Process Strategies for Batch Preferential Crystallization

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktoringenieur
(Dr.-Ing.)

von: M.Sc., Dipl.-Ing.(FH) Matthias J. Eicke

geb. am: 09. Juli 1979 in Hamburg

genehmigt durch die Fakultät für Verfahrens- und Systemtechnik
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Promotionskommission:

Apl. Prof. Dr. rer. nat. Heike Lorenz	(Vorsitz)
Prof. Dr.-Ing. habil. Dr. h.c. Andreas Seidel-Morgenstern	(Gutachter)
Prof. Dr. Adrian Flood	(Gutachter)
Prof. Dr. rer. nat. Martin Peter Elsner	(Gutachter)

eingereicht am: 04. März 2016

Promotionskolloquium am: 13. Juni 2016

Forschungsberichte aus dem Max-Planck-Institut
für Dynamik komplexer technischer Systeme

Band 47

Matthias J. Eicke

Process Strategies for Batch Preferential Crystallization

Shaker Verlag
Aachen 2016

Bibliographic information published by the Deutsche Nationalbibliothek
The Deutsche Nationalbibliothek lists this publication in the Deutsche Nationalbibliografie; detailed bibliographic data are available in the Internet at http://dnb.d-nb.de.

Zugl.: Magdeburg, Univ., Diss., 2016

Printed in Germany.

ISBN 978-3-8440-4896-4
ISSN 1439-4804

Shaker Verlag GmbH • P.O. BOX 101818 • D-52018 Aachen
Phone: 0049/2407/9596-0 • Telefax: 0049/2407/9596-9
Internet: www.shaker.de • e-mail: info@shaker.de

Abstract

An abundance of molecules belongs to the class of chiral compounds that exist in two possible three-dimensional mirrored conformations (enantiomers). Apart from the spatial arrangement they are virtually identical sharing the same physical and chemical properties. Over the course of evolution, nature eventually favored one of two enantiomers of a molecule to build living organisms. This is commonly referred to as homochirality of life. As a consequence, every biological entity is capable to distinguish between enantiomers. This can have fatal consequences especially when chiral molecules are used in pharmaceutical drugs. The most prominent example for such a failure was the thalidomide tragedy, which led to the insight that chiral active pharmaceutical ingredients have to be provided as single enantiomers and not as a 50:50 mixture (racemate). Access is, however, complicated by their identity. It is possible to selectively synthesize one enantiomer by chemical means with significant effort. In many cases the final product has to be in the solid state though requiring additional steps such as crystallization or precipitation.

An alternative strategy is the separation of the racemate. Apart from chromatography, which results in a highly pure but very dilute product stream, crystallization is an attractive process combining separation and solid formation in one step. The enantiomers of a certain class of chiral molecules can be separated by so-called preferential crystallization. This technique allows direct crystallization of single enantiomers from a racemic solution.

The focus of this work is a systematic experimental and theoretical investigation of preferential crystallization. The aim is to increase robustness and yield as well as the optimization of process conditions, which involves the study of novel operating modes.

Kurzreferat

Eine Vielzahl an Molekülen gehört zu der Klasse chiraler Verbindungen, die sich dadurch auszeichnen, dass es jeweils zwei räumliche Anordnungen gibt, die spiegelbildlich zueinander sind. Es handelt sich daher um praktisch identische Moleküle (Enantiomere), die sich lediglich in der dreidimensionalen Anordnung der Atome unterscheiden, ansonsten aber identische physikalische und chemische Eigenschaften besitzen. Im Laufe der Evolution hat sich die Natur bei der Entstehung lebender Organismen letztendlich für eines der möglichen Enantiomere eines solchen chiralen Moleküls entschieden, was gemeinhin als Homochiralität des Lebens bezeichnet wird. Aus diesem Grund sind jegliche biologischen Organismen, so auch der Mensch, in der Lage zwischen Enantiomeren zu unterscheiden. Dies kann fatale Folgen haben, wenn es sich bei den Molekülen um pharmazeutisch aktive Substanzen handelt, wie es bei dem Medikament Thalidomid (Contergan) der Fall war. Es ist daher vor allem in der Pharmaindustrie notwendig reine Enantiomere, anstelle von 50:50 Gemischen beider Moleküle (Racemate) zu verwenden. Der Zugang gestaltet sich aufgrund der Ähnlichkeit jedoch als schwierig. Auf chemischem Weg ist es mit beträchtlichem Aufwand möglich, eines der beiden Spiegelbilder selektiv zu synthetisieren. Letztendlich soll jedoch das Endprodukt

häufig als Feststoff zur weiteren Verarbeitung vorliegen, weshalb zusätzliche Prozessschritte, wie Kristallisation oder Fällung notwendig sind.

Alternativ zur selektiven Synthese reiner Enantiomere gibt es die Möglichkeit, das Racemat durch Trennverfahren zu spalten. Neben der Chromatografie, die zunächst ein hochreines aber stark verdünntes gelöstes Produkt erzeugt, gibt es Kristallisationsverfahren, die in der Lage sind Trennung und Feststoffbildung in einem Prozessschritt zu vereinen. Für eine bestimmte Klasse chiraler Moleküle kann die sogenannte bevorzugte Kristallisation verwendet werden, mit der es möglich ist, aus einer übersättigten racemischen Lösung reines Enantiomer in kristalliner Form zu gewinnen.

Die bevorzugte Kristallisation ist Gegenstand der vorliegenden Arbeit. Im Vordergrund systematischer experimenteller und theoretischer Studien stehen dabei die Erhöhung der Robustheit und Ausbeute, die Optimierung der Prozessbedingungen, sowie die Untersuchung neuartiger Betriebsweisen.

Acknowlegements

The work compiled in this thesis is the result of my rather extensive and rewarding time at the Max Planck Institute for Dynamics of Complex Technical Systems in Magdeburg, Germany. In the summer of 2008 I was given the unique opportunity to move from Hamburg to Magdeburg where I joined the research group Physical and Chemical Foundations of Process Engineering. headed by Andreas Seidel-Morgenstern. There I was able to dive into the interesting topic of preferential crystallization in a truly stimulating and open research environment. I would like to thank Andreas Seidel-Morgenstern for this opportunity and his support throughout the years of my Ph.D.

Having been my immediate supervisor during the first half I thank Martin Peter Elsner for giving me an excellent primer on the topic of crystallization and his time for invaluable discussions. During later stages of my work I could rely on the expertise of Heike Lorenz who kindly agreed to be chair on my defense, which I am very grateful for.

Time would not have been so much fun without a bunch of great colleagues of whom some became very good friends over the years. I thank Luise Borchert for her effort and the good spirit in and outside the lab. Thanks to Jacqueline Kaufmann and Stefanie Leuchtenberg many analyses crucial for this work were done, sometimes on very short notice. I thank the entire PCG group for creating such a good environment, which was not only centered around work.

Special thanks go out to my colleagues Erik, Holger and Guillaume for their friendship and the fun time discussing interesting topics at various locations. At last I thank my parents as well as my brother and his small family for being an anchor to hold on to.

Göttingen, November 6th 2016

Contents