

# Chemoenzymatische Mehrstufen-Eintopf-Synthesen

Harald Gröger

*Organische Chemie I, Fakultät für Chemie, Universität Bielefeld*

*E-mail: [harald.groeger@uni-bielefeld.de](mailto:harald.groeger@uni-bielefeld.de)*

*Internet: <http://www.uni-bielefeld.de/chemie/arbeitsbereiche/oc1/HG/>*

Mehrstufen-Eintopfverfahren stellen ein attraktives Synthesekonzept zur Verbesserung der Gesamtprozesseffizienz durch Verringerung der benötigten Anzahl an Aufarbeitungs- und Reinigungsschritten dar. Durch Vermeidung solcher Zeit-, Kapazität- und Lösungsmittel-intensiver Verfahrensschritte tragen Mehrstufen-Eintopfverfahren sowohl zu einer deutlich verbesserten Prozessökonomie als auch zu nachhaltigeren Syntheserouten bei. Ein Schlüsselkriterium für Mehrstufen-Eintopfverfahren ist die Kompatibilität der einzelnen Reaktionsschritte miteinander. Entsprechend basieren die meisten der bekannten Mehrstufen-Eintopfverfahren auf entweder chemokatalytischen Mehrstufenreaktionen oder "reinen" biotechnologischen Prozessen wie beispielsweise Fermentationen. Im Gegensatz dazu sind nur wenige erfolgreiche Kombinationen von chemo- und biokatalytischen Reaktionen in Eintopfprozessen bekannt.

In dieser Präsentation werden Strategien für die Kombination von Chemo- und Biokatalysatoren im Hinblick auf die Entwicklung von Mehrstufen-Eintopf-Prozessen im wässrigen Reaktionsmedium vorgestellt. Da Palladium-katalysierte Kupplungsreaktionen von besonderer Bedeutung auf dem Gebiet der Metall-Katalyse sind, ebenso wie enzymatische Reduktionen im Bereich der Biokatalyse, waren wir an der Untersuchung der Kompatibilität dieser beiden Reaktionstypen in Wasser interessiert. Ein Beispiel eines solchen Eintopfverfahrens ist die Synthese von chiralen Biaryl-haltigen Alkoholen durch Kombination einer Suzuki-Kreuzkupplung mit einer nachgeschalteten Enzymkatalysierten Reduktion.[1,2]

Ein weiteres Beispiel für die Verknüpfung von Palladium-Katalyse mit einer Biotransformation stellt eine Eintopfsynthese bestehend aus einer einleitenden Wacker-Oxidation und einer nachgeschalteten enzymatischen Reduktion dar.[3] Kürzlich haben wir zudem über die Kompatibilität einer Ruthenium-katalysierten Metathese-Reaktion mit einer Biotransformation berichtet.[4] Ein weiterer Forschungsfokus gilt der Kombination von Enzym-kompatiblen organokatalytischen Reaktionen mit Biotransformationen zu Mehrstufen-Eintopf-Prozessen. Hierbei zeigte sich das aus einer organokatalytischen Aldolreaktion resultierende Reaktionsgemisch (ohne die Notwendigkeit einer Aufarbeitung des Aldol-Addukts) als kompatibel mit einer direkten anschließenden enzymatischen Reduktion.[5,6]

- [1] E. Burda, W. Hummel, H. Gröger, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 9693; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 9551.
- [2] E. Burda, W. Bauer, W. Hummel, H. Gröger, *ChemCatChem* **2010**, 2, 67.
- [3] I. Schnapperelle, W. Hummel, H. Gröger, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 1073.
- [4] K. Tenbrink, M. Seßler, J. Schatz, H. Gröger, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 2363.
- [5] K. Baer, M. Kraußner, E. Burda, W. Hummel, A. Berkessel, H. Gröger, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 9519; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 9355.
- [6] G. Rulli, N. Duangdee, K. Baer, W. Hummel, A. Berkessel, H. Gröger, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 8092; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 7944.

