



The Art of Process Chemistry

Sind Sie begeistert von Schlagzeilen aus der Welt der Chemie? Wollen Sie wissen, wie „die“ es machen? Wenn Sie diese Fragen mit einem uneingeschränkten Ja beantworten, müssen Sie dieses Buch unbedingt lesen.

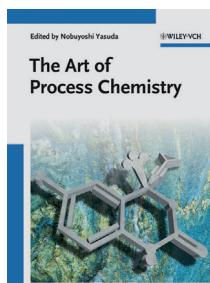
Hinsichtlich des Designs und der Entwicklung chemischer Prozesse für die großtechnische Produktion von Pharmaka wird von den meisten Wissenschaftlern in der Industrie die Process Research Group der Merck Research Laboratories in Rahway, New Jersey (USA) als die seit vielen Jahren weltweit führende Forschungseinrichtung angesehen. Wie sonst lässt sich erklären, dass das gesamte Buch nur von Entwicklungen im Merck Unternehmen, hauptsächlich aus den 1990er Jahren und der ersten Dekade des 21. Jahrhunderts, handelt. In neun, 20–40 Seiten umfassenden Kapiteln, sind diese Fortschritte in der Prozesstechnologie zum Nutzen von uns „Außenseitern“ zusammengefasst. Der Titel kündigt bereits an, dass in diesem Buch die Prozesschemie mit Leidenschaft beschrieben wird. Die Wertschätzung geht so weit, dass der Herausgeber im Vorwort die Prozesschemie und die allgemeine Kunst auf eine annähernd gleiche Stufe stellt. Vermutlich werden einige, die nicht zum „harten Kern der Prozesschemie“ gehören, damit nicht völlig einverstanden sein, aber dieses ausgezeichnete Werk wird dazu beitragen, ein faszinierendes Gebiet, das in erster Linie in der Industrie und nicht an berühmten Hochschulen von Bedeutung ist, ins rechte Licht zu rücken. Die Tatsache, dass in der Prozesschemie sichere, zuverlässige und rentable Prozesse für die kommerzielle Nutzung geplant und entwickelt werden, hat dazu geführt, dass Fortschritte und herausragende Leistungen auf diesem Gebiet nur ungern einem breiten Publikum vermittelt wurden. Aber in den letzten 2–3 Jahrzehnten hat sich diese Einstellung, die allerdings nicht von allen begrüßt wird, geändert. Die Prozesschemie entwickelte sich von einem unauffälligen Teilbereich – „it's just about scaling up of laboratory procedures, so what's the big deal“ – zu einem Forschungsgebiet auf höchstem wissenschaftlichem Niveau. Diese Entwicklung ist vor allem Merck zu verdanken. Ergebnisse der Merck-Prozessforschung wurden zum Nutzen aller veröffentlicht. Das vorliegende Buch bietet einen tiefen Einblick in die Welt der chemischen Prozesse. Abläufe und Besonderheiten der von Merck entwickelten und erforschten Prozesse werden ausgezeichnet erklärt.

Bei näherer Betrachtung der beschriebenen Prozesse für die Wirkstoffherstellung ist zu erkennen, dass ein breites Spektrum von Verbindungen

und vielfältige chemische Herausforderungen behandelt werden. Viele Verbindungen, deren Synthese im industriellen Maßstab beschrieben wird, kamen als Arzneistoffe auf den Markt. Einige davon haben weltweit als neue potente Therapeutika vielen Patienten Linderung verschafft. Zu nennen sind beispielsweise das Virostatikum Efavirenz, das zur Therapie HIV-Infizierter angewendet wird; Finasterid, das in der Behandlung der benignen Prostatahyperplasie eingesetzt wird; der 5-HT-Rezeptor-Agonist Rizatriptan, der bei Migräneattacken hilft; und Raltegravir, der erste Inhibitor der HIV-Integrase. Der Wert des Buchs zeigt sich auch darin, dass in erster Linie Produktionsprozesse von Arzneimitteln behandelt werden, die auf dem Markt erfolgreich sind. Jedes der beschriebenen Projekte liefert dem Leser nützliche Erkenntnisse, denn die behandelten Prozesse sind nicht nur für Pilotanlagen, sondern auch für die finale kommerzielle Produktion entwickelt worden. Des Weiteren sind sämtliche hier beschriebenen Details der Herstellungsmethoden wegen des extremen Konkurrenzkampfes der Pharmaunternehmen kaum bekannt. Somit vermittelt das Buch die raue Wirklichkeit der Prozessforschung und stellt mehr oder weniger raffinierte, innovative und kreative Verfahren vor. Die Lektüre ist Branchenprofis, jungen Wissenschaftlern, die eine Karriere in der industriellen Forschung und Entwicklung anstreben, sowie Lehrern und Forschern an Hochschulen, die sich über industrielle Prozesse und die damit verbundenen Probleme genauer informieren wollen, sehr zu empfehlen.

