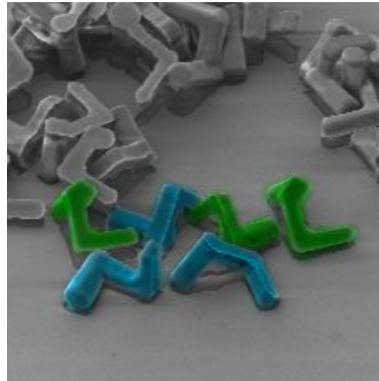


Chirale Trennung kolloidaler Teilchen in helikalen Flussfeldern



von der Fakultät Mathematik und Physik der
Universität Stuttgart
zur Erlangung der Würde eines Doktors der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.) genehmigte Abhandlung
vorgelegt von

Maria Aristov
geb. Zvyagolskaya
aus
Leningrad j. Sankt Petersburg

Hauptberichter: Prof. Dr. Clemens Bechinger
Mitberichter: Priv.-Doz. Peer Fischer, PhD

Tag der mündlichen Prüfung: 16.01.2013

Physikalisches Institut der Universität Stuttgart
2013

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	9
2	Stand der Forschung: chirale Trennung	13
2.1	Chirale Trennung	13
2.1.1	Chirale Moleküle: Terminologie	13
2.1.2	Eigenschaften der Enantiomere - biologische und physiologische Wirkungen	15
2.1.3	Chirale Nanoteilchen	16
2.1.4	Chirale Trennung: konventionelle Separationsmethoden	17
2.1.5	Chirale Trennung: alternative Separationsmethoden	20
3	Grundlagen	25
3.1	Hydrodynamische Grundgleichungen	25
3.2	Reynolds-Zahl	26
3.3	Diffusion	28
3.4	Péclet-Zahl	29
3.5	Taylor-Dispersion	29
3.6	Hydrodynamische Wechselwirkung auf der Mikroskala	31
3.7	Trennverfahren in mikrofluidischen Flüssen	32
4	Experimentelle Methoden	35
4.1	Herstellung der Messzellen	35
4.1.1	Photolithographie	35
4.1.2	Zellenpräparation	39
4.1.3	Flusskontrolle	40
4.2	Messaufbau	41
4.2.1	Fuoreszenzmikroskopie	42
4.2.2	Videomikroskopie	42
5	Ergebnisse und Diskussion	45
5.1	Modellsystem für Enantiomere	45
5.1.1	Präparation von SU-8 Teilchen	46
5.1.2	Charakterisierung der SU-8 Teilchen	48
5.2	Räumliche Trennung chiraler Modellteilchen im Scherfluss	50
5.3	Trennung in helikalen Flüssen	53
5.3.1	Erzeugung helikaler Strömungen	53
5.3.2	Analyse des helikalen Flussprofils	55
5.3.3	Trajektorien chiraler Teilchen im helikalen Strömungsfeld	58

5.3.4	Trennung einer racemischen Mischung	64
5.3.5	Variation der Kanalgeometrie	73
5.3.6	Räumliche Trennung im Doppelkanal	86
6	Zusammenfassung	89
7	Ausblick	93

Liste der Symbole

Pe	Péclet-Zahl
$\dot{\gamma}$	Scherrate in $[s^{-1}]$
D	Diffusionskoeffizient
D_R	Rotationsdiffusionskoeffizient
ρ	Dichte der Flüssigkeit
p	äußere Druck
η	Scherviskosität einer Flüssigkeit
t_{fl}, t_{col}	Impulsrelaxationszeit der Flüssigkeit bzw. eines Kolloidteilchens
d	typische Abmessungen einer Strömung, z. B. Durchmesser eines Kanals
u_0	typische Geschwindigkeit einer Strömung
Re	Reynolds-Zahl
γ	Reibungskoeffizient
$\xi(t)$	stochastische Kraft
T	absolute Temperatur in [K]
k_B	Boltzmann-Konstante, $k_B = 1,38 \cdot 10^{-23} \text{ J/K}$
$k_B T$	thermische Energie
$D(z)$	Diffusionskoeffizient eines kolloidalen Teilchens vor einer Wand
τ_D	Zeit, in der eine Strecke mittels diffusiver Bewegung zurückgelegt wird
D_{eff}	effektiver Dispersionskoeffizient
R	Radius eines kolloidalen Teilchens
μ	Mobilitätstensor
\mathbf{F}	externe Kraft
\mathbf{v}	Geschwindigkeit eines Teilchens
g	Erdbeschleunigung, $g = 9.81 \text{ m/s}^2$
t	Zeit
W	Breite eines mikrofluidischen Kanals
A	Abstand zwischen zwei lithographisch hergestellten Strukturen
H	Höhe eines mikrofluidischen Kanals
L_{ch}	Länge eines mikrofluidischen Kanals
N_R, N_S	Anzahl der detektierten Teilchen
a	Breite einer Rille (Bestandteil der Kanalstruktur)
b	Breite einer Leiste (Bestandteil der Kanalstruktur)
L	Periode der Kanalstruktur, $L=b+a$
h	Höhe des unstrukturierten Bereichs im Kanal
r	Radius eines Teilchens, numerisches Modell
\vec{T}	Drehmoment
$p(y)$	Wahrscheinlichkeitsverteilung der Teilchen im Kanalquerschnitt

Inhaltsverzeichnis

ρ_e	effektive Dichte
Q	Flussrate
r_{eff}	effektiver Radius eines Kanals
$\dot{n}(t)$	Teilchenstrom
$I_d(t_i)$	detektierte Intensität pro Bild
t_R, t_S	Verweildauer für R- bzw. S-Teilchen
σ_R, σ_S	Standardabweichung
η_{eff}	Trenneffizienz
AR	Aspektverhältnis
λ_{pitch}	Pitchlänge einer helikalen Strömung
d_O	Durchmesser eines Orbits (helikale Bahn)
L_S	Segmentlänge einer mäanderförmigen Struktur

Liste der Abkürzungen

μ TAS	engl. M icro T otal A nalysis S ystem
CD	Zirkulardichroismus
d, +/l, –	d extrorotatorische/ l evorotatorische Verbindung
R/S	lat. r ectus/ s inister, rechts/links
P/M	P lus/ M inus
C	Kohlenstoff
S	Schwefel
DNA	engl. d eoxyribonucleic a cid
HPLC	engl. H igh P erformance L iquid C hromatography
GC	G aschromatographie
CSP	c hirale s tationäre P hase
CE	engl. C apillary E lectrophoresis
FFF	engl. F ield- F low F ractionation
PDMS	P oly d imethyl s iloxan
SU – 8	Photolack
rpm	Drehzahl (engl. r evolutions p er m inute)
UV	U ltraviolettstrahlung
PEB	Prozessschritt in Photolithographie (engl. P ost E xposure B ake)
OH–	Hydroxylgruppen
FITC	Fluoreszenzfarbstoff Fluoreszin (engl. F luorescein I sothiocy a nate)
DAPI	Fluoreszenzfarbstoff (engl. 4',6- d iamidino-2- p henyl i ndole)
CCD	C harge C oupled D evice
SEM	S canning E lectron M icroscope (SEM)
SGM	mikrofluidisches Bauteil (engl. S lanted G roove M ixer)
SHM	mikrofluidisches Bauteil (engl. S taggered H erringbone M ixer)
CGM	mikrofluidisches Bauteil (engl. C onected H groove M ixer)

Abstract

Handedness or chirality of objects is present in nature on various length scales ranging from molecular systems to macroscopic world. This geometric property of extended objects implies that the mirror image can't be superimposed with the original object by any kind of rotation. The discoveries made by Pasteur more than 150 years ago (Gal08) aroused scientific interest on molecular chirality and its influence on biological systems. Since then it's known that enantiomers, i. e. molecules of opposite handedness, cause different reactions in a chiral environment, e. g. living organisms. Despite an identical chemical composition, chiral compounds vary regarding i. a. their sensory properties as in case of limonene whose enantiomers have either an orange or lemon aroma.

In contrast to natural systems, where only one chirality is present, compounds being produced by chemical synthesis typically consist of equal amounts of both enantiomers. The components of such racemic mixtures often vary regarding their pharmacological and toxicological properties. Thus, one of them may have no desired effect or cause serious adverse reactions. Thalidomide is probably the most prominent example of a marketed racemate which led to dramatic consequences. This sedative drug prescribed on pregnant women in the 1950's was withdrawn after being found to cause severe physical birth defects (AE99). Due to increasing awareness of enantio specific pharmacological and toxicological behaviour of chiral compounds, strict regulatory guidelines have been introduced in many countries, which have to be followed during development of new drugs. The determination of enantiomeric ratios must be performed as well as pharmacological tests for each single enantiomer (FDA92). Hence, the development of efficient and versatile separation and analytical methods is of great importance for production of pharmaceuticals (ACC02), pesticides (ZWZ⁺12), food additives (Fri99) and fragrances (ABF⁺04).

In practice, the production of enantiomerically pure compounds is performed by separation of a racemic mixture. Standard enantiomer separation techniques, e. g. chromatography or capillary electrophoresis, typically make use of chirality specific chemical interactions. Although nowadays a variety of different methods are established (MFL01), finding a suitable chiral selector is still based on a trial-and-error approach, which is expensive and time consuming.

The lack of more universal low-cost separation techniques motivates the development of alternative concepts for chiral separation. In recent years there has been increasing interest in developing separations methods that do not rely on the usage of enantiomeric pure chemical agents (Wel98). The separation of chiral objects can be achieved in systems with broken symmetry (SER10; BFE⁺12). Another approach is based on hydrodynamic interactions, which take place in inhomogeneous microfluidic channels, where shear (MD05) or rotational flows (KSTH06) can be induced on micrometer and nanometer scale. Enantio specific effects in shear flows have been experimentally studied for a wide range of Reynolds numbers, in systems ranging from several centimeters (CC07) to millimeters (MAD08) and recently on micrometer

scale (MFPS09). However, the separation of racemic mixtures, consisting of three dimensional chiral particles, has not yet been demonstrated.

A concept of chiral separation in microfluidic channels is an attractive approach, which overcomes the technical difficulties of conventional chemical methods. Since the first introduction of the principal idea of the μ TAS (Micro Total Analysis System) more than 20 years ago (MGW90), the implementation of microfluidic systems in areas like pharmaceuticals, biotechnology, public health and agriculture is constantly growing. This technology, also termed as Lab-on-a-Chip, implies the usage of a single microchip consisting of a network of channels, which is capable of performing of all steps required for (bio-)chemical synthesis and analysis on small sample volumes.

The aim of this work is to demonstrate a new concept of chiral separation in a colloidal model system. Colloidal suspensions are often used as model systems for molecular or atomic systems. Due to defined shape and surface of individual particles, tunable particle-particle interactions and the possibility of manipulation with external fields, colloids serve as an appropriate model system in various fields of fundamental research. The major benefit of colloidal systems arises from the mesoscopic particle size which allows convenient imaging of individual particle trajectories by means of optical microscopy.

Results of this work are presented in chapter 5, which includes the description of the model system, demonstration of chiral purification in a microfluidic channel and discussion of the separation mechanism. Micron-sized three dimensional chiral particles fabricated by photolithography are used as a model system. Due to fluorescent labeling, their motion in helical flow field inside a patterned microfluidic channel can be separately followed by video microscopy. The comparison of measurements with particles of different chirality reveals an enantio specific trajectory distribution. It can be demonstrated, that right handed particles are focused in the center of the right-hand helical flow, whereas particles of opposite chirality preferentially move close to the channel walls. Owing to the inhomogeneous velocity profile within the channel, any differences in the spatial particle distribution must lead to variations in the mean particle velocity. An injection of a single pulse of a racemic mixture demonstrates a potential separation technique, which is based on differences in retention times for both enantiomers. Experimental results are confirmed by numerical simulations which demonstrate how the coupling of rotational and translational degrees of freedom leads to differences in the trajectories of particles of opposite chirality.

The results obtained in this work demonstrate a separation mechanism for chiral particles which does not rely on material specific interactions. The separation takes place due to hydrodynamic interactions on micrometer scale. The question remains open whether this method can be applied on chiral molecules by downscaling the system. On the submicrometer length scale the influence of Brownian motion increases, which probably will destroy the enantio specific spatial distribution. However, it can be estimated that our method is applicable for separation of chiral particles on nanometer scale if smaller channels with optimized geometry are used.

Parts of this work have been submitted for publication:

- M.Aristov, R.Eichhorn, C.Bechinger, Separation of chiral colloidal particles in a helical flow field, *Soft Matter* 9 (8), 2525 - 2530 (2013)

1 Einleitung

Die Händigkeit bzw. Chiralität von Objekten existiert in der Natur auf allen Längenskalen von der molekularen bis zur makroskopischen Ebene. Diese geometrische Eigenschaft ausgedehnter Körper beinhaltet, dass das Spiegelbild mit dem Original nicht zur Deckung gebracht werden kann. Die Entdeckungen von Pasteur, die mehr als 150 Jahre zurückliegen (Gal08), haben das Interesse an molekularer Chiralität und ihrer Einwirkung auf biologische Systeme geweckt. Es ist seither bekannt, dass Enantiomere, d.h. Moleküle, die unterschiedliche Händigkeit aufweisen, in einer chiralen Umgebung, z. B. einem lebenden Organismus, verschiedene Reaktionen bewirken. Chirale Komponenten chemischer Verbindungen unterscheiden sich unter anderem in ihren sensorischen Eigenschaften wie Geruch und Geschmack. So werden die Enantiomere von Limonen durch einen Orangen- bzw. Zitronenduft wahrgenommen.

Während natürliche Stoffe meistens nur in einer Chiralität vorkommen, werden bei einer künstlichen Synthese beide Enantiomere typischerweise in gleichen Anteilen hergestellt. Die beiden Komponenten solcher racemischer Mischungen haben oft sehr unterschiedliche Eigenschaften in Bezug auf ihre physiologische Aktivität, ihren Wirkungsmechanismus, ihre Toxizität und Nebenwirkungen. Die Vermarktung eines Arzneistoffes als Racemat kann wie im Fall von Thalidomid zu dramatischen Folgen führen: ein als Schlaf- und Beruhigungsmittel verschriebenes Medikament führte zu schweren körperlichen Schäden bei Neugeborenen (AE99). Das Anwachsen der Aufmerksamkeit in Bezug auf chiralitätsspezifische Unterschiede in chemischer, biologischer und pharmakologischer Wirkung der Enantiomere veranlasste in vielen Ländern die Einführung gesetzlicher Richtlinien, die während der Entwicklung chiraler Arzneimittel eingehalten werden müssen. Dabei werden neben der quantitativen Bestimmung der Zusammensetzung chiraler Arzneistoffe pharmakologische Untersuchungen beider Bestandteile verlangt (FDA92). Daher ist die Entwicklung leistungsfähiger und zuverlässiger Separationsmethoden und Analysetechniken von zentraler Bedeutung bei der Herstellung von Arzneimitteln (ACC02), Düngemitteln (ZWZ⁺12), Lebensmittelzusätzen (Fri99) und Duftstoffen (ABF⁺04).

Enantiomerengewinnung erfolgt meistens durch Trennung einer racemischen Mischung, wobei hier eine Vielzahl von Methoden zur Auswahl steht (MFL01). Die typischen Separationstechniken wie Chromatographie und Elektrophorese basieren auf der Verwendung homochiraler Phasen, die selektiv mit einem der Enantiomere reagieren. Die Suche nach einem passenden chiralen Selektor erfolgt in jedem einzelnen Fall nach einer zeitaufwendigen und kostspieligen "trial and error" Methode. Eine vielseitig anwendbare, auch in kommerzieller Hinsicht interessante Separationstechnik konnte bisher nicht entwickelt werden.

Neuartige alternative Konzepte sollten dabei helfen, die Schwierigkeiten der herkömmlichen Trennverfahren zu überwinden. In einer Reihe theoretischer Arbeiten wurde die Möglichkeit chiraler Trennung ohne Verwendung enantiomerenreiner Zusatzstoffe diskutiert (Wel98). Die Separation von Objekten unterschiedlicher Chiralität kann in Systemen mit gebrochener Symmetrie (SER10; BFE⁺12) erreicht werden. Ein anderer Ansatz nutzt hydrodynamische Effekte aus,

die in inhomogenen Strömungen wie Scher- (MD05) oder Rotationsflüssen (KSTH06) auf der Mikrometer- und Nanometerskala entstehen. Experimentell wurden chiralitätsspezifische Effekte im Scherfluss bei unterschiedlichen Reynolds-Zahlen demonstriert, wobei Systeme von einigen Zentimetern (CC07), Millimetern (MAD08) und schließlich auch Mikrometer Größe (MFPS09) untersucht wurden. Eine erfolgreiche Trennung einer racemischen Mischung dreidimensionaler Teilchen auf Mikrometerskala konnte aber bislang nicht präsentiert werden.

Das Konzept chiraler Trennung in mikrofluidischen Kanälen stellt eine attraktive Lösung gegenüber chemischen Verfahren dar. Das vor mehr als 20 Jahren gegründete Forschungsgebiet (MGW90), das später als μ TAS (engl.: *Micro Total Analysis System*) oder *Lab-on-a-Chip* bezeichnet wurde, hat sich in vielen Anwendungsgebieten der Chemie und Biologie etabliert. Darunter versteht man experimentelle Systeme, die auf einem wenige Zentimeter großen Chip angeordnet sind und dank ihrer vielfältigen Bauelemente zur Synthese und vollständigen Analyse kleinster Probenmengen eingesetzt werden können.

In dieser Arbeit wird ein neuartiges Konzept zur Enantiomertrennung in einem Modellsystem bestehend aus kolloidalen Suspensionen chiraler Teilchen in helikalen mikrofluidischen Strömungen demonstriert. Kolloidale Suspensionen werden oft als Modelle für molekulare und atomare Systeme verwendet. Wegen der vielfältigen Beeinflussungsmöglichkeiten mit äußeren Feldern, steuerbaren Wechselwirkungen zwischen den Teilchen und definierter Form und Oberfläche einzelner Partikel finden sie vielseitige Anwendung im Bereich der Grundlagenforschung. Ein weiterer Grund für die Verwendung kolloidaler Teilchen als Modellsystem ist ihre mesoskopische Größe. Die Dynamik des Systems kann durch Verfolgung einzelner Teilchenbahnen mittels optischer Mikroskopie erfasst werden.

In Kapitel 2 wird als Motivation die Bedeutung chiraler Trennung für die chemische Industrie erläutert, wobei die Eigenschaften der Enantiomere und die gängigen Separationsmethoden beschrieben werden. Experimentelle Schwierigkeiten, die trotz langjähriger Forschung auf diesem Gebiet unvermeidbar bleiben, fordern alternative Trennverfahren. Es werden Konzepte vorgestellt, die auf Verwendung chemischer Zusatzstoffe verzichten und damit universelle Trennung auf unterschiedlichen Längenskalen ermöglichen. Eine Vielzahl von neuartigen Strategien, die in einer Reihe theoretischer und experimenteller Arbeiten vorgeschlagen wurden, basieren auf hydrodynamischen Wechselwirkungen chiraler Komponenten in inhomogenen mikrofluidischen Flüssen.

Kapitel 3 befasst sich mit der Beschreibung physikalischer Eigenschaften, die charakteristisch für Strömungen auf der Mikrometerskala sind. Die Miniaturisierung eines Kanals führt zu einem speziellen Regime der kleinen Reynolds-Zahlen, das durch viskose Reibung dominiert wird. Es werden Effekte diskutiert, die für das untersuchte experimentelle System relevant sind. Dabei werden typische Strömungstypen beschrieben und die Wechselwirkungen kolloidaler Teilchen mit der umgebenden Flüssigkeit erläutert. Es werden einige angewandte Beispiele vorgestellt, die sich im Wesentlichen auf Separation in kolloidalen und biologischen Systemen beziehen.

In Kapitel 4 werden die in dieser Arbeit verwendeten experimentellen Methoden vorgestellt, die zur Herstellung mikrofluidischer Chips eingesetzt werden. Eine als Soft Lithography bezeichnete Technik dient zur Produktion der Probenzellen, die aus Bauelementen von einigen Zehn bis Hundert Mikrometern Größe aufgebaut sind. Es werden ebenfalls die Methoden der Videomikroskopie beschrieben, die zur Untersuchung des experimentellen Systems eingesetzt

werden.

In Kapitel 5 werden experimentelle Ergebnisse präsentiert, die eine erfolgreiche Trennung einer racemischen Mischung demonstrieren. Als Modellsystem dienen kolloidale Teilchen einer definierten Form, die mittels Photolithographie hergestellt wurden. Es wird gezeigt, dass wenige Mikrometer große Teilchen unterschiedlicher Chiralität in einer helikalen Strömung anhand voneinander abweichender Verweilzeiten getrennt werden können. Der Separationsmechanismus kann durch eine genaue Analyse einzelner Trajektorien erläutert werden. Die Unterschiede in der mittleren Strömungsgeschwindigkeit entlang des Kanals werden durch die chiralitätsspezifische räumliche Aufteilung in einem inhomogenen Geschwindigkeitsfeld erreicht. Experimentelle Beobachtungen werden durch numerische Simulationen bestätigt, die als Grundlage für die Trennung die Kopplung zwischen translatorischen und rotatorischen Freiheitsgraden während Teilchenbewegung annehmen.

Die in dieser Arbeit gewonnenen Ergebnisse zeigen, dass Enantiomerentrennung ohne Verwendung chiraler Selektoren auf Mikrometerskala erreicht werden kann. Die Frage nach der Anwendbarkeit dieser Methode auf molekulare Systeme durch Skalierung des Kanals zu kleineren Dimensionen bleibt noch offen. Im Submikrometerbereich gewinnt Brownsche Bewegung zunehmend an Bedeutung, was vermutlich zur Zerstörung chiralitätsspezifischen räumlichen Aufteilung führen kann. Es kann jedoch erwartet werden, dass unsere Methode bei Verwendung kleinerer Kanäle mit optimierter Geometrie zur Trennung chiraler Objekte im Nanometerbereich eingesetzt werden kann.

Teile dieser Arbeit sind bereits zur Publikation eingereicht:

- M.Aristov, R.Eichhorn, C.Bechinger, Separation of chiral colloidal particles in a helical flow field, *Soft Matter* 9 (8), 2525 - 2530 (2013)

2 Stand der Forschung: chirale Trennung

Spezielle Händigkeit von Objekten wird in der Natur von der molekularen bis zur makroskopischen Skala beobachtet und zählt zu einem wichtigen Forschungsschwerpunkt der Chemie, Biologie, Physik und angewandten Wissenschaften wie Pharmakologie, Lebensmittelchemie und Optik. Es ist bekannt, dass Enantiomere in einer chiralen Umgebung oft unterschiedliche chemische Eigenschaften besitzen. Ein anderes wichtiges Merkmal chiraler Verbindungen ist der bei Bestrahlung mit zirkular polarisiertem Licht auftretende *Zirkulardichroismus* (CD). Im Unterschied zu natürlich vorkommenden Systemen, wo stets nur ein Enantiomer gebildet wird, entstehen während der künstlichen Synthese beide Chiralitäten im gleichen Verhältnis. Die Separation eines enantiomerenreinen Stoffes aus einer racemischen Mischung ist daher von zentraler Bedeutung bei der Herstellung von Arzneimitteln (ACC02), Düngemitteln (KH10), Lebensmittelzusätzen (Fri99) und Duftstoffen (ABF⁺04). Im Folgenden wird ein Überblick über das Forschungsgebiet chiraler Trennung gegeben, wobei zuerst konventionelle chemische Trennmethode vorgestellt werden. Darüber hinaus werden alternative Separationsmethoden diskutiert, welche auf die Verwendung chiraler Selektoren verzichten, und daher potentiell universelle Trennung auf unterschiedlichen Längenskalen ermöglichen.

2.1 Chirale Trennung

2.1.1 Chirale Moleküle: Terminologie

Im Folgenden werden die wichtigsten Begriffe der Stereochemie genannt und erläutert, die speziell für chirale Moleküle angewendet werden. Grundsätzlich unterscheidet man zwischen Isomeren, Stereoisomeren und Enantiomeren, wobei die Hierarchie der Klassifizierung von letzteren zu erst genannten aufsteigt (vgl. Abb. 2.1 aus (Sta10)). Alle chemischen Verbindungen, die aus gleichen Atomen aufgebaut sind, werden zur Gruppe der Isomere zusammengefasst. Isomere eines Moleküls besitzen die gleiche Molekülmasse. Im Allgemeinen sind es aber verschiedene Substanzen mit unterschiedlichen chemischen und physikalischen Eigenschaften. Diese Hauptgruppe wird in Strukturisomere (auch Konstitutionsisomere genannt) und Stereoisomere aufgeteilt. Wenn sich Verbindungen mit gleicher atomarer Zusammensetzung in ihrem räumlichen Aufbau unterscheiden, dann spricht man von Strukturisomerie. Dabei unterscheidet man zwischen Verbindungen, die sich nur in der Anordnung ihrer Funktionalgruppen unterscheiden (positional Isomers) und solchen, bei denen die Funktionalgruppen unterschiedlich aufgebaut sind (functional Isomers). Stereoisomere sind Verbindungen, die aus gleichen Atomen aufgebaut sind und die gleiche Reihenfolge der Bindungen aufweisen. Enantiomere zählen zu einem besonderen Typ der Stereoisomere. Sie existieren in zwei zueinander spiegelsymmetrischen Formen, die nicht deckungsgleich sind. Ein Enantiomerenpaar besitzt bis auf die Eigenschaft, zirkular polarisiertes Licht in unterschiedliche Richtungen zu drehen, keine physikalisch-chemischen Unterscheidungsmerkmale in

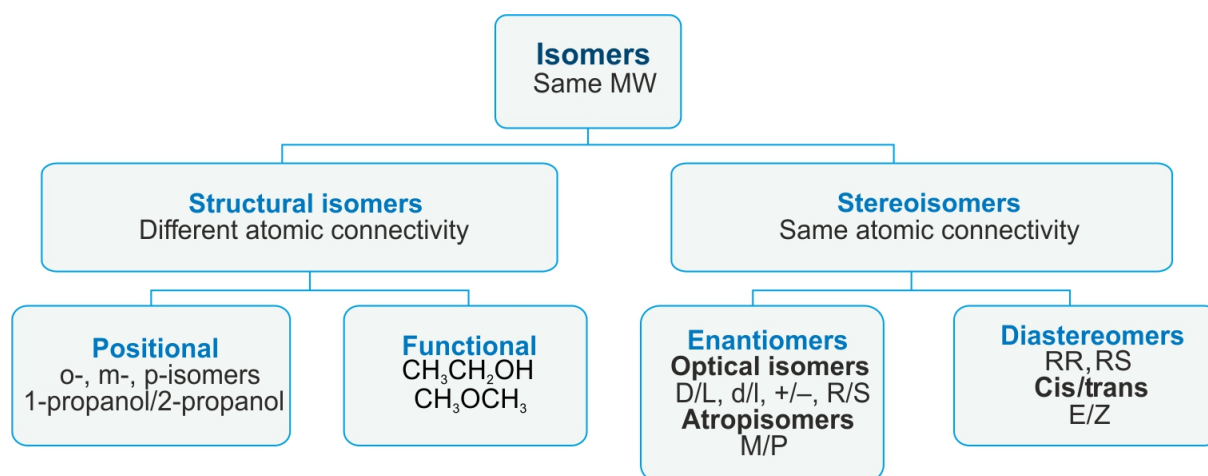


Abbildung 2.1: Stereochemische Klassifizierung aus (Sta10).

achiraler Umgebung. Bei Reaktionen mit anderen chiralen Molekülen, die z. B. in biochemischen Prozessen stattfinden, zeigen die Enantiomere jedoch markante Unterschiede. In Abbildung 2.2 (a) ist ein Enantiomerenpaar schematisch dargestellt. Ein chirales Molekül muss mindestens ein chirales Zentrum, auch stereogenisches Zentrum genannt, aufweisen. Bei organischen Verbindungen ist dies in der Regel ein Schwefel- oder Kohlenstoffatom, an welches sich vier unterschiedliche Atome oder Gruppen binden. In diesem Fall kann das Spiegelbild des Moleküls nicht mit dem ursprünglichen Molekül zur Deckung gebracht werden, das Original und das Spiegelbild sind also chiral.

Diastereomere zählen zu der zweiten Kategorie der Stereoisomere. Im Gegensatz zu Enantiomeren sind diese nicht wie ein Objekt und sein Spiegelbild miteinander verwandt und weisen ähnliche, jedoch nicht identische physikalisch-chemische Eigenschaften auf.

Bei der Bezeichnung der Moleküle nach ihrer Chiralität sind mehrere Nomenklaturen bekannt, die auf unterschiedlichen Prinzipien basieren (CW01). Abhängig davon, ob eine Verbindung die Schwingungsebene des polarisierten Lichts im Uhrzeiger- oder gegen den Uhrzeigersinn dreht, wird sie als *dextrorotatorisch*, *d*, bzw. (+) oder als *levorotatorisch*, *l* bzw. (-) bezeichnet. Eine andere Methode, die meistens von Biochemikern zur Bezeichnung der Kohlenhydrate und Aminosäuren verwendet wird, benutzt die dextrorotatorische Form des Glycerinaldehyds als Referenzmolekül. Die Enantiomere werden mit Großbuchstaben D- und L- benannt, die in diesem Fall nicht mit optischen Eigenschaften der Substanzen verknüpft sind. Ein nach Cahn-Ingold-Prelog benanntes System, das zur Zeit von der IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) empfohlen wird, basiert auf der Kenntnis der räumlichen Struktur eines Stereoisomers. Ein Molekül wird danach mit R (rectus, lat. für rechts), oder S (sinister, lat. für links) bezeichnet. Bei Molekülen mit einem deutlichen helikalen Aufbau wird zwischen P (für Plus) und M (für Minus) Strukturen unterschieden. Es ist anzumerken, dass alle aufgezählten Bezeichnungen in keiner Weise verknüpft sind.

Sind gleiche Atome in zwei zueinander spiegelbildlichen Geometrien angeordnet, so spricht man von Konfigurations-Chiralität. Sind unterschiedliche Atome an das gleiche Gerüst (oft: Tetraeder, C- oder S-Atom) derart gebunden, dass ein Objekt und sein Spiegelbild entstehen, so spricht man von Konstitutions-Chiralität.

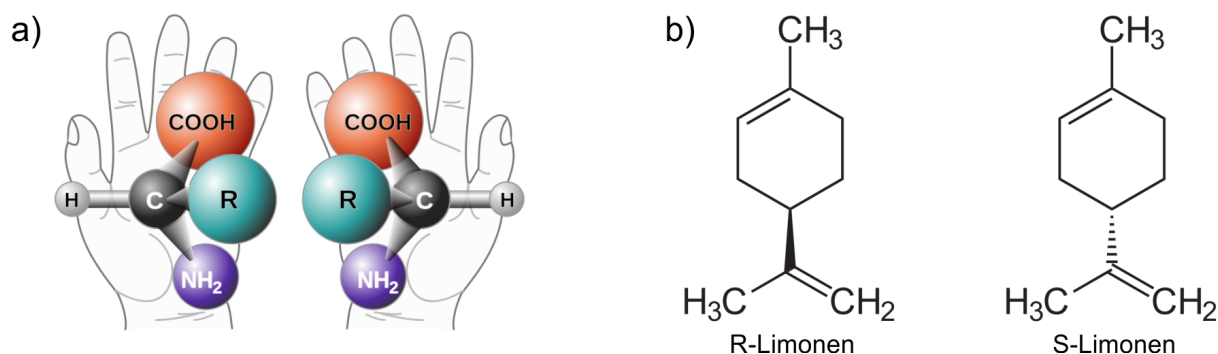


Abbildung 2.2: (a) Enantiomere eines chiralen Moleküls sind wie rechte und linke Hand spiegelsymmetrisch zueinander (Abb. aus (CHI)). (b) Strukturformel für R- und S-Limonen.

Liegen beide Enantiomere in einem Gemisch im gleichen Verhältnis vor, so spricht man von einer racemischen Mischung, oder einem Racemat. Das therapeutisch wirksame Enantiomer wird als Eutomer bezeichnet. Das andere Enantiomer, das keine erwünschte Wirkung zeigt, oder unerwünschte Nebenwirkungen mit sich bringt, nennt man Distomer.

2.1.2 Eigenschaften der Enantiomere - biologische und physiologische Wirkungen

Enantioselektivität ist eine wichtige Eigenschaft, die allen lebenden Organismen zugeschrieben werden kann. Der Grund dafür ist die Händigkeit der Biomoleküle, die als Bestandteile in Rezeptoren, Enzymen und Ionenkanälen vorhanden sind. So können verschiedene Enantiomere einer Verbindung zu unterschiedlichen Geruchseindrücken führen (LT99). Ein Beispiel für enantioselektive Geruchswahrnehmung ist der natürlich vorkommende Stoff *Limonen*: die R- bzw. S-Form trägt den Geruch von Limonen bzw. Orangen (vgl. Abb. 2.2 (b)). Die Bestimmung der jeweiligen Enantiomerenanteile in pflanzlichen Produkten ist eine wichtige Aufgabe für die Lebensmittelindustrie. Sie ermöglicht die Kontrolle über die Herkunft, erlaubt die Feststellung der Behandlungsmethoden (BSMF⁺10) und prüft die Authentizität der Produkte (BCR11).

Enantiomere pharmakologisch aktiver Verbindungen können unterschiedliche Eigenschaften z.B. in Bezug auf ihre physiologische Aktivität, ihren Wirkungsmechanismus, ihre Toxizität und Nebenwirkungen besitzen. Tragische Folgen wurden durch den Arzneistoff *Thalidomide* (AE99) verursacht, der in den 60-er Jahren schwangeren Frauen verschrieben wurde. Während die R-Form des Medikaments als Schlaf- und Beruhigungsmittel wirkt, ist das S-Enantiomer extrem teratogen. Zur Zeit sind in vielen Ländern Bestimmungen der Aufsichtsbehörden wirksam, die vom Produzenten genaue Kenntnis über die chirale Zusammensetzung eines Arzneistoffes und die pharmakologische Wirkung jedes Enantiomers verlangen. Diese Richtlinien gelten für alle neuen Medikamente, die bei medizinischen Bedenken nur in einer Chiralität hergestellt werden. Der Begriff *racemic switch* bedeutet die Entwicklung eines enantiomerenreinen Arzneimittels aus einem vorher als Racemat vermarktetem Produkt (ACC02). Der Umstieg erhöht in vielen Fällen die Effizienz des Medikaments, verhindert unerwünschte Nebenwirkungen oder eröffnet neue therapeutische Effekte. Auch der Ausschluss unwirksamer Komponenten aus einem Präparat wirkt sich positiv aus, weil dadurch die als isomere Ballast bezeichnete 50-prozentige Verunreinigung

2.1. CHIRALE TRENNUNG

eines Arzneistoffs vermieden wird. Ein weiterer Vorteil für die Pharmaindustrie besteht in der Verlängerung der Patente für vorher als Racemate vermarktete Medikamente.

Wird eine chemische Verbindung synthetisiert, so liegt sie in der Regel als Racemat vor. Im Gegensatz dazu kommen die in der Natur vorliegende Enantiomere meistens in jeweils einer der Formen vor. Zur Herstellung enantiomerenreiner Produkte können unterschiedliche Strategien genutzt werden. Manche Stoffe können aus natürlichen chiralen Ausgangssubstanzen, die zu einem sog. *chiral pool* gehören, produziert werden. Eine weitere Möglichkeit ist die *asymmetrische Synthese*, wobei ein Enantiomer bevorzugt oder im Idealfall ausschließlich gebildet wird. Aufgrund des hohen Aufwands und der damit verbundener Kosten wird jedoch meistens die Synthese eines Racemats bevorzugt, das anschließend in enantiomerenreine Bestandteile getrennt wird. Der enorme Bedarf an enantiomerenreinen Produkten fordert die Entwicklung von effektiven Separationsmethoden und zuverlässigen analytischen Techniken zur quantitativen Kontrolle der Enantiomerenreinheit.

2.1.3 Chirale Nanoteilchen

Chirale Strukturen auf Nanometerskala finden vielfältige Anwendungen z.B. bei der Entwicklung von Metamaterialien oder zur Detektierung und Trennung chiraler Substanzen. Bei der Herstellung der Nanostrukturen werden grundsätzlich zwei verschiedene Strategien verfolgt. In einem *Top-Down*-Prozess wird die gewünschte Geometrie z.B. durch Elektronenstrahl-Lithographie gezielt produziert (HSW⁺12). Die Auflösung im Submikrometerbereich und die eingeschränkte Wahl der realisierbaren Strukturgeometrien in Mehrschichtverfahren begrenzen die Möglichkeiten dieser Methoden. In einem *Bottom-Up*-Verfahren werden die Nanostrukturen durch Selbstorganisation kleinerer Bausteine produziert. In diesem Fall stellt die Kontrollierbarkeit der Organisationsprozesse eine Herausforderung dar. Meisten werden dabei chirale "Gerüste" (engl.: *templates*) verwendet, die durch gerichtete Synthese hergestellt werden müssen. Im Folgenden werden einzelne Beispiele für chirale Systeme auf Nanometerskala aufgelistet.

Chirale metallische Nanoteilchen besitzen aufgrund der Plasmonen-Wechselwirkungen zwischen ihren anisotrop angeordneten Bestandteilen besondere optische Eigenschaften. *Zirkulardichroismus* und *optische Rotationsdispersion* sind in solchen Systemen viel stärker ausgeprägt, als in optisch aktiven chemischen Substanzen, was z.B. zur Entwicklung von chiralen Sensoren eingesetzt werden kann (HCJ⁺10). Ein als *DNA-Origami* bezeichnetes Verfahren, das zur Herstellung komplexer dreidimensionaler Strukturen eingesetzt werden kann, basiert auf Selbstorganisation

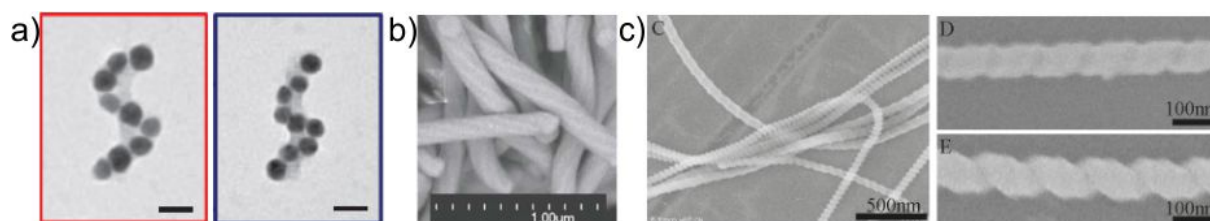


Abbildung 2.3: (a) Helikale Nanoteilchen, hergestellt mit *DNA-Origami* Methode aus (KSF⁺12). Länge des Balkens: 20nm. (b) und (c) Mesoporöse Silica-Teilchen, hergestellt aus chiralen ((b), aus (CLO⁺04)) und achiralen ((c), aus (ZHQL09)) Tensid-Molekülen.

metallischer Kolloide, die selektiv mit DNA-Strängen verbunden werden. Mit dieser Methode können künstliche tetraedrische "Moleküle" (MCA09) oder Spiralen (KSF⁺12) mit Abmessungen unter 100 nm hergestellt werden (vgl. Abb. 2.3 (a)).

Eine weitere *Bottom-Up*-Technologie wird zur Herstellung mesoporöser Silica-Teilchen eingesetzt. Hier werden selbstorganisierte Strukturen aus amphiphilen Molekülen als *Template* (engl.: Vorlage) benutzt. Silica Vorstufen lagern sich an das Gerüst aus organischen Molekülen an und übernehmen seine Form auf molekularer und supramolekularer Ebene. Dabei entstehen helikal gewundene poröse Stäbchen mit Durchmesser von ca. 100 nm und einigen Mikrometern Länge. Rechts- und linkshändige helikale Silica Nanoteilchen wirken als effektive chirale Initiatoren während der Durchführung asymmetrischer Synthese (SKU⁺03) sowie als Katalysatoren oder enantioselektive Wirkstofflieferanten in pharmakologischen Anwendungen. Es können sowohl chirale (CLO⁺04; QC11; WWS⁺06), als auch achirale Tensid-Moleküle (YZY⁺06; ZHQL09) als Ausgangsmaterial eingesetzt werden (vgl. Abb. 2.3 (b, c)). Im letzteren Fall ist das Entstehen der helikalen Struktur durch Minimierung der freien Oberflächenenergie begünstigt. Es sind sowohl rechts- als auch linkshändige helikale Strukturen im 1:1 Gemisch vorhanden.

In Selbstorganisationsprozessen mit chiralen Molekülen wird die Chiralität der Bausteine nicht immer auf die supramolekulare Struktur übertragen (SSMS04; HM10). Es sind Systeme bekannt, in denen sowohl aus achiralen, als auch aus enantiomerenreinen Molekülen ein racemisches Gemisch, oder Strukturen mit "falscher" Chiralität entstehen (TFG06; PFF⁺06).

2.1.4 Chirale Trennung: konventionelle Separationsmethoden

Chirale Trennung wurde zum ersten Mal von Louis Pasteur im Jahre 1848 durchgeführt (Pas91). Damals hat er Kristalle eines Ammoniumsalzes der Weinsäure anhand ihrer spiegelbildlichen Form manuell getrennt und die optische Aktivität ihrer wässrigen Lösungen bestimmt. Aus der Beobachtung, dass die beiden Lösungen die Polarisation des Lichts in unterschiedliche Richtungen gedreht haben, erkannte er einen Zusammenhang zwischen der makroskopisch sichtbaren Händigkeit der Kristalle und dem räumlichen Aufbau der Moleküle. Heutzutage sind zahlreiche Verfahren bekannt, die zur Trennung racemischer Gemische und zur Analyse ihrer Bestandteile eingesetzt werden können. Im Folgenden werden die gängigsten Separationsmechanismen besprochen, wobei die technischen Details für jeweilige Anwendungen wegen ihrer Vielfalt ausgelassen werden. Im Hinblick auf die bei konventioneller Enantiomerentrennung auftretenden technischen Schwierigkeiten werden anschließend alternative Separationsmethoden diskutiert.

Bevorzugte Kristallisation (engl.: preferential crystallisation) (CBJ80) ist eine Separationsmethode, die auf historischen Experimenten von Pasteur basiert. Technisch realisierbar ist sie nur für eine kleine Gruppe der konglomeratbildenden Systemen, die in der festen Phase als unmischbare homochirale Kristalle vorliegen. Dazu zählen 5 % bis 10 % der chiralen Systeme, der Rest kristallisiert als eine racemische Verbindung und kann nur bedingt durch Kristallisation getrennt werden (PELSM06). Eine weitere Separationsmethode, die ebenfalls von Pasteur stammt, ist die *fraktionierte Kristallisation* (WWV⁺12) der diastereomeren Salze, die aus einer racemischen Base und einer enantiomerenreinen Säure gewonnen wurden. Aufgrund der unterschiedlichen physikalischen Eigenschaften der Diastereomere erfolgt die Kristallausfällung beider Sorten mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten. Die Effizienz beider Separationsmethoden kann durch Anreicherung der racemathaltigen Lösung mit einem der Enantiomere erhöht werden.

2.1. CHIRALE TRENNUNG

Chromatographische Verfahren (GS06) dominieren in den letzten Jahrzehnten über andere Trennmethoden, wobei *Hochleistungsflüssigkeitschromatographie* (engl. High Performance Liquid Chromatography, HPLC) (CPM⁺11) als präparative Technik für nichtflüchtige Substanzen und *Gaschromatographie* (GC) (BM12) zur Trennung verdampfter Stoffe am häufigsten angewendet werden. Hier wird die zu trennende Substanz gelöst in einem Eluent (mobile Phase) durch eine Trennsäule gepumpt, welche die stationäre Phase enthält. Aufgrund unterschiedlicher Wechselwirkungen der einzelnen Bestandteile mit der stationären Phase erscheinen die zu trennenden Komponenten zu unterschiedlichen Zeiten (Retentionszeiten) am Ausgang der Trennsäule. Grundsätzlich können chromatographische Methoden in zwei Kategorien unterteilt werden. In einer *direkten* Trennung werden Diastereomere mit der chiralen stationären Phase (CSP) (Bee11) gebildet, während bei der *indirekten* Trennung ein enantiomerenreiner Reagent der mobilen Phase beigemischt wird. Im letzteren Fall erfolgt die Trennung aufgrund unterschiedlicher physikalischen Eigenschaften der gebildeten Diastereomere.

Kapillarelektrophorese (CE) (Cha07; VB00) basiert wie die oben genannten chromatographischen Methoden auf enantioselektiven intermolekularen Wechselwirkungen zwischen dem Analyt und dem chiralen Selektor. Im Unterschied zu HPLC oder GC erfolgt hier die Trennung in einem flüssigen Einphasensystem aufgrund elektrophoretischer Kräfte. Die gebildeten diastereomeren Komplexe zeigen im elektrischen Feld eine unterschiedliche Mobilität und können so getrennt werden. Die Suche nach einem passenden chiralen Selektor erfolgt wie in HPLC nach der zeitaufwendigen "trial and error" Methode. Dadurch, dass die potenziell wirksamen Selektoren nicht in die stationäre Phase der Trennsäule eingebaut werden müssen, wird der Erprobungsprozess deutlich vereinfacht.

Eine Separationsmethode, die im kontinuierlichen Modus betrieben werden kann, erfolgt mithilfe *enantioselektiver Membranen* (XCD08). Diese sind entweder aus chiralen Polymeren aufgebaut, oder enthalten chirale Selektoren (z. B. Antikörper (LMT⁺02) oder Enzyme (LM97)), die in eine nanoporöse Membran inkorporiert sind. Der selektive Transport basiert auf unterschiedlicher Bindungsaffinität der Enantiomere mit dem chiralen Selektor. Abhängig von der Stärke der entstehenden Bindungen unterscheidet man zwischen diffusions-selektiv oder adsorptions-selektiv wirkenden Membranen. Im Fall schwacher Bindungen wird der diffusive Transport des bevorzugten Enantiomers durch abwechselnde Adsorption und Desorption an die Selektormoleküle erleichtert (engl.: facilitated transport mechanism). Bei starken Bindungen adsorbiert ein Enantiomer, das andere kann ungehindert durch die Membran diffundieren (engl.: retarded transport mechanism).

Kinetische Enantiomerentrennung basiert auf unterschiedlichen Reaktionsgeschwindigkeiten der Enantiomere mit einem chiralen Reagenz. Das schnell reagierende Enantiomer wird in ein ebenfalls chirales Produkt umgewandelt, das reaktionsträge Enantiomer bleibt größtenteils unverändert zurück. Zum ersten Mal wurde dieser Prozess ebenfalls von Pasteur in 1858 angewandt. Er stellte fest, dass während der Fermentation des racemischen Ammonium-Tartrats durch den Schimmelpilz *Penicillium glaucum* das dextrorotatorische Enantiomer bevorzugt vernichtet wird. Heutzutage werden zur Racematenspaltung sowohl Biokatalysatoren (GAE05) (Enzyme und Mikroorganismen) als auch chemische Katalysatoren (VJ05) (chirale Säuren und Basen oder Metallkomplexe) verwendet.

