

# Preis für überzeugten Biokatalytiker

BASF-Chemiker Klaus Ditrich erhält Siegfried Medal 2008

**P**rofessor Dr. Klaus Ditrich, Mitarbeiter der biokatalytischen Forschung der BASF, wurde am 4. September 2008 in Zürich mit der „Siegfried Medaille für zukunftsweisende Arbeiten in der Prozesschemie“ ausgezeichnet. Das Schweizer Unternehmen Siegfried verleiht den renommierten, mit 10.000 CHF dotierten Preis alle zwei Jahre in Zusammenarbeit mit dem Institut für organische Chemie der Universität Zürich. Dr. Michael Reubold befragte Prof. Ditrich über seine Forschung zur Entwicklung technisch realisierbarer Produktionsverfahren für optisch aktive Amine, Alkohole und Carbonsäuren. Diese chiralen Zwischenprodukte, die die BASF unter dem Handelsnamen Chipros vermarktet, setzen Kunden als Schlüsselbausteine bei der Synthese von Wirkstoffen für Pflanzenschutzmittel und Pharmazeutika ein.

**CHEManager:** Herr Professor Ditrich, Sie werden für die Arbeiten Ihres Forschungsteams zur Entwicklung technisch realisierbarer Herstellungsverfahren für chirale Zwischenprodukte ausgezeichnet. Wann begannen Ihre Arbeiten auf diesem Gebiet und wie sind Sie an die Aufgabe herangetreten?

**Prof. K. Ditrich:** Für mich persönlich begannen die Arbeiten Mitte der 90er Jahre. Von der Ausbildung her bin ich klassisch-organischer Chemiker und ich habe mich damals mit asymmetrischen Hydrierungen beschäftigt. Ich war anfangs sehr skeptisch, ob die Biokatalyse wirklich ein geeignetes Verfahren zur industriellen Herstellung von optisch aktiven Zwischenprodukten ist und, ehrlich gesagt, ich habe mir viel Mühe gegeben zu beweisen, dass dies nicht der Fall ist. Letztendlich musste ich aber einsehen, dass die Biokatalysatoren im Hinblick auf Selektivität und Effizienz der Chemokatalyse in vielen Fällen überlegen sind. Ich habe gewissermaßen kapituliert und heute bin ich überzeugter „Biokatalytiker“!

**Welche Vorteile bietet die Biokatalyse gegenüber konventionellen Verfahren?**

**K. Ditrich:** Hier kann ich Ihnen viele Aspekte nennen. Wichtig ist die Verfügbarkeit: Haben Sie einmal den das gewünschte Enzym produzierenden Mikroorganismus in der Hand, können Sie sehr schnell den benötigten Katalysator in einer Fermentation herstellen. Ein anderer Punkt ist die Optimierbarkeit: Mithilfe der modernen gentechnologischen Methoden können Sie ein Enzym – falls nötig – recht schnell an ein gegebenes Substrat anpassen; die Optimierung eines Phosphinliganden für einen metallhaltigen Katalysator ist da schon umständlicher. Meist sind enzymkatalysierte Reaktionen auch hoch selektiv und



Professor Dr. Klaus Ditrich, Biokatalytische Forschung der BASF

verlaufen unter moderaten Reaktionsbedingungen, so dass durch den dadurch bedingten geringen Prozess- und Reinigungsaufwand weniger Energie, Lösemittel etc. verbraucht werden. Für die technische Umsetzung meiner Ansicht nach besonders wichtig ist die Tatsache, dass Biokatalysatoren oft sehr tolerant gegenüber Verunreinigungen sind, die insbesondere metallhaltigen Katalysatoren den Garaus machen. Sauerstoff, schwefelhaltige Komponenten oder Wasser werden in der Regel klaglos toleriert, damit verbunden ist natürlich ein deutlich geringerer Aufwand bei der Reinigung technisch verfügbarer Ausgangsmaterialien und Lösemittel. Wie schon gesagt, ich habe mir große Mühe gegeben, nicht zum „Biokatalytiker“ zu werden, die Biokatalyse hat aber schon ihre Vorteile!

