in Abbildung 3.41 dargestellt.

Die winkelaufgelöste Paarverteilungsfunktion des 125er-Partikel bei 290 K weist deutlich mehr Struktur auf, als die klassische Paarverteilungsfunktion zu zeigen vermag. Das Intensitätsmaximum der nächsten Nachbarn weicht stärker von  $0^\circ$  bzw.  $180^\circ$  ab als beim 61er-Partikel. Vergleicht man den 125er-Partikel aus der Schmelze bei 260 K mit dem 61er-RESS-Partikel bei der gleichen Temperatur, so zeigt die radiale Paarverteilungsfunktion (vgl. Abb. 3.40a) einen deutlichen Unterschied. Der 125er-Partikel weist bei 260 K in der Winkelverteilung (vgl. Abb. 3.41c mit 3.40b) zusätzliche Maxima bei ca.  $90^\circ$  und  $120^\circ$  und einem Abstand von 0,4 nm auf. Bei 100 K erscheint ein weiteres bei  $135^\circ$  und ca. 0,4 nm (vgl. Abb. 3.41d). Die Verteilung bei Abständen größer als 0,6 nm sind sehr unsystematisch und weisen auf den amorphen Charakter des Systems hin. Die Struktur des RESS-MD-Partikel unterscheidet sich somit deutlich von der des künstlich vorgegebenen und zuvor aufgeschmolzenen Partikels.

### 3 Durchführung und Ergebnisse



**Abbildung 3.41:** (a) Radiale Paarverteilungsfunktion eines 125er-Naproxen-Clusters bei verschiedenen Temperaturen sowie dessen winkel aufgelöste Paarverteilungsfunktion bei (b) 290 K, (c) 260 K und (d) 100 K.



# Kapitel 4

## Diskussion

### 4.1 Potentialentwicklung für Naproxen

Das Potentialmodell für das Naproxen-Molekül wurde auf Basis des TraPPE-Modells für Naphthalin von Wick *et al.* [61] entwickelt. Da die Lennard-Jones-Parameter ( $\sigma$ ,  $\epsilon$ ) der Atome bzw. Pseudoatome des TraPPE-Modells unabhängig von der chemischen Umgebung sind [58] und nur von ihrer Identität bzw. Hybridisierung abhängen, war es möglich, die Lennard-Jones-Parameter aus der bestehenden Literatur zu übernehmen. Da diese so angepaßt wurden [58], daß für die Potentialparameter zwischen zwei ungleichen Lennard-Jones-Sites die Kombinationsregel nach Lorentz-Berthelot [17] gilt, sind keine spezifischen Wechselwirkungsparameter für die möglichen Interaktionspaare zu bestimmen.

Im Gegensatz zu den Lennard-Jones-Parametern sind die Partiaalladungen abhängig von der jeweiligen chemischen Umgebung einer Site. Konsistent zum TraPPE-Modell wurden die Partiaalladungen hier nach der CHELPG-Methode [132] auf MP2/6-31G(dp) Niveau [63] berechnet. Ein Problem bei der Berechnung von Partiaalladungen für Moleküle ist, daß die Ergebnisse je nach der verwendeten Methode häufig stark von der Konformation und dem verwendeten Basissatz abhängig sind. Die hier verwendete CHELPG-Methode ist diesbezüglich deutlich robuster [167] als die häufig hierfür verwendete Methode nach Mulliken [168, 169].

Die Kraftkonstanten und Gleichgewichtsabstände bzw. -winkel für die intramolekularen Wechselwirkungen wie Streck-, Winkelschwingungen und Torsionsbarrieren werden in der Literatur zumeist von Weiner *et al.* (AMBER) [55] und von Jorgensen *et al.* (OPLS) [48] entliehen. In beiden Arbeiten wurden die Parameter je nach vorliegendem Fall durch Anpassung an semiempirische MM2-Berechnungen [170], experimentellen Schwingungs-

## 4 Diskussion

frequenzen oder quantenmechanischen Rechnungen gewonnen. Häufig werden auch Parametersätze aus verschiedenen Quellen und Methoden verwendet. In dieser Arbeit wurden konsequent alle Parameter der intramolekularen Wechselwirkungen, inklusive den Gleichgewichtsabständen und -winkeln, aus *ab initio*-Berechnungen auf MP2/6-31G(dp) Niveau erhalten.

## 4.2 Flüssigkeitsfilmsimulationen

### Kohlenstoffdioxid

Sowohl die tanh-Funktion nach der *density gradient approximation* [113] als auch die erf-Funktion nach dem Kapillarwellen-Ansatz (*capillary wave approach*) [114] stellen eine gute Beschreibung der Dichteprofile aus den Simulationen dar. Die erf-Funktion liefert einen leicht größeren Wert für Phasengrenzschichtdicke  $d$ , da sie modellbedingt von einer dickeren Phasengrenzschicht ausgeht. Dies hat jedoch keinen signifikanten Einfluß auf die Bestimmung der Spinodalen und der Binodalen.

Die Dicke der Phasengrenzschicht  $d$  nimmt mit zunehmender Systemgröße zu, wie sowohl für die CO<sub>2</sub>- (Abb. 3.11d) als auch für die Argon-Filme (Abb. 3.7f) gezeigt wurde. Dieses Verhalten steht im Einvernehmen mit dem Kapillarwellen-Ansatz. Da die Kapillarwellen zu einer simultanen Aufweitung sowohl des Dichte- als auch des Druckprofils führen, ist die Dichte der Flüssigkeits- und Dampfspinodale unabhängig von der Breite der Phasengrenzschicht [137].

Die Spindodale wurde nach Imre *et al.* [115] aus den Druck- und Dichteprofilen berechnet. Für beide Anpassungen wurde die tanh-Funktion verwendet. Das Phasendiagramm des Modells weist mit Ausnahme der Flüssigkeitsbinodale eine gute Übereinstimmung mit der Peng–Robinson- (PR) [120] als auch mit der Leonhard–Kraska-Zustandsgleichung (LK) [147] auf. Die Koexistenzdichte der flüssigen Phase wird deutlich besser von der LK-Zustandsgleichung beschrieben, welche zur besseren Beschreibung der nahkritischen Region sowie hoher Drücke entwickelt wurde. Dies könnte auch der Grund für die verstärkte Abweichung der LK-Zustandsgleichung im Druck der Flüssigkeitsbinodale bei niedrigen Temperaturen sein. Hinsichtlich der Systemgröße ( $N = 1000$  bzw. 2424) ist im Phasenverhalten nur der Trend zu höheren Drücken der Flüssigkeitsspinodalen mit steigender Systemgröße zu erkennen, wie er im nächsten Abschnitt diskutiert wird.

## 4.3 Potentialeigenschaften

### Größen- und Zeit-Effekte am Beispiel von Argon

Die Eigenschaften der Grenzfläche können durch die Beschränkung der Größe des Simulationssystems beeinflusst werden. Die Ursache hierfür sind Kapillarwellen [171] und bei Systemen mit sehr kleinen Grenzflächen oszillierende Größeneffekte [172, 173]. Diese größenabhängige Oszillation in der Oberflächenspannung wurde für LJ-Systeme und ionische Flüssigkeiten bei Grenzflächen kleiner als  $(10\sigma)^2$  beobachtet [173]. Bei größeren Grenzflächen treten nur noch nicht-oszillierende Größeneffekte auf [171]. Die hier untersuchten  $\text{CO}_2$ -Systeme weisen mit  $(12,9\sigma(\text{O}))^2$  für  $N = 1000$  und mit  $(19,9\sigma(\text{O}))^2$  für  $N = 2197$  eine deutlich größere Grenzfläche auf, ebenso die Argon-Filme, deren Grenzflächen zwischen  $(10,5\sigma(\text{Ar}))^2$  für  $(N = 1000)$  und  $(33,6\sigma(\text{Ar}))^2$  für  $(N = 32768)$  variiert.

Die Simulationen haben gezeigt, daß die Koexistenzdichten und die Spinodaldichten als unabhängig von der Systemgröße betrachtet werden können (Abb. 3.7a–c). Die geringfügige Tendenz der Dichte der Flüssigkeitsspinodale mit steigender Systemgröße zu kleineren Werten ist um Größenordnungen kleiner als bei Kaski und Binder [174]. In Relation zum vollständigen Phasendiagramm sind die Abweichungen vernachlässigbar.

Der Druck der Flüssigkeitsspinodale steigt hingegen mit zunehmender Systemgröße signifikant (Abb. 3.7d). Die Ursache hierfür liegt in der Aufweitung der Phasengrenzschicht bei größeren Systemen, wie sie auch hier zu beobachten ist (Abb. 3.7f). Dies führt zu einer Abflachung der Maxima im  $\Delta_{\text{NTP}}$ -Druckprofil. Die Oberflächenspannung weist nur eine geringfügige Größenabhängigkeit (Abb. 3.7e) auf. Daraus läßt sich schließen, daß durch die Aufweitung der Phasengrenzschicht die Druckprofile tatsächlich auseinander gezogen werden. Die Maxima flachen ab und werden dabei unter Beibehaltung der Fläche, welche proportional zur Oberflächenspannung ist (vgl. Gl. 2.64), breiter.

## 4.3 Potentialeigenschaften

### 4.3.1 EPM2-Kohlenstoffdioxid

Im Rahmen der durchgeführten Gleichgewichtssimulationen konnte gezeigt werden, daß das hier verwendete EPM2-Potential [75] das Phasenverhalten von  $\text{CO}_2$  gut wiederzugeben vermag. Sowohl die Binodale als auch die Spinodale sind in guter Übereinstimmung mit den Berechnungen aus Zustandsgleichungen. Die kritische Dichte des Modells liegt innerhalb der Unsicherheit des experimentellen Werts und die kritische Temperatur des Modells liegt geringfügig unter dem experimentellen Wert [122] (siehe Tab. 4.1). Der kritische

## 4 Diskussion

Druck wird vom Modell um ca. 2% überschätzt. Im überkritischen Bereich nimmt diese Tendenz mit steigender Dichte und Temperatur leicht zu (vgl. Abb. 3.8).

**Tabelle 4.1:** Vergleich der kritischen Werte des EPM2-Potentials aus verschiedenen Arbeiten und mit den experimentellen Werten von CO<sub>2</sub>.

	$T_c/\text{K}$	$\rho_c/\text{g cm}^{-3}$	$p_c/\text{MPa}$
Exp. [122]	$304,1\pm 0,1$	$0,468\pm 0,001$	$7,38\pm 0,015$
diese Arbeit	$302\pm 1$	$0,470\pm 0,001$	$7,5\pm 0,1$

Bei dem hier untersuchten Partikelbildungsprozeß in der expandierenden Lösung sind auch die Transporteigenschaften des CO<sub>2</sub>-Modells von Interesse. Untersucht wurde sowohl die Selbstdiffusion der CO<sub>2</sub>-Moleküle als auch die Selbstdiffusion von Naphthalin in CO<sub>2</sub>. Da die Simulationsdaten und die experimentellen Daten bei unterschiedlichen Temperaturen vorliegen, wurde zum Vergleich ein Korrelationsmodell [140] verwendet (vgl. Abb. 3.9a und 3.10a), welches die experimentellen Daten gut wiedergibt. Die Abweichung der Korrelation im Bereich der Gasphase ist bedingt durch das Korrelationsmodell. Die Selbstdiffusionskoeffizienten des EPM2-Modells sind in guter Übereinstimmung (vgl. Abb. 3.9b) mit der Korrelationsfunktion. Die Abweichung bei höheren Drücken ist begründet in der schon zuvor erwähnten Abweichung des Drucks bei hohen Dichten. Vergleicht man die Korrelationsfunktion und die Simulationsergebnisse des Selbstdiffusionskoeffizienten von Naphthalin in CO<sub>2</sub> (vgl. Abb. 3.10b), so stellt man fest, daß die Simulationen deutlich niedrigere Werte liefert als die Korrelation. Mit abnehmendem Molenbruch des Naphthalin nähert sich das Simulationsergebnis der Korrelation an. Der Anstieg des Selbstdiffusionskoeffizienten mit fallender Konzentration der gelösten Substanz ist ein realistisches Verhalten [148], kein Größeneffekt und nicht methodisch bedingt. Die Abweichung zur Korrelation läßt sich damit erklären, daß diese strikt für unendliche Verdünnungen [140] gültig ist. Zusammenfassend kann man feststellen, daß die Potentialmodelle die Selbstdiffusionskoeffizienten, sowie deren Temperatur-, Dichte- und Molenbruchabhängigkeit gut wiedergeben.

Als weitere Stoffeigenschaft wurde die Oberflächenspannung des EPM2-Modells untersucht. Die zwei hierfür unabhängig voneinander verwendeten Simulationsmethoden unterschätzen die experimentellen Oberflächenspannungen von CO<sub>2</sub> nur geringfügig (vgl. Abb. 3.15b). Die TAMD-Methode [112] liegt sehr nahe am Experiment und zeigt eine deutlich systematische temperaturunabhängige Abweichung, wobei auch die Berechnung aus den

### 4.3 Potentialeigenschaften

Druckprofilen nach Irving und Kirkwood [111] die Temperaturabhängigkeit der Oberflächenspannung gut reproduziert.