Neben den aufgezählten Separationstechniken sind auch vielfältige Modifikationen und Hybrid-

verfahren bekannt, die die Effizienz der Trennung für jeweilige Anwendungen erhöhen. In den letzten Jahren wächst das Interesse an der Miniaturisierung der vorhandenen Separationstechniken (SM09; BL03). Traditionelle chromatographische Säulen können durch winzige Kapillaren und Mikrochips ersetzt werden. Die Verkleinerung der Verfahren auf Chipgröße ermöglicht eine effiziente Trennung innerhalb von wenigen Sekunden. Die optimierten Methoden können somit in Echtzeit-Kontrollsystemen oder transportablen Analyseeinrichtungen eingesetzt werden. Alle oben genannten Separationsmethoden basieren auf stereospezifischen Wechselwirkungen zwischen Enantiomeren des zu trennenden racemischen Gemisches und einem *enantiomerenreinen Selektor, Katalysator oder Auxiliar* (Hilfsreagenz) (MFL01). In *direkten Separationsmechanismen* werden aus den beteiligten Molekülen diastereomere Paare gebildet. Am Zustandekommen der dabei entstehenden nichtkovalenten Bindungen können ionische Bindungen, Wasserstoffbrückenbindungen, Dipol-Dipol-, $\pi-\pi$ -Wechselwirkungen sowie Van-der-Waals-Wechselwirkungen beteiligt sein (vgl. Abb. 2.4). In einem *indirekten Separationsprozess* entstehen kovalent gebundene Diastereomere, die anhand ihrer unterschiedlichen physikalisch-chemischen Eigenschaften getrennt werden. Das Hilfsreagenz muss in einem zusätzlichen Prozessschritt abgespalten werden. Die Auswahl eines passenden oder die Entwicklung eines neuen chiralen Selektors für diverse racemische Mischungen stellt die größte Herausforderung in der Enantiomerentrennung dar. Meistens wird eine Vorauswahl anhand der Kenntnis der Molekülstruktur und der beteiligten Molekülgruppen getroffen. Eine erfolgreiche Trennung kann aber nur nach einer zeitaufwendigen "trial and error" Phase erzielt werden. Die Entwicklung und Verwendung chiraler Selektoren für Enantiomerentrennung sind somit zeitaufwendige und kostspielige Prozesse.

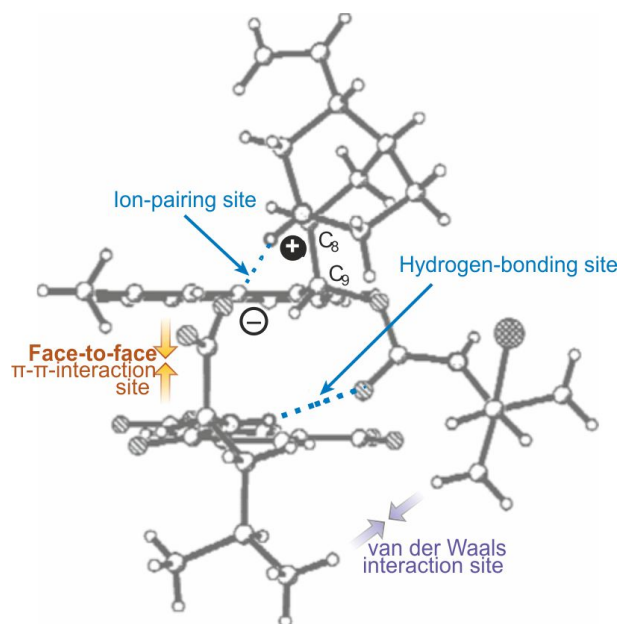


Abbildung 2.4: Struktur eines Selektor-Enantiomer Komplexes zwischen β -chloro-tert-butyl carbamoyl quinine und N-(3,5-dinitrobenzoyl)-(S)-leucine mit eingezeichneten enantioselektiven Wechselwirkungen, aus (MNLL99).

2.1.5 Chirale Trennung: alternative Separationsmethoden

Die Vielzahl der Verfahren, die zur Enantiomertrennung eingesetzt werden, zeigt die Problematik dieses Themengebiets. Es fehlen einheitliche Separationsmethoden, die auf eine große Anzahl der chemischen Verbindungen angewendet werden könnten. Da alle bekannte Verfahren auf chemischen Wechselwirkungen zwischen Molekülen basieren, müssen bei der Wahl des richtigen chiralen Selektors sowohl der Aufbau des zu trennenden Moleküls als auch die Funktionsweise einzelner Gruppen beachtet werden. Methoden, die nur anhand der geometrischen Eigenschaften die Trennung eines racemischen Gemisches ermöglichen und auf Einsatz zusätzlicher Hilfsreagenzien verzichten, wären sehr wünschenswert. Im Folgenden werden Konzepte besprochen, die die Möglichkeit der Enantiomertrennung in einer chemisch achiralen Umgebung auf der Mikrometerskala beschreiben.

Räumliche Trennung in einer achiralen Umgebung

Ein Konzept zur Trennung chiraler Objekte ohne Verwendung enantiomerenreiner Stoffe wurde von Welch vorgeschlagen (Wel98). Zur Demonstration des Separationsprinzips wird folgendes Gedankenexperiment vorgestellt. Boote, deren Ruder entweder nach links oder nach rechts gedreht sind, werden in entgegengesetzte Richtungen abgelenkt, wenn sie auf einem Fluss von der Strömung getrieben werden. Hier wird die Trennung durch die Erfüllung einer Reihe von Einschränkungen erreicht, die an die Richtung der antreibenden Kraft und Geometrie des Systems gestellt werden müssen. Alle Boote bewegen sich aufrecht bezüglich der Wasseroberfläche, alle sind mit ihrem Bug nach vorne orientiert und erfahren eine ablenkende Kraft relativ zu der Strömungsrichtung. Durch gleichzeitige Erfüllung dieser drei Kriterien wird eine räumliche Trennung chiraler Objekte erreicht. Ein Beispiel aus der makroskopischen Welt ist die kollektive Bewegung der Portugiesischen Galeren (lat.: *Physalia physalis*) und der Segelqualen (lat.: *Velevella velevella*). Trennung chiraler Moleküle wäre ebenfalls möglich, vorausgesetzt, dass diese die oben genannten Kriterien erfüllen. Die vertikale Ausrichtung bezüglich einer Ebene wird für amphiphile Moleküle auf einer wässrig-organischen Grenzfläche erreicht. Geladene Moleküle bewegen sich beim Anle-

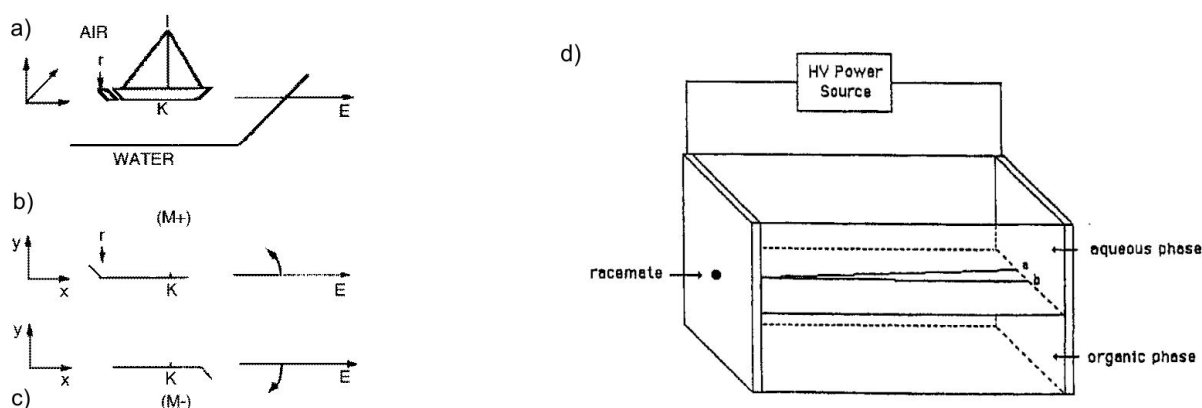


Abbildung 2.5: Enantiomertrennung mittels achiraler Elektrophorese. (a) Chirales geladenes Molekül wird in einem elektrischen Feld \vec{E} seitlich abgelenkt. (b), (c) Orientierung des Moleküls relativ zum \vec{E} -Feld ist entscheidend für die Richtung der Ablenkung, (a)-(c) aus (Gen99). (d) In (Wel98) vorgeschlagenes Design der Trennapparatur für amphiphile chirale Moleküle.

gen eines elektrischen Feldes in Richtung der Elektrode, wobei langgestreckte Moleküle sich mit der die Ladung tragenden Gruppe nach vorne orientieren. Eine Funktionalgruppe, die sich seitlich der langen Achse des Moleküls befindet, würde in diesem System die Funktionsweise des Ruders übernehmen. Das Funktionsprinzip der Enantiomertrennung mit der *achiralen Elektrophorese* (Wel98) ist in Abb. 2.5 skizziert.

Bei Anwendung dieser Trennungsmethode in molekularen Systemen muss jedoch der Einfluss der Brownschen Bewegung beachtet werden (Gen99). Durch die thermische Bewegung werden die Moleküle zufällig im Raum orientiert, was die Effizienz der Trennung deutlich verringert (vgl. Abb. 2.5 (b), (c)). Das bedeutet, dass unter Normalbedingungen eine effiziente Trennung erst für mikrometergroße Objekte möglich ist (TB11). Diese Bedingung ist beispielsweise für kleine chirale Kristalle erfüllt, die auf geneigten flüssigen oder festen Grenzschichten unter Einwirkung der Gravitation gleiten. Man erwartet eine Ablenkung relativ zur Kraftrichtung, die durch die Form und Beschaffenheit der Kristalloberflächen und damit verbundene Anisotropie in der Reibungskraft hervorgerufen wird (Gen99).

Der Ansatz von de Gennes und Welch (Gen99; Wel98) wurde in (SER10) für ein System aus periodisch angeordneten Potentialen weiterentwickelt. Auf dreieckige planare Enantiomere wirkt zusätzlich eine Kraft \vec{A} , die unter einem Winkel α zu einer der Symmetrieachsen des Potential-

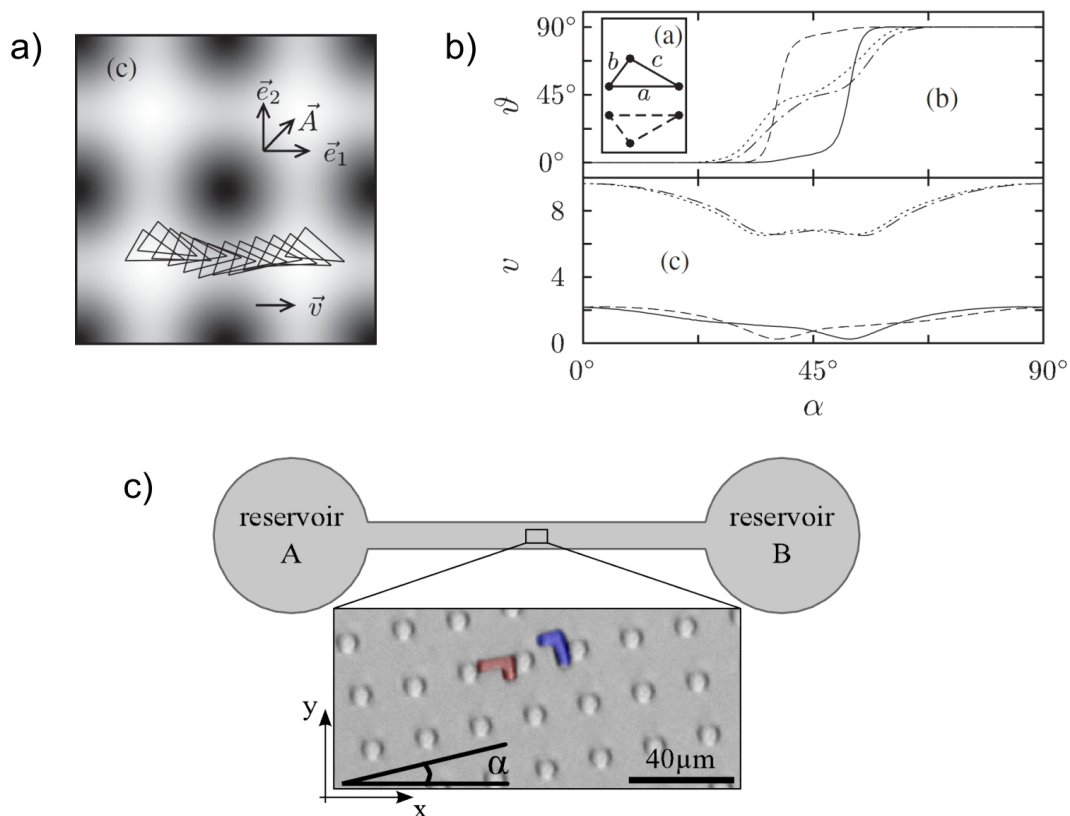


Abbildung 2.6: (a) Ein Enantiomer (als Dreieck dargestellt) wird auf einer periodischen Potentiallandschaft bei Einwirkung der Kraft \vec{A} auf eine der Symmetrieachsen geführt. (b) Zwei Enantiomere können bei bestimmten Winkeln α in unterschiedliche Richtungen ϑ abgelenkt werden. (a, b) aus (SER10). (c) Zweidimensionale Modellenantiomere werden in einem mikrofluidischen Kanal mit periodisch angeordneten Hindernissen in unterschiedliche Richtungen abgelenkt. Aus (BFE⁺12).

gitters ausgerichtet ist. Abhängig von der Amplitude und Richtung der Kraft bewegen sich die Moleküle in unterschiedliche Richtungen ϑ , die im Spezialfall $\alpha = 45$ mit den Symmetrieachsen des Gitters zusammenfallen (vgl. Abb. 2.6). Dieses Konzept ist resistent gegen den Einfluss des thermischen Rauschens und eignet sich somit zur Trennung von ca. $1\ \mu\text{m}$ großer chiraler Objekte. Experimentell wurde diese Separationsmethode in einem mikrofluidischen Kanal mit periodisch angeordneten Säulen geprüft (BFE⁺12). In Abbildung 2.6 (c) ist das experimentelle System gezeigt. Die Symmetrieachse der periodischen Strukturen ist unter einem Winkel α zur Flussrichtung ausgerichtet. Die Ablenkung der zweidimensionalen Modellteilchen wurde für unterschiedliche Werte des Winkels α demonstriert.

Chirale Trennung in inhomogenen Flüssen

Trennung chiraler Teilchen in starken Scherflüssen wurde in (MD05) vorgeschlagen. Es wurde gezeigt, dass Teilchen, die die Form verdrillter Bänder besitzen, abhängig von ihrer Chiralität in unterschiedliche Richtungen abgelenkt werden. Die komplexe Geometrie der Teilchen ruft in einem Scherfluss hydrodynamische Effekte hervor, die bei einfachen Objekten wie z. B. geraden Stäbchen nicht auftreten. Dies führt zu einer Kopplung zwischen Rotation und Translation und einer damit verknüpfter Drift der Teilchen in Richtung der Drehgeschwindigkeit der Flüssigkeit $\mathbf{w} = 1/2\nabla \times \mathbf{v}$. Dabei ist \mathbf{v} die Geschwindigkeit und $\nabla \times \mathbf{v}$ die Vortizität der Strömung. Die Richtung der Driftgeschwindigkeit hängt von der Chiralität des Teilchens ab. Der Effekt wird größer bei hohen Scherraten und abnehmender Diffusionsstärke, da in diesem Regime die Ausrichtung der Teilchen relativ zum Flussfeld erreicht wird. Experimentell wurde die Trennung chiraler Teilchen in Systemen auf Längenskalen von einigen Zentimetern (CC07), Millimetern (MAD08) und schließlich im Mikrometerbereich (MFPS09) demonstriert. Obwohl die Richtung und Stärke der Drift von der Größe des Systems abhängt, konnte die Trennung auf allen Längenskalen beobachtet werden. Es handelt sich also um einen universellen Separationsmechanismus.

Im Folgenden wird ein Experiment präsentiert, in dem die Bewegung helikaler Bakterien in einem Scherfluss untersucht wurde (MFPS09). Marcos et al. beobachteten, dass helikale Bakterien in einem parabolischen Poiseuille-Fluss senkrecht zur Lage der Scherebene abgelenkt werden.

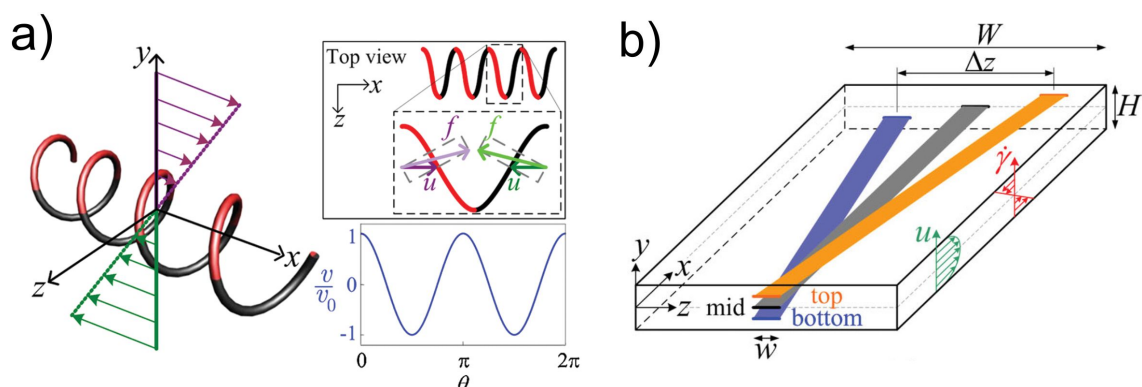


Abbildung 2.7: Helikale Bakterien im Scherfluss aus (MFPS09). (a) Auf unterschiedliche Segmente der Helix wirken im Scherfluss Kräfte, die von der Lage des Segments abhängt. Die resultierende ablenkende Kraft auf die Helix hängt von seiner Orientierung θ bezüglich der Flussrichtung ab. (b) Ein Enantiomer wird abhängig von seiner y -Position lateral abgelenkt.

Aufgrund der Anisotropie des Strömungswiderstandes einzelner Segmente der Helix erfährt ein rechtshändiges Bakterium eine Kraft in $-\hat{\mathbf{z}}$ -Richtung, wenn es mit den Stromlinien ausgerichtet ist. Die Ablenkung ist durch Chiralität der Teilchen, ihre Orientierung relativ zu der Flussrichtung und Vorzeichen der lokalen Scherrate bestimmt (vgl. Abb. 2.7 (a)). Somit werden Bakterien, die anfänglich zentral auf die Kanalachse fokussiert wurden, je nach ihrer Lage bezüglich der y -Achse lateral zur Stromrichtung abgelenkt. (vgl. Abb. 2.7 (b)). Sind aufgrund Brownscher Bewegung alle Orientierungen gleich wahrscheinlich, so ergibt sich für einen fokussierten Teilchenstrahl keine resultierende Drift. Der Einfluss des thermischen Rauschens auf die Effizienz der Trennung von mikro- und nanometergroßen chiralen Objekten ist ein wichtiger Punkt für die Anwendbarkeit der untersuchten Methode auf molekulare Systeme. Es wurde gezeigt, dass in einem ca. 1 m langen Kanal mit 1 mm Breite und 90 μm Höhe sich wenige Mikrometer große Bakterien bei Geschwindigkeiten von 300 mm/s trennen lassen. Das vorgestellte System lässt sich auch auf 40 nm große chirale Objekte anwenden, wenn die Abmessungen und Flussparameter entsprechend geändert werden. Die mittlere Driftgeschwindigkeit \bar{v} wird maßgeblich durch die Péclet-Zahl $Pe = \dot{\gamma}/D_R$ bestimmt. Der Einfluss der bei kleineren Objekten anwachsender rotationsdiffusion D_R muss durch höhere Scherraten $\dot{\gamma}$ kompensiert werden.

Die Möglichkeit chiraler Trennung anhand unterschiedlicher Driftgeschwindigkeiten der Enantiomere in einem mikrofluidischen Kanal wurde in (Eic10) demonstriert. Die Bewegung planarer Stereoisomere (vgl. Abb. 2.8 (a)) erfolgte in einem zweidimensionalen inhomogenen Geschwindigkeitsfeld $\vec{v}(\vec{r}) = v(y)\vec{e}_x$ entlang der langen Kanalachse. Das Geschwindigkeitsprofil $v(y)$ entsteht dabei durch Überlagerung eines parabolischen Geschwindigkeitsfeldes $v(y)_{\text{pressure}}$ mit einem elektroosmotisch erzeugten Scherfluss $v(y)_{\text{EOF}}$. Man beobachtet, dass die Stereoisomere sich mit unterschiedlichen mittleren Geschwindigkeiten V entlang des Kanals bewegen (vgl. Abb. 2.8 (b)). In einem symmetrischen parabolischen Geschwindigkeitsprofil mit $v(y)_{\text{EOF}} = 0$ bzw. $v^* = 0$ können die cis-/trans-Isomere getrennt werden (vertikale Linie). Eine Trennung der Enantiomere gelingt nur im Fall, wenn die Spiegelsymmetrie des Geschwindigkeitsfeldes gebrochen wird, also bei Überlagerung mit einem Scherfluss ($v^* \neq 0$). Die Trennung basiert hier auf der Kopplung rotatorischer und translatorischer Freiheitsgrade der Moleküle, die Symmetrie der Teilchen und des Flusses spielt dabei eine entscheidende Rolle. Enantiomere weisen unterschiedliche bevorzugte Orientierungen im gleichen Geschwindigkeitsprofil auf, was sich auf ihre Translationsgeschwindigkeiten entlang des Kanals auswirkt.

Eine weitere Methode zur chiralen Trennung in inhomogenen Flussfeldern wurde in (MSES12) vorgeschlagen. Abbildung 2.8 (c, mitte) zeigt ein asymmetrisches Geschwindigkeitsprofil quer zum Kanal, das durch chemische Modifizierung der Oberflächen realisiert werden kann. Ein starker Scherfluss bewirkt eine Umverteilung der chiralen Helices auf verschiedene Bereiche des Kanalquerschnitts (vgl. Abb. 2.8 (c, rechts)), wo sie mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten entlang der Kanalachse transportiert werden. Hier handelt es sich um einen nichtlinearen Effekt, der nur bei starken Scherraten auftritt (MD05). Die Helices werden größtenteils entlang der Flussrichtung orientiert und erfahren dann eine chiralitätsabhängige Drift in entgegengesetzte Richtungen. Es wird erwartet, dass der Effekt bei niedrigen Péclet-Zahlen $Pe = \dot{\gamma}/D_R$ verschwindet, da die Orientierung der Teilchen eine wichtige Rolle im Separationsprozess spielt. Die Péclet-Zahl wird hier bezogen auf die Art der Bewegung als Verhältnis aus der Scherrate der Strömung $\dot{\gamma}$ und dem Rotationsdiffusionskoeffizient gebildet. Ein Vergleich der Simulationen mit

2.1. CHIRALE TRENNUNG

und ohne Berücksichtigung der hydrodynamischen Wechselwirkungen zeigt, dass die Trennung weitgehend durch hydrodynamische Effekte erreicht wird.

Inhomogene mikrofluidische Flüsse können auch zur räumlichen Trennung der Enantiomere eingesetzt werden. Der Ansatz, der in (KSTH06) vorgeschlagen wurde, macht Gebrauch von einem Strömungsprofil aus mehreren Wirbeln mit paarweise entgegengesetzter Drehrichtung. Im Gegensatz zu den vorher besprochenen Methoden (MD05; MSES12) trägt hier die Diffusion der Teilchen kombiniert mit ihrer nichtlinearen Dynamik konstruktiv zur Trennung bei. Durch Vorhandensein der thermischen Bewegung werden im Laufe der Zeit Attraktoren unterschiedlicher Stabilität besetzt, was die Enantiomere auf bevorzugte Bahnen in Abhängigkeit von ihrer Chiralität und Drehrichtung der Wirbel zwingt. Zu starke Diffusion würde zu gleichmäßiger Verteilung der Moleküle führen und damit eine Trennung verhindern. Ohne thermische Bewegung wäre der Wechsel zwischen Attraktoren unterschiedlicher Stabilität und somit zwischen den Wirbeln nicht möglich. Ein optimales Verhältnis zwischen Diffusion und Strömungsstärke D/L_0V_0 führt zu einer effizienten Umverteilung der Moleküle unterschiedlicher Chiralität auf die Quadranten (vgl. Abb. 2.8 (d)). Dabei ist D der Diffusionskoeffizient, L_0 die Größe eines Wirbels und V_0 seine maximale Geschwindigkeit. Die zum Erreichen des Gleichgewichtszustandes notwendige Zeit τ wächst mit abnehmender Diffusionsstärke.

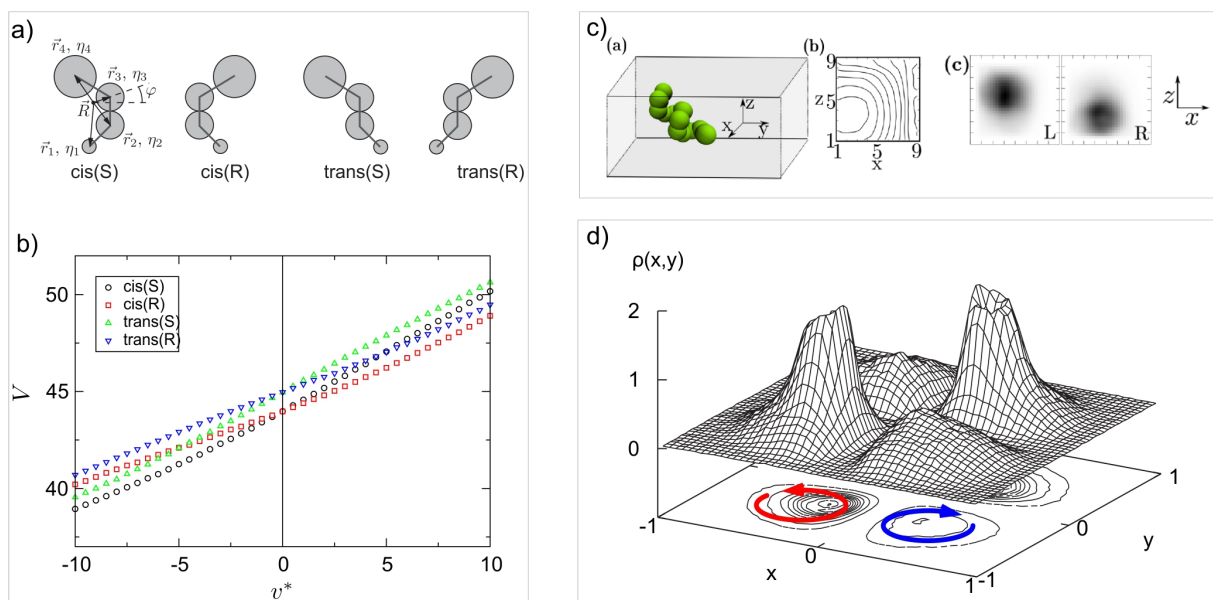


Abbildung 2.8: (a) Stereoisomere Moleküle, die paarweise Spiegelsymmetrie aufweisen (R und S). (b) Mittlere Geschwindigkeit entlang des Kanals V unterscheidet sich für cis-/trans-Moleküle in einem symmetrischen ($v^* = 0$) Geschwindigkeitsfeld. Enantiomere (R und S) lassen sich in einem Flussfeld mit gebrochener Spiegelsymmetrie ($v^* \neq 0$) trennen. (c) Spiralförmige Teilchen (links) werden in einem inhomogenen Geschwindigkeitsfeld (mitte) abhängig von ihrer Chiralität auf unterschiedliche Bereiche umverteilt (rechts), was zu abweichenden Retentionszeiten führt. (d) Räumliche Trennung planarer Enantiomere wird in einem Strömungsfeld aus mehreren Wirbeln erreicht.

3 Grundlagen

Im vorhergehenden Kapitel wurden neben den konventionellen Techniken zur Enantiomertrennung alternative Separationsmechanismen vorgestellt, die auf hydrodynamischen Effekten basieren. Die Trennung chiraler Teilchen soll dabei in Mikrometergroßen Kanälen ohne Verwendung enantiomerenreiner Zusatzstoffe stattfinden. Strömungen, die auf Mikrometerskala erzeugt werden, sind durch spezielle physikalische Eigenschaften gekennzeichnet. Bei Systemen ab einigen hundert Mikrometern tritt ein Regime auf, in dem die Dynamik durch Reibungseffekte dominiert wird. Im Folgenden wird das untersuchte experimentelle System vorgestellt. Dabei werden sowohl die Eigenschaften der strömenden Flüssigkeit, als auch die Dynamik kolloidaler Teilchen diskutiert. Anhand einiger angewandter Beispiele, die sich auf Separationsverfahren in mikrofluidischen Kanälen spezialisieren, sollen die Besonderheiten des Systems verdeutlicht werden.

3.1 Hydrodynamische Grundgleichungen

Im Folgenden werden die grundlegenden hydrodynamischen Gleichungen erläutert, die die Bewegung von Flüssigkeiten auf Mikrometerskala beschreiben.

Kontinuitätsgleichung

Die Massenerhaltung wird in Strömungsdynamik mit der Kontinuitätsgleichung

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} + \nabla \cdot (\rho \mathbf{u}) = 0 \quad (3.1)$$

ausgedrückt, wobei $\rho(\mathbf{r}, t)$ und $\mathbf{u}(\mathbf{r}, t)$ im Allgemeinen ort- und zeitabhängige Massendichte und Geschwindigkeit der Flüssigkeit darstellen. Sie besagt, dass eine Änderung der Masse in einem begrenzten Volumenelement nur anhand eines Massenstroms durch seine Grenzfläche erreicht werden kann. In Praxis werden in vielen Systemen inkompressible Flüssigkeiten wie Wasser eingesetzt. Die Massendichte ist in diesem Fall konstant, $\rho(\mathbf{r}, t) = \rho$. Damit ergibt sich folgende Vereinfachung der Kontinuitätsgleichung:

$$\nabla \cdot \mathbf{u} = 0. \quad (3.2)$$

Navier-Stokes und Stokes-Gleichung

Wird die Impulsbilanz für eine inkompressible Newtonsche Flüssigkeit aufgestellt, so kommt man nach wenigen Umformungen (KK91) zur Navier-Stokes-Gleichung:

$$\rho \left(\frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} + (\mathbf{u} \cdot \nabla) \mathbf{u} \right) = \eta \nabla^2 \mathbf{u} - \nabla p + \mathbf{f}. \quad (3.3)$$

3.2. REYNOLDS-ZAHL

Sie beschreibt das Verhalten eines Geschwindigkeitsfeldes $\mathbf{u}(\mathbf{r}, t)$ und hängt vom externen Druck p , einer äußeren Kraftdichte \mathbf{f} , der Scherviskosität η und der Dichte der Flüssigkeit ρ ab. Auf der linken Seite der Gleichung 3.3 steht der Trägheitsterm, der die Inertialkraft $\rho\partial\mathbf{u}/\partial t$ und die konvektive Ableitung $\rho(\mathbf{u} \cdot \nabla)\mathbf{u}$ enthält. Sie kann mit Hilfe der Vektorrelation

$$(\mathbf{u} \cdot \nabla)\mathbf{u} = \frac{1}{2}\nabla\mathbf{u} - (\mathbf{u} \times \nabla \times \mathbf{u}) \quad (3.4)$$

umgeformt werden und beschreibt mit dem ersten Term die Änderungen des Geschwindigkeitsbetrages der Strömung. Der zweite Term gibt die Änderungen in der Richtung der Strömung an und beschreibt die Wirbel in der Flüssigkeit. Auf der rechten Seite der Gleichung 3.3 sind die unterschiedlichen Kraftdichten dargestellt, wie etwa der Reibungsterm $\eta\nabla^2\mathbf{u}$ und der Druckgradient ∇p . Alle äußeren Kraftfelder, wie z. B. Gravitation oder elektromagnetische Kraftfelder werden mit dem Ausdruck \mathbf{f} zusammengefasst.

In Systemen, die für die vorliegende Arbeit interessant sind, wird die Dynamik durch Reibungskräfte dominiert. Damit kann die linke Seite der Gleichung 3.3, die den Trägheitsterm und die konvektive Ableitung enthält, vernachlässigt werden. Die Impulsrelaxationszeiten innerhalb Flüssigkeiten liegen im Bereich $t_{fl} \approx 10^{-14}$ s. Für die verwendeten Teilchen mit wenigen Mikrometern Größe liegen die Relaxationszeiten bei etwa $t_{col} \approx 10^{-7}$ s. Damit kann für die hier interessanten Zeitskalen von einem überdämpften System ausgegangen werden (Dho96). In diesem Fall vereinfacht sich die Gleichung 3.3 zu

$$0 = \eta\nabla^2\mathbf{u} - \nabla p + \mathbf{f}. \quad (3.5)$$

Diese als Stokes-Gleichung bezeichnete Ausdruck beschreibt die Geschwindigkeitsfelder $\mathbf{u}(\mathbf{r}, t)$ für Strömungen, die sich durch dominierende Reibungskräfte auszeichnen. Die Trägheit hat im Stokes-Regime keinen Einfluss auf die Dynamik des Systems. Die Stokes-Gleichung ist linear in \mathbf{u} und beschreibt das Verhalten laminarer Strömungen, die durch eine Gleitbewegung benachbarter Flüssigkeitsschichten charakterisiert werden. Bewegen sich zwei Flüssigkeitsschichten zunächst in eine Richtung relativ zueinander, so stellt sich der ursprüngliche Zustand nach der Umkehr der Richtung der Bewegung wieder ein. Mathematisch lässt sich dieses Verhalten mittels Zeitumkehrinvarianz ausdrücken. Vorausgesetzt, dass die äußeren Kräfte $\mathbf{f}(-t) = -\mathbf{f}(t)$ und Drücke $p(\mathbf{r}, -t) = -p(\mathbf{r}, t)$ sich ebenfalls umkehren lassen, bilden sowohl $\mathbf{u}_L(\mathbf{r}, t)$ als auch das zeitlich invertierte Flussfeld $-\mathbf{u}_L(\mathbf{r}, -t)$ zwei Lösungen der Gleichung 3.5. Diese spezielle Eigenschaft des Systems beeinflusst ganz entscheidend den Transport von Flüssigkeiten und die Fortbewegung von Objekten bei kleinen Längenskalen. Mikroskopische Lebewesen können sich nur durch spezielle Techniken vorwärts bewegen. Wegen der Zeit-Reversibilität der Stokes-Gleichung können zeitlich symmetrische Bewegungen, die für auf der makroskopischen Längenskala bekannte Schwimzüge charakteristisch sind, keinen Netto-Vorschub ermöglichen. Die Besonderheiten der Fortbewegung bei kleinen Längenskalen werden beispielsweise in (Pur77; Sta07) beschrieben.

3.2 Reynolds-Zahl

Die Reynolds-Zahl gehört zu einer Reihe der so genannten dimensionslosen Kenngrößen, die die physikalischen Bedingungen eines Systems charakterisieren. Dabei werden verschiedene Kräfte

und Effekte in Relation zueinander gestellt, damit der Einfluss der jeweilige Phänomene abgeschätzt werden kann. Die dimensionslosen Zahlen ermöglichen somit eine quantitative Beschreibung eines experimentellen Systems.

Die Reynolds-Zahl gibt das Verhältnis zwischen Inertial- und Reibungskräften an. Damit kann abgeschätzt werden, ob die Dynamik des vorliegenden Systems durch Trägheit dominiert wird, oder ob es sich um einen durch die Reibungskräfte bestimmte Strömung handelt. Die besondere Rolle der Reynolds-Zahl bei der Beschreibung mikrofluidischer Systeme kann damit begründet werden, dass die vorliegenden physikalischen Verhältnisse und daraus folgenden Beobachtungen, wie z. B. Schwimmstrategien der mikroskopischen Lebewesen, völlig den intuitiven Erwartungen widersprechen. Das Regime der kleinen Reynolds-Zahlen, das sich auf Mikrometerskala bei Verwendung von Wasser einstellt, wird auf makroskopischen Längenskalen nur bei Verwendung von hoch viskosen Lösungsmitteln oder bei besonders langsamen Strömungen beobachtet.

Zur Abschätzung des konvektiven und des aus der Reibung resultierenden Beitrages in Gleichung 3.3 werden eine charakteristische Länge d , beispielsweise der Durchmesser eines Kanals, und eine typische Geschwindigkeit u_0 des Strömungsfeldes eingeführt:

$$\text{Trägheitsterm: } |\mathbf{u} \cdot \nabla \mathbf{u}| \sim \frac{u_0^2}{d} \quad (3.6)$$

$$\text{Reibungsterm: } \eta |\nabla^2 \mathbf{u}| \sim \eta \frac{u_0}{d^2} \quad (3.7)$$

Das Verhältnis der beiden Kräfte, der Trägheits- und der Reibungskraft, wird als Reynolds-Zahl Re definiert:

$$Re \equiv \frac{\rho u_0 d}{\eta} \quad (3.8)$$

Für typische mikrofluidische Anwendungen kann die Reynolds-Zahl folgendermaßen abgeschätzt werden: Bei Verwendung von Wasser als Lösungsmittel, typischen Geschwindigkeiten der Strömung von ca. $1 \mu\text{m/s}$ bis 1mm/s und Kanalabmessungen von ca. $1 \mu\text{m}$ bis 1mm erhält man Reynolds-Zahlen in der Größenordnung von ca. 10^{-6} bis 1 . Die Strömungen, die mit solchen kleinen Werten der Kenngröße charakterisiert werden, haben einen laminaren Charakter. Hier verlaufen die Flüssigkeitsschichten parallel zueinander, ohne dass Vermischung stattfindet. Die Reibungskräfte dominieren fast vollständig die Dynamik der Strömung, die Trägheit hat praktisch keinen Einfluss auf die Bewegung. Wesentliche Änderungen werden erst bei viel höheren systembezogenen Werten erwartet. Damit können einfache Prinzipien, die in makroskopischer Welt dazu benutzt werden, Strömungen zu erzeugen oder zu kontrollieren, nicht direkt auf skalierte Systeme übertragen werden. Beispielsweise werden in mikrofluidischen Anwendungen besondere Strategien benötigt, die eine effiziente Durchmischung von Flüssigkeiten ermöglichen.

3.3 Diffusion

Die unregelmäßige Bewegung mikroskopischer Objekte, die im Jahre 1828 vom schottischen Botaniker Robert Brown beobachtet wurde, beruht auf thermischer molekularer Bewegung des Lösungsmittels. Die diffusive Bewegung $x(t)$ eines Brownschen Teilchens wird in einer Dimension durch die Langevin-Gleichung beschrieben:

$$m\ddot{x} + \gamma\dot{x} = \xi(t). \quad (3.9)$$

Auf der linken Seite der Gleichung stellt der erste Term die Trägheit des Systems dar, der zweite Term repräsentiert die viskosen Reibungskräfte mit der umgebenden Flüssigkeit. Dabei ist m die Masse des Teilchens, γ der Reibungskoeffizient und \dot{x} bzw. \ddot{x} die Ableitungen der Ortskoordinate nach der Zeit. Auf der rechten Seite beschreibt $\xi(t)$ die stochastische Kraft, die durch zufällige Stöße aus dem Lösungsmittel übertragen wird. Diese zufälligen Kollisionen sind zeitlich nicht korreliert und werden als *weißes Rauschen* bezeichnet. Im zeitlichen Mittel kompensieren sich diese Kräfte gegenseitig:

$$\langle \xi(t)\xi(t') \rangle = 2\gamma k_B T \delta(t - t'), \quad (3.10)$$

$$\langle \xi(t) \rangle = 0. \quad (3.11)$$

$\langle \dots \rangle$ bezeichnet hier die Ensemblemittelung und $k_B T$ ist die thermische Energie. Für überdämpfte Systeme kann der erste Term der Gleichung 3.9 vernachlässigt werden, und das mittlere Verschiebungsquadrat für x ergibt sich somit zu:

$$\langle (x(t) - x(0))^2 \rangle = \frac{2k_B T}{\gamma} t = 2Dt. \quad (3.12)$$

Das mittlere Verschiebungsquadrat hängt linear von der Zeit t ab. Das gilt für die Zeiten, die deutlich höher sind als die typischen Zeitintervalle, auf denen die Stöße mit Lösungsmittelmolekülen stattfinden. Für ein Brownsches Teilchen ist diese Bedingung für $\tau_D \gg m/\gamma \approx 10^{-9}$ s erfüllt. Die Proportionalität wird durch den Diffusionskoeffizienten gegeben, der als

$$D = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{\langle (x(t) - x(0))^2 \rangle}{2t} \quad (3.13)$$

definiert ist. Dies ergibt durch Vergleich mit Gleichung 3.12 die Einstein-Relation:

$$D = \frac{k_B T}{\gamma} \quad (3.14)$$

Für sphärische Teilchen mit Radius R , die in einer Flüssigkeit mit einem Viskositätskoeffizienten η suspendiert sind, ergibt sich nach Stokes der Diffusionskoeffizient zu:

$$D = \frac{k_B T}{6\pi\eta R}. \quad (3.15)$$

Die thermische Bewegung eines Teilchens ist der Teilchengröße umgekehrt proportional. Wenn sich ein Teilchen in der Nähe einer Wand befindet oder von anderen Teilchen umgeben wird, so verringert sich sein Diffusionskoeffizient $D(z)$ aufgrund der Wechselwirkungen mit diesen zusätzlichen Hindernissen. Die Berechnung des Diffusionskoeffizienten für ein nicht-sphärisches Teilchen wird noch komplexer, da in vielen Fällen die Kopplung zwischen translatorischen und rotatorischen Freiheitsgraden der Bewegung berücksichtigt werden muss (MD04).

3.4 Péclet-Zahl

Im Regime der kleinen Reynolds-Zahlen haben die Strömungen einen ausgeprägten laminaren Charakter. Damit sind die Effekte, die auf makroskopischer Längenskala durch Trägheitskräfte hervorgerufen werden, in mikrofluidischen Anwendungen nicht vorhanden. So findet das Durchmischen von Flüssigkeiten ausschließlich aufgrund der molekularen Diffusion statt. Die Dauer einer vollständigen Durchmischung liegt in diesem Fall trotz mikroskopischen Abmessungen der Bauteile auf Längenskala von mehreren Minuten bis Stunden. Ein Maß für die Effizienz dieser diffusiven Durchmischung, verglichen mit dem Flüssigkeitstransport durch den Kanal, wird mit der Péclet-Zahl ausgedrückt.

Zur Abschätzung der Effizienz der Durchmischung wird angenommen, dass ein Teilchen aufgrund der diffusiven Bewegung den gesamten Kanaldurchmesser durchqueren muss. Die dazu benötigte Zeit ergibt sich nach der Gleichung 3.13 zu $\tau_D = d^2/D$, wobei d die Breite des Kanals und D der Diffusionskoeffizient des betreffenden Probeteilchens ist. Während dieser Zeit bewegt sich die Flüssigkeit mit Geschwindigkeit u_0 um $s = u_0\tau_D$ weiter entlang des Kanals. Eine vollständige Durchmischung der Suspension findet somit auf der Strecke s statt, die normiert auf den Durchmesser des Kanals in der Größenordnung von

$$\frac{s}{d} = \frac{u_0 d}{D} \equiv \text{Pe} \quad (3.16)$$

liegt. Diese als Péclet-Zahl definierte dimensionslose Größe setzt somit den Transport eines Stoffes in Verhältnis zu seiner Diffusion. Eine Lösung von Proteinen mit 5 nm Größe, die in einem Kanal von $d = 100 \mu\text{m}$ Durchmesser mit der Geschwindigkeit von $100 \mu\text{m/s}$ fließt, muss zu einer vollständigen Durchmischung eine Strecke von $\text{Pe} = 250$ Kanaldurchmessern oder 2.5 cm zurücklegen, was in 4 Minuten erreicht wird.

3.5 Taylor-Dispersion

Als Taylor-Dispersion werden Stofftransportprozesse bezeichnet, die durch das Zusammenwirken der geordneten laminaren Strömung und der molekularen Diffusion zustande kommen (Tay53; Ari56).

In Abbildung 3.1 wird die Ausbreitung von einem ursprünglich kompakt injizierten Probenvolumen von Tracer-Teilchen veranschaulicht. Zur Zeit $t = 0$ befinden sich alle Tracer-Teilchen innerhalb eines schmalen Streifens mit vernachlässigbarer Breite (vgl. Abb. (a)). Strömungen, die durch Anlegen eines Druckgradienten erzeugt werden, zeigen im Regime der kleinen Reynolds-Zahlen ein parabolisches Geschwindigkeitsprofil, das als Poiseuille-Fluss bezeichnet wird. In Abwesenheit der diffusiven Bewegung würde der ursprünglich injizierte Streifen eine Parabelform annehmen. Dies ist für kurze Zeitspannen $t \ll d^2/D$ erfüllt, wobei d der Durchmesser des Kanals und D der Diffusionskoeffizient der Tracer-Teilchen ist. Die Parabel bewegt sich mit der mittleren Geschwindigkeit u_0 entlang des Kanals und hat eine Ausdehnung $\Delta W \sim u_0 t$ (vgl. Abb. (b)). Für längere Zeiten $\tau_D \sim d^2/D$ setzt die Diffusion ein, was zur Verschmierung der Probe quer zum Kanal führt. Sie ist nun entlang eines Streifens mit Ausdehnung $\Delta W \sim u_0 d^2/D$ homogen verteilt (vgl. Abb. (c)). Da alle Tracer innerhalb dieses breiten Streifens wiederholt den gleichen

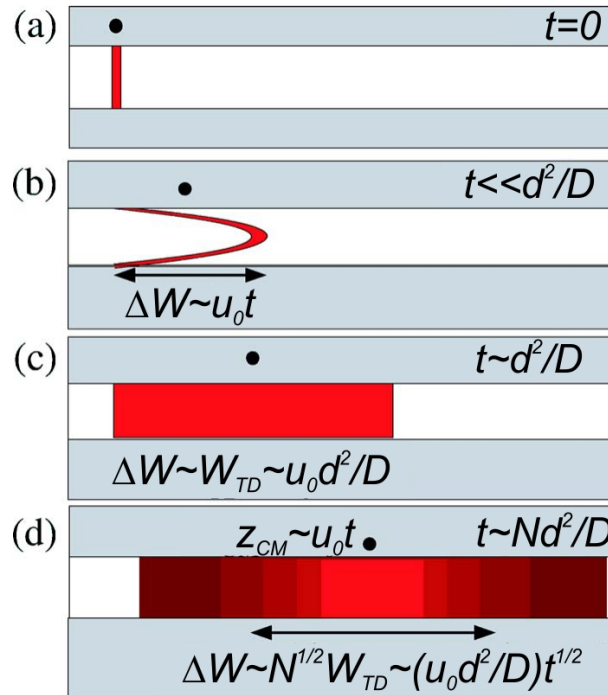


Abbildung 3.1: Ausbreitung eines Probenvolumens in einem Poiseuille-Fluss, aus (SQ05).

