





Wasser statt Mineralöl

Innovation in der chiralen Katalyse –
Meilenstein für die Pharmaindustrie

Dipl.-Ing. Sonja Jost und Dr.-Ing. Henriette Nowothnick,
DexLeChem GmbH, Berlin, Deutschland

Grundlage vieler Medikamente sind Wirkstoffe aus chiralen Bausteinen. Für die chemische Herstellung sind teure Edelmetallkatalysatoren notwendig, die sich aufgrund ihrer thermischen Instabilität bei höheren Temperaturen zersetzen und daher nur einmal verwendet werden können. Das innovative Verfahren der DexLeChem GmbH macht es erstmalig möglich, diese Edelmetallkatalysatoren aus Rhodium, Ruthenium oder Iridium mehrfach einzusetzen, ohne sie zu modifizieren. Gleichzeitig wird in wässrigen Lösungen anstelle von mineralölbasierten Lösungsmitteln gearbeitet, was die Nachhaltigkeit des Verfahrens noch erhöht. Ein Meilenstein in der Katalyse und eine echte Chance für die Pharmaindustrie.

Die Hälfte der weltweiten Umsätze in der Pharmaindustrie wird mit chiralen Wirkstoffen erzielt [1]. Chirale Moleküle haben besondere räumliche Eigenschaften. Sie verhalten sich zueinander wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere). Die Eigenschaft von Molekülen, Enantiomere bilden zu können, wird als Chiralität bezeichnet (cheir = Hand; griechisch). Da die unterschiedlichen Enantiomere im Körper oft verschiedenste Reaktionen hervorrufen können, muss sichergestellt sein, dass nur die Struktur mit dem heilenden Wirkstoff vorliegt, d.h., dass der Wirkstoff enantiomerenrein ist. Derzeit werden 70% aller neu zugelassenen Arzneimittel enantiomerenrein hergestellt, Tendenz steigend [2].

Problem und Lösung

Für die Herstellung chiraler Moleküle durch homogene Katalyse werden häufig teure Edelmetallkatalysatoren der Platingruppe wie Rhodium, Iridium, Ruthenium oder Palladium eingesetzt, deren komplexe chirale Ligandenhüllen aufwändig synthetisiert werden [3]. Bei der homogenen Katalyse liegen die reagierenden Stoffe während der Reaktionszeit zusammen mit dem Katalysator in einer Phase vor. Sie können am Ende einer Reaktion nicht einfach von den hergestellten Produkten abgetrennt und aus den eingesetzten Lösungsmitteln zurückgewonnen werden [4]. Nach heutigem Stand der Technik geschieht die Trennung von Produkt und Reaktionslösung i.d.R. durch Destillation. Um dies zu erreichen, muss viel Energie in die Lösung eingebracht werden. Dies führt zu einer Zersetzung der aktiven Katalysatoren, sie sind aufgrund ihrer thermischen Instabilität bei höheren Temperaturen nach einer Charge nicht mehr zu verwenden [5]. Damit wird aus den Katalysatoren ein Abfallprodukt, von dem nur noch der inaktive Edelmetallteil aus den Katalysatorresten recycelt werden kann. Bei Katalysatorkosten von bis zu mehreren 100.000 Euro pro Kilogramm ist das nicht unerheblich [6].

DexLeChem hat ein Verfahren entwickelt, das einen wiederholten Einsatz der Katalysatoren (Re-using) ermöglicht. Auf Basis verschiedener europäischer Patenteinreichungen entwickelt das Unternehmen maßgeschneiderte Re-using-Prozesse für industriell implementierte Katalysatoren. Ausgegründet aus dem Exzellenzcluster Unifying Concepts in Catalysis (UniCat) der TU Berlin, ist DexLeChem Experte in der chiralen Katalyse.

