

Statusbericht an die Deutsche Bundesstiftung Umwelt
im September 2018 (vertrauliche Version) /
im August 2019 (Version zur Veröffentlichung)

Förderschwerpunkt „Nachhaltige Pharmazie“:

**“ProCef - Nachhaltige Produktion von β -Lactam-
Antibiotika“**

AZ 31723-32

Kurztitel

ProCef - Nachhaltige Produktion von β -Lactam-Antibiotika

Inhaltsverzeichnis

1	KURZVORSTELLUNG DES PROJEKTVORHABENS	1
2	ÜBERSICHT DER VERBUNDPARTNER	4
3	„HIGHLIGHTS“ DES PROJEKTVERLAUFS	5
4	ERGEBNISSE UND DISKUSSION	7
4.1	UNIVERSITÄT BIELEFELD, ORGANISCHE CHEMIE I (PROF. GRÖGER)	7
4.1.1	<i>Übersicht und Kurzzusammenfassung der Arbeiten</i>	7
4.2	PROVADIS SCHOOL OF INTERNATIONAL MANAGEMENT AND TECHNOLOGY, FACHBEREICH CI (PROF. BAYER)	21
4.2.1	<i>Zielsetzung und Kurzübersicht der Arbeiten</i>	21
4.2.2	<i>Arbeiten zur 3'-Derivatisierung</i>	21
4.2.3	<i>Charakterisierung der Wärmekapazitäten des Mikroreaktionssystems</i>	29
4.2.4	<i>Arbeiten zur 7'-Derivatisierung</i>	30
4.2.5	<i>Fazit & Ausblick</i>	37
4.3	INVENIOS EUROPE GMBH (DIPL.-ING. SCHOLZ, DIPL.-ING. FRANGOS)	38
4.3.1	<i>Einleitung</i>	38
4.3.2	<i>Projektziel</i>	38
4.3.3	<i>Bericht zu den einzelnen Arbeitspaketen mit Beteiligung von Invenios</i>	39
4.3.4	<i>Zusammenfassung</i>	49
4.4	SANDOZ INDUSTRIAL PRODUCTS GMBH (DR. SCHLEICH, DR. SCHÖDEL, DR. KÖNIG).....	50
4.4.1	<i>Projektbegleitung und unterstützende Projektarbeiten</i>	50
4.4.2	<i>Aktivierungsverfahren zur Amidierung der 7'-Position von 7-ACA</i>	50
4.5	ÖKOBILANZIELLE BEWERTUNG DES VERFAHRENS	51
4.5.1	<i>Einleitung und betrachtete Arten der Umweltentlastung</i>	51
5	MEILENSTEINE UND ZEITPLAN	56
6	ORGANISATORISCHES (PROJEKTTREFFEN)	60
6.1	PROJEKTTREFFEN DER PROJEKTPARTNER:	60
6.2	TELEFONKONFERENZEN DER PROJEKTPARTNER AUF BASIS VON HIERFÜR VORBEREITETEN PROJEKTPRÄSENTATIONEN (ORGANISIERT DURCH SANDOZ INDUSTRIAL PRODUCTS GMBH):	60
7	PUBLIKATIONEN UND PATENTANMELDUNGEN	61
7.1	PUBLIKATIONEN	61
7.2	PATENTANMELDUNG.....	61
7.3	KONFERENZBEITRÄGE	61
7.4	ABSCHLUSSARBEITEN	62

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Bedeutung der Antibiotika und Cephalosporin-basierender β -Lactamantibiotika	1
Abb. 2: Ziel des angestrebten Projektvorhabens	2
Abb. 3: Projektkonzept, Zusammenarbeit der Projektpartner und ausgewählte Ergebnisse	5
Abb. 4: 7'- und 3'-Modifizierungen der Wirkstoff-Zwischenstufe 7-ACA	7
Abb. 5: Übersicht der Strategien zur Herstellung des „Schlüssel-Wirkstoffs“ Cefotaxim	8
Abb. 6: Umsetzung von ATMO-H (1) mit 7-ACA (7).....	10
Abb. 7: T3P®-basierte Amidbildung von ATMO-H (1) mit 7-ACA (7)	11
Abb. 8: Übersicht des Verlaufs der Tosyl-Route zur Herstellung von Cefotaxim (9).....	12
Abb. 9: Das Tosylchloridverfahren als Plattformprozess für die Synthese verschiedener Cephalosporine	16
Abb. 10: Aufbau der Versuche zur Herstellung von Cefotaxim im Mikroreaktor.....	17
Abb. 11: Chromatogramm des Tosylchloridverfahrens im Flowreaktor mit Methanol nach 15 min Rühren	18
Abb. 12: Enzymscreening zur Verschiebung des Diastereomerenverhältnis	18
Abb. 13: Untersuchung der $\Delta 2$ Isomerisierung von AMCA-Proxetil (17)	19
Abb. 14: Diastereomerenreine Referenzverbindungen	20
Abb. 15: Übersicht zur 3'-Derivatisierung	21
Abb. 16: Übersicht der Ausbeute an TACS (20) bei unterschiedlichen Verweilzeiten und Temperaturen	22
Abb. 17: Darstellung von TACS (20).....	22
Abb. 18: Aufbau des Mikroreaktorsystems (20).....	23
Abb. 19: Aufbau des Reaktionssystems.....	23
Abb. 20: Einfluss der Konzentration auf die Selektivität bei konstantem pH-Wert von 7,0	24
Abb. 21: Mikroreaktorsystem des zweistufigen Systems.....	25
Abb. 22: Reaktionsschema zur Darstellung von 7-ACT (21)	26
Abb. 23: DoE-Plot der Selektivität von 7-ACT (21)	27
Abb. 24: Raman-Analytik zur Reaktionsverfolgung bei 100 °C.....	27
Abb. 25: Darstellung des Thiocarbonsäuresalzes (26).....	28
Abb. 26: Darstellung von 1-CFT (22).....	28
Abb. 27: Aufheizstrecke innerhalb des Reaktionssystems bei Nu = 4,36.....	30
Abb. 28: Tosylchlorid-Verfahren zur Herstellung von Cefotaxim (9).....	31
Abb. 29: Versuchsaufbau	32
Abb. 30: Analytik der Rohlösungen, oben: DCM, unten: MeOH	32
Abb. 31: Aufbau des Reaktionssystems zur kontinuierlichen Herstellung von Cefotaxim.....	33
Abb. 32: Schlauchreaktor mit Y-Mischer befüllt mit Reaktionsgemisch	34
Abb. 33: Sedimentationseffekte bei unterschiedlichen Verweilzeiten	34
Abb. 34: Chromatogramm zum Feststoffgemisch (oben) und Überstand, Standzeit t = 10 min	36
Abb. 35: TACS Synthese.....	39
Abb. 36: Interdigital Mischer	39
Abb. 37: Y-Mischer	39
Abb. 38: Single-Channel-Reaktor	40
Abb. 39: Nebenprodukt ADCA.....	40
Abb. 40: Quenchreaktor	40
Abb. 41: Dwell device Reaktor mit integriertem Mischsystem	41
Abb. 42: Split and Recombine Reaktor.....	41
Abb. 43: Vergleich Gegen- und Gleichstromführung	42

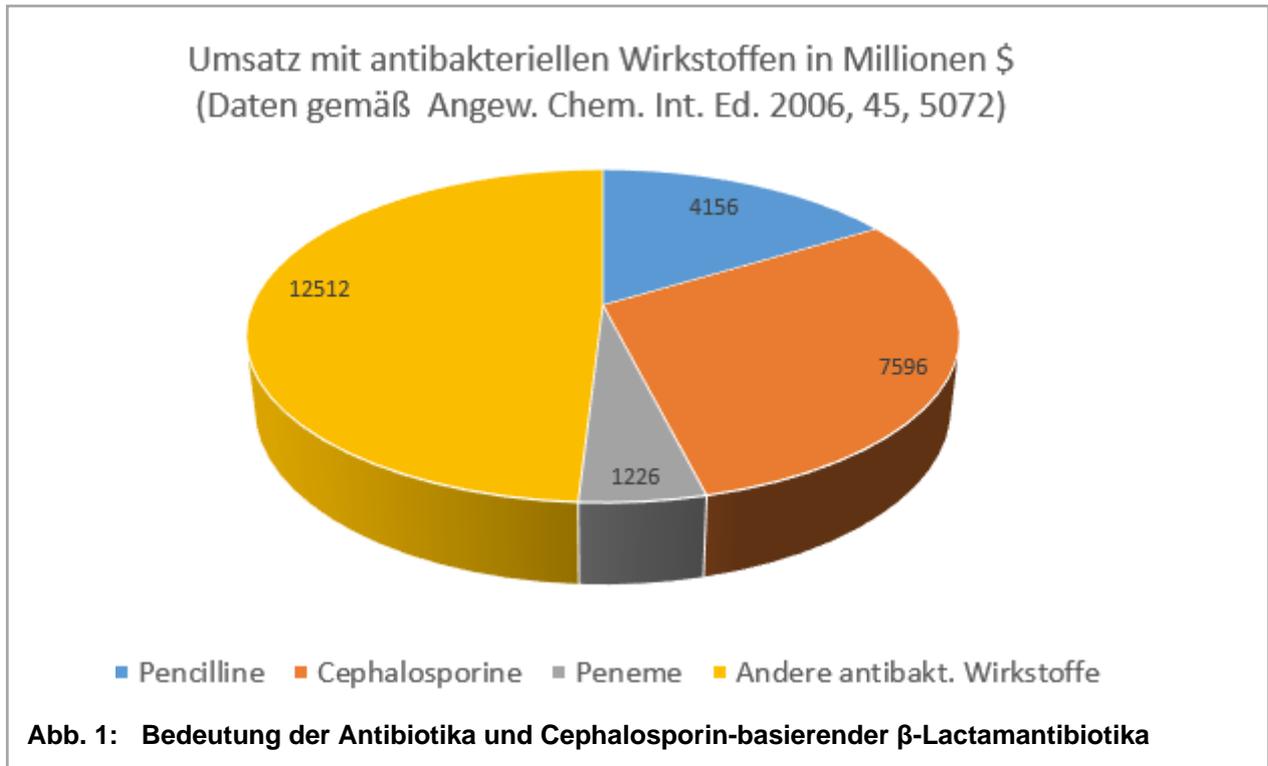
Abb. 44: Erste Version der Laboranlage	43
Abb. 45: Neuer Temperaturregler.....	43
Abb. 46: Fließbild verbesserte Laboranlage	44
Abb. 47: Technische Zeichnung der Reaktor-Aufnahme.....	45
Abb. 48: Aufbau der Pumpeneinheit.....	46
Abb.: 49 Kalibriergeraden über 0,5, 1 & 2 Stunden	47
Abb. 50: Kalibriergeraden über 1, 2, 5 & 10 Minuten	47
Abb. 51: 3D-Modell Gehäuse der Steuereinheit	48
Abb. 52: Touch-Panel der Firma SABO	48
Abb. 53: Sankey-Diagramm zum „benchmark“-Verfahren der MAEM-Route	53
Abb. 54: Sankey-Diagramm zum „benchmark“-Verfahren der Tosylchlorid-Route.....	53
Abb. 55: Sankey-Diagramm zum Projekt relevante alternativen Verfahren der Tosylchlorid-Route	54

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Temperatureinfluss bei der CDI-vermittelten Amidierung der 7'-Position von 7-ACA.....	9
Tab. 2: Umsätze für die Amidierung von ATMO-H (1) mit 7 ACA (7) unter Verwendung von DMT-MM (8) in verschiedenen Lösungsmitteln	10
Tab. 3: Experimentelle Untersuchungen zu Lösungsmittelalternativen für Dimethylacetamid.....	13
Tab. 4: Experimentelle Untersuchungen zu Lösungsmittelalternativen für Dichlormethan	14
Tab. 5: Experimentelle Untersuchungen zu alternativen Basen für Triethylamin.....	15
Tab. 6: Experimentelle Untersuchungen zu alternativen Basen für Triethylamin.....	17
Tab. 7: Parameterraum des Screenings	23
Tab. 8: Einfluss von Verweilzeit und Temperatur auf den Umsatz von 7-ACA (7) und die Reaktionsausbeute von Cefotaxim (9).....	34
Tab. 9: Fällung mit Ameisensäure.....	35
Tab. 10: Fällung mit Ameisensäure mit verschiedenen Standzeiten.....	35
Tab. 11: Meilensteinplanung zum Projektvorhaben und aktueller Stand (Cluster I).....	57
Tab. 12: Meilensteinplanung zum Projektvorhaben und aktueller Stand (Cluster II).....	58
Tab. 13: Meilensteinplanung zum Projektvorhaben und aktueller Stand (Cluster III).....	59

1 Kurzvorstellung des Projektvorhabens

Das Forschungsvorhaben hat einen unmittelbaren Bezug zu einem der zweifelsohne bedeutendsten pharmazeutischen Produktklassen unserer Zeit, den Antibiotika. Beispielsweise wurden diese in einer kürzlichen Ausgabe von *Chemical & Engineering News* als eine der „9 Ways that Chemistry Changed the World“ benannt (J. Fischman, *Chem. Eng. News* **2013**, 91(36), 26-27). Die wirtschaftliche Bedeutung der Antibiotika wird zudem sichtbar bei Betrachtung der meistverkauften pharmazeutischen antibakteriellen Wirkstoffe gemäß in F. von Nussbaum et al., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 5072-5129 erwähnter Marktanalyse zu Umsätzen der wichtigsten antibakteriellen Substanzklassen im Jahr 2004. Demnach lag der Gesamtumsatz für β -Lactam-basierenden Antibiotika, umfassend die Produktklassen der Penicilline, Cephalosporine und Peneme, bei insgesamt ca. 13 Milliarden US-\$, entsprechend einem Gesamtanteil an antibakteriellen Wirkstoffen von 51% (Abb. 1). Die beiden kommerziell bedeutsamsten Antibiotika-Klassen bilden dabei die Cephalosporine (30% Anteil, entsprechend 7.596 Milliarden US-\$) und Penicilline (16% Anteil, entsprechend 4.156 Milliarden US-\$), wobei die kommerziell bedeutenden Wirkstoffe dieser beiden Antibiotika-Klassen nicht die Naturstoffe, sondern darauf basierende, semi-synthetische Derivate sind. Während die Schlüsselintermediate (6-APA, 7-ACA) auf umweltfreundlichen Wege zugänglich sind, gilt die ebenfalls seit Jahrzehnten etablierte Produktion der Wirkstoffe als unverändert problematisch aus Sicht der Nachhaltigkeit.



Das Forschungsvorhaben ist auf dieses Problem der fehlenden Nachhaltigkeit der heute angewandten Produktionsprozesse ausgerichtet und zielte auf die Entwicklung innovativer und umweltfreundlicher Synthesen semisynthetischer Cephalosporin-Antibiotika unter Vermeidung der

Nachteile aktueller Produktionsprozesse ab. Zugleich muss ein solches neues Verfahren, das im Wettbewerb mit den heutigen Prozessen stehend, ökonomisch attraktiv sein. Als Ausgangsverbindung soll die heute bereits auf nachhaltigem Wege hergestellte Zwischenstufe 7-ACA fungieren. Besonders im Fokus des Projektvorhabens stehende Cephalosporin-Antibiotika sind die wirtschaftlich bedeutenden und bereits im Tonnen-Maßstab produzierten Produkte Cefotaxim, Ceftriaxon und Cefodizim (Abb. 2). Die Verbindung Cefotaxim ist dabei von der WHO in der „World Health Organization's List of Essential Medicines“ gelistet.

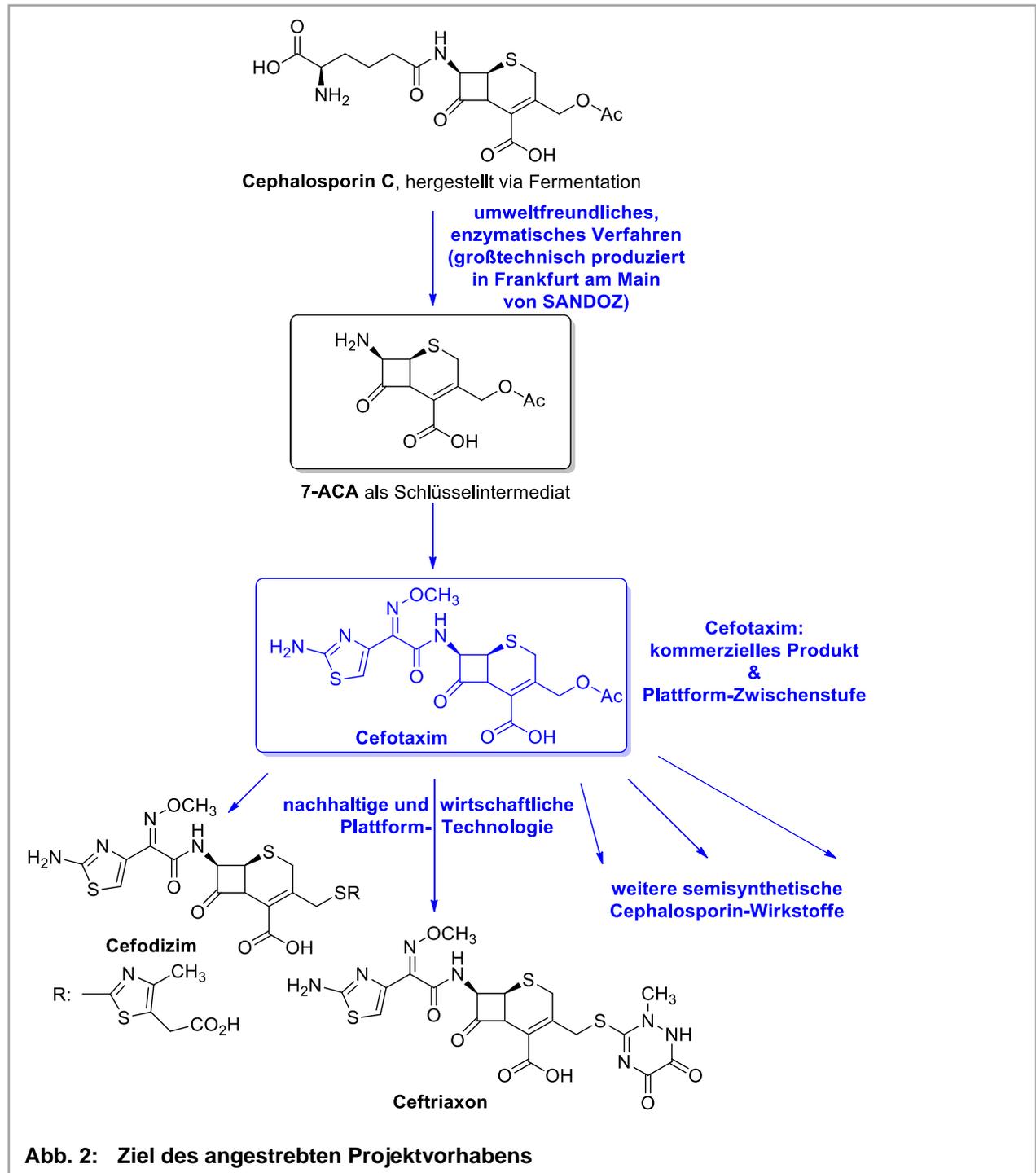


Abb. 2: Ziel des angestrebten Projektvorhabens

Das Ziel des angestrebten Projektvorhabens bestand in der Entwicklung einer neuen, atomökonomischen und wirtschaftlich sowie ökologisch vorteilhaften Technologie-Plattform für Cefotaxim

als einer einheitlichen „Plattform-Zwischenstufe“. Ausgehend von Cefotaxim sollten dann im Gegensatz zur heutigen Verfahrensweise durch neue Prozesse wiederum alle projektrelevanten Cephalosporin-Antibiotika synthetisch in einfacher Weise zugänglich gemacht werden. Gerade im Sinne der „economy of scale“ und der Produktionslogistik ist eine solche für alle Zielprodukte einheitliche Vorstufe (Cefotaxim) auch wirtschaftlich wünschenswert. Diese Plattform-Zwischenstufe sollte anschließend im Sinne einer industriell anwendbaren „Plattform-Technologie“ durch neuartige Kopplungsreaktionen einen generellen Zugang zu einer Vielzahl semisynthetischer Cephalosporin-Antibiotika, beispielsweise Cefodizim, Ceftriaxon und Cefpodoxim, eröffnen. Angestrebte Kennzeichen sind für alle Syntheseverfahren exzellente Raum-Zeit-Ausbeuten, Substratkonzentrationen und Isolierausbeuten (Isolierungen wurden jedoch nicht durchgeführt). Darüber hinaus sollen die neuen Verfahren nach Erarbeitung geeigneter Reaktionsbedingungen in den technischen Maßstab überführt werden und über ein hohes Maß an Robustheit verfügen. Insgesamt wird mit diesem innovativen Verfahrenskonzept eine Verbesserung der Ökobilanz und der Wirtschaftlichkeit angestrebt.

Grundlegender Unterschied der im Rahmen dieser neuen Technologieplattform zum Einsatz kommenden Transformationen im Vergleich zu den wenig nachhaltigen aktuellen Verfahren sind der Einsatz alternativer, ökonomisch als auch ökologisch attraktiver Carboxylgruppen-Aktivatoren und insbesondere „grüner“ Lösungsmittel sowie kontinuierlicher mikroreaktionstechnischer Systeme. Für die Durchführung des Forschungsvorhabens haben sich mit der Universität Bielefeld, der Proxadis Hochschule im Industriepark Frankfurt Höchst und der Sandoz GmbH als projektbegleitender Großindustrie drei Partner zusammengefunden, die bereits Vorerfahrungen auf dem Gebiet der Cephalosporin-Synthesen bzw. deren Durchführung in Mikroreaktoren hatten. Für die verfahrens- und apparatetechnische Optimierung des Mikroreaktor-Prozesses war als KMU die Firma Invenios Europe GmbH, Langen, beteiligt. Die Firma Sandoz betrieb im Industriepark Frankfurt bis 2016 einen Produktionsbetrieb für die Synthese von semisynthetischen Cephalosporinen und zugleich eine der weltweit größten Produktionsanlagen für die Cephalosporin-Zwischenstufe 7-ACA auf Basis einer Fermentation von Cephalosporin C in einer der größten Fermentationsanlagen Deutschlands.

Damit und aufgrund der Teilnahme an Projektbesprechungen und Telefonkonferenzen war eine effiziente und industriell orientierte Entwicklung gewährleistet. Dies war für den Projekterfolg von hoher Bedeutung, da zumal ein hoher wirtschaftlicher Druck durch asiatische Konkurrenten gegeben war und ist.

2 Übersicht der Verbundpartner

Das auf 36 Monate Gesamtlaufzeit konzipierte interdisziplinäre Verbundprojekt beinhaltete nachfolgende Partner und die jeweils zu bearbeitenden Schwerpunkte:

Verbundpartner	Schwerpunkte
(1) Universität Bielefeld (UB) Prof. Gröger (Koordinator)	Organische Synthese, Syntheseentwicklung insbesondere von Amidsynthesen für Cephalosporin-Antibiotika, Prozessoptimierung, Ökoeffizienzanalyse
(2) Proxadis Hochschule Frankfurt (PHS) Prof. Bayer	Mikroreaktionstechnik, kontinuierliche Produktionsverfahren und -intensivierung für Cephalosporin-Antibiotika, Scale-up, Ökoeffizienzanalyse
(3) Invenios Europe GmbH, Langen (IE) Dipl.-Ing. Scholz, Dipl.-Ing. Frangos	Mikroreaktionstechnik, Design und Bau von Mikroreaktoren, verfahrens- und apparatetechnische Optimierung von Mikroreaktorprozessen, Ökoeffizienzanalyse
(4) Sandoz Industrial Products GmbH (SIP) Dr. Schleich, Dr. Schödel, Dr. König	Projektunterstützung bei Prozessentwicklung, Scale-up, Pilotierung der Produktionsverfahren im technischen Maßstab, wirtschaftliche Evaluierung und Ökoeffizienzanalyse

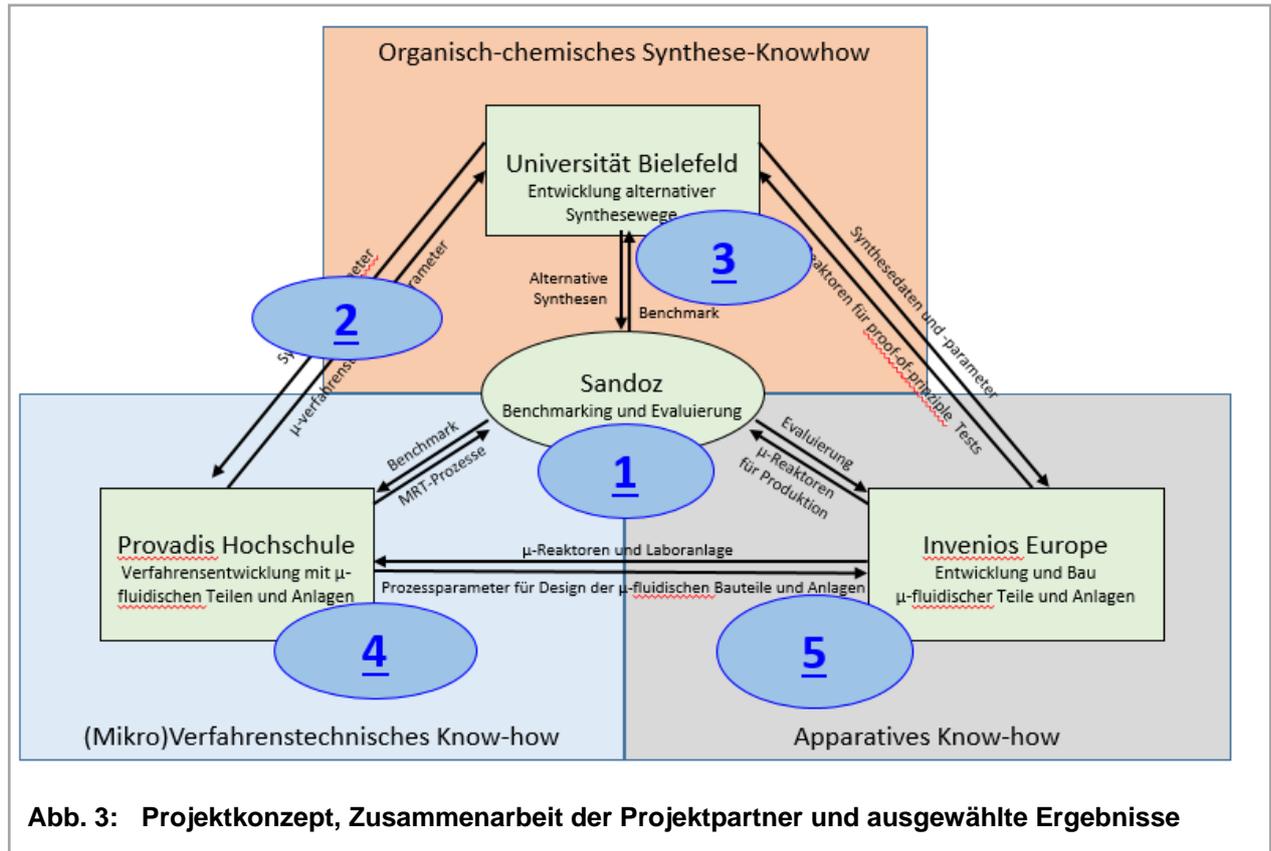
Eine Übersicht über die Vernetzung in diesem in hohem Maße interdisziplinären Projekt gibt Abbildung 3 im nachfolgenden Kapitel 3 zu bereits erzielten „Forschungs-Highlights“.

Besonders sei auch auf den intensiven Austausch hingewiesen mit einer Reihe von Projekttreffen an der Universität Bielefeld bzw. am Industriepark Höchst, Frankfurt sowie sehr regelmäßigen, insgesamt weit über 20 Telefonkonferenzen auf Basis von jeweilig hierfür vorbereiteten Projektpräsentationen zum aktuellen Projektstand (siehe auch Kapitel 6). Unterstützt wurde der Informationsaustausch durch die vom Industriepartner Sandoz eingerichtete Internet-Plattform „DropBox“ als Medium zum Informationsaustausch.

Die Gesamtkoordination des Projektes erfolgte durch Prof. Gröger (**UB**).

3 „Highlights“ des Projektverlaufs

In diesem Kapitel erfolgt vorab zu den in den Folgekapiteln enthaltenen ausführlichen Beschreibungen eine Zusammenfassung ausgewählter Forschungsergebnisse als „highlights“ des Projektvorhabens (Oktober 2014 bis März 2018). Diese verdeutlichen zum einen den erfolgreichen Projektverlauf und Forschungsfortschritt, zum anderen aber auch die hohe Vernetzung und Interdisziplinarität (siehe diesbezüglich auch Kapitel 6 mit einer Aufstellung bisheriger Projekttreffen). Die Gebiete, auf denen diese „Highlights“ erzielt wurden, sind farblich in Abb. 3 zudem in **blauer Farbe** dargestellt.



Im Nachfolgenden sind diese Highlights kurz zusammengefasst dargestellt:

Highlight 1 (Uni Bielefeld, Provalidis Hochschule, Invenios Europe, Sandoz):

In diesem Verbundvorhaben erfolgten ein sehr intensiver Austausch und eine enge Projektzusammenarbeit. Dies wird unterstrichen durch die stattgefundenen regelmäßigen Projekttreffen an der Universität Bielefeld bzw. am Industriepark Höchst, Frankfurt, sowie durch die insgesamt 29 durchgeführten Telefonkonferenzen auf Basis von jeweilig hierfür vorbereiteten Projektpräsentationen zum aktuellen Projektstand. Auch erfolgte eine vielfältige Bereitstellung an Proben, Analytik und Syntheseprotokollen durch den Industriepartner. Zudem konnte eine ausführliche Umweltbetrachtung erarbeitet werden.

Highlight 2 (Uni Bielefeld, Provadis Hochschule):

Über die intensive Zusammenarbeit hinausgehend wurden Aufenthalte von Mitarbeitern in der jeweilig anderen Arbeitsgruppe durchgeführt, um ihnen einen Einblick in das komplementäre Tätigkeitsfeld zu ermöglichen. So erhielt Herr Pieper (AK Prof. Gröger) bei einem mehrtägigen Aufenthalt im AK Prof. Bayer einen detaillierten Einblick in Aufbau und Funktionsweise von Mikroreaktoren, auf deren Basis er die Mikroreakorteknologie im AK Prof. Gröger etablierte. Herr Kumpert, AK Prof. Bayer, führte zwei Forschungsaufenthalte im AK Prof. Gröger durch, wobei ein Highlight die erstmalige Cefotaxim-Synthese im Mikroreaktor mit Suspensionen darstellte.

Highlight 3 (Uni Bielefeld, Sandoz Industrial Products):

In enger Zusammenarbeit mit dem Industriepartner Sandoz Industrial Products und auf Basis eines von Sandoz bereitgestellten Protokolls für die Herstellung von Cefotaxim erfolgte auf dem Wege der Tosylchlorid-Route erfolgreich ein Solvens-Engineering unter Ersatz des industriell gängigen aber problematischen Lösungsmittels Dichlormethan durch als nachhaltig eingestufte Solventien (gemäß u.a. dem „*CHEM21 selection guide of classical- and less classical-solvents*“). Beispielsweise wurde mit Methanol eine Ausbeute von 95 % erzielt, so dass der Einsatz von „grünen“ Lösungsmitteln (insbesondere Methanol, Propylencarbonat) eine vielversprechende Perspektive auf einen hochnachhaltigen wie auch wirtschaftlich kompetitiven Produktionsprozess für Cefotaxim eröffnet.

Highlight 4 (Provadis Hochschule, Invenios Europe, Sandoz Industrial Products):

Mit großem Erfolg verliefen die ebenfalls in enger Zusammenarbeit mit der Firma Sandoz Industrial Products durchgeführten sowie durch Bereitstellung geeigneter Mikroreaktor-Bauteile von Invenios Europe unterstützten Mikroreaktionstechnik-Versuche im AK Prof. Bayer zur 3'-Funktionalisierung auf dem Wege einer allylischen Substitution von 7-ACA durch thermische Aktivierung. Beispielsweise wurden im rein wässrigen Reaktionssystem durch geschickte Wahl von Verweilzeit (im wenigen Minuten-Bereich) und Temperatur sogar bei deutlich über 70 °C eine hohe Produktausbeute des β -Lactam-Zwischenprodukts TACA von >80% erzielt. Diese Ausbeuten liegen sogar über der des im *batch*-Verfahrens bei 70°C nach 1h erzielten Ausbeute.

