



Werken aan de chemische 'schoonheid' van medicijnen

Romano Orru, hoogleraar synthetische en bio-organische chemie aan de VU in Amsterdam, combineert een academische nieuwsgierigheid naar complexe chemische reacties met een streven naar een duurzame productie van nieuwe geneesmiddelen. *En passant* werd hij ook nog eens wereldrecordhouder in de multicomponentenreacties.

Auteur **Geert Westerhuis**

De productie van geneesmiddelen bestaat uit vele verschillende stappen. Bijna geen enkele reactie vindt volledig plaats, dus om uiteindelijk tot een zuiver eindproduct te komen zijn verschillende zuiveringsstappen nodig. Omdat dit soort reacties vaak worden uitgevoerd met toluen, chloroform en aceton als oplosmiddel en zuivering vaak veel energie kost, is het vanuit milieutechnisch oogpunt gunstig om het aantal benodigde reactie- en zuiveringsstappen te verkleinen. Orru: "We zoeken naar reacties waarbij we de gewenste moleculen zo selectief mogelijk en in zo weinig mogelijk reactiestappen maken, met

gebruik van zo min mogelijk energie en oplosmiddelen."

Professor dr. ir. Romano Orru, zoon van een Italiaanse gastarbeider die in de Limburgse kolenmijnen werkte, is al sinds 2009 wereldrecordhouder. Hij was de eerste die met acht verschillende grondstoffen in één reactievat een gecontroleerde reactie uitvoerde, een record dat tot op heden nog niet is verbeterd. Orru: "Dit soort multicomponentenreacties zijn niet alleen vanuit een chemisch oogpunt uitdagend, maar ook milieutechnisch gezien zijn dit interessante reacties."

HOGLERAAR SYNTHETISCHE EN BIO-ORGANISCHE CHEMIE ROMANO ORRU
WERKT AAN SCHONE CHEMISCHE
REACTIES VOOR DE SYNTHESE VAN
FARMACOLOGISCH ACTIEVE STOFFEN.

Elf stappen

Telaprevir was de eerste *direct-acting antiviral* die werd gebruikt bij de behandeling van hepatitis C. Orru: "Nog voordat dit middel op de markt was, zagen we het patent van telaprevir en de bijbehorende syntheseroute van 24 stappen. Met het idee dat wij die synthese in veel minder stappen konden uitvoeren, zijn wij naar de tekentafel gegaan." Uiteindelijk heeft Orru het aantal stappen kunnen terugbrengen van 24 naar elf. Twee van Orru's elf syntheseschappen bestonden uit een multicomponentenreactie, maar zijn syntheseroute bevatte ook een zogenaamde biokatalysestap, een stap waarbij een optisch zuivere stof wordt geproduceerd. Net als veel andere biologisch actieve stoffen bevat telaprevir een chiraal centrum; er bestaat van de stof dus een links- en rechtsdraaiende variant. Deze moleculai-



Foto Merel Huisink

re spiegelbeelden, ook wel enantiomeren genoemd, hebben dezelfde fysisch-chemische eigenschappen, maar kunnen qua biologische activiteit sterk van elkaar verschillen. Orru: “Vaak is maar één enantiomeer werkzaam, waarbij de andere in het beste geval ballast is, maar soms zelfs bijzonder schadelijk kan zijn. De farmaceutische industrie is hier al jaren op gespist en brengt, waar nodig, de optisch zuivere stof op de markt.”

De originele productie van telaprevir bestond dus uit 24 stappen, waaronder een tijdrovende en dure scheiding van twee enantiomeren. Door het toepassen van een biokatalytische stap, waarbij een enzym of micro-organisme als katalysator wordt gebruikt, kon Orru een optisch zuivere stof synthetiseren. “Bij de oude synthese werd de helft van het product weggegooid, waardoor de helft van de grondstoffen, energie en oplosmiddelen dus voor niks waren gebruikt.” De biokatalyse-stap maakt de productie minder duur en tegelijkertijd duurzamer. De uiteindelijke opbrengst met Orru’s syntheseroute lag een factor acht hoger dan de oorspronkelijke.

Scaffolds

Toch loopt de farmaceutische industrie de deur nog niet plat bij Orru. Bij de registratie van een geneesmiddel moet ook het hele productieproces beschreven worden. Het is dus vaak te laat om over te stappen op een ander, meer duurzaam productieproces. Toch ziet Orru wel een langzame kentering. “De farmaceutische industrie begint langzaam de voordelen van de multicomponentenreactie te zien. Niet zozeer om de duurzame manier van produceren en zelfs niet vanwege de lagere kosten die hieraan zijn verbonden – de productiekosten zijn maar een fractie van de verkoopprijs – maar met de multicomponentenreacties maken wij namelijk compleet nieuwe *scaffolds*.”

Met *scaffold* bedoelt Orru de basisstructuur van de moleculen. De robotisering in de jaren negentig maakte het mogelijk op grote schaal, via zogenaamde *combinatorial chemistry*, gigantische hoeveelheden nieuwe moleculen te synthetiseren. “De verwachtingen van de farmaceutische industrie waren hoog, maar de uitkomsten vielen tegen. Ondanks de enorme opschaling werden er niet veel meer ‘hits’ gevonden.” Een mogelijke verkla-

Amsterdamse ecodrugs

Om één kilogram geneesmiddel te synthetiseren is vaak het honderdvoudige aan grondstoffen nodig, naast liters en liters aan oplosmiddelen. En dan is de productie van de grondstoffen zelf nog buiten beschouwing gelaten.

De Amsterdamse hoogleraar Romano Orru begon zijn zelfstandige onderzoekscarrière bijna twintig jaar geleden met de multicomponentenreacties. Aanvankelijk puur vanwege het feit dat dit type reacties vanuit een chemisch oogpunt enorm uitdagend zijn. Toch realiseerde Orru zich al snel dat deze reacties ook ecologisch heel interessant zijn en zijn focus ligt inmiddels op een duurzame productie van farmacologisch actieve stoffen.

Met behulp van multicomponentenreacties, cascadereducties en biokatalyse streeft Romano Orru naar een zogenaamde atomefficiënte synthese, waarbij het de bedoeling is dat alle uitgangsmoleculen ook daadwerkelijk in het eindproduct komen, met vaak water als enige bijproduct.

ring is dat de variatie van de basisstructuren binnen de *combinatorial chemistry* niet enorm groot was.

Met Orru’s multicomponentenreacties worden wel nieuwe *scaffolds* gesynthetiseerd. “We hebben net een groot Europees samenwerkingsverband afgesloten, de European Lead Factory. Dit was een *public-private partnership* waarin universiteiten samen met innovatieve contract-research bedrijven en de grote farmaceutische industrie nieuwe *leads* hebben gesynthetiseerd en gescreend.”

Met deze samenwerking liggen de *intellectual properties* bij de farmaceutische industrie en Orru kan geen uitspraken doen over de uitkomsten van deze samenwerking. Maar hij is enthousiast over dergelijke initiatieven: “Door vanaf het begin van het *lead finding*-proces moleculen te synthetiseren met zo min mogelijk verspilling van grondstoffen, oplosstoffen en energie kan de productie van nieuwe geneesmiddelen een stuk duurzamer worden.” ■

DIT ZIJN VAN- UIT CHEMISCH ÉN MILIEU- TECHNISCH OOGPUNT INTERESSANTE REACTIES