#### 4.3.2 TraPPE-Naphthalin

Die Eigenschaften der Volumenphase wie Dichte und Oberflächenspannung und deren Temperaturabhängigkeit fließen in die klassische Keimbildungstheorie (CNT) ein. Diese wird trotz ihrer bekannten Schwächen aus Mangel an experimentellen Daten als Referenz zur Einordnung der Simulationsergebnisse verwendet. Daher wurde mit Hilfe von Filmsimulationen überprüft, ob diese Eigenschaften vom TraPPE-Modell [64] richtig wiedergegeben werden können. Die Größe des Systems wurde mit 1000 Molekülen so gewählt, daß sich dieser Film in guter Näherung wie die Volumenphase verhält [173]. Sowohl das Molekülvolumen als auch die Oberflächenspannung des TraPPE-Modells sind in guter Übereinstimmung mit den experimentellen Daten [119, 122, 149, 150] und der jeweiligen Korrelationsfunktion [4, 119].

Da die Geometrie der Simulationsbox durch die periodischen Randbedingungen die energetisch begünstigte Struktur beeinflussen kann [175], wurde zur Untersuchung der Struktur der Volumenphase des TraPPE-Naphthalin ein Kubus in eine vielfach so große Simulationsbox gesetzt. Die Simulation eines 396er-Naphthalin-Kubus, welcher bei 50 K in der experimentellen Kristallstruktur vorgegeben wurde, zeigte daß diese Struktur sich quasi instantan umwandelte und danach bis zum Schmelzen stabil blieb. Beim Aufschmelzen bildete sich aus der kubischen Form ein nahezu sphärischer „Tropfen“. Die Tatsache, daß dieser beim Abkühlen nicht in die zuvor beobachtete Festkörperstruktur zurückkehrt, obwohl diese um  $486 \text{ J mol}^{-1}$  günstiger ist als die deutlich weniger geordnete, läßt sich mit einer kinetischen Hemmung und oder der zu schnellen Abkühlung mit einer Rate von  $10^{23} \text{ K/s}$  erklären. Bei Abkühlraten von  $10^{18} \text{ K/s}$  lassen sich metallische Gläser darstellen [176], daher ist die Annahme einer amorphen Struktur mit kinetischer Hemmung gerechtfertigt. Die gegenüber der Volumenphase sehr kleine Größe des Kubus wird sicherlich auch eine Rolle spielen. Sowohl sie klassische radiale Paarverteilungsfunktion (Abb. 3.38a) als auch die winkelaufgelöste Paarverteilungsfunktion (Abb. 3.38b) der zu Beginn zwischen 50 – 160 K beobachteten Strukturen weisen eindeutig eine Kristallstruktur auf, welche sich jedoch von der publizierten Struktur unterscheidet. Das Modell kristallisiert in derselben Raumgruppe ( $P2_1/a$ ) wie das reale Naphthalin (vgl. Abb. 2.13a), jedoch mit einer in der  $b$ -Achse gestauchten Elementarzelle. Dies führt dazu, daß nun der nächste Nachbar nicht mehr das Molekül im Flächenzentrum der  $ab$ -Ebene ist, sondern das auf der  $b$ -Achse. Durch die Kontraktion der Elementarzelle reduziert sich auch der Winkel zwischen den flächenzentrierten

## 4 Diskussion

Molekülen und denen auf den Eckpunkten der monoklinen Zelle. Da sich die ersten drei Nachbarn in einem sehr kleinen Abstandsbereich (0,4 nm - 0,6 nm) aufhalten, wirkt sich die Normierung der Paarverteilungsfunktion hinsichtlich des jeweiligen Kugelschalenvolumens (vgl. Kap. 2.4.1) nur geringfügig aus, so daß die relativen Intensitäten der Maximum zueinander die Anzahl der jeweiligen Nachbarn widerspiegeln: Das erste Maximum läßt sich den zwei nächsten Nachbarn auf der *b*-Achse zuordnen, das zweite Maximum den vier Nachbarn in der *ab*-Ebene und das dritte Maximum den zwei Molekülen entlang der *c*-Achse.

Die Abweichung hinsichtlich der Festkörperstruktur läßt sich mit dem "united atom"-Charakter des Modells, also dem Fehlen expliziter Wasserstoffe, erklären. Desiraju und Gavezzotti [177] konnten durch die Analyse einer Vielzahl polyzyklischer aromatischer Kohlenwasserstoffe, welche alle in ähnlichen Raumgruppen kristallisieren wie Naphthalin, zeigen, daß sich die Struktur dieser durch eine *Glide*- und eine *Stack*-Komponente vorhersagen läßt. Die Kohlenstoffatome tragen durch die C-C-Wechselwirkungen zur *Stack*-Komponente bei und begünstigen somit das Ausbilden von Stapeln und wirken sich auf die Größe der *b*-Gitterkonstanten aus. Durch die C-H-Wechselwirkungen tragen die Wasserstoffe hingegen zur *Glide*-Komponente bei, die sich auf den Abstand und den Winkel der flächenzentrierten Moleküle, welche über die Symmetrieoperation der Gleitspiegelung mit den Molekülen auf den Kanten verknüpft sind, auswirkt. Da das hier verwendete Modell die Wasserstoffe nicht explizit darstellt, können diese auch nicht die Struktur direkt beeinflussen. Auch das Fehlen der expliziten Modellierung des aromatischen Systems, was mit seinen gerichteten  $\pi$ - $\pi$ - sowie den  $\pi$ - $\sigma_{\text{H}}$ -Wechselwirkungen mit den Wasserstoffen an der Strukturbildung beteiligt ist, kann für die beobachtete Abweichung ursächlich sein.

### 4.3.3 Naproxen-Modell

Für das hier entwickelte Naproxen-Potential wurden wie für das Naphthalin-Modell die für die Berechnung der CNT notwendigen temperaturabhängigen Eigenschaften der Volumenphase durch Filmsimulationen bestimmt. Da für Naproxen keine experimentellen Daten bezüglich der Dichte und der Oberflächenspannung vorliegen, konnten die Ergebnisse nicht damit verglichen werden. Der Schmelzpunkt sowie die extrapolierte kritische Temperatur des Modells zeigen eine sehr gute Übereinstimmung mit dem Experiment [123] bzw. den Gruppenbeitragsmethoden [162].

Bei den Simulationsergebnissen zur Oberflächenspannung fällt auf, daß im Gegensatz zu den Untersuchungen beim EPM2-CO<sub>2</sub> und TraPPE-Naphthalin die Ergebnisse der TAMD-Methode stark von den Berechnungen aus dem

### 4.3 Potentialeigenschaften

Drucktensor nach Irving und Kirkwood abweichen. Durch Anpassung der Beziehung nach Sprow und Prausnitz [151] an die Daten aus den Druckprofilberechnungen ergibt sich eine kritische Temperatur für das Naproxenmodell von  $T_c = 807$  K. Die Ergebnisse der TAMD-Methode ließen sich nicht mit der Beziehung nach Sprow und Prausnitz beschreiben, daher wurde eine lineare Anpassung an die Daten durchgeführt, die eine kritische Temperatur von 568 K ergab. Berechnungen mit Gruppenbeitragsmethoden liefern eine kritische Temperatur zwischen 763 K und 990 K [162], daher sind die Ergebnisse aus den Drucktensorberechnungen deutlich plausibler. Zudem wies der Naproxen-Film erst bei Temperaturen über 575 K eine nachweisbare ( $\rho_{vap} \gtrsim 0,001 \text{ g cm}^{-3}$ ) koexistierende Dampfphase auf. Leider konnte bisher keine Erklärung für die starke Abweichung der TAMD-Methode gefunden werden. Da die TAMD-Methode sowohl beim Naphthalin (nur LJ-Wechselwirkungen) als auch beim  $\text{CO}_2$ -Potential (LJ- und Coulomb-Wechselwirkungen) eine gute Übereinstimmung mit den Oberflächenspannungen aus den Druckprofilen aufweist, ist dieses abweichende Verhalten wohl nicht durch die Art der Wechselwirkungen bedingt. Denkbar wäre eine Ausrichtung der Naproxen-Moleküle an der Filmoberfläche. Die hieraus resultierende Anisotropie könnte sich, auf Grund ihrer geringen räumlichen Ausdehnung<sup>1</sup> auf die Energien der „gestörten“ System stärker auswirken als auf die zeitlich gemittelten Druckprofile. Ein direkter Vergleich der Methoden oder die Anwendung der TAMD-Methode auf polare Moleküle ist in der Literatur nicht zu finden.

Die Dichtewerte aus den Film-Simulationen (Abb. 3.17a) weisen einen sehr systematischen Verlauf auf. Zur Beschreibung der Temperaturabhängigkeit wurde eine Potentialfunktion angepaßt, in welche die kritische Temperatur aus der Anpassung nach Sprow und Prausnitz einfloß. In der Literatur sind keine Vergleichswerte zur Dichte zu finden. Aus kristallographischen Daten [178] läßt sich eine Dichte von  $1,26 \pm 0,01 \text{ g cm}^{-3}$  berechnen; die korrespondierende Temperatur ist hier nicht angegeben. Unter der Berücksichtigung, daß solche Röntgenbeugungsexperimente zumeist bei niedrigen Temperaturen durchgeführt werden, sind die aus den Film-Simulationen gewonnen Dichten in gutem Einvernehmen mit dem kristallographischen ermittelten Wert.

Aus der Temperaturabhängigkeit der Dichte und des Selbstdiffusionskoeffizienten läßt sich für das Potentialmodell ein Schmelzpunkt von  $410 \pm 10$  K abschätzen, welcher nur geringfügig von dem experimentellen Wert von 427,7 K [123] abweicht.

---

<sup>1</sup>Längste Seite eines Naproxen-Moleküls  $\approx 0,8$  nm.

### 4.4 Expansionsmethode

Die von Furukawa *et al.* [160] vorgestellte Methode zur Modellierung des RESS-Prozesses bedient sich sowohl eines Thermostaten als auch eines Barostaten. Die Expansion erfolgt alle 10 MD-Schritte durch Anpassen einer Boxdimension mit Hilfe eines Barostaten, so daß der Systemdruck einem vorgegebenen Verlauf folgt. Gleichzeitig wird durch Skalierung der Geschwindigkeiten der Teilchen die Temperatur des Systems konstant gehalten. Es kann stark bezweifelt werden, daß diese Methode eine realistische Abbildung des RESS-Prozesses liefert, da zum einen die Temperatur während der Expansion weder im Experiment [15, 179] noch in Simulationen [14, 117] konstant bleibt, und zum anderen sich die Autoren darüber ausschweigen, inwieweit der von ihnen gewählte Druckverlauf einem RESS-Experiment entspricht.

Bei der von Holian *et al.* [157] vorgeschlagenen Methode zur Simulation einer adiabatischen Expansion wird den Teilchen zu Beginn der Simulation eine zusätzliche Fluchtgeschwindigkeit abhängig vom Ort aufgeprägt. Während der Simulation werden nun die Boxseiten mit konstanter Geschwindigkeit isotrop elongiert. Die periodischen Randbedingungen werden derart modifiziert, daß der Geschwindigkeitsvektor der wiedereintretenden Teilchen mit dem Vektor der Boxexpansionsgeschwindigkeit modifiziert wird. Abgesehen davon, daß die Autoren einen Expansionspfad vermissen lassen, belegen sie auch sonst in keiner Weise, daß dieses System tatsächlich adiabatisch ist. Auf Grund der Lücke, die sich zwischen den Repliken der periodischen Randbedingungen bildet (vgl. Kap. 3.5.6) kommt es auch bei diesem Modell zu einer Energieverschiebung. Da in der Arbeit von Holian jedoch die Box in jedem MD-Schritt, wenn auch geringfügiger, expandiert wird, kann sich je nach Dichte und Potentialmodell eine noch deutlich größere Energieverschiebung ergeben. Hinzu kommt die Modifikation der Teilchengeschwindigkeiten beim Passieren der periodischen Randbedingungen, welche ebenfalls die Energie des Systems beeinflusst.

Bei der Entwicklung der hier verwendeten Methode zur Simulation der Expansion eines Fluids an einer Düse lag die Priorität darauf, möglichst jeden artifizialen Eingriff in das System zu vermeiden, da sich jede Modifikation der Trajektorien, sei es über Thermostaten, Barostaten oder andere Manipulationen der Teilcheneigenschaften, auf den zu untersuchenden Keimbildungsprozeß auswirken können. Wie in Kapitel 3.5 erläutert wird, besteht die hier entwickelte Methode aus einer Sequenz von *NVE*-Simulationen und instantanen Expansionen der Simulationsbox. Der einzige zu diskutierende künstliche Eingriff in das System stellt somit der Boxexpansionschritt dar, der durch optimale Wahl der Parameter klein gehalten werden kann.