Highlight 5 (Invenios Europe, Provadis Hochschule):

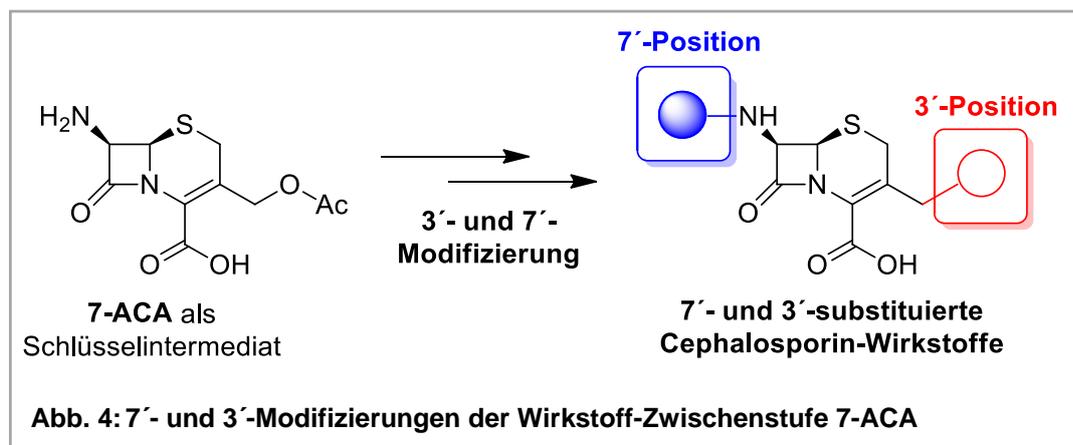
Beim KMU-Partner Invenios Europe erfolgte ein umfassender Versuchsaufbau zum Testen von Mikroreaktoren, wobei verschiedene Reaktortypen (Mischer) für die Evaluierungsversuche zum Mischdesign im AK Prof. Bayer verwendet wurden. Zudem wurden erfolgreich Mikroreaktor-Vorrichtungen zum „Quenchen“ der Reaktion errichtet. Die wissenschaftliche (Bachelor-)Arbeit hierzu vom Invenios-Mitarbeiter, Herr Krämer, erfolgte im AK Prof. Bayer und unterstreicht die enge Kooperation zwischen Invenios und AK Prof. Bayer. Das Quench-System ermöglicht ein „schlagartiges“ Herunterkühlen heißer Produktströme unter Vermeidung von Nebenreaktionen.

4 Ergebnisse und Diskussion

4.1 Universität Bielefeld, Organische Chemie I (Prof. Gröger)

4.1.1 Übersicht und Kurzzusammenfassung der Arbeiten

Zunächst lag der Fokus auf der Untersuchung von verschiedenen Aktivierungsmechanismen für die Seitenkette ATMO-H zur 7'-Modifizierung von 7-ACA unter Ausbildung von Cefotaxim. Hierbei wurde eine Vielzahl von Reagenzien- als auch Katalysator-basierten Methoden synthetisch evaluiert und priorisiert (siehe nachfolgende Abschnitte). Ein erzieltes „highlight“ ist die im Rahmen der Tosylchlorid-Aktivierungsrouten gefundene Verfahrensweise unter Einsatz von „grünen“ Lösungsmitteln (u.a. Methanol), die eine vielversprechende Perspektive auf einen hochnachhaltigen wie auch wirtschaftlich kompetitiven Produktionsprozess für Cefotaxim eröffnet. Parallel wurde einleitend auch die 3'-Aktivierung von 7-ACA untersucht. Obig genanntes „highlight“ wurde weitergehend untersucht und es konnte die Tosylchlorid-Aktivierungsrouten für die Synthese von vier Cephalosporinen ausgeweitet werden. Für Cefpodoxim und Cefotaxim konnte eine Übertragung auf ein „flow-setup“ erfolgreich durchgeführt werden. Abschließend wurde das Zielmolekül Cefpodoximproxetil, das im Rahmen der Tosylchlorid-Aktivierungsrouten hergestellt wurde, auf Nebenreaktionen untersucht. Dabei konnten Literatur-unbekannte Verbindungen isoliert werden.



4.1.1.1 Aktivierungsverfahren zur Amidierung der 7'-Position von 7-ACA

Übersicht

Zunächst lag der Fokus der Forschungsarbeiten auf der Untersuchung von verschiedenen Aktivierungsmechanismen für die Seitenkette ATMO zur Ausbildung der Amidbindung von Cefotaxim durch Umsetzung mit 7-ACA (= Amidierung in 7'-Position). Hierbei wurde eine Vielzahl von Syntheseansätzen verfolgt, die in Abb. 5 als Übersicht dargestellt sind. Diese Ansätze teilen sich in zwei Gruppen auf: (i) Katalysator-vermittelte Verfahren (unter Einsatz des Esters der Carbonsäurekomponente, ATMO-Et) bzw. (ii) Reagenzien-vermittelte Verfahren (unter direktem Einsatz der Carbonsäurekomponente, ATMO-H). Für beide Vorgehensweisen wurden wiederum zahlreiche

Varianten und Synthesekonzepte untersucht, wobei aufgrund der sehr umfangreichen „Screening-Studie“ von potentiell geeigneten Methoden zur Amid-Knüpfung im Folgenden aus Platzgründen nur auf ausgewählte Beispiele eingegangen werden kann.

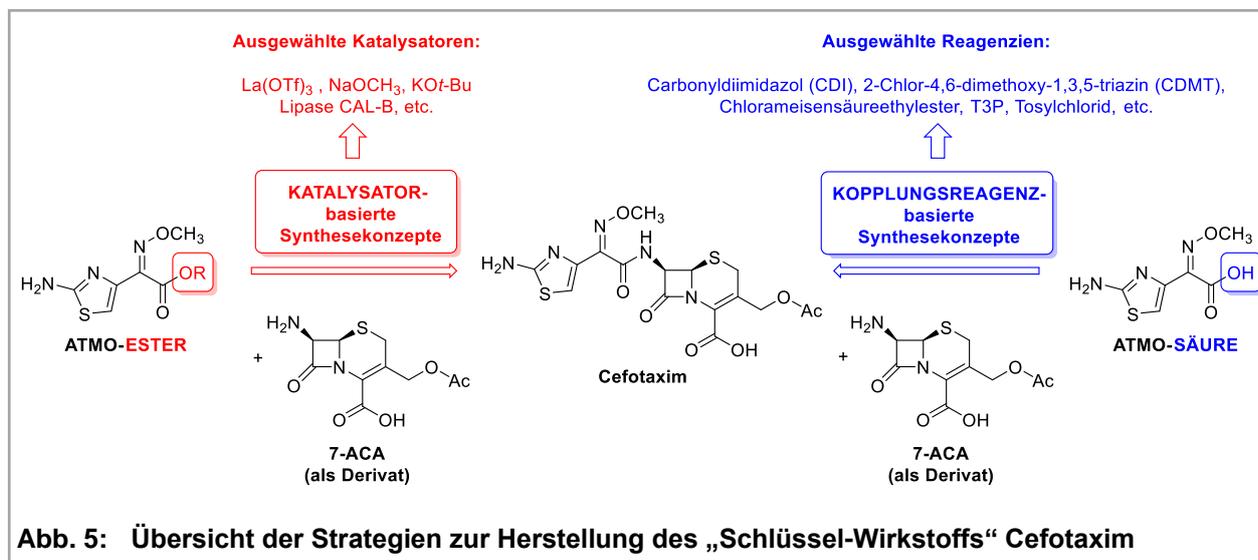


Abb. 5: Übersicht der Strategien zur Herstellung des „Schlüssel-Wirkstoffs“ Cefotaxim

Ein Schwerpunkt lag, da in der pharmazeutischen Industrie bei Amidsynthesen (die 16 % aller in der Pharmaindustrie zum Einsatz kommenden Reaktionen ausmachen^[1]) oftmals zum Einsatz kommend, auf der Reagenzien-basierenden Aktivierung der Carbonsäure-Komponente durch Überführung in ein geeignetes gemischtes Anhydrid. Im Detail erfolgt die Aktivierung der ATMO-H-Carbonsäure unter *in situ*-Bildung eines Anhydrids mit einem vorzugsweise wenig toxischen und preisgünstigen Reagenz, gefolgt von einer *in situ*-Umsetzung des resultierenden Anhydrids mit 7-ACA in einem nachhaltigen Lösungsmittel-System. Diese Methode ist in den nachfolgenden Kapiteln (CDI-, CDMT-, T3P®- und Tosylchlorid-Route) ausführlicher erläutert. Zudem wurden weitere Reagenzien eingesetzt, wobei diese Versuche bislang nicht vielversprechend verliefen und entsprechend im Folgenden nicht im Detail beschrieben werden.

Auch Katalysator-basierende Reaktionen wurden untersucht, unter anderem wurde Lanthan(III)-triflat und Natriummethylat als Katalysatoren eingesetzt. Hierbei konnte der als Reagenz verwendete Ester ATMO-Et nicht mit $\text{La}(\text{OTf})_3$ amidiert werden (sowohl bei Einsatz von 7-ACA als auch Benzylamin als Aminkomponente). Die Verwendung von NaOMe lieferte mit Benzylamin (als Modell-Amin) in Kombination in Toluol keine Produktbildung, mit Methanol als Solvens konnten Spuren des Produkts im Massenspektrum detektiert werden, wobei gemäß NMR der Umsatz bei $< 1\%$ liegt. Unter lösungsmittelfreien Bedingungen wurde ein Umsatz von 10 % erreicht, diese Reaktionsführung ist jedoch nicht auf die Reaktion mit 7-ACA übertragbar.

Zusammenfassend zeigten sich sämtliche dieser Katalysator-vermittelten Verfahren als deutlich weniger geeignet als die Reagenzien-vermittelte Amidknüpfung von ATMO-H und 7-ACA zur Ce-

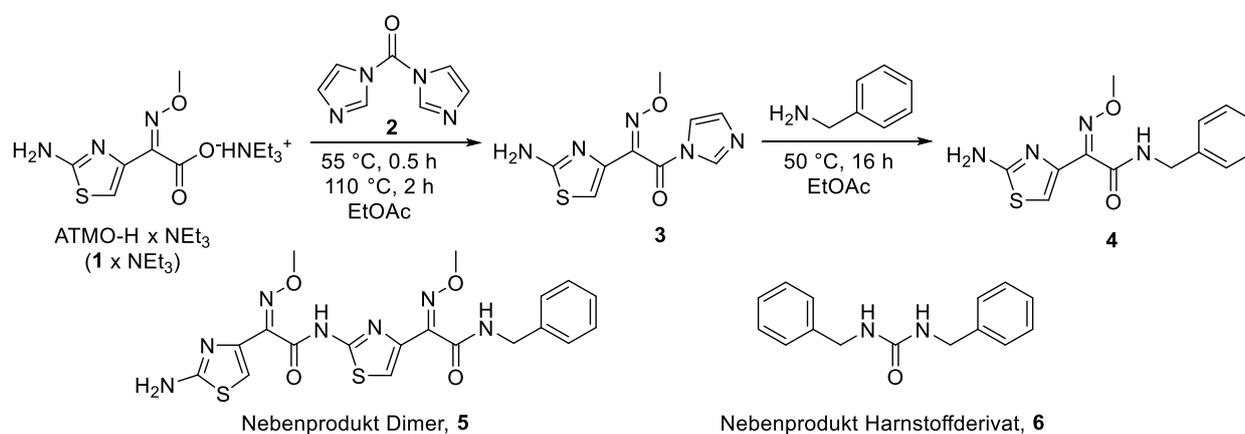
¹ J. R. Dunetz, J. Magano, G. A. Weisenburger, *Org. Process Res. Dev.* **2016**, 20, 140-177.

fotaxim-Synthese. Entsprechend werden nachfolgend nur die Reagenzien-basierenden Methoden und die entsprechend durchgeführten Untersuchungen anhand von ausgewählten Beispielen, die sich perspektivisch am aussichtsreichsten gezeigt haben, im Detail beschrieben.

CDI-Route

Das Kopplungsreagenz Carbonyldimidazol (**2**) gilt in der Pharmaindustrie als attraktiv, da es eine saubere Reaktion betreffend des Koppelproduktprofils ergibt. Es entsteht Imidazol (2 Äq.) und Kohlendioxid, wobei Imidazol **2** ebenfalls gut abgetrennt werden kann. Mit CDI als Reagenz für die Cefotaxim-Synthese haben wir uns daraufhin intensiv beschäftigt. Die Untersuchungen zur Aktivierung von ATMO-H (**1**) mit CDI erfolgten zunächst anhand einer Modellreaktion, bei dem 7-ACA durch Benzylamin ersetzt wurde. Hierbei gelang die Bildung des gewünschten Amids **4**, allerdings hing der Reaktionsverlauf stark von der Art des eingesetzten organischen Solvens ab. So wurde keine Produktbildung in Dichlormethan und Chloroform beobachtet, wohingegen das Amid **4** in Ethylacetat und DMSO gebildet wurde. Zugleich waren die positiven Ergebnisse der Produktbildung in DMSO und Ethylacetat von einem negativen Effekt begleitet. So bildeten sich diverse Nebenprodukte, die dann identifiziert und strukturell aufgeklärt werden konnten. Ausgewählte Ergebnisse sind in Tab. 1 dargestellt. Problematisch erscheint dabei die Bildung des Dimers **5**, da diese unerwünschte Nebenreaktion bereits während der Aktivierung von ATMO-H (und noch vor Zugabe der Amin-Komponente) auftreten sollte. Die Bildung des Harnstoff-Nebenprodukts **6** deutet wiederum auf eine nicht vollständige Aktivierung hin.

Tab. 1: Temperatureinfluss bei der CDI-vermittelten Amidierung der 7'-Position von 7-ACA



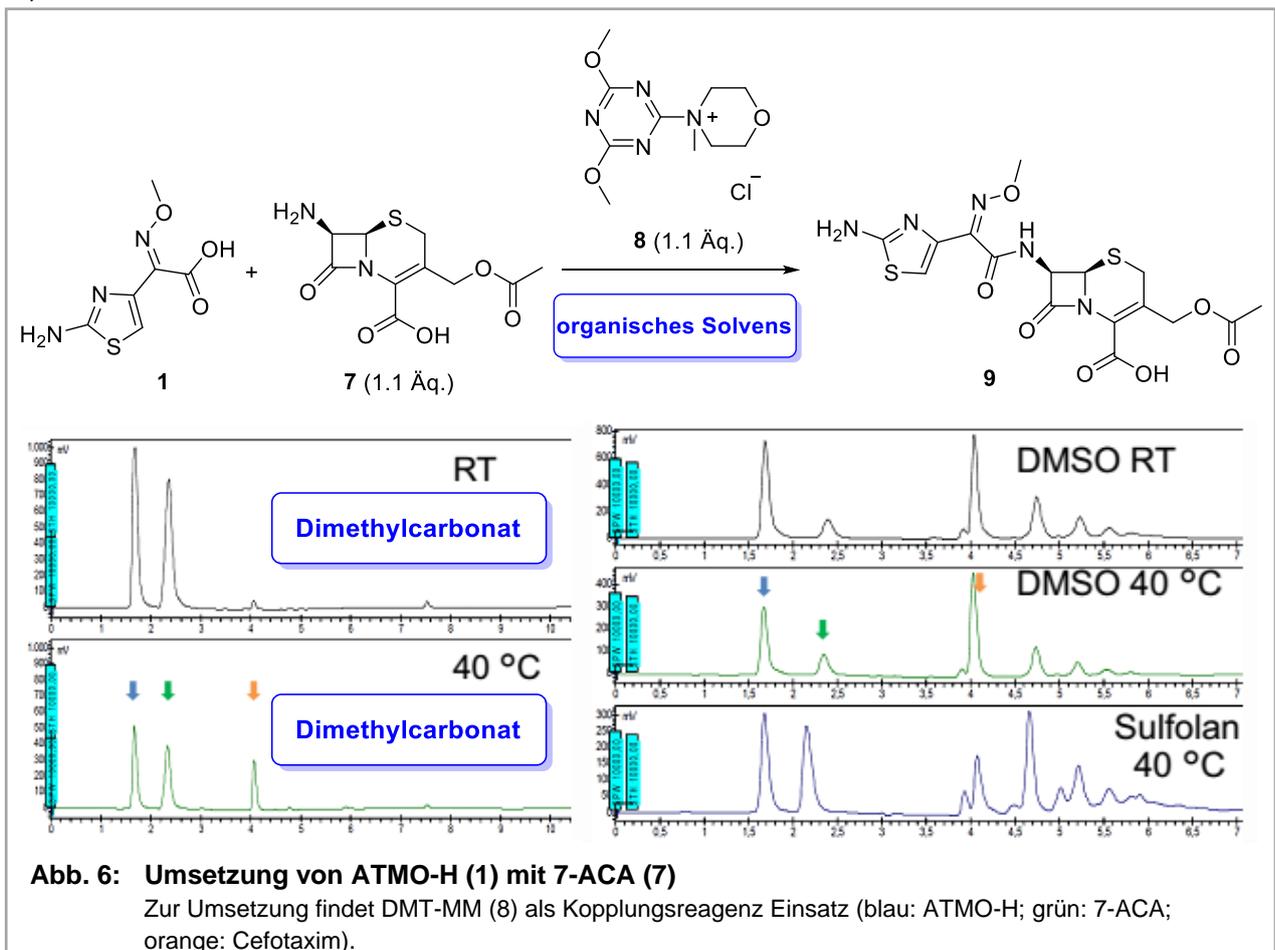
Temperatur	Zeit	Produkt (4)	Dimer (5)	Harnstoff (6)	Benzylamin
60 °C	2 h	25 %	8 %	32 %	-
70 °C	2 h	28 %	7 %	26 %	10 %
Rückfluss	2 h	33 %	16 %	-	48 %

Anschließend gelang es (durch Einsatz von 7-ACA statt Benzylamin), diesen Reaktionstyp auf die Herstellung von Cefotaxim zu übertragen. Allerdings lag der Umsatz bei lediglich 8%. Auf-

grund dieses niedrigen Umsatzes und der beobachteten Nebenreaktionen, die auf eine Weiterreaktion der aktivierten Säure mit ATMO-H als auch auf eine unvollständige Aktivierung hindeuten, wurden diese Route mit einer geringeren Priorität für Folgearbeiten bewertet.

CDMT-Route

Die Verwendung von Cyanurchlorid-basierenden Kopplungsreagenzien gilt ebenfalls als eine bewährte Variante zur Herstellung von pharmazeutisch relevanten Amiden. Bei der CDMT-Route (CDMT: 2-Chlor-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazin) erfolgte zunächst auf Basis eines Literaturverfahrens die Synthese des Kopplungsreagenz DMT-MM (**8**) ausgehend von CDMT und *N*-Methylmorpholin. Durch Verlängerung der Reaktionszeit von 30 auf 60 Minuten und Erhöhung der Konzentration der Edukte konnte die Ausbeute auf bis zu 93 % gesteigert werden. Anschließend wurde DMT-MM (**8**) für die Amidierung von ATMO-H (**1**) mit einleitend Benzylamin (Ergebnisse nicht dargestellt aus Platzgründen) und dann 7-ACA (**7**) als Zielsubstrat eingesetzt (Abb. 6, Tab. 2). Besonders interessant erwies sich auch hier der Einfluss der Lösungsmittel. Bei Durchführung der Reaktion in verschiedenen Lösungsmitteln bei Raumtemperatur und 40 °C wurden in Dimethylsulfoxid und Sulfolan zahlreiche Signale von Nebenprodukten detektiert. Dagegen ergab die Reaktion in Dimethylcarbonat in der HPLC Analytik nur die Signale für Produkt und Edukte (Abb. 6).



Der Umsatz in Dimethylsulfoxid ist zwar mit 47 % bei Raumtemperatur und 38 % bei 40 °C am höchsten, jedoch sind die große Anzahl an unbekanntem Signalen und die Zersetzung von 7-ACA

(7) problematisch. In Sulfolan, dessen Einsatz zu 29% Umsatz führt, kann keine direkte Zersetzung von 7-ACA (7), jedoch ebenfalls eine große Anzahl weiterer Signale beobachtet werden. Trotz des geringeren Umsatzes von 24% erscheint Dimethylcarbonat aufgrund der glatten Reaktion und hohen Selektivität als attraktivstes Lösungsmittel der Studie.

Tab. 2: Umsätze für die Amidierung von ATMO-H (1) mit 7-ACA (7) unter Verwendung von DMT-MM (8) in verschiedenen Lösungsmitteln

Temperatur	Lösungsmittel	Umsatz [%]
RT	DMSO	47
RT	Dimethylcarbonat	2
40 °C	DMSO	38
40 °C	Sulfolan	29
40 °C	Dimethylcarbonat	24

Daraufhin erfolgte die Priorisierung von Dimethylcarbonat als bevorzugtes Lösungsmittel und darauf aufbauend eine intensive Untersuchung dieses Reaktionssystems. Allerdings konnte trotz intensiver Bemühungen und trotz dieser hohen Selektivität bei Verwendung von Dimethylcarbonat keine Steigerung des Umsatzes in einen hohen und somit für technische Anwendungen vielversprechenden Bereich erzielt werden.

T3P®-Route

Die Bildung von gemischten Anhydriden durch Umsetzung mit einem Phosphorsäureanhydrid gilt ebenfalls als bewährte Methode der Amid-Herstellung, wobei T3P® (10) ein kommerzielles Reagenz darstellt und eingehend Literatur zu bisherigen Anwendungen vorhanden ist. Trotz eingehender Untersuchungen gelang es allerdings nicht, die gewünschte Verknüpfung von ATMO-H (1) und Benzylamin (als Modell-Amin) als auch 7-ACA (7) (zu Cefotaxim) auf diesem Wege zu realisieren. Ein exemplarisches Beispiel ist in Abb. 7 gezeigt. Auch dieses (negative) Ergebnis unterstreicht die Besonderheit der Amid-Knüpfung beim Cefotaxim als auch die Herausforderung einer effizienten Amid-Knüpfung ausgehend von ATMO-H (1) und 7-ACA (7).

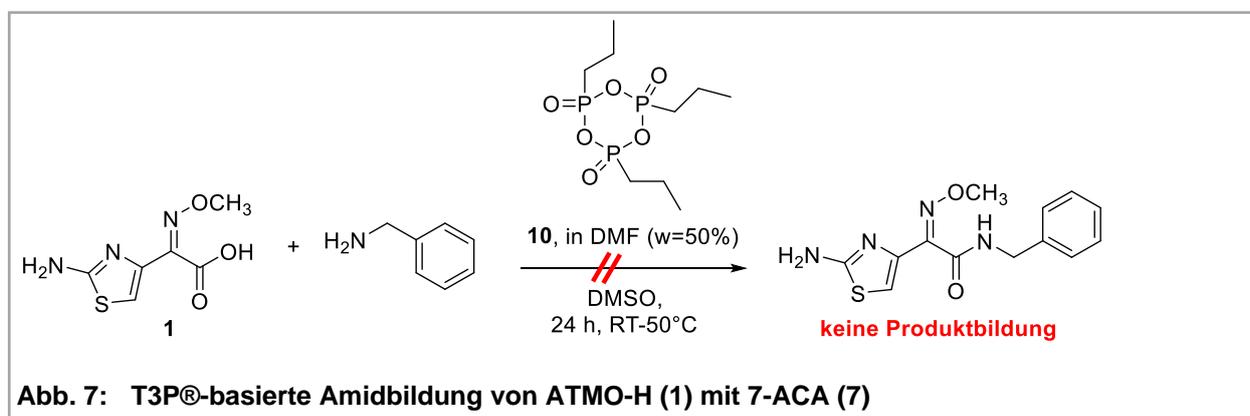
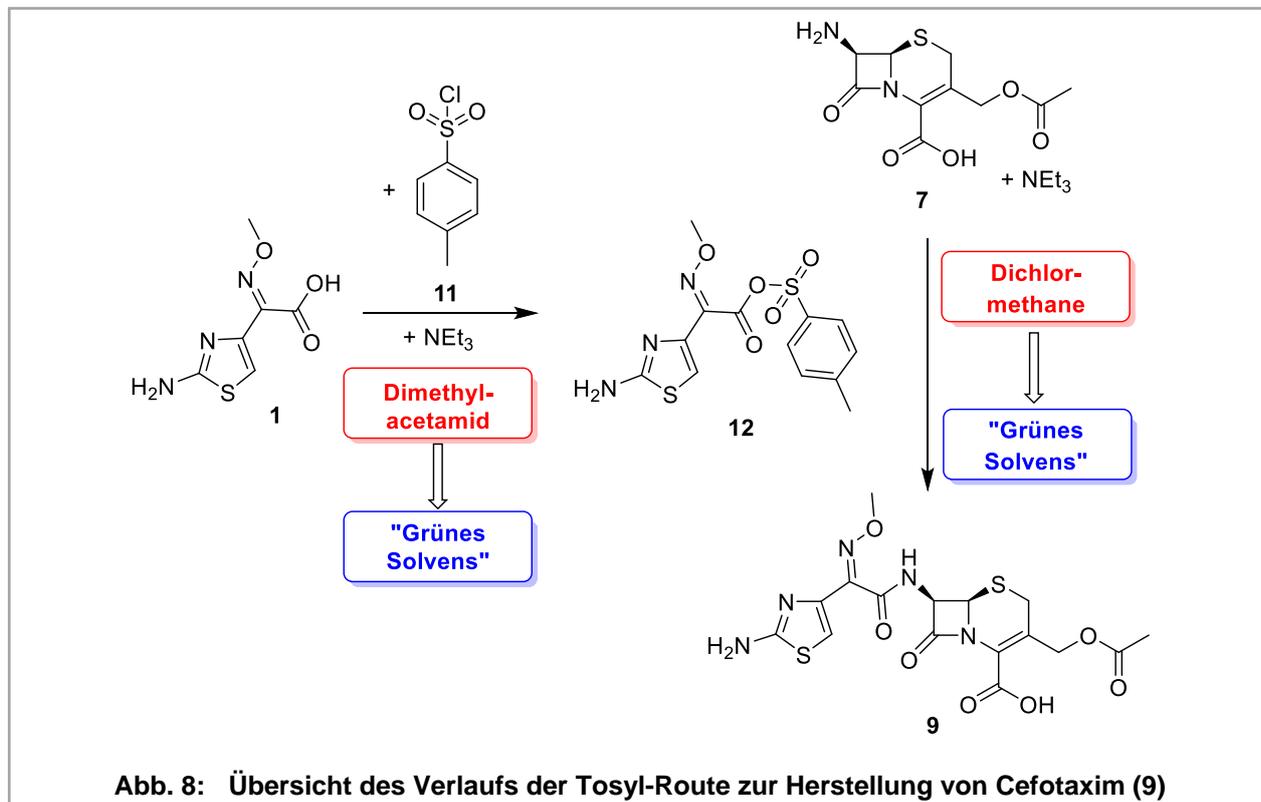


Abb. 7: T3P®-basierte Amidbildung von ATMO-H (1) mit 7-ACA (7)

Tosylchlorid-Route

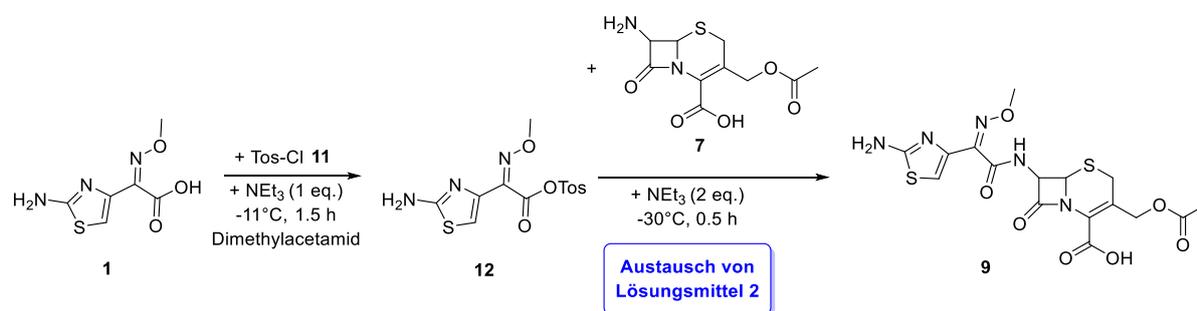
Für die Herstellung von Cefotaxim durch Amidierung von 7-ACA (**7**) wurde als weitere Option die Säureaktivierung mit Hilfe eines Sulfonsäurechlorids in Betracht gezogen. Mechanistisch basiert auch dieser Ansatz auf der Überführung der Carbonsäure (ATMO-H **1**) in eine aktivierte Anhydrid-Form. Im Unterschied zu den in den vorangegangenen Kapiteln vorgestellten Methoden wird hier allerdings kein Carbonsäureanhydrid oder gemischtes „Phosphorsäure-ATMO-Anhydrid“ gebildet sondern ein gemischtes Anhydrid bestehend aus ATMO als Carbonsäurekomponente und einer Sulfonsäurekomponente. Als solche sind aus industrieller Perspektive mit Methylsulfonsäure und *p*-Toluolsulfonsäure zwei Optionen denkbar. Unter Betrachtung der Aspekte kommerzielle Attraktivität und geringstmögliche Toxizität wurde *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (**11**) (GHS-Einstufung: „Ätzend“; H-Sätze: 315-318) gegenüber Methylsulfonsäurechlorid (GHS-Einstufung: „Ätzend“, „Giftig oder sehr giftig“; H-Sätze: 300+310+330-314-335) gewählt. Zudem ist *p*-Toluolsulfonsäurechlorid äußerst kostengünstig mit ca. 2 \$/Kg (Internetquellen).



Ausgehend von einem vom Industriepartner Sandoz erhaltenen Protokoll zu dieser Verfahrensstrategie, die in Abb. 8 dargestellt ist, erfolgte ein detailliertes Solvens-Engineering mit den folgenden zwei Schwerpunkten: (i) Ersatz des industriell gängigen aber problematischen Dimethylacetamids durch als nachhaltig eingestufte Solventien für die ATMO-Aktivierung mit Tosylchlorid; (ii) Ersatz des ebenfalls industriell problematischen Dichlormethans durch als nachhaltig eingestufte Solventien für die Umsetzung mit 7-ACA, (iii) Erhöhung der Reaktionstemperatur um die Synthese ökologisch und ökonomisch attraktiver zu gestalten. Bei der Auswahl an potentiellen Solvens-Alternativen, die dem Gedanken industrieller „green chemistry“ entsprechen, orientierten

Jegliche im Lösungsmittel-„Guide“ empfohlene Solventien (grün) lieferten Ausbeuten unter 10 %. Auch die problematischen Lösungsmittel (gelb) führten nur zu maximal moderaten Ausbeuten bis hoch zu 70 %. Einzig unter Verwendung des als gefährlich (rot) eingestuften N-Methyl-2-pyrrolidon konnte mit einer Ausbeute von 85 % ein ähnlicher Bereich wie unter Verwendung von Dimethylacetamid erreicht werden.

Deutlich erfreulicher verliefen die experimentellen Untersuchungen zu Lösungsmittelalternativen für das ebenfalls problematische Dichlormethan (Tab. 4). Hierbei gelang es mit dem für Dichlormethan ungewöhnlichen als auch nachhaltigen Ersatz Methanol, einer sehr hohen Ausbeute von 95% zu erzielen. Auch Wasser zeigte sich mit 70% Ausbeute als grundsätzlich vielversprechend. Zudem konnte gezeigt werden, dass die Reaktion statt bei -30°C auch bei -10°C erfolgreich durchgeführt werden kann, was energetisch von großem Vorteil ist.



Tab. 4: Experimentelle Untersuchungen zu Lösungsmittelalternativen für Dichlormethan

Eintrag	Lösungsmittel 2	Ausbeute (%)
1	Dichlormethan	100
2	Methanol	95
3	Wasser ^{a)}	70

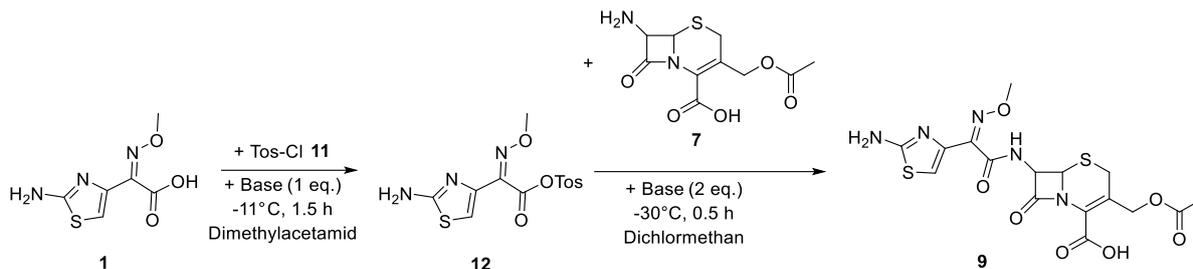
Farbige Markierung analog zu Chem 21 selection guide of classical- and less classical-solvents, der Lösungsmittel anhand von den Kriterien Sicherheit, Gesundheitsgefährdung und Umweltgefährdung.[2]

a) $T=0^{\circ}\text{C}$ für zweiten Reaktionsschritt

Auf Basis der Ergebnisse wird Dimethylacetamid weiterhin als Lösungsmittel 1 verwendet. Mit Methanol als eines vom *Chem 21 selection guide of classical- and less classical-solvents* empfohlenes Lösungsmittel konnte ein nachhaltiger Ersatz für Dichlormethan gefunden werden.