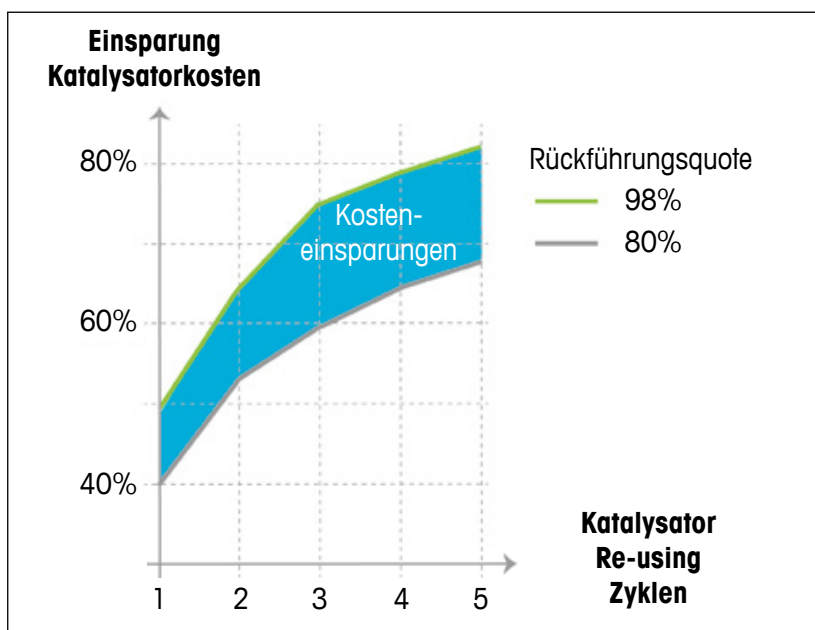


Abb. 1 Kostenersparnis

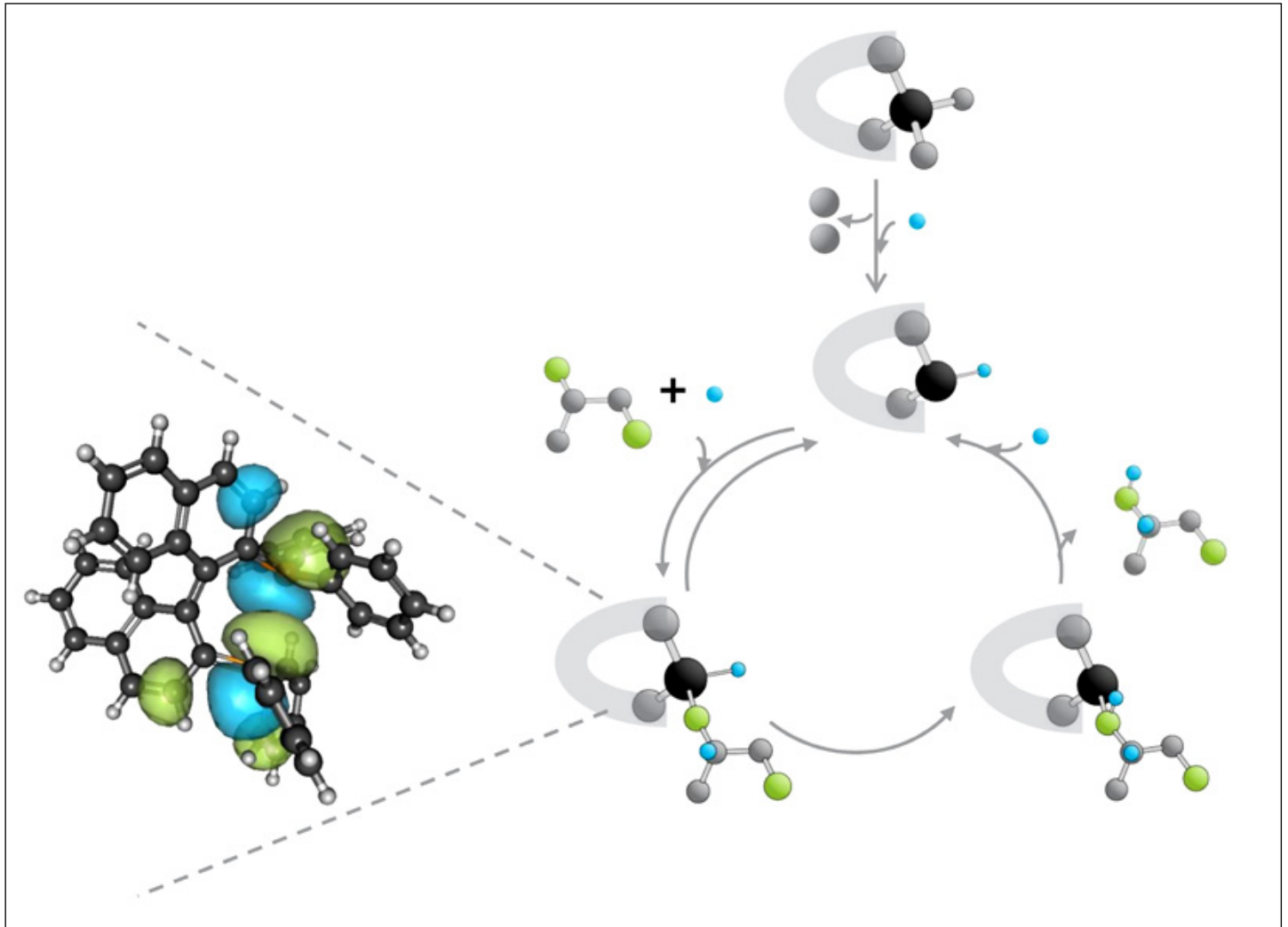


Abb. 2 Katalysekreislauf bzw. Theoretical Modeling.

Chirale chemische Katalysen zeichnen sich sowohl durch eine hohe Reinheit der erhaltenen Produkte als auch durch eine hohe Effizienz der Rohstoffnutzung aus. So werden durch den Einsatz gelöster Metallkomplexe im Vergleich zu anderen Prozessvarianten, in denen die Katalysatoren nicht gelöst vorliegen und an Feststoffe gebunden sind, grundsätzlich deutlich höhere Produktqualitäten erreicht [7]. Da Katalysatoren die Produktion der chiralen Wirkstoffe nur unterstützen und sie selbst nicht Teil des Produktes werden, können sie theoretisch beliebig oft eingesetzt werden (In der Realität hat jeder Katalysator aufgrund verschiedener Faktoren jedoch nur eine endliche Lebensdauer.). Dass dies in der Praxis bis zu fünfmal ohne Aktivitätsverlust funktioniert und industriell implementiert werden kann, zeigen die Entwicklungsergebnisse von DexLeChem.

Wichtig ist hier jedoch zu verstehen, dass bereits das einmalige Re-using den höchsten Zuwachs bei der Kostenersparnis erzielt. So werden bei einer Katalysatorrückführquote von 98 % und einem einmaligen Re-using bereits fast 50 % der Katalysatorkosten eingespart. Bei zweimaligem Re-using ergibt sich eine Kostenersparnis von 65 % (Abb. 1).

