

# Mit grüner Chemie Feinchemikalien herstellen

## Industriell implementierte chirale Edelmetallkatalysatoren in wässrigen Systemen

Das Interesse seitens der Pharmaindustrie an der gezielten Herstellung von chemisch und räumlich einheitlichen Stoffen, welche der Herstellung von Medikamenten dienen, ist besonders groß. Die meisten Verfahren sind kostenintensiv und stehen im Kontrast zu einer nachhaltigen Produktion. Dank eines neuen Katalyseverfahrens, welches in Wasser durchgeführt werden kann und gleichzeitig ein Katalysatorrecycling beinhaltet, kann die Herstellung nicht nur kostenschonender, sondern auch umweltverträglicher durchgeführt werden.

2001 würdigte die Königlich-Schwedische Akademie der Wissenschaften die Arbeiten der Forscher William Knowles, Ryoji Noyori und Barry Sharpless mit dem Nobelpreis für Chemie [1]. Das Forschungsinteresse der drei Wissenschaftler war die katalysierte Herstellung von asymmetrischen Molekülen. Mit dieser Auszeichnung hebt das Nobelkomitee gleichzeitig die Wichtigkeit von chiralen Stoffen hervor. Aber was bedeutet es eigentlich, wenn ein Stoff „chiral“ ist und betrifft es unser alltägliches Leben?

### Bakterienwachstum hemmen oder Erblinden?

Der Begriff chiral leitet sich von dem griechischen Wort *cheir* ab, welches Hand bedeutet. Denn unsere Hände sind chiral: beide Hände sehen gleich aus, sind das Spiegelbild der anderen und dennoch sind sie nicht deckungsgleich (Abb. 1)!

Moleküle können ebenfalls eine Händigkeit bzw. Chiralität aufweisen. Sie sind aus den gleichen Atomen zusammengesetzt und besitzen sogar dieselbe Strukturformel. Auf den ersten Blick sehen sie gleich aus, doch bei der räumlichen Betrachtung können Unterschiede in der Anordnung sichtbar werden. Da die Natur vielfach nach einem chiralen

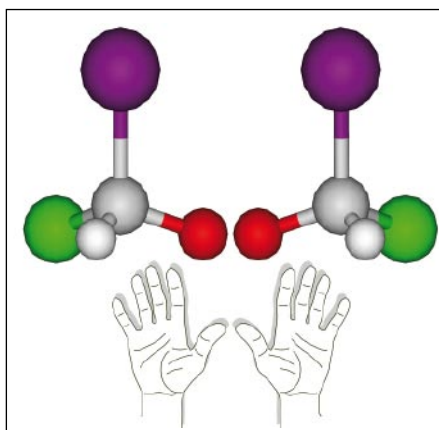


Abb. 1: „Händige“ bzw. chirale Moleküle, verhalten sich zueinander wie eine Hand, die gespiegelt wird: gleiches Aussehen, aber nicht deckungsgleich.

Konzept- Stichwort Schlüssel-Schloss-Prinzip – funktioniert, muss diese Tatsache auch bei der Herstellung von Medikamenten unbedingt berücksichtigt werden. Denn die sogenannten R-/S-Enantiomere mögen dieselben chemischen und physikalischen Eigenschaften besitzen, doch für ihre biologische Aktivität trifft das nicht zwangsläufig zu; so existieren z. B. von dem Antibiotikum Ethambutol [2], einem Wirkstoff



► Dipl.-Ing. Sonja Jost, Projektleiterin, TU Berlin



► Dr. rer. nat. Axel Wessolowski, Wissenschaftlicher Mitarbeiter, TU Berlin

gegen Tuberkulose, zwei Enantiomere, wobei die S-Form die gewünschte wachstumshemmende Wirkung auf die Tuberkelbakterien besitzt, die R-Variante jedoch zur Erblindung führen kann (Abb. 2).

In der Literatur sind mittlerweile viele solcher Fälle beschrieben, bei denen nur eines der beiden Enantiomere die erwünschte Wirkung zeigt. Somit erklärt sich auch, warum in den letzten beiden Jahrzehnten die gezielte Herstellung von en-

antiomerenreinen Stoffen deutlich zugenommen hat.