Berichte über die Planung und Entwicklung von chemischen Prozessen sind heutzutage keineswegs selten zu finden, wie kürzlich publizierte Bücher über beispielsweise die asymmetrische Katalyse und die grüne Chemie zeigen. Das vorliegende Buch unterscheidet sich von anderen, indem die Anstrengungen und Leistungen einer einzelnen Gruppe anerkannter Experten im Mittelpunkt stehen und Problemlösungen und nützliches Know-how einer breiten Leserschaft zugänglich gemacht werden.

Jedes Kapitel besteht aus zwei Hauptteilen: „Project Development“ und „Chemistry Development“. Im ersten Teil wird zunächst die Originalsynthese aus der Sicht der Medizinischen Chemie vorgestellt. In der Folge werden Details der Prozessentwicklung wie die optimale Herstellungsweise einzelner Bausteine und Zwischenverbindungen sowie weitere Optimierungen erörtert. Im zweiten Teil werden die Reaktionsmechanismen detailliert beschrieben und die im Herstellungsprozess der 1. Generation gewonnenen Erkenntnisse diskutiert. Schwächen des Prozesses und Probleme werden angesprochen, und Lösungen werden angeboten. Jedes Kapitel schließt mit einer



The Art of Process Chemistry
Herausgegeben von Nobuyoshi Yasuda, Wiley-VCH, Weinheim 2010. 282 S., geb. 119,00 €, ISBN 978-3-527-32470-5

Zusammenfassung und einer Liste mit Hinweisen auf relevante Publikationen.

Wie bereits erwähnt, vermittelt das Buch die Geheimnisse der Entwicklung effizienter Herstellungsmethoden für Wirkstoffe. Als Basis und Schlüssel zum Erfolg dient ein rationales Prozessverständnis, ein modernes Prinzip, das der Merck-Prozessforschung bereits zugrunde lag, lange bevor es allgemein anerkannt wurde. Obwohl allgemein der Eindruck entsteht, „Merck löst jedes Problem“, ist hin und wieder zu erkennen, dass dies nicht zutrifft, wie etwa die Aussage „... *zinc addition ... was so complex that these issues could not be resolved*“ auf S. 41 beweist. Dies ist jedoch ein Ausnahmefall; die Menge an nützlichen Informationen über verschiedene Synthesemethoden ist überwältigend. Es werden nicht nur bekannte Reaktionen erörtert, sondern auch ziemlich „exotische“; oder haben Sie schon von der Sugarsawa-Reaktion (S. 10–15), der Bodroux-Reaktion (S. 93–95) oder der Kursanov-Parne-Reaktion (S. 144–145) gehört? Ich muss gestehen, ich nicht.

Da hier eine Beitragssammlung vorliegt, sind mehr oder weniger Stilunterschiede beim Lesen der Kapitel zu erkennen, aber, kurz gesagt, kein Beitrag fällt negativ aus dem Rahmen. Erfreulicherweise sind mir nur wenige Mängel, Schreibfehler usw. aufgefallen. Auf eine umfassende Aufzählung kann verzichtet werden, aber zwei Fehler will ich dennoch erwähnen: Bereits auf S. 2–3 wird in der ersten Stufe der ersten Reaktion (!) fälschlicherweise „dimethoxycarbonate“ statt „dimethyl carbonate“ erwähnt. Auf S. 137 wird die Verbindung 81b als Acetal bezeichnet, obwohl sie ein Ketal ist. Vorsicht ist meines Erachtens geboten, wenn, wie z. B. auf den Seiten 3 und 22, die Preise der verwendeten Substanzen in die Diskussion mit einbezogen werden, insbesondere dann, wenn der entsprechende Prozess in den 1990er Jahren durchgeführt wurde. Hat diese Kostendiskussion heute, nach 15–20 Jahren, noch eine Bedeutung? Ein weiterer Kritikpunkt betrifft die Gliederung der Kapitel, die meiner Meinung nach zu extrem ist. So ist z. B. Kapitel 2 nicht nur, wie oben erwähnt, in die beiden Hauptteile 2.1 und 2.2 gegliedert, sondern diese Abschnitte sind noch weiter unterteilt bis hin zu 2.1.2.1.1 und 2.1.2.2.2 – ich frage mich, wozu, wenn nicht zur Verwirrung?