Ausgehend von quantenchemischen Berechnungen ist es möglich, einen Zugang zu Katalysatordetails auf molekularer Ebene zu erhalten und so ein besseres Verständnis der Katalysezyklen zu gewinnen (Abb. 2). Dies ist wiederum Grundlage für die Weiterentwicklung im Labor. Um aus diesen Berechnungen keine einzelnen Forschungsprojekte werden zu lassen, setzt DexLeChem eine Kombination verschiedener Methoden ein. Dadurch wird es möglich, den zu untersuchenden Lösungsraum schnell einzuzugrenzen.



Sonja Jost (links), Jg. 1980, studierte Wirtschaftsingenieurwesen / Technische Chemie an der Technischen Universität Berlin. Von 2006 bis 2011 erhielt sie verschiedene Forschungsstipendien im Bereich der homogenen chiralen Katalyse. 2011 bis 2012 war sie Projektleiterin eines Drittmittelprojekts zum Thema „Katalysator Re-using“ an der TU Berlin (EXIST Forschungstransfer), aus dem heraus sie zusammen mit vier weiteren Mitgesellschaftern Anfang 2013 die DexLeChem GmbH gründete, deren Geschäftsführerin sie ist. DexLeChem ist seit Sommer 2013 Partner im Exzellenzcluster Unifying Concepts in Catalysis (UniCat) und wurde u.a. von der Gründungsinitiative Science4Life ausgezeichnet. Das interdisziplinäre F&ETeam (Theoretische Physik, Katalyse, Verfahrenstechnik) um Jost ist spezialisiert auf Verfahren der homogenen chiralen Katalyse.