Als nächster Schritt auch in Vorbereitung des Transfers der Synthese auf eine Anwendung im Mikroreaktor wurden verschiedene Basen getestet, da die Reaktionsmischung mit dem gemischten Anhydrid als Suspension für eine Übertragung in den Mikroreaktor nicht geeignet ist.

Bei keiner der getesteten Basen konnte eine Lösung erhalten werden. Des Weiteren sind die Ausbeuten, die erzielt werden konnten deutlich geringer als bei der Verwendung von Triethylamin so dass die Verwendung von Triethylamin die beste Alternative ist (Tab. 5).

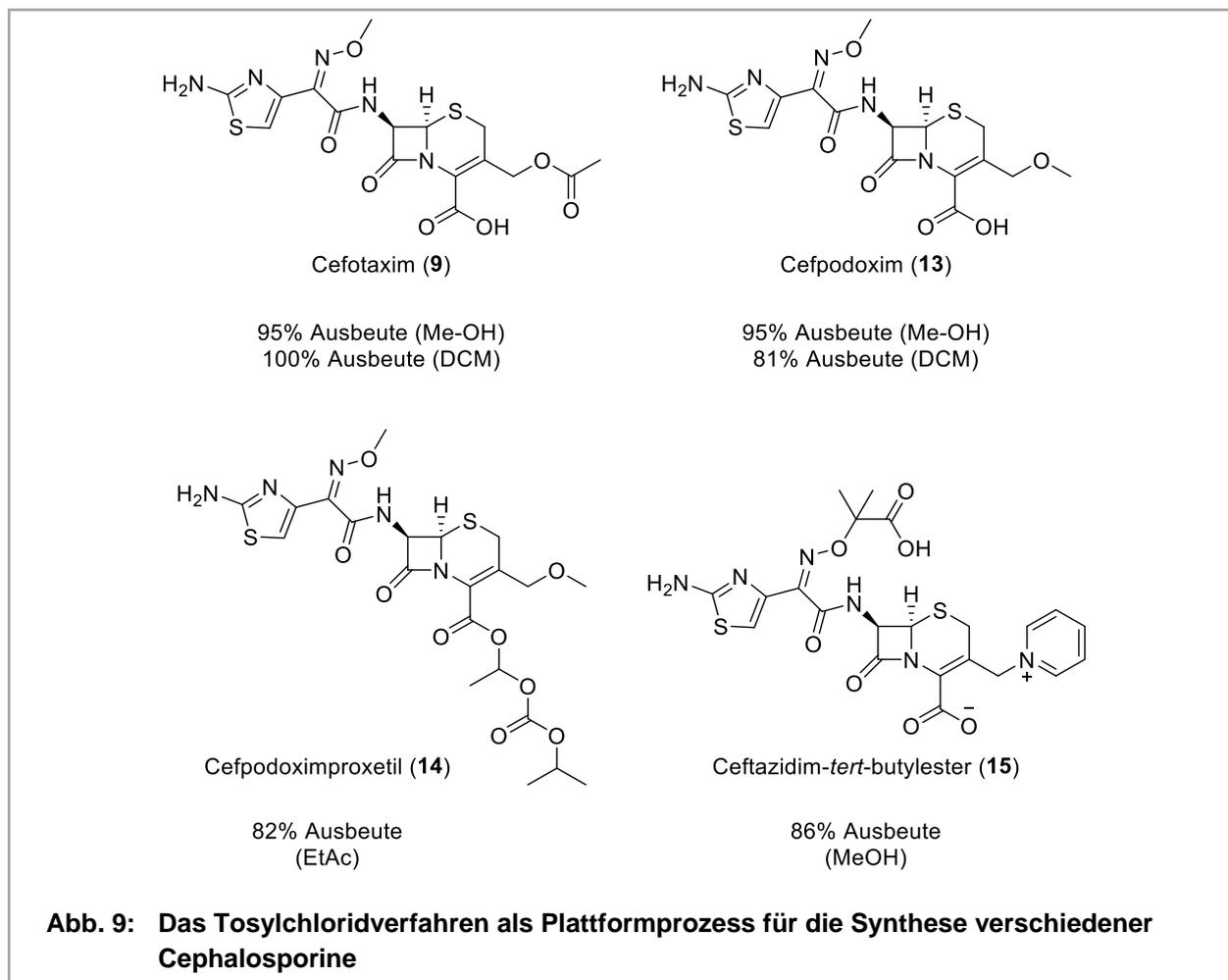
Tab. 5: Experimentelle Untersuchungen zu alternativen Basen für Triethylamin


Eintrag	Base	Ausbeute (%)
1	Triethylamin	100
2	1,8-Diazabicyclo(5.4.0)undec-7-en	29
3	1,1,3,3-Tetramethylguanidin	38
4	Diisopropylamin	24
5	Dicyclohexylamin	87
6	Pyridin ^{a)}	22

a) weitere Zugabe von Triethylamin nötig um 7-ACA in Dichlormethan zu lösen

Ausweitung des Tosylchloridverfahren als Plattformprozess weiterer Cephalosporine

Das Tosylchloridverfahren konnte für Cefotaxim (**9**) erfolgreich unter Verwendung von Dimethylacetamid und Methanol als Lösungsmittel und Triethylamin als Base etabliert werden. Der nächste Schritt war die Erweiterung auf weitere Cephalosporine (Abb. 9). Es konnte gezeigt werden, dass neben Cefotaxim auch das strukturell sehr ähnliche Cefpodoxim (**13**) mit dem Tosylchloridverfahren hergestellt werden kann. Auffallend bei diesem Zielmolekül ist die unter Verwendung von Methanol höhere Ausbeute von 95 % im Vergleich zu 81 % bei der Verwendung von Dichlormethan, die in beiden Fällen ohne weitere Optimierung erhalten werden konnten. Der nächste Schritt war, eine größere Veränderung vorzunehmen. Dafür wurde die Synthese von Cefpodoximproxetil (**14**) durchgeführt. Da die Esterfunktion in 4-Position die Eigenschaften des β -Lactams deutlich verändert, konnte mit Ethylacetat anstelle von Methanol ein organisches Solvent verwendet werden. Auch für dieses Zielmolekül konnte mit einer Ausbeute von 82 % unter nicht optimierten Bedingungen gezeigt werden, dass das Tosylchloridverfahren bei in 4-Position veresterten 7-ACA-Derivaten effizient funktioniert. Als letztes Cephalosporin wurde der Ceftazidim-*tert*-butylester (**15**) hergestellt. In diesem Molekül ist sowohl die Seitenkette substituiert mit einer Esterfunktion, als auch das β -Lactamgerüst, dass eine kationische Struktur in der Seitenkette in 3-Position enthält. Für dieses Molekül wurde Methanol als Solvent benutzt, da die Löslichkeit des β -Lactams in Dichlormethan nicht ausreichend ist. Es konnte eine Ausbeute von 86 % unter nicht optimierten Bedingungen erreicht werden. Diese Ergebnisse unterstreichen die Robustheit des Tosylchloridverfahren als Plattformprozess für die Synthese von verschiedenen Cephalosporinen.



4.1.1.2 Aktivierungsverfahren zur Modifizierung der 3'-Position von 7-ACA (7)

Alternative Methoden zur 3'-Funktionalisierung (neben der bereits *via* Mikroreaktionstechnik im AK Prof. Bayer in Versuchen evaluierten thermischen Aktivierung) wurden ebenfalls untersucht mit Fokus auf der Palladium-katalysierten allylischen Substitution von 7-ACA (7). Einleitende Untersuchungen mit deuteriertem Methanol als Nukleophil (zur einfachen NMR-spektroskopischen Produktanalyse) zeigten selbst bei hohen Katalysatorbeladungen von 10 mol% an $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ allerdings keinen bzw. kaum Umsatz. Da zugleich die Versuche im Mikroreaktor im AK Prof. Bayer unter rein thermischer Aktivierung sehr vielversprechend verliefen, erfolgte bei der Priorisierung zu diesem Thema keine weitere aktuelle Screening-Aktivität, vielmehr wurde der Fokus auf die 7'-Funktionalisierung (siehe Abschnitte oben) gelegt.

Vom „batch“ zum „flow“: einleitende Versuche zur Aktivierung im Mikroreaktor

Im Hinblick auf die Vermeidung niedriger Reaktionstemperaturen von $-30\text{ }^\circ\text{C}$ oder darunter (die beim Batch-Betrieb des „benchmark-Verfahrens“ Anwendung fanden) wurde in gemeinsamen Versuchen von Mitarbeitern aus den AKs Prof. Bayer und Prof. Gröger an der Universität Bielefeld ein Flowreaktor-Konzept etabliert, dass die energieintensive Bereitstellung niedrigerer Temperaturbereiche vermeidet und bereits bei $-10\text{ }^\circ\text{C}$ die Synthesereaktion gemäß dem Tosylchloridverfahren ermöglicht. Besonders bemerkenswert ist hierbei, dass bei Verdünnung der DMAc-Menge

um Faktor 3 dann Suspensionen(!) in solchen Flowreaktoren eingesetzt werden können. Der Versuchsaufbau der einleitenden Versuche ist in Abb. 10 gezeigt.



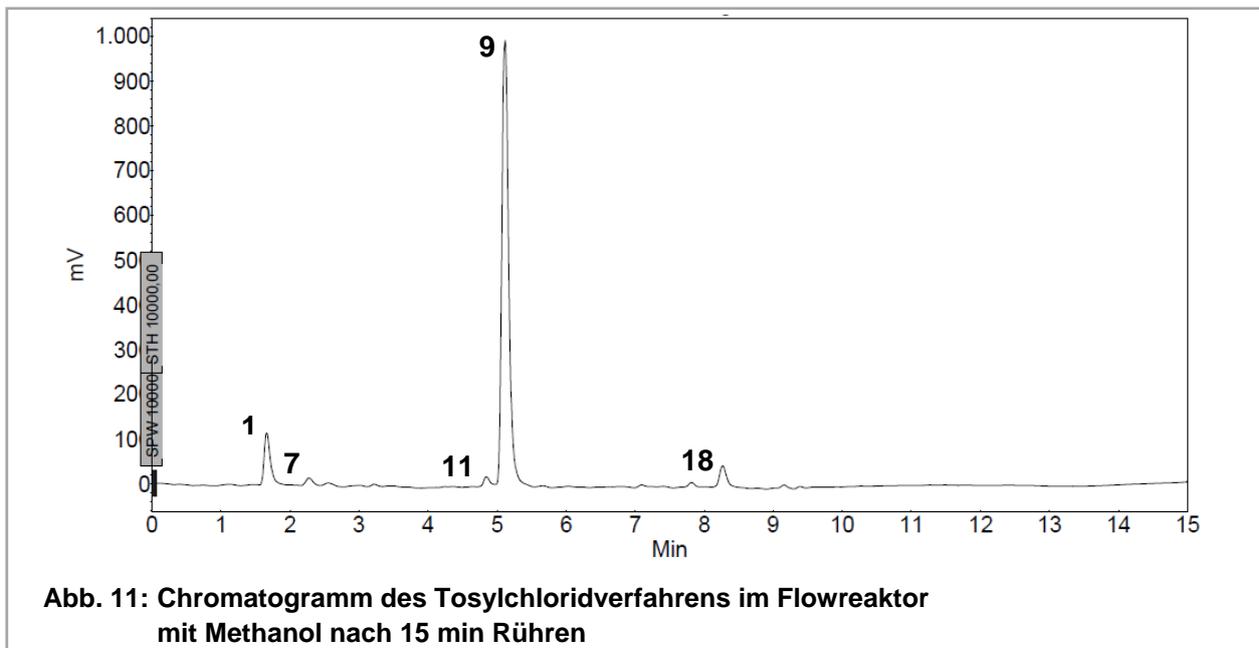
Abb. 10: Aufbau der Versuche zur Herstellung von Cefotaxim im Mikroreaktor

Mit diesem Flowreaktor-Konzept wurden an der Universität Bielefeld einleitende Versuche für die generelle Übertragbarkeit der Reaktion auf einen kontinuierlichen Prozess durchgeführt. Dazu wurden Cefotaxim (**9**) und Cefpodoxim (**13**) als Zielmoleküle ausgewählt. Die Reaktion wurde mit einer Verweil- und Reaktionszeit von 1.25 Minuten im Flowreaktor durchgeführt. Neben einer direkten Probenahme am Ende des Flowreaktors wurde jeweils ein Teil der Reaktionslösung 15 Minuten im Eisbad gerührt. Die Ergebnisse nach 1.25 Minuten Reaktionszeit und nach 15 Minuten Reaktionszeit sind in Tabelle 6 aufgeführt.

Tab. 6: Experimentelle Untersuchungen zu alternativen Basen für Triethylamin

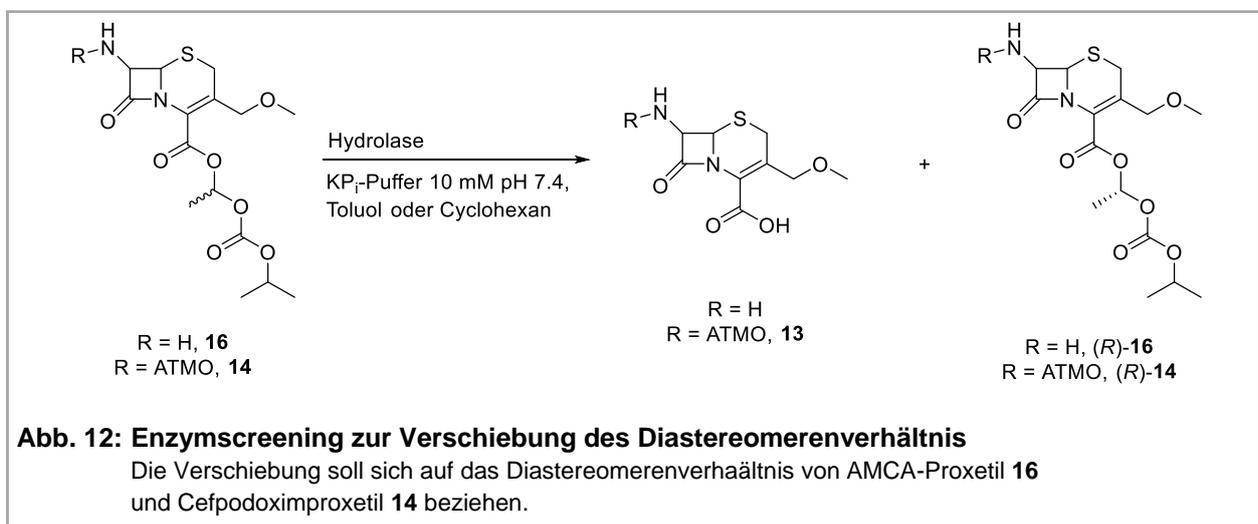
Eintrag	Produkt	Lösungsmittel	Ausbeute (%) nach 1.25 Min	Ausbeute (%) nach 15 Min
1	Cefotaxim (9)	Dichlormethan	78	100
2	Cefotaxim (9)	Methanol	73	94
3	Cefpodoxim (13)	Methanol	70	95

Die Reaktionen führten mit einer hohen Selektivität zum gewünschten Produkt. Das wird auch bei der Betrachtung der HPLC-Chromatogramme (Abb. 11) deutlich. Exemplarisch wird hier das Chromatogramm der Reaktion zu Cefotaxim (**9**) in Methanol nach 15 Minuten Rühren betrachtet. In dem Spektrum können neben dem Signal von Produkt **9** noch Signale von der Säure **1**, die im leichten Überschuss verwendet wurde, und geringe Mengen an 7-ACA (**7**) detektiert werden. Als Nebenprodukt kann mit sehr geringer Absorption die Toluolsulfonsäure (**11**) und ein ATMO-Methylester (**18**) detektiert werden. So zeigte sich in dem Verfahren unter Ersatz von Dichlormethan durch Methanol auch unter flow-Bedingungen und trotz Einsatz einer Substrat-Suspension ein äußerst vorteilhafter Verlauf mit hochselektiver Cefotaxim-Bildung bei 94 % Ausbeute.



Einstellung des Diastereomenverhältnis von Cefpodoximproxetil (14)

Cefpodoxim (13) ist ein Cephalosporin, das zur Bekämpfung einer Vielzahl verbreiteter bakterieller Erreger eingesetzt werden kann. Cefpodoximproxetil (14) ist dabei ein attraktives Prodrug von Cefpodoxim (13), das als oral aktiver Wirkstoff eingesetzt werden kann. Im Vorfeld konnte bereits gezeigt werden das mit dem Tosylchloridverfahren Cefpodoximproxetil (14) erfolgreich aus der Säure 1 und dem in 4-Position veresterten AMCA-Proxetil (16) erhalten wurde. Da die Proxtilseitenkette über ein Stereozentrum verfügt, liegen sowohl AMCA-Proxetil (16), als auch Cefpodoximproxetil (14) jeweils als Diastereomergemische vor. Im Rahmen der Zulassung von Cefpodoximproxetil (14) ist es festgelegt, dass der Anteil an (*R*)-Cefpodoximproxetil ((*R*)-14) zwischen 50 % und 60 % beträgt. Produktionsbedingt beträgt der Anteil an dem gewünschten Diastereomer des Edukts ((*R*)-16) jedoch zwischen 48 % und 49 %. Es wurde jeweils ein Enzymscreening durchgeführt um das ungewünschte Diastereomer des Edukts (*S*)-16) oder des Produkts ((*S*)-14) selektiv zu Hydrolysieren und das Verhältnis in den gewünschten Bereich einzustellen (Abb. 12).



Nach Synthese der diastereomerenreinen Referenzverbindungen ((*R*)-**16**) und ((*S*)-**16**) bzw. ((*R*)-**14**) und ((*S*)-**14**) wurden in einem pH-Wert abhängigen Farbscreening 65 verschiedene Hydrolasen auf Aktivität für die Hydrolyse von AMCA-Proxetil (**16**) und Cefpodoxilproxetil (**14**) untersucht. Dabei wurden 16 aktive Enzyme für eine Hydrolyse von AMCA-Proxetil (**16**) und (**15**) aktive Enzyme für eine Hydrolyse von Cefpodoximproxetil (**14**) gefunden. In Biotransformationen mit den positiven Treffern des Farbscreening konnte kein Enzym eine Verschiebung des Diastereomerenverhältnis in die gewünschte Richtung bewirken, so dass dieser Ansatz nicht weiter verfolgt wurde.

Δ 2-Isomerisierung von AMCA-Proxetil (**16**)

Es ist bekannt, dass in 4-Position veresterte Cephalosporine unter basischen Bedingungen eine reversible Isomerisierungsreaktion unterlaufen. Dabei verlagert sich die Doppelbindung im Sechsring von der Δ 3-Position in die Δ 2-Position. Die entstehenden Δ 2-Verbindungen weisen jedoch keine pharmakologische Aktivität mehr auf.³ Um diese unerwünschte Nebenreaktion auszuschließen, wurde diese untersucht (Abb. 13).

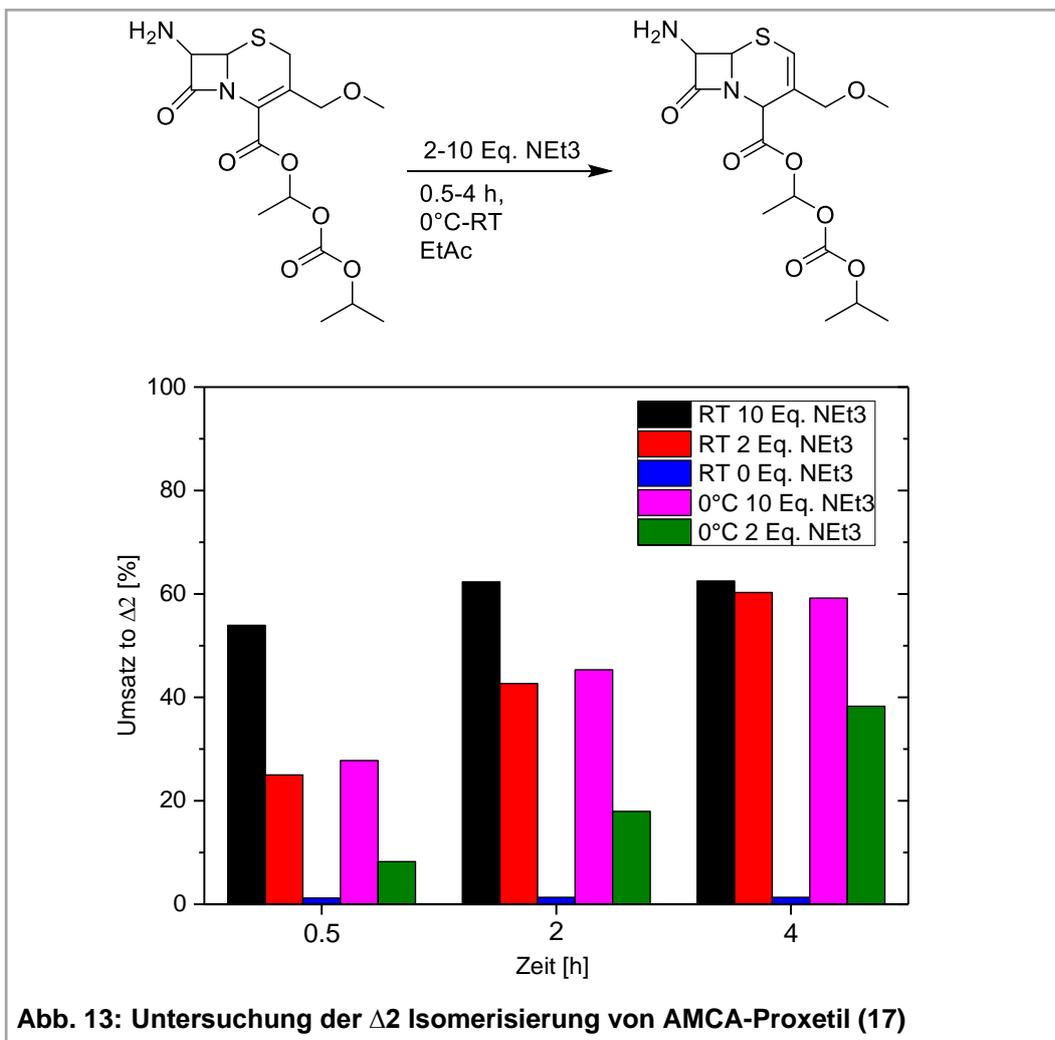
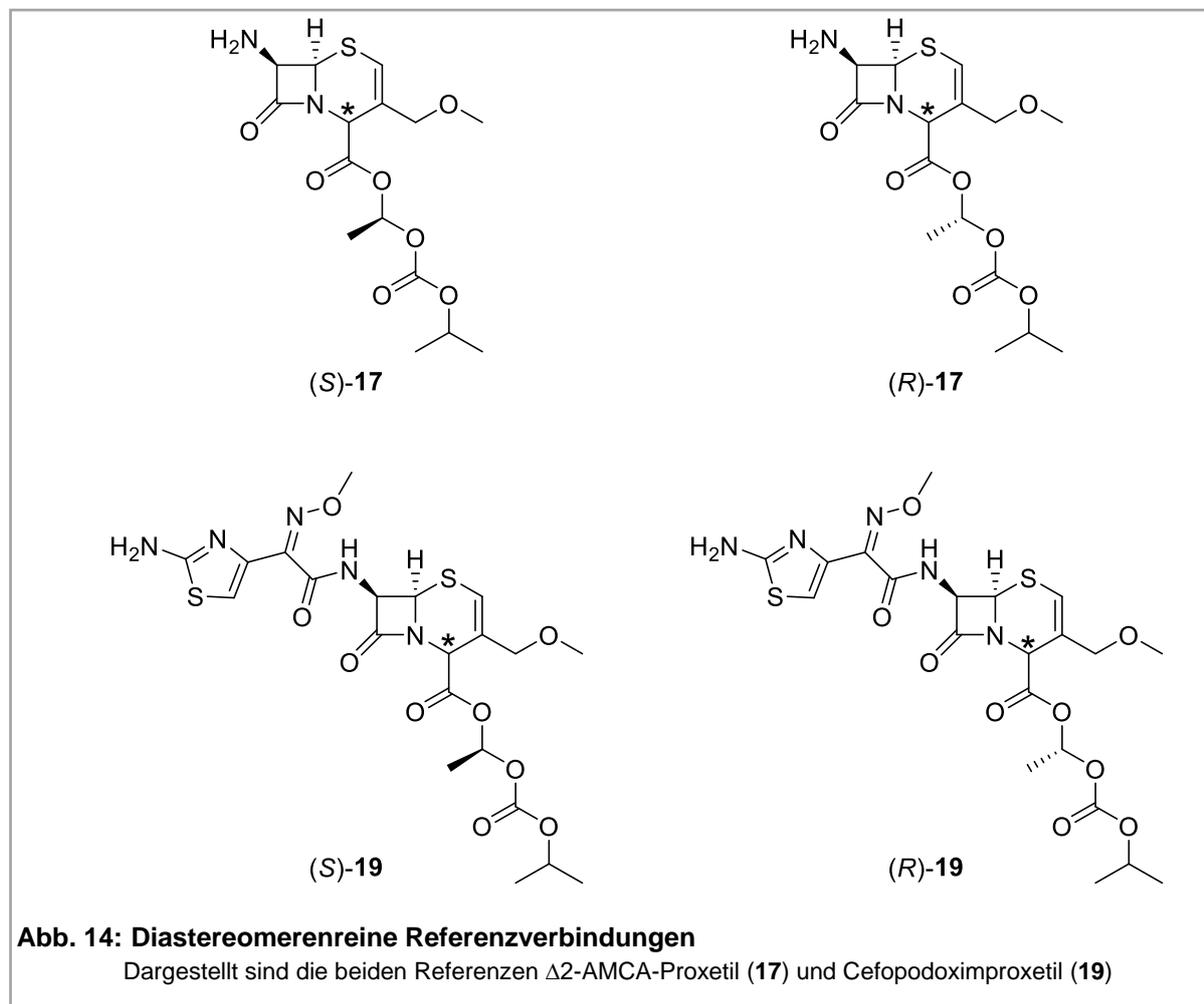


Abb. 13: Untersuchung der Δ 2 Isomerisierung von AMCA-Proxetil (**17**)

³ W. Richter, Y. Chong, V. Stella, *Journal of Pharmaceutical Sciences*. **1990**, 79, 185-186.

Unter Verwendung verschiedener Mengen an Triethylamin wurde das Diastereomerenmisch von AMCA-Proxetil (**16**) bei Raumtemperatur und im Eisbad zwischen 30 Minuten und 4 Stunden gerührt. Es ist deutlich beobachtbar das sich unter den verwendeten Bedingungen ein Gleichgewicht mit 62 % Δ^2 -AMCA-Proxetil (**17**) bildet. Nach Isolierung von Δ^2 -AMCA-Proxetil (**17**) Diastereomerenmisch konnte bei der Rückreaktion eine Mischung mit 63 % Δ^2 -AMCA-Proxetil (**17**) erhalten werden. Dieses Ergebnis unterstreicht das Vorliegen eines Gleichgewichts.

Mit den erhaltenen Informationen zur Lage des chemischen Gleichgewichts konnten die literaturunbekannten diastereomerenreinen Verbindungen (*R*)- Δ^2 -AMCA Proxetil ((*R*)-**17**) und (*S*)- Δ^2 -AMCA Proxetil ((*S*)-**17**) genauso wie (*R*)- Δ^2 -Cefpodoxim ((*R*)-**19**) und (*S*)- Δ^2 -Cefpodoxim ((*S*)-**19**) erstmalig erhalten und charakterisiert werden. Da jeweils nur ein Signal in der HPLC und nur ein Signalsatz im NMR beobachtbar sind, ist davon auszugehen, dass die Ausbildung des Stereozentrums in 4-Position stereoselektiv verläuft (Abb. 14).



4.2 Provalids School of International Management and Technology, Fachbereich CI (Prof. Bayer)

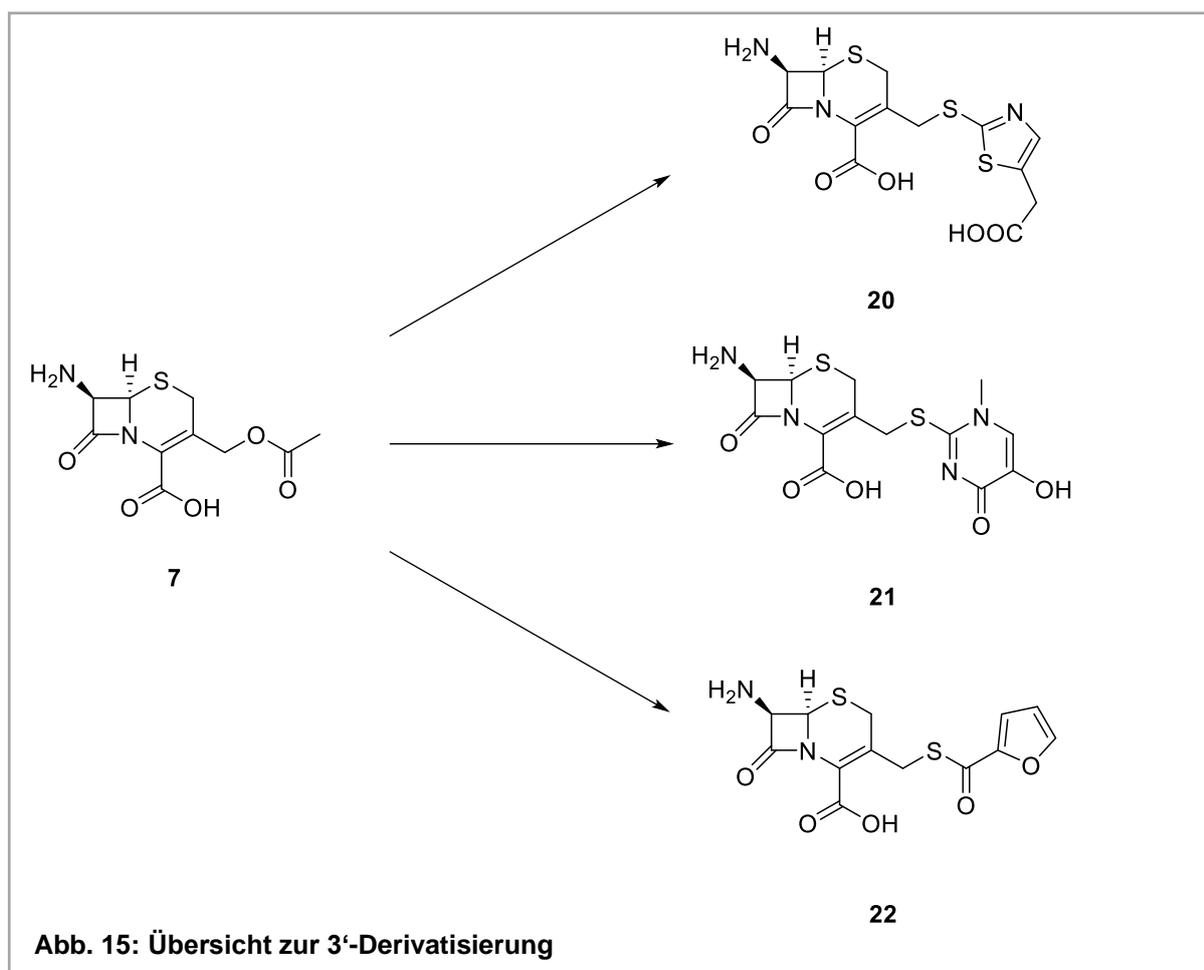
4.2.1 Zielsetzung und Kurzübersicht der Arbeiten

Der Projektpartner Provalids Hochschule hat in seinen Aufgabepaketen hauptsächlich die Verfahrensentwicklung in kontinuierlichen Reaktoren innerhalb des Projekts bearbeitet. Sowohl Arbeiten zur 3'- als auch zur 7'-Derivatisierung der Schlüsselkomponente 7-ACA erfolgten am Standort in Frankfurt.