Prozessen unterworfen sind, nämlich einer Streckung im Geschwindigkeitsfeld und einer Verschmierung infolge der diffusiven Bewegung, stellt sich nach genügend langen Zeiten $t \gg d^2/D$ folgende Situation ein: Die Probe nimmt eine Gauß-Verteilung an und bewegt sich mit der mittleren Strömungsgeschwindigkeit u_0 . Die Verteilung des Analyten kann mithilfe eines effektiven Dispersionskoeffizienten D_{eff} beschrieben werden:

$$D_{eff} = D + D^*, \quad D^* \sim \frac{u_0^2 d^2}{D} \sim Pe^2 D. \quad (3.17)$$

Der resultierende effektive Dispersionskoeffizient ist meistens um ein Vielfaches größer als der molekulare Diffusionskoeffizient, wodurch sich die Mischzeiten in einem mikrofluidischen Bauteil signifikant verkürzen lassen.

3.6 Hydrodynamische Wechselwirkung auf der Mikroskala

Das Verhalten kolloidaler Systeme wird durch diverse Wechselwirkungen zwischen den Teilchen beeinflusst. Die typischen Effekte werden z. B. durch abgeschirmte elektrostatische Abstoßung oder kurzreichweitige attraktive van der Waals-Wechselwirkung verursacht. Je nach System können die oben genannten Wechselwirkungen mehr oder weniger stark ausgeprägt sein. Neben diesen direkten Wechselwirkungen sind in kolloidalen Systemen so genannte *hydrodynamische Wechselwirkungen* vorhanden, die zwischen mikroskopischen Teilchen in einer viskosen Flüssigkeit auftreten. Diese Wechselwirkungen treten nur während Bewegung der Teilchen relativ zur Flüssigkeit in Erscheinung und werden durch die umgebende zähe Flüssigkeit vermittelt. Ein Kolloid erzeugt dabei ein Strömungsfeld, das die Bewegung aller anderen Teilchen beeinflusst. In einer stark verdünnten Suspension können sowohl direkte, als auch hydrodynamische Wechselwirkungen vernachlässigt werden. Bei der Beschreibung von dichten Vielteilchensystemen oder Systemen aus nichtsphärischen Teilchen spielt die Hydrodynamik eine bedeutende Rolle.

Bewegungsgleichungen

Im Regime kleiner Reynolds-Zahlen wird die Dynamik eines Systems durch Reibungskräfte dominiert. Wirkt auf ein Teilchen eine Kraft ein, so wird es unmittelbar in Bewegung versetzt. Die dabei erreichte Geschwindigkeit \mathbf{v} ist zur einwirkenden Kraft \mathbf{F} direkt proportional. Die Proportionalität wird durch eine 3×3 Matrix $\boldsymbol{\mu}$ beschrieben, die durch die Geometrie des Teilchens vorgegeben ist und als Mobilitätstensor $\boldsymbol{\mu}$ bezeichnet wird. Die Bewegungsgleichung eines einzelnen Teilchens in einer hoch viskosen Umgebung lautet somit:

$$\mathbf{v} = \boldsymbol{\mu} \cdot \mathbf{F}. \quad (3.18)$$

Für Translation eines sphärischen Teilchens mit Radius R gilt das Stokessche Gesetz

$$\mathbf{F} = \gamma \mathbf{v} \quad \text{mit dem Reibungstensor} \quad \gamma = \frac{1}{\mu} = 6\pi\eta R, \quad (3.19)$$

wobei ζ^t der viskose Reibungskoeffizient ist.

Strömungsfelder, die in einer ruhenden Flüssigkeit durch die Bewegung eines Teilchens erzeugt werden, haben einen langreichweitigen Charakter (HB65). Das infolge der Translation induzierte Geschwindigkeitsfeld ist von der Größenordnung $|\mathbf{u}(\mathbf{r})| \propto 1/r$. Störungen, die durch Rotation eines Teilchens entstehen, klingen schneller ab mit $|\mathbf{u}(\mathbf{r})| \propto 1/r^2$. Hydrodynamische Wechselwirkungen, die in einem Vielteilchensystem induziert werden, sind folglich ebenfalls langreichweitig. Im folgenden Schritt werden Bewegungsgleichungen für ein Vielteilchensystem aufgestellt. Da die oben angegebene Stokes-Gleichung 3.5 für das Geschwindigkeitsfeld linear ist, führen die hydrodynamischen Wechselwirkungen ebenfalls zu linearen Beziehungen zwischen Geschwindigkeit \mathbf{v}_i des i -ten Teilchens und dem Strömungsfeld, das durch die Einwirkung der Kraft \mathbf{F}_j auf das j -te Teilchen erzeugt wurde. Werden nun alle mögliche Kombinationen der Kopplung zwischen Freiheitsgraden der Rotation und Translation berücksichtigt, so erhält man folgendes Gleichungssystem:

$$\mathbf{v}_i = \sum_{j=1}^N (\boldsymbol{\mu}_{ij}^{tt} \cdot \mathbf{F}_j + \boldsymbol{\mu}_{ij}^{tr} \cdot \mathbf{T}_j), \quad (3.20)$$

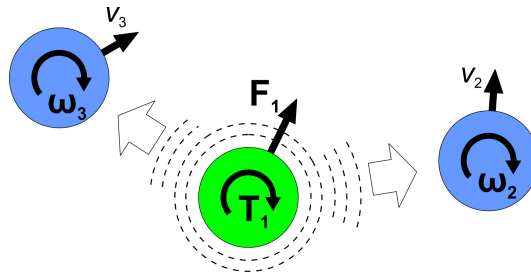


Abbildung 3.2: Durch Einwirkung einer externen Kraft \mathbf{F}_j bzw. eines Drehmoments \mathbf{T}_j wird ein Teilchen unmittelbar in Translation bzw. Rotation versetzt. Dadurch wird ein Strömungsfeld erzeugt, das die Bewegung aller anderen Teilchen beeinflusst.

$$\boldsymbol{\omega}_i = \sum_{j=1}^N (\boldsymbol{\mu}_{ij}^{rt} \cdot \mathbf{F}_j + \boldsymbol{\mu}_{ij}^{rr} \cdot \mathbf{T}_j). \quad (3.21)$$

Dabei ist \mathbf{v}_i die Geschwindigkeit des i -ten Teilchens, $\boldsymbol{\omega}_i$ seine Kreisfrequenz um die Achse $\hat{\boldsymbol{\omega}}_i$, \mathbf{F}_j die externe Kraft und \mathbf{T}_j das Drehmoment, die auf das j -te Teilchen ausgeübt werden. Die 3×3 Mobilitäts-Matrizen $\boldsymbol{\mu}_{ij}^{ab}$ hängen im Allgemeinen von allen Koordinaten, d. h. Positionen und Orientierungen, der beteiligten N Teilchen ab. Für sphärische Teilchen werden nur die Positionen der Teilchen in $\boldsymbol{\mu}$ -Matrizen berücksichtigt.

Die gleiche Beziehung für das gesamte System kann auch in einer kompakten Form geschrieben werden:

$$\mathbf{v} = \mathbf{M} \cdot \mathbf{f}. \quad (3.22)$$

In dieser Notation sind $\mathbf{v} = [\mathbf{v}_1, \dots, \mathbf{v}_N, \boldsymbol{\omega}_1, \dots, \boldsymbol{\omega}_N]$ und $\mathbf{f} = [\mathbf{F}_1, \dots, \mathbf{F}_N, \mathbf{T}_1, \dots, \mathbf{T}_N]$ der $6N$ -dimensionale Geschwindigkeits- und Kraftvektor. \mathbf{M} ist eine $6N \times 6N$ Matrix, die die Mobilitätstensoren aller N Teilchen enthält.

In Abbildung 3.2 ist der Mechanismus der hydrodynamischen Wechselwirkungen schematisch dargestellt. Zur Beschreibung der Dynamik für Systeme aus Objekten mit einer komplexen Geometrie kann ihre Struktur aus mehreren sphärischen Teilchen, die miteinander fest verbunden sind, aufgebaut werden (CT99).

3.7 Trennverfahren in mikrofluidischen Flüssen

Die fortschreitende Entwicklung auf dem Gebiet der Mikrofluidik lieferte eine Vielzahl leistungsfähiger und präziser Sortiermechanismen, die im Hinblick auf Kosten und Portabilität der analytischen Systeme bedeutende Vorteile für viele Forschungsbereiche zeigen. Ihr Einsatz, z. B. zur Analysezwecken in Bereichen der Biomedizin oder Umweltschutztechnik ist von großem Interesse. Im Folgenden werden Konzepte vorgestellt, die eine Trennung von Objekten in Mikrometer- und Nanometergröße ermöglichen.

In letzter Zeit wurde eine ganze Reihe von Separationstechniken in mikrofluidischen Bauteilen entwickelt, die auf unterschiedlichen physikalischen Prinzipien basieren (GWM⁺10; Pam07). Damit können mikroskopische Partikel und biologische Zellen nach ihrer Größe, Form, Polarisierbarkeit, elektrischem Widerstand, Dichte, Elastizität oder hydrodynamischen Eigenschaften

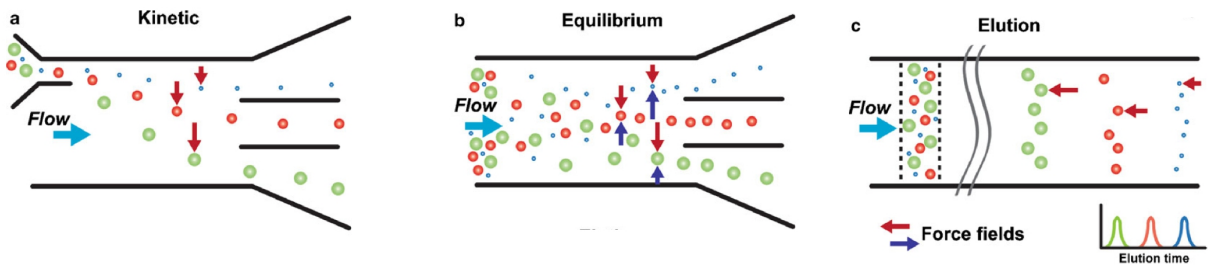


Abbildung 3.3: Separationsstrategien in mikrofluidischen Kanälen. Kontinuierliche Methoden können durch variable Ablenkung quer zur Strömung (a) oder gezielte Einstellung der Gleichgewichtslagen (b) realisiert werden. In Elutions-Methoden werden unterschiedliche Retentionszeiten ausgenutzt. Aus (GWM⁺ 10).

sortiert werden. Hierbei wird ausgenutzt, dass die Eigenschaften der Strömungen im Regime der kleinen Reynolds-Zahlen liegen. Die Teilchen folgen im laminaren Regime den Stromlinien und können nur durch Einwirkung externer Kraftfelder oder durch Stöße mit Hindernissen aus ihren vorgesehenen Bahnen abgelenkt werden. Bei Teilchen mit einer komplexen Geometrie haben außerdem die hydrodynamischen Wechselwirkungen einen Einfluss auf die Dynamik. Inhomogene Geschwindigkeitsfelder sowie die für kleine Längenskalen typische diffusive Bewegung der Teilchen können ebenfalls zur Trennung ausgenutzt werden.

In Abbildung 3.3 werden einige grundlegende Separationsstrategien in mikrofluidischen Kanälen gezeigt. In einer kontinuierlichen Strömung kann eine *räumliche Trennung* dadurch erreicht werden, dass Teilchen unter Einwirkung von einem externen Kraftfeld entweder unterschiedlich stark abgelenkt werden (vgl. Abb. 3.3 a), oder spezielle Gleichgewichtspositionen einnehmen (vgl. Abb. 3.3 b). Bei einer gepulsten Injektion der Probe werden zu einer *zeitlichen Trennung* unterschiedliche Retentionszeiten im Kanal ausgenutzt.

FFF: Field-Flow Fractionation

Fluss-Feld-Fraktionierung gehört zur Gruppe der Trennmethode für Objektgrößen im Mikrometer- bis Nanometerbereich. Die Trennung findet in einem Flussfeld statt und bedarf im Gegensatz zu chromatographischen Verfahren keiner stationären Phase. Das Konzept wurde

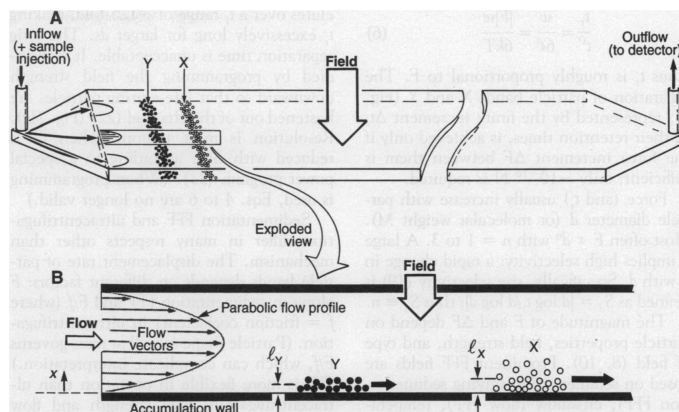


Abbildung 3.4: Field-Flow Fractionation: die Sortierung der Teilchen nach ihrer Größe erfolgt in einem inhomogenen Geschwindigkeitsfeld. Aus (Gid93).

3.7. TRENNVERFAHREN IN MIKROFLUIDISCHEN FLÜSSEN

erstmals in den 60-er Jahren von J.C.Giddings verwendet, patentiert (Gid66) und in nachfolgenden Jahrzehnten zu vielfältigen Anwendungen weiterentwickelt (Gid93). Wie der Name sagt, beruhen alle Techniken auf einer Kombination eines externen Feldes mit einem inhomogenen Flussprofil. Meistens wird ein flacher Kanal verwendet, in dem beim Anlegen eines Druckgradienten ein parabolisches Flussprofil entsteht (vgl. Abb.3.4). Quer zur Flussrichtung wird ein Feld angelegt, das die Partikel zu einer der Kanalwände verschiebt. Die Ablenkung kann durch ein elektrisches Feld (*electric FFF*), ein zusätzliches Flussfeld (*flow FFF*), Zentrifugalkräfte (*sedimentation FFF*), Gravitationskraft (*gravitational FFF*) oder Temperaturgradienten (*thermal FFF*) erfolgen. Der Diffusionsprozess wirkt dem angelegten Kraftfeld entgegen. Es stellt sich ein Gleichgewichtszustand ein, wobei die Lage der kleineren Partikel sich aufgrund der höheren Diffusion näher zum Kanalzentrum befindet ($l_x < l_y$, vgl. Abb. 3.4). Damit bewegen sich die kleineren Komponenten einer Mischung mit einer höheren mittleren Geschwindigkeit ($v_x > v_y$). *Steric FFF* ist für Teilchen geeignet, deren Größe im Bereich von 0.5 bis 200 μm liegt. In diesem Größenbereich ist der Einfluss der Diffusion vernachlässigbar, alle Objekte befinden sich nach Anlegen des Feldes in unmittelbarer Nähe der Kanalwand. Dadurch, dass der Schwerpunkt eines Teilchens sich nicht näher als $x = R$ bei einer Wand befinden kann, erhalten hier größere Objekte eine schnellere Geschwindigkeit. Hier ist R der Radius eines Teilchens.

4 Experimentelle Methoden

In diesem Kapitel werden die wesentlichen experimentellen Grundlagen erläutert, die in der vorliegenden Arbeit zur Untersuchung chiraler Trennung in mikrofluidischen Flüssen verwendet wurden. Das experimentelle System bestand aus chiralen kolloidalen Teilchen, die inhomogenen Flussfeldern ausgesetzt wurden. Sowohl die Teilchenherstellung, als auch die zur Erzeugung inhomogener Flüsse notwendige Strukturierung der mikrofluidischen Messzellen erfolgte durch *Photolithographie* (QS00). Zur Visualisierung der Teilchenbewegung wurden neben Fluoreszenzmikroskopie gängige videomikroskopische Teilchenerkennungsmethoden eingesetzt.

4.1 Herstellung der Messzellen

Ein weit verbreitetes Verfahren zur Herstellung der mikrofluidischen Chips ist die *Soft Lithography*. Darunter versteht man die Anfertigung eines weichen Abdrucks aus *Polydimethylsiloxan*, kurz PDMS. Die hohe Elastizität des verwendeten Polymers ist für die Namensgebung des Verfahrens verantwortlich. Als Abgussform diente in diesem Fall eine mittels *Photolithographie* hergestellte Struktur, die das Negativ der gewünschten Form des Kanals darstellt.

4.1.1 Photolithographie

Photolithographie ist ein wichtiger Prozessschritt bei der Herstellung der mikrofluidischen Zellen. Dieselbe Technik kann ebenfalls zur Fabrikation kolloidaler Teilchen verwendet werden, die hier als experimentelles Modellsystem für Enantiomere eingesetzt wurden. In beiden erwähnten Fällen wurden auf einem Harz basierende Photolacke der *SU-8 20xx*-Reihe der Firma *Microchem* verwendet. Die Zahl *-xx* gibt die Viskosität des gewählten Photolacks an, die durch den Anteil des Lösungsmittels variiert wird. Damit lassen sich Strukturen definierter Höhe herstellen, die zwischen ca. einem Mikrometer und einem Millimeter eingestellt werden kann.

Abbildung 4.1 zeigt schematisch die Prozessschritte der Photolithographie die im folgenden Abschnitt besprochen werden. Es wird speziell auf die für die Herstellung mikrofluidischer Zellen

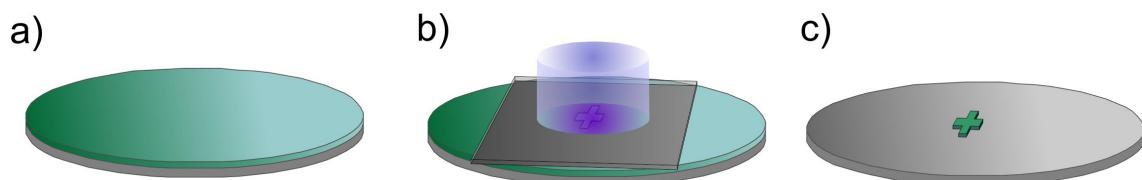


Abbildung 4.1: Photolithographieprozess kann in 3 Hauptschritte unterteilt werden. (a) **Beschichten** eines Wafers (grau) mit einer Photolackschicht definierter Höhe (grün). (b) **Belichten** durch eine Photomaske (grau transparent). Die erwünschte Geometrie wird in den Photolack abgebildet. (c) Beim **Entwickeln** bleibt nur die belichtete Struktur (grün) auf dem Wafer zurück.

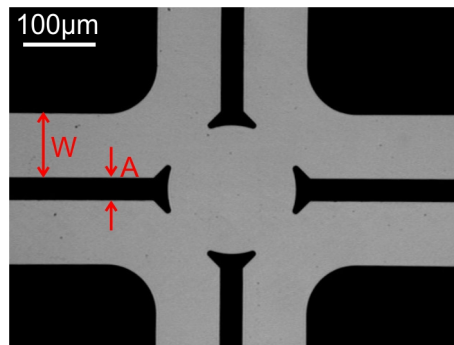


Abbildung 4.2: Mikroskopische Aufnahme einer Photomaske. Die hellen Bereiche sind lichtdurchlässig und werden später in den Photolack abgebildet.

wichtige Aspekte eingegangen, die Beschreibung der Prozessschritte für SU-8 Teilchen erfolgt separat in Abschnitt 5.1.1.

Photomaske

Zur Abbildung gewünschter Strukturen auf eine Photolackschicht wird eine Maske benötigt, die an definierten Stellen lichtdurchlässig ist. Hier wurden mit Chrom beschichtete Quarzglasmasken der Firma *MLC* verwendet (vgl. Abb. 4.2). Die Zeichnungen dazu wurden mit Hilfe des Programms *AutoCAD Mechanical Desktop* erstellt. Beim Entwurf einer Maske müssen charakteristische Eigenschaften des Lithographieprozesses beachtet werden. Mit wachsendem Aspektverhältnis H/W einer Struktur mit Höhe H und Breite W , wird es zunehmend schwierig, hohe vertikale Wände herzustellen. Die Haftung solcher Strukturen an einem Wafer wird auch schlechter. Die Erfahrung zeigt, dass Strukturen mit einem Aspektverhältnis $H/W \approx 1$ noch zuverlässig produziert werden können. Eine weitere kritische Größe ist der Abstand A zwischen den Strukturen. Wenn A zu klein gewählt wird, werden die unter der Chromschicht liegenden Stellen durch Beugungseffekte mitbelichtet, was zu Verschmelzung der benachbarten Wände führt. Hier kann ebenfalls die Faustregel für das Aspektverhältnis $H/A \leq 1$ angewendet werden.

Beschichten und Vorbacken

Als Substrate für die Strukturen wurden Silizium Scheiben mit 10 cm Durchmesser und $525 \mu\text{m}$ Dicke der Firma *Si-Mat* verwendet. Zur Verbesserung der Haftung der Photolackschicht werden die Wafer vor dem Beschichten für 15 Minuten auf eine Heizplatte bei 200°C gelegt. Bei diesem sog. *Dehydration Bake* wird die aus der Luft stammende Feuchtigkeit der Oberfläche entzogen. Die Beschichtung mit Photolack erfolgt mit Hilfe eines Spin-Coaters. Der Photoresist wird mittig auf den Wafer gegeben und durch Rotation mit vorgegebener Drehgeschwindigkeit gleichmäßig verteilt. Die resultierende Dicke der Schicht hängt hauptsächlich von der Rotationsgeschwindigkeit und Viskosität des Photolacks ab. Für die Herstellung der mikrofluidischen Kanäle mit Höhen zwischen $30 \mu\text{m}$ und $300 \mu\text{m}$ wurden hier Photoresiste SU-8 2010 bis SU-8 2150 verwendet. Höhere Photolackschichten können durch wiederholtes Auftragen erreicht werden. Die genauen Angaben zu den gewählten Prozessschrittparametern sind in der Tabelle 1 zusammengefasst.

Nach dem Beschichten muss der Lösungsmittel aus dem Photoresist verdampft werden. Dazu werden die Wafer auf einer Heizplatte zuerst bei 65°C und anschließend bei 95°C gebacken. Die Dauer dieses sog. *Soft Bake* hängt von der Dicke der Photolackschicht ab (vgl. Tab. 1). Rasches Erwärmen und Abkühlen der Wafer verursacht mechanische Spannungen im Photolack, was die Haftung der Strukturen entscheidend verschlechtert (WW04). Besonders wenn Kanäle mit hohem Aspektverhältnis h/W hergestellt werden, müssen die Wafer nach dem Backen auf der ausgeschalteten Heizplatte auf Zimmertemperatur abgekühlt werden. Anschließend müssen Sie für mehrere Stunden ruhen. Bei Kanälen mit einem Aspektverhältnis $h/W \leq 1$ entfällt dieser Zwischenschritt und die Belichtung kann noch am gleichen Tag erfolgen.

Belichten

Nach dem Backen und Abkühlen verfestigt sich die Photolackschicht und die Wafer können belichtet werden. Dem Photolack ist ein Triarylsulfonium-Salz beigefügt, das als Photoinitiator dient. Bei Belichtung mit UV-Licht (ca. 365 nm) wird von diesem Salz eine Lewis-Säure freigesetzt, die bei späterem Erwärmen den Quervernetzungsprozess katalysiert.

Zur Belichtung wurde hier ein Mask Aligner MJB4 (vgl. Abb. 4.3 (a)) der Firma *SÜSS MicroTec* benutzt. Der Wafer (2) und die Maske (1) werden auf Vakuumhalterungen fixiert und vor dem Belichten in direkten Kontakt gebracht, die Maske liegt dabei mit Chromschicht auf dem Wafer. Als UV-Lichtquelle wurde eine Quecksilberlampe Hg 350W eingesetzt. Eine spezielle Optik verhindert die Belichtung des Wafers mit parallelen Lichtstrahlen, dadurch werden unerwünschte Beugungseffekte reduziert. Die Belichtungsdauer hängt von der Dicke der SU-8 Schicht, Dauer des Vorbackens, Ausdehnung der belichteten Struktur und Abständen zwischen den Strukturen ab. Einzelne liegende Strukturen benötigen im Vergleich zu kompakt angeordneten Reihen mit Strukturen gleicher Größe eine deutlich höhere Belichtungszeit, da im zweiten Fall durch Beugung hervorgerufene mehrmalige Belichtung der Nachbarstrukturen auftritt. Typische Belichtungszeiten lagen zwischen 6s und 10s (vgl. Tab. 1).

Sofort nach dem Belichten erfolgt der zweite Erwärmungsschritt, der sog. *Post Exposure Bake* (PEB). Seine Dauer hängt ebenfalls von der Höhe des SU-8 Schicht ab. Auch hier müssen

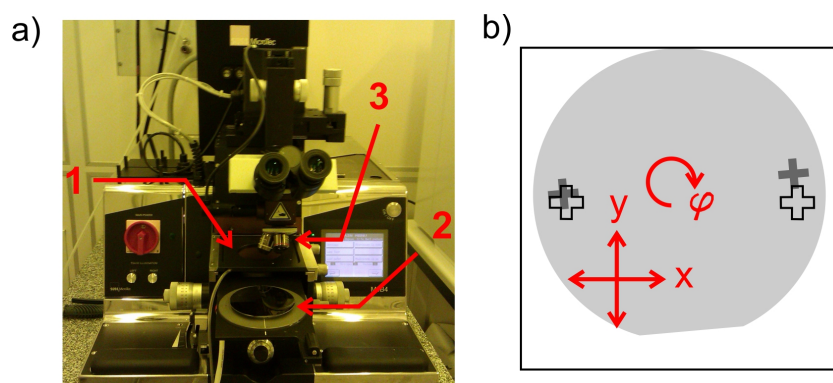


Abbildung 4.3: (a) Mask Aligner: Der Wafer (2) und die Maske (1) werden auf Vakuumhalterungen befestigt. Zur Justage kann der Wafer relativ zur Maske verschoben und rotiert werden. Die Kontrolle der Position erfolgt über ein Mikroskopobjektiv (3). (b) Justiermarkierungen dienen zum Ausrichten des Wafers zur Herstellung mehrschichtiger Strukturen.

4.1. HERSTELLUNG DER MESSZELLEN

sprungartige Temperaturänderungen vermieden werden.

Zur Herstellung mehrschichtiger Strukturen wird an dieser Stelle eine zweite SU-8 Schicht aufgetragen. Es ist zu beachten, dass durch die veränderten Oberflächeneigenschaften im Vergleich zum unbeschichteten Wafer sich die Haftung der neuen Lackschicht verändert, was zu einer abweichenden Höhe bei sonst gleichen *Spin-Coating* Parametern führt. Im anschließenden *Soft Bake* Schritt wird das Lösungsmittel aus der oberen Schicht verdampft. Beim späteren Belichten muss die Photomaske auf die durch die Geometrie der Struktur vorgegebene Position genau platziert werden. Zur Ausrichtung dienen Justagemarkierungen, die beim Belichten der ersten Schicht in den Photolack abgebildet wurden (vgl. Abb. 4.3 (b)). Der Wafer kann in x- und y- Richtung verschoben und um seinen Schwerpunkt gedreht werden. Mit geeigneten Justagemarkierungen (Entwurf der Firma *SÜSS MicroTec* (SUE)) erreicht man eine Genauigkeit von $0.5 \mu\text{m}$. Nach Belichtung erfolgt der zweite *Post Exposure Bake* Schritt.

Entwickeln und Abhärten

Nachdem der Wafer langsam auf Zimmertemperatur abgekühlt wurde, kann die Struktur entwickelt werden. Es wird *mr-Dev 600* Entwicklerlösung der Firma *micro resist technology* verwendet. Die Löslichkeit der belichteten Bereiche ist viel geringer, daher wird der unbelichtete Photolack mit Entwicklerlösung gewaschen und das Relief der Struktur bleibt auf dem Wafer zurück (vgl. Abb. 4.1 (c)). Die Dauer des Entwicklungsvorgangs hängt von der Dicke der SU-8-Schicht ab. Bei Schichtdicken $> 10 \mu\text{m}$ kann die Entwicklungsdauer verkürzt werden, indem die Petrischale mit Wafer und Entwicklerlösung für einige Minuten in ein Ultraschallbad gegeben wird. Bei

NR.	Photolack Viskosität	Spin-Coating Geschwindigkeit/ Dauer	Soft-Bake Temperatur/ Dauer	Belichtung Leistung/ Dauer	PEB Temperatur/ Dauer	Entwicklung Dauer
1	SU-8 2025	1. Schicht: 500 rpm/10"; 2000 rpm/30"; 2. Schicht: 500 rpm/10";2500 rpm/30";	1. Schicht: 65 °C/3'; 95 °C/10'; 2. Schicht: gleich	1. Schicht: 350 W/7.5"; 2. Schicht: 350 W/7"	1. Schicht: 65 °C/1'; 95 °C/6'; 2. Schicht: gleich	3' Ultraschall
2	SU-8 2010	1. Schicht: (500 rpm/10"; 900 rpm/20")x2; 2. Schicht: 500 rpm/10";900 rpm/20";	1. Schicht: 65 °C/2'; 95 °C/5'; 2. Schicht: gleich	1. Schicht: 350 W/7"; 2. Schicht: gleich	1. Schicht: 65 °C/1'; 95 °C/4'; 2. Schicht: gleich	3' Ultraschall
3	1. Schicht: SU-8 2075 2. Schicht: SU-8 2025	1. Schicht: 500 rpm/10"; 2500 rpm/30"; 2. Schicht: 500 rpm/10";2000 rpm/30";	1. Schicht: 65 °C/5'; 95 °C/20'; 2. Schicht: 65 °C/3'; 95 °C/10';	1. Schicht: 350 W/8"; 2. Schicht: 350 W/7"	1. Schicht: 65 °C/5'; 95 °C/10'; 2. Schicht: gleich	5' Ultraschall
4	SU-8 2075	500 rpm/5"; 1000 rpm/50";	65 °C/7'; 95 °C/60';	350 W/9"	65 °C/5'; 95 °C/17';	15' Ultraschall
5	SU-8 2150	500 rpm/5"; 1500 rpm/30";	65 °C/7'; 95 °C/90';	350 W/11"	65 °C/5'; 95 °C/25';	20' Ultraschall

Tab. 1: Lithographie: Prozessparameter.

dicken Schichten ist mehrfaches Auswechseln der Entwicklerlösung zu empfehlen. Anschließend wird der Wafer mit Isopropanol gereinigt und mit Stickstoff getrocknet.

Der Quervernetzungsprozess wird abgeschlossen, wenn der Wafer noch für einige Minuten über 200 °C erwärmt wird. Bei diesem *Hard Bake* Schritt werden die auf der Struktur mehrfach vorhandene Risse verschmolzen: der ausgehärtete Photolack erreicht in der Folge seine optimalen chemischen und mechanische Eigenschaften. Abbildung 4.4 zeigt zwei Strukturen, die als "Master" zur Herstellung mikrofluidischer Zellen verwendet werden können.

4.1.2 Zellenpräparation

PDMS-Abdruck

Fertige SU-8-Strukturen stellen das Negativ eines mikrofluidischen Kanals dar. Sie können mehrmals als Master zur Herstellung der Abdrücke im weichen elastischen Material verwendet werden. Es wird eine Mischung des Silikonöls (*Siliconelastomer Kit Sylgard 184* der Firma VWR) mit dem Härter im Gewichts-Verhältnis von 10:1 vorbereitet und über den in einer Petrischale liegenden Wafer gegossen (vgl. Abb. 4.5 (a)). Die Füllhöhe beträgt ca. 5 mm und entspricht der späteren Höhe des mikrofluidischen Chips. Nachdem die zum Entgasen des Gemisches notwendige Zeit von ca. einer Stunde abgewartet wurde, kann der Wafer mit noch flüssigem Gemisch zum Abhärten in einen Ofen bei 60 °C gestellt werden. Dort polymerisiert es in ca. 4 Stunden zu *Polydimethylsiloxan*, kurz PDMS. Jetzt können einzelne Streifen mit der Kanalstruktur auf der Unterseite rausgeschnitten werden (vgl. Abb. 4.5 (b)). Um später eine Kolloidsuspension injizieren zu können, werden an den Kanalenden Löcher mit passendem Durchmesser in das PDMS gestanzt.

Plasmacleaner

Die Verklebung der fertigen mikrofluidischen Chips erfolgt mithilfe eines Plasmacleaners (BDBG05). Es wurde ein Gerät *ZEPTO Typ A* der Firma *diener electronic* verwendet. Zur Vorbereitung wird ein Objektträgerglas mit Aceton gereinigt und für 100 s bei 40 W dem Sauerstoffplasma ausgesetzt. Die Sauerstoffzufuhr erfolgt bei konstantem Druck von 0.8 mbar. Dabei werden auf der Glasoberfläche OH-Gruppen erzeugt. Danach wird das PDMS-Stück dazu gegeben und für 20 s bei 20 W behandelt. Auf der Oberfläche des PDMS-Stücks entstehen dabei Silanol-Gruppen. Werden jetzt Glas und PDMS in Kontakt gebracht, so entsteht eine starke

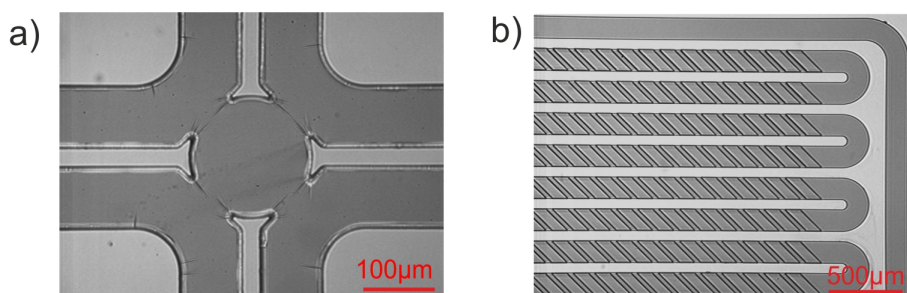


Abbildung 4.4: Entwickelte Strukturen aus SU-8. (a) Einfaches Relief; (b) mikrofluidischer Kanal mit Strukturierung.

4.1. HERSTELLUNG DER MESSZELLEN

kovalente Si-O-Si Bindung und die Kanäle werden fest miteinander verklebt. Durch den starken polaren Charakter der Silanol-Gruppen wirkt die plasmabehandelte Oberfläche hydrophil, was das Befüllen der Kanäle mit wässriger Lösung extrem erleichtert. Abbildung 4.5 (c) zeigt einen fertigen mikrofluidischen Chip. Es ist ein ca. 1 m langer Kanal mit der Struktur wie in Abbildung 4.4 (b), der kompakt auf einem 7 cm langen Objektträgerglas angeordnet ist.

Anschlüsse

Die Kanäle werden sofort nach Verklebung mit Suspension gefüllt, da die nach Plasmabehandlung vorhandene hydrophile Wirkung mit der Zeit (ca. 1 Stunde) nachlässt. Die externe Flusskontrolle wird je nach Anwendung entweder durch ein Spritzenpumpensystem, oder durch Variation des Füllstandes angeschlossener Reservoirspritzen realisiert. Die Messzellen werden mit weichen Tygonschläuchen mit Spritzen verbunden. Damit ein wasserdichter Anschluss gewährleistet werden kann, muss der Außendurchmesser des Schlauchs größer sein, als der Durchmesser der gestanzten Öffnung. Der Tygonschlauch wird mit einer Pinzette in die vorgesehene Öffnung eingedrückt. Dabei muss darauf geachtet werden, dass sich in der kompletten Leitung von Reservoirspritze über Schlauch bis zum Kanal keine Luftblasen befinden, da diese durch ihre Kompressibilität die Druckverhältnisse ändern können.

4.1.3 Flusskontrolle

Je nach Anwendung wurde zwischen zwei Arten der externen Flusskontrolle gewählt. Die meisten mikrofluidischen Kanäle in dieser Arbeit hatten eine Länge von ca. 1 m, was mit einem hohen Strömungswiderstand verknüpft ist. In diesem Fall waren kleinere Druckschwankungen irrelevant und die Flusskontrolle konnte zuverlässig über Variation des Füllstandes der Reservoirspritzen erfolgen. Der Höhenunterschied Δh zwischen Einlass- und Auslassspritze führt zu einer Änderung des hydrostatischen Drucks $\Delta p = \rho g \Delta h$. Dabei ist ρ die Dichte der Flüssigkeit und g die Erdbeschleunigung.

Im Fall einer mikrofluidischen Zelle mit 1 cm Kanallänge und einem kleinen Strömungswiderstand werden schon durch geringe Druckänderungen starke Schwankungen der Flussgeschwindigkeit beobachtet. Mehrere Anschlüsse in der Zelle erschweren zusätzlich eine präzise Flusskontrolle mit der oben genannten Methode. Die Strömungen wurden in diesem Fall mit einem Spritzen-

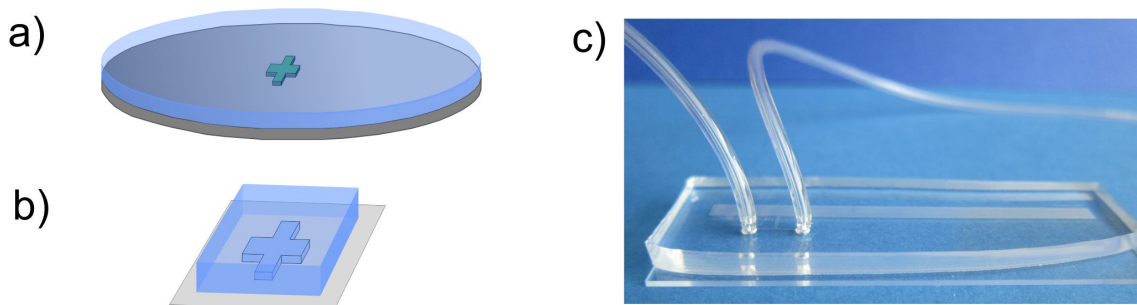


Abbildung 4.5: (a) Flüssiges PDMS (blau transparent) wird über einen SU-8 Master gegossen. (b) Das ausgehärtete PDMS mit aufgeprägter Kanalstruktur wird ausgeschnitten und auf ein Objektträgerglas gelegt. (c) Fertige mikrofluidische Zelle mit angeschlossenen Tygonschläuchen.

pumpensystem *NEMESYS* der Firma *Cetoni* gesteuert. Dieses System erlaubt es, Flussraten von nl/s bis ml/s pulsationsfrei zu erzeugen, wobei mehrere Strömungen gleichzeitig gesteuert werden können.

4.2 Messaufbau

Alle Messungen wurden an einem konventionellen inversen Mikroskop *Nikon Eclipse Ti-U* durchgeführt. Je nach experimentellen Anforderung konnten Objektive mit unterschiedlichen Vergrößerungen verwendet werden (4x, 10x oder 40x). Größtenteils wurde Fluoreszenzmikroskopie betrieben (vgl. Abb. 4.6). Für monochrome Aufnahmen wurde die *NIKON DS-Qi1Mc* Kamera verwendet, farbige Aufnahmen erfolgten mit *NIKON DS-Fi1c*. CCD-Chips beider Kameras werden mit Peltier-Elementen gekühlt, was ein gutes Signal-Rausch-Verhältnis liefert und somit Aufnahmen von fluoreszenten Objekten mit schwacher Emissionsintensität ermöglicht. Die Proben wurden mit konventionellen Methoden der Videomikroskopie beobachtet.

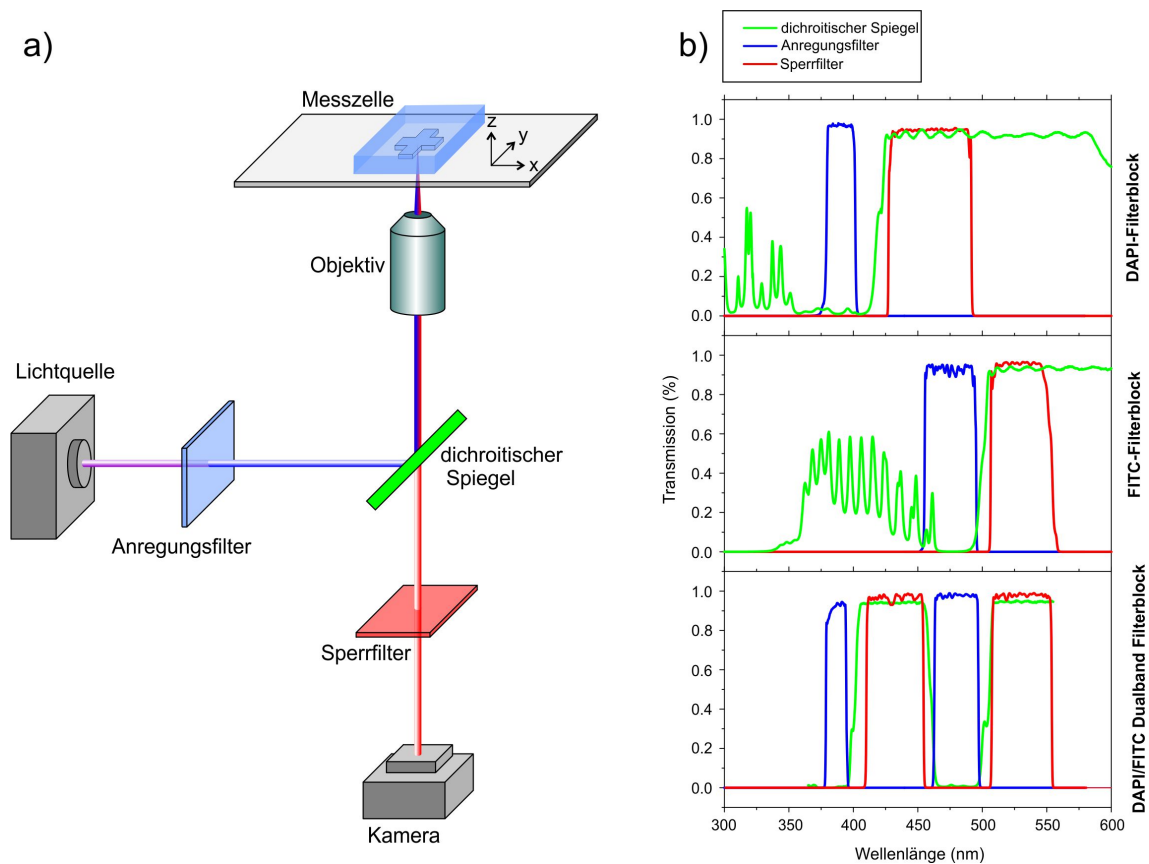


Abbildung 4.6: (a) Strahlengang eines Fluoreszenzmikroskops. (b) Kennlinien für unterschiedliche Filterblöcke. Bei Verwendung des DAPI oder FITC Filterblocks kann eine Monochromkamera eingesetzt werden. Ein Dualbandfilterblock DAPI/FITC ist für gleichzeitige Detektierung geeignet. Im letzten Fall ist eine Farbkamera erforderlich.

4.2.1 Fluoreszenzmikroskopie

In dieser Arbeit wird die dreidimensionale Bewegung kolloidaler Teilchen in strukturierten mikrofluidischen Kanälen untersucht. Die Verwendung von Fluoreszenzfarbstoffen hat bei dieser Aufgabenstellung mehrere Vorteile. Die Erkennung eines Teilchens auf einem inhomogenen Hintergrund wird erleichtert, da es als eine hell leuchtende Fläche auf einem dunklen Feld detektiert werden kann. Verbessertes Kontrast und Tiefenschärfe ermöglichen gleichzeitige Detektierung der Teilchenpositionen in unterschiedlichen Höhen z bei Geschwindigkeiten über 1 mm/s. Dabei wird die Projektion der Teilchentrajektorie auf die xy -Ebene erfasst (vgl. Abb. 4.6 (a)). Der maximale detektierbare Höhenunterschied Δz liegt bei 100 μm . Außerdem lassen sich unterschiedliche Teilchensorten bei Markierung mit zwei Farbstoffen getrennt detektieren.

Abbildung 4.6 (a) zeigt den Strahlengang des zur Fluoreszenzmikroskopie verwendeten Aufbaus. Als UV-Lichtquelle dient eine *Nikon INTENSILIGHT C-HGFI* Quecksilberlampe mit Wellenlängenbereich zwischen 380 nm und 600 nm. Zur Anregung der Fluoreszenz in der Probe wird ein speziell auf den verwendeten Farbstoff angepasster Bereich des Spektrums mit dem Anregungsfilter durchgelassen und mit einem dichroitischen Spiegel in die Probenzelle reflektiert. Die Probe wird durch das selbe Objektiv belichtet, mit dem sie gleichzeitig beobachtet wird. Der Sperrfilter lässt nur den schwachen von den Teilchen emittierten Anteil des Spektrums durch. Der zur Beleuchtung der Probe notwendige kurzwellige Bereich des Spektrums wird herausgefiltert. Damit wird ein hoher Kontrast der Aufnahmen gewährleistet. Anregungs- und Sperrfilter sowie der dichroitische Spiegel sind Bestandteile eines Filtersblocks, ihre Durchlassbereiche sind speziell auf das Anregungs- und Emissionsspektrum des gewählten Farbstoffs abgestimmt (vgl. Abb. 4.6 (b)). Bei Verwendung von nur einem Farbstoff können die Aufnahmen mit einer Graustufenkamera erfolgen. Werden zwei oder drei Farbstoffe verwendet, die getrennt detektiert werden sollen, so muss ein Multibandfilterblock und eine Farbkamera eingesetzt werden. Im letzteren Fall gewinnt man durch die Farbmarkierung zusätzliche Information über Eigenschaften der untersuchten Teilchen, was sich nachteilig auf durchgelassene Intensität im einzelnen Spektralbereich, Auflösung der Aufnahme und höchstmögliche Bildwiederholrate auswirkt.

4.2.2 Videomikroskopie

Videomikroskopie ist eine Standardtechnik zur Bestimmung der Trajektorien mikroskopischer Objekte. Das vom Mikroskopobjektiv aufgenommene Bild eines Teilchens wird auf den CCD-Chip der Kamera projiziert. Aus den aufgenommen Einzelbildern oder Bildreihen können bei Verwendung einer geeigneten Software die Momentanpositionen der Objekte für jedes Bild bestimmt werden.

In dieser Arbeit wurde die Software *NIS-Elements AR* von *NIKON* verwendet. Damit lassen sich videomikroskopische Aufnahmen erstellen, die später mit dem gleichen Programm ausgewertet werden. Dabei sollen die Teilchen getrennt von dem Hintergrund detektiert werden. Bei monochromatischen Aufnahmen kann ein Bereich von Helligkeitswerten als Detektierungsmerkmal festgelegt werden. Alle Pixel mit Helligkeitswerten in diesem Bereich werden einem Teilchen zugeordnet, alle Punkte außerhalb des Bereichs werden als Hintergrundpixel klassifiziert. Bei Aufnahmen mit Fluoreszenzbeleuchtung werden die Teilchen in der Fokusebene des Objektivs als kleine weiße Flecken detektiert, Teilchen die sich höher oder tiefer befinden, erscheinen im Bild



Abbildung 4.7: (a) Übereinandergelegte Einzelbilder eines mit 48 fps erstellten Videos. Es wurde Fluoreszenzbeleuchtung verwendet und eine Monochromkamera eingesetzt. Von rechts nach links bewegt sich das Teilchen aus der Fokusebene. Die detektierte Fläche wird dabei größer, die Intensität der einzelnen Pixel kleiner. (b) Bild einer Farbkamera unter Verwendung eines Dualbandfilters. Die Teilchen sind mit unterschiedlichen Farbstoffen markiert und können getrennt detektiert werden.

als größere weniger helle Bereiche (vgl. Abb. 4.7 (a)). Durch Einschränkung der Helligkeitswerte auf einen kleineren Bereich, kann die Detektierung auf eine ausgewählte xy -Ebene festgelegt werden. Bei Verwendung einer Farbkamera dient zusätzlich zu den Helligkeitswerten ein bestimmter Bereich des Farbprofils als ein Kriterium für die Detektierung (vgl. Abb. 4.7 (b)). Durch Vorgabe einer maximalen bzw. minimalen zu detektierenden Fläche und Elongation der Objekte können die durch nicht optimal eingestellte Beleuchtung oder zu hohe Teilchenkonzentration in der Probenzelle falsch detektierten zusammenhängenden Pixelgruppen aussortiert werden.