## 4.5 Expansion von Lösungen

Durch die Vergrößerung der Simulationsbox kommt es, wie auch bei der Methode von Holian *et al.*, zur Ausbildung einer Lücke zwischen den periodischen Kopien des Systems, welche sich auf die potentielle Energie der Teilchen auswirkt. Der Einfluß auf die potentielle Energie eines jeden Expansionsereignisses ist hierbei proportional zur Dichte des Systems und nur geringfügig von der Größe des Expansionsschritts abhängig. Um so größer die Dichte des Systems ist, umso größer ist auch die Anzahl der Teilchen an den Rändern der Simulationsbox, welche eine Änderung der potentiellen Energie „spüren“. Daher nimmt der Effekt mit fallender Dichte ab (vgl. Abb. 3.28a) und konvergiert auf einen Grenzwert.

Analysiert man die Auswirkungen der instantanen Boxexpansionen auf die Thermodynamik des Systems, so stellt man fest, daß nur den Druck des Systems beeinflusst wird (vgl. Abb. 3.28b). Dieser Einfluß auf den Druck ist im Vergleich mit der Druckentwicklung während einer Expansionssimulation (Abb. 3.28b) vernachlässigbar gering. Die aus der Boxexpansion resultierende Druckdifferenz liegt innerhalb der natürlichen Fluktuation des Drucks des  $NVE$ -Ensembles. Durch den Vergleich der Energien von Expansionssimulationen einer  $\text{CO}_2$ -Lösung und eines reinen  $\text{CO}_2$ -Systems (Abb. 3.28a) konnte gezeigt werden, daß die effektive Auswirkung auf den gelösten Stoff relativ klein ist. Das Lösungsmittel  $\text{CO}_2$  fungiert in den Expansionssimulationen als eine Art Inertgasthermostat, der die Keimbildungswärme abführt und durch seinen eigenen Joule-Thomson-Effekt gekühlt wird.

Am Beispiel einer Expansionssimulation von reinem  $\text{CO}_2$  konnte gezeigt werden (Abb. 3.20 und 3.22), daß bei einer geeigneten Expansionsgeschwindigkeit dieses System in Druck, Temperatur und Dichte dem Verlauf der nach nach Span und Wagner [139] für  $\text{CO}_2$  berechneten Adiabate folgt.

## 4.5 Expansion von Lösungen

Es konnte gezeigt werden, daß es sich bei den äquilibrierten Startkonfigurationen tatsächlich um Lösungen handelt. Zur Detektion der Cluster wurde ein Stillinger-Abstandskriterium [106] von  $r_{\text{st}} = 0,5$  nm, dies entspricht dem  $1,35 \sigma$  einer Naphthalin-Site, genutzt. Durch die Erweiterung der Stillinger-Methode zur Cluster-Detektion um ein Mindestlebenszeit-Kriterium  $\tau_{\text{st}}$  konnten erfolgreich kurzzeitige Kontakte zwischen den Naphthalin- bzw. Naproxen-Molekülen herausgefiltert werden. Die Dauer einer solchen Kollision läßt sich abschätzen [137] aus der Zeit, die ein Teilchen benötigt, um die Stillinger-Sphäre eines anderen Teilchen zu durchqueren:  $\tau = (r_{\text{st}} - \sigma)/\langle v \rangle$ . Beschreibt man die Geschwindigkeit nach der kinetischen Gastheorie [148] mit  $\langle v \rangle = \sqrt{(8k_{\text{B}}T/\pi m)}$ , so erhält man für 200 K 0,71 ps und für 330 K 0,56 ps.

## 4 Diskussion

Die größten Cluster in einer Naphthalin/CO<sub>2</sub>-Lösung bei 330 K und einem Mindestlebenszeit-Kriterium von  $\tau_{St} = 0,5$  ps sind Dimere.

Betrachtet man den Expansionspfad (Abb. 3.22a) einer Lösung von Naphthalin in CO<sub>2</sub>, so zeigt sich, daß dieser der CO<sub>2</sub>-Adiabate mit einer systematischen Verschiebung zu niedrigeren Drücken bzw. Dichten folgt. Diese Verschiebung läßt sich durch attraktive Wechselwirkung der CO<sub>2</sub>-Moleküle mit den Naphthalin-Molekülen erklären. Das Verhalten der Naproxen/CO<sub>2</sub>-Lösung ist diesem sehr ähnlich. Sie weist jedoch einen steileren Abfall der Temperatur hinsichtlich der Dichte auf als das reine CO<sub>2</sub> und die Naphthalin-Lösung (Abb. 3.29). Dies läßt sich durch den um eine Größenordnung kleineren Molenbruch der Naproxen-Lösung erklären. Der Joule-Thomson-Effekt einer gegenüber der Naphthalin-Lösung größeren Menge an CO<sub>2</sub>-Molekülen überkompensiert die Keimbildungswärme stärker.

Durch die Expansion dreier identischer, aber unkorrelierter Startsysteme konnte gezeigt werden, daß die Simulationsmethode gut reproduzierbare Ergebnisse liefert (Abb. 3.24). Hinsichtlich der Systemgröße erweist sich die Methode als sehr robust. Bei Untersuchungen von Lösungen zwischen 2488 und 27324 CO<sub>2</sub>-Molekülen und einem Naphthalin-Molenbruch von  $y_2 = 0,025$  bis 0,027 zeigten sich lediglich leichte Abweichungen im  $T\rho$ -Diagramm.

Die Variation der Expansionsgeschwindigkeit (Abb. 3.26) wirkt sich auf den Expansionspfad der Lösungen im Vergleich zum reinen CO<sub>2</sub> deutlich geringer, aber mit gleicher Tendenz aus. Expandiert das System zu schnell, verschiebt sich der Pfad zu niedrigeren Temperaturen und kann auch den metastabilen Bereich passieren. Bei einer zu langsamen Expansion verschiebt sich der Pfad zu höheren Temperaturen. Dies kann dazu führen, daß der Kühleffekt des CO<sub>2</sub> nicht ausreicht, die Keimbildungswärme eines Naphthalin-Clusters abzuführen, so daß dieser wieder verdampft (Abb. 3.26: 100×25ps-Lauf). Die Wachstumskurven von gleich schnellen Expansionen mit variabler Anzahl von Expansionsschritten weisen zu Beginn ein sehr ähnliches Verhalten auf. Sie unterscheiden sich nur in der maximalen Größe der Cluster, die während der Expansion gebildet werden. Je schneller ein System expandiert wird, desto früher setzt das Partikelwachstum ein. Dies ist dadurch begründet, daß mit steigender Expansionsgeschwindigkeit auch die Übersättigung schneller steigt.

## 4.6 Keimbildungsraten

Während der Expansion der Lösung nimmt die Löslichkeit exponentiell ab (Abb. 3.32) und somit steigt in gleicher Weise die Übersättigung. Bei der kritischen Übersättigung, welche abhängig ist von den Vorexpanionsbedi-

## 4.6 Keimbildungsraten

gungen und der Expansionsgeschwindigkeit, setzt die Keimbildung ein.

Die hier vorgestellte Expansionsmethode zeigt eine hohe Reproduzierbarkeit hinsichtlich der Keimbildung (Abb. 3.34a). Aus der Variation der Keimbildungsraten der Reproduktionsläufe läßt sich mit  $\Delta \log_{10}(J/\text{cm}^{-3}\text{s}^{-1}) = 0,2$  ein aussagekräftigerer Fehler für die Keimbildungsraten abschätzen, als dies durch das Yasuoka-Matsumoto-Diagramm möglich wäre. Auch der Größeneffekt auf die Keimbildung ist sehr gering (Abb. 3.34b). Das System mit 64 Naphthalin- und 2424 CO<sub>2</sub>-Molekülen weicht in der Keimbildungsrate um weniger als eine Größenordnung von den größeren Systemen ab.

Mit steigender Expansionsgeschwindigkeit, erreicht das System höhere Übersättigungen (Abb. 3.26e) bevor die Keimbildung einsetzt. Dies ist durch die statistische Natur des Prozesses begründet. Je länger ein System bei einer Übersättigung verbleibt, umso größer ist die Wahrscheinlichkeit, daß die Keimbildung einsetzt. Hieraus folgt, daß mit der Expansionsgeschwindigkeit auch die Keimbildungsrate steigt. Vergleicht man Simulationen mit gleicher Expansionsgeschwindigkeit, welche sich in der Anzahl der Expansionsschritte unterscheiden, so stellt man fest, daß mit steigender Aufenthaltszeit auch hier die Keimbildungsrate sinkt. Der Effekt der Anzahl der Expansionsschritte auf die Keimbildungsrate ist mit einer Größenordnung relativ klein gegenüber den Keimbildungsraten selber. Die Variation der Expansionsgeschwindigkeit um den Faktor 10 führt zu einer etwas geringeren Verschiebung als die Variation der Expansionsschrittzahl.

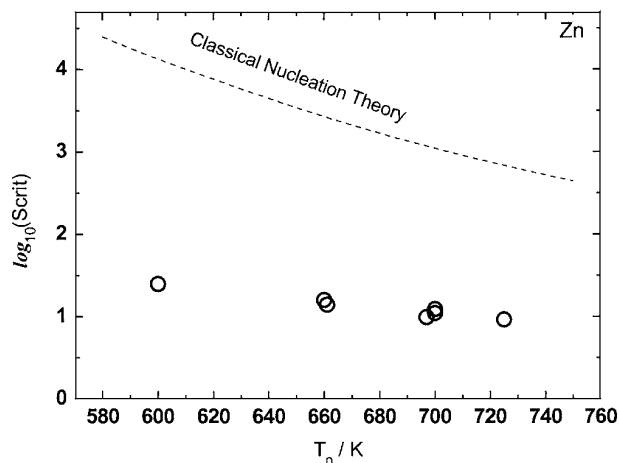
Vergleicht man die Keimbildungsraten aus den Expansionssimulationen von Naphthalin (Abb. 3.34) bzw. Naproxen (Abb. 3.35a) mit denen aus der klassischen Keimbildungstheorie (CNT) nach Becker und Döring [87], so stellt man fest, daß die CNT diese um 10 bzw. 20 Größenordnungen unterschätzt. Diese systematische Unterschätzung der Keimbildungsraten der CNT im Vergleich zur MD-Simulation ist typisch und wurde bereits sowohl für Inertgase [156] als auch für Metalle [155] gezeigt. Im Fall der homogenen Keimbildung von Zink unterschätzt die CNT sowohl die MD-Ergebnisse [155] als auch experimentelle Daten [180]. Die erweiterte Keimbildungstheorie nach Girshick und Chiu [89] bringt, wie am Beispiel von Naproxen gezeigt, keine nennenswerte Verbesserung der Übereinstimmung (Abb. 3.36a). Die starke Abweichung der CNT läßt sich mit der groben Vereinfachung erklären, daß diese sowohl für die Oberflächenspannung als auch für die Dichte die Eigenschaften der Volumenphase annimmt, obwohl bekannt ist, daß die Eigenschaften von kleinen Partikeln sich stark von denen der jeweiligen Volumenphase unterscheiden können. Fließen die drastisch niedrigeren Oberflächenspannungen für Naproxen aus der TAMD-Methode in die CNT ein, so verschiebt sich diese deutlich zu höheren Werten, gibt die Relationen aber immer noch ungenügend wieder. Abgesehen davon, daß diese TAMD-Werte für Naproxen

#### 4 Diskussion

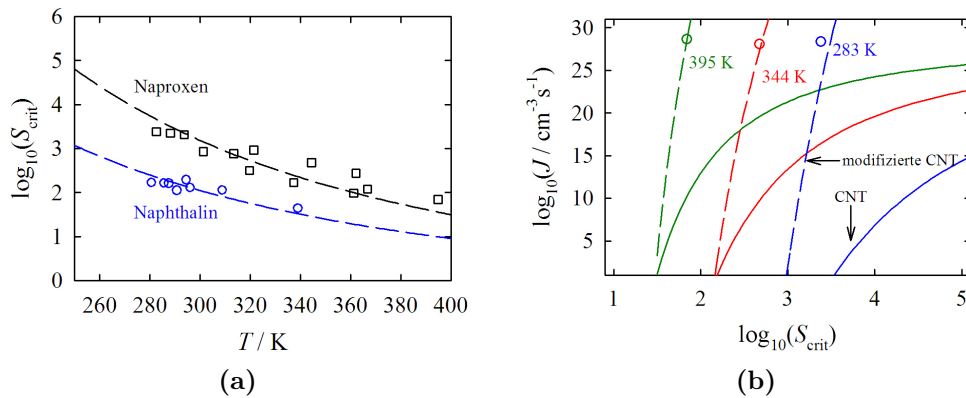
eher zweifelhaft sind, zeigt dieses Beispiel, daß selbst eine starke Variation der Modelleigenschaften nicht zu einer signifikanten Verbesserung der Ergebnisse der CNT führt.