Die annähernden Anteile an der Gesamtheit neuer Moleküle, welche durch die behördliche Lebensmittelüberwachung und Arzneimittelbehörde der Vereinigten Amerikanischen Staaten, der Food and Drug Administration (FDA), zwischen den Jahren 2004 und 2006 zugelassen wurden, zeigen deutlich den Trend zu enantiomerenreinen Stoffen [3] (Abb. 3). Aufgrund der Angaben des amerikanischen Marktforschungsinstituts IMS Health und eigenen Bedingungen, wurden 2008 bereits rund 52 % des Umsatzes mit chiralen Wirkstoffen generiert, was einem Wert von 391 Milliarden US-Dollar entspricht, also umgerechnet mehr als 290 Mrd €.

### **Anfällige Übergangsmetallkomplexe sind der Kostenfaktor**

Vor diesem Hintergrund ist zu verstehen, warum Syntheseverfahren, bei denen nur ein Enantiomer entsteht, in den Fokus der Industrie gerückt sind. Wenn unter normalen Umständen im Labor z.B. die Aminosäure Alanin synthetisiert wird, entsteht ein Gemisch aus gleichen Anteilen von R- und S-Alanin, ein Racemat. Bei der asymmetrischen Synthese, unter Zuhilfenahme von chemischen Katalysatoren, kann eines der beiden Enantiomere mit einem Überschuss von bis zu 99 % synthetisiert werden.

Nobelpreisgewinner Knowles war einer der ersten, der eine katalytisch-asymmetrische Reaktion im industriellen Maßstab durchführte, indem er die seltene Aminosäure L-3,4-Dihydroxyphenylalanin, ein Wirkstoff zur Behandlung der Parkinson-Krankheit, mithilfe eines Rhodiumkomplexes synthetisierte [4]. Seitdem haben sich Hydrierungen, also chemische Additionsreaktionen von Wasserstoff, mit chiralen Metallkomplexen am weitesten industriell verbreitet [5]. Nachteilig bei dieser homogen katalysierten asymmetrischen Hydrierreaktion sind die äußerst sensiblen Übergangsmetallkomplexe. Ihr wiederholter Einsatz geht oftmals mit einem Aktivitätsverlust einher, wodurch eine Wiederverwendung im Grunde nicht effizient ist. Letztendlich entstehen hohe Kosten durch den vermehrten Einsatz frischer Edelmetallkatalysatoren. Hinzu kommen die Kosten für teure organische Lösungsmittel.

### **Recyclingkonzepten fehlt die Marktreife**

Grundsätzlich lassen sich für eine Rückgewinnung der Katalysatoren verschiedene Verfahren anwenden, wobei es bisher noch kein Konzept bis zur Marktreife geschafft hat.

In Hinblick auf das Katalysatorrecycling ist die homogene Katalyse in einem Zweiphasensystem sehr vielversprechend. Hierbei befindet sich der vorliegende Katalysator in der einen und das Produkt befindet sich in der anderen Phase. Die Lösungsmittel für die Katalysator- und Produktphase werden so gewählt, dass sie sich unter bestimmten Bedingungen nicht miteinander vermischen. So lassen sich nach der Reaktion die Produkte problemlos von den Katalysatoren trennen. Die zur Reaktion notwendige Vermischung von Ausgangsstoffen mit dem Katalysator kann beispielsweise durch Zugabe von Lösungsvermittlern, wie Tensiden, erreicht werden. Erwünscht ist hierbei der Einsatz von Wasser als Lösungsmittel, ganz im Sinne des Grundgedanken einer grünen Chemie.

Nach Aussage des Chemieprofessors Kenneth Seddon, einem Pionier auf dem Gebiet der nachhaltigen Chemie und u. a. Gewinner des Presidential Green Chemistry Challenge Award der unabhängigen U.S.-amerikanischen Behörde zum Schutz der Umwelt (USEPA, U. S. Environmental Protection Agency), geht es bei der Grünen Chemie „vor allem um die Reduzierung der Anzahl und Mengen schädlicher Chemikalien, welche in der Forschung und Industrie genutzt und/oder verursacht werden [6].“ Obwohl bereits in einigen Bereichen der Industrie diese wässrig-homogene Zweiphasenkatalyse eingesetzt wird, trifft dies nicht für den Bereich chiraler Feinchemikalien zu und bisher ist kein Recyclingprozess auf diesem Gebiet bekannt.