Von der Firma Sandoz Industrial Products GmbH etablierte Verfahren wurden in Zusammenarbeit mit dem Arbeitskreis von Prof. Dr. Gröger untersucht, weiterentwickelt und in kontinuierliche Reaktionssysteme überführt. Bei der Umstellung auf eine kontinuierliche Reaktionsführung wurden oftmals Mikroreaktoren eingesetzt, die ebenso wie weitere Bauteile von dem Kooperationspartner Invenios Europe GmbH bereitgestellt werden.

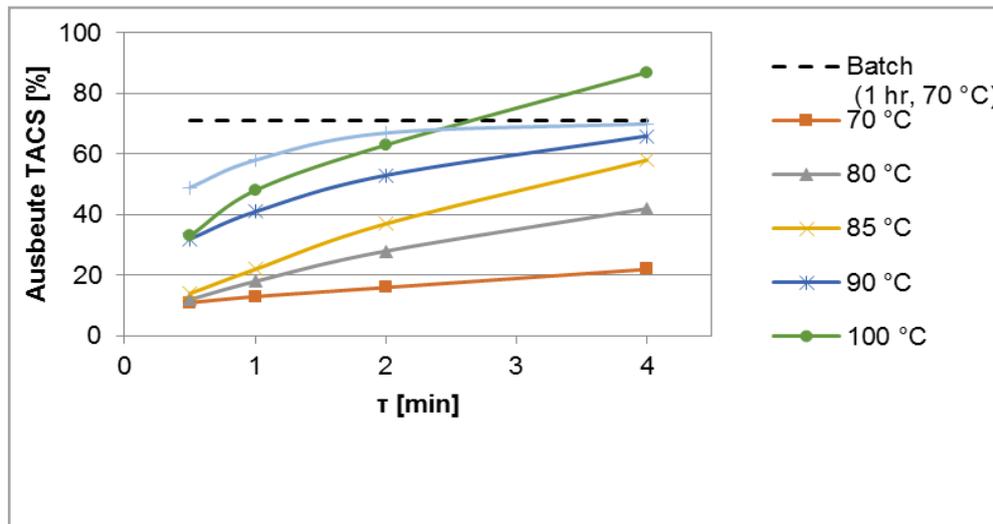
4.2.2 Arbeiten zur 3'-Derivatisierung

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zu den Arbeiten der 3'-Derivatisierung der 7-ACA (**7**) aufgeführt. Die verschiedenen Derivate sind zur Übersicht in dargestellt.



4.2.2.1 Darstellung von TACS

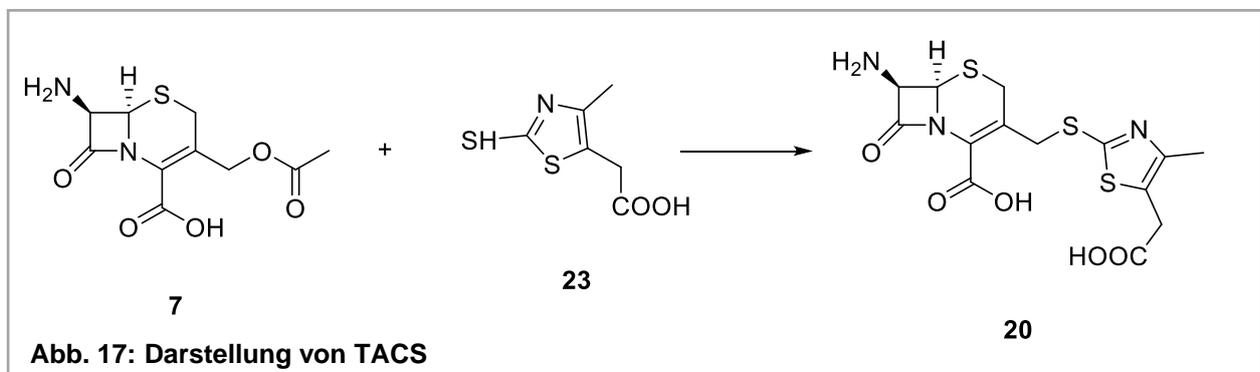
Erste Studienarbeiten zeigten, dass die Synthese von TACS (**20**), ein Vorprodukt bei der Herstellung von Cefodizim, ausgehend von 7-ACA (**7**) in wässrigen Systemen kontinuierlich in mikrostrukturierten Apparaten erfolgen kann. Bei unterschiedlichen Verweilzeiten und Temperaturen wurde die Rohausbeute per HPLC bestimmt und ist in Abb. 16 aufgeführt. Mit steigender Temperatur steigt der Umsatz von 7-ACA (**7**) zu TACS (**20**) und übersteigt dabei sogar die Ausbeute im Batch-Verfahren.



im Batch-Verfahren.

Im Rahmen weiterführender Studienarbeiten gelang es die bereits zuvor im wässrigen System durchgeführte Reaktion zur TACS (**20**)

(siehe Abb. 17) zu optimieren sowie die Anwendungsmöglichkeiten innerhalb des Mikroreaktionssystems anzupassen und auszuweiten.



Im Batchprozess konnte die TACS (**20**) bei einer Reaktionstemperatur von 70 °C nach einer Reaktionszeit von einer Stunde mit einer Ausbeute von 67 % synthetisiert werden. Ziel der Untersuchungen im Mikroreaktionssystem ist unter anderem die Reduktion der benötigten Synthesezeit, wodurch eine Zersetzung der 7-ACA (**7**) sowie eine Verfärbung des Reaktionsgemischs vermieden werden soll. Weiterhin gilt es die Parameter so zu variieren, dass die Größen Umsatz von 7-ACA (**7**), Selektivität und Raum-Zeit-Ausbeute von TACS (**20**) optimiert werden.

Ausgehend von vorangegangenen Ergebnissen wurde ein Parameterraum definiert, der die für die Durchführung eines Design of Experiments notwendigen Bereichsgrenzen eingrenzt (Tab. 7).

Die Verschaltung des Mikroreaktionssystems für die Durchführung des statistischen Versuchsplans ist Abb. 18 zu entnehmen. Neben Mischer und Verweiler, die das Reaktionssystem darstellen, ist eine thermische Queneinheit (WT100) eingebaut, hinter die ein Druckventil geschaltet wird, um ein Verdampfen der Reaktionslösung zu verhindern.

Tab. 7: Parameterraum des Screenings

Parameter	-1	0	+1
Temperatur [°C]	60	90	120
VWZ [min]	0,25	2,125	4
pH - Wert [1]	6	6,5	7
Konzentration 7-ACA (7) [mmol/L]	100	150	200
Äquivalente MMTS (23) [mmol/L]	1	1,1	1,2

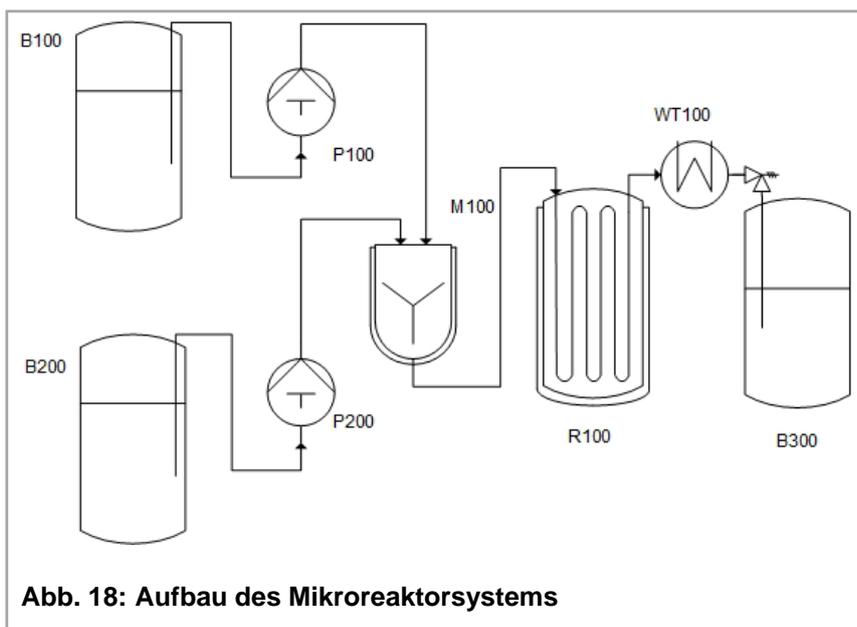


Abb. 18: Aufbau des Mikroreaktorsystems

Nach Absprache über die Dimensionierungen der benötigten Queneinheit wurde diese von Invenios samt zugehörigem Pumpensystem für den Sekundärkühlkreislauf bereitgestellt. Weiterhin wurde eine Vielzahl an unterschiedlichen Mikroreaktoren zur Verfügung gestellt, die im Rahmen der 3'-Derivatisierungen Anwendung fanden.

Zur Übersicht ist in der nachfolgenden das Reaktionssystem mit einer vergrößerten Darstellung des Wärmetauchers WT100 abgebildet.

Basierend auf der statistischen Versuchsplanung konnten verschiedene Einflüsse der in definierten Parameter charakterisiert werden. Von entscheidender Bedeutung ist der Einfluss des pH-Werts der Eduktlösungen auf die Selektivität. Hier konnte gezeigt werden, dass ein pH-Wert von 7,0 ein selektives Reaktionsverhalten begünstigt. Eine Begründung fand dieses Verhalten in den bekannten Zersetzungsreaktionen der 7-ACA (**7**).



Abb. 19: Aufbau des Reaktionssystems

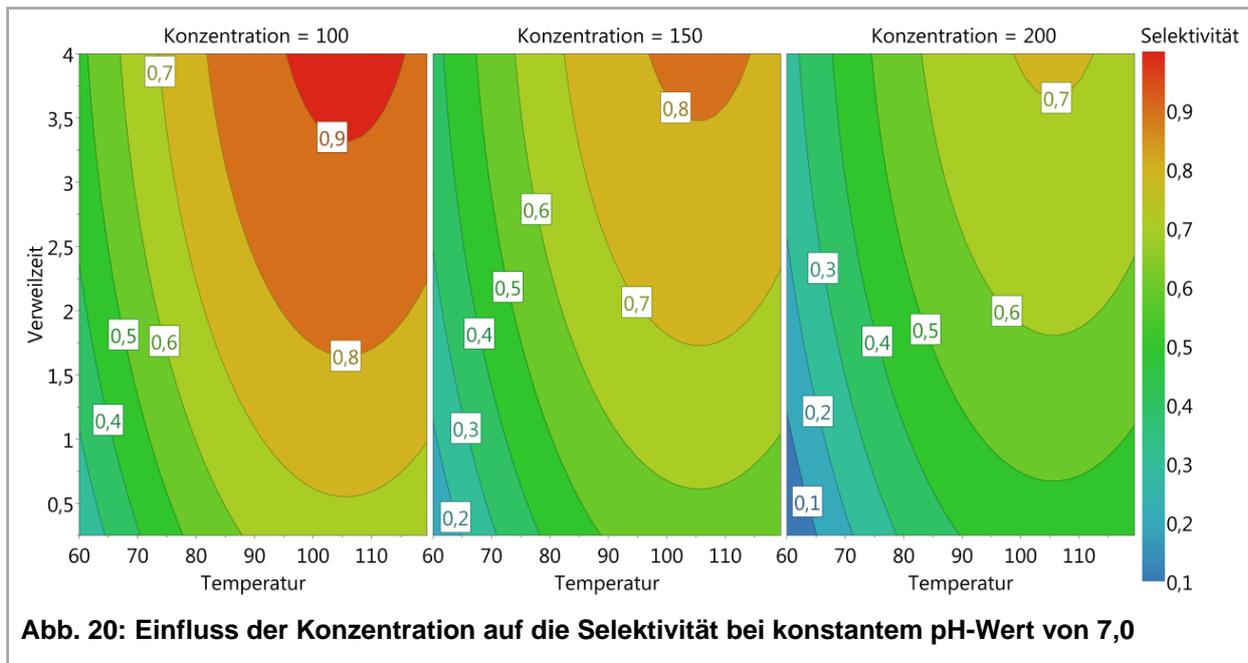


Abb. 20: Einfluss der Konzentration auf die Selektivität bei konstantem pH-Wert von 7,0

Innerhalb des gewählten Parameterraums nach ergaben die nachfolgenden Reaktionsparameter zum Erreichen eines Optimums bezogen auf Selektivität und Umsatz:

- Temperatur: 119 °C
- Verweilzeit: 3.9 min
- pH-Wert: 7,23
- Konzentration: 100 mmol/L
- Äquivalente: 1

Mit dieser optimierten Reaktion gelang während der kontinuierlichen Reaktion ein Umsatz von 100 % bezogen auf die eingesetzte 7-ACA (**7**) und eine Rohausbeute von TACS (**20**) von 81,44 %.

Für diese optimierten Reaktionsbedingungen wurde auf Basis einer Herstellvorschrift der Firma Sandoz eine Isolation des Produkts TACS (**20**) durchgeführt. Dazu wurde die Reaktionslösung sauer unter Zugabe von Schwefelsäure ausgefällt. Hierbei konnte eine Trockenausbeute von ca. 60 % erzielt werden. Zum Vergleich, im Batchprozess betrug die Ausbeute während der Produktion im Kessel 67 %. Hierbei waren jedoch Reaktionszeiten von 60 min, sowie ein vergleichsweise langer Dosierungsprozess der beiden Edukte notwendig. Aufgrund dieser Reaktions- sowie Rüstzeiten und der benötigten Reaktionstemperatur im Batchprozess war im Rahmen der TACS-Produktion eine aufwendige chromatographische Aufreinigung des Rohprodukts notwendig. Die Reaktionsführung des Mikroreaktors, mit entsprechend kurzen Verweilzeiten und daraus resultierend einer geringeren thermischen Belastungen der Reaktionslösung, ließ die Vermutung aufkommen, die chromatographische Aufreinigung des Zwischenprodukts TACS (**20**) bei einer Synthese im Mikroreaktor zu umgehen. Erste Versuche bezüglich dieses Vorhabens wurden über die Bestimmung der Farbzahl sowie der optischen Qualität des synthetisierten Produkts durchge-

führt. Dabei wurde für die im Mikroreaktor hergestellte TACS (**20**) eine, im Vergleich zu den Spezifikationen der Firma Sandoz, erhöhte Farbzahl bestimmt. Aufgrund der eingesetzten 7-ACA (**7**) welche ebenfalls eine bereits erhöhte Farbzahl aufwies, lassen sich über diese ersten Versuche keine qualitativen Aussagen bezüglich der Notwendigkeit des chromatographischen Aufreinigungsschritts für eine Synthese im Mikroreaktor ableiten. Die Durchführung einer optischen Kontrolle der TACS (**20**) ergab ein braunes Pulver. Die für weiterführende Synthesen eingesetzte TACS (**20**) bei der Firma Sandoz hingegen musste eine weißgelbe Farbe aufweisen. Diese Zusammenhänge zeigen, dass es im ersten Versuch nicht gelungen ist, die chromatographische Auftrennung durch eine Synthese im Mikroreaktor zu ersetzen. Jedoch müssten weitere Untersuchungen durchgeführt werden, in der beispielsweise die Probensammelzeit durch ein Numbering-Up verkürzt wird. Auch das Arbeiten in einer Atmosphäre mit geringen Sauerstoffkonzentrationen ist eine Option, die Verfärbung des Produkts der TACS (**20**) durch Oxidation zu verhindern und damit den im Batchverfahren notwendigen Aufreinigungsschritt einzusparen.

Weiterhin ist mit der kontinuierlichen Reaktionsführung im Mikroreaktor eine Steigerung der RZA um den Faktor 200 im Vergleich zur Batchreaktion möglich gewesen.

Im Zusammenhang mit dem optimierten pH-Wert ist in Abbildung 6 der Einfluss der untersuchten Konzentration auf die Selektivität dargestellt. Entgegen der Erwartung gelang keine Erhöhung der Selektivität mit steigender Konzentration. Möglicherweise ist das nach Abbildung 4 aufgebaute Reaktionssystem nicht für einen erhöhten Konzentrationsdurchsatz geeignet (begrenzte Verweilzeit), weshalb eine Erweiterung des Reaktionssystems (R 200) nach Abb. 21 und damit die Erhöhung der Verweilzeit für die Reaktionslösung erzielt wurde.

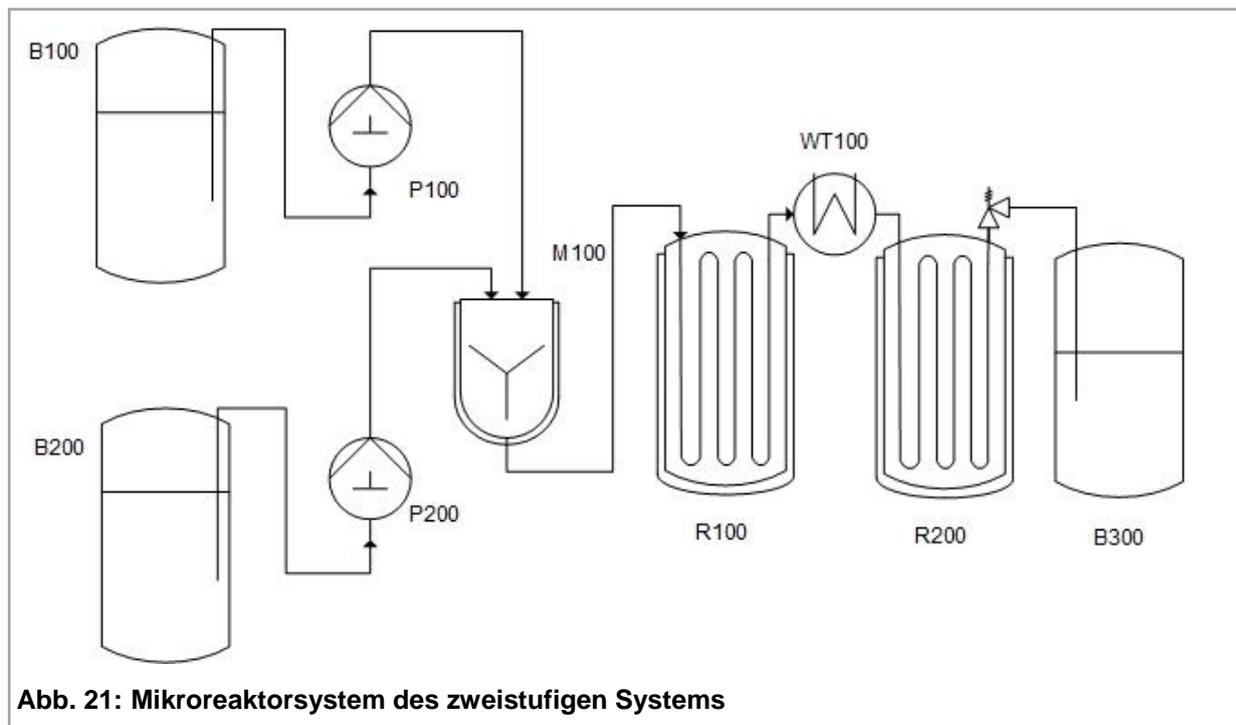
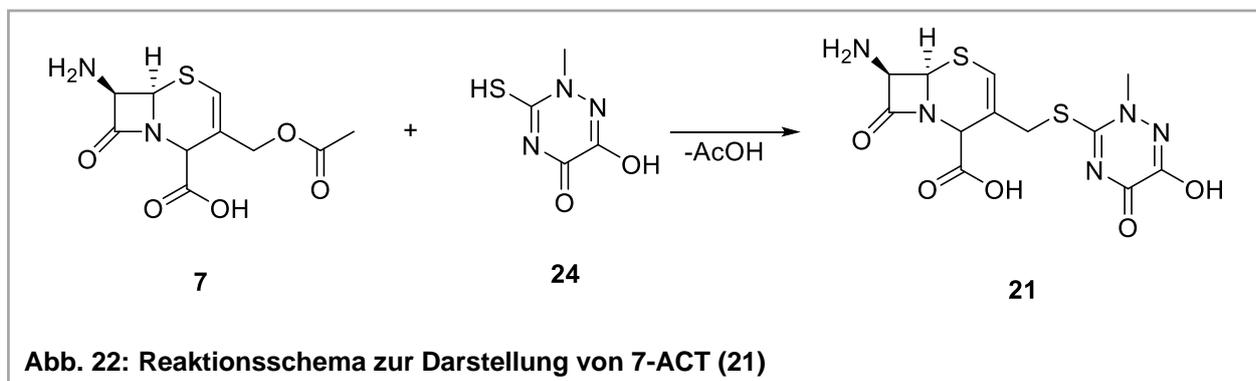


Abb. 21: Mikroreaktorsystem des zweistufigen Systems

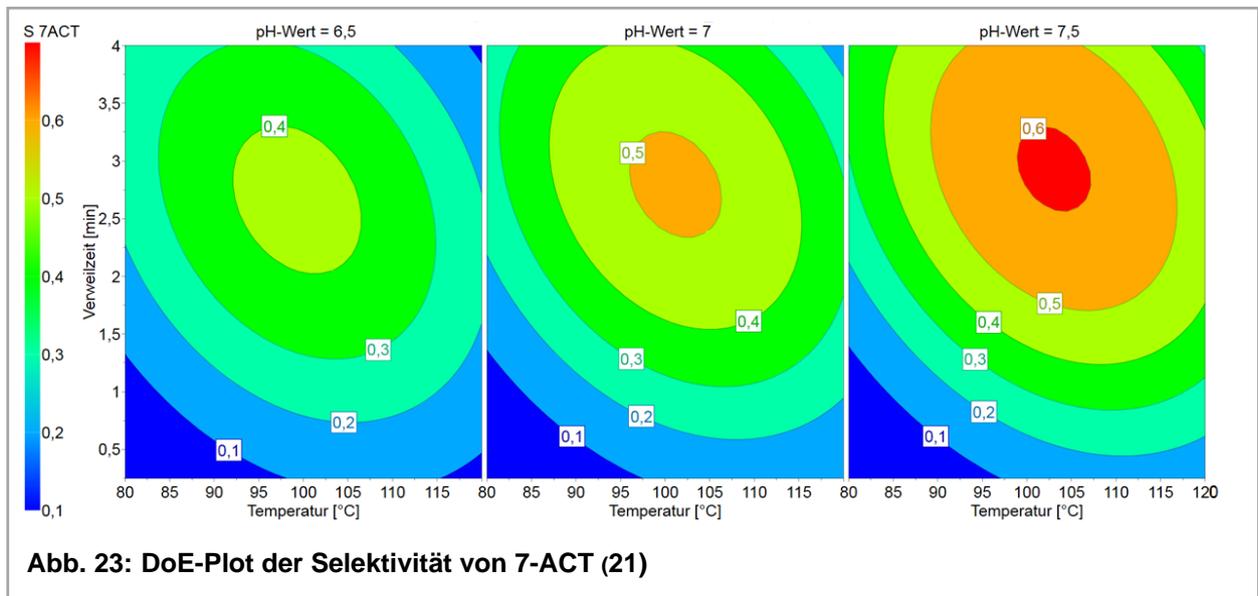
Aufbauend auf den Ergebnissen der statistischen Versuchsplanung wird für das Reaktionssystem M100 und R200 die Temperatur und Verweilzeit so gewählt, dass ein selektives Reaktionsverhalten zu erwarten ist. Der zur Erweiterung eingesetzte Rohrreaktor R200 wird sowohl in seiner Temperatur als auch der zur Verfügung stehenden zusätzlichen Verweilzeit variiert. Es konnte allerdings gezeigt werden, dass sich die drei Bilanzgrößen Umsatz, Ausbeute und Selektivität nicht durch die Reaktionssystemerweiterung steigern lassen. Jedoch zeigt sich, dass bei Systemerweiterung der Umsatz sowie die Selektivität im Vergleich zu den Werten der statistischen Versuchsplanung eine Reduktion erfahren. Eine zu hoch gewählte Reaktionstemperatur innerhalb des ersten Reaktors R100 in Kombination mit der verlängerten VWZ durch den Schlauchreaktor R200 begünstigt gegebenenfalls einen temperaturbedingten Abbau der 7-ACA (**7**) wodurch diese Reduktionen Erklärung finden können.

4.2.2.2 Darstellung von 7-ACT

Die Verbindung 7-ACT (**21**) stellt ein Zwischenprodukt zur Herstellung von Ceftriaxon dar. Im herkömmlichen Batch-Verfahren der Firma Sandoz wird Bortrifluorid als Lewis-Säure eingesetzt. Der Umgang mit dem ätzenden Druckgas stellt im Hinblick auf Materialanforderungen und den Sicherheitsvorkehrungen eine sicherheitstechnische Herausforderung dar. Daher soll mit Hilfe eines kontinuierlichen Verfahrens ein ökologisch besserer Prozess ausgearbeitet werden. In ersten Arbeiten konnte gezeigt werden, dass die Umsetzung von 7-ACA (**7**) mit TTZ (**24**) zu 7-ACT (**21**) (siehe Abb. 22) in wässrigen Systemen durchführbar ist. Im Gegensatz zum etablierten Batch-Verfahren wird keine Lewis-Säure zur Aktivierung eingesetzt. Durch eine stark erhöhte Reaktortemperatur und kurze Verweilzeiten gelang die Synthese von 7-ACT (**21**) in Mikroreaktoren.



Zur Optimierung der Reaktionsparameter wird ein DoE durchgeführt, bei dem die Parameter Verweilzeit, Reaktortemperatur, pH-Wert, Konzentration sowie die Stöchiometrie Berücksichtigung fanden. In Abb. 23 ist für verschiedene pH-Werte die Selektivität zum Zielprodukt 7-ACT (**21**) in Abhängigkeit von Temperatur und Verweilzeit dargestellt.

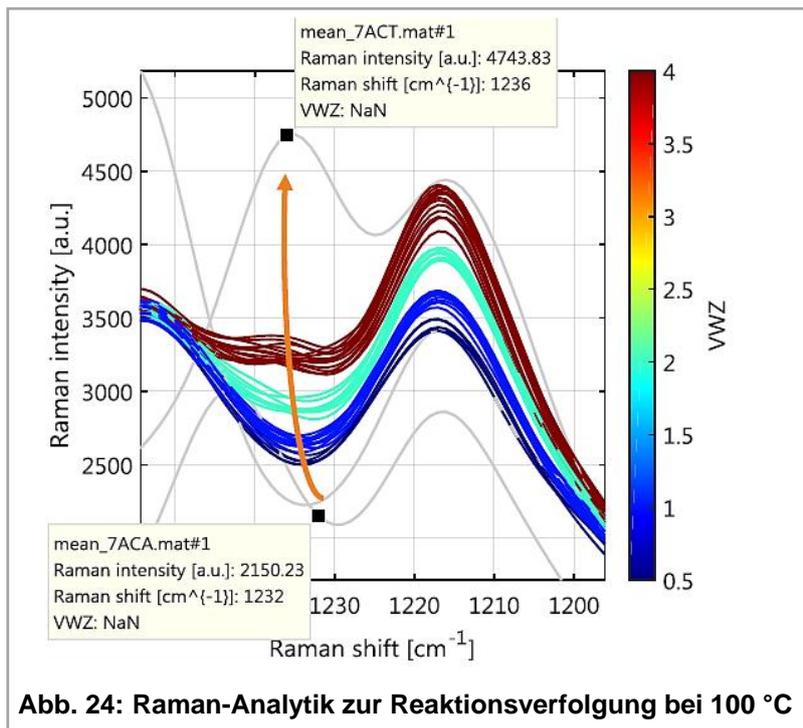


Innerhalb des gewählten Parameterraums ergaben sich zur Erreichung des Optimums bezogen auf Selektivität und Umsatz folgende Parameter:

- Temperatur $\vartheta = 106,7 \text{ }^\circ\text{C}$
- Verweilzeit $\tau = 3,12 \text{ min}$
- pH-Wert = 7,50

Mit diesen gewählten Parametern konnte ein Umsatz von 99,1 % bezogen auf 7-ACA (7) und eine Rohausbeute von 7-ACT (21) von 81,5 % erreicht werden.

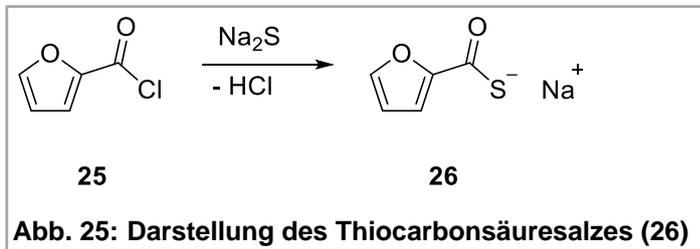
In weiteren Versuchen wurde mittels einer Online-Analytik per Raman-Sonde der Umsatzverlauf über verschiedene Verweilzeiten analysiert. Der Vorteil einer Online-Analytik liegt darin, dass im Gegensatz zur Offline-Analytik keine Zeit zwischen Probenahme und Analyse liegt. Dies ist insbesondere bei instabilen Verbindungen, wie 7-ACA (7) vorteilhaft.



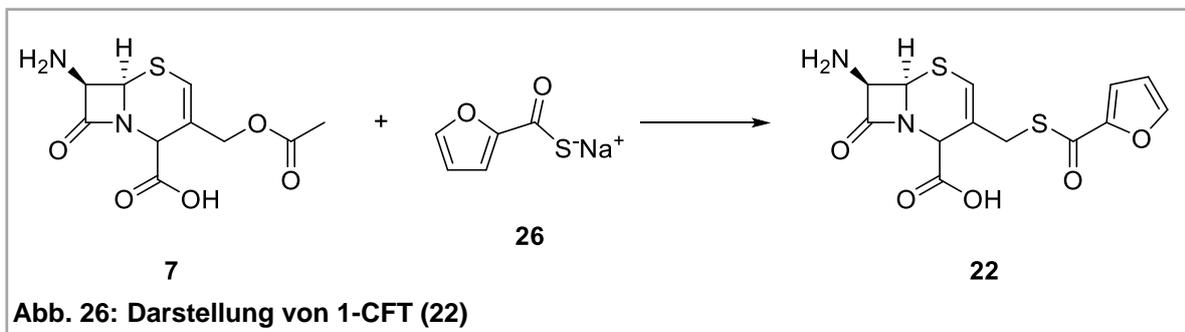
Es ist zu erkennen (Abb. 24), dass bei steigender Verweilzeit und gleichzeitig sonst unveränderten Reaktionsparametern der Umsatz von 7-ACA (7) zu 7-ACT (21) signifikant ansteigt. Die Löslichkeit von 7-ACA (7) stellt in einem wässrigen Phosphatpuffer die limitierende Komponente dar, weshalb die gemessenen Intensitäten sehr gering sind und diese Art der Analytik bei weiteren Versuchsreihen keine Anwendung findet.

4.2.2.3 Darstellung von 1-CFT (**22**)

Ausgehend von Furan-2-carbonsäurechlorid (**25**) wird über eine zweistufige Reaktion 1-CFT (**22**), ein Vorprodukt von Ceftiofur, hergestellt. Dabei wird das Carbonsäurechlorid **25** zunächst mit Natriumsulfid umgesetzt und das dabei entstandene Thiocarbonsäuresalz (**26**) mit 7-ACA (**7**) reagieren lassen.



Bei diesen Studienarbeiten hat sich gezeigt, dass das zuvor nur in Lösung verwendete Furan-2-thiocarbonsäure-Natriumsalz über mehrere Tage als isoliertes Produkt stabil gelagert werden kann.



Bei der Darstellung von 1-CFT (**22**) im Batch-Prozess von Sandoz liegt ein Problem in der unvollständigen Umsetzung von 7-ACA (**7**), wodurch das Produkt 1-CFT (**22**) sehr aufwendig gereinigt werden muss. Daher lag das Ziel bei der Übertragung in ein kontinuierliches System vor allem bei einer Erhöhung des Umsatzes von 7-ACA (**7**), bei gleichzeitig geringer Nebenproduktbildung. In einem wässrigen System unter Verwendung von Natronlauge zum Lösen der 7-ACA (**7**), konnte der Prozess in Mikroreaktoren erfolgreich durchgeführt werden. Mittels eines DoE wurden die Parameter Verweilzeit, Temperatur und pH-Wert so weit optimiert, dass der Umsatz an 7-ACA **7** und die Rohausbeute der 1-CFT (**22**) im gewählten Parameterraum maximiert wurden. Innerhalb von einem Temperaturraum von 80 bis 120 °C und 1 bis 4 Minuten Verweilzeit konnte bei einem Umsatz von 92% und einer per HPLC bestimmten Rohausbeute an 1-CFT (**22**) von 58 % erreicht werden. Dies gelang bei 80 °C, einer Minute Verweilzeit sowie einem pH-Wert von 7,5 und einem 50%igen Überschuss des Salzes **26**.

Weitere Untersuchungen wurden nicht durchgeführt, da die ersten Ergebnisse zu weit vom Batch-Prozess (Ausbeute: ~ 90%) entfernt lagen und die Priorisierung der Projektpartner auf andere Reaktionen abzielte.