Die Keimbildungsraten sowohl von Naphthalin als auch von Naproxen liegen in einem sehr engen Bereich und beide liefern einen ähnlichen Mittelwert von ca.  $10^{28,4} \text{ cm}^{-3}\text{s}^{-1}$ . Sie unterscheiden sich allerdings in der kritischen Übersättigung. Bei gleicher Temperatur setzt die Keimbildung von Naproxen erst bei einer um eine Größenordnung höheren Übersättigung ein. Dies ist eine Folge der Teilchendichte die bei den Naproxen-Lösungen deutlich niedriger ist als bei den Naphthalin-Lösungen. Die Ergebnisse weisen den gleichen Trend auf wie die aus Keimbildungsexperimenten von Zink (vgl. Abb. 4.1 mit Abb. 3.33b und Abb. 3.35b) mit Laminarströmungs-Diffusionskammern (engl. *laminar flow diffusion chamber*) [180], bei denen methodisch bedingt eine konstante Keimbildungsrate gegeben ist.

In Abbildung 4.2a ist die kritische Übersättigung gegen die Keimbildungstemperatur aufgetragen. Durch das Anpassen der CNT-Funktion  $\log_{10} S_J(T)$  nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate an die jeweiligen Simulationsdaten, wurden die beiden reskalierten CNT-Kurven gewonnen. Für die Skalierung gilt hier  $J = J_{\text{CNT}} f$  mit  $f = 10^{9,9}$  für Naphthalin und  $10^{17,8}$  für Naproxen. Diese relativ einfache Skalierung der CNT liefert auch in der doppelt-logarithmische Auftragung der Keimbildungsraten gegen die kritische Übersättigung, wie in Abbildung 4.2b am Beispiel von Naproxen gezeigt, eine gute Übereinstimmung mit den Ergebnissen aus den Simulationen.



**Abbildung 4.1:** Experimentelle (o) kritische Übersättigung für Zink von Onischuk et al. im Vergleich mit der (- -) CNT bei einer Keimbildungsrate von  $10^{10} \text{ cm}^{-3}\text{s}^{-1}$ . (Abb. entnommen aus Ref. [180])



**Abbildung 4.2:** (a) Die kritische Übersättigung der Keimbildungsereignisse von (○) Naphthalin und (□) Naproxen als Funktion der Keimbildungstemperatur verglichen mit der (– –) reskalierten CNT des jeweiligen Systems. (b) Keimbildungsraten von (○) Naproxen aus der Simulation verglichen mit den jeweiligen Keimbildungsisothermen nach der (–) originalen und der (– –) reskalierten CNT.

## 4.7 Partikelstruktur

Die sich während der Expansionssimulationen gebildeten Partikel sind zunächst flüssig und bilden daher eine nahezu sphärische Form aus. Die Struktur der Naphthalin-Partikel läßt sich auf Grund der hohen Symmetrie und geringeren Komplexität des Moleküls deutlich besser analysieren. Ein großes Problem ist auch die schlechte Statistik infolge der relativ kleinen ( $N = 33$  bis  $61$ ) Partikelgröße.

Die Naphthalin-Partikel bestehen aus kleinen Stapeln von 2–3 Molekülen, welche sich in einem Winkel nahe  $90^\circ$  zueinander ausrichten. Beim Abkühlen auf 100 K werden diese Stapel größer. Dies könnte seine Ursache in der durch das Modell bedingten Überbevorzugung der Stapel-Struktur haben. Die Struktur des auf 100 K abgekühlten Partikels aus den Expansionssimulationen ist in guter Übereinstimmung mit dem aufgeschmolzenen und wieder abgekühlten 396er-Partikel. Daraus läßt sich folgern, daß der RESS-Prozeß bei diesem Potentialmodell nicht zu einer abweichenden Struktur der Partikel führt.

Im Gegensatz hierzu weist ein 61er-Naproxen-Partikel aus der RESS-Simulation eine deutlich abweichende Struktur von dem zuvor aufgeschmolzenen und auf die gleiche Temperatur abgekühlten 125er-Partikel auf. Für das vorgegebene Vergleichspartikel wurden 125 Moleküle angesetzt, um eine

## 4 Diskussion

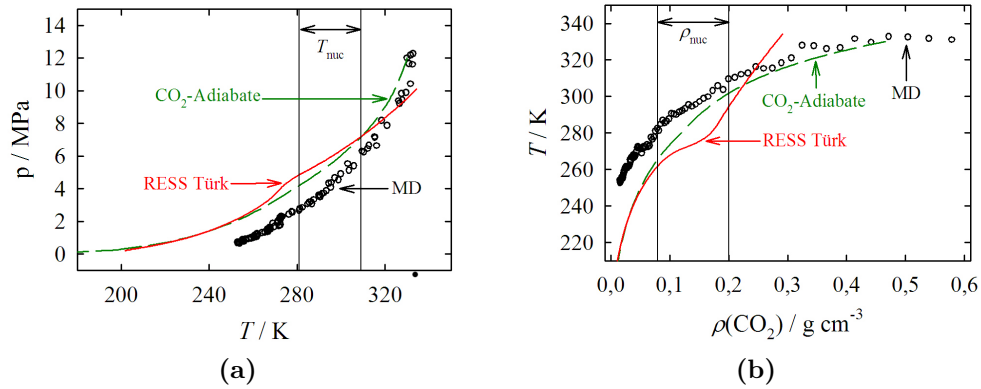
bessere Statistik zu erhalten. Mit Hinblick auf die Ergebnisse bei Naphthalin, ist ein signifikanter Größeneffekt zwischen 61 und 125 Teilchen auf die Struktur eher unwahrscheinlich. Die RESS-MD-Simulation liefert also andere Partikelstrukturen als die sich beim Auskristallisieren eines Tropfens sich bilden.

### 4.8 Vergleich mit dem Experiment

Vergleicht man den Expansionspfad aus den MD-Simulationen mit thermodynamischen Modellrechnungen zum RESS-Prozeß [4], so stellt man einen ähnlichen Verlauf fest (siehe Abb. 4.3). Da die fluiddynamischen Rechnungen auch die Strömungsdynamik beinhalten, bilden sich hier die Sattelpunkte aus. Diese sind bei den MD-Simulationen nicht zu finden, da hier die Strömung nicht mit abgebildet wurde. Aus der thermodynamischen Modellierung eines RESS-Experiments wurde der letzte Datenpunkt vor dem Austritt aus der Kapillare der Düse als Vorexpanionsbedingung ( $T_0/\text{K} = 334$ ;  $p_0/\text{MPa} = 10$ ;  $\rho_0/\text{g cm}^{-3} = 0,2915$ ) angenommen. Vergleicht man den Verlauf dieser Modellierung mit der Expansionssimulation ( $T_0/\text{K} = 330$ ;  $p_0/\text{MPa} = 12$ ;  $\rho_0/\text{g cm}^{-3} = 0,6218$ ), so zeigt sich im Bereich der Keimbildung eine gute Übereinstimmung im Verlauf. Die systematische Verschiebung ist bedingt durch die unterschiedlichen Vorexpanionsbedingungen, vor allem in der Dichte.

Durch die Bestimmung von Stoffeigenschaften und ihrer Temperaturabhängigkeit, welche im Experiment nur schwer zugänglich sind, wie z.B. die Oberflächenspannung bei Naproxen, können MD-Simulationen Daten liefern, welche in makroskopische Modellierungen einfließen können. Durch Reskalierung der CNT mit Hilfe von Keimbildungsraten aus molekulardynamischen Simulationen können bestehende Modellrechnungen zum RESS-Verfahren [4, 14] mit geringem Aufwand in ihrer Qualität verbessert werden.

## 4.8 Vergleich mit dem Experiment



**Abbildung 4.3:** Die (a)  $pT$ - und (b)  $T\rho$ -Projektion des Expansionspfads eines (—) numerische Modellierung des RESS-Experiments [4] im Vergleich mit der (---)  $\text{CO}_2$ -Adiabate und der (o) MD-Simulation einer Naphthalin/ $\text{CO}_2$ -Lösung. Der Temperatur- bzw. Dichtebe- reich der Keimbildung ist eingezeichnet.





# Kapitel 5

## Zusammenfassung

Es wurden molekulardynamische Simulationen zur Partikelbildung von Naphthalin und Naproxen mit dem RESS-Verfahren durchgeführt. Hierzu wurde mit Hilfe von *ab initio*-Rechnungen für Naproxen ein geeignetes Potentialmodell entwickelt. Es konnte gezeigt werden, daß dieses Modell sowohl den Schmelzpunkt als auch die kritische Temperatur gut wiedergibt, obgleich diese Eigenschaften nicht in die Entwicklung mit eingingen.

Das hier für das Lösungsmittel CO<sub>2</sub> verwendete EPM2-Potential wurde ausgiebig hinsichtlich der Wiedergabe des Phasenverhaltens untersucht. Es zeigt eine gute Übereinstimmung im Koexistenzbereich (Binodale, Dampfdruckkurve) mit dem Experiment, und auch die Stabilitätsgrenze (Spinodale) folgt gut den Berechnungen aus Zustandsgleichungen. Der kritische Punkt des Modells weicht nur geringfügig vom experimentellen Wert ab. Auch die Transporteigenschaften, wie der Selbstdiffusionskoeffizient der CO<sub>2</sub>- bzw. Naphthalin-Moleküle in einer CO<sub>2</sub>-Lösung, werden vom Modell gut wiedergegeben. Die Oberflächenspannung wird vom Potentialmodell nur leicht unterschätzt.

Für die Potentialmodelle der keimbildenden Substanzen, Naphthalin und Naproxen, wurden die temperaturabhängigen Eigenschaften, wie die Oberflächenspannung und die Siededichte, bestimmt. Es konnte gezeigt werden, daß das Naphthalin-Potential in beiden Eigenschaften eine gute Übereinstimmung mit experimentellen Daten aufweist. Das Modell ist außerdem dazu in der Lage, die monokline Kristallstruktur des Naphthalin qualitativ richtig wiederzugeben. Die Abweichungen zur experimentellen Kristallstruktur aus der Literatur lassen sich mit der Systematik des Modells selber erklären.

Ein Großteil der Eigenschaften der Potentiale wurde aus Simulationen eines Flüssigkeitsfilms im Gleichgewicht mit seiner Dampfphase gewonnen. Mit Hilfe von Argon-Filmen verschiedener Größe konnte gezeigt werden, daß sowohl die Koexistenzdichte als auch die Spinodaldichte sowie die Oberflächen-

## **5 Zusammenfassung**

spannung bei Systemen mit mehr als tausend Teilchen nur geringfügig von der Systemgröße abhängig sind. Der Druck der Flüssigkeitsspinodale steigt mit der Systemgröße signifikant an, was sich durch die Aufweitung der Phasengrenzschicht durch die Kapillarwellen erklären läßt.

Zur Modellierung des RESS-Prozesses wurde eine neue Simulationsmethode entwickelt, welche ohne den Einfluß eines Thermostat-Algorithmus auskommt. Die während der Keimbildung freiwerdende Kondensationswärme wird durch den Joule-Thomson-Effekt des Lösungsmittels CO<sub>2</sub>, welches sich in diesem Falle wie ein Inertgasthermostat verhält, überkompensiert. Am Beispiel eines reinen CO<sub>2</sub>-Systems konnte gezeigt werden, daß bei der Wahl der geeigneten Expansionsgeschwindigkeit, das System einen adiabatischen Verlauf aufweist. Der Expansionspfad der Lösungen reproduzieren im Bereich der Keimbildung gut die Ergebnisse von theoretischen Modellierungen des RESS-Prozesses. Es wurden Lösungen bei verschiedenen Startbedingungen expandiert und die Keimbildung und das Partikelwachstum während der Expansion untersucht.

Die Keimbildungsraten sowohl von Naphthalin als auch von Naproxen liegen um Größenordnungen über den Vorhersagen der klassischen Keimbildungstheorie (CNT). Die Unterschätzung der Keimbildungsrate durch die CNT ist bei einer Vielzahl unterschiedlicher Substanzen, sowohl im Vergleich zum Experiment als auch zur Simulation, beobachtet worden. Da die Keimbildungsraten beim RESS-Prozeß nur schwer oder gar nicht experimentell zugänglich sind, wird in der Regel für Prozessmodellierungen die CNT zur Berechnung der Keimbildungsraten verwendet. Durch die Anpassung der CNT an die Simulationsdaten können solche Modelle verbessert werden.

Die Partikel der beiden Modellschubstanzen aus den RESS-Simulationen verhielten sich hinsichtlich ihrer Struktur deutlich unterschiedlich. Die Naphthalin-Partikel nahmen beim Abkühlen die gleiche Struktur ein wie ein zuvor aufgeschmolzener vorgegebener Partikel. Der Naproxen-Partikel hingegen bildet eine deutlich andere Struktur aus als ein abkühlender und erstarrender Tropfen vergleichbarer Größe. Wie bereits für z.B. Polymere im Experiment gezeigt, kann das RESS-Produkt nicht nur in der Größe, sondern auch in der Struktur der Partikel einen Unterschied zum Ausgangsprodukt aufweisen.