### **Erfolgreiches Recyceln in Wasser**

Nachdem ich im Rahmen meiner Forschungsarbeiten an der Fakultät für Technische Chemie der TU Berlin erstmalig den erfolgreichen Einsatz wichtiger industriell implementierter Edelmetallkatalysatoren in einem wässrigen System und zusätzlich die Möglichkeit des Recyclens zeigen konnte (Abb. 4), arbeitet unser fünfköpfiges Team nun daran, die Pro-

zessparameter so zu optimieren, dass sie am Ende industriellen Ansprüchen gerecht werden. Auf das Verfahren selbst, welches sich durch den Einsatz chiraler Edelmetallkomplexe für enantioselektive Hydrierreaktionen in wässrigen Systemen auszeichnet, ist bereits ein Patent angemeldet. Am Ende soll ein kostengünstiges und umweltschonendes Verfahren zur Herstellung von Feinchemikalien, die u.a. bei der Herstellung von Medikamenten zum Einsatz kommen, etabliert werden.

Da nicht selten der finanzielle Aufwand für das Kilogramm Katalysator bei umgerechnet bis zu 74.000 € liegt, können immerhin mehr als 90 % der Ausgaben für die Fertigung enantiomerenreiner Produkte auf die Kosten chiraler Katalysatoren mit Edelmetallkomplexen fallen [5].

## Medikamente sind oftmals chiral

Für die Pharmahersteller dürfte unser neues Verfahren sehr interessant sein. Macht man sich einmal bewusst, dass allein 12 von 20 der in den USA am meisten verschriebenen Medikamente und 114 der Top-200 Medikamente ein chirales Zentrum besitzen [2], ist zu erkennen, in was für einem wichtigen Bereich wir uns mit unserem Projekt bewegen. Zudem haben die Hersteller die Option, ein bereits als Racemat zugelassenes Medikament einem sogenannten „chiral switch“ zu unterziehen und ein enantiomerenreines Produkt herzustellen, was weitere Jahre exklusives Marketingrecht garantiert [7].

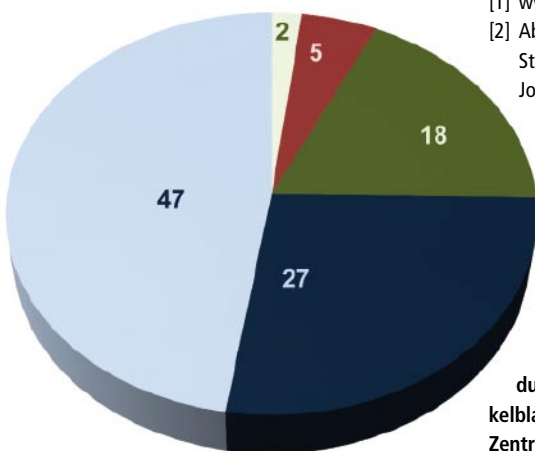


Abb. 3: Durch die FDA neu zugelassen Wirkstoffe: Annähernde Anteile an der Gesamtheit neu zugelassener Moleküle zwischen 2004 und 2006: Stereoisomere (2%, hellgrün), Racemate (5%, rot), Enantiomere mit einem chiralen Zentrum (18%, dunkelgrün), Nicht-chirale Stoffe (27%, dunkelblau), Enantiomere mit mehr als einem chiralen Zentrum (47%, hellblau).

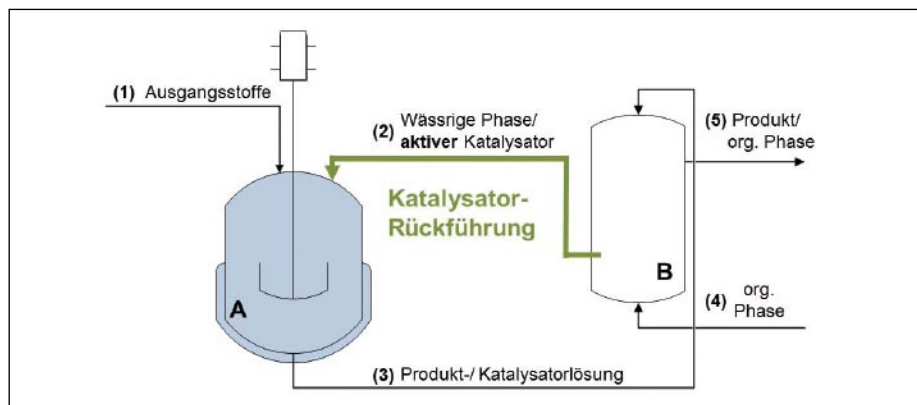


Abb. 4: Wässrige Synthese mit Katalysatorrecycling: Eine Möglichkeit der wässrigen Synthese: Nach der Reaktion im Reaktor (A) erfolgt die Trennung von Produkt- und Katalysatorlösung in einem separaten Behälter (B), um anschließend den Katalysator zurück in den Reaktor zu leiten.