4.2.3 Charakterisierung der Wärmekapazitäten des Mikroreaktionssystems

Für die drei zuvor beschriebenen Derivatisierungen der 3'-Positionen von 7-ACA (**7**), wurden sehr ähnliche Reaktionssysteme verwendet. Während Prozessoptimierungen bei der Synthese von TACS (**20**) wurde beispielhaft dieses Reaktionssystem charakterisiert und ist nachfolgend aufgeführt.

Der Einsatz mikrostrukturierter Systeme ermöglicht es, basierend auf der vergrößerten Oberfläche zu Volumenverhältnis den Wärmeübergang zu verbessern. Daraus resultieren neben steileren Temperaturprofilen auch definierte Temperaturänderungen. Temperaturempfindliche Reaktionen lassen sich durch diese Eigenschaften in Mikroreaktoren gut handhaben. Jedoch ist es auch bei den genannten Gegebenheiten nicht möglich direkt die Reaktionstemperatur zu erzielen. Eine entsprechend im Vergleich zu Batchreaktoren verkürzte Aufheizstrecke muss berücksichtigt werden. Die Berechnung der für den Ausgleich zwischen Konvektion und Konduktion benötigten Strecke erfolgt auf Basis von Gleichung (1)⁴.

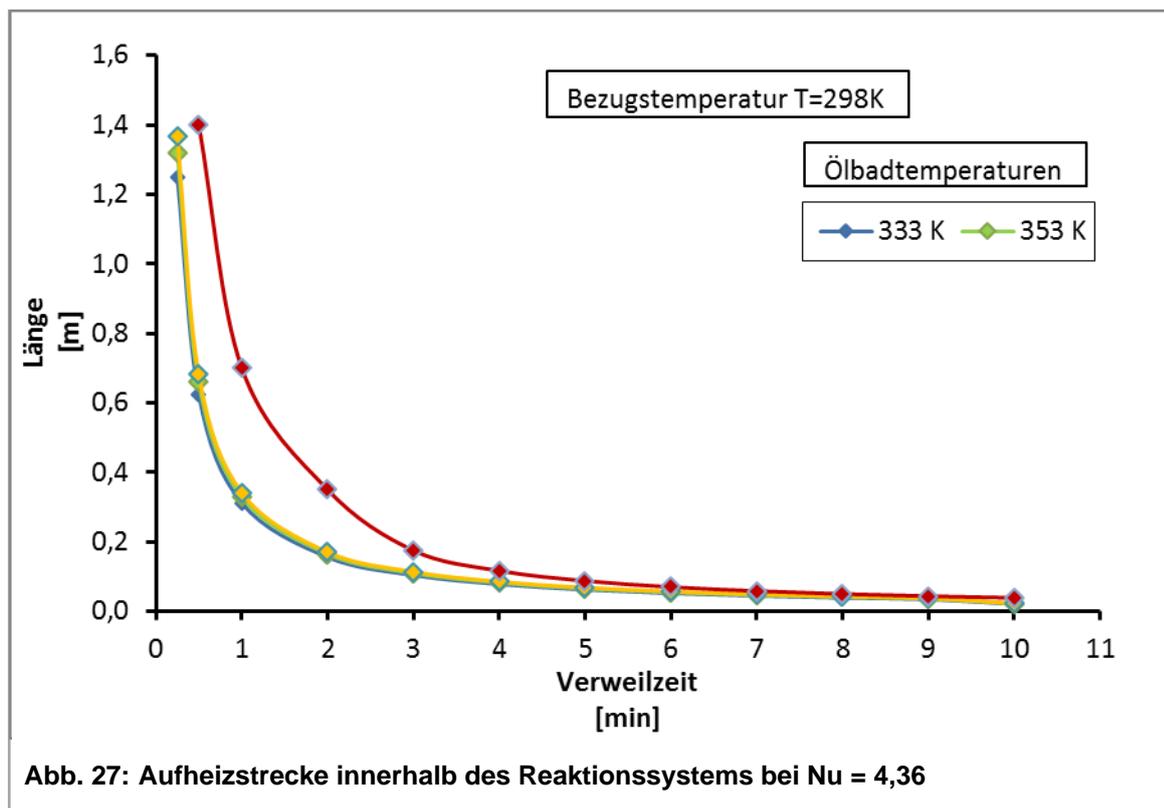
$$L = \frac{\dot{Q}}{k \cdot \pi \cdot d_i \cdot \Delta T_M} \quad (1)$$

Dieser Zusammenhang kann als Basis betrachtet werden, da sich die durch Konvektion und Konduktion entstehenden Wärmeströme ausgleichen. Ersterer entsteht durch den Temperaturgradienten des Volumenstroms, während letzterer durch die Temperaturdifferenz zwischen Heizmedium und Reaktionslösung zustande kommt. Innerhalb der MRT kann bei der theoretischen Abschätzung des Wärmedurchgangs davon ausgegangen werden, dass der innere Wärmeübergangskoeffizient den Wärmedurchgang eines Prozesses limitiert. Hierdurch ergibt sich $k = \alpha_i$. Über die experimentelle Bestimmung der Nußelt-Zahl von 4,36⁵ ergibt sich ein von der Verweilzeit unabhängiger Wärmedurchgangskoeffizient α_i von 2.646 W/(m²K). Über diesen ist die Berechnung der jeweiligen Aufheizstrecke nach Gleichung (1) durchgeführt worden. Die Ergebnisse dieser Berechnung sind in Abb. 27 für verschiedene Ölbadtemperaturen bei einer Eintrittstemperatur der beiden Eduktlösungen von 25 °C wiedergegeben.

Die theoretische Bestimmung der notwendigen Aufheizstrecke zeigt eine Reduktion dieser mit steigender Verweilzeit. Dies resultiert aus der höheren Wärmekapazität des langsamer fließenden Fluids. Eine steigende Ölbadtemperatur, gleichbedeutend einer Erhöhung der mittleren logarithmischen Temperaturdifferenz, führt ebenfalls zu einer längeren Aufheizstrecke bei gleicher Verweilzeit. Dies liegt an der steigenden Temperaturdifferenz, die das Fluid innerhalb des mikrostrukturierten Systems ausgleichen muss.

⁴ P. von Böckh und T. Wetzel, *Wärmeübertragung: Grundlagen und Praxis*, Springer Verlag Berlin Heidelberg, 2014; doi: 10.1007/978-3-642-37731-0

⁵ K. Winnacker und L. Küchler, *Chemische Technik: Prozesse und Produkte*, Wiley-VCH, Weinheim, 5. Aufl. ed., 2004-2006; ISBN 3-527-31032-0



Eine maximale Aufheizlänge von 1,40 m ergibt sich für ein sehr schnelles Fluid sowie eine große Temperaturdifferenz zwischen Reaktoreingang und -ausgang. Dies entspricht der eingesetzten Länge des Mischers, was weiterführend in eine Reduktion des Reaktionssystems resultiert.

Durch die Verbesserung der Wärmeübertragung innerhalb mittels mikrostrukturierter Systeme ist es möglich die Aufheizzeit auf die gewünschte Reaktionstemperatur drastisch zu verkürzen. In klassischen Produktionsreaktoren im m³-Maßstab liegt diese im Bereich von mehreren 10 Minuten, in mikrostrukturierten Systemen im Bereich von Sekunden. Dies ist insbesondere bei temperaturempfindlichen Verbindungen wie β -Lactamen von erheblichem Vorteil.

Durch die Möglichkeit schneller Temperaturveränderungen und sehr guter Wärmeabfuhrleistungen in mikrostrukturierten Systemen ist daher auch eine erhebliche Erhöhung der Reaktionstemperatur und damit eine weitere Verkürzung der Reaktionszeit möglich.

Dies stellt einen entscheidenden Vorteil für die temperatursensiblen Edukte, vor allem im Hinblick auf 7-ACA (7), dar. Weiterhin erfolgt durch diese kürzeren Reaktionszeiten eine entschiedene Erhöhung der Raum-Zeit-Ausbeute. Gegenüber des Batchprozesses (6,5 m³ Reaktor, 100 kg Ansatzgröße) konnte die RZA um den Faktor 200 erhöht werden.

4.2.4 Arbeiten zur 7'-Derivatisierung

4.2.4.1 *Darstellung von Cefotaxim*

Die Synthese von Cefotaxim (9) über das Tosylchlorid-Verfahren konnte in Teilen in ein kontinuierliches Verfahren überführt werden. Vorversuche in Zusammenarbeit mit dem Arbeitskreis von Prof. Dr. Gröger haben gezeigt, dass einer der beiden Reaktionsschritte für die Darstellung von

Cefotaxim (**9**) auch in einem Rohrreaktorsystem möglich ist. Das zugehörige Reaktionsschema ist in Abb. 28 aufgeführt.

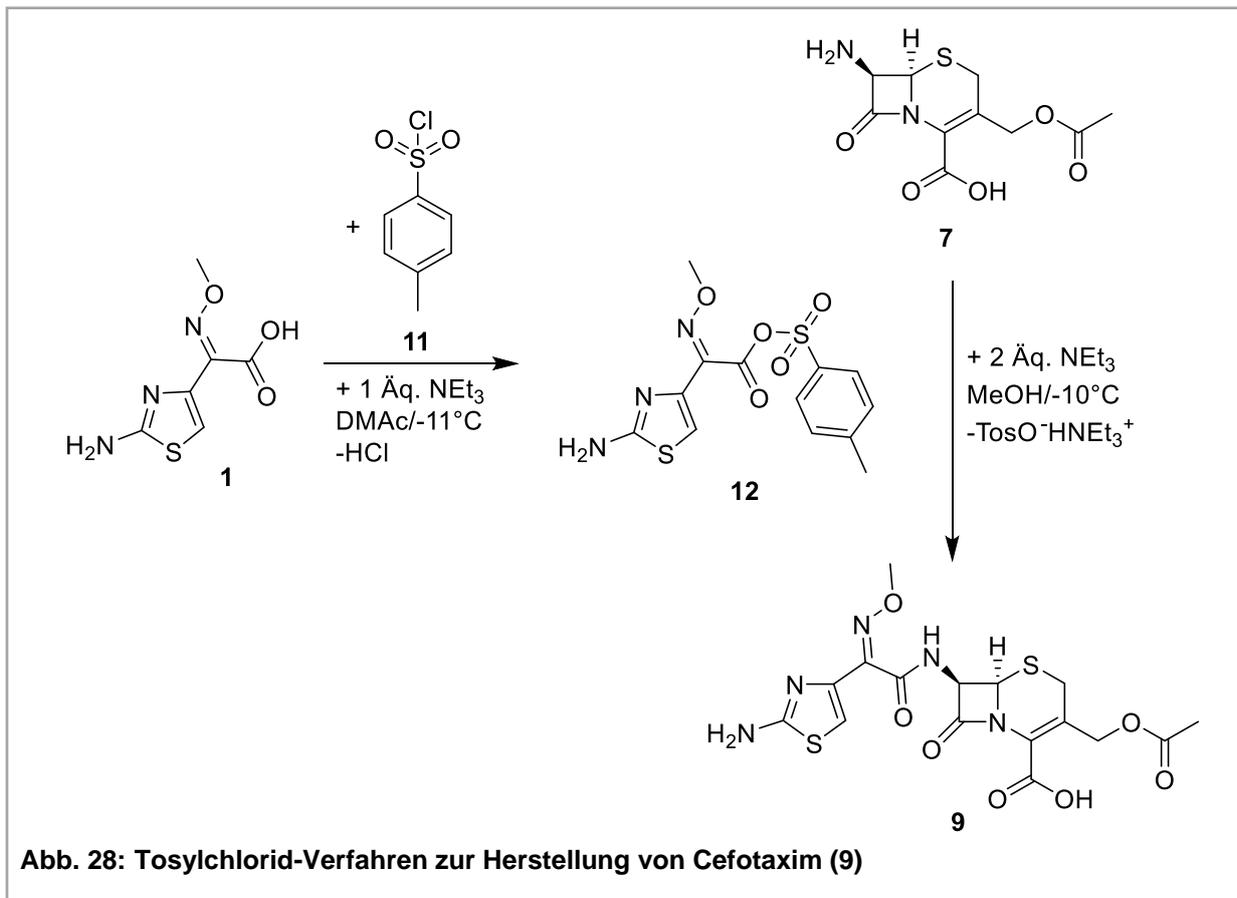


Abb. 28: Tosylchlorid-Verfahren zur Herstellung von Cefotaxim (9)

Für die Synthese wird auf Basis der vorherigen Ergebnisse Dichlormethan als Lösungsmittel für 7-ACA (**7**) durch Methanol ersetzt. Die Herstellung des gemischten Anhydrids **12** aus ATMO (**1**) und Tosylchlorid (**11**) erfolgt analog einer Laborvorschrift von Sandoz.

Ziel ist es das Tosylchlorid-Verfahren in ein kontinuierliches System zu überführen. Um die Möglichkeit höherer Reaktionstemperaturen zu untersuchen. Gleichzeitig sollen Reaktionsparameter so gewählt werden, dass bei mindestens gleichbleibender Ausbeute eine positivere Energiebilanz erzielt wird.

In Abb. 29 ist der Versuchsaufbau aus den Vorversuchen dargestellt. Bei diesen Vorversuchen wurde die Anhydrid-Suspension über eine Schlauchquetschpumpe gefördert. Die 7-ACA (**7**) Lösung wurde mittels einer Spritzenkolbenpumpe dosiert.

Ziel dieser Versuche war es, ein generelle Machbarkeit in einem kontinuierlichen System aufzuzeigen.

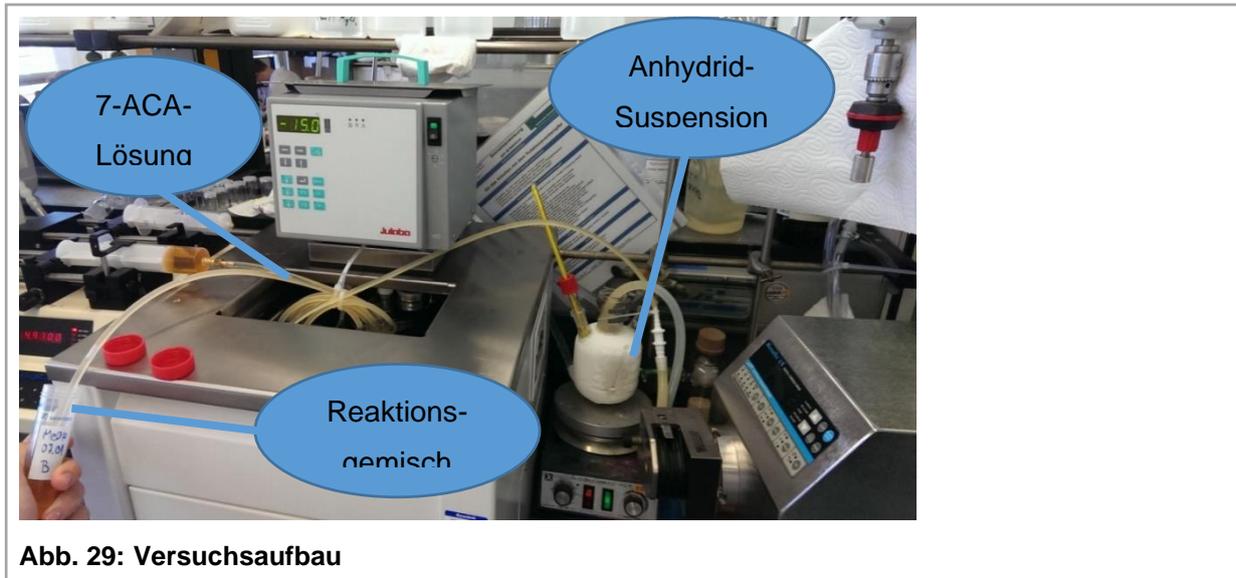


Abb. 29: Versuchsaufbau

Erste qualitative Ergebnisse per HPLC-Analytik (siehe Abb. 30) ergaben einen deutlichen Umsatz hin zum Zielprodukt Cefotaxim, mit geringer Nebenproduktbildung.

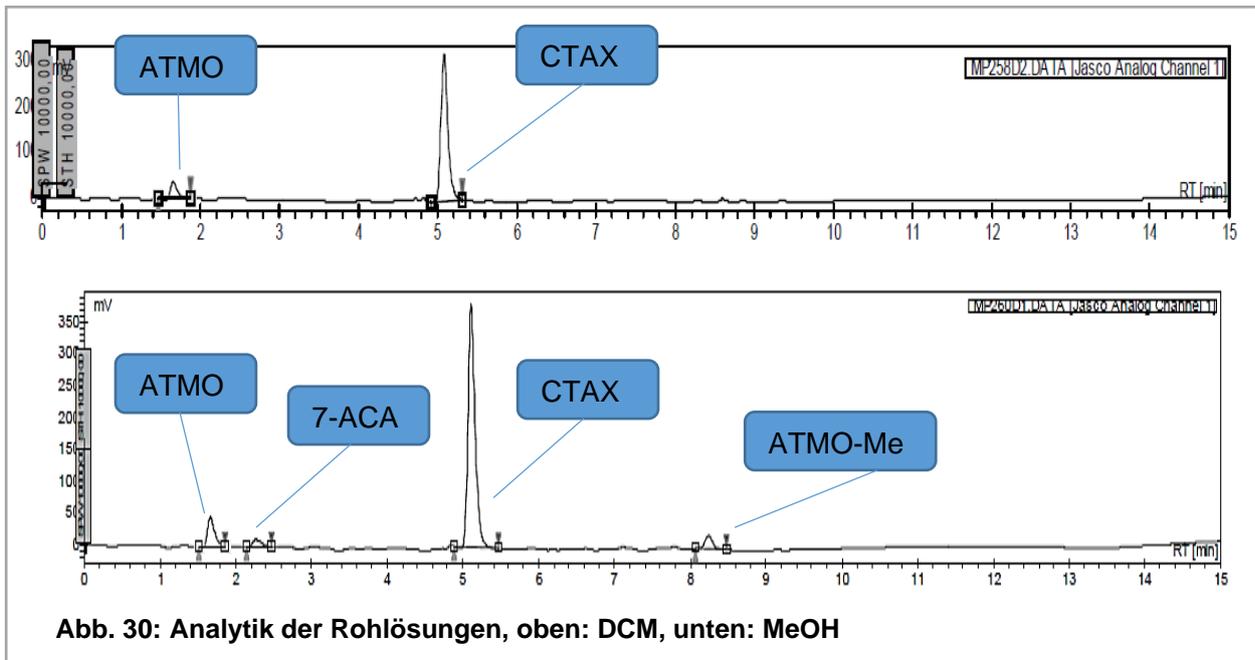


Abb. 30: Analytik der Rohlösungen, oben: DCM, unten: MeOH

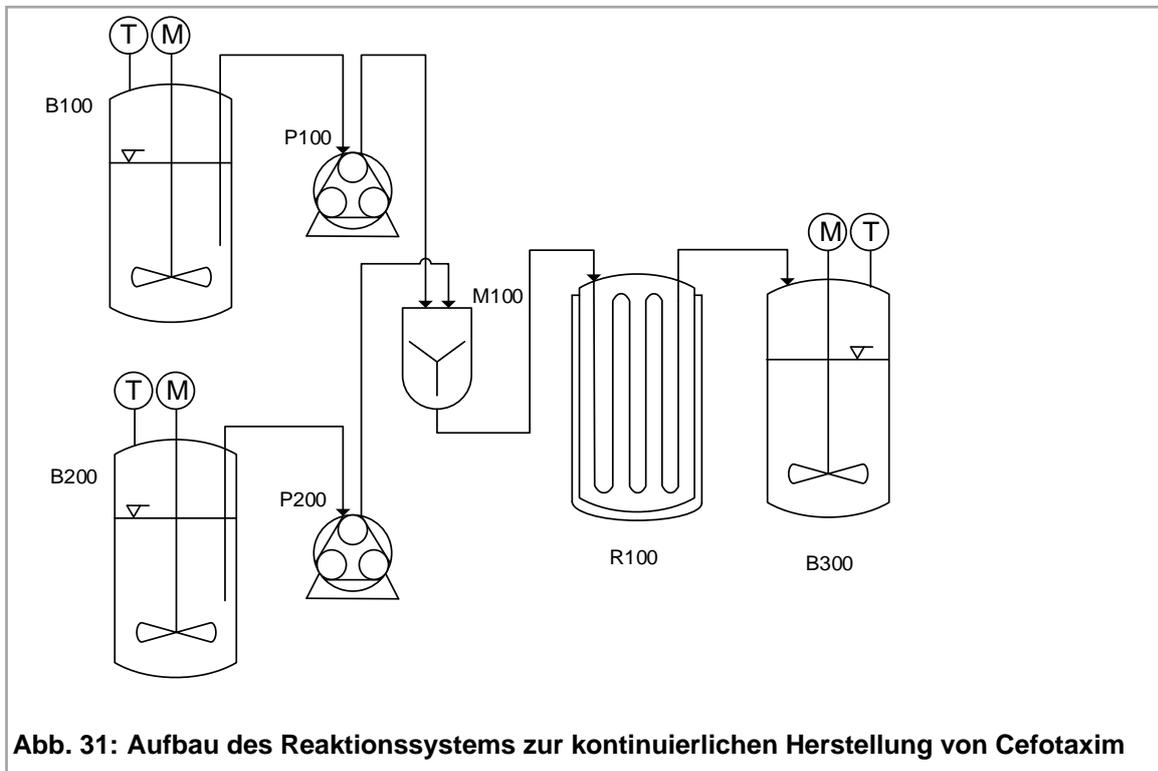
Das Nebenprodukt ATMO-Me (**18**) entsteht aus einer nukleophilen Substitution des Anhydrids **12** mit Methanol als Nukleophil.

Da Methanol als Lösemittel im Vergleich zum konkurrierenden Nukleophil deutlich im Überschuss vorlag, war davon auszugehen, dass eine höhere Nebenproduktbildung zu beobachten ist. Die Aminogruppe der 7-ACA (**7**) besitzt im Vergleich zur Hydroxygruppe jedoch einen höheren nukleophilen Charakter, wodurch die Selektivität zur Bildung des gewünschten Zielprodukt Cefotaxim (**9**) höher ausfällt, als die zum Nebenprodukt ATMO-Me (**18**).

Auf Basis dieser Ergebnisse wurde ein Reaktionssystem in Frankfurt aufgebaut mit dem Ziel die in Abb. 28 aufgeführte Reaktion hinsichtlich Selektivität und Umsatz zu optimieren.

In Abb. 31 ist die schematische Verschaltung des Versuchsaufbaus dargestellt.

In Behälter B100 wird die methanolische 7-ACA (7) Lösung vor. Das gemischte Anhydrid 12 wird in Behälter B200 vorgelegt. Beide Behältnisse werden durchgehend gerührt, damit insbesondere bei der Suspension des Anhydrids von einer homogenen Mischung ausgegangen werden kann. Das unlösliche Anhydrid sedimentiert sehr schnell, was über den zeitlichen Verlauf ein starkes Konzentrationsgefälle im Reaktor hervorrufen würde.



Zur Förderung der beiden Edukte kommt eine peristaltische Pumpe zum Einsatz. Verwendet wird dafür die Mehrkanal-Pumpe Reglo ICC der Fa. Ismatec. Vorteilhaft dabei ist die Möglichkeit die einzelnen Kanäle auf unterschiedliche Medien zu kalibrieren und die Dosiergeschwindigkeiten individuell ansteuern zu können. Beide Eduktströme werden vor dem Durchmischen auf die Reaktionstemperatur herabgekühlt.

Aufgrund des Feststoffanteils wird kein mikrostrukturierter Reaktor gewählt, da dieser verblocken würde. Zum Mischen der Eduktströme wird ein Y-Mischer aus PP verwendet. Der Rohrreaktor R100 wird über einen Schlauch aus FEP mit einem Innendurchmesser von 4 mm abgedichtet. Der Reaktor besitzt mit einer Länge von 80 cm ein Gesamtvolumen von 10 mL. Sowohl der Mischer als auch der Schlauchreaktor sind in der nachfolgenden Abb. 32 abgebildet.



Abb. 32: Schlauchreaktor mit Y-Mischer befüllt mit Reaktionsgemisch

Behältnis B300 wird über ein doppelwandiges Becherglas gekühlt und dient zum Auffangen des Reaktionsgemischs.

Zunächst wurden Versuche durchgeführt, um den Einfluss von Verweilzeit und Temperatur auf den Umsatz von 7-ACA (7) und die Ausbeute zum Zielprodukt Cefotaxim (9) zu untersuchen.

Die Analytik der Proben wird mittels HPLC durchgeführt. Dafür wurde über Referenzproben eine externe Kalibrierung durchgeführt, um eine quantitative Aussage treffen zu können. In der nachfolgenden Tab. 8 sind für unterschiedliche Parametrierungen die Ergebnisse aufgelistet.

Tab. 8: Einfluss von Verweilzeit und Temperatur auf den Umsatz von 7-ACA (7) und die Reaktionsausbeute von Cefotaxim (9)

Verweilzeit [min]	Temperatur [°C]	Umsatz 7-ACA [%]	Reaktionsausbeute CTAX [%]
1	-10	97,2	80,9
2	-10	91,9	74,1
4	-10	95,0	77,3
8	-10	89,3	72,8
1	0	98,1	72,4
1	20	98,5	75,3

Anhand der Messergebnisse sind keine eindeutigen Abhängigkeiten zwischen der Verweilzeit bzw. der Temperatur und dem Umsatz bzw. der Ausbeute zu erkennen.

Weiterhin problematisch sind Sedimentationseffekte (siehe Abb. 33) im

Rohrreaktor. Bei höheren Verweilzeiten zeigten sich deutliche Feststoffablagerungen, wodurch davon auszugehen ist, dass die Stöchiometrie sich mit fortlaufender Reaktionsdauer verändert hat.



Abb. 33: Sedimentationseffekte bei unterschiedlichen Verweilzeiten

Bei einem Mindestgesamtvolumenstrom von 5 mL/min sind keine Ablagerungen aufgetreten. Somit ließe sich das Problem bei geringen Verweilzeiten vermeiden. Durch eine Vergrößerung des Reaktors könnte bei erhöhter Förderrate auch eine größere Verweilzeit erzielt werden. Aufgrund der limitierenden Kühlmöglichkeiten für jeden Ansatz hat sich dies allerdings nicht realisieren lassen.

Die Ergebnisse aus Tab. 8 implizieren, dass die Reaktion während der Probenvorbereitung weiter ablief und der Verdünnungseffekt nicht ausreichend war, um die Reaktionsgeschwindigkeit merklich herabzusetzen. Daher wurden weitere Untersuchungen mit Ameisensäure als Fällungsmittel durchgeführt, welche gleichzeitig zum Quenchen der Reaktion diene. Die Wahl fiel auf Ameisensäure, da dies als Fällungsreagenz im technischen Verfahren Anwendung findet. Vorab haben Stabilitätstests gezeigt, dass Cefotaxim (9) in Ameisensäure über mehrere Stunden stabil erhalten bleibt.

Das Reaktionsgemisch wird für weitere Versuche jeweils in eine auf -10 °C gekühlte 60 %ige wässrige Ameisensäurelösung eingeleitet. Dabei sind feine Feststoffkeime entstanden, die sich über eine Filtration nicht von der Mutterlauge separieren lassen.

Über eine Zentrifuge kann der Feststoff abgetrennt werden. In dem Feststoffanteil wird jedoch bei allen Proben ein hoher Anteil an 7-ACA (7) gefunden (Tab. 9), sodass davon auszugehen ist, dass die Reaktion unvollständig abgelaufen ist.

Tab. 9: Fällung mit Ameisensäure

Verweilzeit [min]	Temperatur [°C]	Anteil 7-ACA im Feststoffgemisch [%]
1	-10	59,11
1	0	88,07
1	10	84,99
2	-10	79,20
2	0	89,01
2	10	86,18

Daher wird eine fraktionierte Kristallisation durchgeführt. Hierbei wird vor der Zugabe der Ameisensäurelösung eine Standzeit eingehalten, um das Gemisch weiter reagieren zu lassen. Ziel ist es, die restliche 7-ACA (7) zu Cefotaxim (9) umzusetzen bei gleichzeitig geringer Nebenproduktbildung.

In Tab. 10 Tab. 1 sind die Ergebnisse der Messreihe für eine Verweilzeit von 1 min und einer Reaktionstemperatur von -10 °C

Tab. 10: Fällung mit Ameisensäure mit verschiedenen Standzeiten

Standzeit [min]	Anteil 7-ACA im Feststoffgemisch [%]	Anteil Nebenprodukte im Feststoffgemisch [%]
0	36,59	2,43
2	40,64	3,59
5	43,46	5,08
10	23,11	4,75
20	51,88	7,62

aufgeführt.

Das Reaktionsgemisch wurde nach dem Reaktor Ausgang aufgefangen und bei 0 °C für eine definierte Zeit ungerührt stehen gelassen. Ein aktives Rühren

hatte einen negativen Einfluss auf die Keimbildung, so dass bei einzelnen Versuchsreihen kein Feststoff isoliert werden konnte. 15 Minuten nach der Fällung wurde der Feststoff über eine Zentrifuge separiert.

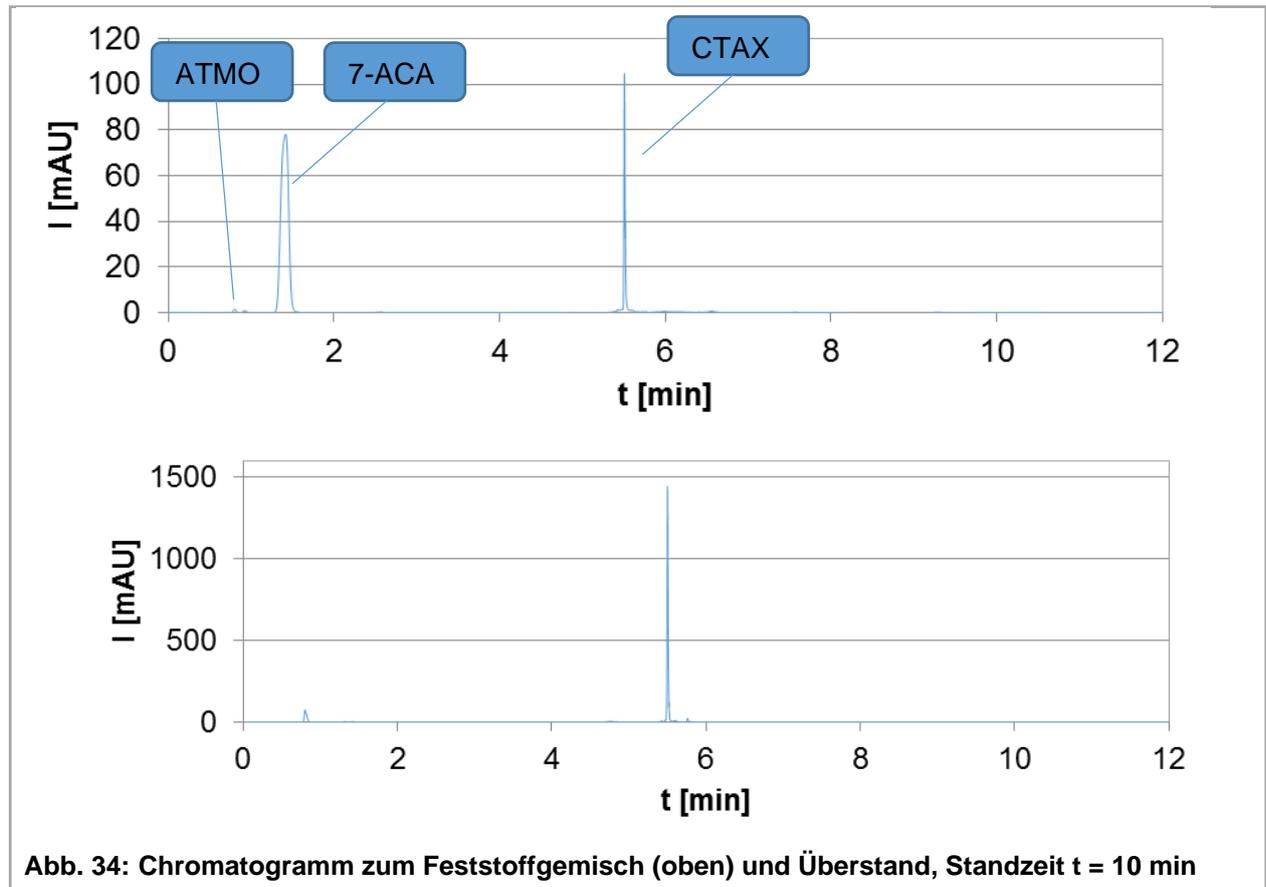


Abb. 34: Chromatogramm zum Feststoffgemisch (oben) und Überstand, Standzeit $t = 10$ min

In Abb. 34 ist ersichtlich, dass ein Großteil des gebildeten Cefotaxims in Lösung verbleibt und nicht mit Ameisensäure ausgefällt werden kann. Diese Methode wurde bei dem Tosylchlorid-Verfahren mit DCM angewandt und ließ sich daher nicht vollständig auf das angewandte Lösemittel übertragen. Weiterhin kommt es durch die erhöhte Temperatur und längerer Standzeiten zu vermehrter Nebenproduktbildung.