# Anhang

## A.1 Parameter des Naproxen-Modells

**Tabelle A.1:** *Relative Positionen und Ladungen der Sites (siehe Abb. 3.2) des Naproxen-Modells*

Site Nr.	$x/\text{nm}$	$y/\text{nm}$	$z/\text{nm}$	$q/e$	$q_{\text{mod}}/e$
1	0,22197	-0,0721	0,0	–	–
2	-0,22197	-0,0721	0,0	–	–
3	0,0	0,14	0,0	–	–
4	0,2424871	0,07	0,0	0,496576	0,438389
5	0,2424871	-0,07	0,0	-0,133045	-0,117455
6	0,1212436	0,14	0,0	-0,292086	-0,257861
7	0,1212436	-0,14	0,0	-0,011891	-0,010498
8	0,0	0,07	0,0	0,210599	0,185922
9	0,0	-0,07	0,0	0,112725	0,099516
10	-0,2424871	0,07	0,0	-0,047047	-0,041534
11	-0,2424871	-0,07	0,0	0,099582	0,087913
12	-0,1212436	0,14	0,0	-0,073827	-0,065176
13	-0,1212436	-0,14	0,0	-0,164279	-0,145029
14	0,3674401	0,1260049	0,0	-0,442476	-0,390628
15	0,3727348	0,2682033	0,0	0,244847	0,216157
16	-0,3737592	-0,14579	0,0	0,102444	0,090440
17	-0,3510615	-0,2525744	0,0	0,046519	0,041068
18	-0,4385026	-0,0914639	-0,1253007	0,765907	0,676161
19	-0,4408858	-0,0894641	0,1251451	-0,051729	-0,045668
20	-0,5319749	-0,0130313	-0,1274306	-0,616109	-0,543916
21	-0,3802931	-0,1403074	-0,2379562	-0,717363	-0,633305
22	-0,4291419	-0,0993184	-0,3113124	0,47065	0,415501

## Anhang A.1 – Parameter des Naproxen-Modells

**Tabelle A.2:** Lennard-Jones-Parameter des Naproxen-Potentials

Site	$\sigma/\text{nm}$	$\epsilon/k_B \text{ K}^{-1}$	Ref.
CH(aro)	0,3695	50,5	[61]
C(aro)-R	0,388	21,0	[61]
C(aro)	0,37	30,0	[61]
CH <sub>3</sub>	0,375	98,0	[61]
C*	0,395	6,0	[60]
C(OOH)	0,372	34,0	[64]
O(-CH <sub>3</sub> )	0,28	55,0	[63]
O(=C)	0,305	79,0	[63]
O(-H)	0,302	93,0	[63]
H(-C*)	0,331	15,3	[60]

**Tabelle A.3:** Federkonstanten und Gleichgewichtsabstände der flexiblen Bindungen im Naproxen-Potential

Bindung	$k_b/\text{kJ mol}^{-1} \text{ \AA}^{-2}$	$r_0/\text{\AA}$
Car-O	5746,2899	1,36939
O-Me	3112,5491	1,42297
Car-C*	2687,0389	1,51580
C*-Me	2618,8858	1,52774
C*-COOH	2654,4008	1,51138
C=O	7772,1054	1,22038
C-OH	3642,8906	1,35887
O-H	4672,8575	0,97198
C*-H	3342,9003	1,09172

## Anhang A.1 – Parameter des Naproxen-Modells

**Tabelle A.4:** Federkonstanten und Gleichgewichtswinkel der flexiblen Bindungen im Naproxen-Potential

Winkel	$k_a/\text{kJ mol}^{-1}\text{rad}^{-2}$	$\Phi_0/^\circ$
C-O-H	434,2611	105,478
H-C*-Me	509,9326	110,196
H-C*-COOH	521,4462	107,488
Car-C*-H	551,5379	108,164
Car-C*-COO	580,1979	108,000
Car-C*-Me	634,2835	111,880
Me-C*-COOH	651,9993	110,714
ip-OMe	814,4643	116,257
ip-ProA	871,7800	120,000
O=C-C*	1089,4399	125,000
O=C-OH	1090,7370	123,000
Car-O-M	1235,4185	125,373

**Tabelle A.5:** Parameter der vollständigen Torsionspotentiale des Naproxen-Modells. Für die Zuordnung siehe Abbildung 3.5

Winkel	$\chi$ (OMe)	$\varphi$ (ProA)	$\psi$ (AcO)	$\omega$ (OCOH)
$k_{dp,1} / \text{kJ mol}^{-1}$	2,2989	-0,7641	3,1298	9,4733
$m_1 / -$	1	1	1	1
$\Psi_{0,1} / ^\circ$	0,0	222,1	91,6	156,3748
$k_{dp,2} / \text{kJ mol}^{-1}$	4,91166	4,4353	3,4583	23,3710
$m_2 / -$	2	2	2	2
$\Psi_{0,2} / ^\circ$	180	331,3	12,9	184,1884
$k_{dp,3} / \text{kJ mol}^{-1}$	1.28081	0,9926	-1,2273	-
$m_3 / -$	3	3	3	-
$\Psi_{0,3} / ^\circ$	0,0	23,4	336,1	-
$k_{dp,4} / \text{kJ mol}^{-1}$	-	1,2125	0.8688	-
$m_4 / -$	-	4	4	-
$\Psi_{0,4} / ^\circ$	-	347,6	190,0	-
$k_{dp,5} / \text{kJ mol}^{-1}$	-	-0,4187	0.2895	-
$m_5 / -$	-	5	5	-
$\Psi_{0,5} / ^\circ$	-	351,5	189,9	-

## Anhang A.1 – Parameter des Naproxen-Modells

**Tabelle A.6:** Federkonstanten und Gleichgewichtswinkel der "out of plane"-Schwingungen der (OMe) Methoxy- bzw. (ProA) Propansäure-Gruppe im Naproxen

Winkel	$k_{\text{di}}/\text{kJ mol}^{-1}\text{rad}^{-2}$	$\Phi_0/^\circ$
op-OMe	132,85	180
op-ProA	132,91	180

## A.2 Eigenschaften der Potentiale

Tabelle A.7: Ergebnisse der isothermen (NVT) Simulationen von CO<sub>2</sub>

$T/\text{K}$	$\rho/\text{kg} \cdot \text{m}^{-3}$	$p_{\text{MD}}/\text{MPa}$	$p_{\text{SW}}/\text{MPa}$ [139]	$\Delta p_{\text{rel}}/\%$
298	130,1	5,2047	4,9689	4,7455
	278,8	7,1755	6,5383	9,7457
	464,1	6,9378	6,1641	12,5517
	703,9	6,3142	6,3105	0,0586
	857,9	14,5881	13,0250	12,0008
	1060,3	66,3350	60,3580	9,9026
319	130,1	5,8554	5,7031	2,6705
	278,8	9,1811	8,5458	7,4341
	464,1	10,8403	9,9341	9,1221
	703,9	14,6382	13,6670	7,1062
	857,9	27,5328	25,6400	7,3822
	1060,3	91,6539	83,8820	9,2653
350	63,1	3,7298	3,7007	0,7861
	85,2	4,8676	4,7937	1,5416
	109,1	5,9562	5,8721	1,4322
	130,1	6,9008	6,7387	2,4057
	278,8	11,8433	11,2850	4,9473
	464,1	16,1489	15,3430	5,2526
	703,9	26,7781	25,1360	6,5329
	857,9	47,0781	44,3940	6,0461
	1060,3	126,6484	117,9500	7,3747

## Anhang A.2 – Eigenschaften der Potentiale

**Tabelle A.8:** Koexistenzdichten des EPM2-CO<sub>2</sub> aus den Anpassungen des Dichteprofiles an die tanh-Funktion (Gl. 2.76)

$T / \text{K}$	$\rho_{\text{liq}} / \text{g cm}^{-3}$	$\rho_{\text{vap}} / \text{g cm}^{-3}$	$l / \text{nm}$	$d / \text{nm}$
220	1,1381	0,0204	2,0348	0,8714
230	1,0984	0,0277	2,0844	0,9342
240	1,0577	0,0423	2,1138	1,0150
250	1,0116	0,0611	2,1420	1,1633
260	0,9559	0,0808	2,1947	1,3596
270	0,9140	0,1189	2,1330	1,6953

**Tabelle A.9:** Oberflächenspannung von EPM2-CO<sub>2</sub> berechnet aus den Druckprofilen (DP) und nach der TAMD-Methode (TA)

$T / \text{K}$	$\gamma_{\text{DP}} / \text{mN m}^{-1}$	$\gamma_{\text{TA}} / \text{mN m}^{-1}$
220	14,8 ± 1,7	–
230	13,2 ± 1,1	13,4495
240	10,3 ± 1,7	–
250	7,3 ± 1,0	8,7663
260	6,7 ± 1,1	–
270	4,2 ± 0,9	4,6346

**Tabelle A.10:** Parameter der Anpassung von Gleichung 2.76 an das Dichteprofil eines Naphthalin-Films

$T / \text{K}$	$\rho_{\text{liq}} / \text{g cm}^{-3}$	$l / \text{nm}$	$d / \text{nm}$
250	1,0618	2,9260	0,2513
300	1,0163	3,0590	0,3662
350	0,9746	3,1969	0,4378
400	0,9326	3,3365	0,6375



## Anhang A.2 – Eigenschaften der Potentiale

**Tabelle A.11:** Oberflächenspannung des Naphthalin-Modells bestimmt aus den Druckprofilen (DP) und nach der TAMM-Methode (TA)

$T/\text{K}$	$\gamma_{\text{DP}}/\text{mN m}^{-1}$	$\gamma_{\text{TA}}/\text{mN m}^{-1}$
250	$41,4 \pm 14,3$	42,4349
300	$43,2 \pm 9,6$	37,2353
350	$36,2 \pm 11,7$	32,2832
400	$25,4 \pm 8,9$	27,1002

**Tabelle A.12:** Parameter der Anpassung von Gleichung 2.76 an das Dichteprofil eines Naproxen-Films

$T/\text{K}$	$\rho_{\text{liq}}/\text{g cm}^{-3}$	$l/\text{nm}$	$d/\text{nm}$
250	1,1911	3,2335	0,2095
300	1,1726	3,2788	0,2065
350	1,1565	3,3469	0,3010
400	1,1276	3,4327	0,3360
450	1,0888	3,5596	0,4356
425	1,1068	3,5026	0,4176
475	1,0725	3,6129	0,5005
500	1,0484	3,6831	0,5134
525	1,0314	3,7564	0,5262
550	1,0115	3,8303	0,6650
575	0,9882	3,9171	0,6979
600	0,9687	3,9968	0,6907
650	0,9251	4,1830	0,8690
700	0,9121	4,2283	1,2537

## Anhang A.2 – Eigenschaften der Potentiale

**Tabelle A.13:** Oberflächenspannung des Naproxen-Modells bestimmt aus den Druckprofilen (DP) und nach der TAMM-Methode (TA)

$T/\text{K}$	$\gamma_{\text{DP}}/\text{mN m}^{-1}$	$\gamma_{\text{TA}}/\text{mN m}^{-1}$
250	124±7	97,0
300	78±17	78,0
350	60±11	38,0
400	40±12	22,0
425	39±16	–
450	31±13	7,00
475	29±17	–
500	25±22	5,23
525	27±17	–
550	31±19	0,45
575	22±9	–
600	14±25	0,01
650	10±18	–

# Literaturverzeichnis

- [1] M. Türk, D. Bolten, F. Römer, T. Kraska, Experimentelle und theoretische Untersuchungen zur Herstellung von submikronen Wirkstoffpartikeln mit dem RESS-Verfahren, in *ProcessNet Jahrestreffen des FA Hochdruckverfahrenstechnik und des TAK Phytoextrakte*, Oberhausen, März 2009. Fraunhofer-Institut UMSICHT.
- [2] J. B. Hannay, J. Hogarth. On the solubility of solids in gases. *Proc. R. Soc. London*, 1879-1880, **30**, 178–188.
- [3] D. W. Matson, J. L. Fulton, R. C. Petersen, R. D. Smith. Rapid expansion of supercritical fluid solutions — solute formation of powders, thin films and fibers. *Ind. Eng. Chem. Res.*, 1987, **26**, 2298–2306.
- [4] M. Türk. Formation of small organic particles by RESS: experimental and theoretical investigations. *J. Supercrit. Fluids*, 1999, **15**, 79–89.
- [5] J. G. Wagner, *Biopharmaceutics and Relevant Pharmacokinetics*. Drug Intelligence Pub., Hamilton, IL, 1971.
- [6] B. Subramaniam, R. A. Rajewski, K. Snavely. Pharmaceutical processing with supercritical carbon dioxide. *J. Pharm. Sci.*, 1997, **86**, 885–890.
- [7] B. H. Böhm, M. J. Grau, R. H. Müller. Nanosuspensionen — Formulierungen für schwerlösliche Arzneistoffe mit geringer Bioverfügbarkeit / 1. Mitteilung: Herstellung und Eigenschaften. *Pharm. Ind.*, 1999, **61**, 74–78.
- [8] B. H. Böhm, M. J. Grau, R. H. Müller. Nanosuspensionen — Formulierungen für schwerlösliche Arzneistoffe mit geringer Bioverfügbarkeit / 2. Mitt.: Stabilität, biopharmazeutische Aspekte, mögliche Arzneiformen und Zulassungsfragen. *Pharm. Ind.*, 1999, **61**, 175–178.
- [9] M. Türk. persönliche Mitteilung.

