

Reaktive Intermediate

Skalierbarer Mikroreaktor für Grignard-Reagenzien

Victor Grignard erhielt 1912 den Nobelpreis für Chemie: Seither haben sich die nach ihm benannten Grignard-Reagenzien einen festen Platz in der chemischen und pharmazeutischen Industrie erobert. Ein neuartiger Mikroreaktor aus dem Fraunhofer-Institut lässt diese Reaktionen nun schneller und sicherer werden und die erzeugten Produkte reiner. Dazu kommt: Der Reaktor ist skalierbar und flexibel.

Die Grignard-Reaktion ist eine wichtige Anwendung zur selektiven Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungsknüpfung. Dabei reichen die Anfänge dieser Organometallchemie zurück bis ins 19. Jahrhundert. Edward Frankland synthetisierte im Jahr 1848 die ersten Zinkorganyle, die sich durch eine moderate Reaktivität auszeichnen, dafür aber ein breiteres Spektrum an funktionellen Gruppen tolerieren. Weitgehend abgelöst wurden diese Zinkorganyle dann durch die deutlich reaktiveren entsprechenden Magnesium-Reagenzien, für deren Entdeckung Victor Grignard im Jahr 1912 den Chemie-Nobelpreis erhielt.

Diese sogenannten Grignard-Reagenzien, Verbindungen des Typs $R-Mg-X$, spielen gerade bei der Wirkstoffsynthese heute eine wichtige Rolle. Hierdurch lassen sich beispielsweise Kohlenstoff-Kohlenstoff- oder Kohlenstoff-Phosphor-Bindungen knüpfen. Die Grignard-Reagen-

zien werden immer noch oft im klassischen Batchverfahren produziert: Das Magnesium wird hierfür in einem wasserfreien Lösungsmittel vorgelegt und ein organisches Halogenid ($R-X$) langsam dosiert zugeführt.

Obwohl etabliert und technisch ausgefeilt, vermögen diese Batchverfahren es mitunter nicht, unerwünschte Nebenreaktionen wie die Wurtz-Kupplung der organischen Halogenverbindung zu vermeiden. Maßgeblich verantwortlich dafür sind die mehrstündigen Reaktionszeiten bis zur vollständigen Umsetzung.