Anhand der durchgeführten Versuche konnte gezeigt werden, dass die Synthese von Cefotaxim (9) in kontinuierlichen Systemen möglich ist. Die vollständige Isolierung des Zielprodukts ist bis jetzt nicht erreicht worden.

Bei einer Rohausbeute von 80 % an Cefotaxim (9) ergäbe sich für das gewählte Schlauchreaktorsystem eine Raum-Zeit-Ausbeute von etwa $3000 \text{ kg m}^{-3} \text{ h}^{-1}$ an Cefotaxim (9). Verglichen mit einem Batch-Reaktor unter der Annahme eines $6,5 \text{ m}^3$ Kessels mit 200 kg 7-ACA (7) als Einsatzmenge und 6 Stunden als Reaktions- und Rüstzeit ist die Raum-Zeit-Ausbeute im Rohrreaktorsystem fast 400-fach höher.

Die Reaktionstemperatur lag bei der kontinuierlichen Reaktionsführung bei minimal $-10 \text{ }^\circ\text{C}$. Verglichen mit dem Batch-Prozess, bei dem die Reaktionstemperatur teils unterhalb von $-30 \text{ }^\circ\text{C}$ liegt, wird deutlich weniger Energie zum Kühlen benötigt.

4.2.5 Fazit & Ausblick

Im Laufe des Projekts konnten unterschiedliche Reaktionen zur 3'- und 7'-Derivatisierung in kontinuierliche Reaktionssysteme meist mit Abmessungen im Mikromaßstab übertragen werden.

Durch unterschiedliche Parameterscreenings, teilweise mithilfe statistischer Versuchsplanung, konnten beispielsweise für die Synthese von TACS oder 7-ACT Parameter gefunden werden, die das Optimum für die gewählten Medien bezüglich Umsatz und Selektivität hervorbrachten.

Die Verweilzeit der ausgearbeiteten Reaktionssysteme liegt im niedrigen Minutenbereich. Dadurch kann eine deutlich höhere Raum-Zeit-Ausbeute erzielt werden als bei vielen Batch-Prozessen, die heute in der Herstellung von Cephalosporinantibiotika in der Produktion eingesetzt werden. Um eine erhöhte Produktionsmenge zu erzielen, liegt der Vorteil beim Numbering-Up – dem Parallelschalten mehrerer gleichartiger Reaktionssysteme – gegenüber einem klassischen Scale-Up.

Aufgrund der kleinen Kanalabmessungen wurden um Verblockungen zu vermeiden meist stark verdünnte Lösungen eingesetzt, welche die Isolierung des Endprodukts erschwerten. So konnte aktuell kein Prozess bis zur Produktisolierung ausgearbeitet werden.

Die Berechnungen fanden auf Basis von Rohlösungen statt. Trotzdem ergaben sich dort vielversprechende Ergebnisse, auf denen aufgebaut werden kann. Die erzielten Umsätze und Selektivitäten sind teilweise auf Niveau der Batch-Produktionen herangekommen.

Mit Hilfe der Mikroreaktionstechnik könnten einige Teilschritte auf kontinuierliche Reaktionsführung umgestellt werden. In diesen neuen Prozessfenstern (Vermeidung von tiefkalten Reaktionsbedingungen) wurde mit höheren Temperaturen gearbeitet, wodurch die benötigte Energie zum Kühlen geringer ausfällt.

Die vorgesehenen Arbeiten zur Übertragung in ein Produktionsumfeld konnten nicht mehr durchgeführt werden. Dies ist insbesondere durch die Probleme mit dem Feststoffhandling und die Aufgabe der Antibiotikaproduktion am Standort Frankfurt bedingt.

Die Mikroreaktionstechnik stellt somit eine alternative Methode dar, welche auch im Hinblick auf die Nachhaltigkeit und Prozesssicherheit Vorteile bietet. Eine weitere Ausarbeitung bis zum technischen Prozess hat sich als deutlich aufwendiger als zunächst gedacht herausgestellt.

4.3 Invenios Europe GmbH (Dipl.-Ing. Scholz, Dipl.-Ing. Frangos)

4.3.1 Einleitung

Die Firma Invenios Europe GmbH war (vor der kürzlichen Aquisition durch Corning) ein KMU, das sich auf die Entwicklung und Produktion von Mikroreaktoren und Mikroreaktionsanlagen für den Einsatz in der Entwicklung von chemischen Reaktionen oder in der Produktion von pharmazeutischen und feinchemischen Produkten spezialisiert hat. Der Fokus von Invenios lag auf mikrofluidische Komponenten für unterschiedliche Anwendungen, z.B. Mischer, Wärmetauscher, Reaktoren, Verweilmodule, etc. Als Material wurde wegen der außergewöhnlichen Eigenschaften meistens Glas eingesetzt. Bei Bedarf bot Invenios auch mikrofluidischen Bauteile aus Metall, Keramiken oder Kunststoffen an. Des Weiteren brachte Invenios folgende Erfahrungen ein: Mikrostrukturierung von Glas als inertem Grundmaterial für mikrofluidische Bauteile für viele chemische Anwendungen, Herstellung von Mikroreaktoren aus anderen Materialien, z.B. Metalle und Keramiken, Erfahrungen im Design, Aufbau und Betrieb von mikrotechnischen Produktionsanlagen und den Einsatz von Sensoren zur Kontrolle von chemischen Reaktionen, Mess-, Steuer- und Regeltechnik, sowie Design und Einsatz von Modulen mit standardisierten Schnittstellen, sowohl intern als auch im Rahmen der DECHEMA-Industrieplattform Mikroverfahrenstechnik.

In den vergangenen Jahren hat Invenios Europe (früher mikroglass GmbH) viel Know-How im Bereich Mikrofluidik und Anlagenbau für chemische Anwendungen aufbauen können. In einigen vergangenen Förderprojekten wurden chemische Verfahren entwickelt, wobei jeweils die Umsetzung der chemischen Vorgaben in Mikroreaktoren und entsprechende Anlagen übernommen wurde.

4.3.2 Projektziel

Das Forschungsvorhaben zielte auf die Entwicklung innovativer und umweltfreundlicher Syntheseverfahren für semisynthetische Cephalosporin-Antibiotika unter Vermeidung der Nachteile derzeit genutzter Produktionsprozesse. Als Ausgangsverbindung sollte dabei unverändert die heute bereits auf nachhaltigem Wege zugängliche Plattformchemikalie 7-ACA fungieren. Dazu wurden folgende Ziele des bei Invenios zu bearbeitenden Teilprojekts definiert:

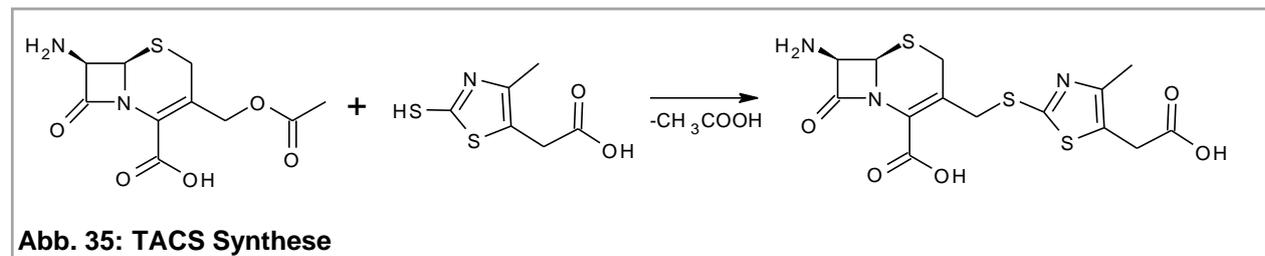
- Design und Fertigung neuer und auf die Synthese abgestimmter mikrofluidischer Bauteile
- Bau einer Anlage im Labormaßstab
- Optimierung der Einzelkomponenten der Laboranlage
- Design und Fertigung (Scale-up) von Bauteilen in den technischen Maßstab
- Bau einer Laboranlage im technischen Maßstab

Die notwendigen Arbeiten wurden in entsprechende Arbeitspakete aufgegliedert. Die in den einzelnen Arbeitspaketen erzielten Ergebnisse werden im Folgenden erläutert.

4.3.3 Bericht zu den einzelnen Arbeitspaketen mit Beteiligung von Invenios

4.3.3.1 Arbeitspaket IE-1: Allgemeine Unterstützung mit vorhandenen MRT-Bauteilen

Als erster Schritt im Rahmen des Arbeitspaketes wurden mit der Provdia Hochschule die Reaktionsbedingungen evaluiert und auf deren Basis drei unterschiedlichen Mikroreaktoren/Mikromischer aus dem bestehenden Produktportfolio von Invenios Europe ausgewählt, die zur Durchführung erster Tests verwendet wurden. Bei den ersten Versuchen handelte es sich um die Übertragung der Synthese von TACS in einen kontinuierlichen Prozess in wässrigem Medium. Abb. 35 zeigt diese TACS Synthese.



Bei den drei Reaktortypen handelt es sich um statische Mischer, die bereits seit einigen Jahren durch Invenios Europe in verschiedenen Anwendungsbereichen der chemischen Reaktionstechnik eingesetzt werden. Bereitgestellt wurden ein Y-Mischer (Abb. 37), der ein einfaches Mischsystem mit einer Phasengrenze darstellt und ein Reaktionsvolumen von 25 μL aufweist, einen Interdigital Mischer (Abb. 36), mit einem interdigitalen Mischsystem mit 60 Phasengrenzen und einem Reaktionsvolumen von 50 μL und ein Single-Channel-Reaktor (Abb. 38) mit ebenfalls einem interdigitalen Mischsystem, 60 Phasengrenzen und zusätzlich einem Verweilkanal von 1.0 ml Volu



Abb. 37: Y-Mischer



Abb. 36: Interdigital Mischer

men. Anhand der bereitgestellten Mikromischer sollen zwei der wichtigsten Parameter, die Temperatur und Verweilzeit zur Optimierung von Umsatz und Selektivität für die TACS-Synthese ermittelt werden. Zum einen geht es um das Mischverhalten der verschiedenen Edukte miteinander und zum anderen um die benötigte Reaktionszeit.

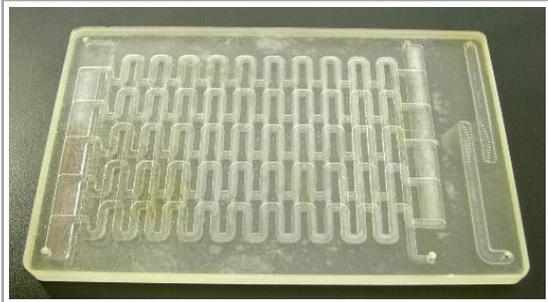


Abb. 38: Single-Channel-Reaktor

Bei den ersten Versuchen mit den Mikromischern, die an der Proxadis Hochschule durchgeführt wurden, wurde festgestellt, dass ein einfaches Mischsystem für diese Synthese unzureichend ist, da keine vollständige Vermischung der Edukte erzielt werden konnte und auf Grund dessen nur noch mit interdigitalen oder mehrfachen Mischsystemen gearbeitet wird. Des Weiteren war die Reaktionszeit

in den Y- und Interdigital Mischern zu gering. Beim Single-Channel-Reaktor wiederum wurde eine deutlich bessere, jedoch keine vollständige Produktbildung beobachtet, was nach einem noch größeren Reaktionsvolumen verlangt, damit die Reaktionszeit verlängert und so eine höhere Ausbeute erzielt werden kann.

4.3.3.2 Arbeitspaket IE-2: Design und Fertigung neuer Bauteile für den Labormaßstab

Nachdem bei der Proxadis Hochschule ermittelt wurde, dass die Reaktion eine gewisse Zeit benötigt, um die größte Ausbeute zu erzielen, wurden zwei weitere Single-Channel-Reaktoren gebaut, bei denen die Höhe der Kanalschicht vergrößert wurden. Aufgrund von Verweilzeiten von > 60 sec wird ein größeres Reaktorvolumen bevorzugt, um die Dauer der Probenahme von 1,0 mL zu verkürzen. Die zwei bereitgestellten Reaktoren haben ein Verweilvolumen von 2 und 4 mL. Der Single-Channel-Reaktor mit 4 mL Verweilvolumen wurde als der am vielversprechendste befunden, da das Verweilvolumen groß genug ist um eine gute Ausbeute erwarten zu dürfen und es ebenfalls möglich sein sollte die Fließgeschwindigkeit zu erhöhen, ohne Abstriche bei der Ausbeute in Kauf nehmen zu müssen.

Da es in dem heißen Produktstrom zu unerwünschten Nebenreaktionen kommt, hauptsächlich wird Essigsäure abgespalten



Abb. 39: Quenchreaktor

und das Desacetylierungsprodukt 7-Aminodesacetylce-

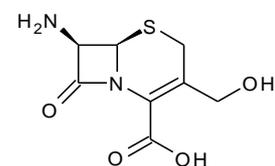


Abb. 40: Nebenprodukt ADCA

phalosporansäure (ADCA) siehe Abb. 40 gebildet, wurde ein sogenanntes Quenchsystem entwickelt und der Proxadis Hochschule zur Verfügung gestellt.

Der heiße Produktstrom wird im Quenchreaktor (Abb. 39) schlagartig heruntergekühlt, so dass keine Nebenreaktionen mehr ablaufen können und zudem auch die Hauptreaktion gestoppt wird. Zum Erzeugen des Kühlstroms wurde der Proবাদis Hochschule ein Polystat und zum Fördern des Kühlstroms eine Zahnradpumpe bereitgestellt. Um den Quenchreaktor anschließen zu können, wurde ebenfalls eine passende Halterung aus PMMA angefertigt.

4.3.3.3 Arbeitspaket IE-3: Design und Fertigung Bauteile für den technischen Maßstab

Die nächsten Arbeiten in diesem Projekt beliefen sich auf den Bau neuer und für die ablaufenden Reaktionen zur TACS Synthese optimierten Mikroreaktoren im technischen Maßstab. Hierzu wurden die bisherigen Erfahrungen mit den am Anfang des Projektes zur Verfügung gestellten Standard-Reaktoren als Grundlage zur Optimierung herangezogen. Zum einen wird ein effektives Mischsystem benötigt, welches die Edukte genauso gut oder sogar besser vermischt als die zuvor verwendeten Interdigital-Mischer. Zum anderen wird eine längere/größere Verweilstrecke benötigt, damit die Edukte genug Zeit haben miteinander zu reagieren und so auch eine höhere Produktionsmenge durch höhere Fließgeschwindigkeiten realisiert werden können. Hierzu wurde zum einen, ein auf dem „Split and Recombine“ Prinzip basierender Reaktor (Abb. 42) entwickelt, der eine konstante Vermischung des Reaktionsgemischs über die komplette Verweilstrecke aufweist). Ebenfalls

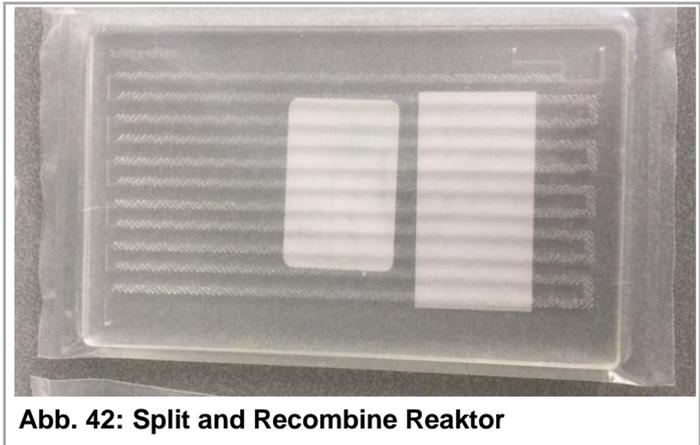


Abb. 42: Split and Recombine Reaktor



Abb. 41: Dwell device Reaktor mit integriertem Mischsystem

wurde ein zweiter Reaktor entwickelt, der eine 5-fach parallele Verweilstrecke und ein mehrfaches interdigitales Mischsystem besitzt, also ein sogenanntes „Dwell device“ mit integriertem Mischsystem am Reaktoreingang (Abb. 41). Dies hat zum Vorteil, dass eine größere Verweilstrecke vorliegt, allerdings das Mischen der Edukte nur am Anfang der Reaktion gegeben ist. Beide Reaktortypen wurden der Proবাদis Hochschule bereitgestellt.

Im Rahmen einer bei der Invenios Europe GmbH durchgeführten Bachelorarbeit, wurde der im Projekt verwendete Quenchreaktor charakterisiert und seine Effizienz bei verschiedenen Reaktionsbedingungen ermittelt. Bei den durchgeführten Versuchen, ohne Bezug auf die TACS Synthese, wurden zwischen 4 und 40 Watt Wärme abgeführt. Alle Versuche zur Charakterisierung wurden

mit Wasser durchgeführt. Die Werte wurden bei einer max. Temperaturdifferenz von 80 °C und einer min. Temperaturdifferenz von 30 °C bei Volumenströmen von 4 bis 16 mL/min jeweils in Gegen- und Gleichstromführung gemessen. Die Wärmeaustauschfläche des Quenchreaktors beträgt 0,000416 m² und ist somit um ein vielfaches kleiner, wie die in der Industrie eingesetzten Reaktoren im Flow-Prozess. Unter der Annahme einer 10 m² großen Wärmeaustauschfläche würden bei einer Verlängerung, Verbreiterung oder Vervielfältigung der Kanalstrecke, Werte von 96 bis 960 kW erreicht. Diese Werte sind im Verhältnis gesehen mit Reaktoren aus der Industrie vergleichbar aber die verwendeten Volumenströme sind in der Industrie deutlich höher (m³/min) und somit effizienter. Für eine kontinuierlich ablaufende Reaktion in der Mikroreaktionstechnik kann der Quenchreaktor jedoch bereits eingesetzt werden. Die meisten chemischen Reaktionen werden durch eine Abkühlung von mehreren 10 °C gestoppt und auch die Bildung von Nebenprodukten ist dabei so gut wie ausgeschlossen. Für das Projekt wurde das Design des Quenchreaktors anhand der bei der Provasis Hochschule ermittelten Daten angepasst und angefertigt. Die Anpassungen beliefen sich auf die Vergrößerung der Wärmeaustauschfläche, indem die Kanäle verbreitert und die Kanallänge erhöht wurde.

Durch die besondere Geometrie der im Quenchreaktor verwendeten Kanäle und der Tatsache, das Glas ein relativ schlechter Wärmeleiter ist, wird über die gesamte Austauschfläche die Wär-

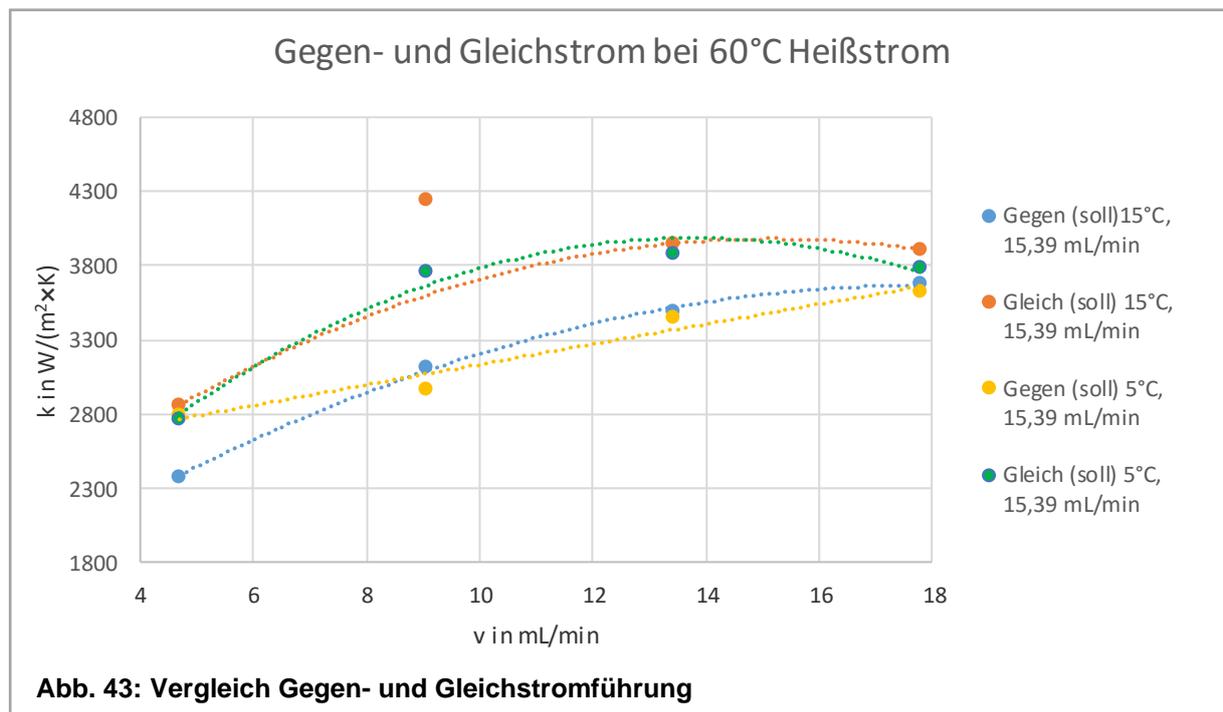


Abb. 43: Vergleich Gegen- und Gleichstromführung

me vom warmen Fluid an das kalte Fluid abgegeben. Daher resultieren die Ergebnisse, das sowohl im Gegen-, als auch im Gleichstrombetrieb, bei gleichen Versuchsparametern und hohen Volumenströmen, die gleiche Wärme abgeführt wird (siehe Abb. 43). Weitere Untersuchungen waren geplant, konnten aber aus zeitlichen Gründen nicht mehr in Angriff genommen werden.

4.3.3.4 *Arbeitspaket IE-4: Aufbau und Inbetriebnahme einer Laboranlage für erste Tests*

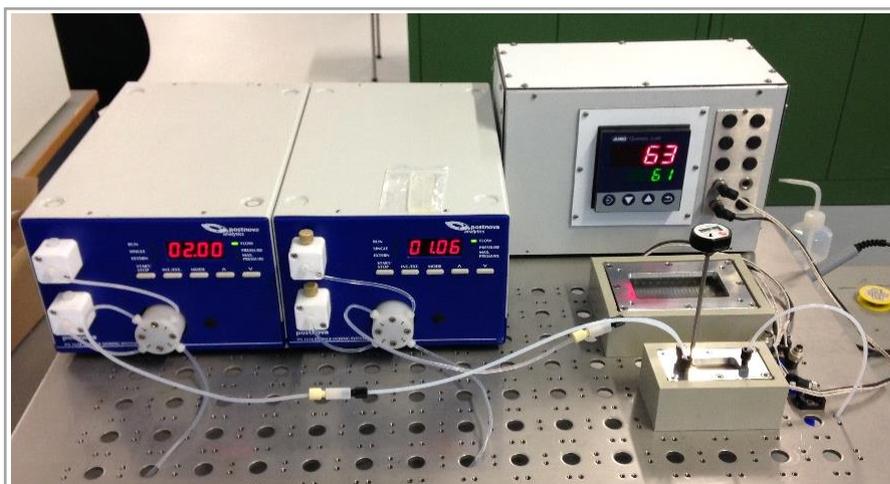


Abb. 44: Erste Version der Laboranlage

Als erste Arbeitsschritte wurde nach erneuter Absprache der Versuchsparameter der TACS Synthese mit der Provalidis Hochschule ein erster Anlagentyp entwickelt, der in der Mikroreaktionstechnik gängige Komponenten enthält (siehe Abb. 44). Bei diesem Aufbau wurden drei verschiedene

Reaktortypen (Mischer) eingesetzt, um abzuwägen, welches Mischerdesign, für die beim Projektpartner Provalidis Hochschule durchgeführten Versuche am geeignetsten ist. Diese wurden zu einem späteren Zeitpunkt durch die neuentwickelten Reaktoren ersetzt. Zudem wurden zwei beheizbare Halterungen aus Aluminium und die Anschluss Technik (Fittinge, Ferrulen, 1/8“ PTFE-Schlauch) angefertigt und bereitgestellt. Die zum Heizen verwendeten elektrischen PT100 Heizpatronen werden über einen Temperaturregler gesteuert. Um einen größeren Wärmeverlust an die Umgebung zu vermeiden, wurden die Aufnahmen in PTFE-Boxen eingebettet. Zum Fördern der verwendeten Flüssigkeiten, wurden zwei Postnova-Spritzenpumpen verwendet, die einen Pulsationsarmen Fluidstrom generieren und bis zu 10 bar Druck aufbauen können.

Da der im ersten Versuchsaufbau eingesetzte Temperaturregler die Heizpatronen zu ungenau steuerte, wurde der Provalidis Hochschule ein neuer Temperaturregler zur Verfügung gestellt. Dieser Regler (Abb. 45) wird über ein Touchpad gesteuert und kann die verwendeten Heizpatronen auf $\pm 1^\circ\text{C}$ genau regeln (erster Temperaturregler $\pm 5^\circ\text{C}$). Der einzustellende Temperaturbereich liegt nun bei 20 bis 200 $^\circ\text{C}$. Damit ist sichergestellt, dass eine „konstante“ Temperatur im Reaktor erzeugt wird.

4.3.3.5 *Arbeitspaket IE-5: Betrieb und Optimierung der Anlage bei Provalidis*

Durch die an der Provalidis Hochschule durchgeführten Versuche zur TACS Synthese wurde schnell klar,

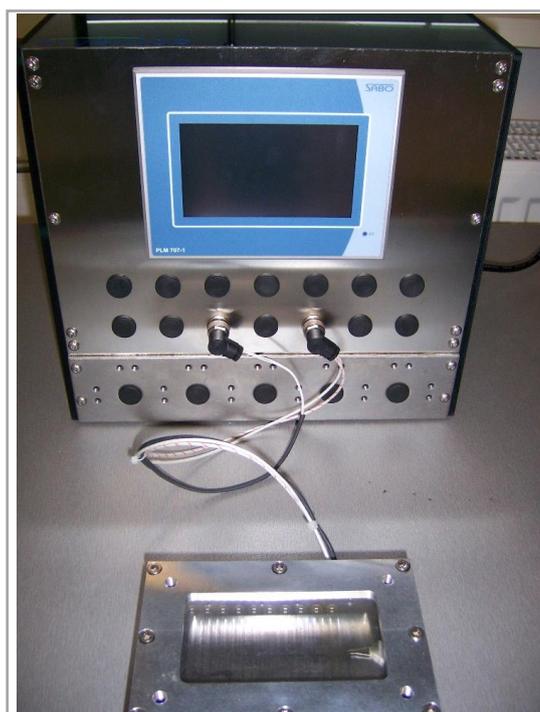
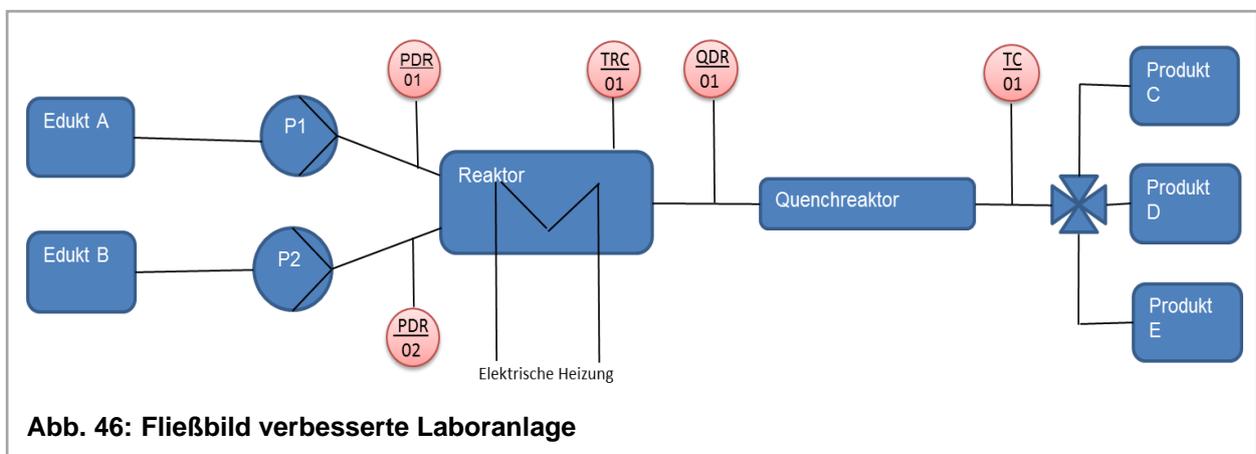


Abb. 45: Neuer Temperaturregler

dass eine Optimierung der bestehenden Anlage erforderlich ist. Die verwendeten Postnova-Spritzenpumpen stellten sich als zu ungenau im Bereich der Fördergenauigkeit und der Pulsation heraus. Darüber hinaus sind weitere Sensoren für die Temperatur-, Druck- und pH-Messungen notwendig, um die genauen Versuchsparameter bestimmen und einhalten zu können.

In Abb. 46 ist das Fließbild zu sehen, das zusammen mit der Provdavis Hochschule für die verbesserte Laboranlage entwickelt wurde. Durch die an der Provdavis Hochschule durchgeführten Versuche zur TACS Synthese wurde schnell klar, dass eine Optimierung der bestehenden Anlage erforderlich ist. Die verwendeten Postnova-Spritzenpumpen stellten sich als zu ungenau im Bereich der Fördergenauigkeit und der Pulsation heraus. Darüber hinaus sind weitere Sensoren für die Temperatur-, Druck- und pH-Messungen notwendig, um die genauen Versuchsparameter bestimmen und einhalten zu können.



Zwei bei Invenios Europe GmbH neuentwickelte Spritzenpumpen fördern die Edukte mit erhöhtem Druck in den Reaktor hinein. In den Pumpen sind Drucksensoren integriert, die eine pulsationsfreie Förderung der Edukte auch unter hohem Druck gewährleisten (siehe Entwicklung Spritzenpumpen). Bei dem Reaktor handelt es sich um den in Abb. 38 gezeigten Single-Channel-Reaktor, der mit einem Temperatursensor ausgestattet ist, der eine genauere Temperaturmessung des Fluids ermöglicht. Bevor das im Reaktor aufgeheizte Fluid im Quenchreaktor wieder heruntergekühlt wird, misst ein pH-Sensor den pH-Wert der Flüssigkeit und gibt so einen ersten Anhaltspunkt über die Umsetzung der Edukte. Der Quenchreaktor wurde im Umfang einer Bachelorarbeit charakterisiert und kann nun auf die erforderlichen Parameter angepasst werden (siehe Arbeitspaket IE-3 unter Kapitel 4.3.3.3). Nachdem das nun abgekühlte Fluid den Quenchreaktor wieder verlässt, kann über einen Vierwegehahn eine Fraktionierung der Reaktionslösung ermöglicht werden.