## Literaturverzeichnis

- [10] W. H. Finlay, *The Mechanics of Inhaled Pharmaceutical Aerosols: An Introduction*. Academic Press, London, 2001.
- [11] A. J. Hickey, editor, *Pharmaceutical Inhalation Aerosol Technology*, 2<sup>nd</sup> ed. Marcel Dekker Inc., New York, 2004.
- [12] E. Mutschler, *Arzneimittelwirkungen, Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*. WVG, Stuttgart, 1997.
- [13] F. Jensen, *Introduction to Computational Chemistry*. John Wiley & Sons, Weinheim, 1999.
- [14] M. Türk. Influence of thermodynamic behaviour and solute properties on homogeneous nucleation in supercritical solutions. *J. Supercrit. Fluids*, 2000, **18**, 168–184.
- [15] J.-H. Kim, T. E. Paxton, D. L. Tomasko. Microencapsulation of naproxen using rapid expansion of supercritical solutions. *Biotechnol. Prog.*, 1996, **12**, 650–661.
- [16] D. Frenkel, B. Smit, *Understanding Molecular Simulation*, 2<sup>nd</sup> ed. Academic Press, San Diego, 2002.
- [17] M. P. Allen, D. J. Tildesley, *Computer Simulation of Liquids*. Oxford University Press, 1989.
- [18] L. Verlet. Computer Experiments on classical fluids. I. Thermodynamical properties of Lennard-Jones molecules. *Phys. Rev.*, 1967, **159**, 98–103.
- [19] C. W. Gear, *Numerical Initial Value Problems in Ordinary Differential Equations*. Prentice-Hall, Englewood Cliffs, NJ, 1971.
- [20] W. C. Swope, H. C. Andersen, P. H. Berens, K. R. Wilson. A computer simulation method for the calculation of equilibrium constants for the formation of physical clusters of molecules: application to small water clusters. *J. Chem. Phys.*, 1982, **76**, 637–649.
- [21] R. W. Hockney. The potential calculation and some applications. *Methods Comput. Phys.*, 1970, **9**, 136–211.
- [22] D. Potter, *Computational Physics*. Wiley, New York, 1972.
- [23] D. Paschek, A. Geiger, *MOSCITO 4 - Users Guide and Manual*, 2003.

- [24] P. P. Ewald. Die Berechnung optischer und elektrostatischer Gitterpotentiale. *Ann. Phys.*, 1921, **64**, 253–287.
- [25] B. Smit. Phase diagrams of Lennard-Jones fluids. *J. Chem. Phys.*, 1992, **96**, 8639–8640.
- [26] H. J. C. Berendsen, J. P. M. Postma, W. F. Van Gunsteren, A. DiNola, J. R. Haak. Molecular dynamics with coupling to an external bath. *J. Chem. Phys.*, 1984, **81**, 3684–3690.
- [27] P. Erhart, K. Albe. The role of thermostats in modeling vapor phase condensation of silicon nanoparticles. *Appl. Surf. Sci.*, 2004, **226**, 12–18.
- [28] P. Krasnochtchekov, K. Albe, R. S. Averback. Simulations of the inert gas condensation process. *Z. Metallkd.*, 2003, **94**, 1098–1105.
- [29] K. Yasuoka, M. Matsumoto. Molecular dynamics of homogeneous nucleation in the vapour phase. I. Lennard-Jones fluid. *J. Chem. Phys.*, 1998, **109**, 8451–8462.
- [30] H. J. Freund, S. H. Bauer. Homogeneous nucleation in metal vapours. 2. Dependence of the heat of condensation on cluster size. *J. Phys. Chem.*, 1977, **81**, 994–1000.
- [31] N. Lümmer, *Wachstum und Eigenschaften von Eisennanopartikeln: Eine molekulardynamische Studie*, PhD thesis, Universität zu Köln, 2004.
- [32] J. Westergren, H. Grönbeck, S.-G. Kim, D. Tománek. Noble gas temperature control of metal clusters: a molecular dynamics study. *J. Chem. Phys.*, 1997, **107**, 3071–3079.
- [33] S. Braun, F. Römer, T. Kraska. Influence of the carrier gas molar mass on the particle formation in a vapor phase. *J. Chem. Phys.*, 2009, **131**, 064308(1–6).
- [34] D. Paschek, A. Geiger, *MOSCITO 4*. Department of Physical Chemistry, University of Dortmund, 2002.
- [35] T. A. Weber. Simulation of n-butane using a skeletal alkane model. *J. Chem. Phys.*, 1978, **69**, 2347–2354.
- [36] J. P. Ryckaert, G. Ciccotti, H. J. C. Berendsen. Numerical integration of the cartesian equations of motions of a system with constraints: Molecular dynamics of n-alkanes. *J. Chem. Phys.*, 1977, **23**, 327–341.

## Literaturverzeichnis

- [37] T. A. Darden, D. York and L. Pedersen. Particle mesh Ewald: An  $N \log(N)$  method for Ewald sums in large systems. *J. Chem. Phys.*, 1993, **98**, 10089–10092.
- [38] R. W. Hockney and J. W. Eastwood, *Computer Simulation Using Particles*. IOP Publishing, Bristol and Philadelphia, 1988.
- [39] U. Essmann, L. Perera, M. L. Berkowitz, T. A. Darden, H. Lee and L. G. Pedersen. A smooth particle mesh Ewald method. *J. Chem. Phys.*, 1995, **103**, 8577–8593.
- [40] M. Born and R. Oppenheimer. Zur Quantentheorie der Molekeln. *Ann. Phys.*, 1927, **84**, 457–484.
- [41] T. Kraska. Molecular-dynamics simulation of argon nucleation from supersaturated vapor in the NVE ensemble. *J. Chem. Phys.*, 2006, **124**, 054507(1–11).
- [42] J. E. Lennard-Jones. Cohesion. *Proc. Phys. Soc.*, 1931, **43**, 461–482.
- [43] P. M. Morse. Diatomic Molecules according to the wave mechanics. II. Vibrational Levels. *Phys. Rev.*, 1929, **34**, 57–64.
- [44] G. Mie. Zur kinetischen Theorie der einatomigen Körper. *Ann. Phys.*, 1903, **11**, 657–697.
- [45] R. Eisenschitz, F. London. Über das Verhältnis der van der Waalsschen Kräfte zu den homöopolaren Bindungskräften. *Z. Phys.*, 1930, **60**, 491–527.
- [46] F. London. Zur Theorie und Systematik der Molekularkräfte. *Z. Phys.*, 1930, **63**, 245–279.
- [47] C. Kittel, *Einführung in die Festkörperphysik*. R. Oldenbourg Verlag, München, Wien, 6th edition, 1983.
- [48] W. J. Jorgensen, J. Tirado-Rives. The OPLS [optimized potentials for liquid simulations] potential functions for proteins, energy minimizations for crystals of cyclic peptides and crambin. *J. Am. Chem. Soc.*, 1988, **110**, 1657–1666.
- [49] L. D. Schuler, X. Daura, W. F. van Gunsteren. An improved GRO-MOS96 force field for aliphatic hydrocarbons in the condensed phase. *J. Comput. Chem.*, 2001, **22**, 1205–1218.

- [50] H. Eya, Y. Iwai, T. Fukuda, Y. Arai. Monte Carlo calculation of solubilities of high-boiling component in supercritical carbon dioxide. *Fluid Phase Equilib.*, 1992, **77**, 39–51.
- [51] Y. Iwai, H. Uchida, Y. Koga, Y. Mori, Y. Arai. Monte Carlo calculation of solubilities of aromatic compounds in supercritical carbon dioxide. *Fluid Phase Equilib.*, 1995, **111**, 1–13.
- [52] J. M. Stubbs, D. D. Drake-Wilhelm, J. I. Siepmann. Partial molar volume and solvation structure of naphthalene in supercritical carbon dioxide: a monte carlo simulation study. *J. Phys. Chem. B*, 2005, **109**, 19885–19892.
- [53] A. K. Rappe, C. J. Casewit, K. S. Colwell, W. A. Goddard III, W. M. Skiff. UFF, a full periodic table force field for molecular mechanics and molecular dynamics simulations. *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, **114**, 10024–10035.
- [54] Y. Iwai, H. Uchida, Y. Koga, Y. Arai, Y. Mori. Monte carlo simulation of solubilities of aromatic compounds in supercritical carbon dioxide by a group contribution site model. *Ind. Eng. Chem. Res.*, 1996, **35**, 3782–3787.
- [55] S. J. Weiner, P. A. Kollman, D. A. Case, U. C. Singh, C. Ghio, G. Alagona, S. Profeta, P. Weiner. A new force field for molecular mechanical simulation of nucleic acids and proteins. *J. Am. Chem. Soc.*, 1984, **106**, 765–784.
- [56] B. R. Brooks, R. E. Bruccoleri, B. D. Olafson, D. J. States, S. Swaminathan, M. Karplus. CHARMM: A program for macromolecular energy, minimization, and dynamics calculations. *J. Comput. Chem.*, 1987, **4**, 187–217.
- [57] J. I. Siepmann. Transferable potentials for phase equilibria force field - parameter database. <http://siepmann6.chem.umn.edu/trappe/>.
- [58] M. G. Martin, J. I. Siepmann. Transferable potentials for phase equilibria. 1. United-atom description of n-alkanes. *J. Phys. Chem. B*, 1998, **102**, 2569–2577.
- [59] M. G. Martin, J. I. Siepmann. Novel configurational-bias Monte Carlo method for branched molecules. Transferable potentials for phase equilibria. 2. United-atom description of branched alkanes. *J. Phys. Chem. B*, 1999, **103**, 4508–4517.

## **Literaturverzeichnis**

- [60] B. Chen, J. I. Siepmann. Transferable potentials for phase equilibria. 3. Explicit-hydrogen description of n-alkanes. *J. Phys. Chem. B*, 1999, **103**, 5370–5379.
- [61] C. D. Wick, M. G. Martin, J. I. Siepmann. Transferable potentials for phase equilibria. 4. United-atom description of linear and branched alkenes and of alkylbenzenes. *J. Phys. Chem. B*, 2000, **104**, 8008–8016.
- [62] B. Chen, J. J. Potoff, J. I. Siepmann. Monte Carlo calculations for alcohols and their mixtures with alkanes. Transferable potentials for phase equilibria. 5. United-atom description of primary, secondary and tertiary alcohols. *J. Phys. Chem. B*, 2001, **105**, 3093–3104.
- [63] J. M. Stubbs, J. J. Potoff, J. I. Siepmann. Transferable potentials for phase equilibria. 6. United-atom description for ethers, glycols, ketones and aldehydes. *J. Phys. Chem. B*, 2004, **108**, 17596–17605.
- [64] C. D. Wick, J. M. Stubbs, N. Rai, J. I. Siepmann. Transferable potentials for phase equilibria. 7. United-atom description for nitrogen, amines, amides, nitriles, pyridine and pyrimidine. *J. Phys. Chem. B*, 2005, **109**, 18974–18982.
- [65] N. Lubna, G. Kamath, J. J. Potoff, N. Rai, J. I. Siepmann. Transferable potentials for phase equilibria. 8. United-atom description for thiols, sulfides, disulfides, and thiophene. *J. Phys. Chem. B*, 2005, **109**, 24100–24107.
- [66] N. Rai, J. I. Siepmann. Transferable potentials for phase equilibria. 9. Explicit-hydrogen description of benzene and 5-membered and 6-membered heterocyclic aromatic compounds. *J. Phys. Chem. B*, 2007, **111**, 10790–10799.
- [67] J. Tersoff. New empirical approach for the structure and energy of covalent systems. *Phys. Rev. B*, 1988, **37**, 6991–7000.
- [68] D. W. Brenner. Empirical potential for hydrocarbons for use in simulating the chemical vapor deposition of diamond films. *Phys. Rev. B*, 1990, **42**, 9458–9471.
- [69] A. C. T. van Duin, S. Dasgupta, F. Lorant, W. A. Goddard. ReaxFF: a reactive force field for hydrocarbons. *J. Phys. Chem. A*, 2001, **105**, 9396–9409.



