



Doctoral Thesis

## **Integrated processes for the high yield production of fine chemicals**

**Author(s):**

Fuereder, Markus

**Publication Date:**

2013

**Permanent Link:**

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-009976591> →

**Rights / License:**

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#) →

This page was generated automatically upon download from the [ETH Zurich Research Collection](#). For more information please consult the [Terms of use](#).

DISS. ETH NO. 21239

# INTEGRATED PROCESSES FOR THE HIGH YIELD PRODUCTION OF FINE CHEMICALS

A dissertation submitted to  
ETH ZURICH

for the degree of  
Doctor of Sciences

presented by  
MARKUS FUEREDER  
Dipl. Ing., BOKU Vienna

born 24.02.1981  
Citizen of Austria

accepted on the recommendation of:  
Prof. Dr. Sven Panke, examiner  
Prof. Dr. Marco Mazzotti, co-examiner  
Prof. Dr. Giuseppe Storti, co-examiner

2013

## Abstract

The effect of chiral molecules in chiral environments is frequently dependent on the specific stereoconfiguration of the chiral center. Prominent examples include the pharmacological effect of drugs or the flavor of food components, whose desired effect is frequently limited to one of two possible enantiomers. Due to increased awareness of the potentially adverse physiological effects of the undesired enantiomer and more stringent regulations from regulatory bodies, efficient routes to single enantiomer preparations of chiral molecules have become increasingly important in the last decades.

A number of processes exist for production of single enantiomers, however each comes with its specific set of limitations and process selection depends very much on the availability of enantioselective or – specific catalysts, precursors, chiral auxiliaries, or the ability of the desired compound to crystallize directly. In this regard, the resolution of a racemate either by enantioselective catalysis or by physical separation constitutes one of the most widely applied process schemes, despite its limitation to 50% yield.

By combining resolution methods like crystallization, kinetic resolution and chromatography with a racemization step, this inherent limitation can be overcome, providing a theoretical yield of 100%. Enzymatic racemizations are mild and thus in principle well compatible with most multi-functional fine chemicals. On the other hand, they severely limit the set of reaction environments that can be applied. Here, we explore the integration of continuous chromatography, in detail simulated moving bed (SMB) enantioseparation, and mild enzymatic racemization. SMB technology has matured into a standard tool for large-scale enantioseparations over the last decade, and suitable short cut methods allow for rapid process design. An integrated process could give access to both enantiomers with one SMB installation and one enzyme in high yield. However, SMB performance depends strongly on the specifics of the system of stationary phase and eluent, which can no longer be freely chosen if integration with an enzymatic reaction step is needed.

To investigate feasibility and economic potential of this process option, a continuous integrated process is realized by coupling of an SMB equipped with Chirobiotic TAG (Sigma Aldrich, USA) columns, of a nanofiltration concentration device for concentration of the recycling stream, and of an enzyme membrane reactor containing an amino acid racemase for the production of

enantiopure D-methionine. Due to the direct coupling the same solvent is applied in all unit operations.

Hence, a detailed characterization and parameterization of all involved units with respect to potentially inter-operable solvent compositions, specifically reaction kinetics, adsorption isotherms and rejection of the nanofiltration membrane is required for rational process design. The reliable characterization of the SMB design and operation of the integrated process are the main topics treated in thesis. The former is greatly aggravated by a memory effect displayed by the selected chromatographic system. The effect was shown to be reversible; nevertheless this behaviour must be accounted for in the adsorption isotherm determination procedure. Therefore, a procedure on the basis of the perturbation method was developed and tested successfully.

Next, SMB performance was analyzed under different potentially interoperable solvent compositions and temperatures revealing an optimal window from 25% to 35% methanol content for stand-alone SMB operation. Lower methanol contents suffered from decreased robustness, hence 25% methanol - a solvent composition that is expected to yield sufficient process performance in particular for organic solvent tolerance improved biocatalysts – was selected for process integration. Based on the obtained parameterizations of each involved unit model-based design was applied in order to identify appropriate operating points and the resulting process performance metrics for a set of specifications such as product purity. Next, the design space for different cost scenarios was comprehensively analyzed.

Finally, the integrated process setup was implemented on lab-scale, and a proof-of-concept run was successfully conducted. This constitutes the first report on the experimental implementation of integration of chiral SMB and enzymatic racemization.

## Zusammenfassung

Die Wirkung von chiralen Molekülen in einem chiralen Umfeld ist oft von der spezifischen Stereokonfiguration am chiralen Zentrum abhängig. So ist zum Beispiel der pharmakologische Effekt von Wirkstoffen oder der Geruch von Lebensmitteln häufig auf nur einen Enantiomer beschränkt. Aufgrund der erhöhten Sensibilisierung für die potenziell schädliche Wirkung des nicht gewünschten Enantiomers, und aufgrund strengerer Auflagen von internationalen Kontrollorganen haben effiziente Produktionsmethoden für einzelne Enantiomeren in den letzten Jahrzehnten immer mehr an Bedeutung gewonnen.