Partikelkoordinaten werden als Schwerpunkt einer zusammenhängenden Fläche detektiert. Die Auflösung der Koordinatenerkennung Δx nimmt nach (CG96) mit der zunehmenden Anzahl der pro Fläche erkannten Pixel n_{pix} zu:

$$\Delta x = \frac{m_{pix}}{\sqrt{n_{pix}}} \quad (4.1)$$

m_{pix} ist dabei die Länge eines Pixels in μm , die von der optischen Vergrößerung des Mikroskops und der Auflösung der Kamera abhängig ist. Mit dieser Methode ist eine Genauigkeit im Subpixelbereich möglich. Bei Aufzeichnung der Trajektorien von schwach leuchtenden fluoreszierenden Partikeln musste der Binning-Modus der Kamera angewendet werden, um die Lichtempfindlichkeit der Kamera zu erhöhen. Unter Binning versteht man das Zusammenfassen der benachbarten Pixel bereits im CCD-Sensor. Die damit verbundene entsprechend der Anzahl der zusammengesetzten Pixel reduzierte Auflösung der Kamera lässt eine höhere Bildwiederholrate zu. Bei sich schnell bewegenden Objekten ist dies ein wichtigeres Entscheidungskriterium als eine hohe Genauigkeit bei der Koordinatenbestimmung.

5 Ergebnisse und Diskussion

Es gibt eine Reihe theoretischer Arbeiten, die die Möglichkeit chiraler Trennung in inhomogenen mikrofluidischen Flüssen vorhersagen (vgl. Kap. 2.1.5). Im Vergleich dazu wurden nur wenige Experimente mit chiralen Objekten durchgeführt. Dabei handelt es sich um vereinfachte Systeme, in denen z.B. makroskopische zentimeter- oder millimetergroße Objekte verwendet werden (CC07; MAD08), die Bewegung auf zwei Dimensionen eingeschränkt ist (BFE⁺12), oder die Trennung lediglich mit einem Enantiomer demonstriert wird (MFPS09). Soweit bekannt, konnte eine erfolgreiche Trennung eines racemischen Gemisches in einem 3D System auf Mikrometer Skala bislang nicht demonstriert werden.

Das Ziel dieser Arbeit besteht in der Entwicklung einer Separationsmethode für chirale Objekte, die auf hydrodynamischen Wechselwirkungen basiert. Das Konzept der Trennung wird anhand eines Modellsystems, bestehend aus einer kolloidalen Suspension dreidimensionaler chiraler Teilchen erarbeitet. Die Trennung findet in einer helikalen Strömung statt, die in einer topographisch strukturierten mikrofluidischen Zelle erzeugt werden kann. Dabei entsteht ein inhomogenes Geschwindigkeitsfeld mit einer definierter Drehrichtung. Es wird gezeigt, dass Trajektorien nicht-sphärischer Teilchen in einer helikalen Strömung chiralitätsspezifische räumliche Verteilung quer zum Kanal aufweisen. Dieser Effekt führt wegen der Inhomogenität des Geschwindigkeitsfeldes zu abweichenden Verweilzeiten für Enantiomere, die ursprünglich als eine racemische Mischung injiziert wurden. Neben der Visualisierung dieser Separationsmethode wird in diesem Kapitel eine Studie vorgestellt, die zur Ermittlung optimaler Prozessparameter durchgeführt wurde.

5.1 Modellsystem für Enantiomere

In der vorliegenden Arbeit werden zur Untersuchung chiraler Trennung mikrometergroße Modellteilchen verwendet, die mittels Photolithographie hergestellt werden. Abbildung 5.1 (a) zeigt ein Enantiomerenpaar, das als Modell für chirale Moleküle in unseren Experimenten eingesetzt wurde. Die gewählte Form der Teilchen stellt dabei die einfachste denkbare Geometrie dar, die

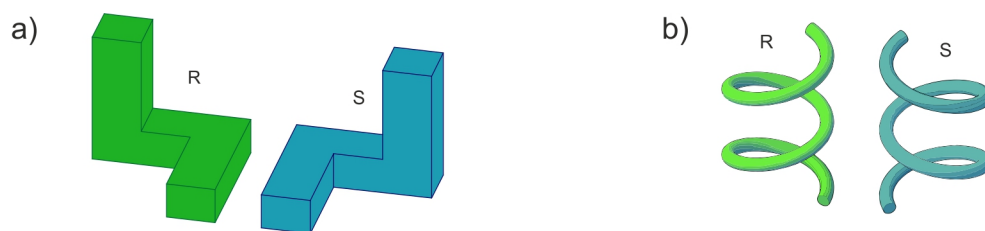


Abbildung 5.1: (a) Modellsystem für Enantiomere, die in drei Dimensionen chiral sind. Rechts- bzw. linkshändige Teilchen werden in Analogie mit in unterschiedliche Richtungen gewundenen Spiralen mit R bzw. S bezeichnet (b).

in drei Dimensionen chiral ist. Dies bedeutet, dass die Enantiomere durch Rotation im Raum nicht zur Deckung gebracht werden können. Es handelt sich um Konfigurationsenantiomere, d.h. Modellmoleküle sind aus gleichen "Atomen" aufgebaut und ihre Gerüste sind gleichzeitig spiegelsymmetrisch und nicht deckungsgleich. Bei der Bezeichnung der Händigkeit mit R bzw. S nach CIP-System wurden zwei Spiralen zum Vergleich heran gezogen, die einen rechtshändigen (R) bzw. linkshändigen (S) Drehsinn haben (vgl. Abb. 5.1 (b)).

Die Wahl der Herstellungsmethode wird durch folgende experimentelle Anforderungen an das Modellsystem begründet. Das Hauptziel besteht darin, kolloidale Teilchen mit einer kontrollierbarer Geometrie in ausreichend großen Mengen herzustellen. Photolithographie ist ein "top-down" Verfahren, das zur Herstellung einer riesigen Anzahl dreidimensionaler Strukturen in einem Produktionsschritt geeignet ist. Eine weitere Anforderung an das Modellsystem ist die Möglichkeit, chirale Objekte mittels Videomikroskopie detektieren zu können. Die Kenntnis über den Verlauf der Trajektorien liefert wichtige Informationen sowohl über die Bewegung einzelner Partikel, als auch über die Dynamik des gesamten Vielteilchensystems.

Derzeit sind diverse Herstellungsmethoden für kolloidale Systeme aus nichtsphärischen Teilchen bekannt (YKLY08). Einige davon basieren entweder auf Deformation sphärischer Teilchen (HKOO93) oder auf kontrollierter Anordnung der Teilchen zu Paaren (HL07) oder komplexen Gruppen aus mehreren Teilchen (MEP03; ZBP⁺08). Die Nachteile dieser "bottom-up" Methoden bestehen darin, dass nur wenig Teilchen produziert werden können oder dass nur ein Teil der Probe die gewünschte Geometrie hat. Bei Verwendung sphärischer Teilchen als Ausgangsmaterial ist man auf Produktion der Teilchen mit abgerundeten Kanten beschränkt. Neben Photolithographie sind auch andere "top-down" Verfahren bekannt, die bereits zur Herstellung helikaler Modellschwimmer eingesetzt wurden (ZAD⁺09; GF09).

5.1.1 Präparation von SU-8 Teilchen

Photolithographie ist eine weit verbreitete Technik zur Herstellung mikrofluidischer Kanäle. Bei Verwendung von Photoresisten kleiner Viskositäten kann sie auch zur Fabrikation kolloidaler Teilchen mit vorgegebener Geometrie eingesetzt werden. Diese Methode enthält alle wesentlichen Prozessschritte, die in Kap. 4.1.1 ausführlich beschrieben wurden. Dennoch müssen bei dem Herstellungsprozess einige Besonderheiten beachtet werden.

Die Teilchen werden auf einem Wafer produziert. Vor der Beschichtung mit SU-8 muss auf den Wafer eine sogenannte Opferschicht aufgetragen werden. Es handelt sich um eine organische Polymerlösung *OmniCoat* der Firma *MicroChem*, die durch den in der Lithographie verwendeten Entwickler nicht angegriffen wird. Nachdem der Lithographieprozess abgeschlossen ist, kann diese Opferschicht mit einem wässrigen Lösungsmittel entfernt werden, die fertigen kolloidalen Teilchen sind nun in der Lösung suspendiert (vgl. Abb. 5.2 (a)). Desweiteren wird *OmniCoat* in der Lithographie als Haftvermittler verwendet. Damit können auch feine, wenig belichtete Strukturen hergestellt werden, die sonst während der Entwicklung von der Waferoberfläche abgelöst würden. Letzteres wird in der vorliegenden Arbeit zur Herstellung der Justagemarkierungen (vgl. Abb. 4.3 (b)) für die Mehrschichtlithographie ausgenutzt. *OmniCoat* wird mit einem *Spin-Coater* mit 3000 U/Min in 30 s aufgetragen und bei 200 °C auf einer Heizplatte gebacken.

Die Herstellung chiraler Teilchen erfolgt in zwei Schritten. Im ersten werden zwei gleichlange, unter einem rechten Winkel zueinander angeordnete Arme in den Photolack abgebildet. Im zwei-

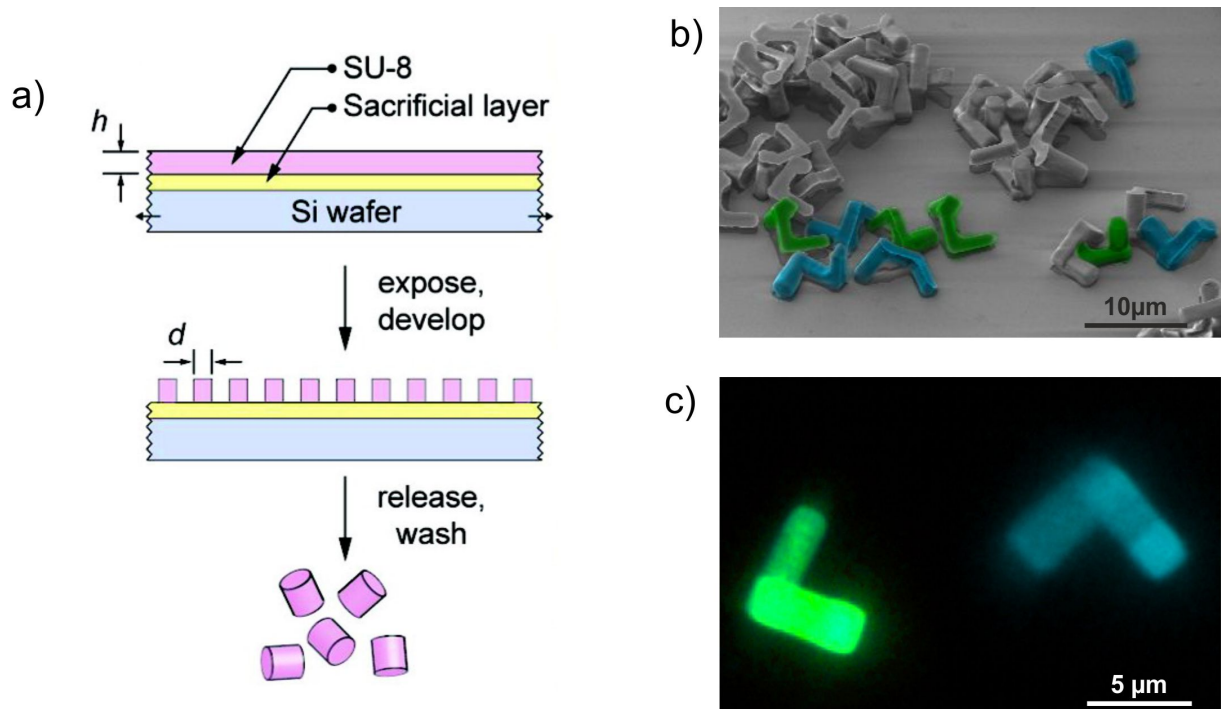


Abbildung 5.2: (a) Methode zur Herstellung kolloidalen Teilchen aus SU-8, Abb. reproduziert aus (BCBW⁺07). (b) SEM-Aufnahme der 6 μm großen chiralen Teilchen. R- bzw S-Teilchen sind mit grüner bzw. blauer Farbe markiert. (c) Mikroskopaufnahme mit Fluoreszenzbeleuchtung.

ten Schritt wird eine hohe im Grundriss rechteckige Säule hergestellt. Je nach Position dieser Säule (rechter bzw. linker Arm), erhält man Strukturen unterschiedlicher Chiralität (vgl. Abb. 5.1 (a) und 5.2 (b)). Breite und Höhe der Arme betragen je $2\ \mu\text{m}$, die Länge der Arme in jeder Raumrichtung ist auf $6\ \mu\text{m}$ festgelegt. Dem Photolack wird noch im flüssigen Zustand Fluoreszenzfarbstoff beigemischt, damit die beiden Chiralitäten später im Experiment mittels Videomikroskopie getrennt detektiert werden können. Es werden Farbstoffe Nile-Red und 2.6-ANS (Firma *Invitrogen*) in der Konzentration $0.04\ \text{mg/ml}$ und $0.1\ \text{mg/ml}$ verwendet. Der erste wird bei Verwendung des FITC-Filterblocks detektiert, der zweite ist beim Einsatz des DAPI-Filterblocks sichtbar (Spektren in Abbildung 4.6 (b)). Für gleichzeitige Detektierung wird ein Dualband Filterblock DAPI/FITC und eine Farbkamera verwendet. In Abbildung 5.2 (c) ist eine mit oben genannten Einstellungen erstellte Mikroskopaufnahme gezeigt. Die Konzentration der Farbstoffe im Photolack musste optimiert werden. Zu niedrige Konzentration liefert nur schwache Emission und erschwert damit die Detektierung. Zu hohe Konzentration beeinflusst die Quervernetzung und damit verbundene geometrische und mechanische Eigenschaften der fertigen SU-8 Teilchen (HM07).

Im ersten Schritt wird SU-8 2002 mit 2500 U/Min beschichtet und in 10 Min bei 65°C und anschließend bei 95°C gebacken. Die Belichtung erfolgt in 5 bis 7 s mit 260 W Leistung. Anschließend wird der *Post Exposure Bake* in 4 Min bei gleicher Temperatur durchgeführt. Nach Abkühlung des Wafers auf Raumtemperatur wird die Struktur entwickelt. Die zweite Beschichtung des Wafers kann erst nach mehreren Stunden erfolgen, da sonst die noch nicht vollständig fest gewordene Strukturen während der Rotation des Wafers deformiert werden. Zur Produktion

5.1. MODELLSYSTEM FÜR ENANTIOMERE

der Säulen wird SU-8 2005 mit 3700 U/min beschichtet und mit denselben Parametern wie bei der ersten Schicht weiter verarbeitet. Als letzter Schritt wird der Hard Bake bei 150 °C durchgeführt. Auf einem Wafer können pro Fabrikationsschritt ca. 80 Mio Teilchen hergestellt werden. Die fertigen SU-8 Teilchen werden im Ultraschallbad bei Verwendung des Lösungsmittels für die Opferschicht (*SU-8 Remover* der Firma Microchem) von der Oberfläche des Wafers gelöst. Die Suspension wird in einem Zentrifugenfläschchen gesammelt und nacheinander jeweils in einer neuen Remover-Lösung, Isopropanol und destilliertem Wasser gewaschen. Dabei wird das Lösungsmittel nach Zentrifugation (3 min, 13 000 U/Min) ausgetauscht, die Suspension wird anschließend für 2 Minuten in ein Ultraschallbad platziert. Als letzter Schritt werden die Teilchen in einer wässrigen gepufferten Surfactant-Lösung suspendiert (BCBW⁺07). Tergitol NP-40 ist ein nichtionischer Tensid-Molekül, das sich an der SU-8 Oberfläche anlagert und somit sterisch die Verklebung der Teilchen untereinander und mit Wänden verhindert. Abbildung 5.2 (b) zeigt eine SEM-Aufnahme der SU-8 Teilchen, beide Chiralitäten wurden farblich markiert.

5.1.2 Charakterisierung der SU-8 Teilchen

Detaillierte SEM-Aufnahmen einzelner Teilchen zeigen geringfügige Abweichungen von der erzielten Geometrie. Die im zweiten Lithographieschritt entstandene Säule hat nicht immer den rechteckigen Grundriss (vgl. Abb. 5.3 (a) und (b)). Diese Abweichungen können durch Beugungseffekte während der Belichtung entstehen. Abbildung 5.3 (c) zeigt eine Struktur von der Seite, die während des Lithographieprozesses mit dem Wafer in Kontakt steht. An der Unterseite des Teilchens beobachtet man statt durchgehend gerader Kanten einen stellenweise fransigen Rand und die Wände zeigen ein wellenförmiges Relief. Diese Rauheit der SU-8 Oberfläche kann durch Verweildauer des Wafers in Entwicklerlösung beeinflusst werden (BCBS08). In Abbildung 5.3 (d) ist ein Bruchstück eines Teilchens zu sehen. Die Behandlung der Suspension im Ultraschallbad hilft, aneinanderklebende Teilchen zu trennen. Bei Verhakungen, die durch Geometrie der Teilchen möglich sind, führt die Agitation im Ultraschall zu Brüchen. Mechanische Stabilität der Teilchen kann durch den *Hard Bake* erhöht werden.

Die Kontrolle des Wafers zeigt, dass die Produktion identischer Strukturen auf einer kreisförmigen Fläche mit Durchmesser von 7 cm nicht möglich ist. In Abbildung 5.4 sind vier Stichproben an der Oberfläche eines Wafers gezeigt. Trotz identischer Prozessparameter erkennt man Bereiche, die unterbelichtet sind und daher das erwünschte Aspektverhältnis der Armbreite zur Armlänge 1:3 nicht bei allen Teilchen erreicht wird. Die Abweichungen in der Strukturbreite kann unterschiedliche Gründe haben. Das eine sind unvermeidbare geringfügige Variationen in der Höhe der Photolackschicht, die aufgrund kleinster Verunreinigungen auf der Waferoberfläche entstehen.

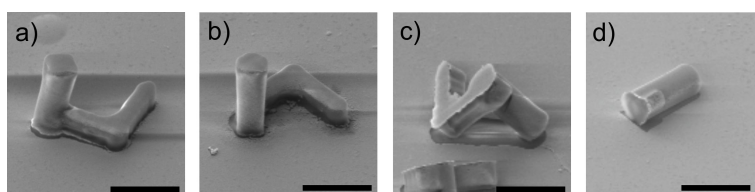


Abbildung 5.3: SEM-Aufnahmen einzelner Teilchen zeigen geringfügige Abweichungen von der erzielten Form (Balken: 5 µm).

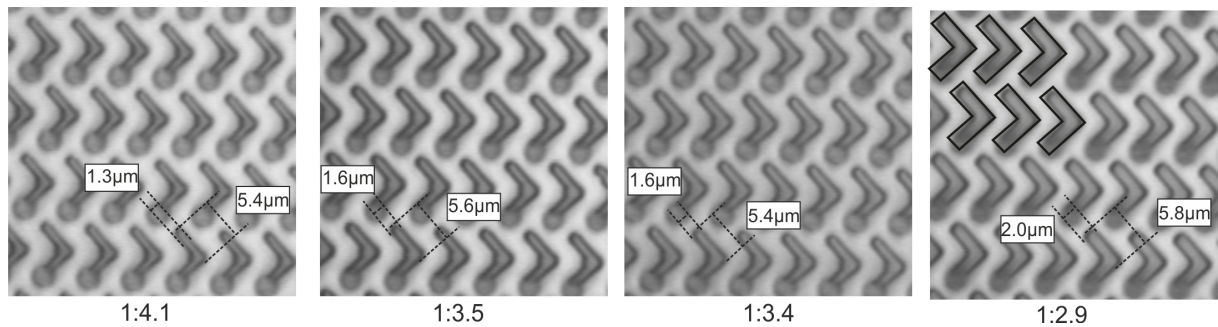


Abbildung 5.4: Mikroskopaufnahmen der Teilchen auf einem Wafer. Die Strukturen weisen unterschiedliche Aspektverhältnisse der Armbreite zu Armlänge auf. Im rechten Bild ist die erzielte Struktur mit Aspektverhältnis 1:3 eingezeichnet.

Für unterschiedlich hohe Lackschichten wären unterschiedliche Belichtungszeiten erforderlich. Unregelmäßigkeiten in der Höhe der Photolackschicht verschlechtern auch den gleichmäßigen Kontakt mit der Maske, was als Folge Beugungseffekte hat. Ein anderer Grund ist die inhomogene Verteilung des Farbstoffs im Photolack. Bei Verwendung des Farbstoffes 2.6 ANS musste die Vermischung mit Photolack im Ultraschallbad bei Erwärmung auf 50 °C erfolgen, damit dieser Nebeneffekt so gering wie möglich wird.

Die oben genannten Defekte waren bei der verwendeten Methode unvermeidbar. Eine Erhöhung der Teilchengröße würde die relativen Abweichungen $\Delta x/x$ von der erzielten Geometrie reduzieren. Da durch die experimentellen Anforderungen die Größe der Modellenantiomere möglichst klein sein sollte, wurden diese geringfügigen Fehler toleriert.

5.2 Räumliche Trennung chiraler Modellteilchen im Scherfluss

In einer ersten Studie soll der in (MFPS09) demonstrierte Effekt mit Modellteilchen aus SU-8 verifiziert werden. Marcos et al. beobachteten eine Ablenkung helikaler rechtshändiger Bakterien in einem Scherfluss. In einem flachen Kanal mit einem rechteckigen Querschnitt ($W \gg H$) wird in der xz -Ebene ein parabolisches Flussfeld erzeugt (vgl. Abb. 5.5 (a,b)). In der xy -Ebene ist die Geschwindigkeit $v_x(y)$ mit Ausnahme der Randbereiche wegen des hohen Aspektverhältnisses W/H homogen. Werden diesem Flussfeld chirale Bakterien ausgesetzt, so beobachtet man je nach ihrer z -Position eine Ablenkung senkrecht zur Lage der Scherebene. Wird eine racemische Mischung in den Kanal injiziert, so erwartet man eine symmetrische Verteilung der beiden Enantiomere auf vier Quadranten in der yz -Ebene (vgl. Abb. 5.5 (a)).

In unseren Experimenten werden kolloidale Teilchen beider Chiralitäten untersucht. Die Modellteilchen werden wie in Kap. 5.1.1 beschrieben hergestellt und in einem Mengenverhältnis $N_R/N_S \approx 1$ in einer wässrigen Lösung suspendiert. Die Suspension wird in eine 1 ml große Reservoirspritze gefüllt und in einen aus PDMS hergestellten Kanal mit einem rechteckigen Querschnitt (Breite $W = 150 \mu\text{m}$, Höhe $H = 60 \mu\text{m}$) und Länge $L_{\text{ch}} = 30 \text{ cm}$ injiziert. Die Flusskontrolle erfolgt durch Variation der Höhe angeschlossener Reservoirspritzen.

In einem Kanal mit einem vergleichbaren Abstand zwischen den Wänden wird sowohl in xz - als auch in xy -Ebene ein parabolisches Geschwindigkeitsfeld erwartet (vgl. Abb. 5.5 (b)). Bei Detektierung fluoreszenzmarkierter Teilchen ist die Bestimmung der genauen z -Position durch Einschränkung der Helligkeitswerte nicht möglich, es wird lediglich die Projektion aller Trajektorien auf die xy -Ebene erfasst. Es liegt daran, dass Teilchen, die sich außerhalb der Fokusebene der Objektives befinden mit gleicher Intensität wie sich schnell bewegende Teilchen detektiert werden. Die z -Position eines Teilchens, das sich entlang einer Stromlinie mit einem konstanten y -Wert bewegt, kann aus seiner gemessenen Geschwindigkeit v_x abgeschätzt werden.

Beim Einstellen der Flussgeschwindigkeit auf einen minimalen Wert sedimentieren die meisten Teilchen in den bodennahen Bereich des Kanals. Die Sedimentation wird wegen der höheren Dichte der SU-8 Teilchen im Vergleich zur Dichte des Wassers bei Abwesenheit einer nennenswerten Strömung schnell erreicht ($\rho_{\text{SU-8}} = 1.2 \text{ g/cm}^3$). Abbildung 5.5 (c) zeigt eine Momentaufnahme einer racemischen Mischung ca. 30 cm nach dem Einlass. Die anfangs homogen gemischte Suspension teilt sich entsprechend der Chiralität der Teilchen auf. Wegen einer hohen Anzahldichte der Suspension können keine einzelnen Partikel detektiert werden, eine quantitative Aussage

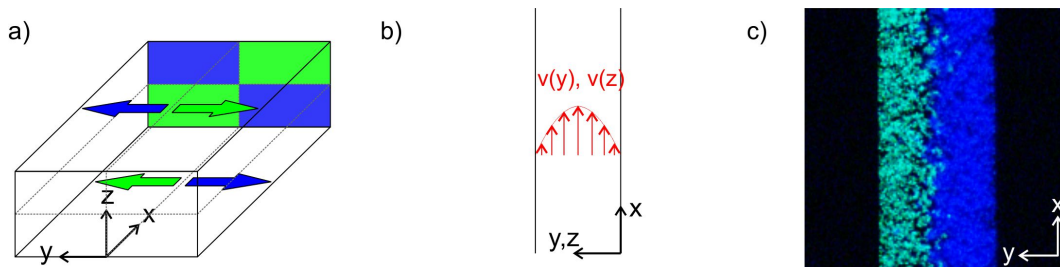


Abbildung 5.5: Chirale Modellteilchen im Scherfluss. (a) Laterale Ablenkung der Enantiomere abhängig von der z -Position im Kanal mit $W \gg H$. (b) Parabolisches Geschwindigkeitsfeld in xz - bzw. xy -Ebene. (c) Aufteilung der Teilchen in Bodennähe ($v \rightarrow 0$).

über die Verteilung ist hier nicht möglich. Anhand der Farbe ist auch qualitativ eine deutliche Trennung zu erkennen.

Bei Verwendung einer verdünnten Suspension können Trajektorien einzelner Teilchen verfolgt werden (vgl. Abb. 5.6 (a)). Die Aufnahmen erfolgten mit einem Dualband Filterblock und einer Farbkamera mit einer Bildwiederholrate von 12 fps. Die Flussgeschwindigkeit v_x wurde durch Erhöhung des Druckes am Einlass so eingestellt, dass die Detektierung der schnellsten Teilchen als Punkte noch möglich war und der Abstand Δx zwischen den in zwei aufeinander folgenden Bildern erfassten Koordinaten eine eindeutige Zuordnung zu einer Trajektorie erlaubte. Wegen

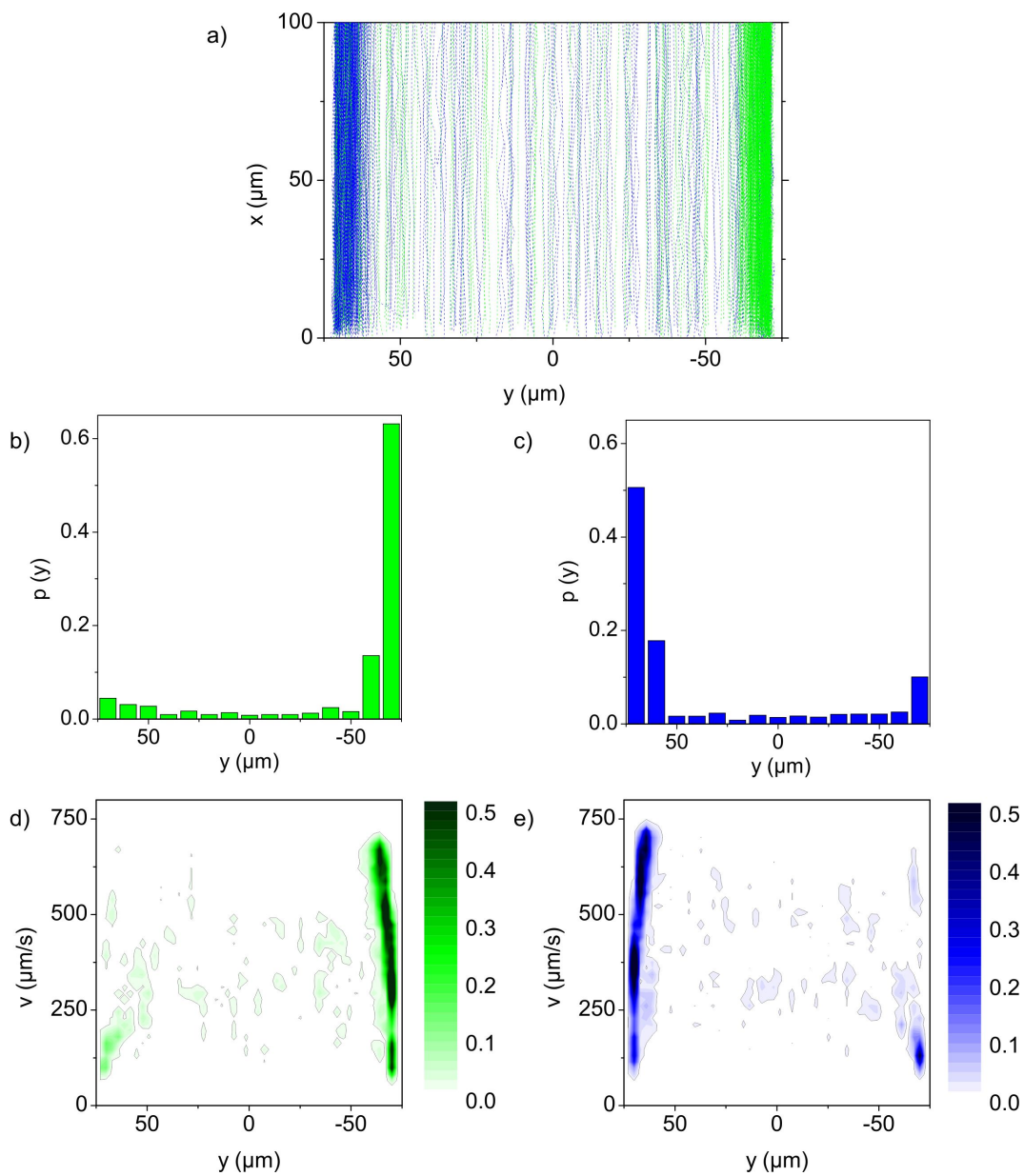


Abbildung 5.6: Chirale Modellteilchen im Scherfluss. (a) Trajektorien der Teilchen mit $\langle v \rangle = 400 \mu\text{m/s}$. (b), (c) Verteilung der Teilchenpositionen quer zum Kanal. (d), (e) Verteilung der Teilchenpositionen mit zugehörigen Geschwindigkeiten.

5.2. RÄUMLICHE TRENNUNG CHIRALER MODELLTEILCHEN IM SCHERFLUSS

der erhöhten Flussgeschwindigkeit v_x ist der Aufenthaltsbereich der Teilchen nicht mehr auf die untere Hälfte des Kanals beschränkt. Zur quantitativen Analyse der Teilchenverteilung werden für jede Trajektorie an einer bestimmten x -Position die y -Koordinate y und die Geschwindigkeit v_x ermittelt. Abbildungen 5.6 (b) und (c) zeigen die Verteilung der Teilchen quer zum Kanal. Man beobachtet eine starke Anhäufung der Trajektorien in der Nähe der Wände mit $|y| = 75 \mu\text{m}$. Grün markierte Teilchen (R) halten sich bevorzugt bei $y = -75 \mu\text{m}$ auf, Teilchen der anderen Chiralität (blau markiert, S) sind hauptsächlich bei $y = 75 \mu\text{m}$ zu finden. Für beide Chiralitäten beobachtet man ebenfalls eine kleine Anhäufung in der Nähe der jeweils gegenüberliegenden Kanalwand. Die Abschätzung der zu den gemessenen y -Koordinaten gehörenden z -Positionen erfolgt über den Vergleich der zugehörigen Geschwindigkeiten. In Abbildungen 5.6 (d)-(e) sind zweidimensionale Histogramme über ermittelte y - und v_x -Werte für N Trajektorien als Konturdiagramm der Punktdichte dargestellt. Man erkennt, dass die Trajektorien, die überwiegend langsame Geschwindigkeiten aufweisen, den bodennahen Teilchen zugeordnet werden können ($y = 75 \mu\text{m}$ für grün und $y = -75 \mu\text{m}$ für blau). An der gegenüberliegenden Wand findet man verhältnismäßig viele Trajektorien, die Verteilung der Geschwindigkeiten erstreckt sich gleichmäßig über alle gemessenen Werte. Da das Geschwindigkeitsfeld in der xz -Ebene eine Parabel darstellt, kann man anhand der Verteilung keine eindeutige Zuordnung zu einer der Kanalhälften machen.

Experimentelle Ergebnisse, die mit Modellteilchen aus SU-8 gewonnen wurden, demonstrieren wie erwartet eine chiralitätsabhängige Drift. Beim Vergleich der Messergebnisse mit den in (MFPS09) vorgestellten Resultaten werden jedoch quantitative Abweichungen festgestellt. In Messungen mit $v_x \neq 0$ beobachtet man eine deutliche Trennung der Enantiomere mit einer relativen Zusammensetzung in der Nähe einer Wand $N_R/N_S \neq 1$. Bei homogener Verteilung der Teilchen entlang der z -Achse würde man gleich viele R- und S- Teilchen in Projektion auf die xy -Ebene detektieren. Aus der Verteilung der grünen und blauen Trajektorien in der xy -Ebene kann mit der Annahme des oben beschriebenen Trennmechanismus geschlossen werden, dass die meisten Teilchen sich in der oberen Kanalhälfte mit $z \geq H/2$ befinden. Die Verstärkung der Trenneffizienz ist die mögliche Auswirkung der geänderten Kanalgeometrie mit $W \approx 2H$. Es wird sowohl in xz -, als auch in xy -Ebene ein parabolisches Flussprofil ausgebildet, was zu einer Ablenkung in beiden Ebenen führt. Dieser Rückschluss kann im beschriebenen Experiment 5.2 nicht überprüft werden, da die genaue Bestimmung der z -Position nicht möglich ist.

Ein weiterer Grund für das quantitativ abweichende Trennverhalten könnte die Geometrie der Teilchen sein. In (MFPS09) wird die Wichtigkeit der Ausrichtung der verwendeten langgestreckten Bakterien mit den Flusslinien entlang der x -Achse betont. Die in 5.2 verwendeten Modellteilchen besitzen gleiche Abmessungen in jeder der drei Dimensionen, was die Orientierung relativ zum Flussfeld irrelevant macht.

5.3 Trennung in helikalen Flüssen

In den vorhergehenden Experimenten wurde ein bereits bekannter Effekt, der zur Trennung chiraler Objekte auf Mikrometerskala eingesetzt werden kann, in einem Modellsystem mit Teilchen beider Chiralitäten verifiziert. Dabei handelt es sich um eine räumliche Trennung in einer kontinuierlichen Strömung, die durch Ablenkung der Enantiomere in einem Scherfluss entsteht (MFPS09). Die praktische Anwendung dieser Methode wird jedoch durch symmetrische Aufteilung der getrennten Komponenten auf vier Quadranten des rechteckigen Kanalquerschnitts erschwert. Im Folgenden soll die Möglichkeit chiraler Trennung in einer helikalen Strömung mit einer vorgegebenen Händigkeit untersucht werden. Dabei wird eine Separationstechnik entwickelt, mit der eine räumliche Trennung in einem inhomogenen Geschwindigkeitsfeld in eine zeitliche Trennung einer racemischen Mischung umgesetzt werden kann.

5.3.1 Erzeugung helikaler Strömungen

Im Folgenden wird eine Kanalgeometrie vorgestellt, die in der Mikrofluidik zur Erzeugung helikaler Flüsse eingesetzt wird. Hydrostatisch erzeugte Strömungen in einem einfachen Kanal mit glatten Wänden sind laminar, die Stromlinien verlaufen parallel zur Kanalachse. Im Regime der kleinen Reynolds-Zahlen sind keine Wirbel vorhanden. Eine Strömung mit einer definierter Drehrichtung kann durch topographische Strukturierung des Kanals erreicht werden (SDWA02). In Abbildung 5.7 ist eine mikrofluidische Zelle gezeigt, die mit schräg angeordneten Einkerbungen strukturiert ist. Damit wird eine Anisotropie des Strömungswiderstandes erzeugt, die für die Ablenkung der Strömung in Richtung der Rillen verantwortlich ist. An der gegenüberliegenden glatten Wand rezirkuliert die Strömung, woraus ein helikales Flussprofil resultiert. Die Drehrichtung des Flussfeldes ist durch die Orientierung der Einkerbungen vorgegeben.

Die Fragestellung, wie die Helizität dieser helikalen Strömung durch Variation der Kanalabmessungen erhöht werden kann, wurde in mehreren Arbeiten diskutiert (SDWA02; WIHM03; LD07). Sie wird durch das Verhältnis $\Delta\Phi/\Delta x$ bestimmt, wobei $\Delta\Phi$ die durch eine Stromlinie zurückgelegte radiale Komponente in der Kanalquerschnittsebene und Δx die zugehörige Strecke entlang der Kanalachse ist. In (LD07) wurden optimale geometrische Parameter numerisch bestimmt. Es wurde untersucht, wie sich das Aspektverhältnis H/W bzw. $H/(H-h)$ der Kanalhöhe H zu Kanalbreite W bzw. zur Höhe einer Rille $H-h$, der Winkel α , unter dem die Rillen relativ zur Kanalachse angeordnet sind, und die Breite der Leisten b im Verhältnis zur Breite der Rillen

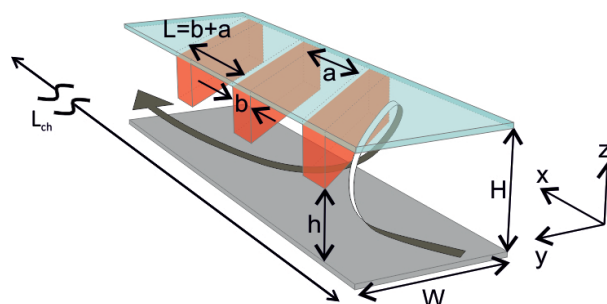


Abbildung 5.7: Mikrofluidischer Kanal zur Erzeugung helikaler Strömungen. Die Strömung wird in der oberen Kanalhälfte in Richtung der Rillen abgelenkt. Spätere Rezirkulation resultiert in einem helikalen Strömungsprofil.

5.3. TRENNUNG IN HELIKALEN FLÜSSEN

a sich auf Helizität des Flusses auswirken. Dabei wurde gezeigt, dass $H/(H - h)$ ein wichtiger Parameter ist, das Verhältnis H/W hat im Vergleich dazu eine kleinere Bedeutung. Die Höhe der Rillen $H - h$ muss im Vergleich zur Kanalhöhe H möglichst groß sein, dabei kann $H/h = 2$ mittels *Soft Lithographie* gut realisiert werden. Der optimale Winkel α beträgt 45° . Die Helizität des Flusses wird weiter erhöht, wenn die Breite der Rillen a größer als die Breite der Leisten b gewählt wird. Die Verwirbelungen entstehen innerhalb der Rillen, wo der Abstand zwischen dem Boden und der Decke des Kanals $z = H$ ist. Unterhalb der Leisten mit $z = h$ wird die Flüssigkeit wieder abgebremst, was die Helizität der Strömung absenkt. Es ist zu beachten, dass der Grenzfall $b/a \rightarrow 0$ in einem Poiseuille-Fluss resultiert und außerdem experimentell schwer zu realisieren ist. Wenn die Leisten aus weichem PDMS-Material zu schmal sind, werden sie beim Anlegen des hydrostatischen Druckes durch die auftretende Strömung deformiert. Alle oben genannten geometrischen Größen sind miteinander Verknüpft, und müssen ausgehend von benutzten Photolackschichtdicken beim Entwurf der Maske optimiert werden.

Die Helizität des Flusses kann auch durch gleichzeitige Strukturierung weiterer Wände im Kanal erhöht werden. Zur Herstellung eines Kanals mit Einkerbungen auf zwei Wänden können zwei Kanalhälften zuerst als separate PDMS-Abdrücke produziert werden und anschließend nach Plasmaabehandlung miteinander verbunden werden. Kanäle mit Rillen auf drei Wänden können durch eine schrittweise durchgeführte Belichtung des Photolacks hergestellt werden, wobei die seitliche Einkerbungen durch Belichtung unter einem bestimmten Winkel zur Lackoberfläche entstehen (SIT⁺05). Die Erhöhung der Helizität wird ebenfalls erreicht, wenn die Rillen an den seitlichen Wänden im zweiten Belichtungsschritt unter 90° Einfallswinkel in den Photolack abgebildet werden. Diese modifizierte Kanalgeometrie wird als *Connected Groove Micromixer* (CGM) bezeichnet (YFT08) (vgl. Abb. 5.8 (c)).

Die Kanäle mit Einkerbungen an den Seitenwänden werden in der Mikrofluidik hauptsächlich zum Mischen von Flüssigkeiten im Regime kleiner Reynolds-Zahlen eingesetzt. In diesem Fall ist die Mischung nur durch Diffusion möglich und wird maßgeblich durch die Péclet-Zahl $Pe = u_0 d / D$ bestimmt, wobei d der Kanaldurchmesser, u_0 die typische Geschwindigkeit und D die Diffusionskonstante ist. Um ein effektives Durchmischen in diesem Regime zu erreichen, müssen im Geschwindigkeitsfeld zur Kanalachse senkrecht angeordnete Komponenten vorhanden sein, die die Flüssigkeitsschichten in der Ebene quer zur Kanalachse strecken und falten. Dieses wird in der vorgestellten Kanalgeometrie in einem helikalen Flussprofil erreicht. Der Kanal wird als *slanted*

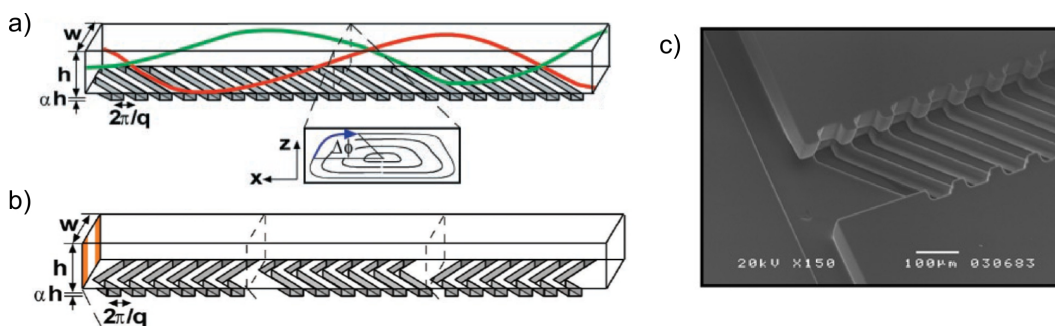


Abbildung 5.8: Als passive Mixer verwendete mikrofuidische Bauteile mit strukturierten Kanalwänden. a) SGM: *Slanted Groove Mixer*, b) SHM: *Staggered Herringbone Mixer*, c) CGM: *Connected Groove Mixer* (a, b aus (SDA⁺02), c aus (YFT08)).

groove mixer (SGM) bezeichnet (vgl. Abb. 5.8 (a)), eine modifizierte Anordnung ist als *staggered herringbone mixer* (SHM) bekannt (SDA⁺02). Im letzteren wird die Mischungseffizienz durch zwei gegeneinander rotierende helikale Flüsse erhöht, die segmentweise quer zur Kanalachse verschoben sind (vgl. Abb. 5.8 (b)).

Es sind auch Arbeiten bekannt, die die Eigenschaften des helikalen Flussfeldes zur Sortierung kolloidaler Teilchen unterschiedlicher Dichte (HCC⁺08) oder Größe (CSCP09) benutzt haben. Im Folgenden wird eine Technik erarbeitet, die damit die Trennung chiraler Teilchen ermöglicht. Mikrofluidische Zellen werden aus weichem PDMS-Material mit Soft Lithographie hergestellt. Dabei werden die als Master dienende SU-8 Kanalstrukturen mit eingepprägten Einkerbungen in zwei Schritten belichtet (vgl. Kap. 4.1.1). Beim Entwurf der Zelle wurden die in (LD07) diskutierten Optimierungsvorschläge berücksichtigt. Die Kanalbreite beträgt $W = 150 \mu\text{m}$, die Kanalhöhe $H = 115 \mu\text{m}$ und die Höhe der Rillen $H - h = 50 \mu\text{m}$. Die Rillen sind unter einem Winkel von 45° zur Kanalachse angeordnet. Die Breite der Leisten beträgt $b = 40 \mu\text{m}$, die Breite der Rillen ist $a = 104 \mu\text{m}$. Die Periode der Kanalstruktur ist $L = a + b$. Die Gesamtlänge des Kanals ist $L_{\text{ch}} \approx 1 \text{ m}$. Die Struktur ist mäanderförmig angeordnet, der Abstand zwischen zwei Bögen beträgt $\Delta x = 65 \text{ mm}$. (vgl. Abb. 4.4 (b)).

5.3.2 Analyse des helikalen Flussprofils

Bevor die Möglichkeit der chiralen Trennung in einem helikalen Fluss erprobt wird, soll das Geschwindigkeitsfeld der Strömung analysiert werden. Dabei werden experimentell bestimmte Stromlinien mit Ergebnissen numerischer Simulationen verglichen. Die Bewegung sphärischer Tracer-Teilchen wird mit videomikroskopischen Methoden erfasst.

Zur Visualisierung der Strömung im Kanal wird eine wässrige Suspension sphärischer Polystyrol-Teilchen mit Durchmesser $d = 1 \mu\text{m}$ als Tracer verwendet. Die Teilchen (Invitrogen, yellow-green) sind fluoreszenzmarkiert, Emission findet bei 515 nm statt. Zur Fluoreszenzmikroskopie (vgl. Kap. 4.2.1) wird ein FITC Filterblock eingesetzt. Nach Injektion der Suspension über eine Reservoirspritze wird die Geschwindigkeit über Variation des hydrostatischen Drucks eingestellt. Es wird eine stark verdünnte Kolloidsuspension benutzt, so dass auf der Fläche des Sichtfeldes von ca. $(150 \times 1000) \mu\text{m}^2$ weniger als 10 Teilchen pro Bild vorhanden sind. Damit können die Trajektorien der sich mit dem Flüssigkeitsstrom bewegenden Teilchen mittels Videomikroskopie verfolgt werden (vgl. Kap. 4.2.2). Die Aufnahmedauer beträgt 30 Min und erfolgt mit einer Bildrate von 47 fps. Das Sichtfeld der Kamera befindet sich nahe zum Kanalende bei $x \approx 100 \text{ cm}$.