## *Literaturverzeichnis*

- [70] F. Müller-Plathe. Singularity free treatment of linear bond angles. CCP5 Newsletter, 1995, **44**, 40–41.
- [71] J. J. Nicolas, K. E. Gubbins, W. B. Streett, D. J. Tildesley. Equation of state for the Lennard-Jones fluid. *Mol. Phys.*, 1979, **37**, 1429–1454.
- [72] J. Vrabec, J. Stoll, H. Hasse. A set of molecular models for symmetric quadrupolar fluids. *J. Phys. Chem. B*, 2001, **105**, 12126–12133.
- [73] B. M. Mognetti, L. Yelash, P. Virnau, W. Paul, K. Binder, M. Müller, L. G. MacDowell. Efficient prediction of thermodynamic properties of quadrupolar fluids from simulation of a coarse-grained model: The case of carbon dioxide. *J. Chem. Phys.*, 2008, **128**, 104501(1–13).
- [74] Z. Zhang, Z. Duan. An optimized molecular potential for carbon dioxide. *J. Chem. Phys.*, 2005, **122**, 214507(1–15).
- [75] J. G. Harris, K. H. Yung. Carbon dioxide’s liquid-vapor coexistence curve and critical properties as predicted by a simple molecular model. *J. Phys. Chem.*, 1995, **99**, 12021–12024.
- [76] C. S. Murthy, K. Singer, I. R. McDonald. Interaction site models for carbon dioxide. *Mol. Phys.*, 1981, **44**, 135–143.
- [77] J. R. Errington, PhD thesis, Cornell University, 1999.
- [78] J. J. Potoff, J. I. Siepmann. Vapor-liquid equilibria of mixtures containing alkanes, carbon dioxide, and nitrogen. *AIChE J.*, 2001, **47**, 1676–1682.
- [79] C. S. Murthy, S. F. O’Shea, I. R. McDonald. Lattice dynamics of solid nitrogen and carbon dioxide. *Mol. Phys.*, 1983, **50**, 531–541.
- [80] T. Merker, J. Vrabec, H. Hasse. Comment on ”An optimized potential for carbon dioxide” [*J. Chem. Phys.* 122, 214507 (2005)]. *J. Chem. Phys.*, 2008, **129**, 087101(1–2).
- [81] A. Diefenbacher, M. Türk. Phase equilibria of organic solid solutes and supercritical fluids with respect to the RESS process. *J. Supercrit. Fluids*, 2002, **22**, 175–184.
- [82] C. Y. Tai, C.-S. Cheng. Crystal morphology and growth rate of naphthalene in various processes involving supercritical carbon dioxide. *Chem. Eng. Res. Des.*, 1997, **75**, 228–232.

## Literaturverzeichnis

- [83] S. Furukawa, S. Kato, T. Nitta. Molecular dynamics studies on clustering process of solute molecules through rapid expansion of supercritical fluids. *Fluid Phase Equilib.*, 2004, **219**, 33–36.
- [84] M. Wetter, GenOpt — Generic Optimization Program, Technical report, Lawrence Berkeley National Laboratory, January 2004. <http://gundog.lbl.gov/GO/download/documentation.pdf>.
- [85] J. Wölk, *Homogene Keimbildung von H<sub>2</sub>O und D<sub>2</sub>O*, PhD thesis, Universität Köln, 2001.
- [86] J. Gibbs. The scientific papers of J. Willard Gibbs, 1961, **1**, 55–353.
- [87] R. Becker, W. Döring. Kinetische Behandlung der Keimbildung in übersättigten Dämpfen. *Ann. Phys.*, 1935, **24**, 719–752.
- [88] F. Baletto, R. Ferrando. Structural properties of nanoclusters: Energetic, thermodynamic, and kinetic effects. *Rev. Mod. Phys.*, 2005, **77**, 371–423.
- [89] S. L. Girshick, C. P. Chiu. A new expression for the rate of homogenous nucleation from an ideal supersaturated vapour. *J. Chem. Phys.*, 1990, **93**, 1273–1277.
- [90] H. Reiss, W. K. Kegel, J. L. Katz. Role of the model dependent translational volume scale in the classical theory of nucleation. *J. Phys. Chem. A*, 1998, **102**, 8548–8555.
- [91] W. Oxtoby, R. Evans. Nonclassical nucleation theory for the gas–liquid transition. *J. Chem. Phys.*, 1988, **89**, 7521–7530.
- [92] X. C. Zeng, D. W. Oxtoby. Gas–liquid nucleation in Lennard-Jones fluids. *J. Chem. Phys.*, 1991, **94**, 4472–4478.
- [93] G. K. Schenter, S. M. Kathmann, B. C. Garrett. Dynamical nucleation theory: a new molecular approach to vapor-liquid nucleation. *Phys. Rev. Lett.*, 1999, **82**, 3484–3487.
- [94] G. K. Schenter, S. M. Kathmann, B. C. Garrett. Variational transition state theory of vapor phase nucleation. *J. Chem. Phys.*, 1999, **110**, 7951–7959.
- [95] A. Dillmann, G. E. A. Meier. A refined droplet approach to the problem of homogeneous nucleation from the vapor phase. *J. Chem. Phys.*, 1991, **94**, 3872–3884.

- [96] D. Reguera, H. Reiss. Fusion of the extended modified liquid drop model for nucleation and dynamical nucleation theory. *Phys. Rev. Lett.*, 2004, **93**, 165701(1–4).
- [97] V. I. Kalikmanov. Mean-field kinetic nucleation theory. *J. Chem. Phys.*, 2006, **124**, 124505(1–10).
- [98] A. Fladerer, R. Strey. Homogeneous nucleation and droplet growth in supersaturated argon vapor: the cryogenic nucleation pulse chamber. *J. Chem. Phys.*, 2006, **124**, 164710(1–4).
- [99] K. Iland, J. Wölk, R. Strey, D. Kashchiev. Argon nucleation in a cryogenic nucleation pulse chamber. *J. Chem. Phys.*, 2007, **127**, 154506(1–11).
- [100] V. I. Kalikmanov, J. Wölk, T. Kraska. Argon nucleation: bringing together theory, simulations, and experiment. *J. Chem. Phys.*, 2008, **128**, 124506(1–8).
- [101] D. Kashchiev. Thermodynamically consistent description of the work to form a nucleus of any size. *J. Chem. Phys.*, 2003, **118**, 1837–1851.
- [102] R. Strey, P. E. Wagner, Y. Viisanen. The problem of measuring homogeneous nucleation rates and the molecular contents of nuclei: progress in the form of nucleation pulse measurements. *J. Phys. Chem.*, 1994, **98**, 7748–7758.
- [103] Y. Viisanen, R. Strey, H. Reiss. Homogeneous nucleation rates for water. *J. Chem. Phys.*, 1993, **99**, 4680–4692.
- [104] S. C. Abrahams, J. M. Robertson, J. G. White. The crystal and molecular structure of naphthalene. I. X-ray measurements. *Acta Cryst.*, 1949, **2**, 233–238.
- [105] S. C. Abrahams, J. M. Robertson, J. G. White. The crystal and molecular structure of naphthalene. II. Structure investigation by the triple fourier series method. *Acta Cryst.*, 1949, **2**, 238–244.
- [106] F. H. Stillinger. Rigorous basis of the Frenkel-band theory of association equilibrium. *J. Chem. Phys.*, 1963, **38**, 1486–1494.
- [107] F. Römer, T. Kraska. Molecular dynamics simulation of naphthalene particle formation by rapid expansion of a supercritical solution. *J. Phys. Chem. C*, 2009, **113**, 19028–19038.

## **Literaturverzeichnis**

- [108] J. S. Rowlinson and B. Widom, *Molecular Theory of Capillarity*. Clarendon Press, Oxford, 1982.
- [109] C. H. Bennett. Efficient estimation of free energy differences from Monte Carlo data. *J. Comput. Phys.*, 1976, **22**, 245–268.
- [110] K. Binder. Monte Carlo calculation of the surface tension for two- and three-dimensional lattice-gas models. *Phys. Rev. A*, 1982, **25**, 1699–1709.
- [111] J. H. Irving, J. G. Kirkwood. The statistical mechanical theory of transport processes. IV. The equations of hydrodynamics. *J. Chem. Phys.*, 1950, **18**, 817–829.
- [112] G. J. Gloor, G. Jackson, F. J. Blas, E. de Miguel. Test-area simulation method for the direct determination of the interfacial tension of systems with continuous or discontinuous potentials. *J. Chem. Phys.*, 2005, **123**, 134702(1–5).
- [113] C. A. Leng, J. S. Rowlinson, S. M. Thompson. The gas-liquid surface of the penetrable sphere model. *Proc. Phys. Soc. London, Sect. A*, 1976, **352**, 1–23.
- [114] J. D. Weeks. Structure and thermodynamics of the liquid–vapor interface. *J. Chem. Phys.*, 1977, **67**, 3106–3121.
- [115] A. R. Imre, G. Mayer, G. Házi, R. Rozas, T. Kraska. Estimation of the liquid-vapor spinodal from interfacial properties obtained from molecular dynamics and lattice Boltzmann simulations. *J. Chem. Phys.*, 2008, **128**, 114708(1–11).
- [116] K. Fuchs. Exner’s Rep. Phys. (München), 1888, **24**, 141–160.
- [117] B. Helfgen, *Simulation der Strömung und der Partikelbildung bei der schnellen Expansion überkritischer Lösungen (RESS) zur Herstellung pharmazeutischer Nanopartikel*, PhD thesis, TH Karlsruhe, 2001.
- [118] N. R. Foster, G. S. Gurdial, J. S. L. Yun, K. K. Liang, K. D. Tilly, S. S. T. Ting, H. Singh, J. H. Lee. Significance of the crossover pressure in solid-supercritical fluid phase equilibria. *Ind. Eng. Chem. Res.*, 1991, **30**, 1955–1964.
- [119] N. B. Vargaftik, Y. K. Vinogradov, V. S. Yargin, *Handbook of Physical Properties of Liquids and Gases*, 3<sup>rd</sup> ed. 1996.

## Literaturverzeichnis

- [120] D.-Y. Peng, D. P. Robinson. A new two-constant equation of state. *Ind. Eng. Chem. Fundam.*, 1976, **15**, 59–64.
- [121] W. J. Schmitt, R. C. Reid. Solubility of monofunctional organic solids in chemically diverse supercritical fluids. *J. Chem. Eng. Data*, 1986, **31**, 204–212.
- [122] National Institut of Standards and Technology. NIST Chemistry Web-Book. <http://webbook.nist.gov/chemistry/>.
- [123] M. Türk, T. Kraska. Experimental and theoretical investigation of the phase behaviour of naproxen in supercritical CO<sub>2</sub>. *J. Chem. Eng. Data*, 2009, **54**, 1592–1597.
- [124] J. Mendez-Santiago, A. S. Teja. The solubility of solids in supercritical fluids. *Fluid Phase Equilib.*, 1999, **158-160**, 501–510.
- [125] G. L. Perlovich, S. V. Kurkov, A. N. Kinchin, A. Bauer-Brandl. Thermodynamics of solutions III: comparison of the solvation of (+)-naproxen with other NSAIDs. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2004, **57**, 411–420.
- [126] <http://www.php.net/>.
- [127] *GenOpt — A Generic Optimization Program*. Michael Wetter, August 2001.
- [128] <http://gundog.lbl.gov/G0/>.
- [129] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Men-  
nucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji,  
M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida,  
T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E.  
Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramil-  
lo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi,  
C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth,  
P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D.  
Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Rag-  
havachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clif-  
ford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz,  
I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y.  
Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson,

## **Literaturverzeichnis**

- W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, and J. A. Pople. Gaussian 03, Revision C.02. Gaussian, Inc., Wallingford, CT, 2004.
- [130] GCC, the GNU Compiler Collection. <http://gcc.gnu.org/>.
- [131] U. K. Deiters. ThermoC<sup>®</sup> - a modular program package for calculating thermodynamic data. <http://thermoc.uni-koeln.de/>.
- [132] C. M. Breneman, K. B. Wiberg. Determining atom-centered monopoles from molecular electrostatic potentials. The need for high sampling density in formamide conformational analysis. *J. Comput. Chem.*, 1990, **11**, 361–373.
- [133] E. Bednarek, W. Bocian, J. C. Dobrowolski, L. Kozerski, N. Sadlej-Sosnowska, J. Sitkowski. The conformation of the naproxen anion studied by <sup>1</sup>H NMR and theoretical methods. *J. Mol. Structure*, 2001, **559**, 369–377.
- [134] S. J. Weiner, P. A. Kollman, D. T. Nguyen, D. A. Case. An all atom force field for simulations of proteins and nucleic acids. *J. Comput. Chem.*, 1986, **7**, 230–252.
- [135] C. Møller, M. S. Plesset. Note on an approximation treatment for many-electron systems. *Phys. Rev.*, 1934, **46**, 618–622.
- [136] M. Head-Gordon, J. A. Pople, and M. J. Frisch. MP2 energy evaluation by direct methods. *Chem. Phys. Lett.*, 1988, **153**, 503–506.
- [137] T. Kraska, F. Römer, A. R. Imre. The relation of interface properties and bulk phase stability: molecular dynamics simulations of carbon dioxide. *J. Phys. Chem. B*, 2009, **113**, 4688–4697.
- [138] D. O. Dunikov, S. P. Malysenko, V. V. Zhakhovskii. Corresponding states law and molecular dynamics simulations of the Lennard-Jones fluid. *J. Chem. Phys.*, 2001, **115**, 6623–6631.
- [139] R. Span, W. Wagner. A new equation of state for carbon dioxide covering the fluid region from the triple-point temperature to 1100 K at pressures up to 800 MPa. *J. Phys. Chem. Ref. Data*, 1996, **25**, 1509–1596.
- [140] T. Kraska, S. E. Quiñones-Cisneros, U. K. Deiters. Correlation of binary diffusion coefficients of organic substances in supercritical carbon dioxide based on equations of state. *J. Supercrit. Fluids*, 2007, **42**, 212–218.

