

# Die chemoenzymatische, dynamisch-kinetische Racematspaltung (DKR)

Autor: Oliver Pauli

## Persönliches

**Nach meiner Berufslehre als Laborant EFZ Chemie arbeitete ich mehrere Jahre in der Lebensmittel- und Pharmaanalytik, bevor ich mich für ein Bachelorstudium in Chemie an der ZHAW in Wädenswil entschied.**

Nach Abschluss des Bachelorstudiums war ich ein Jahr lang als wissenschaftlicher Assistent in der Fachgruppe Industrielle Chemie tätig, bevor ich mich für ein Teilzeit-Masterstudium in «Chemistry for the Life Sciences», mit Prof. Dr. Achim Ecker als Betreuer, entschieden habe. Das Masterstudium habe ich im Sommer 2022 mit der Verteidigung meiner Masterarbeit mit dem Titel «Dynamisch-kinetische Racematspaltung – Scale-up einer Modellreaktion» erfolgreich abgeschlossen.

Im Herbst 2022 wurde meine Masterarbeit mit dem «Prozessanalytik-Award» der Gesellschaft Deutscher Chemiker (GDCh) und der Gesellschaft für Chemische Technik und Biotechnologie e.V. (DECHEMA) ausgezeichnet. Im Sommer 2023 habe ich den «Master of Science FH Preis» des SVC für den besten Gesamtabchluss in meiner Vertiefungsrichtung erhalten. Mittlerweile arbeite ich als Automation Chemist bei Chemspeed Technologies AG in Füllinsdorf BL.

## Chemische Industrie im Wandel

Die chemische Industrie befindet sich heute in einem grossen technologischen Wandel. Es werden enorme Anstrengungen unternommen, neue ressourcen-, umwelt- und kapital-schonende Prozesse zu entwickeln. Die Komplexität dieser Fragestellun-



Bild 1: Oliver Pauli, Master of Science FH in Chemistry for the Life Sciences

gen erfordert oftmals einen interdisziplinären, hoch technisierten Ansatz, und die Erkundung kreativer Synthesestrategien. Dies spiegelt sich in meiner Masterarbeit wider.

## Dynamisch-kinetische Racematspaltung

Das zentrale Thema dieser Arbeit war die chemoenzymatische, dynamisch-kinetische Racematspaltung (DKR). Dieser eher unbekanntere Reaktionstyp ist industriell relevant, da aus einem racemisch vorliegenden Edukt mit quantitativer Ausbeute ein vollständig enantiomerenreines Produkt erhalten werden kann.

«Chemoenzymatisch» bedeutet in diesem Kontext, dass eine enantio-selektive Ver- bzw. Umesterung, katalysiert von einem kommerziell erhältlichen Enzym, mit einer chemisch katalysierten Racemisierung des nicht reagierten Enantiomers kombiniert wurde. Das Enzym lag nicht frei im Reaktionsgemisch, sondern immobilisiert auf Polymerkugeln mit einem Durchmesser um 400 µm vor. Als Racemisierungskatalysator diente ein Ionenaustauscherharz mit ähnlicher Partikelgrösse. Die beiden heterogenen Katalysatoren wurden in einem neuartigen rotierenden Festbettreaktor eingesetzt. Da das verwendete immo-

bilisierte Enzym sehr stabil ist, konnte die Reaktion bei erhöhter Temperatur in einem organischen Lösungsmittel oder in Substanz (ohne Lösungsmittel) durchgeführt werden. Zudem zeigte das Katalysatorsystem auch nach 5 Synthesen keinen signifikanten Aktivitätsverlust.

Bei der Wahl der Modellreaktion, vereinfacht dargestellt in Abbildung 2, wurde besonderer Wert auf die industrielle Relevanz und Verfügbarkeit aller Materialien gelegt.

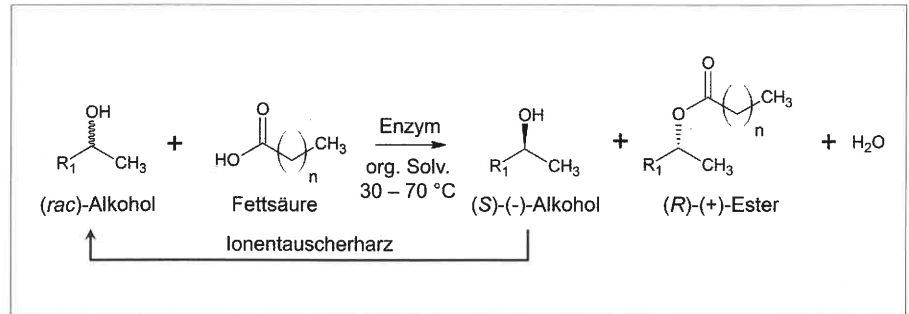
Für die Ver- bzw. Umesterung wurden ein chiraler, aromatischer Alkohol und eine langkettige Fettsäure bzw. deren Vinylester verwendet, wie sie häufig in der Pharma-, Aromastoff- und Schmiermittelindustrie eingesetzt werden.

