

Inhaltsverzeichnis

I. Allgemeiner Teil	1
1. Einleitung	3
1.1. Biotransformation - <i>quo vadis</i>	3
1.2. Chirale 2-Hydroxyketone	4
1.2.1. Anwendung	4
1.2.2. Synthese mit chemischen Methoden	5
1.2.3. Synthese mit biochemischen Methoden	6
1.3. Thiamindiphosphat-abhängige Enzyme	7
1.3.1. Der Cofaktor Thiamindiphosphat	7
1.3.2. Transketolase	8
1.3.3. Dihydroxyaceton Synthase	9
1.3.4. 1-Desoxyxylulose-5-phosphat Synthase	9
1.3.5. Pyruvatdecarboxylase	9
1.3.6. Benzoylformiatdecarboxylase	10
1.3.7. Benzaldehydlyase	11
2. Motivation und Zielsetzung	15
II. Biotransformationen im homogenen System	19
3. Systemcharakterisierung	21
3.1. Enzymassay	21
3.1.1. Lyaseaktivität	21
3.1.2. Ligaseaktivität	22
3.2. Cofaktoren	23
3.2.1. Enzymstabilität	23
3.2.2. Enzymaktivität	24
3.3. pH-Wert	25
3.4. Lösungsvermittler	26
3.4.1. Organische Lösungsmittel als Lösungsvermittler	26
3.4.2. Dimethylsulfoxid als Cosolvent	27

3.4.2.1.	Einfluss auf die Enzymaktivität	27
3.4.2.2.	Einfluss auf die Enzymstabilität	27
3.5.	Puffersystem	28
3.6.	Zusammenfassung und Auswahl der Reaktionsbedingungen	30
4.	Kinetik	33
4.1.	Auswahl der Einzelreaktionen	33
4.2.	Bestimmung der kinetischen Parameter	37
4.2.1.	Allgemeine Anmerkung	37
4.2.2.	Benzoinbildung (Reaktion 01)	38
4.2.3.	Benzoinspaltung (Reaktion 02)	40
4.2.4.	Racematspaltung (Reaktion 03)	42
4.2.5.	Bildung von 2-Hydroxy-1-phenylpropanon (Reaktion 04)	45
4.3.	Zusammenfassung	47
5.	Biotransformationen im homogenen System	49
5.1.	Diskontinuierliche Reaktionsführung	49
5.1.1.	Satzreaktor (Batch)	49
5.1.2.	Simulation des Satzreaktors	52
5.1.3.	Repetitive Batch	55
5.2.	Kontinuierliche Reaktionsführung	58
5.2.1.	Reaktorkonzept	58
5.2.2.	Regelung des Enzym-Membran-Reaktors	60
5.2.3.	Simulation des Enzym-Membran-Reaktors	61
5.2.4.	Synthese von 2-Hydroxy-1-phenylpropanon im Enzym-Membran-Reaktor	61
5.2.5.	Steigerung der Raum-Zeit-Ausbeute im Enzym-Membran-Reaktor	64
5.3.	Kontinuierliche Synthese von (<i>R</i>)-1-(3-Chlorphenyl)-2-hydroxypropanon	66
5.4.	Zusammenfassung	68
6.	<i>tert</i>-Butylmethylether als Cosolvent	71
6.1.	Problemstellung	71
6.2.	Stabilität	71
6.3.	Satzreaktor	73
6.3.1.	Vergleich der Reaktionsbedingungen	73
6.3.2.	Präparativer Batchversuch	75
6.4.	Enzym-Membran-Reaktor	76
6.5.	Zusammenfassung	77

III. Nicht-konventionelle Reaktionsmedien 79

7. Einleitung	81
7.1. Einsatz von organischen Lösungsmitteln	81
7.1.1. Rein organische Systeme	82
7.1.2. Mikroemulsionen	83
7.1.3. Zweiphasensystem	84
7.1.4. Wassermischbare Cosolventien	86
7.2. Wahl des Lösungsmittels für Multiphasensysteme	86
8. Untersuchungen zur Stabilität der Benzaldehydlyase im Zweiphasensystem	89
8.1. Beschreibung der Enzymdesaktivierung	89
8.2. Lösungsmittelscreening	90
8.2.1. Lösungsmittelklassen	91
8.2.2. Ether	94
8.3. Zusammenfassung	96
9. Biotransformationen im Zweiphasensystem	97
9.1. Verteilungskoeffizienten	97
9.2. Synthese von (<i>R</i>)-2-Hydroxy-1-phenylpropanon	97
9.2.1. Emulsions-Batchreaktor	98
9.2.2. Repetitive Batch	101
9.3. Batchreaktor mit membranunterstütztem Phasenkontakt	103
9.4. Racematspaltung von Benzoin	105
9.4.1. Charakterisierung der Racematspaltung	106
9.4.2. Racematspaltung im Zweiphasensystem	107
9.4.3. Zusammenfassung	108
IV. Diskussion und Ausblick	109
10. Diskussion und Ausblick	111
10.1. Homogene Reaktionsmedien	111
10.2. Reaktionen im Zweiphasensystem	113
10.3. Vergleich zwischen einphasiger und zweiphasiger Reaktionsführung	115
11. Zusammenfassung	119
12. Material und Methoden	123
12.1. Geräte	123
12.2. Chemikalien	124
12.3. Aufreinigung der Benzaldehydlyase	124
12.4. Arbeitsvorschriften für das homogene Reaktionssystem	125
12.4.1. Aktivitätsbestimmung (Standardassay)	126
12.4.2. Analytische Batchversuche	126

12.4.3. Repetitive Batch	126
12.4.4. Präparative Batchversuche	127
12.4.5. Kontinuierliche Versuche	128
12.5. Arbeitsvorschriften für das Zweiphasensystem	128
12.5.1. Stabilitätsuntersuchungen	128
12.5.2. Analytischer Batchversuch	128
12.5.3. Repetitive Batch im Emulsionsreaktor	129
12.5.4. Repetitive Batch mit membranunterstütztem Phasenkontakt	129
12.6. Analytik	129
12.6.1. Proteinbestimmung	129
12.6.2. Thermische Massenflussmessung	129
12.6.3. HPLC-Analytik	130
 V. Anhang	 131
A. Modelle für die Simulation	133
A.1. Modell HPP-Bildung im Batch	133
A.2. Modell der Bildung von 2-Hydroxy-1-phenylpropanon im kontinuierlich betriebeenen Rührkessel	134
 Literaturverzeichnis	 135