Um eine noch genauere und präziser zu steuernde Temperaturregelung zu ermöglichen, wurde eine Halterung aus Edelstahl, auch Aufnahme genannt entworfen, in der die Reaktoren hineingelegt werden können und in dessen Boden sich ein meanderförmiger Kanal befindet (Abb. 47). Dieser Kanal wird durch eine Bodenplatte und einem integrierten O-Ring abgedichtet und dient dem Durchfluss von Heiz- oder Kühlmittel. Die Anschlüsse werden an Schläuche Aufnahmen

betrieben werden können. Die Aufnahme soll eine homogenere und stabilere Temperaturverteilung über die gesamte Reaktorfläche liefern und so eine bessere Reaktionskontrolle ermöglichen. Dies war noch bei der ersten Laboranlage ein Problem, da ungenauere PT 100 Heizelemente verwendet wurden. Um Verbrennungen an einer heißen Aufnahme vorzubeugen und diese vor

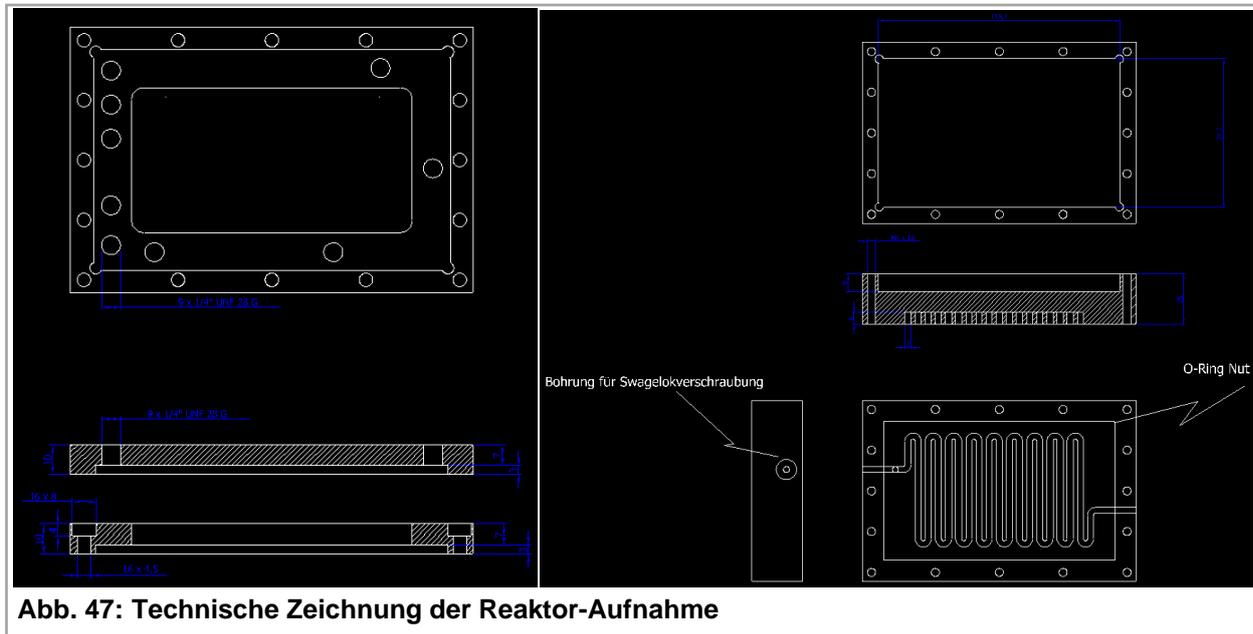


Abb. 47: Technische Zeichnung der Reaktor-Aufnahme

großen Wärmeverlusten zu schützen, soll sie mit einer PTFE-Box umgeben werden. Diese Aufnahme konnte jedoch im Laufe des Projekts nicht zum Abschluss gebracht werden, da sich wegen der geplanten Schließung des Standorts in Langen in den letzten Monaten auf die Neuentwicklung der Spritzenpumpen fokussiert wurde.

Eine weitere und enorm wichtige Optimierung für eine neue Laboranlage im technischen Maßstab sind die Pumpen. Pumpen gehören zu den wichtigsten Bauteilen einer Mikroreaktionsanlage, da sie teilweise hohe Ansprüche erfüllen müssen. Für dieses Projekt sind speziell Spritzenpumpen von Nöten, da eine pulsationsfreie Förderung der Fluidströme und eine sehr genaue Volumenförderung gewährleistet sein müssen. Da die in der ersten Versuchsanlage verwendeten Postnova-Spritzenpumpen die hohen Anforderungen nicht erfüllen konnten und es wenig Alternativen auf dem Markt gibt, wurde beschlossen im Rahmen dieses Projektes eine eigene Spritzenpumpe zu entwickeln, die alle von der Provalidis Hochschule vorgegebenen Ansprüchen genügt. Weiterhin gibt es auch seitens der Invenios Europe GmbH ein großes Interesse an der Entwicklung einer eigenen Spritzenpumpe um sie in vielen Tätigkeitsbereichen einzusetzen.

Bei der neukonstruierten Pumpe handelt es sich um eine Doppelkolbenpumpe mit Vordruckmessung, die einen Druck bis 10 bar aufbauen kann und Volumenströme von 0,1 bis 10 mL/min fördert. Der verwendete Schrittmotor erlaubt eine exakte Dosierung der Eduktströme und ist stark genug um hohe Drücke zu generieren. Um die hohen Drücke aufbauen zu können sind 8 mL Spritzen aus Edelstahl mit kleinem Querschnitt in die Pumpeinheiten eingebaut worden. Das Problem mit dem Pulsen beim Umschalten von der einen Spritze zur anderen, wird durch die

Vordruckmessung in den Pumpen gelöst, da so gewährleistet ist, das beim Umschalten in beiden Spritzen der gleiche Druck herrscht und daher kein Puls entstehen kann. In Abb. 48 ist der Aufbau der Spritzenpumpe zu sehen. Nach Abschluss der letzten Programmierarbeiten für die Steuerung und dem kalibrieren der Pumpen, wurden sie für erste Testläufe der Provalid Hochschule zur Verfügung gestellt und danach in die Laboranlage integriert. Die Übergabe der Pumpen an die Provalid Hochschule fand im Dezember 2016 statt. Geplant waren eine Publikation über die neu entwickelte Spritzenpumpe in verschiedenen Fachzeitschriften zur Mikroreaktionstechnik und auch der Vertrieb dieser Pumpe über Invenios Europe GmbH. Des Weiteren waren mehrere Ausführungen der Spritzenpumpe in Planung. Es sollte eine Serie mit verschiedenen großen Förder- volumina und Förderdrücken angeboten werden. Dies ist allerdings durch die Schließung des

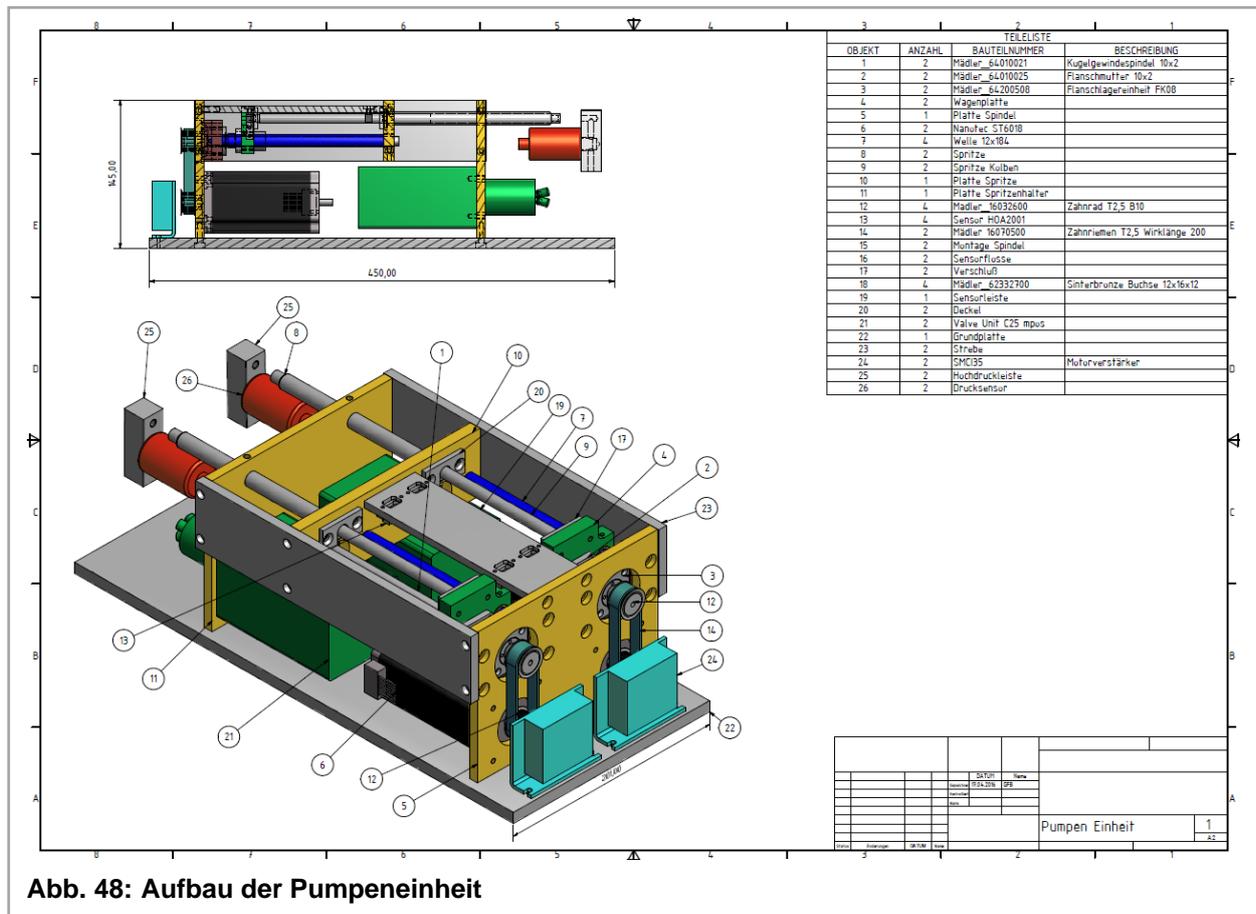


Abb. 48: Aufbau der Pumpeneinheit

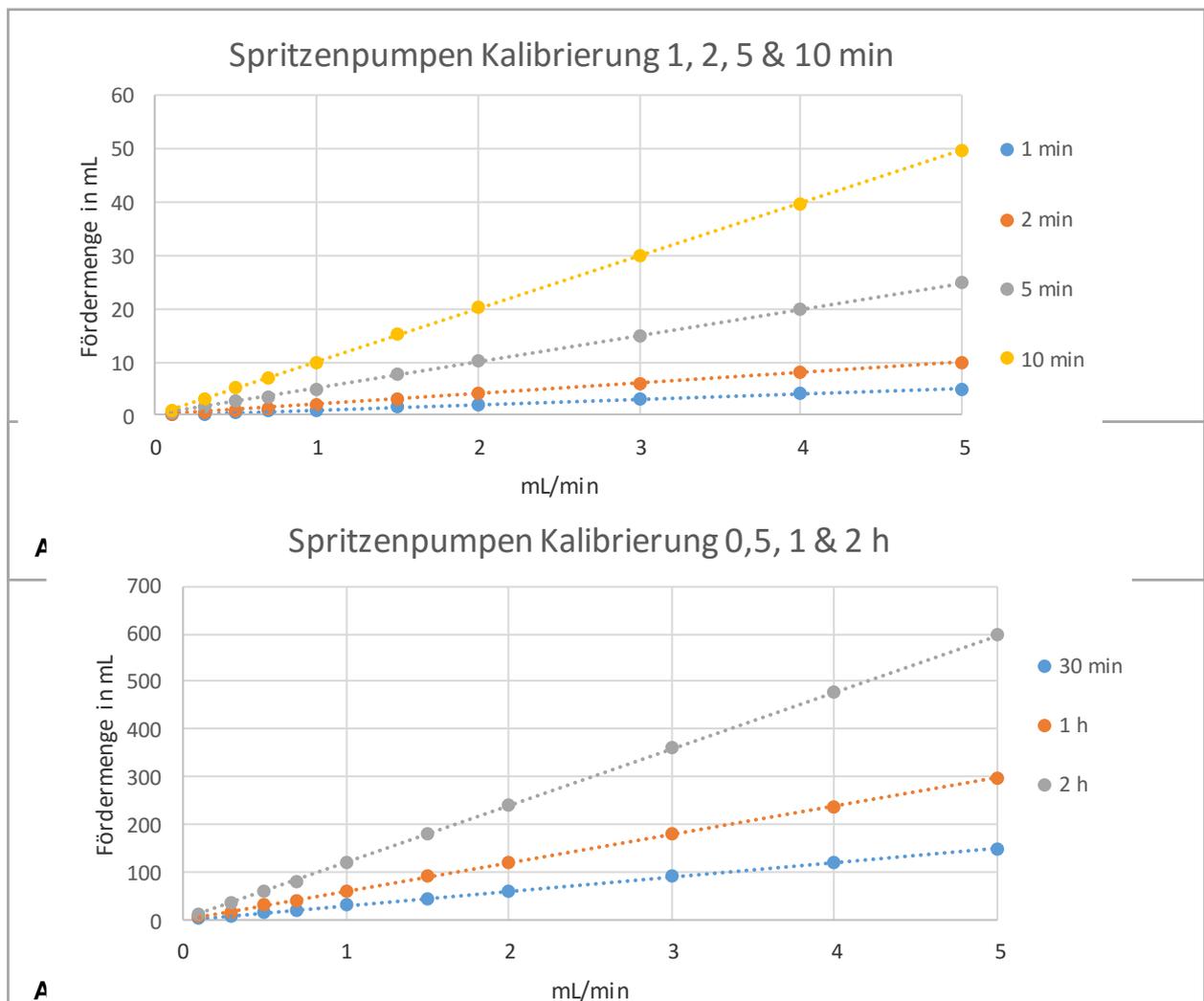
Invenios Standortes Langen (nach der Übernahme durch Corning) nicht mehr realisiert worden und kam nicht über das Planungsstadium hinaus. Auch hat der Mutterkonzern kein Interesse an dieser Neuentwicklung gezeigt und daher wird es, zumindest vorläufig, bei der Entwicklung des Prototyps bleiben.

4.3.3.6 *Arbeitspaket IE-6: Umbau der Laboranlage für den technischen Maßstab und Betrieb bei Provalid/Sandoz*

Hierbei konnte die vollständige Auslieferung der verbesserten Laboranlage für den technischen Maßstab nicht abgeschlossen werden konnte, da sich die Invenios Europe GmbH seit Juli 2017

in Liquidation befand und sich in den letzten Monaten nur noch auf die Fertigstellung und Optimierung der Spritzenpumpe sowie auf die Entwicklung und Bau optimierter Mikroreaktoren und Mischer konzentriert wurde. Diese Entscheidung der letzten Arbeiten wurde in Absprache mit der Provalid Hochschule getroffen, um die dadurch entstehenden Einschränkungen bei den vom Projektpartner geplanten Versuchen möglichst gering zu halten.

Die bei Invenios entwickelte Spritzenpumpeneinheit wurde im Dezember 2016 an die Provalid Hochschule geliefert, wo erste Tests zum Kalibrieren und zur Langzeitförderung durchgeführt wurden. Die Tests wurden im Februar 2017 abgeschlossen und die Spritzenpumpe zur Optimierung an Invenios zurückgegeben. Bei den an der Provalid Hochschule durchgeführten Tests wurde eine fehlerhafte Abgabemenge bei einer hohen Förderrate nach einem Zeitraum von mehreren Minuten festgestellt. Nach weiteren Tests bei Invenios konnte eine minimal verbogene Antriebsschnecke, die für das Aufziehen und die Abgabe der Flüssigkeit in der Spritze verantwortlich ist, festgestellt werden, welche dadurch den Zahnriemen, der die Antriebsschnecke mit dem Motor verbindet in unregelmäßigen Abständen durchrutschen lies. Die fehlerhafte Antriebsschnecke wurde ersetzt und die Tests mit Wasser wiederholt. Es konnten keine fehlerhaften Abgabemengen über einen Zeitraum von mehreren Stunden festgestellt werden (siehe Abb. Abb. 50).



Die geförderten Mengen Wasser wurden ausgewogen und auf mL umgerechnet. Die Messwerte aus 5 Messungen wurden für die in Abb. 50 und Abb. zu sehenden Datenpunkte gemittelt.

Ein weiteres Problem, welches bei den Tests bei der Provalids Hochschule auftauchte war, dass trotz verwendeter Vordruckmessung ein schwacher Puls beim Umschalten von der einen Spritze auf die andere zu messen war. Nach eingehenden Untersuchungen wurde festgestellt, dass sich die verwendeten Steuerventile, die die Abgabe und Aufnahme von Flüssigkeiten der Spritzen regeln, sich in unterschiedlichen Richtungen drehen. Beim Umschalten vom Abgabe zum Aufnahme Modus müssen sie also verschieden lange Strecken zurücklegen und dabei noch ein minimales Totvolumen eines nicht genutzten Ausganges passieren. Da dies zu einer Asynchronität beim Umschalten führt, ist der aufgebaute Druck nicht ausreichend um dies zu kompensieren. Das war die Ursache für den gemessenen Puls. Es wurde ein neues, links drehendes Steuerventil angeschafft und das rechtsdrehende Steuerventil durch dieses ersetzt. Da nun die Ventile beim Umschalten dieselbe Strecke zurücklegen und auch kein Totvolumen mehr passiert werden muss, konnte so das Problem behoben werden und eine pulsationsfreie Fluidförderung war nun möglich.

Zur Steuerung der Spritzenpumpen und zur Wiedergabe der Sensoren-Messwerte, wurde eine Steuereinheit entwickelt, die als separate Einheit gebaut wurde, um diese außerhalb eines Abzugs platzieren zu können. Während die Reaktionen in einem Abzug ablaufen, soll die Steuerung und Auswertung der Versuche bequem von außen durchgeführt werden. Als Steuereinheit wurde ein 9" Touch-Panel der Firma SABO angeschafft, worüber die Spritzenpumpe bereits gesteuert werden konnte. Das Gehäuse der Steuereinheit wurde aus 2 mm dickem Edelstahl in Form gebogen und verschweißt, doch nie komplett fertiggestellt. In Abb. 51 ist ein 3D-Modell dieser Steuereinheit dargestellt. Abb. 52 zeigt das 9" Touch-Panel der Firma SABO.

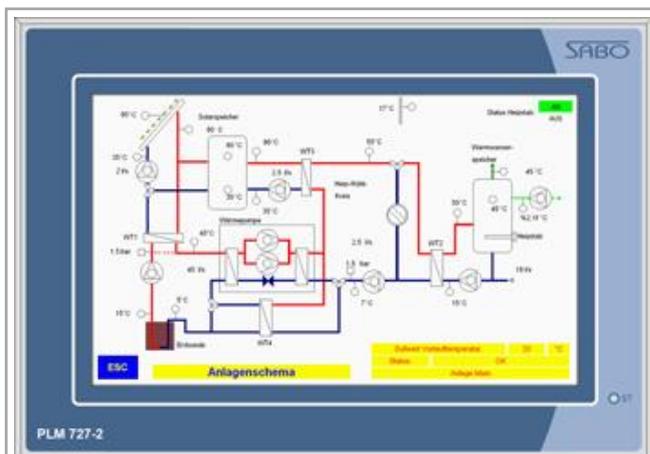


Abb. 51: 3D-Modell Gehäuse der Steuereinheit

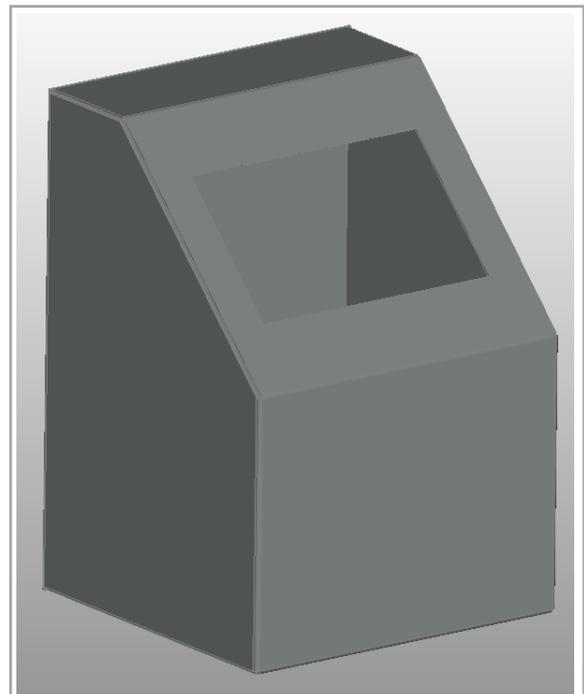


Abb. 52: Touch-Panel der Firma SABO

Ebenso wie die Steuereinheit wurde die Reaktionsplattform entworfen und gebaut, aber nicht an die Proadis Hochschule ausgeliefert, da der Reaktionsaufbau aus zeitlichen Gründen nicht mehr in Angriff genommen werden konnte.

Die für die neue Laboranlage benötigten Sensoren wurden bereits teilweise angeschafft. Zum einen der Temperatursensor der Firma Omega, ein Thermoelement zum Aufbringen auf die Oberflächen des Reaktors. Er liefert präzise Messungen bei einem schnellen Ansprechverhalten von wenigen Millisekunden. Zum anderen zwei Drucksensoren der Firma STW die einen Messbereich von 0,01 bar bis 25 bar abdecken. Den Temperatursensor, der nach dem Quenchprozess vorgesehen war und der pH-Sensor wurden nicht mehr angeschafft. Eine Auslieferung der bereits angeschafften Sensoren an die Proadis Hochschule ist nicht erfolgt, da keine Programmierung und Anschluss an die Steuereinheit durchgeführt werden konnte.

4.3.4 Zusammenfassung

Innerhalb des Projektes wurden erfolgreich neue Mikroreaktoren für die TACS Synthese entwickelt, gebaut und getestet. Des Weiteren wurden der Proadis Hochschule eine Laboranlage geliefert, die für die TACS Synthese ausgelegt, aber auch für andere Versuchsdurchführungen verwendet werden kann. Diese Anlage wurde im Laufe des Projektes zum Teil durch die neuentwickelten Reaktoren, des Quenchreaktors und den neuentwickelten Spritzenpumpen für einen Betrieb im technischen Maßstab umgerüstet. Es konnte eine Bachelorarbeit über das Quenchen in der Mikroreaktionstechnik im Verlaufe des Projekts zum Abschluss gebracht werden, welches viele neue Informationen und Daten lieferte. Als größten Nutzen für die Invenios Europe GmbH ist allerdings die komplette Neuentwicklung der Doppelkolbenpumpe. Es konnte eine vielfältig einsetzbare Spritzenpumpe entwickelt werden, die durch ihre pulsfreie Förderung und relativ hohen Drücken den Markt hätte bereichern können. Allerdings hatte sich die Firmenleitung im Januar 2017 entschieden, den Standort Langen im Sommer 2017 zu schließen. Aus diesem Grund, konnten nicht alle Arbeitspakete vollständig zum Abschluss gebracht werden. Hier wäre vor allem die nicht rechtzeitig fertig entwickelte Laboranlage für den technischen Maßstab zu nennen. Obwohl einige Bestandteile wie die neuentwickelten Spritzenpumpen, Sensoren und einiges an Hard- und Software bereits angeschafft und zum Teil der Proadis Hochschule zur Verfügung gestellt wurden.

4.4 Sandoz Industrial Products GmbH (Dr. Schleich, Dr. Schödel, Dr. König)

4.4.1 Projektbegleitung und unterstützende Projektarbeiten

Der Industriepartner Sandoz Industrial Products hat die Projektarbeiten intensiv durch beispielsweise Teilnahme an Projektbesprechungen (mit einer Reihe von Mitarbeitern aus unter anderem Forschung und Produktion) als auch Telefonkonferenzen sowie logistisch durch Bereitstellung von Protokollen für die analytische Charakterisierung von Substraten und Produkten als auch Nebenprodukten unterstützt. Diese Unterstützung der analytischen Arbeiten schloss auch die Bereitstellung von entsprechenden Referenzsubstanzen und Probenmustern, zum Beispiel von 7-ACA, ATMO-Et und Cefotaxim ein. Darüber hinaus wurde von der Firma Sandoz auch ein elektronisches Dokumentationssystem über ein Firmen-zugehöriges DropBox-System eingerichtet.

4.4.2 Aktivierungsverfahren zur Amidierung der 7'-Position von 7-ACA

In enger Zusammenarbeit hat der Industriepartner Sandoz Industrial Products zudem die Synthesearbeiten im AK Prof. Gröger (Universität Bielefeld) auf dem Gebiet der Aktivierungsverfahren zur Amidierung der 7'-Position von 7-ACA begleitet. Unter anderem erfolgte die Bereitstellung von Know-how, von Substrat- und Referenzsubstanzen sowie eines Laborprotokolls für das *benchmark*-Verfahren bei der Toylchlorid-Route zur Herstellung von Cefotaxim. Auch erfolgte gemeinsam mit dem AK Prof. Gröger eine intensive Betrachtung möglicher „grüner Solventien“ für die an der Universität Bielefeld stattgefundenen Arbeiten zum Solvens-Engineering (siehe Kapitel 74.1.1.1.).

Zudem hat beim Industriepartner Sandiz eine sehr eingehende Evaluierung und Bewertung des erzielten Stands der Amidierung der 7'-Position stattgefunden. In dem entsprechenden Bericht heißt es dazu unter anderem wie folgt in der Zusammenfassung:

„... Die Nachteile des bekannten „Tosyl-Mischanhydrid-Verfahrens“ bei der 7'-Derivierung von 7-ACA wie die erforderliche sehr tiefe Temperatur und die Verwendung von Dichlormethan konnten durch Einsatz einer „flow“-Technologie umgangen werden. Speziell der erfolgreiche Einsatz von Methanol als Alternative zu Dichlormethan war erstaunlich, die erwartete Nebenreaktion wurde nur in geringem Ausmaß beobachtet. Die breite Anwendbarkeit der Tosyl-Mischanhydrid-Technik konnte neben der Synthese von Cefotaxim auch für Cefpodoxim und Ceftazidim-tert.-butylester erfolgreich gezeigt werden. Durch die zeitlich nicht mehr durchführbare Isolierung der Produkte ist derzeit ein Qualitätsvergleich mit den bestehenden Verfahren jedoch nicht möglich....“

4.4.2.1 *Aktivierungsverfahren zur Modifizierung der 3'-Position von 7-ACA*

Auch erfolgte eine enge Zusammenarbeit des Industriepartners Sandoz Industrial Products bei den Mikroreaktor-Arbeiten im AK Prof. Bayer (Provadis Hochschule, Frankfurt) auf dem Gebiet der Aktivierungsverfahren zur Modifizierung der 3'-Position von 7-ACA begleitet, bei der unter anderem die Bereitstellung von Know-how sowie von Substrat- und Referenzsubstanzen erfolgte,

ebenso wie eine gemeinsame Betrachtung des jeweilig erzielten Projektstands im Hinblick auf ein kompetitives Produktionsverfahren.

Zudem hat beim Industriepartner Sandoz eine sehr eingehende Evaluierung und Bewertung des erzielten Stands der Amidierung der 3'-Position stattgefunden. In dem entsprechenden Bericht heißt es dazu unter anderem wie folgt in der Zusammenfassung:

„... Die Anwendung der Mikroreaktionstechnik für die Derivierung von 7-ACA in 3'-Position von 7-ACA konnte eindrucksvoll am Beispiel TACS demonstriert werden. Wesentliche Punkte für den Erfolg der Umsetzung waren Temperatur, Verweilzeit und Durchführung der Reaktion beim optimalen pH-Wert. Durch die fehlende Möglichkeit, die Reaktionslösung sofort und kontinuierlich zu kühlen und gleichzeitig eine pH-Korrektur auf den isoelektrischen Punkt von TACS durchzuführen, konnte kein qualitativmässig entsprechendes Produkt isoliert werden. ...“

4.5 Ökobilanzielle Bewertung des Verfahrens

4.5.1 Einleitung und betrachtete Arten der Umweltentlastung

Die Thematik der Umweltentlastung wurde gemeinsam vom Projektteam adressiert, wobei nachfolgende Berechnungen und Modellierungen zur stofflichen Umweltentlastung im AK Prof. Gröger und zur energetischen Umweltentlastung im AK Prof. Bayer durchgeführt wurden. Im Hinblick auf die durch das neue Verfahren für Cefotaxim angestrebte Umweltentlastung konnten bereits auf Basis des aktuellen Projektstands und dabei entwickelten Batch-Verfahrens erste Berechnungen und Modellierungen durchgeführt werden (PS: Die äußerst erfolgreichen Mikroreaktorversuche wurden erst kurz vor Projektende durchgeführt, so dass hierzu noch keine Modellierung der Umweltentlastung vorliegt). Bei den Modellierungen der Umweltentlastung und den entsprechenden Berechnungen wurde unterschieden zwischen der stofflichen sowie energetischen Umweltentlastung, die auch im Folgenden separat vorgestellt werden.

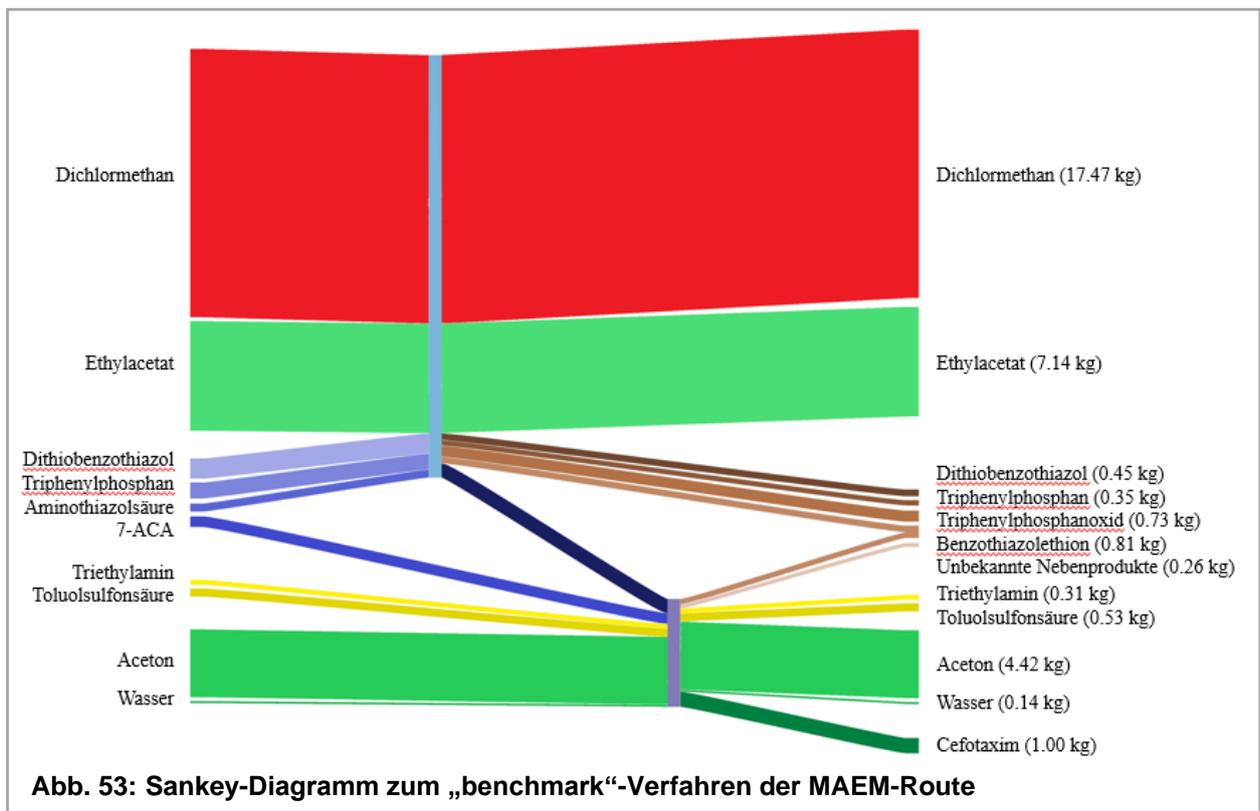
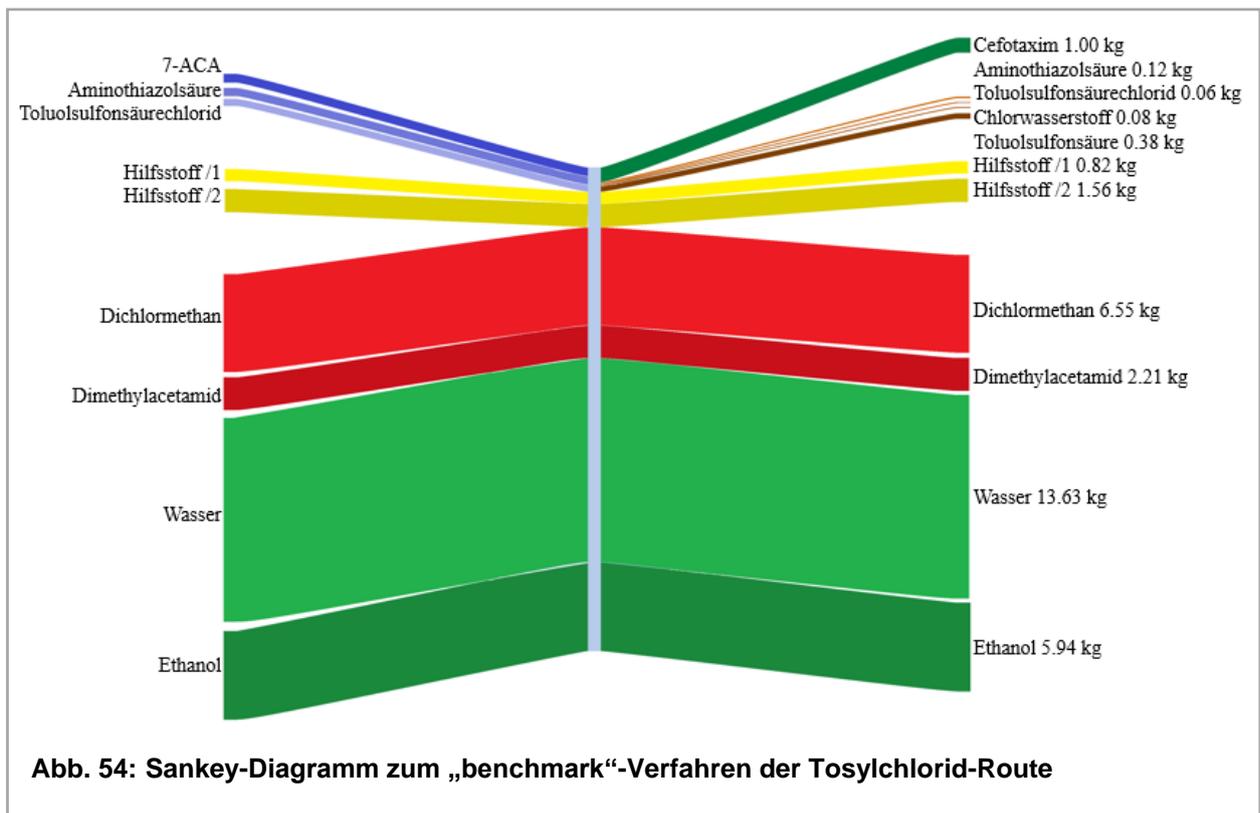
4.5.1.1 *Berechnung und Modellierung der stofflichen Umweltentlastung*