Die Tracer-Teilchen, die einem helikalen Flussfeld ausgesetzt sind, bewegen sich auf dreidimensionalen Bahnen. Diese dreidimensionale Bewegung der Teilchen ist aus videomikroskopischen Aufnahmen ersichtlich. Wenn sich ein fluoreszenzmarkiertes Teilchen aus der Fokusebene entfernt, wird es als eine größer werdende und weniger hell leuchtende Fläche detektiert. Zur Detektierung der Teilchen wird ein breiter Helligkeitsbereich gewählt, damit Koordinaten aller Teilchen mit $z \leq H$ erfasst werden können (vgl. Abb. 4.7). Somit erhält man eine Projektion der an sich dreidimensionalen Trajektorien auf die xy -Ebene des Kanals. In Abbildung 5.9 (a) sind ausgewählte gemessene Trajektorien als mit Linien verbundene schwarze Punkte dargestellt. Die experimentell ermittelten Daten werden mit den theoretischen Vorhersagen verglichen. Die numerisch bestimmten Teilchenbahnen sind in Abbildung 5.9 (a) in xy - und 5.9 (b) in yz -Ebene

5.3. TRENNUNG IN HELIKALEN FLÜSSEN

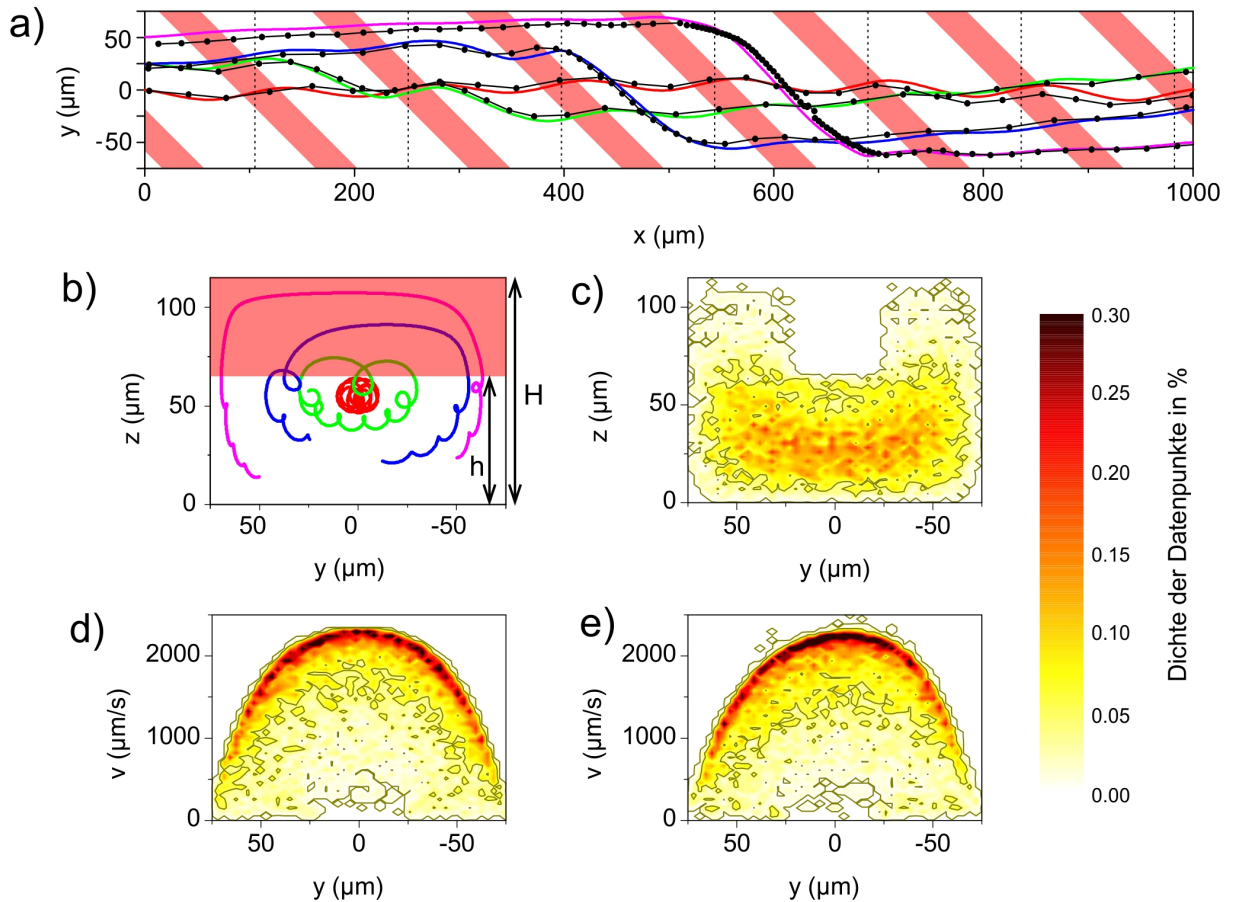


Abbildung 5.9: Visualisierung der helikalen Strömung anhand videomikroskopischer Messungen mit sphärischen Tracer-Teilchen im Vergleich zu numerischen Simulationen. Projektion der Trajektorien auf die (a) xy- und (b) yz-Ebene. Experimentell bestimmte Trajektorien sind als schwarze Punkte, numerisch ermittelte Teilchenbahnen als farbige Linien dargestellt. (c) Numerisch ermittelte Verteilung der Schnittpunkte aller Trajektorien mit yz-Ebene für periodisch angeordnete Positionen x_i . (d)-(e) Verteilung der y-Koordinaten der Schnittpunkte mit zugehörigen Geschwindigkeiten v_x für experimentell (e) und numerisch (d) ermittelte Trajektorien. Die Dichte der Datenpunkte ist in (c)-(e) als Konturplot dargestellt.

als durchgezogene farbige Linien dargestellt¹. Die rot hinterlegten Bereiche markieren dabei die Lage der Leisten auf der Decke des Kanals. Aus experimentell ermittelten Daten können anhand der Abstände zwischen zwei nacheinander aufgenommenen Koordinaten Inhomogenitäten im Geschwindigkeitsfeld der Strömung erkannt werden. Ein Teilchen, das sich innerhalb einer Rille in der oberen Hälfte des Kanals bewegt, wird langsamer. Im unteren Bereich des Kanals mit $z \leq h$ (weiße Fläche in Abb. 5.9 (b)) wird seine Geschwindigkeit wieder erhöht. Für Teilchen, die sich im Zentrum des Kanals mit $|y| \approx 40 \mu\text{m}$ bewegen (rot und grün markierte Trajektorien), ist die mittlere Geschwindigkeit entlang des Kanals mehr als doppelt so hoch, verglichen mit Teilchen auf äußeren helikalen Bahnen (blau und pink markierte Trajektorien).

Für numerisch ermittelte Trajektorien, die eine vollständige Information über die dreidimensionale Bewegung der Teilchen enthalten, kann die Aufenthaltswahrscheinlichkeit in der yz-Ebene bestimmt werden (vgl. Abb. 5.9 (c)). Dazu wird die Dichte der Schnittpunkte von 1500 Trajek-

¹Erstellt von R.Eichhorn in einer Zusammenarbeit mit NORDITA, Stockholm. Mehr dazu in Kap. 5.3.3.

torien mit yz -Ebenen bei $x = x_i$ (gestrichelte Linien in Abb. 5.9 (a)) als Konturdiagramm dargestellt. Die Schnittebenen x_i sind mit Periodizität der Rillenstruktur angeordnet: $x_i = x_0 + i \cdot L$ mit $i = 1, \dots, 7$. Die Punktdichte ist hier und in allen folgenden als Konturdiagramm dargestellten Abbildungen auf die gesamte Anzahl der Datenpunkte normiert und in Prozent dargestellt. Diese als *Poincaré-Abbildung* bezeichnete Darstellung wird zur Untersuchung des Flusses eines kontinuierlichen dynamischen Systems verwendet. Dabei wird eine n -dimensionale Trajektorie im Phasenraum diskretisiert, indem sie mit einer $(n-1)$ -dimensionalen Hyperfläche, sogenannter Poincaré-Ebene geschnitten wird. In einer Poincaré-Abbildung können Schnittpunkte der Trajektorien mit einer Ebene, oder Zusammenhänge zwischen nacheinander folgenden periodisch angeordneten Ebenen visualisiert werden. Damit kann sowohl die Struktur des Flussfeldes, als auch sein periodisches oder chaotisches Verhalten analysiert werden. In dieser Arbeit wird die Analyse der Trajektorien mit Poincaré-Abbildungen an mehreren Stellen erfolgen. Dabei werden die Verteilung der Schnittpunkte in der yz -Ebene, zugehörige Geschwindigkeiten und der Verlauf der Trajektorien in der xy -Ebene separat untersucht.

Abbildung 5.9 (c) zeigt die Verteilung der Tracer-Teilchen im Querschnitt des Kanals. Zusätzlich wird durch die Berücksichtigung von mehreren periodisch angeordneten Schnittebenen entlang der Kanalachse die Periodizität der Teilchendynamik wiedergegeben. Man erkennt, dass im Bereich unterhalb der Leisten die Aufenthaltswahrscheinlichkeit der Tracer-Teilchen homogen ist (Werte unterhalb 0.2 %). Innerhalb der Rillen und in unmittelbarer Nähe der Wände fällt sie auf 0.01 – 0.05 % ab, was mit einem erhöhten Strömungswiderstand in diesen Bereichen erklärt werden kann. Deckennahe Bereiche innerhalb der Rillen sind für Teilchen schwer zugänglich. Da sie sich mit einer hohen mittleren Geschwindigkeit von ca. 1 mm/s bewegen, kann die Diffusion nicht dazu beitragen, dass die gesamte Querschnittsfläche mit gleicher Wahrscheinlichkeit abgetastet wird. Abgesehen von den wandnahen Bereichen ist die Verteilung der Trajektorien im Querschnitt homogen, es können keine bevorzugten Bereiche beobachtet werden. Das steht in Übereinstimmung mit der Tatsache, dass solche strukturierten Kanäle als mikrofluidische Bauteile zum Mischen der Flüssigkeiten eingesetzt werden (SDA⁺02).

Informationen über dynamisches Verhalten des kompletten Systems erhält man aus einer Poincaré-Abbildung, in der die Positionen der Teilchen und die zugehörigen Geschwindigkeiten berücksichtigt werden. Diese Daten sind in den experimentell gemessenen zweidimensionalen Trajektorien enthalten, was einen direkten Vergleich mit numerischen Simulationen erlaubt. Es wird ein zweidimensionales Histogramm über Aufenthaltswahrscheinlichkeit der Tracer-Teilchen entlang der y -Achse $p(y_i)$ und die zugehörige momentane Geschwindigkeiten $v_x(y_i)$ erstellt. Dabei werden nur y -Koordinaten der Schnittpunkte (x_i, y_i) der Trajektorien mit ausgewählten yz -Ebenen bei $x = x_i$ berücksichtigt. Die theoretischen Vorhersagen sind in guter Übereinstimmung mit den experimentellen Ergebnissen (vgl. Abb. 5.9 (d) und (e)). Man erkennt in beiden Diagrammen ein parabolisches Strömungsprofil, das nach Hagen-Poiseuille im laminaren Regime zu erwarten ist. Die Bereiche mit der höchsten Punktdichte (dunkel braun markierte Flächen oberhalb von 0.3 %) sind in der Nähe des Parabelumrisses zu finden. Die Geschwindigkeiten, die zu diesem Bereich des Diagramms beitragen, stammen von den Trajektorien im unstrukturierten unteren Teil des Kanals mit $z \leq h$, in dem die meisten Trajektorien die yz -Ebenen schneiden (vgl. Abb. 5.9 (c)). Der von der Parabel eingeschlossene Bereich ist gleichmäßig besetzt, was in Übereinstimmung mit der homogenen Verteilung der Trajektorien in der xy -Ebene steht.

5.3.3 Trajektorien chiraler Teilchen im helikalen Strömungsfeld

Die Untersuchung des Strömungsfeldes mit sphärischen Polystyrol-Teilchen in Kap. 5.3.2 hat gezeigt, dass die Momentangeschwindigkeit eines Partikels entlang der Kanalachse v_x von seiner Position in der Querschnittsebene abhängt. Alle Teilchen folgen helikalen Bahnen, wobei sich Teilchen im Zentrum des Kanals schneller bewegen, als Teilchen aus wandnahen Bereichen. Die Verteilung der Trajektorien im Querschnitt der Kanals ist dabei homogen. Im Folgenden werden die Trajektorien chiraler Teilchen analysiert. Wegen der nicht-sphärischen Geometrie der Teilchen werden in ihrer Dynamik komplizierte Zusammenhänge erwartet, die durch hydrodynamische Effekte hervorgerufen werden.

Numerisches Modell

Im Folgenden soll das theoretische Modell zur Ermittlung der Trajektorien für Teilchen unterschiedlicher Geometrien in einer Strömung kurz skizziert werden. Dieser Teil der Arbeit ist in Zusammenarbeit mit R. Eichhorn, NORDITA, Stockholm, Schweden, entstanden.

Zur Bestimmung der Teilchentrajektorien werden die überdämpften Bewegungsgleichungen

$$\begin{pmatrix} \dot{\vec{r}} \\ \dot{\vec{\varphi}} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \mu^{tt} & \mu^{tr} \\ \mu^{rt} & \mu^{rr} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \vec{F} \\ \vec{T} \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \vec{\xi}_r(t) \\ \vec{\xi}_\varphi(t) \end{pmatrix}, \quad (5.1)$$

für ein Teilchen numerisch gelöst. Dabei beschreibt \vec{r} die Position des Schwerpunktes eines Teilchens und $\vec{\varphi}$ seine Orientierung. Der 6×6 Mobilitätstensor $\mu = \begin{pmatrix} \mu^{tt} & \mu^{tr} \\ \mu^{rt} & \mu^{rr} \end{pmatrix}$ bestimmt die Änderungen im ungestörten Geschwindigkeitsfeld durch hydrodynamische Effekte und beschreibt die Kopplung zwischen Translation und Rotation eines Teilchens über die Komponenten μ^{tr} und μ^{rt} wenn seine Geometrie von der einfachen Kugelform abweicht. \vec{F} und \vec{T} sind die viskosen Reibungskräfte und Drehmomente, die auf ein Teilchen über das Strömungsfeld vermittelt werden. Der Einfluss des thermischen Rauschens ist durch den letzten Term $\xi(t) = \begin{pmatrix} \xi_r(t) \\ \xi_\varphi(t) \end{pmatrix}$ gegeben mit $\langle \xi_i(t) \xi_j(s) \rangle = 2D_{ij} \delta(t-s)$ ($i, j \in \{1, 2, \dots, 6\}$). Der Diffusionstensor D_{ij} erfüllt die Einstein-Relation $D_{ij} = \mu_{ij} kT$, wobei kT die thermische Energie ist. Trajektorien von vielen Teilchen werden durch das Lösen der Bewegungsgleichungen für unterschiedliche Anfangsbedingungen und Realisierungen des thermischen Rauschens bestimmt. Die Wechselwirkungen zwischen Teilchen werden vernachlässigt, was durch den im Experiment bestimmten mittleren Teilchenabstand

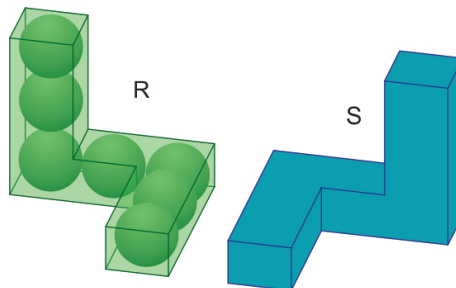


Abbildung 5.10: In numerischen Simulationen werden chirale Teilchen aus sieben miteinander fest verbundener Kugeln zusammengesetzt.

von $40\ \mu\text{m}$ gerechtfertigt ist.

Die chiralen Teilchen werden aus sieben fest miteinander verbundenen Kugeln mit $r = 1\ \mu\text{m}$ Radius zusammengesetzt (vgl. Abb. 5.10). Zunächst wird das Geschwindigkeitsfeld der Strömung im strukturierten Segment des Kanals, das aus fünf Perioden $L = a + b$ besteht, aus der Navier-Stokes-Gleichungen für kleine Reynolds-Zahlen in Abwesenheit der Teilchen bestimmt. Dieses "externe" Geschwindigkeitsfeld aus dem zentralen Bereich des Kanalsegments wird periodisch fortgesetzt. Schließlich geht es mit Berücksichtigung der hydrodynamischen Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Kugeln als von der Strömung ausgeübte Reibungskraft \vec{F} und Drehmoment \vec{T} in die Bewegungsgleichung 5.1 ein.

Analyse der Trajektorien chiraler Teilchen

Zur experimentellen Bestimmung der Trajektorien wird die gleiche mikrofluidische Struktur verwendet, die in Abschnitt 5.3.2 vorgestellt wurde. Jetzt werden anstelle der Tracer-Teilchen SU-8 Modellteilchen beider Chiralitäten eingesetzt. Es wird eine stark verdünnte Suspension vorbereitet, damit die Trajektorien einzeln verfolgt werden können. Die beiden Sorten werden separat untersucht, damit durch Detektierung nur eines Enantiomeres die Verwendung einer Monochromkamera, die Aufnahmen mit einer höheren Auflösung und Bildrate liefern kann, ermöglicht wird. Je nach Teilchensorte wird entweder der DAPI oder der FITC Filterblock eingesetzt. Die Aufnahmedauer beträgt 30 min und erfolgt mit einer Bildrate von 47 fps. Durch Variation des Höhenunterschieds zwischen zwei offenen Reservoirspritzen wird eine Druckdifferenz von $\Delta p = 5 \cdot 10^5\ \text{Pa}$ eingestellt. Wegen des hohen Strömungswiderstandes des Kanals wird damit während der Zeit der Messung eine kontinuierliche Strömung mit konstanter mittleren Geschwindigkeit gewährleistet.

Abbildungen 5.11 (a) bzw. (b) zeigen die Trajektorien für R- bzw. S-Teilchen. Teilchen beider Chiralitäten folgen der helikalen Strömung. Durch Vergleich der Abbildungen (a) und (b) sind Unterschiede in Aufteilung der Trajektorien erkennbar. Da die Messung nur die Informationen aus der Trajektorien-Projektion auf xy-Ebene liefert, vergleichen wir zuerst die Verteilungen der Trajektorien Schnittpunkte mit periodisch angeordneten vertikalen Schnittflächen, die aus numerisch ermittelten dreidimensionalen Daten möglich sind¹. Diese Poincaré-Abbildungen in yz-Ebene (vgl. Abb. 5.11 (c, d)) unterscheiden sich deutlich von der homogenen Verteilung für Tracer-Teilchen (vgl. Abb. 5.9 (c)). Die Trajektorien der meisten R-Teilchen sind auf einen schmalen Bereich im Zentrum des Kanalquerschnitts konzentriert. Die Poincaré-Abbildung für S-Teilchen zeigt das umgekehrte Verhalten. Man findet weniger Datenpunkte im zentralen Bereich, die Teilchen halten sich bevorzugt näher zu den Wänden des Kanals auf. Diese chiralitätsabhängige Unterschiede in der Verteilung quer zum Kanal können durch folgende Überlegungen qualitativ erklärt werden. Während ihrer Bewegung im Strömungsfeld versuchen die Partikel die Reibung mit der umgebenden Flüssigkeit zu minimieren. Dieses wird erreicht, wenn die Differenz zwischen der Geschwindigkeit der Teilchenoberfläche und der Strömung minimal wird. In einem rechtshändigen helikalen Fluss wird diese Bedingung erfüllt, wenn sich die R-Teilchen im Zentrum des Wirbels bewegen. S-Teilchen versuchen dagegen diese Region zu vermeiden, weil hier Teile ihrer Oberfläche sich sogar in die der Strömung entgegengesetzte Richtung bewegen müssten, was

¹Erstellt von R.Eichhorn in einer Zusammenarbeit mit NORDITA, Stockholm.

5.3. TRENNUNG IN HELIKALEN FLÜSSEN

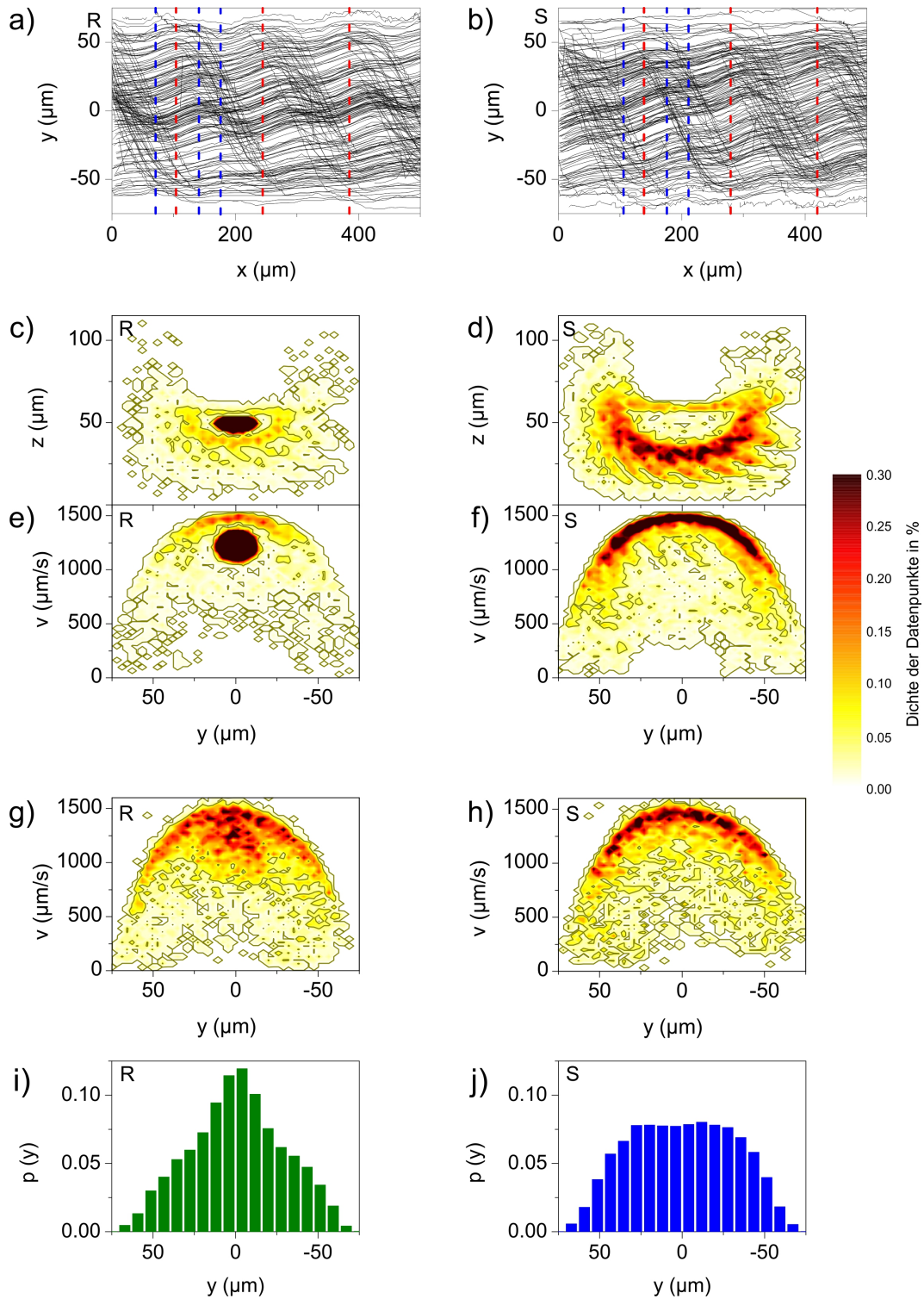


Abbildung 5.11: Trajektorien chiraler Teilchen im rechtshändigen helikalen Fluss: (a) R-Teilchen, (b) S-Teilchen. Gestrichelte Linien markieren die Lage der Schnittebenen zur Berechnung der Poincaré-Abbildungen in (c-h, rot) und der Histogramme in (i-j, blau). y-z- (c, d) und v_x -y- (e-h) Poincaré-Abbildungen für R- bzw. S-Teilchen (c, e, g bzw. d, f, h) aus experimentell (g, h) und numerisch (c-f) ermittelten Trajektorien. (i, j). Verteilung der Trajektorien-Schnittpunkte mit gestrichelten Linien quer zum Kanal für R- bzw. S-Teilchen.

zu einer maximalen Reibung führen würde.

Die Abhängigkeit zwischen den Teilchenpositionen y und ihrer momentanen Geschwindigkeit entlang des Kanals v_x ist in vy -Poincaré-Abbildungen demonstriert, die aus experimentellen (g, h) und numerischen (e, f) Daten erhalten wurden (vgl. Abb. 5.11). Im Vergleich zu den entsprechenden Abbildungen für Tracer-Teilchen (vgl. Abb. 5.9 (d, e)) sind zusätzlich zu den parabolischen einhüllenden Kurven chiralitätsspezifische Bereiche erkennbar, die von den R- und S-Teilchen bevorzugt abgetastet werden. Die meisten Trajektorien der R-Teilchen verlaufen in einem zentrumnahen Bereich des Kanals um $y = 0 \mu\text{m}$ (vgl. Abb. 5.11 (e)). Die Teilchen bewegen sich in diesem Bereich der Strömung mit Geschwindigkeiten um $1050 - 1400 \mu\text{m/s}$. Für S-Teilchen ist eine Anhäufung der Datenpunkte in der zentralen Region nicht vorhanden. Sie besetzen bevorzugt Bereiche in der Nähe der Kanalwände, wo die mittlere Geschwindigkeit der Strömung kleiner ist. Aus den numerischen Daten erhält man eine mittlere Geschwindigkeit $\langle v_x \rangle$ für R- bzw. S-Teilchen von $1200 \mu\text{m/s}$ bzw. $1060 \mu\text{m/s}$.

Die hohe Konzentration der Datenpunkte bei $y = 0 \mu\text{m}$ in Abbildungen (e) und (g) zeigt, dass ein Teil der R-Teilchen sich im zentralen Bereich des Kanals schneller bewegt. Die Unterschiede zwischen maximaler und minimaler mittlerer Geschwindigkeit für ausgewählte Trajektorien über mehrere Perioden der Kanalstruktur ist hier größer, als für S-Teilchen. In Abbildungen (f) und (h) vorhandene ebenfalls stark besetzte Bereiche in der unmittelbaren Umgebung der parabolischen einhüllenden Kurve mit Geschwindigkeiten v_x zwischen $1000 \mu\text{m/s}$ und $1500 \mu\text{m/s}$ stammen von den Teilchen, die sich in der unteren unstrukturierten Hälfte des Kanals mit $z \leq h$ mit hohen momentanen Geschwindigkeiten bewegen. Während Rezirkulation der Flüssigkeit werden diese Teilchen in der oberen Hälfte des Kanals innerhalb einer Rille verlangsamt, was zu einer kleineren mittleren Geschwindigkeit, im Vergleich zu zentral verlaufenden Trajektorien, führt.

Man erkennt, dass die experimentell ermittelten Daten (vgl. Abb. 5.11 (g, h)) für R-Teilchen quantitativ von den Simulationen abweichen. Die Trajektorien sind weniger stark auf den zentralen Bereich des Kanals konzentriert. In aus numerischen Simulationen erhaltenen Poincaré-Abbildungen sind außerdem filamentförmige Strukturen erkennbar, die ein charakteristisches Merkmal von in der Dynamik vorhandenen Attraktoren sind. Diese deterministische Trajektorien sind auf Kopplung zwischen Translation und Rotation zurückzuführen. Durch die Ungenauigkeiten in der Kanalstruktur und Polidispersität der Teilchen, die im Experiment unvermeidbar sind, sind diese Effekte in experimentell ermittelten Daten weniger ausgeprägt. Die Abhängigkeit der Trenneffizienz von der Größe der Teilchen und Kanalgeometrie werden in Kapitel 5.3.4 (Vergleich mit Simulationsergebnissen) ausführlich diskutiert.

Bestimmung der räumlichen Verteilung

Beim Erstellen der Poincaré-Abbildungen wurden die Datenpunkte verwendet, die aus Schnitten mit periodisch angeordneten yz -Ebenen ermittelt wurden. Die Positionen x_i relativ zur Kanalstruktur wurden dabei so festgelegt, dass die Schnitte mit Trajektorien bei $y = 0 \mu\text{m}$ unterhalb der Leisten liegen (rote gestrichelte Linien in Abb. 5.11 (a, b)). Eine Phasenverschiebung um $\delta = n \cdot L/4$ mit $n = 1, 2, 3$ (blaue gestrichelte Linien in Abb. 5.11 (a, b)) bringt geringfügige Änderungen mit, die auf die Periodizität der Strömung und der Kanalstruktur zurückzuführen sind. Die chiralitätsspezifische Verteilung der Datenpunkte ist aber unabhängig von der Lage der Schnittebenen, was eine fehlerhafte Interpretation der durch einen Artefakt verursachten

5.3. TRENNUNG IN HELIKALEN FLÜSSEN

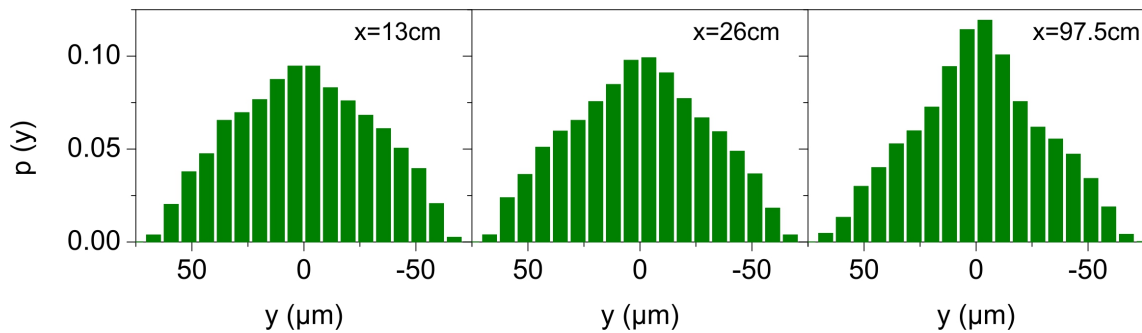


Abbildung 5.12: Wahrscheinlichkeitsverteilung $p(y)$ für chirale R-Teilchen für unterschiedliche Positionen x im Kanal.

Ergebnisse ausschließen lässt. Abbildungen 5.11 (i) und (j) zeigen Aufenthaltswahrscheinlichkeiten $p(y)$ der Schnittpunkte der Trajektorien mit x_i -Ebenen. Die Histogramme wurden dabei als Mittelwert aus 4 unterschiedlichen Datensätzen mit $\delta x = L/4$ erstellt, damit die durch die Periodizität der Strömung auftretende Änderungen der Verteilung nicht betrachtet werden. Für beide Teilchensorten beobachtet man eine Abnahme der Aufenthaltswahrscheinlichkeit in unmittelbarer Nähe der Wände bei $|y| = 75 \mu\text{m}$. Dieses Verhalten zeigt, dass im vorgestellten experimentellen System eine gleichmäßige Verteilung der Trajektorien im Querschnitt des Kanals nicht vorliegt. Die Bereiche innerhalb der Rillen in der oberen Hälfte des Kanals sind für Teilchen schwer zugänglich, deswegen sind helikale Trajektorien mit einem Durchmesser, der der Kanalbreite entspricht, wenig wahrscheinlich. Im Folgenden werden die Histogramme $p(y)$ wegen ihrer Übersichtlichkeit für einen qualitativen Vergleich der räumlichen Verteilung herangezogen. Die Poincaré-Abbildungen dienen zur zusätzlichen Analyse der Strömung in Kanälen mit geänderter Geometrie.

Abbildung 5.12 zeigt die Verteilung der Trajektorien $p(y)$ abhängig von der Strecke x , die von den Teilchen im Kanal zurückgelegt wurde. Die Messung erfolgte mit einer stark verdünnten Suspension aus R-Teilchen in einer rechtshändigen helikalen Strömung. Man erkennt, dass die Trajektorien im Laufe der Zeit immer mehr auf den zentralen Bereich der Strömung fokussiert werden. Durch den Vergleich der Histogramme bei $x_1 = 13 \text{ cm}$ und $x_2 = 26 \text{ cm}$ ist ein leichter Zuwachs an Datenpunkten im Bereich um $y = 0 \mu\text{m}$ erkennbar. Die Änderung in der Wahrscheinlichkeitsverteilung wird deutlicher für Teilchen, die eine Strecke von $x = 97.5 \text{ cm}$ zurückgelegt haben. Tendenziell wird eine höhere Trenneffizienz erreicht, wenn die Länge des Kanals vergrößert wird. Andererseits trägt die helikale Strömung dazu bei, dass die Teilchen gleichmäßig auf den Kanalquerschnitt verteilt werden. Dieser Effekt wird in mikrofluidischen Bauteilen zum Mischen von Flüssigkeiten verwendet (SDA⁺02) und ist in einem System mit chiralen Teilchen ebenfalls vorhanden. Es kann also keine vollständige Konzentration aller Trajektorien auf den Bereich um $y = 0 \mu\text{m}$ erwartet werden, auch wenn die Laufstrecke Δx wesentlich verlängert wird.

Einfluss der Gravitation

Modellteilchen, die aus SU-8 Photolack hergestellt wurden, haben eine Massendichte von $\rho_{\text{SU-8}} = 1.2 \text{ g/cm}^3$. Alle bisher demonstrierten experimentellen Ergebnisse wurden aus Mes-

sungen entnommen, die in Wasser durchgeführt wurden. Im Schwerfeld der Erde sedimentieren die Teilchen, da ihre Dichte größer als die des Lösungsmittels ist. Die effektive Dichte $\rho_e = \rho_{\text{SU-8}} - \rho_{\text{H}_2\text{O}}$ beträgt $\rho_e = 0.2 \text{ g/cm}^3$. Um den Einfluss der Sedimentation auf die Bewegung der Teilchen zu prüfen, wurde eine Vergleichsmessung in einem System mit angepasster Dichte durchgeführt. Dazu wird eine wässrige Lösung mit *HistoDenz*TM vorbereitet. Es handelt sich um ein nichtionisches Röntgen-Kontrastmittel, das speziell zur Herstellung von Dichtegradienten entwickelt wurde. Im Vergleich zu Saccharose besitzt es neben der hohen Dichte eine niedrige Viskosität. Eine 40 %-ge Lösung hat die gleiche Dichte, wie polymerisiertes SU-8 von $\rho = 1.2 \text{ g/cm}^3$. Damit lässt sich der Einfluss der Gravitation auf die Bewegung der Teilchen eliminieren. Abbildungen 5.13 (a) bzw. (b) zeigen die Aufenthaltswahrscheinlichkeit $p(y)$ für R- bzw. S-Teilchen. Die Verteilungen der Trajektorien quer zum Kanal sind sehr ähnlich zu Ergebnissen, die aus Messungen in Wasser gewonnen wurden. Für R-Teilchen beobachtet man eine Anhäufung der Datenpunkte um $y = 0 \mu\text{m}$, wobei für S-Teilchen im zentralen Bereich des Kanals eine Gleichverteilung vorliegt. Für beide Sorten nimmt die Aufenthaltswahrscheinlichkeit im Bereich der Wände für $|y| \geq 75 \mu\text{m}$ ab. Um einen quantitativen Vergleich der Trenneffizienz in Wasser und in HistoDenz zu ermöglichen, wird die Differenz der Verteilungen für beide Teilchensorten $p_R - p_S$ gebildet (vgl. Abb. 5.13 (c)). Abgesehen von kleinen Abweichungen, die im Bereich der Messgenauigkeit liegen, stimmen die beiden Kurven überein. Damit lässt sich der Einfluss der Gravitation auf Separationsmechanismus ausschließen. Im Folgenden wird in allen vorgestellten Messungen Wasser als Lösungsmittel verwendet.

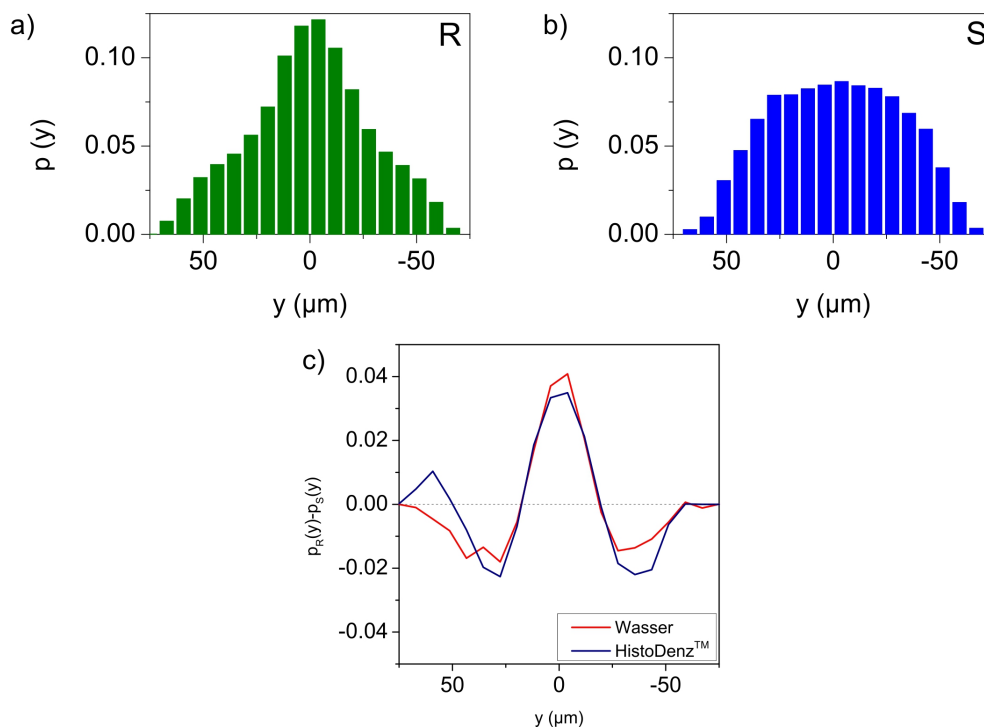


Abbildung 5.13: Wahrscheinlichkeitsverteilung für R- (a) und S-Teilchen (b) in einem rechtshändigen helikalen Fluss. Die Messung wurde in einer Flüssigkeit mit angepasster Dichte durchgeführt. (c) Vergleich der Trenneffizienz mit und ohne Anpassung der Dichte des Lösungsmittels.

5.3.4 Trennung einer racemischen Mischung

In den vorhergehenden Experimenten wurde die Bewegung chiraler Teilchen in einer helikalen Strömung untersucht. Dabei wurden das Geschwindigkeitsprofil bestimmt und die Trajektorien der sich mit der Strömung bewegendes Teilchen unterschiedlicher Geometrien analysiert. Sphärische Teilchen werden in einer helikalen Strömung homogen verteilt. Im Gegensatz dazu zeigt der Vergleich der Aufenthaltswahrscheinlichkeit $p(y)$ für unterschiedliche Enantiomere chiralitätsspezifische Bereiche, die von R- und S-Teilchen bevorzugt abgetastet werden. In einem rechtshändigen helikalen Flussfeld werden die Trajektorien rechtshändiger R-Teilchen im zentralen Bereich der Strömung fokussiert. Linkshändige S-Teilchen zeigen ein umgekehrtes Verhalten und halten sich bevorzugt näher zu den Kanalwänden auf. In einem helikalen Geschwindigkeitsfeld $v_x(y)$ müssen jegliche Unterschiede in der Verteilung der Teilchen quer zum Kanal $p(y)$ zu unterschiedlichen mittleren Geschwindigkeiten $\langle v_x \rangle$ führen. Im Folgenden wird eine Separationsmethode demonstriert, die die Auftrennung eines racemischen Gemisches aufgrund chiralitätsspezifischer Verweildauer t_R und t_S erlaubt. Dazu wird eine Probe, die aus Teilchen beider Sorten besteht, gepulst injiziert und einem rechtshändigen helikalen Fluss ausgesetzt. Die Trennung wird durch Bestimmung der zeitabhängigen Änderungen in Zusammensetzung des Konzentrationspulses veranschaulicht.

Gepulste Injektion

Bisher wurde in dieser Arbeit die Bewegung chiraler Teilchen in einer kontinuierlichen Strömung untersucht. Dabei wurde die räumliche Verteilung der Trajektorien an unterschiedlichen Stellen eines insgesamt einen Meter langen mikrofluidischen Kanals bestimmt. Die Bestimmung der Verweildauer einzelner Komponenten im kontinuierlichen Modus ist jedoch nicht möglich, da die Trajektorien einzelner Teilchen nicht über die gesamte Länge des Kanals verfolgt werden können. Im Fall einer gepulsten Injektion der racemischen Suspension mit einer erhöhten Anzahldichte kann die Front und die Zusammensetzung einer sich entlang des Kanals bewegendes Probe detektiert werden. Im Folgenden wird eine Methode zur Injektion eines diskreten Probenvolumens vorgestellt.

Präzise Injektion eines Konzentrationspulses ist ein entscheidender Schritt für Trenn- und Analyseverfahren. Häufig werden in mikrofluidischen Anwendungen zu diesem Zweck elektrokinetisch basierte Methoden eingesetzt (BDR08; Kar12). Die Injektion in einer wässrigen Elektrolytlösung wird in diesem Fall durch Variation des elektrischen Feldes gesteuert. Alternative Methoden basieren auf Steuerung des Flusses durch Druckvariation im Kanal. In (WWZ04; RZGR⁺07) dienen komplexe mikrofluidische Module aus Kanälen und Ventilen zur Flussregulierung. Die Ventile werden durch zwei übereinanderliegende unter einem rechten Winkel zueinander angeordnete Kanalsegmente realisiert, die durch ein elastisches Material getrennt sind. Druckänderungen im Steuersegment werden auf den flüssigkeitsführenden Kanal übertragen, wobei dieser für die erwünschte Zeit verschlossen werden kann. Die Nachteile dieser effektiven und bewährten Methode zur gezielten Injektion liegen in einer aufwendigen Herstellung und Bedienung der Module. Im Vergleich dazu wird von (CFS⁺10) ein einfaches Verfahren zur gepulsten Injektion mittels Druckvariation vorgeschlagen. Die Injektionstechnik stammt von der elektrokinetisch basierten Gating-Methode ab und wird als *hydrodynamisches Gating* bezeichnet. Abbildung 5.14 (a) zeigt

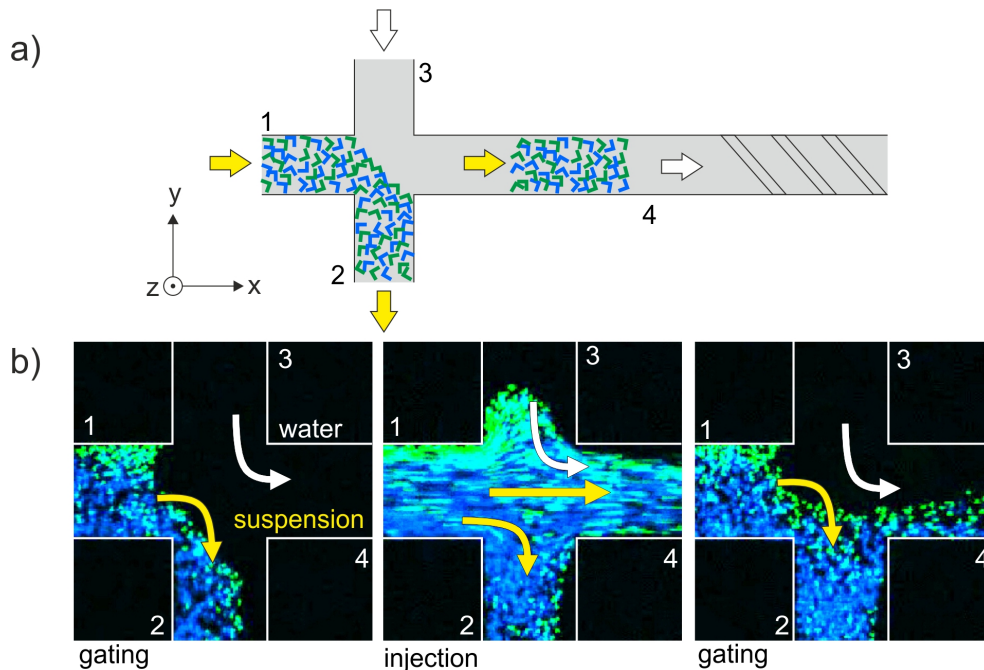


Abbildung 5.14: Hydrodynamisch gesteuertes Gating-Verfahren. (a) Gepulste Injektion erfolgt durch kurzzeitige Erhöhung des Drucks am Einlass 1. (b) Experimentelle Realisierung mit einer racemischen Suspension aus fluoreszenzmarkierten Modellteilchen. Die Fließrichtungen der jeweiligen Strömungen sind durch Pfeile angezeigt.

die Wirkungsweise des mikrofluidischen Bauteils. Die Drücke an Einlässen und Ausgängen an einem Kreuz-Kanal sind so eingestellt, dass die zu injezierende Suspension von 1 nach 2, und reines Wasser von 3 nach 4 fließt. Die Flussraten Q_{12} und Q_{34} sind im Gating-Regime gleich groß. Die Druckdifferenz Δp , die zwischen Anschlüssen 1 und 2 bzw. 3 und 4 eingestellt werden muss, hängt dabei von der Länge L_{ch} und Abmessungen der Querschnittsflächen der jeweiligen Kanalsegmente ab. Für laminare Strömungen gilt das Gesetz von Hagen-Poiseuille

$$\Delta p = \frac{8\eta L_{ch} Q}{\pi r_{eff}^4} \quad (5.2)$$

wobei μ die dynamische Viskosität der Flüssigkeit und r_{eff} der effektive Radius des Kanals ist. Mit der Annahme, dass $Q_{12} = Q_{34}$ sind, gilt

$$\frac{L_2}{L_1 + L_2} p_1 = \frac{L_4}{L_3 + L_4} p_3. \quad (5.3)$$

Hier wurde berücksichtigt, dass die Drücke an den Ausgängen 2 und 4 auf Null gesetzt sind. Mit den Abmessungen des Kanals $L_1 = L_2 = L_3 = 30 \text{ cm}$ und $L_4 = 100 \text{ cm}$ erhält man die Einstellungen für das Gating-Regime $p_1 = 1.5 p_3$.

Die mikrofluidische Zelle ist über 4 Schläuche aus Tygon mit Reservoirspritzen verbunden. Die Stempel werden entfernt, so dass die Füllung der Spritze dem Atmosphärendruck ausgesetzt ist. Die Suspension mit Kolloidteilchen befindet sich in einer 1 ml großen Spritze 1, die Spritzen 2 bis 4 haben ein Volumen von 20 ml und sind mit Wasser gefüllt. Die Drücke werden durch Anpassung der Höhenunterschiede zwischen Füllniveaus der Spritzen so eingestellt, dass das Gating-Regime vorliegt. Die Injektion der Suspension in Kanalarm 4 erfolgt durch kurzzeitige Erhöhung des

5.3. TRENNUNG IN HELIKALEN FLÜSSEN

Drucks am Einlass 1. Dazu wird der Stempel manuell in die Spritze 1 eingedrückt und sofort wieder entfernt. Wenn die Drücke an den Einlässen ihre ursprünglichen Werte annehmen, wird das Gating-Regime wieder hergestellt. Abbildung 5.14 (b) zeigt Momentaufnahmen des Kanals in drei nacheinanderfolgenden Stadien.