Henriette Nowothnick (rechts), Jg. 1980, studierte Chemie an der Technischen Universität Berlin. Sie promovierte 2010 in der Arbeitsgruppe von Prof. R. Schomäcker über die Reaktionsführung der Suzuki-Kupplung in Mikroemulsionen mit dem Ziel des Katalysator Re-using und der Produktisolierung. 2011 bis 2012 arbeitete sie im Marie Curie Forschungsprojekt NANO-HOST im Bereich der Zweiphasenkatalyse in der Arbeitsgruppe von Prof. D. Vogt an der TU Eindhoven. Seit 2013 ist sie Head Catalysis, Research and Development bei der DexLeChem GmbH.

Wasser statt Mineralöl: Reaktionen in wässrigen Lösungen

Eine Vielzahl der Lösungsmittel, die heute in Industrie und Forschung eingesetzt werden, hat negative Ökoindikatoren, sodass neue Ansätze gefragt sind [8]. Neben dem Re-using der Katalysatoren ist die Verwendung von nachhaltigen Lösungsmitteln daher essenziell.

Eine Möglichkeit des Prozessdesigns besteht darin, einen Teil der mineralölbasierten Lösungsmitteln durch Wasser zusammen mit Lösungsvermittlern (wie mittelpolaren Lösungsmitteln) als Hauptreaktionsmedien zu ersetzen. Die Lösungsvermittler sind wichtig, um die unmodifizierten Liganden sowie die oftmals in Wasser sehr schlecht löslichen Substrate dennoch in die wässrige Lösung zu überführen. Die Abtrennung des Produkts geschieht anschließend mithilfe eines nachhaltigen organischen Lösungsmittels.

Daneben besteht nach wie vor auch die Möglichkeit, die Reaktionen in einer organischen Phase durchzuführen und das Produkt hinterher durch wässrige Extraktion aus der Katalysatorlösung zu entfernen. Hier ist die Auswahl der richtigen Additive maßgeblich für eine gute Produkt-/Katalysatortrennung (Abb. 3).

Durch geschickte Auswahl des Lösungsmittelsystems kann das Phasenverhalten von binären und ternären Lösungsmittelgemischen aber auch so gesteuert werden, dass weitere Zugabe eines Extraktionslösungsmittels notwendig ist.

Denn: „Im Idealfall sollte ein Reaktionsmedium während der Reaktion homogen sein und einen optimalen Reaktionsverlauf ohne Stofftransporteinflüsse ermöglichen und für die Produktisolierung in ein Zweiphasensystem umschaltbar sein.“ [9] Solche Temperatur gesteuerten Lösungsmittelsysteme werden als „thermomorph“ bezeichnet.

Hierbei wird mit einer Mischung gestartet, die aus Wasser, einer organischen Phase und einem Lösungsvermittler besteht. Diese Mischung ist bei einer bestimmten, i.d.R. höheren Temperatur, homogen, d.h. einphasig. Mit einer geringen Temperaturveränderung wird eine heterogene Reaktionsmischung (zweiphasig oder dreiphasig) erzeugt, die im Optimalfall bereits zu einer räumlichen Trennung des Produkts vom Katalysator führt [10]. Auf diese Weise ist es möglich, die Vorteile der heterogenen Katalyse (Wiederverwendung des Katalysators und einfache