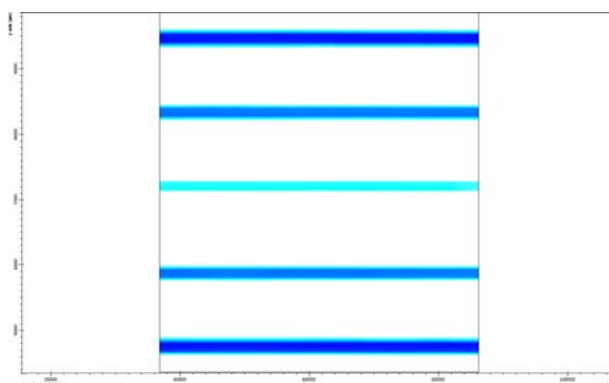
# Enzyme microreactors: An analysis tool for hetero- and homogeneous biocatalysts

*Lutz Hilterhaus, Hamburg University of Technology,  
Institute of Technical Biocatalysis 21073 Hamburg, Germany*

Today the application of reactors in micro scale provides new and promising scientific findings in the fields of chemistry, chemical engineering and biotechnology [1,2]. Besides the low consumption of consumables and the frequently named benefits of the micro scale like small surface-to-volume ratio and enhanced heat and mass transfer e.g., a continuously operated microreactor (plug flow reactor) offers a high potential for automation. Furthermore measurements at steady state conditions lead to increased reproducibility and reliability of the obtained data [3].

Due to the fact that the available and accessible reaction volume is limited in micro reactors, offline monitoring of the reaction progress is difficult in this scale. For that reason a new reactor concept was intended which allows an online analysis with FT-IR transmission measurements directly on the microchip (Figure 1).

With the proposed set-up an automated online screening platform for reaction parameters like temperature or pH or a screening for the most suitable (bio-) catalyst for given substrates is intended. In addition, a high-throughput screening of enzyme mutants is applicable using this technology. Furthermore the



**Fig. 1: Identification of microchannels**

determination of fast (bio-)chemical kinetics is possible due to measurements at steady state conditions, small physical dimensions of the reactor and inline analysis.

## References

- [1] P. L. Urban, D. M. Goodall and N. C. Bruce, Enzymatic Microreactors in Chemical Analysis and Kinetic Studies. *Biotechnology Advances*, 24(1):42-57, 2006.
- [2] R. L. Hartmann and K. F. Jensen, Microchemical Systems for Continuous-Flow Synthesis. *Lab on Chip*, 9(17):2495-2507, 2009.
- [3] J. Fagaschewski, S. Bohne, D. Kaufhold, J. Müller and L. Hilterhaus, Modular Micro Reaction Engineering for Carbonylation Catalyzed by Benzoylformate Decarboxylase, *Green Processing and Synthesis*, 1(4):337-344, 2012.

# **Enzymatisch-chemokatalytische Oxidationskaskaden in der Gasphase**

PD Dr. Steffen Rupp  
Fraunhofer –Institut IGB  
Stuttgart

Aus biogenen gasförmigen oder leichtflüchtigen Verbindungen werden gegenwärtig durch die Kombination und Integration von chemisch-katalytischen mit enzymatischen Prozessen neue effiziente Verfahren zur Gewinnung von energetisch und stofflich nutzbaren Stoffen entwickelt. Als biogener Stoffstrom wird Biogas verwendet. Damit werden erste Schritte zur Entwicklung von Biogas-Bioraffinerie-Prozessen und Synthesegas-Bioraffinerie-Prozessen unternommen. Dabei werden Technologieplattformen entwickelt, die eine effiziente Kopplung chemischer und enzymatischer Reaktionen ermöglichen, um Ressourcen schonende Synthesewege zu Produkten zu ermöglichen, die bisher nur mit hohem Energieaufwand produziert werden können. Dies schließt die gemeinsame Entwicklung und Anwendung von Reaktorkonzepten und Methoden der synthetischen Biologie, zur Enzymoptimierung und Immobilisierung mit ein. Innovationsschritte zur Realisierung der Ziele sind: Effiziente Kopplung chemischer und enzymatischer Reaktionsschritte, Entwicklung neuer Reaktorkonzepte zur gezielten Abtrennung/Kompartimentalisierung der Edukte und Produkte sowie die gezielte räumliche Immobilisierung von Enzymen im Reaktor durch Einbau artifizierbarer aktivierbarer Aminosäuren. Diese Innovationen werden exemplarisch an Prozessen zur Herstellung von Methanol, Methanol und Ameisensäure oder Methylformiat aus Biogas betrachtet, die jeweils eine enzymatisch-chemokatalytische Prozesskette erfordern. Die Enzym-katalytischen Schritte werden im zellfreien System ablaufen, die chemo-katalytischen Schritte werden in der Gasphase durchgeführt. Damit sollen enzymatische Reaktionsketten auf definierten Oberflächen in Reaktoren geschaffen werden, die flexibel an chemische Reaktionsmodule angeschlossen werden können um bisher nicht oder schwer zugängliche Umsetzungen zu ermöglichen.