- [141] S. E. Quiñones-Cisneros, U. K. Deiters. Generalization of the friction theory for viscosity modeling. *J. Phys. Chem. B*, 2006, **110**, 12820–12834.
- [142] P. Etesse, J. A. Zega, R. Kobayashi. High pressure nuclear magnetic resonance measurement of spin–lattice relaxation and self-diffusion in carbon dioxide. *J. Chem. Phys.*, 1992, **97**, 2022–2029.
- [143] R. Span, W. Wagner. Equations of state for technical applications. I. Simultaneously optimized functional forms for nonpolar and polar fluids. *Int. J. Thermophys.*, 2003, **24**, 1–39.
- [144] R. Span, W. Wagner. Equations of state for technical applications. II. Results for nonpolar fluids. *Int. J. Thermophys.*, 2003, **24**, 41–109.
- [145] R. Span, W. Wagner. Equations of state for technical applications. III. Results for polar fluids. *Int. J. Thermophys.*, 2003, **24**, 111–162.
- [146] A. Akgerman, C. Erkey, M. Orejuela. Limiting diffusion coefficients of heavy molecular weight organic contaminants in supercritical carbon dioxide. *Ind. Eng. Chem. Res.*, 1996, **35**, 911–917.
- [147] K. Leonhard, T. Kraska. An equation of state describing the critical region: extension to high pressure. *J. Supercrit. Fluids*, 1999, **16**, 1–10.
- [148] G. Wedler, *Lehrbuch der Physikalischen Chemie, 4. Auflage*. Wiley-VCH Weinheim, 1997.
- [149] L. R. Grzyll, C. Ramos, D. D. Back. Density, viscosity, and surface tension of liquid quinoline, naphthalene, biphenyl, decafluorobiphenyl, and 1,2-diphenylbenzene from 300 to 400 °C. *J. Chem. Eng. Data*, 1996, **41**, 446–450.
- [150] J. J. Jasper. The surface tension of pure liquid compounds. *J. Phys. Chem. Ref. Data*, 1972, **1**, 841–1009.
- [151] F. B. Sprow and J. M. Prausnitz. Surface tension of simple liquids. *Trans. Faraday Soc.*, 1966, **62**, 1097–1104.
- [152] R. C. Reid, J. M. Prausnitz, B. E. Poling, *The Properties of Gases and Liquids*. McGraw-Hill, 1987.
- [153] E. Doering, H. Schedwell, M. Dehli, *Grundlagen der Technischen Thermodynamik, 5. Auflage*. Teubner, Stuttgart, 2005.

## **Literaturverzeichnis**

- [154] M. Horsch, J. Vrabc, M. Bernreuther, S. Grottel, G. Reina, A. Wix, K. Schaber, H. Hasse. Homogeneous nucleation in supersaturated vapors of methane, ethane, and carbon dioxide predicted by brute force molecular dynamics. *J. Chem. Phys.*, 2008, **128**, 164510(1–9).
- [155] F. Römer, T. Kraska. Homogeneous nucleation and growth in supersaturated zinc vapor investigated by molecular dynamics simulation. *J. Chem. Phys.*, 2007, **127**, 23450(1–10).
- [156] J. Wedekind, J. Wölk, D. Reguera, R. Strey. Nucleation rate isotherms of argon from molecular dynamics simulations. *J. Chem. Phys.*, 2007, **127**, 154515(1–11).
- [157] B. L. Holian, D. E. Grady. Fragmentation by molecular dynamics: The microscopic „Big Bang“. *Phys. Rev. Lett.*, 1988, **60**, 1355–1358.
- [158] S. Toxværd. Fragmentation of fluids by molecular dynamics. *Phys. Rev. E*, 1998, **58**, 704–712.
- [159] W. T. Ashurst, B. L. Holian. Droplet form by rapid expansion of a liquid. *Phys. Rev. E*, 1999, **59**, 6742–6752.
- [160] S. Furukawa, S. Kato, T. Nitta. Molecular dynamics studies on clustering process of solute molecules through rapid expansion of supercritical fluids. *Fluid Phase Equilib.*, 2004, **219**, 33–36.
- [161] Y. Iwai, H. Uchida, Y. Arai, Y. Mori. Monte Carlo simulation of solubilities of naphthalene, phenanthrene, and anthracene in supercritical fluids. *Fluid Phase Equilib.*, 1998, **144**, 233–244.
- [162] B. Stehli, Diplomarbeit, Institut für Technische Thermodynamik und Kältetechnik, Universität Karlsruhe (TH), August 2009.
- [163] N. B. Vargaftik, *Tables on the Thermophysical Properties of Liquid and Gases, 2ed Ed.* Hemisphere Publishing Corporation, Washington D. C., 1975.
- [164] P. Buffat, J-P. Borel. Size effect on the melting temperature of gold particles. *Phys. Rev. A*, 1976, **13**, 2287–2298.
- [165] K. K. Nanda, S. N. Sahu, S. N. Behera. Liquid-drop model for the size-dependent melting of low-dimensional systems. *Phys. Rev. A*, 2002, **66**, 013208(1–8).



## Literaturverzeichnis

- [166] A. K. Lele, A. D. Shine. Morphology of polymers precipitated from a supercritical solvent. *AIChE J.*, 1992, **38**, 742–752.
- [167] F. Martin, H. Zipse. Charge distribution in the water molecule — A comparison of methods. *J. Comput. Chem.*, 2005, **26**, 97–105.
- [168] R. S. Mulliken. Electronic population analysis on LCAO-MO molecular wave functions. I. *J. Chem. Phys.*, 1955, **23**, 1833–1840.
- [169] R. S. Mulliken. Criteria for the construction of good self-consistent-field molecular orbital wave functions, and the significance of LCAO-MO population analysis. *J. Chem. Phys.*, 1962, **36**, 3428–3439.
- [170] N. L. Allinger. Conformational analysis. 130. MM2. A hydrocarbon force field utilizing V1 and V2 torsional terms. *J. Am. Chem. Soc.*, 1977, **99**, 8127–8134.
- [171] A. Milchev, M. Müller, K. Binder. Phase transitions in nanosystems caused by interface motion: The Ising bipyramid with competing surface fields. *Phys. Rev. E*, 2005, **72**, 031603(1–16).
- [172] P. Orea, J. Lopez-Lemus, J. Alejandre. Oscillatory surface tension due to finite-size effects. *J. Chem. Phys.*, 2005, **123**, 11470(1–6).
- [173] M. Gonzalez-Melchor, F. Bresme, J. Alejandre. Molecular dynamics simulations of the surface tension of ionic liquids. *J. Chem. Phys.*, 2005, **122**, 104710(1–8).
- [174] K. Kaski, K. Binder, J. D. Gunton. Study of cell distribution functions of the three-dimensional Ising model. *Phys. Rev. B*, 1984, **29**, 3996–4009.
- [175] B. Wittich, U. K. Deiters. The influence of the simulation box geometry in solid state molecular simulations — Phase behavior of lithium iodide in a dynamic Monte Carlo simulation. *Mol. Sim.*, 2010, **36**, *accepted*.
- [176] W. Klement, R. H. Willens, P. O. L. Duwez. Non-crystalline structure in solidified gold-silicon alloys. *Nature*, 1960, **187**, 869–870.
- [177] G. R. Desiraju, A. Gavezzotti. From molecular to crystal structure; olynuclear aromatic hydrocarbons. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1989, **10**, 621–623.

### ***Literaturverzeichnis***

- [178] Y. B. Kim, H. J. Song, I. Y. Park. Refinement of the structure of naproxen, (+)-6-Methoxy- $\alpha$ -methyl-2-naphthaleneacetic acid. *Arch. Pharm. Res.*, 1987, **10**, 232–238.
- [179] M. Türk, G. Upper, P. Hils. Formation of composite drugpolymer particles by co-precipitation during the rapid expansion of supercritical fluids. *J. Supercrit. Fluids*, 2006, **39**, 253–263.
- [180] A. A. Onischuk, P. A. Purtov, A. M. Baklanov, V. V. Karasev, S. V. Vosel. Evaluation of surface tension and Tolman length as a function of droplet radius from experimental nucleation rate and supersaturation ratio: Metal vapor homogeneous nucleation. *J. Chem. Phys.*, 2006, **124**, 014506(1–13).

# Danksagung

Herrn Priv.-Doz. Dr. Thomas Kraska danke ich für dieses interessante und aktuelle Forschungsthema, die angenehme Betreuung und Unterstützung während der Durchführung dieser Arbeit, sowie für die Möglichkeit bei einer Vielzahl von Konferenzen und durch Publikationen einen Einstieg in die wissenschaftliche Gemeinschaft zu finden. Herrn Prof. Dr. Ulrich Deiters danke ich für die Übernahme des Koreferats und die vielen sehr inspirierenden Gespräche. Meinen Kollegen Dr. Norbert Lümmer, Dr. Roberto Rozas, Dr. Björn Wittig, Stephan Braun und Sebastian Kutsch danke ich für die angenehme Arbeitsatmosphäre und die konstruktiven und anregenden fachlichen Diskussionen. Unseren Kooperationspartnern am Institut für Technische Thermodynamik und Kältetechnik der TH Karlsruhe (Prof. Dr. Michael Türk und Dipl.-Ing. Dennis Bolten) und am Institut für Mechanische Verfahrenstechnik der TU Clausthal (Prof. Dr. Alfred Weber und Dipl.-Ing. Maike Hermeling) danke ich für die interessanten Einblicke in die Praxis und die inspirierenden Diskussionen. Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danke ich für die finanzielle Unterstützung meiner Arbeit.

Meiner Ehefrau Nina Römer danke ich dafür, daß sie immer zu mir steht, mich unterstützt und mir während der stressigen Zeiten dieser Arbeit den Rücken freigehalten hat. Meinen Eltern, Brigitte und Jürgen Müller, danke ich für die moralische und materielle Unterstützung während meines gesamten Studiums.

Vielen Dank auch an meine Mutter, Dr. Susanne Schmidt, Dr. Björn Wittig und Sebastian Kutsch für die kritische Durchsicht der Manuskripte dieser Arbeit und ihrer Unterstützung in meinem Kampf gegen den Fehlerteufel.

Ich danke allen meinen Freundinnen und Freunden die mich in den harten Zeiten nicht vergessen, sondern für Ablenkung und Erholung gesorgt haben.



# Erklärung

Ich versichere, daß ich die von mir vorgelegte Dissertation selbstständig angefertigt, die benutzten Quellen und Hilfsmittel vollständig angegeben und die Stellen der Arbeit – einschließlich Tabellen, Karten und Abbildungen –, die anderen Werken im Wortlaut oder dem Sinn nach entnommen sind, in jedem Einzelfall als Entlehnung kenntlich gemacht habe; daß diese Dissertation noch keiner anderen Fakultät oder Universität zur Prüfung vorgelegen hat, daß sie – abgesehen von unten angegebenen Teilpublikationen – noch nicht veröffentlicht worden ist sowie, daß ich eine solche Veröffentlichung vor Abschluss des Promotionsverfahrens nicht vornehmen werde. Die Bestimmungen dieser Promotionsordnung sind mir bekannt. Die von mir vorgelegte Dissertation ist betreut worden von Priv.-Doz. Dr. Thomas Kraska.

Köln, den 25. Februar 2010

Frank Römer

## Teilpublikationen:

- F. Römer, T. Kraska, *Molecular dynamics simulation of naphthalene particle formation by rapid expansion of a supercritical solution*, J. Phys. Chem. C, 2009, **113**, 19028-19038.
- T. Kraska, F. Römer, A. R. Imre, *The relation of interface properties and bulk phase stability: MD simulations of carbon dioxide*, J. Phys. Chem. B, 2009, **113**, 4688-4697.