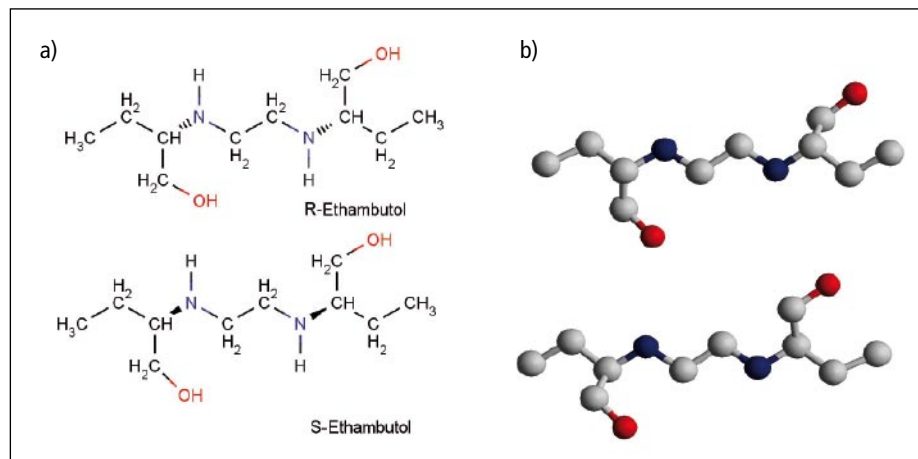


Abb. 2 a, b: Struktur der Ethambutol-Enantiomere: Bei dem Molekül Ethambutol entscheidet die räumliche Anordnung über medizinischen Nutzen oder schwerwiegende Nebenwirkung (R-Enantiomer (oben) = Antibiotikum, (S-Enantiomer (unten) = Erblindung).

Dabei ist unser Anliegen nicht nur die kostengünstigere Bereitstellung von enantiomerenreinen Produkten, sondern auch die Idee einer grünen Chemie [8] weiter voranzutreiben. Letztendlich ist es unser Ziel am Ende der Förderphase unser eigenes Unternehmen zu gründen, denn in diesem neuartigen Syntheseverfahren steckt ein großes Potential, um neue Wege bei der Herstellung von Feinchemikalien zu beschreiten.

## Literatur

- [1] [www.nobelprize.org](http://www.nobelprize.org)
- [2] Aboul-Enein, H. Y. und Wainer, I. W.: The Impact of Stereochemistry on Drug Development and Use, John Wiley & Sons Inc., 1997, 10-19; 287
- [3] [www.fda.org](http://www.fda.org)

- [4] Lohray, B. B.: Current Science 81, 1519–1525 (2001)
- [5] de Vries, J. G., Elsevier, C. J.: The Handbook of Homogeneous Hydrogenation, Wiley-VCH, 2006, 1279- 1323
- [6] Cole-Hamilton D. J. und Tooze R. P.: Catalyst Separation, Recovery and Recycling: Chemistry and Process Design (Catalysis by Metal Complexes), Springer, 2006, 106
- [7] Smith, S. W.: Toxicological Sciences 110 (1), 4-30 (2009)
- [8] Kümmerer, K. und Hempel, M.: Green and Sustainable Pharmacy, Springer, 2010

## Danksagung

Wir bedanken uns für die Unterstützung beim Bundesministerium für Wirtschaft und Technologie, welches dieses Projekt im Rahmen eines EXIST-Forschungstransfer-Programms fördert, bei den Professoren Peter Strasser und Reinhard Schomäcker und der Gründerwerkstatt der TU Berlin.



## Keywords:

Chiralität, Stereochemie, enantiomerenrein, homogene Katalyse, nachhaltige Chemie, grün Chemie, Katalysatorrecycling

## KONTAKT

Dipl.-Ing. Sonja Jost  
Projektleiterin  
TU Berlin  
Technische Chemie, Sekr. TC 03  
Tel.: 030/314-22215  
[sonja.jost@chem.tu-berlin.de](mailto:sonja.jost@chem.tu-berlin.de)

Dr. rer. nat. Axel Wessolowski  
Wissenschaftlicher Mitarbeiter  
TU Berlin  
Technische Chemie, Sekr. TC 03  
Tel.: 030/314 29176  
[axel.wessolowski@tu-berlin.de](mailto:axel.wessolowski@tu-berlin.de)  
[www.chir.tu-berlin.de](http://www.chir.tu-berlin.de)