Es existiert eine Reihe von Prozessoptionen für die Produktion von einzelnen Enantiomeren, jedoch weist jede einzelne Option spezifische Limitierungen auf. Die Wahl eines geeigneten Prozesses ist stark von der Verfügbarkeit von enantioselektiven und –spezifischen Katalysatoren, Präkursor-Molekülen, chiralen Auxiliaren, sowie vom Kristallisationsverhalten des Zielmoleküls abhängig. Die Resolution eines racemischen Gemisches durch enantioselektive Katalyse oder physikalische Trennung ist eines der am häufigsten angewendeten Verfahren, trotz der inhärenten Limitierung auf maximal 50% Ausbeute.

Durch die Kombination von Resolutionsmethoden (Kristallisation, kinetische Resolution, Chromatographie) mit einer Racemisierung kann diese Limitierung aufgehoben werden, und Ausbeuten von bis zu 100% sind möglich. Enzymatische Racemisierungen finden bei moderaten Bedingungen statt und sind daher gut für die meisten multi-funktionalen Feinchemikalien geeignet. Andererseits beschränken sie den möglichen Bereich der Reaktionsbedingungen substantiell.

In dieser Arbeit wird die Integration von kontinuierlicher Chromatographie, im Detail Simulated Moving Bed (SMB)-Enantiomeren Trennung, und milder enzymatischer Racemisierung untersucht. SMB-Technologie ist in den letzten Jahrzehnten nicht zuletzt durch die Entwicklung von schnellen Design-Methodologien zu einem breit angewendeten Verfahren für Enantiomeren-Trennungen in grossem Massstab gereift. Ein integrierter Prozess mit SMB-Trennung ermöglicht Zugang zu beiden Enantiomeren mit hoher Ausbeute. Jedoch ist die Leistungsfähigkeit einer SMB Trennung stark von den Eigenschaften der stationären Phase und des Lösungsmittels abhängig, welche wiederum nicht frei wählbar sind, wenn der Prozess eine enzymatische Racemisierung beinhaltet.

Um die Machbarkeit und das ökonomische Potenzial dieses Prozesses zu untersuchen, wurde der integrierte Prozess im Labormassstab realisiert. Hierfür wurden eine SMB Anlage mit Chirobiotic TAG Säulen (Sigma-Aldrich, USA), eine Nanofiltration Anlage für die Aufkonzentrierung des Recycling-Flusses und ein Enzymmembranreaktor mit einer Aminosäuren-Racemase miteinander gekoppelt, um enantiomerenreines D-Methionin zu produzieren. Durch die direkte Kopplung wurde dasselbe Lösungsmittel in allen Einheiten verwendet.

Für die rationale Auslegung dieses Verfahrens ist eine detaillierte Charakterisierung und Parameterisierung aller beteiligten Einheiten (Reaktionskinetiken, Adsorptionsisothermen, und Rückhaltung der Nanofiltrationsmembran) bezüglich potenziell kompatibler Lösungsmittel nötig. Die Hauptthemen dieser Arbeit sind die betriebssichere Auslegung der SMB, sowie des gesamten integrierten Prozesses.

Die Auslegung der SMB Anlage mit den Chirobiotic TAG Säulen wird durch den sogenannten Memory Effekt erschwert. Es wurde zwar gezeigt, dass dieser Effekt reversibel ist, dennoch ist es nötig, den Memory Effekt bei der Aufnahme der Adsorptionsisothermen zu berücksichtigen. Zu diesem Zweck wurde ein Schema basierend auf der Perturbationsmethode entwickelt und erfolgreich getestet.

In einem nächsten Schritt wurde die Leistungsfähigkeit der SMB bei verschiedenen Temperaturen und Lösungsmittel-Zusammensetzungen untersucht. Hierbei zeigte sich, dass ein Methanol-Gehalt von 25-35% zu den besten Ergebnissen führt. Bei niedrigeren Methanol-Gehalten war die Robustheit der Trennung erschwert. Aus diesem Grund wurde ein Lösungsmittel mit 25% Methanol für die Integration des gesamten Prozesses ausgewählt.

Basierend auf den Parameterisierungen jeder einzelnen Einheit wurde modell-basierte Auslegung angewendet, um einerseits geeignete Betriebspunkte zu identifizieren und andererseits die Leistungsfähigkeit des gesamten integrierten Prozesses zu evaluieren. Zudem wurde der Auslegungsbereich bezüglich unterschiedlicher Kosten-Szenarien analysiert.

Abschliessend wurde der integrierte Prozess im Labormassstab implementiert, und der Nachweis der Machbarkeit wurde erfolgreich demonstriert. Damit ist diese Arbeit der erste Bericht der experimentellen Implementierung der Integration von chiraler SMB und enzymatischer Racemisierung.