Damit das Gating-Regime über längere Zeit aufrechterhalten werden kann, muss darauf geachtet werden, dass die Kanäle durch Staubpartikel oder beim Stanzen der Anschlüsse entstandene PDMS-Stückchen nicht verstopft werden. Dadurch ändert sich der Strömungswiderstand der einzelnen Zuleitungen, was sich auf die Flussraten auswirkt. Im Bereich der Kreuzung ändert sich das Verhältnis $Q_{12} = Q_{34}$, was zu einer unkontrollierten Injektion der Suspension in Kanalarm 4 führt. Die teilweise verstopften Kanalsegmente führen auch bei Injektion zu Fehlern. Während der Stempel in die Spritze 1 eingedrückt wird, wird die Suspension zum Teil in die Seitenarme 2 und 3 geführt und gelangt anschließend verzögert in den Kanal 4. In diesem Fall erfolgt die Injektion in zwei überlagerten Pulsen.

Detektierung

Das Ziel des folgenden Experimentes ist es, die relative Zusammensetzung einer als racemische Mischung injizierten Suspension aus fluoreszenzmarkierten SU-8 Modellteilchen N_R/N_S an einer Stelle x zur Zeit t mit videomikroskopischen Methoden zu bestimmen. Die Probe wird mit der oben beschriebenen Methode in den mit Einkerbungen strukturierten Teil des Kanals injiziert (vgl. Abb. 5.14). Bei Verwendung eines Dualbandfilterblocks DAPI/FITC und einer Farbkamera können die Enantiomere R und S getrennt detektiert werden (vgl. Abb. 4.6 und 5.14 (b)). Die Aufnahmedauer beträgt 30 Min und erfolgt mit einer Bildrate von 12 fps. Es wird ein Bildausschnitt $\Delta x \times \Delta y = (150 \times 1000) \mu\text{m}^2$ als Detektierungsfenster gewählt. Die Zelle wird im Laufe der Messung verschoben, damit die Zusammensetzung der Probe an unterschiedlichen Stellen im Kanal bestimmt werden kann. Die injizierte Suspension bewegt sich dabei mit einer mittleren Geschwindigkeit von $850 \mu\text{m/s}$ entlang des Kanals.

Die momentane Geschwindigkeiten der einzelnen Teilchen unterscheiden sich abhängig von ihrer Position im helikalen Flussfeld erheblich voneinander. In Abbildung 5.15 (a) sind ausgewählte Trajektorien der Tracer-Teilchen im strukturierten Teil des Kanals gezeigt. Die Punkte zeigen Koordinaten, die mit einer Bildrate $1/\Delta T$ über einen Zeitraum Δt erfasst werden. Zwei mögliche Detektierungsstreifen sind farbig markiert, um die bei der Detektierung der Teilchen in einem inhomogenen Geschwindigkeitsfeld auftretende Problematik zu veranschaulichen. Ist die Breite des Detektierungsstreifens $\Delta x = v_x \cdot \Delta T$, wobei v_x die momentane Geschwindigkeit der langsamsten Teilchen ist (grün unterlegt), so können nicht alle schnellere Teilchen detektiert werden. Im vorgestellten Beispiel wäre der ermittelte Teilchenstrom $\Delta N/\Delta t = 2$. Wird die Breite Δx größer eingestellt (rosa unterlegt), so wird ein langsames Teilchen im Zeitintervall Δt mehrfach detektiert. Es führt zu einem Teilchenstrom von $\Delta N/\Delta t = 12$. Eine Messgröße, die unabhängig von der Wahl der Breite des Detektierungsfensters ist, ist die Zahl der detektierten Trajektorien pro Zeitintervall $\dot{n}(t)$ ($\dot{n} = 4$). Bei genügend kleinen Teilchendichten können die Trajektorien korrekt verfolgt werden. Der daraus bestimmte zeitabhängiger Teilchenstrom $\dot{n}(t)$ dient zur Anpassung der ermittelten Teilchenzahlen $N(t_i)$. Als Maß für die Anzahl der zur Zeit t_i an Stelle $x + \Delta x$ anzutreffenden Teilchen wird die Gesamtintensität $I_d(t_i)$ des von einer Teilchensorte emittierten Lichts erfasst. Abbildung 5.15 (b) zeigt die Intensität $I_d(t_i)$ der Teilchensorte S pro Bild (graue

Linie). Die blaue Linie präsentiert eine Mittelung $\langle I_d(t) \rangle$ mit der Methode des gleitenden Durchschnitts mit einem Fenster von 5 s. Blaue Punkte stellen den aus aufgenommenen Trajektorien bestimmten Teilchenstrom $\dot{n}(t)$ dar. Wie in Abbildung 5.15 (d) zu sehen, ist $\langle I_d(t) \rangle$ linear mit dem Teilchenstrom $\dot{n}(t)$ verknüpft. Abbildung 5.15 (c) zeigt, dass die Messgröße $I_d(t_i)$ ebenfalls linear mit der sich zur Zeit t_i im Bildausschnitt $\Delta x \times \Delta y$ detektierten Teilchenzahl $N(t_i)$ zusammenhängt. Das Rauschen kommt dadurch zustande, dass sich die zu detektierende Teilchen auf unterschiedlichen z-Positionen in einem inhomogenen Geschwindigkeitsfeld bewegen. Objekte, die sich außerhalb der Fokusebene des Objektivs befinden, oder sich mit einer höheren Geschwindigkeit bewegen, erscheinen auf dem Bild als dunkle Objekte und werden nur teilweise detektiert. Außerdem werden bei einer hohen Teilchendichte nah zueinander liegende Objekte als eine zusammenhängende Fläche detektiert.

Im Folgenden wird die Intensität $\langle I_d(t, x) \rangle$ für beide Teilchensorten bestimmt und normiert auf $I_{ges}(x) = \int_0^\infty dt \langle I_d(t, x) \rangle$ als Verteilung der Ankunftszeiten $p(x, t)$ dargestellt. Zur Korrektur aufgrund der Inhomogenitäten der Anzahldichte $\rho(x)$ der Probe entstandenen Abweichungen für $\langle I_d(t, x) \rangle$ wurde die Bedingung $I_{ges}(x) = const.$ verwendet.

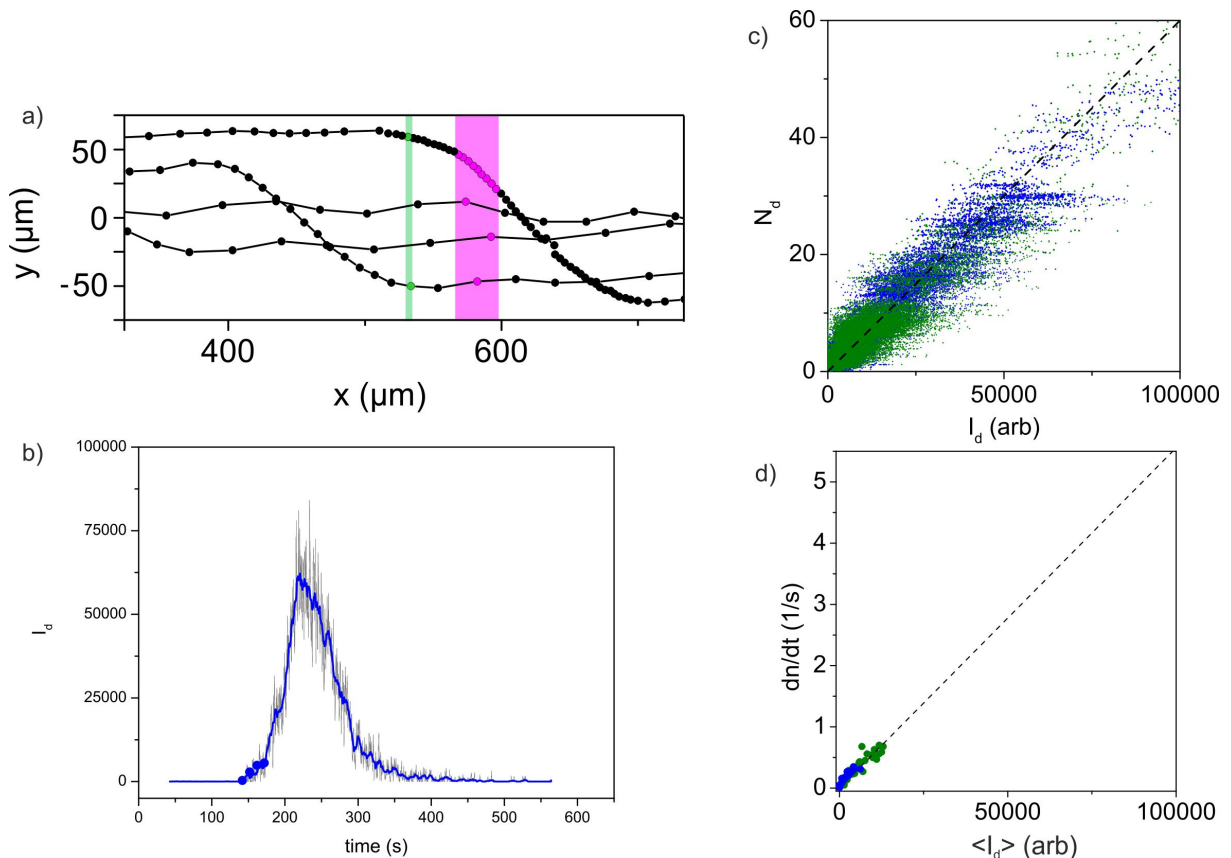


Abbildung 5.15: (a) Ausgewählte Trajektorien der Tracer-Teilchen in einem inhomogenen Geschwindigkeitsfeld. (b) Gesamtintensität der detektierten Teilchensorte pro Bild $I_d(t_i)$ an einer ausgewählten Stelle x im Kanal. Die Graue Linie zeigt die Messdaten, die blaue Kurve ist der gewichtete gleitende Mittelwert mit einem Fenster von 5 s. Blaue Punkte zeigen den aus den aufgenommenen Trajektorien bestimmten Teilchenstrom $dn/dt(t)$. Sowohl der Teilchenstrom $\dot{n}(t)$, als auch die pro Bild bestimmte Teilchenzahl $N(t_i)$ zeigen lineare Abhängigkeit von der Messgröße $I_d(t)$ (Teilbilder (d) und (c)).

Experimenteller Nachweis chiraler Trennung

Zum Nachweis chiraler Trennung werden die Verweildauer t_R und t_S für Teilchen unterschiedlicher Chiralitäten bestimmt. Dazu wird eine racemische Mischung in den strukturierten Teil des Kanals als ein diskreter Puls injiziert, wo es einem rechtshändigen Fluss ausgesetzt wird. Durch getrennte Detektierung der Komponenten werden die Ankunftszeitverteilungen an unterschiedlichen Stellen entlang des Kanals ermittelt.

Die Kanalstruktur und die damit erzeugte Strömung ist identisch mit der aus Kap. 5.3.2. Die relative Zusammensetzung der kolloidalen Suspension vor der Injektion beträgt $x_S = N_S/(N_S + N_R) = 0.53$, d.h. die Mischung ist beinahe racemisch mit einem leichten Überschuss an S-Teilchen. Während sich der injizierte Puls entlang des Kanals bewegt, wird seine zeitabhängige Zusammensetzung an unterschiedlichen Stellen x_n im Kanal als Verteilung der Ankunftszeiten $p(x = x_n, t)$ bestimmt (vgl. Abb. 5.16 a-e). Die Verteilung für rechtshändige R-Teilchen ist mit grüner, für linkshändige S-Teilchen mit blauer Farbe dargestellt. Die mittlere Geschwindigkeit des Pulses (R- und S-Teilchen) beträgt 0.85 mm/s.

An der ersten Aufnahmestelle $x = 32.5$ mm wird die Probe als homogene Mischung detektiert. Zu einem späteren Zeitpunkt an der Stelle $x = 162.5$ mm sind erste Änderungen in den Verteilungen für beide Sorten zu erkennen. Ein Teil der R-Teilchen bewegt sich schneller als die S-Teilchen, was an der schwach ausgebildeten "Schulter" in der Ankunftszeitverteilung zu sehen ist. Wenn der Puls sich weiter entlang des Kanals bewegt, werden diese Unterschiede deutlicher. Bei beiden Sorten beobachtet man mit zunehmendem Abstand vom Einlass eine Verbreiterung der Verteilungen, die aufgrund der Dispersion stattfindet. Dabei ist die Verbreiterung der Verteilung für R-Teilchen größer, als für S-Teilchen. Der Puls wird während seiner Bewegung entlang des Kanals stärker auseinandergezogen. Am Ausgang aus dem Kanal bei $x = 942.5$ mm beträgt der Unterschied zwischen den ersten ankommenden Teilchen beider Sorten $\Delta t = 200$ s, die langsamen Teilchen im hinteren Teil der Verteilung kommen gleichzeitig an. Die mittlere Ausbreitungsgeschwindigkeit für R-Teilchen ist damit höher als für S-Teilchen. Diese Beobachtung steht in qualitativer Übereinstimmung mit den aus den numerischen Simulationen ermittelten Werten für $\langle v_x \rangle_R$ und $\langle v_x \rangle_S$ (vgl. Kap. 5.3.3). Man beobachtet auch Unterschiede in der Form der Ankunftszeitverteilungen. Während die Verteilung für S-Teilchen im Laufe der Zeit breiter wird, bleibt ihre Form symmetrisch. Im Unterschied dazu weicht die Form der R-Verteilung von der Gauß-Verteilung ab. Die Schulter bildet sich nur im vorderen Bereich, der die Ankunftszeiten schneller R-Teilchen wiedergibt. Die Form der Ankunftszeitverteilung für langsame R-Teilchen entspricht der für S-Teilchen.

Durch Vergleich der Verteilungen kann man den Separationsmechanismus folgendermaßen beschreiben: In einem rechtsdrehenden helikalen Fluss bewegen sich die rechtshändigen chiralen R-Teilchen schneller als die linkshändigen S-Teilchen. Infolge der höheren mittleren Geschwindigkeit von einem Anteil der R-Teilchen kann eine enantiomerenreine Suspension aus einem racemischen Gemisch extrahiert werden. Am Ausgang aus dem Kanal bei $x = 942.5$ mm werden 20 % der R-Teilchen aus dem R/S-Gemisch extrahiert.

In Abbildung 5.17 werden drei Messungen verglichen, in denen die mittlere Strömungsgeschwindigkeit durch Variation der Druckdifferenz unterschiedliche Werte annimmt. Abhängig von der Messposition entlang des Kanals wird der Anteil der R-Teilchen $N_R(t_1)/N_{ges}$ bestimmt, der die Stelle x zum Zeitpunkt t_1 passiert hat. Die Zeit t_1 wird durch die Ankunft der ersten S-Teilchen

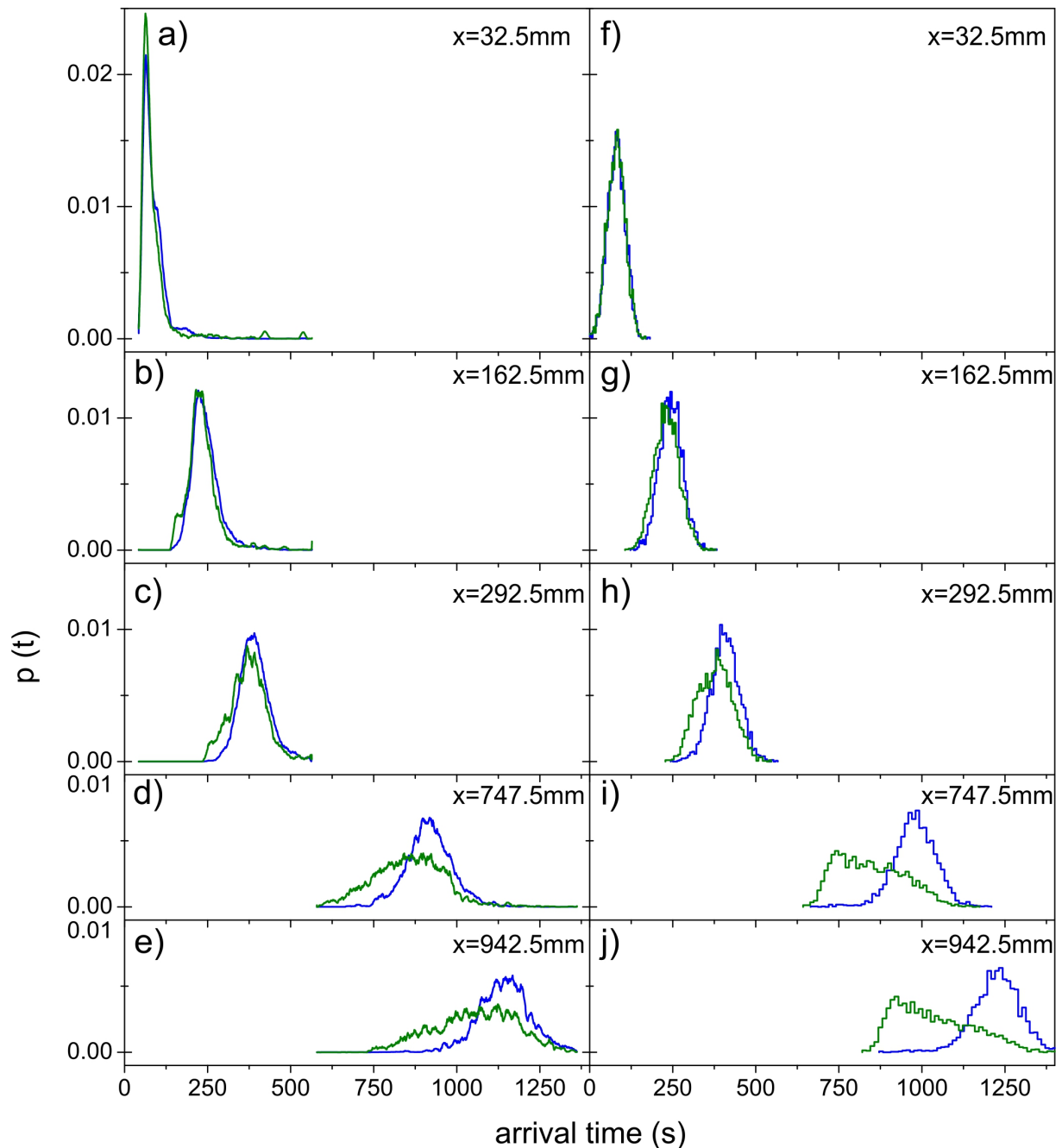


Abbildung 5.16: Trennung einer racemischen Mischung im helikalen Fluss. Chirale Modellteilchen besitzen in einem rechtshändigen Fluss unterschiedliche mittlere Geschwindigkeiten v_x . Ankunftszeitverteilung (R-Teilchen als grüne und S-Teilchen als blaue Linie dargestellt) aus experimentellen Messdaten (a-e) und numerischen Simulationen (f-j).

festgelegt mit $N_S(t_1) = 0.01N_{S,ges}$. Man beobachtet, dass die Effizienz der Trennung mit der Verweilzeit der Suspension im Kanal, d.h. für höhere x -Werte, steigt. Der enantiomerenreine Anteil, der aus dem Gemisch extrahiert werden kann wird höher, wenn sich der Puls entlang des Kanals bewegt. Ebenfalls beobachtet man eine Abhängigkeit der Trenneffizienz von der mittleren

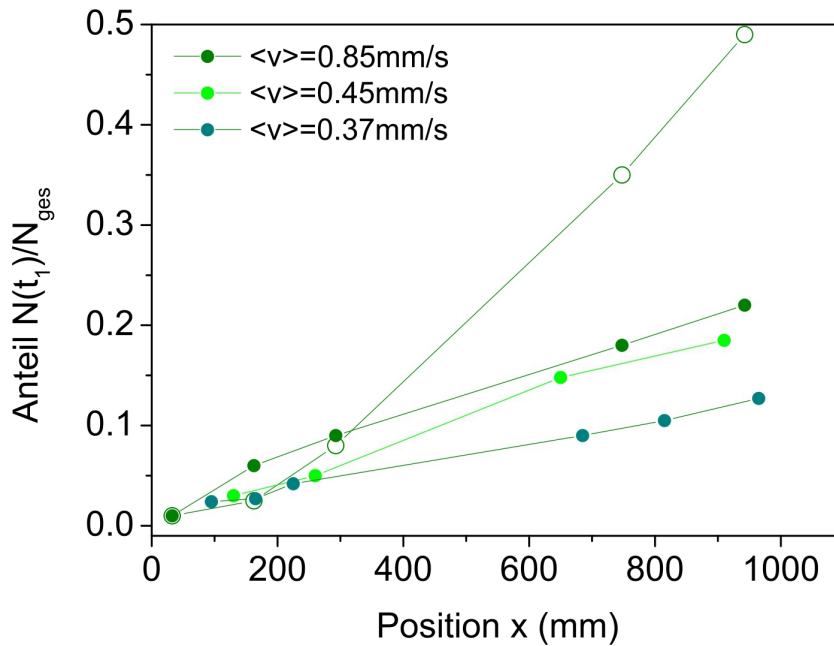


Abbildung 5.17: Anteil der R-Teilchen aus Messergebnissen (volle Kreise) bzw. Simulation (leere Kreise), die zur Zeit t_1 die Stelle x Passiert haben. $N_S(t_1) = 0.01N_{S,ges}$.

Strömungsgeschwindigkeit. Bei höheren Geschwindigkeiten wird die Trennung schneller erreicht. Die maximale Strömungsgeschwindigkeit, bei der die Detektierung der Teilchen noch möglich ist, ist durch die schwache Emissionsstärke der fluoreszierenden Teilchen und relativ kleine Bildfrequenz der Farbkamera von 12 fps begrenzt. Wenn sich die Teilchen schneller, als 1 mm/s bewegen, können sie nicht mehr als Punkte detektiert werden.

Vergleich mit Simulationsergebnissen

Die experimentell ermittelten Daten werden in Abb. 5.16 mit den theoretischen Vorhersagen verglichen.¹ In Abbildung 5.16 (f-j) sind die Ankunftszeitverteilungen für Teilchen beider Chiralitäten gezeigt. Es werden 1000 unterschiedliche Realisierungen durchgeführt, woraus die Ankunftszeiten an ausgewählten Stellen x_n , die mit Messpositionen im Experiment übereinstimmen, bestimmt werden. In Simulationen wird bei $x_0 = 0$ mm eine Gauß-Verteilung mit einer Standardabweichung von 25 s angenommen, was beim Vergleich mit dem Experiment die beste Übereinstimmung für Kurven bei $x = 32.5$ mm liefert. Der direkte Vergleich an der Position $x = 0$ mm ist nicht möglich, da diese Stelle am nächsten zum Injektionskreuz liegt (vgl. Kap. 5.3.4, gepulste Injektion). Während des Einspritzvorgangs ist die Strömungsgeschwindigkeit so hoch, dass eine zuverlässige Detektierung der einzelnen Komponenten in der Suspension nicht möglich ist.

Wie in den experimentellen Daten erkennt man auch in numerisch bestimmten Ankunftszeitverteilungen chiralitätsspezifische Unterschiede für beide Komponenten. Die mittlere Geschwindigkeit für R-Teilchen ist höher als für S-Teilchen. Wenn man die Form der Verteilungen aus Experiment und Simulation miteinander vergleicht, so stellt man eine sehr gute Übereinstimmung für S-Teilchen (blaue Kurven in Abb. 5.16) fest. Es ist eine symmetrische Gauß-Kurve,

¹Erstellt von R. Eichhorn in einer Zusammenarbeit mit NORDITA, Stockholm.

die Standardabweichung wächst für höhere x -Werte. Die Ankunftszeitverteilung für R-Teilchen ist aufgrund einer höheren Dispersion genau so wie im Experiment breiter als für S-Teilchen. Die Daten der Simulation zeigen aber eine stärkere Asymmetrie, d.h. der Anteil der schnellen R-Teilchen ist höher als im Experiment. Nach 1000 mm Laufstrecke im Kanal wird die Hälfte der R-Teilchen aus dem Gemisch extrahiert (vgl. Abb. 5.17).

Numerisch ermittelte Daten zeigen also eine höhere Trenneffizienz, die durch eine erhöhte mittlere Ausbreitungsgeschwindigkeit $\langle v_x \rangle$ der R-Teilchen erreicht wird. Entsprechende quantitative Unterschiede wurden auch bei der Analyse einzelner Trajektorien chiraler Teilchen festgestellt (vgl. Abb. 5.11). Poincaré-Abbildungen für numerisch ermittelte Daten zeigen im Vergleich zu experimentellen Ergebnissen eine viel stärkere Konzentration der Trajektorien für R-Teilchen auf den zentralen Bereich der rechtshändigen helikalen Strömung. Im Folgenden werden Parameter diskutiert, die die Effizienz der Trennung beeinflussen. Damit soll das Zustandekommen dieser quantitativen Abweichungen zwischen Experiment und Simulation erklärt werden.

In Abbildung 5.18 sind Ergebnisse der numerischen Simulationen gezeigt, die die Abhängigkeit der Trenneffizienz von der Teilchengröße (vgl. Abb. (a)) und von den durch die Péclet-Zahl ausgedrückten Strömungseigenschaften (vgl. Abb. (b)) demonstrieren. Beide Abbildungen zeigen die mittlere Ankunftsposition für R- und S-Teilchen $\langle x \rangle_R$ bzw. $\langle x \rangle_S$ nach 1000 s in einer rechtshändigen helikalen Strömung. Die zugehörigen Standardabweichungen der Pulse σ_R bzw. σ_S sind als grüne und blaue Flächen markiert. Die Trenneffizienz $\eta_{\text{eff}} = |\langle x \rangle_R - \langle x \rangle_S| / (\sigma_R + \sigma_S)$ ist in den eingefügten Abbildungen gezeigt. Die rechtshändige helikale Strömung wird in einem Kanal mit Standardgeometrie erzeugt (vgl. Abb. 5.7). Vertikale schwarze Linien markieren Parameter, die den in Experimenten vorliegenden Bedingungen entsprechen. Abbildung 5.18 (a) demonstriert, dass die mittlere Ankunftsposition $\langle x \rangle$ mit der Größe der Teilchen wächst, bis ab $r > 1.5 \mu\text{m}$ eine Sättigung erreicht wird. Mit r wird dabei der Radius sphärischer Partikel bezeichnet, aus

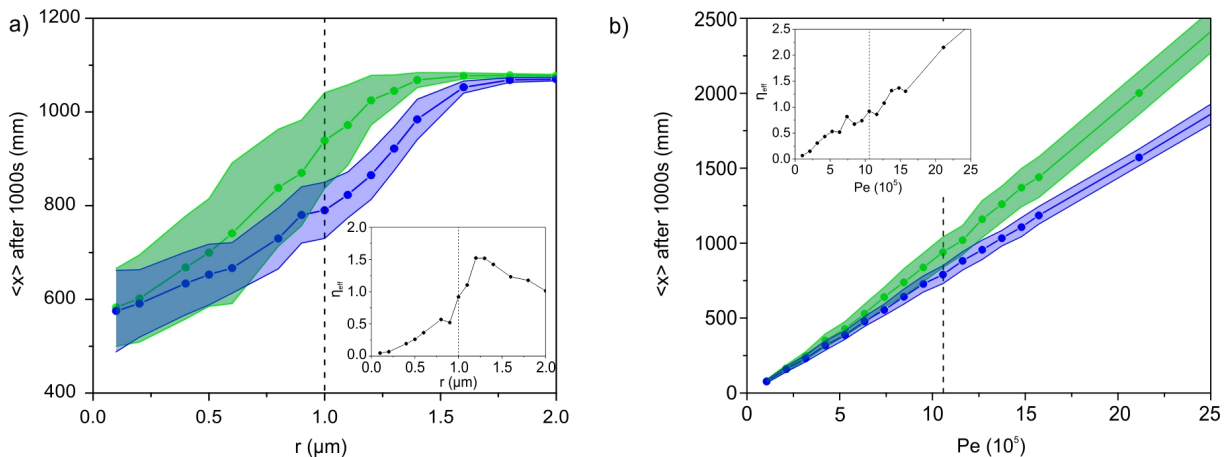


Abbildung 5.18: Mittlere Ankunftsposition $\langle x \rangle$ nach 1000 s für R- und S-Teilchen in einer rechtshändigen helikalen Strömung. Grün und blau markierte Flächen zeigen die Standardabweichungen σ_R und σ_S für beide Komponenten. Die Trenneffizienz $\eta_{\text{eff}} = |\langle x \rangle_R - \langle x \rangle_S| / (\sigma_R + \sigma_S)$ ist in den eingefügten Abbildungen dargestellt. (a) Trenneffizienz als Funktion des Durchmessers der sphärischen Elemente, vgl. Abb. 5.10 und (b) in Abhängigkeit von der Péclet-Zahl. Vertikale gestrichelte Linien entsprechen den in den Experimenten vorliegenden Bedingungen, d.h. Periode der Struktur $L = 146 \mu\text{m}$, Diffusionskoeffizient der Teilchen $D = 0.08 \mu\text{m}^2/\text{s}$ und mittlere Strömungsgeschwindigkeit $v = 580 \mu\text{m}/\text{s}$.

5.3. TRENNUNG IN HELIKALEN FLÜSSEN

denen chirale Teilchen zusammengesetzt sind (vgl. Abb. 5.10). Der beobachtete Anstieg kann dadurch erklärt werden, dass größere Partikel den gesamten Querschnitt des Kanals nicht abtasten können. Ihre Trajektorien verlaufen näher zum Zentrum des Kanalquerschnitts, wo sie höhere Geschwindigkeiten erhalten. Die Sättigung wird schließlich erreicht, wenn alle Teilchen unabhängig von ihrer Chiralität sich mit der maximalen Geschwindigkeit der Strömung bewegen. Damit lässt sich auch der Rückgang der durch Dispersion hervorgerufenen Standardabweichung σ erklären. Die maximale Trenneffizienz wird für Teilchen erreicht, die aus Kugeln mit $r = 1.2\mu\text{m}$ Radius zusammengesetzt sind.

Die Abhängigkeit der Trenneffizienz von der Péclet-Zahl, die als $Pe = L \cdot v/D$ definiert ist, wird in Abbildung 5.18 (b) gezeigt. Die gestrichelte Linie gibt die Bedingungen der durchgeführten Experimente wieder, wobei $L = 146\mu\text{m}$ die Periode der Kanalstruktur, $D = 0.08\mu\text{m}^2/\text{s}$ der Diffusionskoeffizient und $v = 580\mu\text{m}/\text{s}$ die mittlere Geschwindigkeit der Strömung sind¹. Die Effizienz der Trennung wächst mit der Péclet-Zahl, d.h. der Separationseffekt wird durch hohe Strömungsgeschwindigkeiten begünstigt. Dieses Verhalten kann damit erklärt werden, dass die viskose Reibung, durch die die hydrodynamischen Effekte zustande kommen, proportional zur Geschwindigkeit ist. Auf kleineren Längenskalen hat die diffusive Bewegung einen stärkeren Einfluss auf die Dynamik des Systems, was zu einer erhöhten Vermischung führt. Die Abhängigkeit der Separationseffizienz von der mittleren Strömungsgeschwindigkeit wurde auch in Experimenten mit gepulster Injektion der Probe festgestellt (vgl. Abb. 5.17).

Es wurde gezeigt, dass die Effizienz der Trennung empfindlich von der Größe chiraler Teilchen abhängt. Die Form lithographisch hergestellter Modellteilchen weicht aber geringfügig von der erzielten Geometrie ab (vgl. Kap. 5.1.2, Charakterisierung der SU-8 Teilchen). Außerdem sind in den verwendeten Suspensionen Bruchstücke einzelner Teilchen und durch Koagulation entstandene Teilchenkonglomerate in einem geringen Maß vorhanden. Die Abweichungen in den gemessenen und numerisch ermittelten Verteilungen der Trajektorien können somit durch die Polydispersität der Suspension erklärt werden.

Eine der möglichen Ursachen für die Absenkung der Trenneffizienz in den vorgestellten Experimenten liegt in den geometrischen Abweichungen der mikrofluidischen Zelle. Die Kanalstruktur aus PDMS entspricht nicht exakt der Zeichnung, nach der sie gefertigt wurde. Scharfe Ecken und Kanten werden bei der Herstellung des PDMS-Abdrucks abgerundet. Eine weitere Quelle für Abweichungen von der vorhergesehenen Geometrie sind stellenweise auftretende Luftblasen in der Masterstruktur aus SU-8 und Verunreinigungen im Kanal, die bei 1 m Gesamtlänge unvermeidbar sind. Diese Abweichungen verursachen Änderungen des Geschwindigkeitsfeldes. Die Teilchen können auch durch Stöße mit Defekten der Kanalstruktur aus ihrer Bahn abgelenkt werden.

Ein weiterer Effekt, der im beschriebenen experimentellen System zur Vermischung der Teilchen beiträgt, wird durch die mäanderförmige Anordnung des mikrofluidischen Kanals verursacht. Der Kanal mit einer Gesamtlänge von 1 m muss auf einem $7,5\text{cm} \times 2,5\text{cm}$ Objektträgerglas angebracht werden. Dazu werden gerade Segmente von 6.5cm mit Bogenstücken verbunden (vgl. Abb. 4.4 (b) und 5.19 (a, b)). Beim Herstellen der Strukturen in einem zweistufigen Lithographie-

¹Das Flussfeld enthält unter anderem minimale lokale Geschwindigkeiten in stagnierenden Bereichen der Kanalstruktur, die für Teilchen schwer zugänglich sind. Die mittlere Ausbreitungsgeschwindigkeit der Teilchen, die bereits an mehreren Stellen genannt wurde, besitzt daher höhere Werte im Vergleich zum Flussfeld.

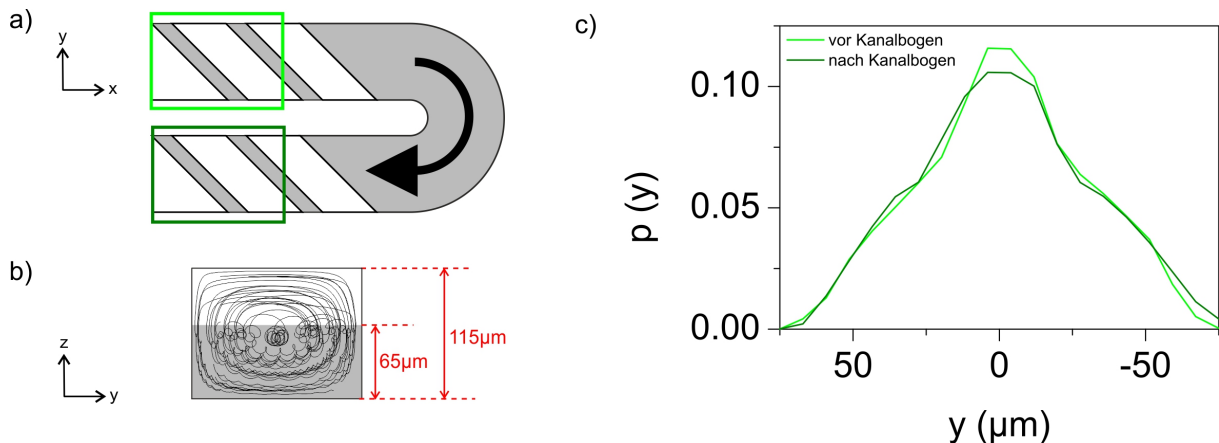


Abbildung 5.19: Zeichnung der mäanderförmigen Kanalstruktur in (a) xy - und (b) yz -Ebene. Grau markierte Bereiche in Abbildung (a) haben eine Höhe von $h = 65 \mu\text{m}$. (c) Wahrscheinlichkeitsverteilung der Trajektorien vor und nach dem Bogenstück.

prozess werden die Bögen nur im ersten Schritt belichtet, ihre Höhe beträgt somit $h = 65 \mu\text{m}$. In Abbildung 5.19 (b) ist der Querschnitt des Kanals mit numerisch ermittelten Trajektorien aus Kap. 5.3.2 gezeigt. Die Querschnittsfläche unterhalb eines Bogenstücks ist grau markiert. Teilchen, die sich mit der Strömung bewegen und nach einer Laufstrecke im geraden Segment des Kanals eine gewisse Verteilung erreicht haben, werden im Bogenstück auf eine kleinere Querschnittsfläche komprimiert. Ein Teil der Partikel aus dem zentralen Bereich um $y = 0 \mu\text{m}$ wird dadurch auf äußere Bahnen abgelenkt. In Abbildung 5.19 (c) wird die gemessene Wahrscheinlichkeitsverteilung für R-Teilchen in einem Kanalsegment vor und nach dem Bogenstück miteinander verglichen. Man erkennt, dass die Anzahl der Datenpunkte im zentralen Bereich um $y = 0 \mu\text{m}$ nach dem Durchgang der Teilchen durch das Bogenstück abnimmt. Ein weiterer Grund zur Umverteilung der Trajektorien könnte die Scherung in xy -Ebene im Bereich des Bogenstücks sein. Die Herstellung eines Kanals mit Bogenstücken in Höhe, die der Gesamthöhe H entspricht, könnte darüber eine Erklärung liefern, ob die Vermischung hauptsächlich aufgrund der Komprimierung in yz -, oder Scherung in xy -Ebene stattfindet. Es ist zu erwarten, dass die Trennung chiraler Teilchen in einem geraden Kanal ohne Mäanderstruktur verbessert werden kann. In numerischen Simulationen verliefen die Trajektorien auf einer geraden Strecke ohne Abbiegungen, was zu einer erheblichen Verbesserung der Trenneffizienz geführt hat. Es wurde gezeigt, dass nach einer Laufstrecke von 1 m 50% der R-Teilchen extrahiert werden können. Im Vergleich dazu zeigen experimentelle Daten einen 20% -Anteil nach der gleichen Laufstrecke (vgl. Abb. 5.17).

5.3.5 Variation der Kanalgeometrie

In den vorhergehend beschriebenen Experimenten wurde eine erfolgreiche Trennung chiraler Teilchen in helikalen Strömungen demonstriert. Die Bewegung der Teilchen unterschiedlicher Chiralität wurde anhand einzelner Trajektorien analysiert. Es wurde gezeigt, dass die chiralitätsspezifische räumliche Verteilung der Teilchen in einem inhomogenen Geschwindigkeitsfeld zu unterschiedlichen mittleren Geschwindigkeiten entlang des Kanals und somit zu abweichenden

5.3. TRENNUNG IN HELIKALEN FLÜSSEN

Verweilzeiten für beide Komponenten führt. Bei der Analyse wurde der Einfluss solcher Parameter wie mittlere Strömungsgeschwindigkeit, Dichte des Lösungsmittels und Laufstrecke auf die Trenneffizienz diskutiert.

In diesem Abschnitt wird der Einfluss der Kanalgeometrie auf die Effizienz der Trennung untersucht. Es werden sowohl Messungen in mikrofluidischen Zellen mit unterschiedlichen Höhen, als auch mit geänderter Geometrie der Rillenstruktur vorgestellt. Durch genaue Analyse der Trajektorien sollen die Verteilung der Teilchen quer zum Kanal und die Geschwindigkeitsfelder bestimmt werden. Aus diesen Daten können Vorhersagen über Verweilzeiten beider Komponenten bei einer gepulsten Injektion und somit über die Trenneffizienz gemacht werden.

Variation der Höhe

Kanäle mit unterschiedlichen Aspektverhältnissen $AR = H/W$ können bei Verwendung derselben Photomaske mit einem definierten Grundriss durch Variation der Dicke der Photolackschicht hergestellt werden. Dies geschieht bei Verwendung der Photolacke mit unterschiedlichen Viskositäten oder Variation der Umdrehungszahl während des Beschichtungsprozesses (vgl. Tab. 1 aus Kap. 4.1.1). Abbildung 5.20 zeigt die Querschnitte der drei untersuchten Kanäle. Bei allen vorgestellten Kanälen beträgt die Höhe der Rillen h die Hälfte der Gesamthöhe H des Kanals (vgl. Abb. 5.7). Die Bewegung der Teilchen in einem Kanal mit $AR = 0.76$ wurde bereits ausführlich diskutiert. Die entsprechenden Daten werden im Weiteren wiederholt zum Vergleich demonstriert und als "Referenzmessung" bezeichnet.

Beim Anlegen eines Druckgradienten wird in jedem der vorgestellten Kanäle mit schräg angeordneten Einkerbungen eine helikale Strömung erzeugt. Die geometrischen Abmessungen haben dabei einen unmittelbaren Einfluss auf den Verlauf der Stromlinien (LD07). In Abbildung 5.21 sind Trajektorien einzelner chiraler Teilchen in Kanälen mit unterschiedlichen Aspektverhältnissen $AR = W/H$ demonstriert. Die Daten stammen aus Messungen mit einer stark verdünnten Suspension aus R-Teilchen im Wasser, die Rotation der Strömung erfolgt im Uhrzeigersinn (rechtshändiger helikaler Fluss). Nachdem ein Teilchen in der oberen Hälfte des Kanals innerhalb einer Rille seitlich abgelenkt wurde, rezirkuliert es mit der Strömung in der unteren Hälfte, woraus eine helikale Bahn resultiert. Zentral verlaufende Trajektorien sind als rote Linien dargestellt, helikale Bahnen, die näher zu den Wänden des Kanals verlaufen sind grün und blau markiert. Die Pitchlänge der Helix ist größer, als der zur Messung zugängliche Bildausschnitt ($\lambda_{\text{pitch}} > 1000 \mu\text{m}$). Schon anhand dieser einzelnen Trajektorien erkennt man Unterschiede in Bewegung der Teilchen in Abhängigkeit von der Kanalhöhe. In einem Kanal mit einem hohen Aspektverhältniss ($AR=1.15$, vgl. Abb. 5.21 (a)) werden die helikale Bahnen der Teilchen nur

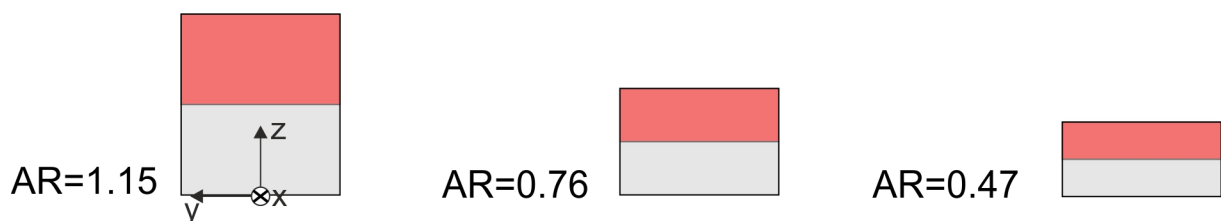


Abbildung 5.20: Die Bewegung chiraler Teilchen wird in mikrofluidischen Kanälen mit unterschiedlichen Aspektverhältnissen $AR = H/W$ untersucht. Die rote Fläche markiert die Lage der Rillen.

geringfügig durch periodische Strukturierung des Kanals beeinflusst. Die Trajektorien mit einem Orbit-Durchmesser von $d_O \approx 100 \mu\text{m}$ (blau, grün) sind nicht moduliert. Eine Ausnahme bilden zentral verlaufende Trajektorien (rot markiert), die im Laufe ihrer Bahn regelmäßig in die Nähe der Leisten kommen. Hier erkennt man eine leichte Modulation mit Periode der Kanalstruktur $\lambda = L$. Bei Verringerung des Abstandes zwischen Boden und Decke des Kanals wird diese Modulation bei zentralen Trajektorien verstärkt (vgl. Abb. 5.21 (b)). Auch Teilchen, die sich auf Orbits mit einem größeren Durchmesser bewegen (blau, grün), weichen geringfügig von ihrer helikalen Trajektorie ab, wenn sie sich in der Nähe einer Leiste befinden. In einem flachen Kanal mit Aspektverhältnis $AR = 0.47$ ist die Modulation der Trajektorien mit Periodizität der Kanalstruktur $\lambda = L$ am stärksten ausgeprägt. Alle helikale Bahnen werden unabhängig vom Durchmesser ihrer Orbits moduliert. Man beobachtet eine weitere Änderung im Verlauf der Trajektorien. In Kanälen mit einem hohen Aspektverhältnis werden die Teilchen innerhalb einer Rille mit $z \geq h$ unter dem Winkel 45° abgelenkt (blaue und grüne Trajektorien in Abb. 5.21 (a)). In einem flachen Kanal mit $AR = 0.47$ ändert sich dieser Winkel zu $28^\circ - 30^\circ$ (vgl. blaue Trajektorie mit $200 \mu\text{m} \leq x \leq 400 \mu\text{m}$, gemessen zwischen $y = 75 \mu\text{m}$ und der Trajektorie (x,y) in Abb. 5.21 (c)).

Der Verlauf aller Trajektorien einer Messung kann mithilfe der Poincaré-Abbildungen analysiert werden. Dazu werden für jede Poincaré-Ebene x_i (gestrichelte Linien in Abbildung 5.21) über der y-Koordinate des Schnittpunktes y_i die y-Koordinate des jeweils nächsten Schnittpunktes y_{i+1} aufgetragen. Mit dieser Darstellung gewinnt man Informationen über Periodizität der Trajektorien und erkennt Bereiche im Kanal, die von Teilchen bevorzugt abgetastet werden. Im Vergleich

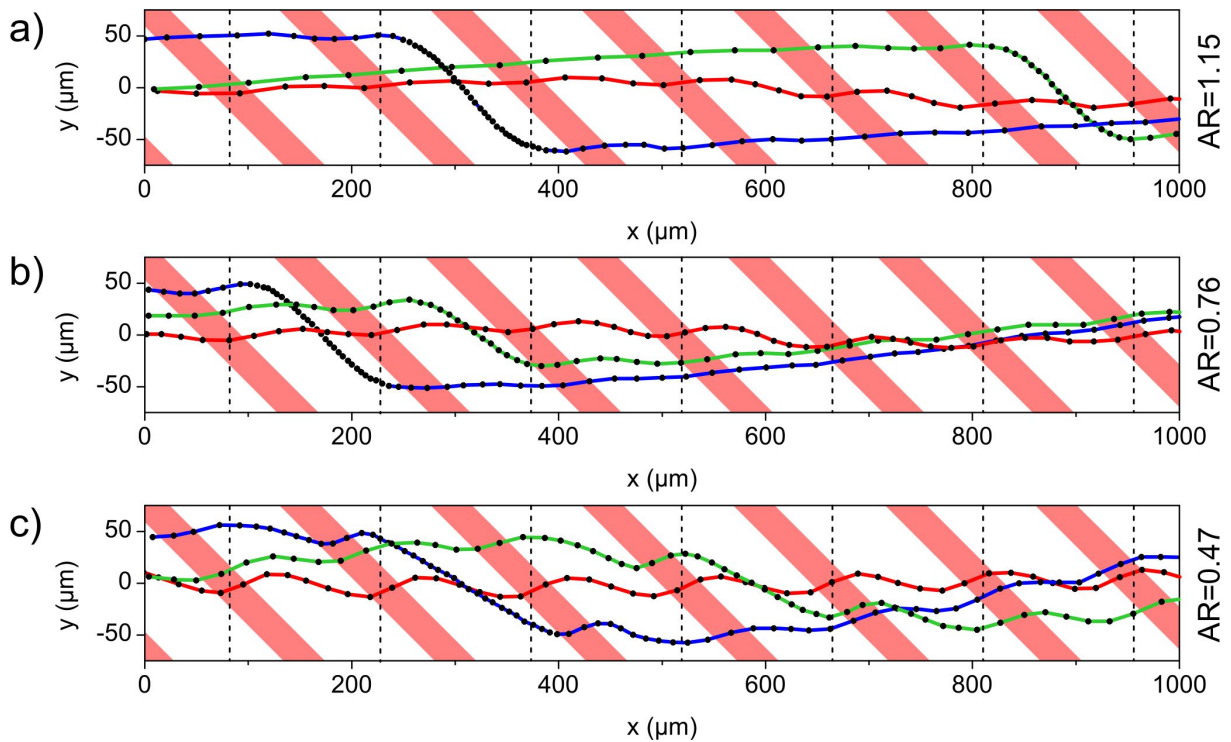


Abbildung 5.21: Einzelne Trajektorien in mikrofluidischen Kanälen mit unterschiedlichen Aspektverhältnissen $AR = W/H$ (a) $AR=1.15$, (b) $AR=0.76$, (c) $AR=0.47$.