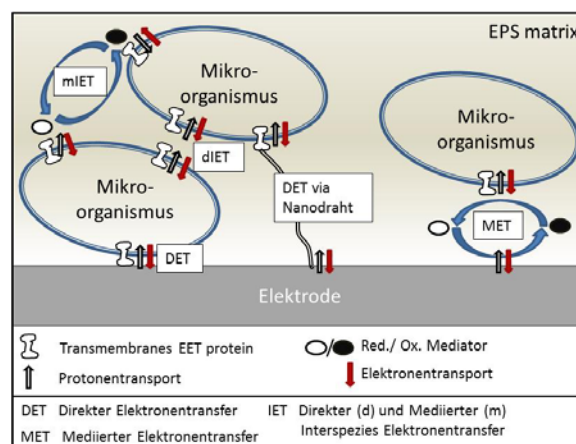
# Elektrisierende Weisse Biotechnologie: Mikrobielle Bioelektrokatalyse & Elektrochemische Fermentationssteuerung

Falk Harnisch

Helmholtz-Zentrum für Umweltforschung – UFZ, Department Umweltmikrobiologie, Arbeitsgruppe Mikrobielle Bioelektrokatalyse & Bioelektrotechnologie, Permoserstr. 15, 04318 Leipzig, Germany, [falk.harnisch@ufz.de](mailto:falk.harnisch@ufz.de)

Die Umwandlung von (überschüssiger) elektrischer Energie, z.B. aus Spitzenlasten der Photovoltaik oder von Windkraftanlagen, in chemische Energieträger und Synthesebausteine ist ein Schlüssel für eine zukünftige, nachhaltige Bioökonomie. In diesem Zusammenhang können mikrobielle bioelektrochemische Systeme (BES) eine Schlüsselrolle einnehmen. Der Urtyp aller BES ist die mikrobielle Brennstoffzelle (MBZ)[1, 2]. In MBZs werden chemische Substanzen, u.a. organische Moleküle und Schadstoffe aus Abwasser, durch Mikroorganismen oxidiert und die frei werdenden Elektronen auf einen festen terminalen Elektronenakzeptor – die Anode der MBZ – übertragen (s. z.B. [3, 4] sowie die Abbildung für eine mechanistische Übersicht). Die Mikroorganismen, oft als mikrobieller Biofilm auf der Elektrode wachsend, ermöglichen so den Ablauf von Reaktionen, welche ohne diese nicht möglich wären und werden deshalb auch als *mikrobielle Bioelektrokatalysatoren* bezeichnet. Innerhalb der letzten Dekade hat sich unser Wissenstand bezüglich dieser mikrobiellen Bioelektrokatalysatoren erheblich verbessert. Im Zuge dessen haben sich auch neue Anwendungsfelder für BES ergeben, welche nun u.a. die Bodensanierung, Meerwasserentsalzung oder auch „Biocomputing“ mit einschließen[5, 6].

Als ein sehr vielversprechendes und zukunftsweisendes Anwendungsfeld hat sich jedoch der Einsatz mikrobieller Bioelektrokatalysatoren für oxidative (d.h. anodische) und reduktive (d.h. kathodische) Prozesse in der Weissen Biotechnologie herauskristallisiert, welche auch als *mikrobielle Bioelektrotechnologie* bezeichnet werden kann. Der Vortrag wird neben der Darstellung der Grundlagen der mikrobiellen Bioelektrotechnologie einen kurzen Einblick in ausgewählte Prozesse geben. Diese reichen von der der mikrobiellen Elektrosynthese bis zur elektrochemischen Fermentationssteuerung.