**Prozessanalytik als Schlüssel zum Prozessverständnis**

Optimierung des Katalysatorsystems (eingesetzte Mengen, Art und Wassergehalt des Ionenauschers etc.), der Edukte (Vinylester oder Fettsäure) und der Prozessbedingungen (Stoffmengenkonzentrationen, Temperatur etc.) waren nur einige der Herausforderungen, die die Durchführung einer DKR im One-Pot-Verfahren mit sich brachte. Deshalb wurden Prozessentwicklung und Scale-up durch den Einsatz von Prozessanalytik (auch Prozessanalysetechnik, PAT) beschleunigt und rationalisiert.

**Spektrometrische Methoden**

Echtzeit-Raman- und Infrarotspektrometrie wurden ergänzt durch Echtzeit-Polarimetrie und chirale Gaschromatographie. Durch Vergleiche der Techniken untereinander konnte gezeigt werden, dass über den optischen Drehwert der Reaktionslösung, automatisch im Minutentakt gemessen, Rückschlüsse auf den Reaktionsfortschritt gezogen werden können, was in der Literatur bisher nur wenige Male gelang.



*Bild 2: Stark vereinfachte Darstellung der Modellreaktion. In der Realität entstehen mehrere Gleichgewichte und Nebenreaktionen, die quantifiziert und kontrolliert werden müssen. Bei Verwendung des Vinylesters anstelle der Fettsäure entsteht als Koppelprodukt Acetaldehyd.*

Sind gewisse Voraussetzungen erfüllt (keine Nebenreaktionen, keine weiteren optisch aktiven Spezies im Reaktionsgemisch, Ver- bzw. Umesterungsreaktion als geschwindigkeitsbestimmender Schritt, hohe Enantioselektivität des Enzyms), kann aus dem Drehwert des Reaktionsgemisches der Umsatz der Reaktion berechnet werden, da der molare Drehwert des Produkts und die Stoffmengenkonzentration des racemischen Alkohols bekannt sind.

Dies ist besonders interessant, da die Anschaffungs- und Betriebskosten für Polarimeter typischerweise wesentlich geringer sind als für Infrarotspektrometer. Polarimeter sind zudem robuster und einfacher zu bedienen und zu warten, was im Produktionsumfeld von Vorteil ist.

**Mobile Prozessanalytik**

Der im Verlauf der Arbeit entstandene mobile «PAT-Loop» wurde auf zwei Rollwagen aufgebaut. Abbildung 3 zeigt den Aufbau schematisch und photographisch.

Die Reaktionslösung wurde mit einer Peristaltikpumpe (P) durch einen selbst entwickelten Rohrschlangen-Wärmetauscher (WT) über ein Benchtop-Polarimeter (Pol) und ein Infrarotspektrometer mit ATR-Durchflusszelle (IR) zerstörungs- und verlustfrei wieder zurück in den Reaktor ge-

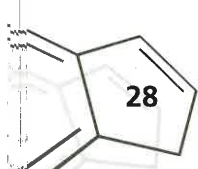
pumpt. Unabhängig davon zog und verdünnte ein automatischer Probennehmer (AS) in festen zeitlichen Abständen Proben für die GC-FID-Referenzanalytik.

Prozesssteuerung sowie Verarbeitung und Visualisierung von Messdaten geschahen auf einem Windows-PC und einem Raspberry-Pi-Einplatinencomputer mit selbst programmiertem Webinterface.

**Messpunkte im Minutentakt**

Abbildung 4 zeigt einen Messdatensatz einer Reaktion im 10-L-Massstab. Durch den PAT-Loop konnte von den polarimetrischen und IR-spektrometrischen Messdaten im Minutentakt auf den Reaktionsfortschritt geschlossen werden. So konnte die Reaktion bei Erreichen des gewünschten Umsatzes (bzw. des gewünschten Drehwertes) gestoppt werden.

Zum Vergleich: Die GC-FID Daten waren jeweils mit einer Verzögerung von über 1.5 h verfügbar, was besonders in den Start- und Endphasen der Reaktion ungünstig ist.