5.3. TRENNUNG IN HELIKALEN FLÜSSEN

zu vorher vorgestellten y - z - und y - v -Poincaré-Abbildungen werden hier Besonderheiten im Verlauf der Trajektorien in xy -Ebene erkannt. Parallel zur x -Achse verlaufende Trajektorien, die bei allen x_i -Schnitten ungefähr gleiche y_i -Werte besitzen, ergeben eine Poincaré-Abbildung, in der sich alle Datenpunkte in der Nähe der Kurve mit $y_{i+1} = y_i$ befinden. Chaotisch verlaufende Trajektorien führen zu Poincaré-Abbildungen, bei denen keine Bereiche mit erhöhter Konzentration an Datenpunkten beobachtet werden. In diesem Fall sind die nacheinander folgende y_i -Werte von periodisch angeordneten Schnittpunkten miteinander nicht korreliert, die gesamte Fläche ist gleichmäßig mit Datenpunkten ausgefüllt. Abbildung 5.22 zeigt die yy -Poincaré-Abbildungen für Messungen mit R- (a-c) und S-Teilchen (d-f), die in Kanälen mit unterschiedlichen Aspektverhältnissen durchgeführt wurden. Für einen Kanal mit einem hohen Aspektverhältnis ($AR = 1.15$) erkennt man für beide Teilchensorten eine Ansammlung der Datenpunkte in der Nähe der Kurve $y_{i+1} \approx y_i$. Diese Einhüllende besitzt eine leichte Krümmung, die damit erklärt werden kann, dass die nacheinander folgende y_i -Werte sich geringfügig voneinander unterscheiden. Diese Datenpunkte wurden aus Schnittpunkten der Trajektorien im unteren Bereich des Kanals entnommen. Eine Wolke aus Datenpunkten mit Zentrum um $(y_i, y_{i+1}) = (50 \mu\text{m}, -50 \mu\text{m})$ stammt von Schnittpunkten der Trajektorien im oberen Bereich des Kanals innerhalb einer Rille (vgl. Abb. 5.21 (a), blaue Trajektorie zwischen $200 \mu\text{m} \leq x \leq 400 \mu\text{m}$). Diese Merkmale sind charakteristisch für die im Kanal erzeugte Strömung und sind daher in Poincaré-Abbildungen sowohl für R-, als auch für S-Teilchen vorhanden. Für R-Teilchen beobachtet man zusätzlich eine erhöhte Konzentration an Datenpunkten im Bereich um $(y_i, y_{i+1}) = (0, 0)$. Diese Ansammlung der Trajektorien rechtshändiger Teilchen im zentralen Bereich einer rechtsdrehender Strömung wurde schon vorher diskutiert (vgl. Kap. 5.3.3). Die yy -Poincaré-Abbildungen für diese Messungen mit

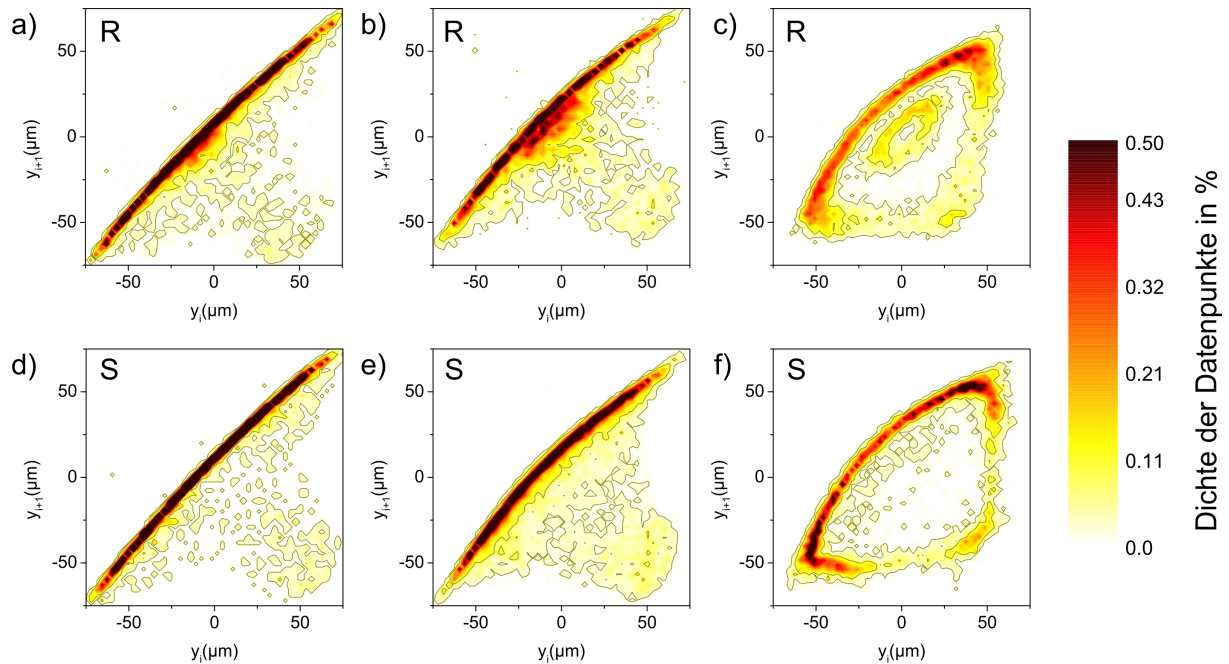


Abbildung 5.22: y_i - y_{i+1} -Poincaré-Abbildungen zur Analyse des räumlichen Verlaufs aller Trajektorien einer Messung. Ermittelt aus Daten für R- (a-c) und S-Teilchen (d-f) in Kanälen mit unterschiedlichen Aspektverhältnissen: (a, d) $AR=1.15$, (b, e) $AR=0.76$, (c, f) $AR=0.47$.

R- und S-Teilchen in einem Kanal mit $AR = 0.76$ sind in Abbildungen 5.22 (b) und (e) vorgestellt. Im Unterschied zu entsprechenden Abbildungen für Trajektorien in Kanälen mit $AR = 1.15$ weist die Einhüllende, die mit $y_{i+1} \approx y_i$ angenähert werden kann, eine stärkere Krümmung auf. Dieses weist darauf hin, dass die Unterschiede zwischen zwei nacheinander folgenden y -Werten $\Delta y = y_i - y_{i+1}$ größer werden, was mit einer Verkürzung der Pitchlänge der helikalen Bahnen verknüpft ist. Außerdem beobachtet man eine Verbreiterung der Wolke, die einer Datenpunktdichte von ca. 0.05 % entspricht und symmetrisch um die Gerade $y_{i+1} = -y_i$ angeordnet ist. Dieses Verhalten ist mit zunehmender Modulation der Trajektorien verknüpft. Vergleicht man die Verteilung der Datenpunkte in Diagrammen für R- und S-Teilchen miteinander, so stellt man ebenfalls eine Verbreiterung der dicht besetzten Wolke um $(y_i, y_{i+1}) = (0, 0)$ für R-Teilchen fest. In flachen Kanälen mit $AR = 0.47$ erkennt man eine deutliche Änderung in Form der zugehörigen Poincaré-Abbildungen (vgl. Abb. 5.22(c, f)). Die Datenpunkte werden auf einen Ring konzentriert. Schnittpunkte der Trajektorien aus dem unteren Bereich des Kanals tragen wie bei vorher diskutierten Kanalgeometrien zu der einhüllenden Kurve mit $f(y_i) \approx y_i$ bei. Im Gegensatz zu Daten aus Messungen mit $AR = 1.15$ und $AR = 0.47$ ist der Krümmungsradius der Einhüllenden kleiner. Außerdem beobachtet man Bereiche mit einer hohen Datenpunktdichte $\geq 0.2\%$, die entlang der Geraden mit $y_i = 50 \mu\text{m}$ und $y_{i+1} = -50 \mu\text{m}$ ausgerichtet sind und sich zwischen $25 \mu\text{m} \leq y_{i+1} \leq 50 \mu\text{m}$ und $-25 \mu\text{m} \geq y_i \geq -50 \mu\text{m}$ befinden. Diese Änderungen werden durch die Modulation der Trajektorien hervorgerufen, die in Abbildung 5.21 (c) diskutiert wurde. Einen weiteren Unterschied beobachtet man für Bereiche des Kanals mit $|y| > 65 \mu\text{m}$. Diese wandnahe Bereiche werden von den Teilchen nicht abgetastet. Offensichtlich werden diese Gebiete bei einem verringerten Abstand zwischen Boden und Decke des Kanals für Teilchen, die sich mit der Strömung bewegen, schwer zugänglich. Für Schnittpunkte der Trajektorien in oberen Hälfte des Kanals beobachtet man keine Ansammlung der Datenpunkte um die Achse $y_{i+1} = -y_i$. Die Datenpunkte sind hier in der Nähe der Geraden mit $y_i = 50 \mu\text{m}$ und $y_{i+1} = -50 \mu\text{m}$ konzentriert. Diese Bereiche mit hoher Datenpunktdichte stammen von den Teilchen, die während ihrer Bewegung in oberen Kanalhälfte mehr als nur eine Rille abtasten (vgl. grüne Trajektorie in Abbildung 5.21 (c) zwischen $350 \mu\text{m} \leq x \leq 800 \mu\text{m}$).

Man erkennt, dass die Teilchen mit den Wänden des Kanals wechselwirken. Aus den Trajektorien wird ersichtlich, dass die SU-8 Partikel versuchen während ihrer Bewegung im Strömungsfeld die unmittelbare Nähe der Kanalwände zu vermeiden. Das äußert sich in reduzierter Aufenthaltswahrscheinlichkeit der Teilchen in Regionen mit $|y| = 75 \mu\text{m}$ und verstärkter Modulation der Trajektorien mit Periodizität der Struktur in Kanälen mit einem niedrigen Aspektverhältnis. Dreidimensionale Information über die Bewegung der Teilchen ist experimentell nicht zugänglich. Es ist aber denkbar, dass der yz -Querschnitt des Kanals ebenfalls nicht vollständig mit Trajektorien ausgefüllt ist.

In Abbildung 5.23 werden v_y -Poincaré-Abbildungen gezeigt, die die Verteilung der y -Koordinaten der Schnittpunkte der Trajektorien mit periodisch angeordneten x_i -Ebenen und die zugehörigen Geschwindigkeiten darstellen. Es wurden dieselben Daten für R- und S-Teilchen analysiert, die in Abbildungen 5.21 und 5.22 demonstriert wurden.

Zuerst sollen die Besonderheiten in Verteilung der y, v -Werte in Abhängigkeit vom Aspektverhältnis des Kanals besprochen werden, die für beide Teilchensorten vorhanden sind, und damit von der Strömung im Kanal abhängen. Man beobachtet, dass die parabolische Einhüllende der

5.3. TRENNUNG IN HELIKALEN FLÜSSEN

Datenpunkte mit abnehmendem Aspektverhältnis flacher wird. In einem Kanal mit $AR = 0.47$ wird schließlich ein fast pflugartiges Geschwindigkeitsprofil beobachtet. Das gleiche Verhalten wird auch in einem unstrukturierten Kanal erwartet. Die Datenpunkte im Bereich der Einhüllenden stammen von den Schnittpunkten der Trajektorien in der unteren Hälfte des Kanals und werden durch die Rillenstruktur nicht beeinflusst.

Eine weitere Änderung in der Verteilung der Datenpunkte beobachtet man im Bereich der minimalen Geschwindigkeiten. Die Bewegung der Teilchen wird stark verlangsamt, wenn sie sich in der Nähe einer Kanalwand befinden. Die Verlangsamung wird besonders deutlich in der oberen Hälfte des Kanals innerhalb einer Rille (vgl. Abb. 5.21 (b), blaue Trajektorie zwischen $100 \mu\text{m} \leq x \leq 250 \mu\text{m}$). Vergleicht man die v_y -Poincaré-Abbildungen miteinander, so stellt man fest, dass in Kanälen mit abnehmendem Aspektverhältnis die Bereiche mit niedrigen Geschwindigkeiten weniger besetzt werden. In einem flachen Kanal mit $AR = 0.47$ sind Datenpunkte mit Geschwindigkeiten $v \leq 200 \mu\text{m/s}$ nicht vorhanden. Das liegt daran, dass die Teilchen während ihrer Bewegung in der oberen Kanalhälfte den Bereich mit $z \geq h$ nicht komplett bis $z = H$ abtasten können. Man beobachtet auch, dass in diesem Abschnitt der Trajektorie mehrere Rillen abgetastet werden. Die möglichen Trajektorien werden auf eine kleinere Fläche im yz -Querschnitt des Kanals konzentriert, was zu kleiner werdenden Unterschieden zwischen maximaler und minimaler Momentangeschwindigkeit führt. Die Dispersion der Teilchen in einer solchen Strömung wird damit kleiner. Der gleiche Effekt wurde bereits im Zusammenhang mit der Abhängigkeit der Trenneffizienz von der Teilchengröße diskutiert (vgl. Abb. 5.18 (a)). Die Erhöhung der Teilchengröße relativ zu Abmessungen des Kanalquerschnittes führt dazu, dass die Kanalquerschnittsfläche nur unvollständig mit Trajektorien ausgefüllt wird. Die Teilchen tendieren dazu, sich unabhängig von ihrer Chiralität im Zentrum des Kanals mit der maximalen Strömungsgeschwindigkeit zu bewegen.

Vergleicht man chiralitätsspezifische Eigenschaften in der Verteilung der Datenpunkte, so stellt man fest, dass die Ansammlung der Trajektorien für R-Teilchen im Zentrum des Kanals für alle untersuchte Aspektverhältnisse vorhanden sind. Dabei wird der Bereich mit einer erhöh-

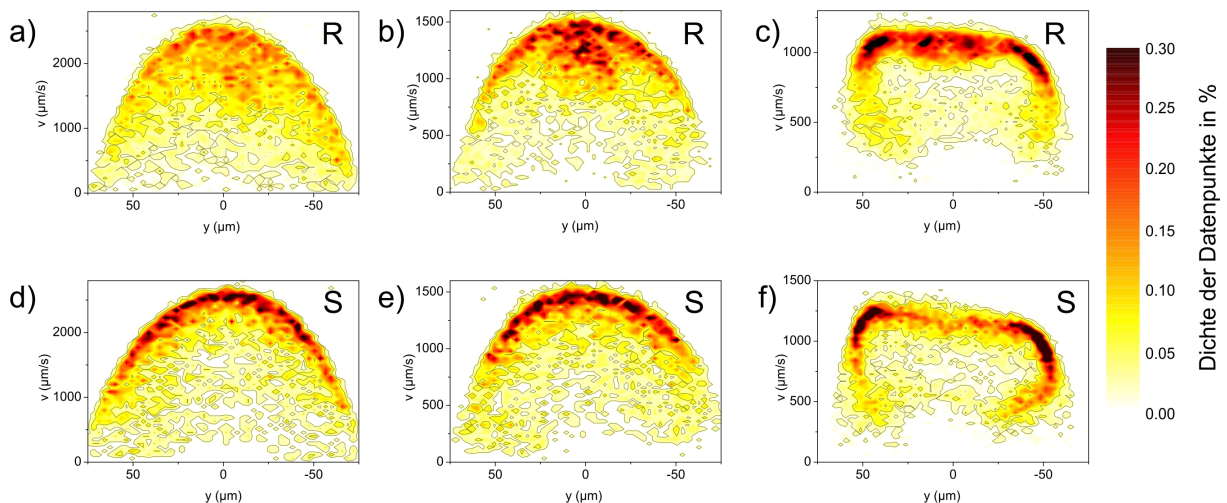


Abbildung 5.23: v_y -Poincaré-Abbildungen ermittelt aus Messungen mit R- (a-c) und S-Teilchen (d-f) in Kanälen mit unterschiedlichen Aspektverhältnissen: (a, d) $AR=1.15$, (b, e) $AR=0.76$, (c, f) $AR=0.47$.

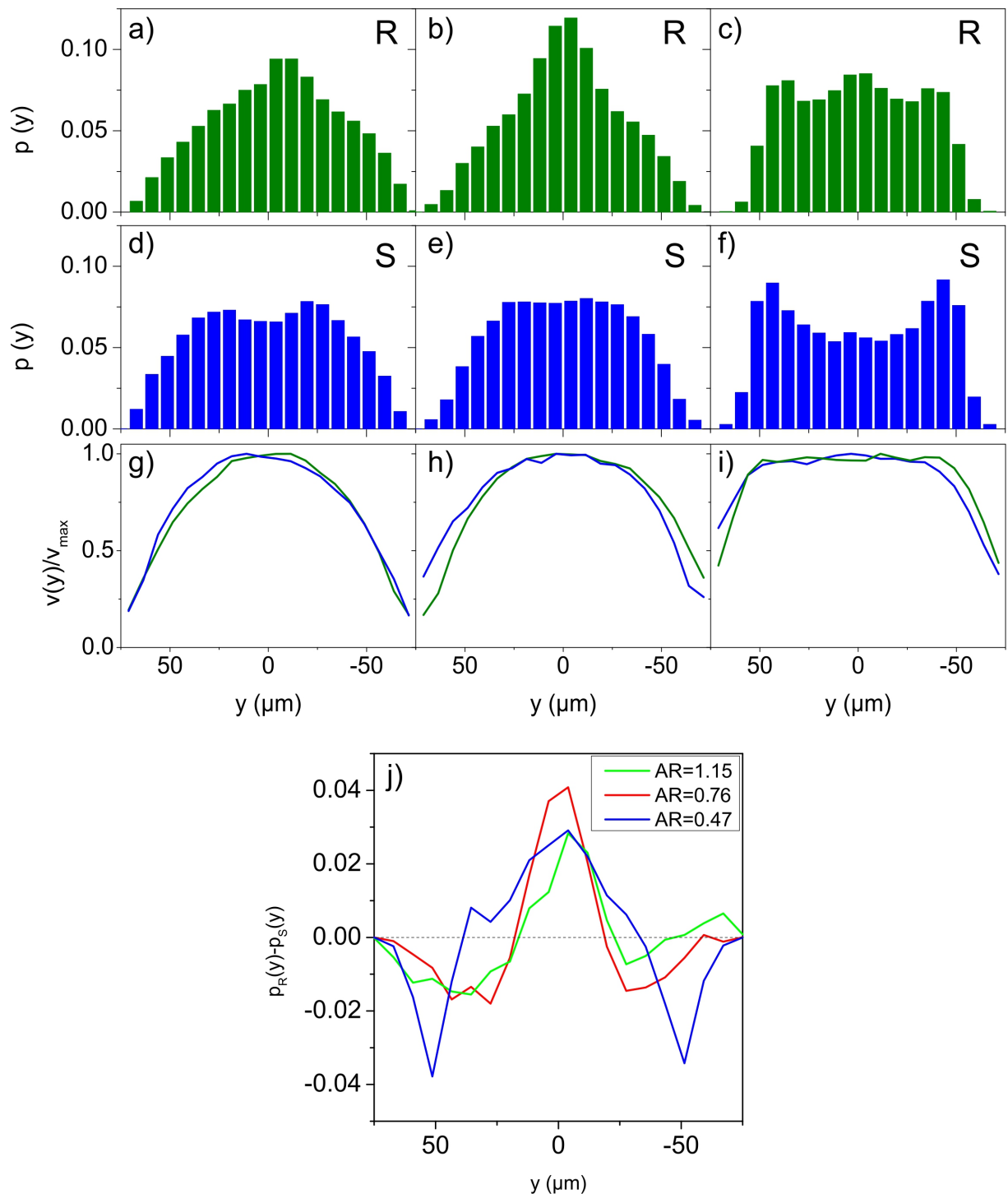


Abbildung 5.24: Wahrscheinlichkeitsverteilung $p(y)$ der y -Koordinaten für R- (a-c) und S-Teilchen (d-f) in einer rechtshändigen helikalen Strömung. Es wurde die Abhängigkeit der Verteilung vom Aspektverhältnis des Kanals untersucht: (a, d, g) $AR=1.15$, (b, e, h) $AR=0.76$, (c, f, j) $AR=0.47$. (g-j) zeigt die mittlere Geschwindigkeit $v(y)$ im Querschnitt des Kanals. (j) Vergleich der räumlichen Trennung.

5.3. TRENNUNG IN HELIKALEN FLÜSSEN

ten Datenpunktdichte auf eine kleinere Fläche konzentriert, wenn man in Abbildung 5.23 von $AR = 1.15$ über $AR = 0.76$ zu $AR = 0.47$ übergeht. In y -Richtung wird dieses Gebiet in allen drei Kanälen durch $|y| \approx 25 \mu\text{m}$ begrenzt. Betrachtet man die für zentral durchfließende R-Teilchen charakteristischen Geschwindigkeiten, so werden diese in einem flachen Kanal auf einen kleineren Wertebereich eingeschränkt.

Nachdem die Strömungsprofile in Kanälen mit unterschiedlichen Aspektverhältnissen diskutiert wurden werden die Unterschiede in der räumlichen Verteilung für beide Enantiomere separat betrachtet. In Abbildung 5.24 (a-f) sind die Wahrscheinlichkeitsverteilungen $p(y)$ der in periodischen Abständen $\Delta x = L/4$ detektierten y -Koordinaten für R- und S-Teilchen gezeigt. Die Daten aus Messungen in einem Kanal mit $AR = 0.76$ (b, e) wurden bereits vorgestellt und werden hier als Referenzmessung präsentiert. Im Vergleich dazu wird in einem Kanal mit $AR = 1.15$ (a, d) sowohl für R- als auch für S-Teilchen eine leichte Verbreiterung der Verteilung und eine Abnahme der Datenpunkte im zentralen Bereich um $y = 0 \mu\text{m}$ beobachtet. In einem flachen Kanal mit $AR = 0.47$ (c, f) wird die Abnahme der detektierten y -Werte für beide Teilchensorten um $y = 0 \mu\text{m}$ noch deutlicher. Die Maxima der Verteilung liegen für S-Teilchen bei $|y| \approx 50 \mu\text{m}$, für R-Teilchen beobachtet man zusätzlich eine Zunahme der Datenpunkte im Zentrum des Kanals. In Abbildung (j) ist die Differenz in räumlichen Verteilungen für beide Enantiomere $p_R - p_S$ dargestellt. Man erkennt, dass in einem flachen Kanal mit $AR = 0.47$ die chiralitätsspezifische räumliche Umverteilung am stärksten ausgeprägt ist. Eine zusätzliche Analyse der Geschwindigkeitsprofile, die als Mittelwerte aus gemessenen Momentangeschwindigkeiten der Teilchen bestimmt wurden (vgl. Abb. 5.24 (g-i)), zeigt aber, dass für $AR = 0.47$ die mittlere Geschwindigkeit zwischen $|y| \approx 50 \mu\text{m}$ nahezu konstant ist. Die räumliche Umverteilung der Enantiomere führt in diesem Fall zu keinen Unterschieden in der Verweildauer beider Komponenten.

Die Abschätzung der Effizienz einer zeitlichen Trennung anhand der Verteilungen detektierter y -Koordinaten und der zugehörigen mittleren Geschwindigkeiten liefern nur grobe Vorhersagen. Die Teilchen bewegen sich im Kanal nicht auf geraden Bahnen mit einer konstanten mittleren Geschwindigkeit. Eine genauere Aussage könnte gemacht werden, wenn man zu jeder aufgenommenen Trajektorie die mittlere Ausbreitungsgeschwindigkeit des Teilchens auf der Strecke der Pitchlänge ihrer helikalen Bahn bestimmen könnte. Dieses ist aufgrund der experimentell zugänglichen Größe des Bildausschnitts nicht möglich. Eine vergleichbare Betrachtung, die anhand numerisch bestimmter Trajektorien durchgeführt wurde (vgl. Abb. 5.18 (a)) lässt vermuten, dass die Effizienz der zeitlichen Trennung in einem flachen Kanal zurückgeht.

Variation der Rillenbreite

Im Folgenden werden Messungen präsentiert, die in Kanälen mit geänderter Rillenstruktur durchgeführt wurden. Außerdem wird der Einfluss der Segmentlänge L_S auf die Trenneffizienz untersucht. L_S ist die Länge der geraden Kanalstrecke in mäanderförmiger Kanalstruktur. Die Breite der Kanäle beträgt $W = 150 \mu\text{m}$. Die Höhe der Kanäle wurde auf $H = 115 \mu\text{m}$ festgelegt, so dass das Aspektverhältnis $AR = 0.76$ beträgt. Die Breite der Leisten wurde auf $b = 70 \mu\text{m}$ erhöht und entspricht somit der Breite der Rillen $a = b$.

In Abbildung 5.25 werden Daten gezeigt, die aus Messungen mit gleicher Strukturierung mit $a = b$ ermittelt wurden. Abbildungen (a, b) zeigen die Wahrscheinlichkeitsverteilung der y -Werte für R- und S-Teilchen in einem Kanal mit einer Segmentlänge $L_S = 65 \text{mm}$. Dieser

Abstand zwischen zwei Bögen wurde in allen bisher demonstrierten Messungen in einer rechts-
händigen Strömung gewählt. Man beobachtet, dass die Verbreiterung der Leisten die Effizienz
der räumlichen Umverteilung reduziert. Das ist aus der Abbildung 5.25 (e) ersichtlich, die die
Unterschiede in der Verteilung $p(y)$ für R- und S-Teilchen (grüne Linie) im Vergleich zur Referenz-
messung mit breiten Rillen (rote Linie) präsentiert. Wird außerdem die Segmentlänge des
Kanals auf $L_S = 30$ mm verkürzt, so lässt sich der Separationseffekt fast nicht mehr nachweisen
(vgl. schwarze Linie in Abb. 5.25 (e)). In Abbildungen 5.25 (c, d) sind die Wahrscheinlichkeits-
verteilungen $p(y)$ für R- und S-Teilchen in einem Kanal mit kurzer Segmentlänge L_S gezeigt.
Die Unterschiede in der Verteilung für R- und S-Teilchen sind kaum erkennbar. Der Einfluss

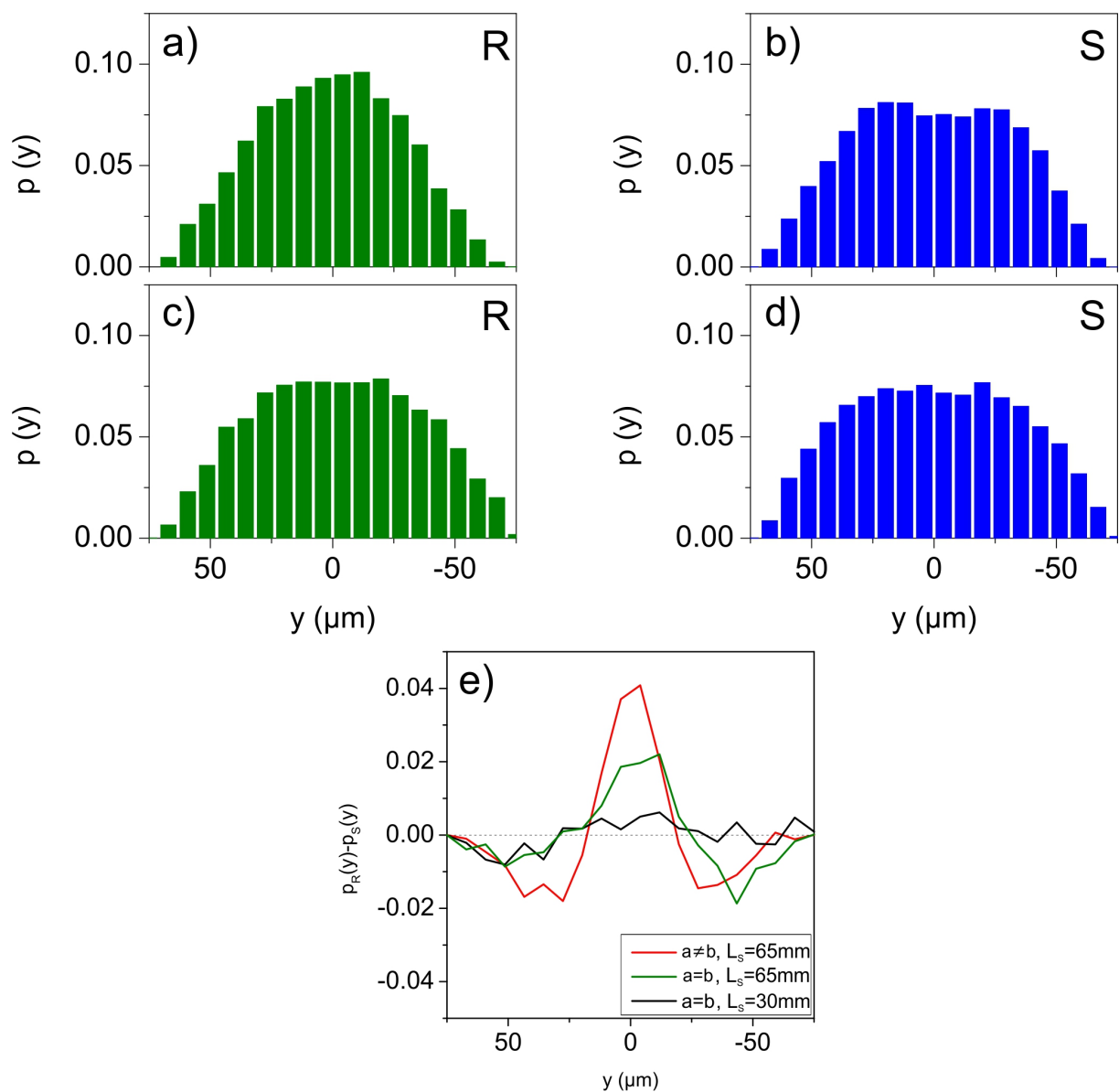


Abbildung 5.25: Wahrscheinlichkeitsverteilung $p(y)$ der y -Koordinaten für R- (a, c) und S-Teilchen (b, d) mit
reduzierter Breite der Rillen $a: b = a = 70 \mu\text{m}$. (a, b) Segmentlänge $L_S = 65$ mm, (c, d) $L_S = 30$ mm.
Unterschiede in räumlichen Verteilung für R- und S-Teilchen im Vergleich zur Referenzmessung (rote Linie).

5.3. TRENNUNG IN HELIKALEN FLÜSSEN

der Bögen in mäanderartiger Kanalstruktur auf Vermischung der Teilchen wurde schon vorher diskutiert. Die Messung der Verteilung fand in beiden Kanälen mit $a \neq b$ (Abb. a, b) und $a = b$ (Abb. c, d) nach einer Laufstrecke von $x \approx m$ statt. In einem Kanal mit $L_S = 30$ mm hatten die Teilchen kleinere gerade Strecken zur Verfügung, auf denen die Separation stattfindet. Die Vermischung in den Bogenstücken fand dagegen mehr als doppelt so oft statt. Damit lässt sich die fast verschwindende räumliche Trennung erklären.

Der Rückgang der Trenneffizienz in einem Kanal mit reduzierter Rillenbreite kann folgendermaßen erklärt werden. In einem strukturierten Kanal wird die Flüssigkeit innerhalb einer Rille seitlich abgelenkt und rezirkuliert anschließend in der unteren Hälfte des Kanals zu einer helikalen Strömung. Dabei wird sie in Bereichen unterhalb der Leisten abgebremst. Es wurde gezeigt, dass in einem Kanal mit breiten Leisten mit $a = b$ die Helizität der Strömung abnimmt. Die Pitchlänge der helikalen Trajektorien nimmt zu. Vergleicht man die räumliche Umverteilung der R- und S-Teilchen in einem Kanal mit breiten Leisten ($a = b$) mit entsprechenden Daten, die aus Messungen in Kanälen mit breiten Rillen ($a > b$) ermittelt wurden, so stellt man fest, dass die erhöhte Helizität der Strömung die Effizienz der räumlichen Trennung verbessert. Während der Untersuchung des Einflusses des Aspektverhältnisses auf die räumliche Umverteilung der Trajektorien wurde ebenfalls festgestellt, dass in einem flachen Kanal die Teilchen besser getrennt werden. In dieser Kanalgeometrie wurde auch eine Verkürzung der Pitchlänge λ_{pitch} der helikalen Trajektorien beobachtet (vgl. Abb. 5.21). Ein strukturierter Kanal mit einer optimierten Geometrie, in dem eine Strömung mit einer möglichst hoher Helizität erzeugt werden kann, erhöht erheblich die chiralitätsspezifische Umverteilung der Teilchen im Kanalquerschnitt.

Chirale Trennung im Kanal mit bogenartigen Rillen

Zur Untersuchung des Einflusses der Geometrie der Rillenstruktur auf die Bewegung der Teilchen und Separationseffizienz wurde eine weitere Modifikation vorgenommen. Im Vergleich zu vorher vorgestellten Systemen wird ein Kanal erprobt, der mit asymmetrischen Einkerbungen strukturiert ist (vgl. Abb. 5.26). Als vordere Kante einer Rille wurde statt einer Geraden, die unter 45° zu der langen Kanalachse angeordnet ist, ein Bogenstück mit Radius $R_1 = W$ gewählt, der der Kanalbreite W entspricht. Die zweite Kante einer Rille hat einen Radius $R_2 = W + b$, der um die Breite der Leiste erhöht wird. Die Breite einer Leiste b und die einer Rille a an der Kanalwand mit $y = -75 \mu\text{m}$ entsprechen den Abmessungen des Referenzkanals (vgl. Abb. 5.7). Beide Viertelkreise, die die Kanten einer Rille beschreiben, haben einen gemeinsamen Mittelpunkt. Der Grundriss des Kanals ist in Abbildung 5.27 dargestellt, wobei die Fläche unter den Leisten hellrot markiert ist. Im Gegensatz zu vorher vorgestellten Kanälen mit geraden Rillen entsteht durch die Bogenform der Kanten eine Asymmetrie im System, da die Abstände a bzw. b bei $y = -75 \mu\text{m}$ und $y = 75 \mu\text{m}$ nicht mehr gleich sind. Die Symmetrieachse bei $y = 0 \mu\text{m}$ ist nicht mehr vorhanden. Die Abmessungen für die Kanten der Leisten wurden so gewählt, dass die entstandene Struktur der Geometrie des Referenzkanals möglichst ähnlich ist. Außerdem musste darauf geachtet werden, dass kleine Winkel zwischen Kanalwänden vermieden werden. Diese können wegen der beim Lithographieprozess zulässigen Toleranzgrenzen von wenigen Mikrometern nicht hergestellt werden. Die Höhe des Kanals H , sowie die Höhe der Rillen $H - h$ wurde im Vergleich zu Referenzstruktur nicht geändert.

Im Kanal mit vorgestellter Geometrie wird wie in vorher diskutierten Messungen eine helikale

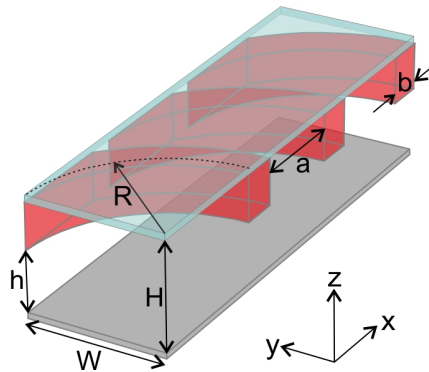


Abbildung 5.26: Mikrofluidischer Kanal mit bogenartigen Rillen. Die Breite der Leisten b und die der Rillen a entspricht den Abmessungen des Kanals aus der Referenzmessung ($a = 104 \mu\text{m}$, $b = 40 \mu\text{m}$). Der eingezeichnete Radius einer der Kanten einer Rille entspricht der Breite des Kanals $R = W = 150 \mu\text{m}$.

Strömung erzeugt. Die Drehrichtung der Strömung ist durch die Orientierung der Gräte vorgegeben. Die Flüssigkeit rotiert in Projektion auf die yz -Ebene im Uhrzeigersinn (rechtshändige Strömung). Allerdings entstehen aufgrund der bogenartigen Geometrie der Rillen leichte Änderungen im Verlauf der Trajektorien einzelner Teilchen. Die Bewegung der R- und S-Teilchen wird im Folgenden anhand ihrer Trajektorien untersucht, die während Messungen mit einer stark verdünnten Suspension aufgenommen wurden. Abbildung 5.27 zeigt ausgewählte Trajektorien, die aus einer Messung mit R-Teilchen ermittelt wurden. Die Teilchenbahnen sind nach ihrer Zugehörigkeit zu bestimmten Regionen in yz -Ebene markiert. Die rot markierte Trajektorie stammt von einem Teilchen, das sich fast geradlinig nah am Kanalzentrum mit $y = 0 \mu\text{m}$ bewegt. Es ist eine leichte Modulation mit der Periode der Kanalstruktur $\lambda = L$ zu erkennen. Außerdem beobachtet man eine geringfügige Verschiebung der mittleren y -Position des Teilchens vom zentralen Wert $y = 0 \mu\text{m}$. Trajektorien, die weiter vom Zentrum des Kanals entfernt sind, weisen größere Änderungen im Vergleich zu entsprechenden Teilchenbahnen aus der Referenzmessung auf (vgl. Abb. 5.21 (b)). Man beobachtet, dass während der Bewegung der Teilchen in der oberen Hälfte des Kanals mit $z \geq h$ die helikale Bahn nicht eingehalten wird. In der Nähe einer Leiste wird ein Teilchen verlangsamt. Zuerst erfolgt die Ablenkung eines Teilchens entlang der bogenartigen Kante (grün markierte Trajektorie zwischen $50 \mu\text{m} \leq x \leq 150 \mu\text{m}$ und blau markierte Trajektorie um $x \approx 400 \mu\text{m}$). Diese Bewegung wird aber nicht bis zur entgegengesetzten Kanalwand fortgesetzt. Die Teilchen werden unterhalb einer Leiste geradlinig entlang der x -Richtung mit der Strömung verschoben und folgen anschließend innerhalb der nächsten Rille einer bogenar-

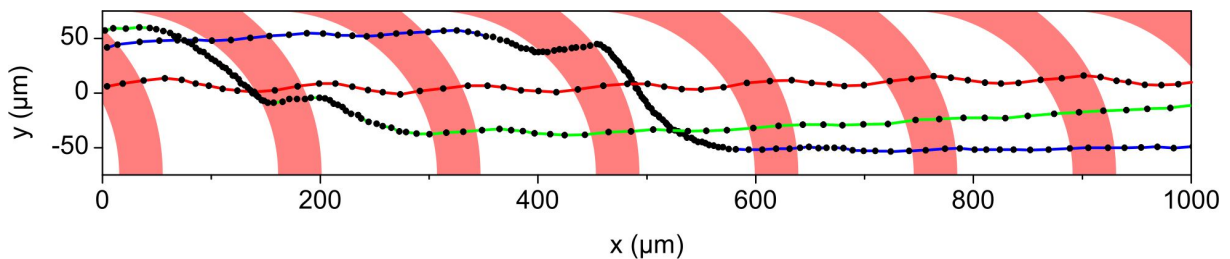


Abbildung 5.27: Ausgewählte Trajektorien der R-Teilchen in einem Kanal mit gebogenen Rillen.

5.3. TRENNUNG IN HELIKALEN FLÜSSEN

tigen Bahn mit entgegengesetzter Krümmung. Die Trajektorien der Teilchen sind damit nicht symmetrisch im Bezug auf die Kanalachse mit $y = 0 \mu\text{m}$. Vergleicht man außerdem bei ausgewählten Trajektorien die Positionen der Teilchen, die sich am nächsten zu einer Kanalwand befinden (maximale Amplituden der Bewegung in xy -Ebene), so stellt man für einige Trajektorien in Bereichen mit $y > 0 \mu\text{m}$ und $y < 0 \mu\text{m}$ unterschiedliche y -Werte fest. Da der experimentell zugängliche Bildausschnitt von $\Delta x = 1000 \mu\text{m}$ lediglich die Erfassung der Trajektorienabschnitte zulässt, die kleiner als eine Periode der Teilchenbahnen λ_{pitch} ist, kann anhand der gemessenen Bahnen keine eindeutige Aussage über Ursache der Asymmetrie gemacht werden. Aufgrund der Asymmetrie der Rillen kann im Kanal eine asymmetrische Strömung erzeugt werden. Die gemeinsame Achse aller Teilchenbahnen, die mit einer Helix angenähert dargestellt werden können, ist zu positiven y -Werten verschoben und stimmt nicht mit der Kanalmittelachse $y = 0 \mu\text{m}$ überein. Der asymmetrische Verlauf ausgewählter Trajektorien könnte alternativ durch die erhöhte Wahrscheinlichkeit für ein Teilchen den Radius seines Orbits zu verkleinern, erklärt werden. Wie vorher besprochen, werden die R-Teilchen in der Mitte einer rechtshändigen Strömung vermehrt detektiert.

Vergleicht man die Wahrscheinlichkeitsverteilung der y -Positionen der Teilchen unterschiedlicher

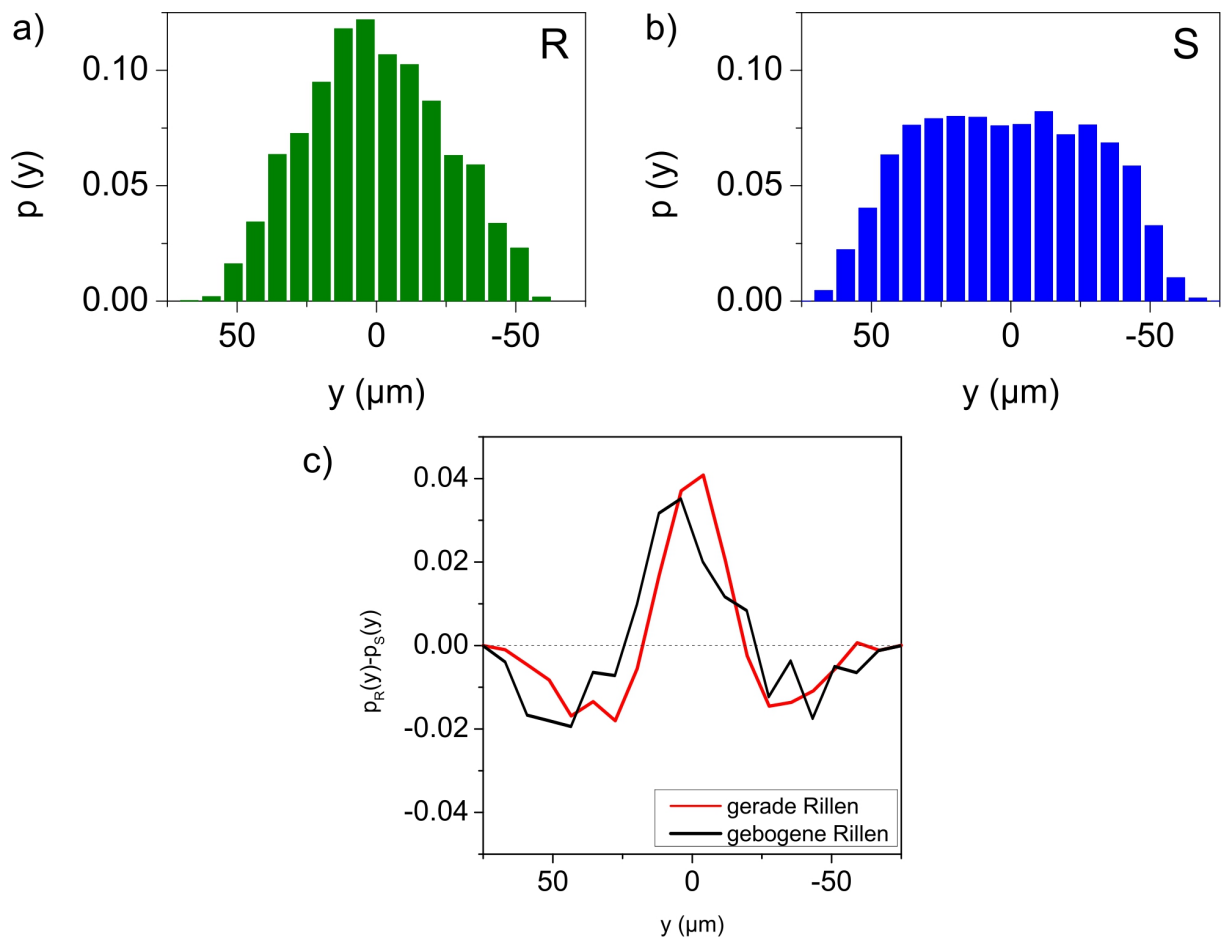


Abbildung 5.28: Wahrscheinlichkeitsverteilung $p(y)$ der y -Koordinaten in einer rechtshändigen Strömung mit gebogenen Rillen für R- und S-Teilchen (a, b). (c) Vergleich der räumlichen Verteilung mit der Referenzmessung im Kanal mit geraden Rillen.

Chiralität miteinander, so stellt man fest, dass eine leichte Asymmetrie in der Bewegung beider Enantiomere vorliegt (vgl. Abb. 5.28 (a) und (b)). Sowohl R- als auch S-Teilchen zeigen eine geringfügige Verschiebung der Verteilungen zu positiven y-Werten. Damit lässt sich dieses Verhalten auf eine asymmetrische Strömung zurückführen. Das kann damit erklärt werden, dass die Leisten bei $y \geq 50 \mu\text{m}$ senkrecht zur langen Kanalachse angeordnet sind. Die Bewegung der Teilchen in diesem Bereich ist damit mit einem erhöhten Strömungswiderstand verknüpft. Ein Vergleich der chiralitätsspezifischen räumlichen Verteilung mit der Referenzmessung zeigt, dass die erprobte asymmetrische Rillenstruktur der Kanäle die Effizienz der Trennung nicht erhöht (vgl. Abb. 5.28 (c)).