**Welches waren die größten Hindernisse, die der Übertragung der Synthesen in den Produktionsmaßstab und der technischen Realisierbarkeit der Verfahren zunächst im Weg standen? Wie lösten Sie diese Probleme?**

**K. Ditrich:** Der biokatalytisch verlaufende Schritt ist in der Regel das kleinste Problem, denn es kommen Katalysatoren zum Einsatz, die von der Natur in ca. 1,5 Mrd. Jahren oder von unseren Biologen durch Anwendung biotechnologischer Methoden optimiert wurden. Die gewünschten Produkte entstehen in der Regel hochselektiv und in guten Ausbeuten. In vielen Fällen liegen die Probleme in der Isolierung der Produkte. Unsere Kunden sind zumeist Firmen aus der Pharmaindustrie und hier wird – verständlicherweise – eine äußerst hohe Reinheit der in den Wirkstoffsynthesen eingesetzten Zwischenprodukte gefordert. Oft toleriert der Kunde nicht mehr als 0,1% eines Nebenprodukts und dann gilt es natürlich, während der Aufarbeitung eintretende, unerwünschte Nebenreaktionen zu vermeiden. Diese Nebenreaktionen sind meist das Ergebnis katalytisch wirksamer Verunreinigungen, langer Verweilzeiten und thermischer Belastungen und können nur durch Anwendung intelligenter Verfahrens- und Aufarbeitungskonzepte sowie optimaler Gestaltung des Anlagendesigns vermieden werden.

Dies trifft insbesondere auf die BASF-Anlage zur Produktion optisch aktiver Amine zu;



Die BASF verfügt über fast drei Jahrzehnte Erfahrung im Bereich der Biotechnologie. Das Unternehmen nutzt biotechnologische Verfahren, um mit Hilfe lebender Zellen oder enzymatischer Prozesse unterschiedliche Produkte wie Enzyme oder chirale Zwischenprodukte herzustellen.

nur dank der speziellen Gestaltung des Aufarbeitungsteils können wir die optisch aktiven Amine in hohen chemischen und optischen Reinheiten herstellen. Hier haben unsere pfiffigen Ingenieure ganze Arbeit geleistet!

**Von der biokatalytischen Synthese und der Isolierung der enantiomerenreinen Produkte bis zur Übertragung des Prozesses in den großtechnischen Maßstab waren also letztendlich viele Faktoren für den Erfolg mitentscheidend.**

**K. Ditrich:** Ja! Ich betrachte die Verleihung der Siegfried Medaille nicht als persönlichen Erfolg, sondern vielmehr als Auszeichnung der Arbeit des gesamten Chipros-Teams, zu dem viele Kollegen und Kolleginnen aus der Forschung, der Verfahrensentwicklung, den Produktionsbetrieben und nicht zuletzt auch dem Marketing gehören. Nach meiner Erfahrung ist ein erfolgreiches Projekt immer das Resultat der Arbeit eines engagierten Teams, das „an einem Strang“ ziehen muss. So haben wir im Falle der optisch aktiven Amine vom Beginn der Verfahrensausarbeitung bis hin zur Inbetriebnahme einer eigens gebauten, auf den Prozess maßgeschneiderten Anlage, nicht mehr als 6 Jahre benötigt!

**An welchen Standorten werden die von Ihnen mitentwickelten Verfahren eingesetzt und welche Produktmengen werden produziert?**

**K. Ditrich:** Gegenwärtig betreiben wir in Ludwigshafen zwei und in Geismar, Louisiana/USA, eine Anlage zur Produktion von Chipros. Während die Anlagen in Ludwigshafen als Mehrprodukteanlagen konzipiert sind, nutzen wir die

Produktionsstätte in den USA exklusiv zur Herstellung eines optisch aktiven Amins, das als Zwischenprodukt in der Synthese eines von der BASF vertriebenen Maisherbizids benötigt wird. Zusammengefasst liegt die Produktionskapazität aller Anlagen bei etwa 5.000 t/a.

**Zu welchem Zeitpunkt war die Bedeutung enantiomerenreiner Wirkstoffmoleküle für die Herstellung von Pharmazeutika und Pflanzenschutzmitteln erstmals abzusehen?**

**K. Ditrich:** Dass die beiden Enantiomere eines Moleküls im lebenden Organismus völlig unterschiedliche Wirkungen hervorrufen können, ist schon lange bekannt. Geradezu ein Klassiker ist die Aminosäure Asparagin, die in der natürlichen, z.B. im Spargel vorkommenden L-Form bitter schmeckt, während die unnatürliche D-Form die für die Geschmacksempfindung „süß“ zuständigen Rezeptoren anspricht. Im Bereich der Pharmazeutika weiß man spätestens seit den zu Beginn der 1960er Jahre aufgetretenen Vorkommnissen um das Beruhigungs- und Schlafmittel Contergan, dessen Wirkstoff Thalidomid in der S-Form ungeborenes Leben schädigt, um die Bedeutung der Enantiomerenreinheit eines Wirkstoffs. Im Bestreben, solche völlig inakzeptablen Nebenwirkungen von vornherein auszuschließen, bevorzugten es die Pharmafirmen, chirale Wirkstoffe nur noch in enantiomerenreiner Form an den Markt zu bringen. Auch im