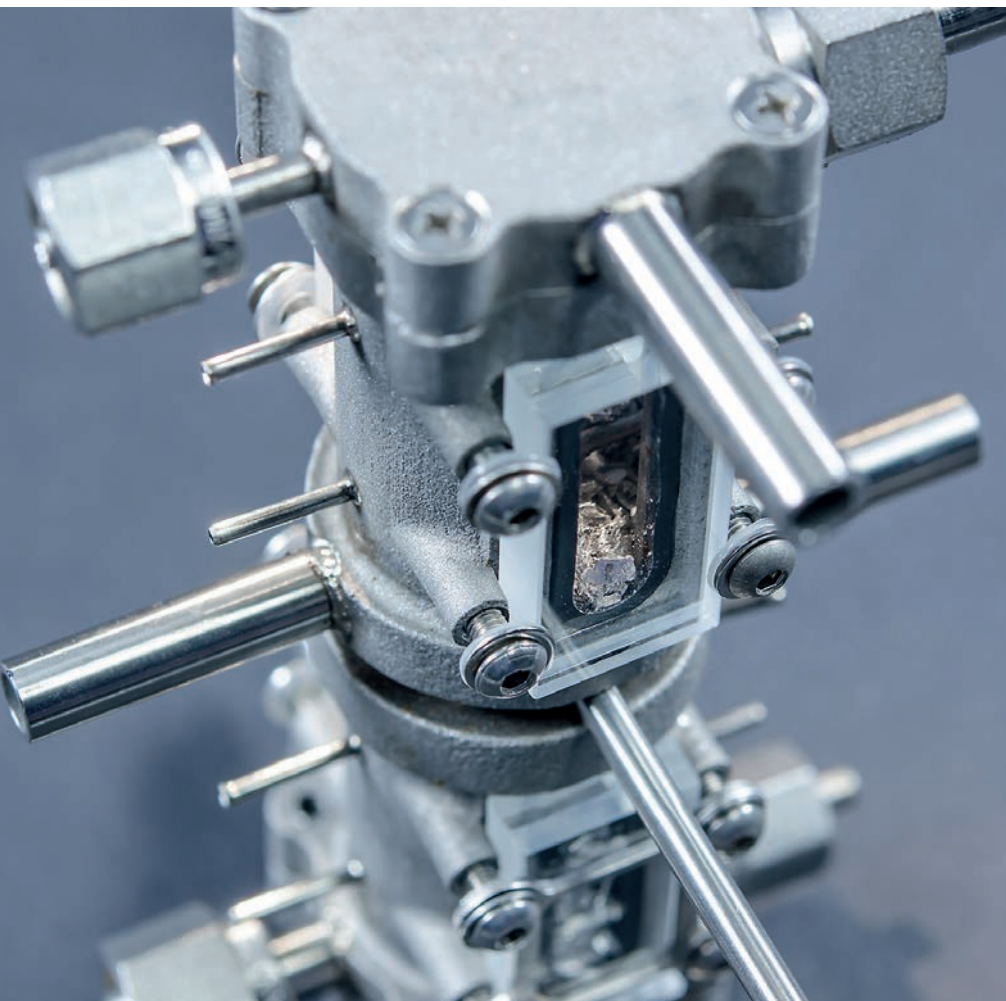
Hinzu kommt ein zwangsläufig lokal suboptimales Wärmemanagement im Kessel. Eine Zwischenlagerung der einmal erzeugten Reagenzien bis zur Umsetzung in einer Zielreaktion ist möglich, führt aber zu Qualitätseinbußen oder erfordert sogar zusätzlich Schutzmaßnahmen für das Reagenz. Optimierungsmöglichkeiten sind also offensichtlich.

Guter Stoff- und Wärmetransport im Konti-Betrieb

Seit 25 Jahren beschäftigt sich das Fraunhofer IMM als einer der Pioniere der Mikroverfahrenstechnik mit der sogenannten kontinuierlichen Prozessierung bei organisch-chemischen Reaktionen. Die sich im Durchfluss ergebenden grundlegenden Vorteile des guten Stoff- und Wärmetransports sowie kurzer Misch- und Verweilzeiten sind lange bekannt. So lassen sich unerwünschte Nebenreaktionen deutlich besser vermeiden. Selektivitäten und Ausbeuten können insbesondere bei stark exothermen und sehr schnell verlaufenden Reaktionen in vielen Fällen gesteigert werden und insgesamt lässt sich die Sicherheit des Prozesses verbessern.

Deshalb hat die Konti-Prozessierung in den letzten zehn Jahren nochmals deutlich an Bedeutung und Akzeptanz gewonnen. Untermauert wird dies einerseits durch die Iupac (International Union of Pure and Applied Chemistry), die Strömungschemie (Flow Chemistry) unter den zehn Chemieprozessen listet, die das Potenzial besitzen, die Welt zu verändern. Diese Einschätzung wurde sicher nicht

Autorin: Dr. Gabriele Menges-Flanagan, Flow Chemistry Group, Fraunhofer-Institut für Mikrotechnik und Mikrosysteme IMM, Mainz





zuletzt vor dem Hintergrund eines verringerten ökologischen Fußabdrucks getroffen. Es blieb aber nicht unerwähnt, dass die industrielle Relevanz mittlerweile hinreichend nachgewiesen sei.

Bereits 2012 empfahl die FDA (U.S. Food and Drug Administration) der Pharmaindustrie, auf „sauberere, flexiblere und effizientere“ kontinuierliche Herstellungsverfahren umzustellen, und bekräftigte dies im letzten Jahr erneut, gerade auch vor dem Hintergrund eines möglichst guten Abgleichs von Angebot und Nachfrage.