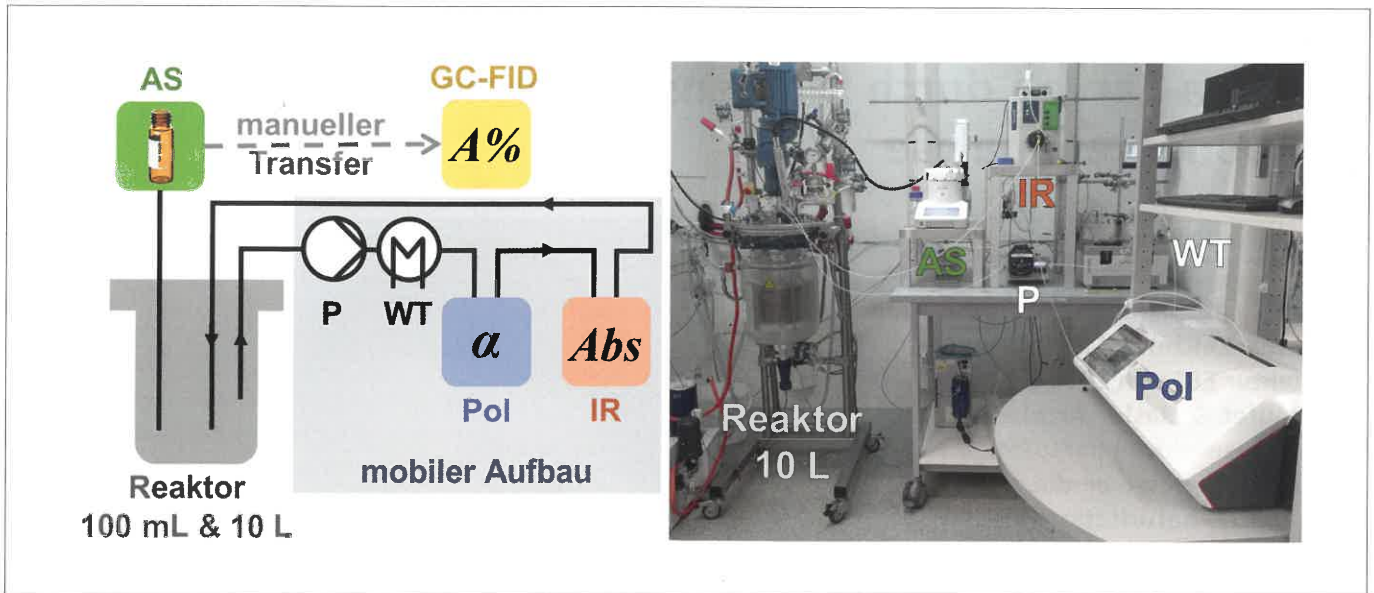


Bild 3: Schematische und photographische Darstellung des mobilen PAT-Loops, gekoppelt mit einem 10-L-Reaktor

**Fazit**

Die Reaktion wurde erfolgreich vom 10-mL- in den 10-L-Massstab skaliert, wobei im Pilotmassstab Reinausbeuten des Produktesters von bis zu 74% bei einem Enantiomerenüberschuss von > 99%ee erreicht wurden.

Zudem konnte der Reaktionsfortschritt in Echtzeit mit einem kommerziell verfügbaren Polarimeter verfolgt werden, was ein Novum darstellt. Generell war der Einsatz von Prozessanalysetechniken, trotz des hohen apparativen Aufwands, eine grosse Bereicherung.

Die Echtzeit-Messdaten haben interessante Einblicke in den Reaktionsmechanismus erlaubt und die Prozessentwicklung erleichtert.

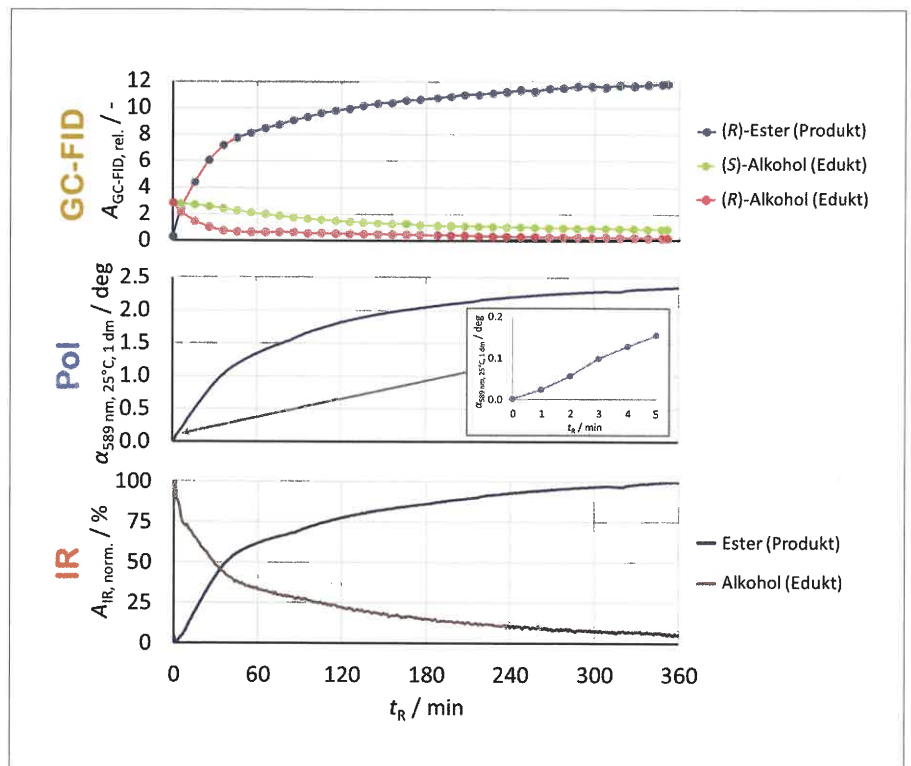


Bild 4: Repräsentative Messdaten einer Reaktion im 10-L-Massstab