Bereich des Pflanzenschutzes ist seit Mitte des letzten Jahrhunderts bekannt, dass in vielen Fällen nur ein Enantiomer eines racemischen Wirkstoffs die gewünschte Wirkung entfaltet. So ist z.B. nur das von der BASF unter dem Namen Outlook vermarktete S-Enantiomer des Herbizids Frontier biologisch aktiv: Aus ökonomischer und ökologischer Sicht macht es natürlich wenig Sinn, auch das unwirksame, spiegelbildliche Isomer auf den Acker auszubringen.

Als Resultat all dieser Erkenntnisse hat seit der Mitte des letzten Jahrhunderts eine starke Nachfrage nach stereochemisch einheitlichen, so genannten „homochiralen“ Synthesebausteinen eingesetzt. Die Biokatalyse erwies sich als eine Schlüsseltechnologie in der Synthese solcher Zwischenverbindungen.

**Können Sie sagen, mit welchen Projekten Sie sich gegenwärtig befassen?**

**K. Ditrich:** Schwerpunkt meiner Tätigkeiten ist die Synthese und Produktion optisch aktiver Amine. Ich bin überzeugt davon, dass wir mit Recht behaupten können, dass sich die BASF in dieser Substanzklasse einen guten Ruf in der Pharmabranche erworben hat. Getreu unserem Motto: „Wir helfen unseren Kunden erfolgreich zu sein“, sind wir auch bereit, schon in einer sehr frühen Phase die Entwicklung eines neuen Wirkstoffs durch die Synthese erster Kilomengen eines benötigten optisch aktiven Zwischenprodukts zu

**nologie – auch industrielle Biotechnologie genannt. Seit wann beschäftigt sich die BASF mit biotechnologischen Verfahren und welches Potential sehen Sie für diese Schlüsseltechnologie des 21. Jahrhunderts in anderen Bereichen?**

**K. Ditrich:** Die BASF ist seit den frühen 80er Jahren im Bereich der Weißen Biotechnologie aktiv. Erste Erfolge waren biokatalytisch hergestellte Zwischenprodukte für die Synthese optisch aktiver Herbizide und die fermentativen Verfahren zur Produktion von Vitaminen (Vitamin B2) und Aminosäuren. Ob die Weiße Biotechnologie jemals eine bedeutende Rolle in der Herstellung von einfachen, z. Zt. auf Petrochemiebasis produzierten Großchemikalien einnehmen wird, erscheint mir zweifelhaft. Dagegen bin ich fest davon überzeugt, dass sie in der Zukunft eine große Rolle bei der Gewinnung von Energieträgern wie Bioethanol, Biobutanol oder Biogas aus nachwachsenden Rohstoffen spielen wird. In Zeiten der knapper werdenden fossilen Ressourcen wird es zunehmend wichtiger, das – zudem meist sogar noch CO<sub>2</sub>-neutrale – Synthesepotential der Natur noch effizienter zu nutzen und gerade dabei wird den Biokatalysatoren eine bedeutende Rolle zukommen.

#### ■ Kontakt:

Professor Dr. Klaus Ditrich  
BASF SE, Ludwigshafen  
Tel.: 0621/60-41734  
klaus.ditrich@basf.com  
pharma-intermediates-europe@basf.com  
www.basf.com

## Katalysatoren für Hydrierreaktionen

BASF Catalysts stellte auf der CPhI Worldwide die ersten beiden Katalysatoren auf Basis der BASF-Technologieplattform Nano Select für den Einsatz in Feinchemie- und Pharmaanwendungen vor: NanoSelect LF 100 und Nano Select LF 200. Die beiden Katalysatoren wurden speziell mit dem Ziel konzipiert, die Marktnachfrage

nach bleifreien Ersatzprodukten für die seit langem etablierten Lindlar-Katalysatoren zu befriedigen. Die Katalysatoren zeichnen sich durch ihre exakt eingestellten, unimodalen Palladium-Nanocluster aus und zeigen in selektiven Hydrierreaktionen eine identische Aktivität und Selektivität wie Lindlar-Katalysatoren. „Die

BASF-Katalysatoren sind eine umweltfreundliche Alternative zu Lindlar-Katalysatoren“, sagt Dr. Hans Donkervoort, der globale Technologiemanager für diese Produkte. „Darüber hinaus bieten sie durch ihren deutlich geringeren Edelmetallgehalt zudem erhebliche Kosteneinsparungen.“

■ www.basf.de