**Abb.:** Schematische Übersicht über die Extrazellulären Elektronentransfermechanismen.

## Referenzen:

[1] B.E. Logan, B. Hamelers, R. Rozendal, U. Schröder, J. Keller, S. Freguia, P. Aelterman, W. Verstraete, K. Rabaey, *Microbial Fuel Cells: Methodology and Technology*, Environmental Science & Technology, 40 (2006) 5181-5192. [2] K. Rabaey, L. Angenent, U. Schröder, J. Keller, *Bioelectrochemical Systems: From Extracellular Electron Transfer to Biotechnological Application*, in: P. Lens (Ed.) *Integrated Environmental Technology Series*, IWA Publishing, London, New York, 2010. [3] U. Schröder, *Anodic electron transfer mechanisms in microbial fuel cells and their energy efficiency*, Physical chemistry chemical physics : PCCP, 9 (2007) 2619-2629. [4] M. Rosenbaum, F. Aulenta, M. Villano, L.T. Angenent, *Cathodes as electron donors for microbial metabolism: Which extracellular electron transfer mechanisms are involved?*, Bioresource Technology, 102 (2011) 324-333. [5] F. Harnisch, U. Schröder, *From MFC to MXC: chemical and biological cathodes and their potential for microbial bioelectrochemical systems*, Chemical Society reviews, 39 (2010) 4433-4448. [6] K. Rabaey, R.A. Rozendal, *Microbial electrosynthesis - revisiting the electrical route for microbial production*, Nature reviews. Microbiology, 8 (2010) 706-716.

## MCSGP- Eine hocheffiziente Mehrsäulentechnik im Bereich der Biochromatographie

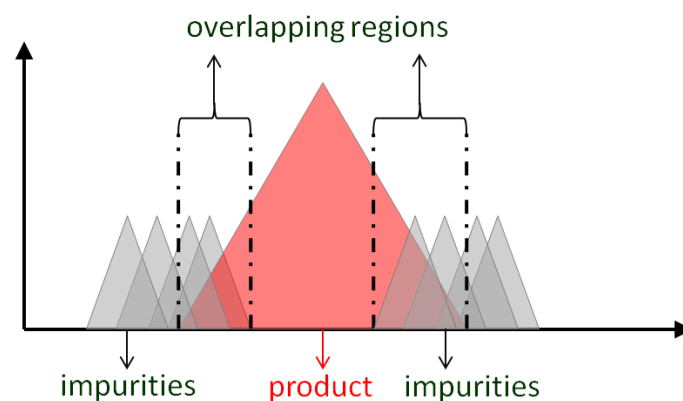
F. Sander, M. Lübbert, wissenschaftliche Gerätebau Dr. Ing. Herbert Knauer GmbH, Berlin,

Thomas Müller-Späth, Chromacon AG, Zürich.

Das Hauptziel präparativer Chromatographieprozesse ist es, die gewünschte Aufreinigung mit maximalem Durchsatz und Effizienz durchzuführen, um die Zielkomponente mit maximaler Reinheit bei gleichzeitig minimalem Zeitaufwand zu isolieren. Kontinuierliche Mehrsäulenprozesse sind hierbei häufig um einiges effizienter als herkömmliche Batch-Prozesse.

In diesem Vortrag soll daher ein neuartiges Verfahren für die chromatographische Aufreinigung von Biomolekülen vorgestellt werden, das s.g. *Multicolumn Countercurrent Solvent Gradient Purification* (MCSGP)-Prinzip.

Häufig findet man in der präparativen Biochromatographie das Problem, dass die abzutrennenden Verunreinigungen ähnliche Retentionszeiten auf der verwendeten Säule aufweisen wie die Zielkomponente. Die Folge ist, dass man bei Verwendung herkömmlicher Batch-Chromatographie Überlappungen des Produktpeaks mit den Peaks der Verunreinigungen findet.



Diese Überlappungen führen dazu, dass es nicht möglich ist die Zielkomponente in hoher Reinheit und Ausbeute zu finden, sondern stets zwischen Reinheit oder Ausbeute gewählt werden muss. Bei Verwendung des MCSGP-Prinzips, können auch solch schwierigen Aufreinigungen ohne Verlust an Reinheit oder Ausbeute durchgeführt werden. Aufreinigungen nach dem MCSGP-Prinzip sind daher um einiges effizienter als herkömmliche Batch-Verfahren. Reinheiten und Ausbeuten können um bis zu 50% gesteigert werden, der Durchsatz um das 10-fache erhöht und der Pufferverbrauch um bis zu 70% gesenkt werden.

In dem Vortrag wird das MCSGP-Prinzip vorgestellt, es werden verschiedene Applikationsbeispiele für die Aufreinigung komplexer Proteingemische gezeigt und die Vorteile gegenüber herkömmlicher Batch-Chromatographie diskutiert.