Diskussion

Eine gepulst injizierte racemische Mischung aus mikroskopischen Modellteilchen kann in einem helikalen Fluss zeitlich getrennt werden. Der Separationsmechanismus basiert dabei auf chiralitätsspezifischer räumlicher Umverteilung in einem inhomogenen Geschwindigkeitsfeld. An den gezeigten Beispielen der Kanäle mit modifizierter Struktur lässt sich ein wichtiger Aspekt für den Separationsmechanismus ablesen: Die Geometrie der Rillen hat einen entscheidenden Einfluss auf die Helizität der Strömung, die wiederum die Effizienz der räumlichen Umverteilung der Trajektorien beeinflusst. Strömung mit einer höheren Helizität ermöglicht eine verstärkte räumliche Umverteilung chiraler Teilchen im Geschwindigkeitsfeld. Dieses Verhalten wurde in Kanälen mit einem niedrigen Aspektverhältnis und mit breiten Rillen demonstriert. Rillen mit einer reduzierten Breite und verkürzte gerade Segmente der mäanderförmigen Kanalstruktur wirken sich negativ auf die räumliche Fokussierung der Trajektorien aus. Eine Verbesserung der Trenneffizienz wird in einem Kanal erwartet, in dem die Höhe der Struktur im Bereich der Bögen der Gesamthöhe der Struktur $z = H$ entspricht. Dadurch kann die Wahrscheinlichkeit dafür, dass ein Teilchen aufgrund der Vermischung seine Bahn ändert, reduziert werden. Die Trennung chiraler Teilchen findet nicht allein aufgrund bevorzugter räumlicher Verteilung der Trajektorien für unterschiedliche Enantiomere statt. Der entscheidende Grund dafür, dass letztendlich chiralitätsspezifische Unterschiede in mittleren Geschwindigkeit entlang des Kanals auftreten, ist das inhomogene Geschwindigkeitsprofil der Strömung. Es wird erwartet, dass in einem Kanal mit seitlich angeordneten Einkerbungen (*connected-groove micromixer* (CGM) (YFT08)) eine Strömung erzeugt wird, die einerseits eine erhöhte Helizität aufweist, und andererseits zur zusätzlichen Verlangsamung der Teilchen mit "falscher" Chiralität in den seitlich angeordneten Rillen führt. Die Herstellung solcher Strukturen kann mit gleicher Apparatur durchgeführt werden, die zur Herstellung der SGM-Kanäle verwendet wurde.

5.3.6 Räumliche Trennung im Doppelkanal

In den bisherigen Experimenten wurde ein Separationseffekt demonstriert, der aufgrund räumlicher Aufteilung chiraler Teilchen in einem inhomogenen Geschwindigkeitsfeld stattfindet. Rechts- und linkshändige Enantiomere werden auf bestimmte Bereiche einer helikalen Strömung verteilt, wo sie mit unterschiedlichen mittleren Geschwindigkeiten entlang des Kanals transportiert werden. Dabei werden R-Teilchen im zentralen Bereich der Strömung fokussiert, während S-Teilchen in die Nähe der Kanalwände verdrängt werden. Im Folgenden soll eine Möglichkeit einer rein räumlicher Trennung in zwei nebeneinander parallel verlaufenden helikalen Strömungen, die entgegengesetzte Drehrichtungen haben, erprobt werden. Es soll überprüft werden, ob in den Kanalhälften mit einem rechts- bzw. linksdrehenden Fluss eine Anreicherung der Suspension mit Teilchen entsprechender Chiralität erreicht werden kann.

Abbildung 5.29 zeigt schematisch ein Segment der verwendeten mikrofluidischen Zelle. Hier werden die Einkerbungen spiegelsymmetrisch angeordnet, so dass zwei parallel verlaufende helikale Strömungen erzeugt werden können. Der Druckgradient am Einlass wird so angelegt, dass die Flüssigkeit in positive x-Richtung fließt. Dabei entsteht im rechten Bereich des Kanals eine linksdrehende helikale Strömung, im linken Bereich des Kanals wird eine rechtsdrehende Strömung erzeugt. Die Abmessungen H , h , a und b sind identisch mit entsprechenden Größen aus Abbildung 5.7, die Gesamtbreite des Kanals ist verdoppelt auf $W = 300 \mu\text{m}$. Obwohl die Strukturierung in einer Kanalhälfte mit den Strukturen aus Kapiteln 5.3.2 bis 5.3.3 exakt übereinstimmt, liegt hier ein grundlegender Unterschied in den Randbedingungen vor. Bei $y = 0.5W$ fehlt eine Wand, wodurch Übergänge der Teilchen zwischen beiden helikalen Strömungen ermöglicht werden.

In den Messungen im Doppelkanal werden Teilchen nur einer Chiralität verwendet (S-Teilchen). Abbildung 5.30 (a) zeigt die Projektion der aufgenommenen Trajektorien auf die xy -Ebene. Man erkennt, dass sich linkshändige S-Teilchen im linkshändigen helikalen Fluss mit $0 \mu\text{m} \leq y \leq 150 \mu\text{m}$ bevorzugt im zentralen Bereich der Helix bewegen. Im Bereich der rechtshändigen Strömung mit $150 \mu\text{m} \leq y \leq 300 \mu\text{m}$ beobachtet man wie erwartet keine Ansammlung der Trajektorien um $y \approx 225 \mu\text{m}$. Einen quantitativen Vergleich erhält man aus der Wahrscheinlichkeitsverteilung der y -Koordinaten der Schnittpunkte in Abb. 5.30 (b). In Übereinstimmung mit der vorher demonstrierten chiralitätsspezifischen Aufteilung unterschiedlicher Teilchensorten in einem rechtshändigen Fluss beobachtet man bei Verwendung nur einer Teilchensorte eine strömungsspezifische Aufteilung. Die Drehrichtung der helikalen Strömung ist ausschlaggebend für die Wahrscheinlichkeitsverteilung der Teilchen quer zum Kanal. Damit lässt sich der in Kapitel

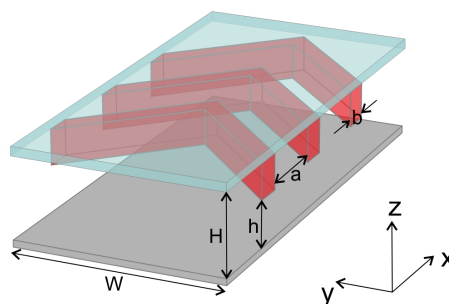


Abbildung 5.29: Mikrofluidischer Kanal, in dem zwei parallel verlaufende helikale Strömungen erzeugt werden. Durch die spiegelsymmetrische Anordnung der Rillen entstehen eine rechts- und eine linkshändige Strömung.

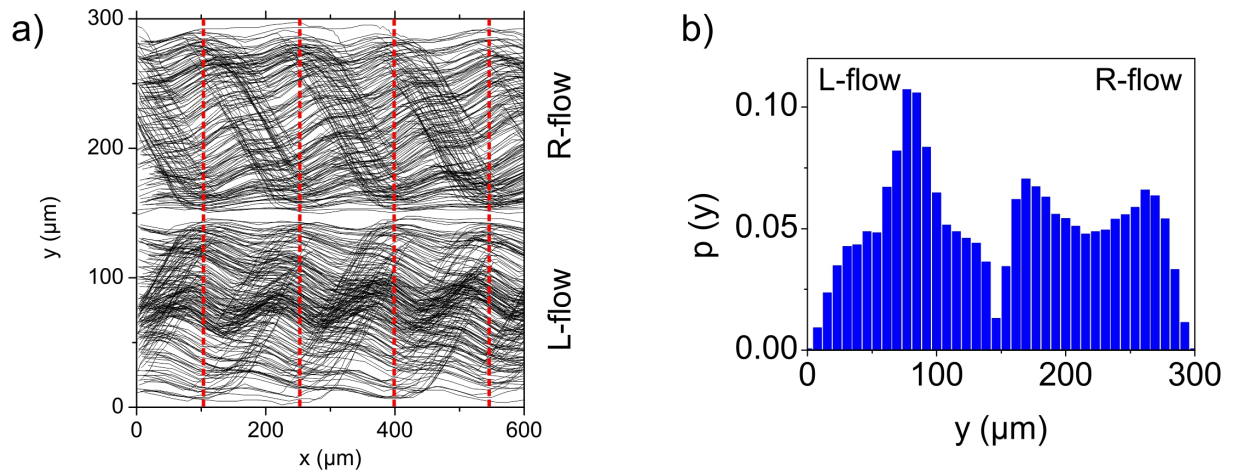


Abbildung 5.30: (a) Trajektorien chiraler S-Teilchen in einer Strömung mit zwei parallel verlaufenden helikalen Strömungen. Rote gestrichelte Linien markieren die Lage der Poincaré-Schnitte. (b) Wahrscheinlichkeitsverteilung der Trajektorien $p(y)$.

5.3.3 untersuchte Separationsmechanismus bestätigen. Die Vermutung, dass durch Übergänge der Teilchen zwischen zwei helikalen Strömungen eine Anreicherung bestimmter Chiralität in jeweiligen Kanalhälften erreicht werden kann, wird jedoch nicht bestätigt. Die Anzahl der Teilchen in beiden Teilströmungen ist ungefähr gleich groß. Diese Beobachtung zeigt, dass der Effekt der Vermischung in dem vorgestellten System dominiert.

6 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit konnte eine Separationsmethode für mikrometergroße Modellteilchen unterschiedlicher Chiralität demonstriert werden. Dabei wurde eine Strategie entwickelt, die eine Trennung von Enantiomeren ohne Verwendung chiraler Zusatzstoffe ermöglicht. Dieses neuartige Konzept zeigt entscheidende Vorteile gegenüber konventionellen chemischen Separationsmethoden, die zur Herstellung enantiomerenreiner Produkte eingesetzt werden. Die Möglichkeit chiraler Trennung, die aufgrund hydrodynamischer Wechselwirkungen stattfindet, wurde in mehreren theoretischen Arbeiten untersucht. Bisher wurde jedoch kein experimentelles System entwickelt, das eine Separation einer racemischen Mischung dreidimensionaler Teilchen auf Mikrometerskala demonstrieren könnte. Im Zuge dieser Arbeit konnte der Mechanismus der Trennung anhand von vielfältigen Experimenten erforscht und durch einen Vergleich mit theoretischen Vorhersagen bestätigt werden.

Im ersten Teil dieser Arbeit wurde die Herstellung mikrometergroßer Modellteilchen mittels Photolithographie erarbeitet. Diese Technik, die seit längerer Zeit zur Herstellung mikrofluidischer Bauteile eingesetzt wird, eignet sich ebenfalls zur Produktion dreidimensionaler Strukturen auf einer Längenskala von wenigen Mikrometern. Die Vorteile dieser *top-down*-Methode gegenüber den bekannten *bottom-up*-Techniken, die auf Selbstorganisation von sphärischen Kolloidteilchen basieren, besteht in der Möglichkeit der Herstellung einer riesigen Zahl an Strukturen mit einer vorgeschriebenen Geometrie in einem einzigen Produktionsschritt. Damit konnten dichte Suspensionen chiraler Kolloidteilchen hergestellt werden, die als Modellsystem verwendet wurden. Die Markierung der beiden Enantiomere mit einem Fluoreszenzfarbstoff ermöglichte die Bestimmung der chiralen Zusammensetzung der Suspension mit videomikroskopischen Methoden. Auf diese Weise hergestellte Modellteilchen wurden auch in anderen Projekten am 2. Physikalischen Institut, z. B. zur Erforschung aktiver Brownschen Bewegung, erfolgreich eingesetzt.

Im Rahmen der ersten Studie, die als Einstieg in die Untersuchungen des Modellsystems dienen sollte, wurde die Bewegung dreidimensionaler Modellteilchen beider Chiralitäten in einem parabolischen Flussprofil erforscht. Dabei wurde ein bereits bekannter Effekt verifiziert, der auf unterschiedlichen Längenskalen von Zentimeter- bis in den Mikrometerbereich beobachtet wurde (MAD08; MFPS09). Chirale Objekte erfahren in einem Scherfluss eine Drift, die durch Händigkeit des Objekts und Richtung der Scherrate bestimmt ist. Bei der Durchführung entsprechender Experimente mit Modellteilchen konnte das gleiche Verhalten in einer racemischen Suspension demonstriert werden.

Der Schwerpunkt dieser Arbeit lag in der Untersuchung der Bewegung chiraler Teilchen in einer helikalen Strömung. Zur Erzeugung helikaler Flussprofile mit einer definierten Drehrichtung wurden topographisch strukturierte mikrofluidische Kanäle aus PDMS verwendet. Als erster Schritt in diesem Teil der Arbeit wurde das Strömungsprofil in der Zelle mittels Videomikroskopie unter Verwendung der Tracer-Teilchen bestimmt. Die Analyse der Teilchentrajektorien zeigte eine inhomogene Geschwindigkeitsverteilung. Dabei hängt die mittlere Ausbreitungsgeschwindigkeit

eines Partikels entlang des Kanals von seiner Position im Kanalquerschnitt ab. Teilchen, die helikale Bahnen im zentralen Bereich der Strömung besetzen, haben deutlich höhere Geschwindigkeiten als Teilchen aus wandnahen Bereichen.

In einer weiteren Studie wurden einzelne Trajektorien chiraler Modellteilchen in einer helikalen Strömung analysiert. Dazu wurden Messungen mit stark verdünnten Suspensionen an R-, S-Teilchen durchgeführt. Die Analyse der räumlichen Verteilung der Teilchen hat gezeigt, dass rechtshändige Teilchen in einer rechtshändigen helikalen Strömung sich bevorzugt im zentralen Bereich des Kanals ansammeln. Dort erhalten sie wegen einer inhomogenen Geschwindigkeitsverteilung der Strömung höhere mittlere Ausbreitungsgeschwindigkeiten entlang des Kanals. Linkshändige Teilchen zeigen das umgekehrte Verhalten. Sie werden in die Nähe der Kanalwände verdrängt, folglich wird ihre Ausbreitung verlangsamt. Dieses Verhalten chiraler Teilchen wird durch hydrodynamische Effekte hervorgerufen. Die Messungen zeigten eine gute Übereinstimmung mit theoretischen Vorhersagen, die die Bewegung der Teilchen durch Kopplung zwischen translatorischen und rotatorischen Freiheitsgraden erklären.

Durch die Beobachtung des oben beschriebenen Effekts lässt sich ein Konzept für zeitliche chirale Trennung erarbeiten: Eine chiralitätsspezifische räumliche Umverteilung der Teilchen in einem inhomogenen Geschwindigkeitsfeld muss bei Injektion der Suspension in Form eines diskreten Pulses zu abweichenden Verweilzeiten für beide Enantiomere führen. Diese Methode wurde unter Verwendung einer dichten racemischen Suspension demonstriert. Zur Injektion eines diskreten Probenvolumens in die mikrofluidische Zelle wurde eine Methode implementiert, die als hydrodynamisches Gating bezeichnet wird. Die Injektion der zu untersuchenden Suspension kann durch präzise Steuerung der Flussraten mittels Variation der Drücke an den Einlässen eines kreuzförmigen Kanals erfolgen. Die Bestimmung der zeitabhängigen Zusammensetzung eines Pulses, der ursprünglich als racemische Mischung injiziert wurde, zeigte chiralitätsspezifische Unterschiede in der mittleren Ausbreitungsgeschwindigkeit für beide Enantiomere. Es wurde demonstriert, dass während der Fortbewegung der Probe entlang des Kanals immer höhere Anteile einer enantiomerenreinen Suspension aus dem Gemisch extrahiert werden können. Die beiden Enantiomere besitzen somit unterschiedliche Verweilzeiten in einer helikalen Strömung. Dieses Verhalten wurde durch einen Vergleich mit theoretischen Erwartungen bestätigt.

Im letzten Teil dieser Arbeit wurde eine experimentelle Parameterstudie durchgeführt, die zur Untersuchung der Abhängigkeit der Trenneffizienz von einer Reihe von Faktoren dienen sollte. Dabei wurde unter anderem der Einfluss der Verweilzeit der Teilchen im Flussfeld, die Dichte des Lösungsmittels und mittlere Geschwindigkeit der Strömung untersucht. Anschließend wurden Kanäle mit geänderter Geometrie eingesetzt, wobei die Teilchentrajektorien in einem modifizierten Flussfeld analysiert wurden. Es wurde festgestellt, dass eine Strömung mit einer erhöhten Helizität die räumliche Umverteilung quer zum Kanal begünstigt. Gleichzeitig muss ein inhomogenes Geschwindigkeitsfeld vorhanden sein, damit möglichst große Unterschiede in Verweilzeiten für beide Teilchensorten entstehen.

Aus den experimentellen Ergebnissen dieser Arbeit konnten neue Erkenntnisse über die Dynamik kolloidaler Modellteilchen mit einer komplexen Geometrie in inhomogenen Flussfeldern gewonnen werden. Dabei konnte eine neuartige Strategie für die chirale Trennung in mikrofluidischen Flüssen entwickelt und realisiert werden. Der beobachtete Effekt, der auf hydrodynamische Wechselwirkungen zurückgeführt werden kann, kann zur Trennung chiraler Teilchen auf Mikro-

meterskala angewendet werden. Anhand der durchgeführten Experimente konnte die Eleganz und Robustheit des Effekts in kolloidalen Systemen demonstriert werden. Die Anwendung dieser Separationsmethode auf chirale Objekte auf kleineren Längenskalen wäre von großem Interesse für Bereiche der Chemie und Nanotechnologie.

7 Ausblick

Die Möglichkeit chiraler Trennung, die aufgrund hydrodynamischer Wechselwirkungen stattfindet, wurde in einer Reihe von theoretischen Arbeiten diskutiert. Die Vorteile dieses Konzepts gegenüber den konventionellen chemischen Separationstechniken liegen in seiner Universalität und Unabhängigkeit von Zugabe enantiomerenreiner Zusatzstoffe. In der vorliegenden Arbeit wurde eine Methode zur chiralen Trennung demonstriert, die auf Mikrometerskala realisiert werden konnte. Die Anwendung dieses Konzepts auf wesentlich kleineren Längenskalen wird aber durch technisch schwierig realisierbare Skalierung der mikrofluidischen Bauteile und den zunehmenden Einfluss der Brownschen Bewegung erschwert. Im Folgenden werden Effekte diskutiert, die durch Skalierung des in dieser Arbeit vorgestellten Systems entstehen.

Die kleinstmögliche Teilchengröße, die mit der erprobten Kanalgeometrie noch getrennt werden kann, kann durch eine einfache Abschätzung ermittelt werden. Unter der Annahme, dass eine Péclet-Zahl von $Pe = 10^6$ eine ausreichende Trennung zulässt und unter Berücksichtigung der zur Zeit höchsten technisch realisierbaren Druckgradienten von $2 \cdot 10^8$ Pa kann nach dem Gesetz von Hagen-Poiseuille der Skalierungsfaktor für das System bestimmt werden. Damit können chirale Teilchen von 120 nm Größe in einem Kanal mit $3.2 \mu\text{m}$ Durchmesser auf einer Strecke von 3 cm getrennt werden können. Es wird erwartet, dass eine optimierte Kanalgeometrie, die Strömungen mit einer höheren Helizität erzeugen lässt, die Effizienz der Trennung steigern wird. Dieses kann durch Strukturierung weiterer Kanalwände erreicht werden (YFT08). Damit kann gezeigt werden, dass die Trennung mit der vorgestellten Methode für Teilchen von ca. 100 nm Größe erreicht werden kann. Eine technische Anwendung auf dieser Längenskala wäre bei der Herstellung der Metamaterialien denkbar. Hydrodynamische Trennung chiraler Strukturen, die als Templates für metallische Nanoteilchen dienen sollen, könnte spezielle Techniken zur gerichteten Synthese ersetzen.

In dieser Arbeit wurden chirale Teilchen untersucht, die mittels Photolithographie hergestellt wurden. Die Produktion von noch kleineren Objekten ist mit gleicher Apparatur nicht möglich. Eine alternative Technik, die die Herstellung einer riesigen Anzahl an helikalen Strukturen ermöglicht, wurde in (GF09) vorgestellt. Damit können Teilchen mit Abmessungen im Submikrometerbereich produziert werden. Die Erprobung unserer Separationsmethode mit diesen helikalen Teilchen ist aus folgenden Gesichtspunkten interessant: Damit kann die Anwendbarkeit der Separationsmethode auf chirale Objekte mit einer geänderter Geometrie untersucht werden. Die Fragestellung nach der Skalierbarkeit des Systems könnte anhand der neuen Experimente, die auf kleineren Längenskalen durchgeführt wurden, erneut diskutiert werden.

Literaturverzeichnis

- [ABF⁺04] Abate, A. ; Brenna, E. ; Fuganti, C. ; Gatti, F. G. ; Serra, S.: Odor and (Bio)diversity: Single Enantiomers of Chiral Fragrant Substances. In: *Chemistry & Biodiversity* 1 (2004), Nr. 12, S. 1888–1898 7, 9, 13
- [ACC02] Agranat, I. ; Caner, H. ; Caldwell, J.: Putting chirality to work: the strategy of chiral switches. In: *Nature Reviews, Drug Discovery* 1 (2002), S. 753 7, 9, 13, 15
- [AE99] Annas, G. J. ; Elias, S.: Thalidomide and the Titanic: Reconstructing the Technology Tragedies of the Twentieth Century. In: *American Journal of Public Health* 89 (1999), S. 98–101 7, 9, 15
- [Ari56] Aris, R.: On the Dispersion of a Solute in a Fluid Flowing through a Tube. In: *Proceedings of the Royal Society of London. Series A. Mathematical and Physical Sciences* 235 (1956), Nr. 1200, S. 67–77 29
- [BCBS08] Badaire, S. ; Cottin-Bizonne, C. ; Stroock, A. D.: Experimental Investigation of Selective Colloidal Interactions Controlled by Shape, Surface Roughness, and Steric Layers. In: *Langmuir* 24 (2008), S. 11451–11463 48
- [BCBW⁺07] Badaire, S. ; Cottin-Bizonne, C. ; Woody, J. W. ; Yang, A. ; Stroock, A. D.: Shape Selectivity in the Assembly of Lithographically Designed Colloidal Particles. In: *J Am Chem Soc* 129 (2007), S. 40–41 47, 48
- [BCR11] Bicchi, C. ; Cagliero, C. ; Rubiolo, P.: New trends in the analysis of the volatile fraction of matrices of vegetable origin: a short overview. A review. In: *Flavour and Fragrance Journal* 26 (2011), Nr. 5, S. 321–325 15
- [BDBG05] Bhattacharya, S. ; Datta, A. ; Berg, J. M. ; Gangopadhyay, S.: Studies on Surface Wettability of Poly(Dimethyl) Siloxane (PDMS) and Glass Under Oxygen-Plasma Treatment and Correlation With Bond Strength. In: *Journal of Microelectromechanical Systems* 14 (2005), Nr. 3, S. 590–597 39
- [BDR08] Blas, M. ; Delaunay, N. ; Rocca, J.-L.: Electrokinetic-based injection modes for separative microsystems. In: *Electrophoresis* 29 (2008), S. 20–32 64
- [Bee11] Beesley, T. E.: Review of Chiral Stationary Phase Development and Chiral Applications. In: *LC GC Europe* 24 (2011), Nr. 5, S. 270+ 18
- [BFE⁺12] Bogunovic, L. ; Fliedner, M. ; Eichhorn, R. ; Wegener, S. ; Regtmeier, J. ; Anselmetti, D. ; Reimann, P.: Chiral Particle Separation by a Nonchiral Microlattice. In: *Phys. Rev. Lett.* 109 (2012), S. 100603 7, 9, 21, 22, 45

- [BL03] Belder, D. ; Ludwig, M.: Microchip electrophoresis for chiral separations. In: *Electrophoresis* 24 (2003), Nr. 15, S. 2422–2430 19
- [BM12] Beesley, T. ; Majors, R. E.: The State of the Art in Chiral Capillary Gas Chromatography. In: *LC GC Europe* 25 (2012), Nr. 5, S. 232+ 18
- [BSMF⁺10] Barba, C. ; Santa-Maria, G. ; Flores, G. ; Herraiz, M. ; Calvo, M. M.: Enantiomeric Analysis of Chiral Compounds in Irradiated Foods Using Multidimensional Gas Chromatography. In: *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 58 (2010), Nr. 2, S. 752–756 15
- [CBJ80] Collet, A. ; Brienne, M. J. ; Jacques, J.: Optical resolution by direct crystallization of enantiomer mixtures. In: *Chemical Reviews* 80 (1980), Nr. 3, S. 215–230 17
- [CC07] Chen, P. ; Chao, C.-H.: Lift forces of screws in shear flows. In: *Physics of Fluids* 19 (2007), Nr. 1, S. 017108 7, 10, 22, 45
- [CFS⁺10] Chen, P. ; Feng, X. ; Sun, J. ; Wang, Y. ; Du, W. ; Liu, B.-F.: Hydrodynamic gating for sample introduction on a microfluidic chip. In: *Lab Chip* 10 (2010), S. 1472–1475 64
- [CG96] Crocker, J. C. ; Grier, D. G.: Methods of digital video microscopy for colloidal studies. In: *Journal of Colloid and Interface Science* 179 (1996), Nr. 1, S. 298–310 43
- [Cha07] Chankvetadze, B.: Enantioseparations by using capillary electrophoretic techniques: The story of 20 and a few more years. In: *Journal of Chromatography A* 1168 (2007), Nr. 1-2, S. 45–70 18
- [CHI] http://en.wikipedia.org/wiki/File:Chirality_with_hands.svg 15
- [CLO⁺04] Che, S. ; Liu, Z. ; Ohsuna, T. ; Sakamoto, K. ; Terasaki, O. ; Tatsumi, T.: Synthesis and characterization of chiral mesoporous silica. In: *Nature* 429 (2004), S. 281 16, 17
- [CPM⁺11] Cavazzini, A. ; Pasti, L. ; Massi, A. ; Marchetti, N. ; Dondi, F.: Recent applications in chiral high performance liquid chromatography: A review. In: *Analytica Chimica Acta* 706 (2011), Nr. 2, S. 205 – 222 18
- [CSCP09] Choi, S. ; Song, S. ; Choi, C. ; Park, J.-K.: Hydrophoretic Sorting of Micrometer and Submicrometer Particles Using Anisotropic Microfluidic Obstacles. In: *Anal. Chem.* 81 (2009), S. 50–55 55
- [CT99] Carrasco, B. ; Torre, J. G.: Improved hydrodynamic interaction in macromolecular bead models. In: *The Journal of Chemical Physics* 111 (1999), Nr. 10, S. 4817–4826 32
- [CW01] Caldwell, J. ; Wainer, I. W.: Stereochemistry: definitions and a note on nomenclature. In: *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental* 16 (2001), S. S105–S107 14

- [Dho96] Dhont, J. K. G.: *An introduction to dynamics of colloids*. Elsevier Science, 1996
26
- [Eic10] Eichhorn, R.: Microfluidic Sorting of Stereoisomers. In: *Phys. Rev. Lett.* 105
(2010), S. 034502 23
- [FDA92] FDA's Policy Statement for the Development of New Stereoisomeric Drugs. In:
Chirality 4 (1992), S. 338–340 7, 9
- [Fri99] Friedman, M.: Chemistry, Nutrition, and Microbiology of d-Amino Acids. In:
Journal of Agricultural and Food Chemistry 47 (1999), Nr. 9, S. 3457–3479 7, 9,
13
- [GAE05] Ghanem, A. ; Aboul-Enein, H. Y.: Application of lipases in kinetic resolution of
racemates. In: *Chirality* 17 (2005), Nr. 1, S. 1–15 18
- [Gal08] Gal, J.: The discovery of biological enantioselectivity: Louis Pasteur and the fer-
mentation of tartaric acid, 1857-A review and analysis 150 yr later. In: *Chirality*
20 (2008), Nr. 1, S. 5–19 7, 9
- [Gen99] Gennes, P. G.: Mechanical selection of chiral crystals. In: *Europhys. Lett.* 46
(1999), S. 827–831 20, 21
- [GF09] Ghosh, A. ; Fischer, P.: Controlled Propulsion of Artificial Magnetic Nanostructu-
red Propellers. In: *Nano Letters* 9 (2009), Nr. 6, S. 2243–2245 46, 93
- [Gid66] Giddings, J. C.: A New Separation Concept Based on a Coupling of Concentration
and Flow Nonuniformities. In: *Separation Science* 1 (1966), S. 123–125 34
- [Gid93] Giddings, J. C.: Field-Flow Fractionation: Analysis of Macromolecular, Colloidal,
and Particulate Materials. In: *Science* 260 (1993), S. 1456–1465 33, 34
- [GS06] Gübitz, G. ; Schmid, M.: Chiral separation principles in chromatographic and
electromigration techniques. In: *Molecular Biotechnology* 32 (2006), S. 159–179
18
- [GWM⁺10] Gossett, D. R. ; Weaver, W. M. ; Mach, A. J. ; Hur, S. C. ; Tse, H. T. ; Lee, W.
; Amini, H. ; Di Carlo, D.: Label-free cell separation and sorting in microfluidic
systems. In: *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 397 (2010), S. 3249–3267
32, 33
- [HB65] Happel, J. ; Brenner, H.: *Low Reynolds number hydrodynamics: with special app-
lications to particulate media*. Englewood, Cliffs N.J. : Prentice-Hall, 1965. – XIII,
553 S. 31
- [HCC⁺08] Hsu, C.-H. ; Carlo, D. D. ; Chen, C. ; Irimia, D. ; Toner, M.: Microvortex for
focusing, guiding and sorting of particles. In: *Lab Chip* 8 (2008), S. 2128–2134
55

- [HCJ⁺10] Hendry, E. ; Carpy, T. ; Johnston, J. ; Popland, M. ; Mikhaylovskiy, R. V. ; Laphorn, A. J. ; Kelly, S. M. ; Barron, L. D. ; Gadegaard, N. ; Kadodwala, M.: Ultrasensitive detection and characterization of biomolecules using superchiral fields. In: *Nature Nanotechnology* 5 (2010), S. 783–787 16
- [HKOO93] Hol, C. C. ; Keller, A. ; Odell, J. A. ; Ottewill, R. H.: Preparation of monodisperse ellipsoidal polystyrene particles. In: *Colloid Polym Sci* 271 (1993), S. 469–479 46
- [HL07] Hosein, I. D. ; Liddell, C. M.: Convectively Assembled Asymmetric Dimer-Based Colloidal Crystals. In: *Langmuir* 23 (2007), S. 10479–10485 46
- [HM07] Hernandez, C. J. ; Mason, T. G.: Colloidal Alphabet Soup: Monodisperse Dispersions of Shape-Designed LithoParticles. In: *J. Phys. Chem. C* 111 (2007), Nr. 12, S. 4477–4480 47
- [HM10] Hatwalne, Y. ; Muthukumar, M.: Chiral Symmetry Breaking in Crystals of Achiral Polymers. In: *Phys. Rev. Lett.* 105 (2010), Aug, S. 107801 17
- [HSW⁺12] Hentschel, M. ; Schaeferling, M. ; Weiss, T. ; Liu, N. ; Giessen, H.: Three-Dimensional Chiral Plasmonic Oligomers. In: *Nano Letters* 12 (2012), Nr. 5, S. 2542–2547 16
- [Kar12] Karlinsey, J. M.: Sample introduction techniques for microchip electrophoresis: A review. In: *Analytica Chimica Acta* 725 (2012), S. 1–13 64
- [KH10] Kasprzyk-Hordern, B.: Pharmacologically active compounds in the environment and their chirality. In: *Chem. Soc. Rev.* 39 (2010), S. 4466–4503 13
- [KK91] Kim, S. ; Karrila, S. J.: *Microhydrodynamics: principles and selected applications*. Boston [u.a.] : Butterworth-Heinemann, 1991. – XXIII, 507 S. 25
- [KSF⁺12] Kuzyk, A. ; Schreiber, R. ; Fan, Z. ; Pardatscher, G. ; Roller, E.-M. ; Hoegeler, A. ; Simmel, F. C. ; Govorov, A. O. ; Liedl, T.: DNA-based self-assembly of chiral plasmonic nanostructures with tailored optical response. In: *Nature* 483 (2012), Nr. 7389, S. 311–314 16, 17
- [KSTH06] Kostur, M. ; Schindler, M. ; Talkner, P. ; Hänggi, Peter: Chiral Separation in Microflows. In: *Phys. Rev. Lett.* 96 (2006), Jan, S. 014502 7, 10, 24
- [LD07] Lynn, N. S. ; Dandy, D. S.: Geometrical optimization of helical flow in grooved micromixers. In: *Lab Chip* 7 (2007), S. 580–587 53, 55, 74
- [LM97] Lakshmi, B. B. ; Martin, C. R.: Enantioseparation using apoenzymes immobilized in a porous polymeric membrane. In: *Nature* 388 (1997), S. 758–760 18
- [LMT⁺02] Lee, S. B. ; Mitchell, D. T. ; Trofin, L. ; Nevanen, T. K. ; Söderlund, H. ; Martin, C. R.: Antibody-Based Bio-Nanotube Membranes for Enantiomeric Drug Separations. In: *Science* 296 (2002), Nr. 5576, S. 2198–2200 18

- [LT99] Laska, M. ; Teubner, P.: Olfactory Discrimination Ability of Human Subjects for Ten Pairs of Enantiomers. In: *Chemical Senses* 24 (1999), Nr. 2, S. 161–170 15
- [MAD08] Makino, M. ; Arai, L. ; Doi, M.: Shear Migration of Chiral Particle in Parallel-Disk. In: *J. Phys. Soc. Jpn.* 77 (2008), S. 064404 7, 10, 22, 45, 89
- [MCA09] Mastroianni, A. J. ; Claridge, S. A. ; Alivisatos, A. P.: Pyramidal and Chiral Groupings of Gold Nanocrystals Assembled Using DNA Scaffolds. In: *Journal of the American Chemical Society* 131 (2009), Nr. 24, S. 8455–8459 17
- [MD04] Makino, M. ; Doi, M.: Brownian Motion of a Particle of General Shape in Newtonian Fluid. In: *Journal of the Physical Society of Japan* 73 (2004), Nr. 10, S. 2739–2745 28
- [MD05] Makino, M. ; Doi, M.: Migration of twisted ribbon-like particles in simple shear flow. In: *Physics of Fluids* 17 (2005), Nr. 10, S. 103605 7, 10, 22, 23, 24
- [MEP03] Manoharan, V. N. ; Elsesser, M. T. ; Pine, D. J.: Dense Packing and Symmetry in Small Clusters of Microspheres. In: *Science* 301 (2003), S. 483 46
- [MFL01] Maier, N. M. ; Franco, P. ; Lindner, W.: Separation of enantiomers: needs, challenges, perspectives. In: *Journal of Chromatography A* 906 (2001), Nr. 1-2, S. 3 – 33 7, 9, 19
- [MFPS09] Marcos ; Fu, H. C. ; Powers, T. R. ; Stocker, R.: Separation of Microscale Chiral Objects by Shear Flow. In: *Phys. Rev. Lett.* 102 (2009), S. 158103 8, 10, 22, 45, 50, 52, 53, 89
- [MGW90] Manz, A. ; Graber, N. ; Widmer, H. M.: Miniaturized total chemical-analysis systems - a novel concept for chemical sensing. In: *Sensors and Actuators B-Chemical* 1 (1-6) (1990), S. 244–248 8, 10
- [MNLL99] Maier, N. M. ; Nicoletti, L. ; Lämmerhofer, M. ; Lindner, W.: Enantioselective anion exchangers based on cinchona alkaloid-derived carbamates: Influence of C8/C9 stereochemistry on chiral recognition. In: *Chirality* 11 (1999), Nr. 7, S. 522–528 19
- [MSES12] Meinhardt, S. ; Smiatek, J. ; Eichhorn, R. ; Schmid, F.: Separation of Chiral Particles in Micro- or Nanofluidic Channels. In: *Phys. Rev. Lett.* 108 (2012), May, S. 214504 23, 24
- [Pam07] Pamme, N.: Continuous flow separations in microfluidic devices. In: *Lab Chip* 7 (2007), S. 1644–1659 32
- [Pas91] Pasteur, L.: *Ueber die Asymmetrie bei natuerlich vorkommenden organischen Verbindungen: 2 Vorträge gehalten am 20. Januar und 3. Februar 1860 in der Société chimique zu Paris.* Leipzig : Engelmann, 1891. – 36 S. 17

- [PELSM06] Polenske, D. ; Elsner, M. P. ; Lorenz, H. ; Seidel-Morgenstern, A.: Alternative Einsatzmöglichkeiten der Bevorzugten Kristallisation zur Enantiomerentrennung. In: *Chemie Ingenieur Technik* 78 (2006), Nr. 8, S. 1101–1110 17
- [PFF⁺06] Pieraccini, S. ; Ferrarini, A. ; Fuji, K. ; Gottarelli, G. ; Lena, S. ; Tsubaki, K. ; Spada, G. P.: Homochiral Helices of Oligonaphthalenes Inducing Opposite-Handed Cholesteric Phases. In: *Chemistry-A European Journal* 12 (2006), Nr. 4, S. 1121–1126 17
- [Pur77] Purcell, E. M.: Life at low reynolds-number. In: *American Journal of Physics* 45 (1977), S. 3–11 26
- [QC11] Qiu, H. ; Che, S.: Chiral mesoporous silica: Chiral construction and imprinting via cooperative self-assembly of amphiphiles and silica precursors. In: *Chem. Soc. Rev.* 40 (2011), S. 1259–1268 17
- [QS00] Quake, S. R. ; Scherer, A.: From Micro- to Nanofabrication with Soft Materials. In: *Science* 290 (2000), Nr. 5496, S. 1536–1540 35
- [RZGR⁺07] Rohde, C. B. ; Zeng, F. ; Gonzalez-Rubio, R. ; Angel, M. ; Yanik, M. F.: Microfluidic system for on-chip high-throughput whole-animal sorting and screening at subcellular resolution. In: *PNAS* 104 (2007), S. 13891–13895 64
- [SDA⁺02] Stroock, A. D. ; Dertinger, S. K. W. ; Ajdari, A. ; Mezic, I. ; Stone, H. A. ; Whitesides, G. M.: Chaotic Mixer for Microchannels. In: *Science* 295 (2002), S. 647 54, 55, 57, 62
- [SDWA02] Stroock, A. D. ; Dertinger, S. K. ; Whitesides, G. M. ; Ajdari, A.: Patterning Flows Using Grooved Surfaces. In: *Analytical Chemistry* 74 (2002), Nr. 20, S. 5306–5312 53
- [SER10] Speer, D. ; Eichhorn, R. ; Reimann, P.: Exploiting Lattice Potentials for Sorting Chiral Particles. In: *Phys. Rev. Lett.* 105 (2010), S. 090602 7, 9, 21
- [SIT⁺05] Sato, H. ; Ito, S. ; Tajima, K. ; Orimoto, N. ; Shoji, S.: PDMS microchannels with slanted grooves embedded in three walls to realize efficient spiral flow. In: *Sensors and Actuators A* 119 (2005), S. 365–371 54
- [SKU⁺03] Sato, I. ; Kadowaki, K. ; Urabe, H. ; Jung, J. H. ; Ono, Y. ; Shinkai, S. ; Soai, K.: Highly enantioselective synthesis of organic compound using right- and left-handed helical silica. In: *Tetrahedron Letters* 44 (2003), Nr. 4, S. 721 – 724 17
- [SM09] Sancho, R. ; Minguillon, C.: The chromatographic separation of enantiomers through nanoscale design. In: *Chem. Soc. Rev.* 38 (2009), S. 797–805 19
- [SQ05] Squires, T. M. ; Quake, S. R.: Microfluidics: Fluid physics at the nanoliter scale. In: *Rev. Mod. Phys.* 77 (2005), S. 977–1026 30

- [SSMS04] Selinger, R. L. B. ; Selinger, J. V. ; Malanoski, A. P. ; Schnur, J. M.: Shape Selection in Chiral Self-Assembly. In: *Phys. Rev. Lett.* 93 (2004), S. 158103 17
- [Sta07] Stark, H.: Immer in Bewegung bleiben. In: *Physik Journal* 6 (2007), S. 31–37 26
- [Sta10] Stalcup, A. M.: Chiral Separations. In: *Annu. Rev. Anal. Chem.* 3 (2010), S. 341–63 13, 14
- [SUE] <http://snf.stanford.edu/Process/Masks/AlgnMkVernier.pdf> 38
- [Tay53] Taylor, G.: Dispersion of Soluble Matter in Solvent Flowing Slowly through a Tube. In: *Proceedings of the Royal Society of London. Series A. Mathematical and Physical Sciences* 219 (1953), Nr. 1137, S. 186–203 29
- [TB11] Tencer, M. ; Bielski, R.: Mechanical resolution of chiral objects in achiral media: Where is the size limit? In: *Chirality* 23 (2011), Nr. 2, S. 144–147 21
- [TFG06] Tombolato, F. ; Ferrarini, A. ; Grelet, E.: Chiral Nematic Phase of Suspensions of Rodlike Viruses: Left-Handed Phase Helicity from a Right-Handed Molecular Helix. In: *Phys. Rev. Lett.* 96 (2006), Jun, S. 258302 17
- [VB00] Vespalec, R. ; Bocek, P.: Chiral Separations in Capillary Electrophoresis. In: *Chemical Reviews* 100 (2000), Nr. 10, S. 3715–3754 18
- [VJ05] Vedejs, E. ; Jure, M.: Efficiency in Nonenzymatic Kinetic Resolution. In: *Angewandte Chemie International Edition* 44 (2005), Nr. 26, S. 3974–4001 18
- [Wel98] Welch, C. J.: Some Thoughts Concerning the Separation of Enantiomers without the Use of Enantioenriched Materials or Forces. In: *Enantiomer* 3 (1998), S. 275–281 7, 9, 20, 21
- [WIHM03] Wang, H. ; Iovenitti, P. ; Harvey, E. ; Masood, S.: Numerical investigation of mixing in microchannels with patterned grooves. In: *J. Micromech. Microeng.* 13 (2003), S. 801–808 53
- [WW04] Williams, J. D. ; Wang, W.: Study on the postbaking process and the effects on UV lithography of high aspect ratio SU-8 microstructures. In: *J. Microlith., Microfab., Microsyst.* 3 (2004), Nr. 4, S. 563–568 37
- [WWS⁺06] Wang, J. ; Wang, W. ; Sun, P. ; Yuan, Z. ; Li, B. ; Jin, Q. ; Ding, D. ; Chen, T.: Hierarchically helical mesostructured silica nanofibers templated by achiral cationic surfactant. In: *J. Mater. Chem.* 16 (2006), S. 4117–4122 17
- [WWV⁺12] Wu, H. ; West, A. R. ; Vickers, M. ; Apperley, D. C. ; Jones, A. G.: Synthesis, crystallization and characterization of diastereomeric salts formed by ephedrine and malic acid in water. In: *Chemical Engineering Science* 77 (2012), S. 47 – 56 17
- [WWZ04] Wu, H. ; Wheeler, A. ; Zare, R. N.: Chemical cytometry on a picoliter-scale integrated microfluidic chip. In: *PNAS* 101 (2004), S. 12809–12813 64

- [XCD08] Xie, R. ; Chu, L.-Y. ; Deng, J.-G.: Membranes and membrane processes for chiral resolution. In: *Chem. Soc. Rev.* 37 (2008), S. 1243–1263 18
- [YFT08] Yang, J.-T. ; Fang, W.-F. ; Tung, K.-Y.: Fluids mixing in devices with connected-groove channels. In: *Chemical Engineering Science* 63 (2008), Nr. 7, S. 1871–1881 54, 85, 93
- [YKLY08] Yang, S.-M. ; Kim, S.-H. ; Lima, J.-M. ; Yi, G.-R.: Synthesis and assembly of structured colloidal particles. In: *J. Mater. Chem.* 18 (2008), S. 2177–2190 46
- [YZY⁺06] Yang, S. ; Zhao, L. ; Yu, C. ; Zhou, X. ; Tang, J. ; Yuan, P. ; Chen, D. ; Zhao, D.: On the Origin of Helical Mesoporous Silica. In: *Journal of the American Chemical Society* 128 (2006), Nr. 32, S. 10460–10466 17
- [ZAD⁺09] Zhang, L. ; Abbott, J. J. ; Dong, L. ; Kratochvil, B. E. ; Bell, D. ; Nelson, B. J.: Artificial bacterial flagella: Fabrication and magnetic control. In: *Applied Physics Letters* 94 (2009), Nr. 6, S. 064107 46
- [ZBP⁺08] Zerrouki, D. ; Baudry, J. ; Pine, D. ; Chaikin, P. ; Bibette, J.: Chiral colloidal clusters. In: *Nature* 455 (2008), S. 380–382 46
- [ZHQL09] Zhou, L. ; Hong, G. ; Qi, L. ; Lu, Y.: Seeding-Growth of Helical Mesoporous Silica Nanofibers Templated by Achiral Cationic Surfactant. In: *Langmuir* 25 (2009), Nr. 11, S. 6040–6044 16, 17
- [ZWZ⁺12] Zhang, Q. ; Wang, C. ; Zhang, X. ; Jin, D. ; Huang, C. ; Zhao, M.: Enantioselective aquatic toxicity of current chiral pesticides. In: *J. Environ. Monit.* 14 (2012), S. 465–472 7, 9

Danksagung

Abschließend möchte ich mich bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Doktorarbeit beigetragen haben. Mein besonderer Dank gilt folgenden Menschen:

- Professor Clemens Bechinger danke ich für die Möglichkeit diese Doktorarbeit am 2. physikalischen Institut durchführen zu können. Ich bedanke mich ganz herzlich bei ihm für die hervorragende Betreuung während der gesamten Zeit, für sein Vertrauen und seine Motivation. All dies hat wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen. Daneben haben perfekt ausgestattete Labore und viele Kontakte, die er vermittelt hat, die Experimente entscheidend vorangebracht.
- Professor Ralf Eichhorn danke ich für seine Begeisterung für das Thema, die die fruchtbare Kooperation zwischen Experiment und Theorie ermöglicht hat. Mit seinen Ideen hat er einen erheblichen Anteil zu dieser Arbeit beigetragen.
- Privatdozent Peer Fischer danke ich für die Übernahme des Zweitgutachtens.
- Tobias Sawetzki danke ich für seine wertvollen Tips und das Weitergeben seiner experimentellen Erfahrung im Bereich Mikrofluidik.
- Melih Kalafat und Claudio Rolli danke ich für ihre Unterstützung während meiner erster Arbeitstage im Reinraum.
- Stephen Riedel danke ich für die Anfertigung der SEM Bilder.
- Hans-Jürgen Kümmerer danke ich für seine Unterstützung in PC-Fragen. Uwe Rau, Christa Mayer, Ulrike Offenbeck danke ich für ihre Hilfe in allen technischen, chemischen und organisatorischen Angelegenheiten.
- allen Kollegen danke ich für die freundliche Atmosphäre, hilfreichen Austausch experimenteller Erfahrungen und viele Diskussionen.
- Olga Zvyagolskaya danke ich für gemeinsame Zeit als Kollegin und Schwester.
- Frank Wirner, Thomas Bohlein, Christian Scholz, Christof Juli, Felix Kümmel, Jörn Weigle danke ich für das Lesen und Verbessern dieses Manuskripts.
- Alexey, Danke für alles.

Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet habe.

Maria Aristov, Stuttgart, den 12.12.2012