Chancen für die Pharmaindustrie

Aufbauend auf der Expertise in der Flow Chemistry spielen seit etwa fünf Jahren die Synthese und Weiterverarbeitung von magnesium- und zinkorganischen Ver-

bindungen eine zunehmende Rolle bei den Arbeiten des Fraunhofer IMM. Speziell bei mehrstufigen Synthesen in der Wirkstoffentwicklung sollten die Zink-Intermediate keinesfalls bei der Betrachtung von Optimierungsmöglichkeiten übersehen werden.

bindungen eine zunehmende Rolle bei den Arbeiten des Fraunhofer IMM. Speziell bei mehrstufigen Synthesen in der Wirkstoffentwicklung sollten die Zink-Intermediate keinesfalls bei der Betrachtung von Optimierungsmöglichkeiten übersehen werden.

Inzwischen existiert eine Reaktorfamilie, die es erlaubt, die am weitesten verbreiteten Anforderungen vom Labormaßstab bis in den Pilotbetrieb abzudecken. Allen Reaktoren gemeinsam ist die Ausnutzung eines Prozessfensters, in dem ein Magnesiumüberschuss anhaltend sichergestellt ist. Dies ist nur bei kontinuierlicher Prozessführung möglich. Das Potenzial wurde zunächst durch die Etablierung der Synthesen im Labormaßstab nachgewiesen und dort auch die Problematik der Magnesium-Aktivierung gelöst. Inzwischen existiert ein Scale-up-Prozess, mit dem der für industrierelevante Prozesse nötige Durchsatz erreicht werden kann.

Ebenso wurden die beiden Schritte „Herstellung des Grignard-Reagenzes“ und „Umsetzung in einer Folgereaktion, der eigentlichen Grignard-Reaktion“ erfolgreich miteinander gekoppelt. Da das Intermediat so nur noch sehr kurz vorliegt, verringert sich die Gefahr der Zersetzung bis zur Folgeumsetzung signifi-

kant. Unter dem Strich wird in der Produktion von Pharmawirkstoffen und Feinchemikalien für die Unternehmen ein Technologievorsprung ermöglicht, der sich zusammenfassend vor allem auf folgende Punkte bezieht:

- sicherere Produktion
- höhere Ausbeute und verbesserte Produktqualität durch geringere Nebenproduktbildung
- beschleunigte Time-to-Market durch Kosten und Zeitersparnis
- maximal flexible Produktionsmenge

Ein entscheidender Punkt sei an dieser Stelle noch erwähnt: Natürlich sind für die Erlangung dieses Technologievorsprungs Veränderungen in der Prozessführung und dazu gehörender Hardware notwendig. Die dahinterliegende Verfahrenstechnik ist inzwischen aber sehr gut etabliert,

sodass das Risiko insgesamt überschaubar bleiben dürfte.

Vielfältige Anwendungsgebiete

Wie zuvor angedeutet, ist die Liste an Wirkstoffen, bei denen organometallische, reaktive Intermediate in der Synthese eine Rolle spielen, lang. Sie finden sich zum Beispiel in Medikamenten gegen Entzündungen und Krebs, Antipilzmitteln, Antiöstrogenen, Antihistaminika, Antidepressiva und Schmerzmitteln.

Als konkretes Beispiel für die Umsetzung in einer Durchflussreaktion sei an dieser Stelle die Synthese von Diphenylmethanol, einer Zwischenstufe in der Synthese von Antihistaminen, aus Phenylmagnesiumbromid (PhMgBr) und Benzaldehyd erwähnt. Sowohl im Labor als auch im Pilotmaßstab konnten Ausbeuten von mehr als 90 Prozent erzielt werden. Vergleichbar war die Ausbeute bei der Herstellung von Ethylmagnesiumbromid, das bei der Synthese von Tamoxifen (Mittel gegen Brustkrebs) benötigt wird.

Bilder: Fraunhofer IMM, peterschreiber.media – stock.adobe.com

www.imm.fraunhofer.de



01 Einzelmodul zur Pilotierung der Grignard-Reagenzsynthese



02 Modularer Pilotierungsaufbau zur Grignard-Reagenzsynthese mit bis zu 20 l/h Durchsatz