Eine verlässliche Aufzählung der wichtigsten publizierten Arbeiten ist ein Grundstein einer gelungenen Veröffentlichung und sollte zudem in einheitlicher Form erfolgen. Die wichtigsten Arbeiten bis in das Jahr 2009 scheinen in dem Buch sorgfältig erfasst zu sein. Aber die Einheitlichkeit! Es überrascht mich sehr, dass Autoren einer einzigen Forschungsgruppe (Merck) unterschiedliche Formate der Zitierung verwenden: Beispielsweise

wird in den Kapiteln 1 und 3 der vollständige Seitenzahlbereich der zitierten Arbeiten angegeben, während in den Kapiteln 4, 8 und 9 nur die erste Seite einer Literaturstelle genannt wird. In Kapitel 4 sind sogar beide Zitierformate zu finden. Abkürzungen für Journaltitel zu finden, ist nicht immer leicht, aber in einer quasi innerbetrieblichen Veröffentlichung verschiedene Abkürzungen des gleichen Journaltitels zu finden, ist ärgerlich. So ist in den Literaturverweisen [11 f,g] auf S. 164 und [3b] auf S. 238 die (falsche) Abkürzung „*Tetrahedron Asym.*“ angegeben, während im Literaturverweis [6d] auf S. 42 die (richtige) Abkürzung „*Tetrahedron: Asymmetry*“ verwendet wurde. Es ist erfreulich, festzustellen, dass die meisten, wenn nicht alle in dem Buch behandelten Forschungsarbeiten bereits von anderen Experten geprüft und in entsprechenden Journalen veröffentlicht wurden. Diese Publikationsphilosophie ist anderen Firmen sehr zu empfehlen, da Interessierte, die mehr Details erfahren wollen, einfach auf diese ausführlicheren Berichte zurückgreifen können. Hinsichtlich der Literaturverweise frage ich mich allerdings, warum unter einer einzigen Nummer extrem viele Arbeiten aufgelistet werden. Ein abschreckendes Beispiel ist die Literaturstelle [3] auf S. 113–114: Sage und schreibe 24 Einträge sind dort zu finden! Nur um die breite Anwendung der von Merck entwickelten Modifizierung der Herstellung von Weinreb-Amiden zu demonstrieren? Als Kuriosität sei am Rande erwähnt: Anscheinend ist mein Kollege Thomas Elebring der einzige Autor, der in den Literaturverweisen mit Vor- und Zunamen zitiert wird (S. 164, [11 f]).

Die meisten Abbildungen in dem Buch sind von hoher Qualität. Was mir nicht so gefallen hat, ist, neben der unterschiedlichen Größe der Strukturen und Formeln in den Schemata, die Gedrängtheit in einigen Schemata. So sind in den Schemata 2.4 (S. 48) und 4.9 (S. 125) die Abstände zwischen dem Text über und unter den Reaktionspfeilen und den Strukturen viel zu gering.

Insgesamt gesehen hat das Merck-Team ein herausragendes Buch verfasst, das allen Interessierten umfassende, wertvolle und faszinierende Informationen bietet. Wer sich in irgendeiner Form mit Prozesschemie beschäftigt, muss *The Art of Process Chemistry* lesen. Ich bin sicher, der Leser wird unterhaltsame Stunden verbringen, wenn er in diese „Kunst“ eintaucht.

Hans-Jürgen Federsel
Pharmaceutical Development
AstraZeneca (Schweden)

DOI: 10.1002/ange.201103165