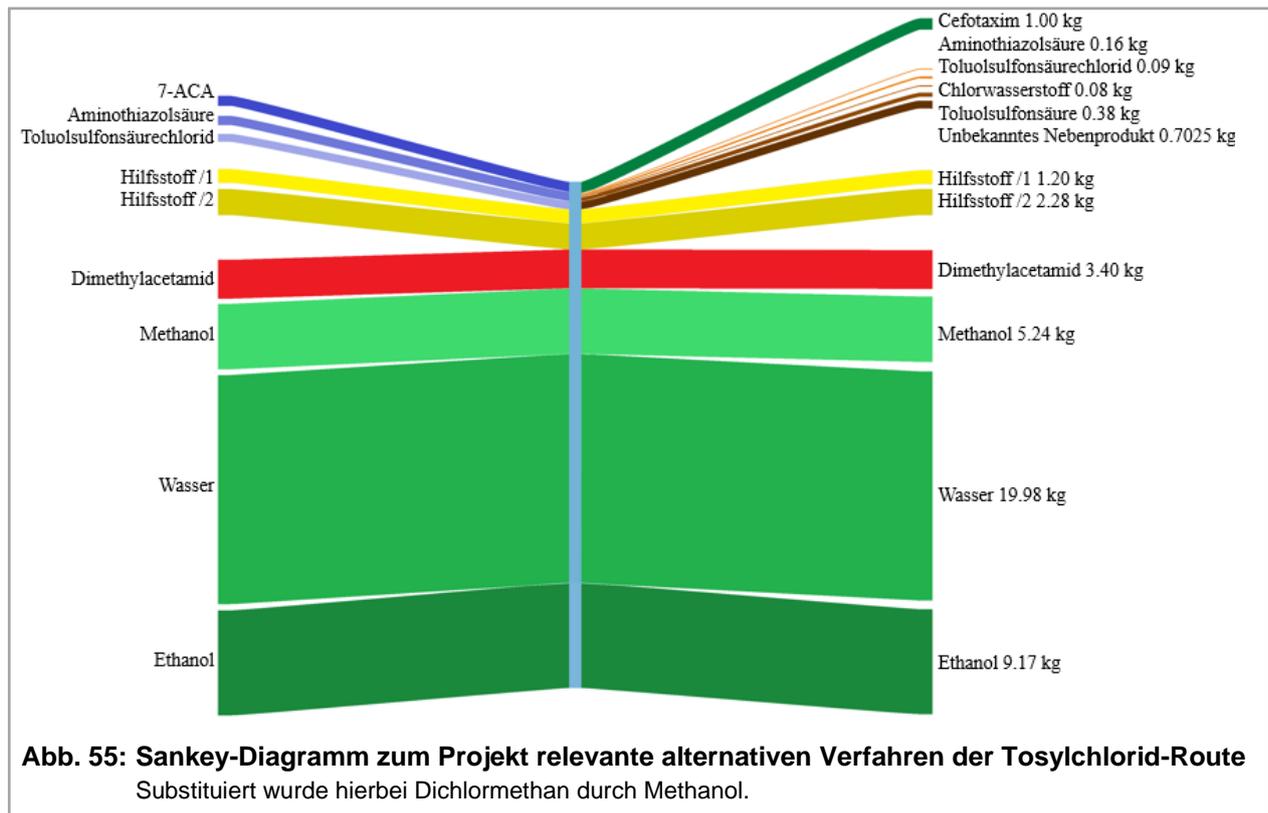
Bei der stofflichen Umweltentlastung dienen die beiden seit Jahrzehnten in der chemischen Industrie erfolgreich implementierten Verfahren als „*benchmark*“. Hierbei handelt es sich zum einen um die sogenannten „Tosyl-Verfahren“ (das im Zuge unserer Arbeiten im Hinblick auf Nachhaltigkeit und Ökonomie weiterentwickelt wurde, siehe Abbildung 8) sowie „MAEM-Verfahren“ als kostenattraktive Prozesstechnologien. Für diese beiden Verfahren wurde zunächst mittels der Software „EATOS“ eine Berechnung des „*environmental factor*“ (E-Faktor) vorgenommen. Werden diese beiden Verfahren zunächst mit dem EATOS-Programm berechnet, lassen sich folgende Trends erkennen: die Gesamtabfallmenge für diese „*benchmark*“-Verfahren liegt mit E-Werten zwischen 30 und 35 in einem für viele Pharmaprozesse üblichen Rahmen (der oftmals

mit E-Werten im Bereich von 25 bis 100 charakterisiert ist). Allerdings muss beim MAEM-Verfahren darauf hingewiesen werden, dass die hochproblematische und wenig nachhaltige Bildung des Reagenz Dithiobenzothiazols (ausgehend von Schwefel, Phenol und Ammoniak bei Temperaturen von 210°C) aus Vergleichsgründen nicht in diese Bewertung mit einbezogen ist, sondern ausschließlich die Synthesereaktion unter Einsatz von Dithiobenzothiazol. Der E-Wert des aktuellen, neu entwickelten Verfahrens (bei dem die Substitution des problematischen Lösungsmittels Dichlormethan durch Methanol gelang) im Batch-Betrieb liegt zwar mit $E=44$ noch etwas darüber, zugleich ist dieses Verfahren insbesondere bei der Aufarbeitung noch nicht optimiert und auch die erst kürzlich durchgeführte Mikroreakorttechnologie ist in dieser Berechnung noch nicht berücksichtigt. Entsprechend kann für die Zukunft mit einer weiteren Verbesserung des bereits jetzt bereits im interessanten Bereich liegenden E-Werts gerechnet werden.

Zusätzlich zur Quantifizierung der entstandenen Abfallmengen erfolgte eine qualitative Einstufung der dabei verwendeten Lösungsmittel gemäß dem in der pharmazeutischen Industrie etablierten und kürzlich von führenden industriellen Pharmafirmen (Sanofi-Aventis, GSK, Pfizer) zusammen mit dem Green Chemistry Centre of Excellence in der Zeitschrift „*Green Chemistry*“ herausgegebenen „*CHEM21 selection guide of classical- and less classical-solvents*“.^[2] als Bewertungstool vorgenommen. Der E-Faktor gibt dabei die Menge an Abfall in Kg pro Kg an isolierten, erhaltenen Produkt an. Im „*CHEM21 selection guide*“ werden wiederum die verwendeten Lösungsmittel in verschiedene Kategorien unterteilt und diese in drei Klassen (grün, gelb, rot) eingeteilt.

Diese (aus dem EATOS-Programm generierten) quantitativen und (gemäß dem „*CHEM21 selection guide*“ resultierenden) qualitativen Datensätze wurden dann mit einer weiteren Software „SankeyMATIC“ zu einem Sankey-Flussdiagramm zusammengefasst, die in Abb. 54 bis Abb. 55 dargestellt sind. Hier sind von oben nach unten der zeitliche Verlauf der Zugabe der einzelnen Komponenten dargestellt sowie auf der linken Seite die Zufluss-Stoffströme sowie auf der rechten Seite die ausgehenden Stoffströme. Hierbei wird bei den in Abb. 54 und Abb. 53 dargestellten „benchmark“-Verfahrensrouten deutlich, dass eine erhebliche Menge an aus Nachhaltigkeitsperspektive problematischer Solventien, beispielsweise halogenierte Lösungsmittel (Dichlormethan) zum Einsatz kommen (siehe in „rot“ gekennzeichnete Bereiche).





Folgende Trends lassen sich für den aktuellen Stand des neuen, alternativen Verfahrens für Cefotaxim im Vergleich zu den bisherig etablierten „benchmark“-Verfahren feststellen: beim neuen Verfahren basierend auf der Tosylchlorid-Route gelingt die Substitution des problematischen Lösungsmittels Dichlormethan durch Methanol. Methanol gilt in der von der pharmazeutischen Industrie herausgegebenen „CHEM21 selection guide“ als vorteilhaftes Lösungsmittel (siehe diesbezügliche Publikation in Literaturstelle [2]). Das neue Verfahren vermeidet sämtliche Stoffströme und entsprechend auch den Einsatz als auch Abfall an Chlor-haltigen Lösungsmitteln. Wie auch farblich durch Vergleich der Abb. 54 bis Abb. 55 erkennbar, gelingt durch Substitution von Dichlormethan durch Methanol der Ersatz eines problematischen halogenierten Lösungsmittels (Kategorie „problematisch“: rot) durch ein in der Kategorie „vorteilhaft“ („recommended“: grün) eingestuftes Lösungsmittel. Somit liegt in dem neuen Verfahren lediglich noch DMAc als noch problematisches Lösungsmittel vor und dessen Ersatz stellt einen Fokus auch zukünftiger Arbeiten dar. Zudem liegt wie obig beschrieben das neue, noch nicht optimierte Verfahren bezüglich der Gesamtabfallmenge ebenfalls bereits in dem für pharmazeutische Prozesse üblichen Bereich von 25 - 100 kg und unterscheidet sich mit einem E-Faktor von 44 nur unwesentlich von den bisherigen „benchmark“-Verfahren. Auch sollte erwähnt werden, dass nahezu die Hälfte der Abfallmenge Wasser darstellt (welches gemäß Sheldon bei der Berechnung des E-Faktors nicht berücksichtigt werden müsste). Eine weitere Verbesserung auch des E-Faktors kann nach Optimierung zudem erwartet werden.

4.5.1.2 Berechnung und Modellierung der energetischen Umweltentlastung

Ein zweiter Fokus lag auf der Modellierung der energetischen Umweltentlastung. Hierbei ist zu erwähnen, dass gerade beim bisherigen Verfahren ein wesentliches energetisches Problem interessanterweise die Kühlung(!) der Reaktionsmischung darstellt. Da Temperaturen von unter -30 °C im Batch-Prozess benötigt werden, bedingt dies eine eigene Kühltechnik und hohen energetischen Aufwand. So würde sich für einen Batch-Reaktor im 6.000 L-Maßstab mit 2/3-Füllvolumen pro Jahr der Energieverbrauch für die Kühlung durch Anhebung der Reaktionstemperatur auf von -30 °C auf -10 °C (mit Methanol als Lösungsmittel) der Energieverbrauch um 39 % senken. Führt man die Synthese kontinuierlich durch Übertragung in einen Mikroreaktor ebenfalls bei -10 °C mit Methanol als Lösungsmittel statt im batch-Betrieb durch, sinkt der Energieverbrauch sogar um 45 %. Ein anschauliches Bild der energetischen Bedeutung dieser Daten gibt folgender Vergleich: für das „*benchmark*“-Verfahren liegt der berechnete Bedarf an elektrischer Energie pro Jahr bei 21.044 MWh. Durch die Umstellung würde hochgerechnet auf die gleiche Jahresproduktion durch das neue Verfahren mit 12.941 bzw. 11.526 MWh elektrische Energie ungefähr die Strommenge eingespart werden, die 1.929 bzw. 2.266 Vier-Personen-Haushalte in Deutschland im Jahr (= 4.200 kWh) verbrauchen.

5 Meilensteine und Zeitplan

Innerhalb der Projektlaufzeit von 36 Monaten sind gemäß Projektantrag nachfolgend genannte Meilensteine und damit verbundene Zeitpläne vorgesehen bzw. bearbeitet worden (siehe Tab. 11 bis). Im Nachfolgenden sind unter der Angabe der Beschreibung der Meilensteine jeweils Kommentare in verkleinerter Schriftgröße und farblich hinterlegt zu den entweder bereits vollständig und erfolgreich bearbeiteten Arbeitspaketen (in GRÜN) bzw. zu den aus beispielsweise Zeitgründen oder geänderten Priorisierungen zur teilweise bzw. nicht bearbeiteten Arbeitspaketen (in GELB) dargestellt. Bei den erreichten Meilensteinen bzw. erfolgreich abgeschlossenen Arbeitspaketen (in GRÜN dargestellt) wurden diese entweder exakt gemäß Projektplan abgeschlossen oder hierbei alternative Lösungswege realisiert, die sich im Projektverlauf ergaben (wobei dies dann jeweils bei den Kommentaren zur Bearbeitung der Arbeitspakete vermerkt ist).

Tab. 11: Meilensteinplanung zum Projektvorhaben und aktueller Stand (Cluster I)

„Priorisierung der Aktivierungs- / mikroreaktionstechnischen Verfahren“ (jeweils nach 12 Monaten)

Kürzel	Meilenstein
M-1 (UB)	<p>Synthetischer „Proof of Concept“ für mindestens eine der im AP UB-1 genannten Syntheseoptionen (A)-(C). (UB):</p> <p>Im Rahmen der Syntheseevaluierung wurde eine Vielzahl potentieller Amid-Bildungsmethoden im Hinblick auf die Herstellung von Cefotaxim durch 7'-Acylierung von 7-ACA experimentell untersucht. Diese Untersuchung umfasste Katalysator- als auch Reagenz-basierte Verfahren. Auch erfolgte bereits eine Priorisierung, wobei mit der Tosylchlorid-Route in nachhaltigen Lösungsmitteln ein besonders vielversprechender Ansatz identifiziert werden konnte.</p>
M-2 (UB)	<p>Priorisierung der Syntheseoptionen (A)-(C) aus AP UB-1 und Auswahl einer bevorzugten Syntheseoption für die weiteren Arbeiten zur Prozessentwicklung (UB):</p> <p>Die Priorisierung wurde durchgeführt (siehe oben) und ergab die Tosylchlorid-Route als vielversprechendste Methode mit einem zudem hohen Potential für ein nachhaltiges Produktionsverfahren, da aus nachhaltiger Perspektive vorteilhafte Lösungsmittel (z.B. Methanol, Propylencarbonat) eingesetzt werden können. Aktuell erfolgen Arbeiten zur Prozessoptimierung (siehe späterer Meilenstein M-6). In diesen Arbeiten erfolgte auch die „Adaptierung“ von Verfahrensparametern auf den Mikroreaktor und die kürzlich erfolgreiche Etablierung eines Mikroreaktorverfahrens, wobei bemerkenswerterweise Suspensionen bei -10°C eingesetzt werden konnten.</p>
M-3 (UB)	<p>Abschluss der Evaluierung für die alternative 3'-Funktionalisierung gemäß AP UB-2 und Vergleich / Priorisierung gegenüber dem rein thermischen Verfahren (UB):</p> <p>Alternative Methoden zur 3'-Funktionalisierung wurden untersucht mit Fokus auf der Palladium-katalysierten allylischen Substitution von 7-ACA. Einleitende Untersuchungen mit deuteriertem Methanol als Nukleophil zeigten selbst bei hohen Katalysatorbeladungen allerdings keinen bzw. kaum Umsatz. Da die Versuche im Mikroreaktor im AK Prof. Bayer unter rein thermischer Aktivierung sehr vielversprechend verliefen, erfolgte bei der Priorisierung zu diesem Thema keine weitere aktuelle Screeningaktivität, vielmehr wurde der Fokus auf die 7'-Funktionalisierung.</p>
M-4 (PHS)	<p>Optimierung des mikroreaktionstechnischen Verfahren und Übergabe des Verfahrens an Sandoz (PHS):</p> <p>Das Verfahren zur thermischen 3'-Funktionalisierung wurde weiter gezielt optimiert unter Berücksichtigung von Verfahrensparametern wie Temperatur und Verweilzeit. Dabei konnte eine höhere Ausbeute mit >80% im Vergleich zum <i>batch</i>-Verfahren bei niedrigerer Temperatur (70°C) erzielt werden. Nachfolgend sind noch weitere Optimierungen per DoE (insb. bezüglich Raum-Zeit-Ausbeute) sowie Qualitätsuntersuchungen des isolierten Produkts in Zusammenarbeit mit dem Projektpartner Sandoz erfolgt. Erforderliche spezielle mikrotechnische Bauteile wurden durch den Projektpartner Invenios „designed“ und bereitgestellt.</p>
M-5 (IE)	<p>Bereitstellung geeigneter Mikroreaktoren für die Projektpartner Provalids und Uni Bielefeld und deren Inbetriebnahme (IE)</p> <p>Erfolgreich erfolgte ein umfassender Versuchsaufbau zum Testen von Mikroreaktoren, wobei verschiedene Reaktortypen (Mischer) im Hinblick auf die im AK Prof. Bayer durchgeführten Evaluierungsversuche zum Mischdesign verwendet wurden. Zudem wurden in Kooperation mit dem AK Prof. Bayer erfolgreich Mikroreaktor-Vorrichtungen zum „Quenchen“ der Reaktion entwickelt. Dieses Quench-System steht dem AK Prof. Bayer zur Verfügung. Die geplante Bereitstellung der Mikroreaktorbausteine für den AK Prof. Gröger wird im Laufe der Prozessoptimierung nach Adaptierung der Reaktionsparameter auf die Mikroreaktortechnologie erfolgen (als neuer Aspekt in M-6).</p>

Tab. 12: Meilensteinplanung zum Projektvorhaben und aktueller Stand (Cluster II)

„Übertragbare MRT-Verfahren im Labor“ (jeweils nach 24 Monaten)

Kürzel	Meilenstein
M-6 (UB)	<p>Erfolgte Prozessentwicklung und Optimierung der priorisierten Verfahren unter Erreichen technisch relevanter Kenndaten (z.B. >80% Umsatz) (UB)</p> <p>Als ein „highlight“ dieses Projektvorhabens kann die erfolgreiche Entwicklung eines kontinuierlichen Herstellverfahrens in einem „flow reactor“ für die Synthese von Cefotaxim angesehen werden, wobei darüber hinaus es auch gelang, das vormalig verwendete Dichlormethan als Solventskomponente durch die attraktivere Lösungsmittelkomponente Methanol zu ersetzen. Diese Arbeiten wurden inzwischen von der internationalen Fachzeitschrift für industrielle Synthesen, „Organic Process Research and Development“ zur Publikation angenommen und veröffentlicht. Auch die Entwicklung von effizienten Verfahren für die Herstellung von anderen Cephalosporin-Produkten konnte mit Erfolg realisiert werden. So gelang es, die breite Anwendbarkeit der Tosyl-Mischanhydrid-Technik neben der Synthese von Cefotaxim auch für Cefpodoxim und Ceftazidim-butylester erfolgreich aufzuzeigen. Allerdings konnte aus Zeitgründen über die Reaktionsführung hinaus im Laufe des Projekts noch nicht ein gezieltes Verfahren für die Aufarbeitung und Produktisolierung des erhaltenen Reaktionsgemisches zur Isolierung von beispielsweise Cefotaxim entwickelt werden.</p>
M-7 (PHS)	<p>Vorliegen eines integrierten MRT-Verfahrens (PHS)</p> <p>Die Amidierung der 7'-Position von 7-ACA zu Cefotaxim konnte nach ersten gemeinsamen Versuchen in Bielefeld erfolgreich in kontinuierliche Reaktionssysteme überführt werden. Mit der Übertragung in ein Rohrreaktorsystem war es möglich bei höheren Temperaturen als im Batchbetrieb zu arbeiten, wodurch Energiekosten eingespart werden können.</p> <p>Die Synthese von TACS konnte ebenfalls in eine automatisierte Laboranlage überführt und weiter optimiert werden.</p> <p>Bei dem durchgeführten Tosylchlorid-Verfahren konnte kein Mikroreaktor eingesetzt werden, da das gemischte Anhydrid in dem gewählten Lösemittel suspendiert vorlag. Dennoch konnte das Verfahren erfolgreich in eine kontinuierliche Prozessführung übertragen werden.</p> <p>Erste Versuche zur Isolierung von kontinuierlich hergestelltem Cefotaxim und TACS sind erfolgt, konnten aber aus zeitlichen Gründen nicht mehr zu einem optimalen Prozess weiterentwickelt werden.</p>
M-8 (IE)	<p>Vorliegen einer verfahrenstechnisch optimierten Laboranlage bei Provalids (IE)</p> <p>Von Invenios wurde eine Laboranlage mit Pumpen und Mikroreaktoren sowie Temperierung an die Provalids Hochschule geliefert. Diese wurde dort zur kontinuierlichen Synthese von Cephalosporinen eingesetzt. Zur Optimierung der Reaktion wurden weitere Mikroreaktoren geliefert.</p>

Tab. 13: Meilensteinplanung zum Projektvorhaben und aktueller Stand (Cluster III)

„Übertragung in den technischen Maßstab“ (jeweils nach 36 Monaten)

Kürzel	Meilenstein
M-9 (UB, PHS)	<p>„Proof of Concept“ für ein integriertes Verfahren unter Kombination von 7'- und 3'-Funktionalisierung (UB,PHS)</p> <p>Die Kopplung der beiden Syntheseschritte (3'- und 7'-Derivatisierung) ohne aufwändige Isolierung von Zwischenprodukten konnte aus zeitlichen Gründen nicht mehr durchgeführt werden.</p> <p>Allerdings wurden weitere 3' -Funktionalisierungen zum 7-ACT (Vorprodukt für Ceftriaxon) und 1-CFT (Vorprodukt für Ceftiofur) untersucht.</p>
M-10 (IE)	<p>Vorliegen einer Laboranlage für den technischen Maßstab bei Sandoz (IE)</p> <p>Erste Konzepte für die Integration von Mess- und Fördertechnik sind entwickelt worden und ein Prototyp für ein Pumpenmodul wurde gefertigt, konnte aber nicht mehr ausgiebig getestet werden. Weitere Arbeiten waren aufgrund des Verkaufs der Invenios GmbH an die Firma Corning nicht mehr möglich.</p>
M-11 (SIP)	<p>Erfolgreiche Übertragung der priorisierten Verfahren in den Pilotmaßstab (SIP)</p> <p>Auch wenn die Anwendung der Mikroreaktionstechnik für die Derivierung von 7-ACA in 3'-Position von 7-ACA eindrucksvoll am Beispiel TACS demonstriert wurde, konnte aufgrund der fehlenden Möglichkeit, die Reaktionslösung sofort und kontinuierlich zu kühlen und gleichzeitig eine pH-Korrektur auf den isoelektrischen Punkt von TACS durchzuführen, kein qualitativmässig entsprechendes Produkt isoliert werden. Aufgrund der noch durchzuführenden Entwicklung einer Produktisolierung als abschließenden Verfahrensschritt konnte bislang noch keine Pilotierung durchgeführt werden. Analoges gilt für die Herstellung von Cefotaxim. Hier konnten die Nachteile des bekannten „Tosyl-Mischanhydrid-Verfahrens“ bei der 7'-Derivatisierung von 7-ACA wie die erforderliche sehr tiefe Temperatur und die Verwendung von Dichlormethan konnten durch Einsatz einer „flow“-Technologie umgangen werden. Speziell der erfolgreiche Einsatz von Methanol als Alternative zu Dichlormethan war erstaunlich, die erwartete Nebenreaktion wurde nur in geringem Ausmaß beobachtet. Durch die zeitlich nicht mehr durchführbare Isolierung der Produkte ist derzeit ein Qualitätsvergleich mit den bestehenden Verfahren ebenso wie eine Pilotierung jedoch (noch) nicht möglich und bleibt entsprechend Aufgabe für zukünftige Forschungsvorhaben.</p> <p>In einer Studie wurde das Batch-Produktionsverfahren zur Herstellung von Cefotaximsäure analysiert und betrachtet, in welchen Prozessschritten eine Umsetzung in ein kontinuierliches Verfahren möglich ist. Dies ist die Basis für die Übertragung in den Pilotmaßstab.</p>
M-12 (UB, PHS, IE, SIP)	<p>Abschluss / Dokumentation der Ökoeffizienzanalyse (UB,PHS,IE,SIP)</p> <p>Die Projektarbeiten wurden umfangreich dokumentiert und sowohl einer wirtschaftlichen Bewertung als auch Nachhaltigkeitsbewertung unterzogen. Eine Bilanzierung der Nachhaltigkeit des Verfahrens wurde dabei am Beispiel des Produkts Cefotaxim durchgeführt.</p>

6 Organisatorisches (Projekttreffen)

6.1 Projekttreffen der Projektpartner:

- 10.09.2014: Kick-Off Meeting / Gesamt-Projekttreffen aller Projektpartner (Uni Bielefeld)
- 27.03.2015: Gesamt-Projekttreffen aller Projektpartner (Industriepark Höchst, Frankfurt)
- 22.05.2015: Teil-Projekttreffen zum Thema „Mikroreaktionstechnik“ (Invenios, Langen)
- 09.10.2015: Gesamt-Projekttreffen aller Projektpartner (Industriepark Höchst, Frankfurt)
- 31.05.2016: Gesamt-Projekttreffen aller Projektpartner (Industriepark Höchst, Frankfurt)

6.2 Telefonkonferenzen der Projektpartner auf Basis von hierfür vorbereiteten Projektpräsentationen (organisiert durch Sandoz Industrial Products GmbH):

- 10.12.2014: Telefonkonferenz auf Basis von Projektpräsentationen
- 14.01.2015: Telefonkonferenz auf Basis von Projektpräsentationen
- 11.02.2015: Telefonkonferenz auf Basis von Projektpräsentationen
- 11.03.2015: Telefonkonferenz auf Basis von Projektpräsentationen
- 29.04.2015: Telefonkonferenz auf Basis von Projektpräsentationen
- 27.05.2015: Telefonkonferenz auf Basis von Projektpräsentationen
- 24.06.2015: Telefonkonferenz auf Basis von Projektpräsentationen
- 29.07.2015: Telefonkonferenz auf Basis von Projektpräsentationen
- 26.08.2015: Telefonkonferenz auf Basis von Projektpräsentationen
- 09.12.2015: Telefonkonferenz auf Basis von Projektpräsentationen
- 27.01.2016: Telefonkonferenz auf Basis von Projektpräsentationen
- 24.02.2016: Telefonkonferenz auf Basis von Projektpräsentationen
- 23.03.2016: Telefonkonferenz auf Basis von Projektpräsentationen
- 26.04.2016: Telefonkonferenz auf Basis von Projektpräsentationen
- 19.07.2016: Telefonkonferenz auf Basis von Projektpräsentationen
- 24.08.2016: Telefonkonferenz auf Basis von Projektpräsentationen
- 30.11.2016: Telefonkonferenz auf Basis von Projektpräsentationen
- 30.01.2017: Telefonkonferenz auf Basis von Projektpräsentationen
- 30.03.2017: Telefonkonferenz auf Basis von Projektpräsentationen
- 18.05.2017: Telefonkonferenz auf Basis von Projektpräsentationen
- 22.06.2017: Telefonkonferenz auf Basis von Projektpräsentationen
- 03.08.2017: Telefonkonferenz auf Basis von Projektpräsentationen
- 07.09.2017: Telefonkonferenz auf Basis von Projektpräsentationen
- 10.10.2017: Telefonkonferenz auf Basis von Projektpräsentationen
- 23.11.2017: Telefonkonferenz auf Basis von Projektpräsentationen
- 21.12.2017: Telefonkonferenz auf Basis von Projektpräsentationen
- 30.01.2018: Telefonkonferenz auf Basis von Projektpräsentationen
- 27.02.2018: Telefonkonferenz auf Basis von Projektpräsentationen
- 20.03.2018: Telefonkonferenz auf Basis von Projektpräsentationen

7 Publikationen und Patentanmeldungen

7.1 Publikationen

- H. Gröger, M. Pieper, B. König, T. Bayer, H. Schleich
Industrial Landmarks in the Development of Sustainable Production Processes for the β -Lactam Antibiotic Key Intermediate 7-Aminocephalosporanic Acid (7-ACA)
Sustainable Chemistry and Pharmacy (Special Issue: DBU "Nachhaltige Pharmazie") **2017**, *5*, 72-79.
- M. Pieper, M. Kumpert, B. König, H. Schleich, T. Bayer, H. Gröger
Process Development for Synthesizing the Cephalosporin Antibiotic Cefotaxime in Batch and Flow Mode
Org. Process Res. Dev. **2018**, *22*, 947-954.
- J. Volkmar, V. Wirth, Th. Bayer
Synthesis of TACS in microstructured flow systems
J. Flow Chem. **2018**, Manuskript in Vorbereitung.
- M. Pieper, H. Schleich, H. Gröger
Synthetic Platform for Industrial Cephalosporin-Based Antibiotics via Tosyl Chloride-Based Amidations
Eur J. Org. Chem. **2019**, 3259-3263.
- M. Pieper, H. Schleich, H. Gröger
Isolation and characterization of side-products formed through Δ^2 -isomerization in the synthesis of cefpodoxime proxetil
J. Antibiot. **2019**, *72*, 702-708.

7.2 Patentanmeldung

Nach umfänglicher Diskussion mit der Patentabteilung der Firma Sandoz wurde festgelegt, dass keine Patentanmeldungen erfolgen, sondern die Forschungsergebnisse publiziert werden sollen. Sandoz möchte so sicherstellen, dass die Forschungsergebnisse der Öffentlichkeit zugänglich gemacht werden.

7.3 Konferenzbeiträge

Aufgrund der hohen Vertraulichkeit des Forschungsvorhabens erfolgten bis vor kurzem (in 2018) noch keine Konferenzbeiträge zu den Arbeiten. Aktuell wurde aber nun ein Abstract eingereicht, der wie folgt lautet:

- M. Kumpert, V. Wirth, T. Bayer, H. Gröger, M. Pieper, J. Volkmar
Increase of space time yield in micro structured reactors producing antibiotics
Konferenz-Abstract für Tagung "International Conference on Micro Reaction Technology - IMRET 2018", Karlsruhe, 2018.

7.4 Abschlussarbeiten

- Daniel Ott
Untersuchung zur Herstellung von Cephalosporin-Antibiotika mittels Mikroreaktionstechnik
Bachelorthesis, Provdadis Hochschule, Frankfurt, 2015.
- Frank Wijnands
Optimisation of the synthesis of thiazolyl-7-aminocephalosporanic acid with the aid of micro-reactor technology
Bachelorthesis, Provdadis Hochschule, Frankfurt, 2015.
- Roman Kraus
Untersuchungen zur Synthese von 3-Thiofurylmethyl-7-aminocephalosporansäure
Bachelorthesis, Provdadis Hochschule, Frankfurt, 2016.
- Felix Krämer
Thermisches Quenchen von Fluidströmen in der Mikroreaktionstechnik
Bachelorthesis, Provdadis Hochschule, Frankfurt, 2016.
- Vanessa Wirth
Untersuchungen zur Entwicklung eines kontinuierlichen Verfahrens zur Synthese einer Vorstufe von Cefodizim
Bachelorthesis, Provdadis Hochschule, Frankfurt, 2017.
- Julia Volkmar
Verfahrensentwicklung zur Herstellung von Triazinyl-7-aminocephalosporansäure mittels Mikroreaktionstechnik
Masterthesis, Provdadis Hochschule, Frankfurt, 2015.
- Matthias Pieper
Synthese von chiralen Alkoholen und Amiden in Batch- und Mikroreaktoren
Masterthesis, Universität Bielefeld, Bielefeld, 2015.
- Jens Schröder
Mikroreaktionstechnik- Entwicklung einer Methode zur Herstellung von Triazinyl-7-Aminocephalosporansäure
Masterthesis, Provdadis Hochschule, Frankfurt, 2017.
- Mario Kumpert
Untersuchungen zur Entwicklung eines kontinuierlichen umweltfreundlichen Verfahrens zur Herstellung von Cefotaxim
Masterthesis, Provdadis Hochschule, Frankfurt, 2017.
- Matthias Pieper
Nachhaltige Synthese pharmazeutisch aktiver Amine und Amide
Dissertation, Universität Bielefeld, Bielefeld, 2019.