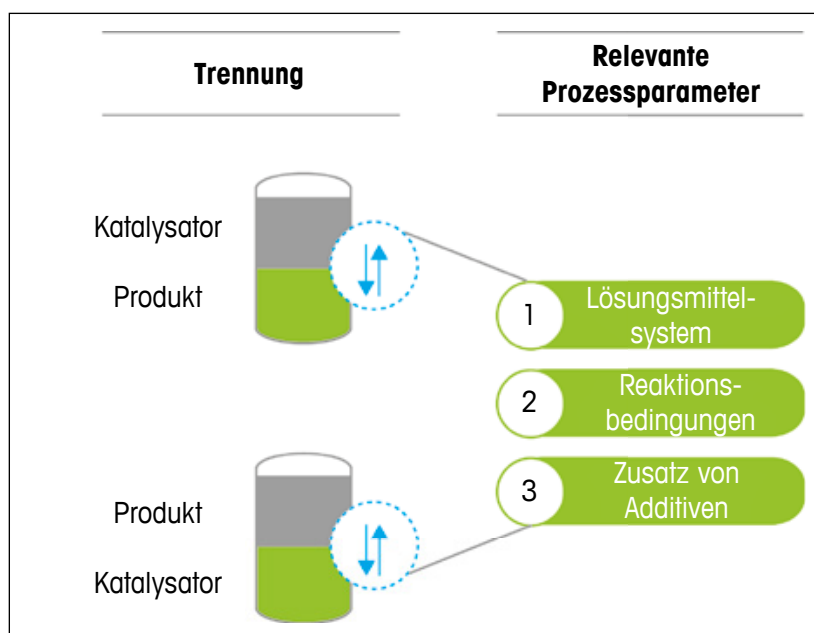


Abb. 3 Phasenbeeinflussung

Trennung) mit denen der homogenen Katalyse (hohe Selektivität und Aktivität) zu verbinden [11].

Die Anwendungspotenziale für das neue, „grüne“ Verfahren sind vielfältig und beschränken sich nicht nur auf den pharmazeutischen Bereich. Sie lassen sich ebenso auf die Herstellung von Duftstoffen übertragen, sodass das Re-Using von Katalysatoren und die Verwendung von nachhaltigen Lösungsmitteln eine große Bandbreite an Einsatzmöglichkeiten im Bereich der homogenen chiralen Katalyse bietet. Eine signifikante Kostenersparnis bei den Produktionskosten und eine gleichzeitige Prozessumstellung nach den Prinzipien der „grünen“ Chemie sind so zu realisieren [12].

■ jost@dexlechem.com

■ nowothnick@dexlechem.com

Literatur

- [1] Berechnungen auf Basis von Caner, H., Groner, E., Levy, L. (2004) Drug Discovery Today; 9 (3), 105–110; Stinson, S. C. (2001) Chiral Chemistry. C&EN, 79 (20), 45–57; zu Grunde liegende Wachstumsraten nach Gatyas, G., Savage, C. IMS Forecasts Global Pharmaceutical Market Growth of 5–8% Annually through 2014; Maintains Expectations of 4–6% Growth in 2010. IMS Health, Norwalk 20.04.2010; Inflationskorrektur nach CPI Inflation Calculator (2010)
- [2] Analyse nach: Hegde, S., Schmidt, M., Annual Reports in Medicinal Chemistry 2008, Chapter 25 To Market, To Market – 2007; 43, 455–497
- [3] Saito, T. et al. (2001) Adv. Synth. Catal., 343 (5), 264–267
- [4] Röper, M. (2006) Chemie unserer Zeit, 40, S. 127
- [5] Zur thermischen Instabilität siehe: Akutagawa, S. (1997) Topics in Catalysis, 4, 273
- [6] Blaser, H.-U. in: de Vries, Johannes G. / Elsevier, Cornelis J. (Hrsg.): The Handbook of Homogeneous Hydrogenation. Wiley-VCH Weinheim 2006, 1281
- [7] Bei chiralen heterogenen Katalysen werden Enantiomerenüberschüsse von weniger als 90 % erreicht, vgl. z.B. M. L. Crawley (Ed.): Applications of transition metal catalysis in drug discovery and development. Wiley 2012: 385
- [8] Jessop, P. G. (2011) Green Chemistry, 13: 1391–1398
- [9] Schomäcker, R. et al. (2011) Chemie Ingenieur Technik, 83, 9, 1343–1355
- [10] Nowothnick, H. et al. (2011) Angewandte Chemie International Edition, 50, 8, 1918–1921; Angewandte Chemie; 123, 8, 1959–1962
- [11] Zu den Vorteilen der Katalysearten siehe Ronde, N. J., Vogt, D. Separation by Size-Exclusion Filtration, in: D. J. Cole-Hamilton, R. P. Tooez (Herausgeber). Catalyst Separation, Recovery and Recycling. Springer Netherlands 2006: 73
- [12] Anastas, P.T. & Warner, J.C. (1998) Green Chemistry: Theory and Practice. Oxford University Press. Oxford

Foto: © Fotolia.com, lily